

Aus dem
Deutschen Herzzentrum Berlin
Klinik für Angeborene Herzfehler/Kinderkardiologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. med. Felix Berger

Habilitationsschrift

Moderne Prinzipien in der Therapie und Überwachung bei Patienten mit univentrikulärer Anatomie. Analyse von Risikofaktoren für den frühen und späten postoperativen Verlauf

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Kinderkardiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Stanislav Ovrutskiy

Geboren am 27.06.1967 in Sankt Petersburg

Eingereicht: im Januar 2013

Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Sven Dittrich

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Oliver Kretschmar

Inhaltsverzeichnis

Terminologie und Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	6
1.1. Univentrikuläre Anatomie.....	6
1.2. Chirurgisches Therapieprinzip	8
1.3. Geschichtliche Entwicklung der Kreislauftrennung.....	8
1.4. Chirurgische Experimente im 20. Jahrhundert.....	9
1.5. Weitere Entwicklung von chirurgischen Techniken in der modernen Ära der Kardiochirurgie	10
1.6. Weitere chirurgische Entwicklung und Definition der optimalen Voraussetzungen	11
1.7. Extrakardiale Fontan-Operation	12
1.8. Risikofaktoren der Fontan-Operation.....	14
1.8.1. Einschlusskriterien	15
1.8.2. Pulmonalarterieller Druck, Pulmonalarterienindizes und pulmonalarterieller Widerstand als wichtigste Voraussager des Fontankreislaufs.....	16
1.8.3. Patientenalter	17
1.9. Aktueller Forschungsstand und Therapie am Deutschen Herzzentrum Berlin	18
1.10. Langzeitüberwachung und Langzeitprognose	18
2. Zielsetzungen	20
3. Verwaltung und Auswertung der wissenschaftlichen Daten.....	21
4. Eigene Arbeiten.....	22
4.1. Moderne chirurgische Lösung für die Kreislauftrennung. Auswahlkriterien. Frühe Ergebnisse	22
4.1.1. Improved early postoperative outcome for extracardiac Fontan operation without cardiopulmonary bypass: single center experience	22
4.1.2. Optimal conduit size for extracardiac Fontan operation	30
4.2. Mittelfristige Ergebnisse nach Fontan-Operation. Risikofaktoren.....	37
4.2.1. Comparison of somatic development and status of conduit after extracardiac Fontan operation in young and older children	37
4.2.2. Paralysis of the phrenic nerve as a risk factor for suboptimal Fontan hemodynamics.....	45
4.3. Arrhythmien. Die häufigste Komplikation im Mittel- und Langzeitverlauf	52

4.3.1. Preliminary analysis of arrhythmias after the Fontan operation with extracardiac conduit compared with intra-atrial lateral tunnel	52
4.4. Erwachsener Patient nach Fontan Operation.....	57
4.4.1. Early and medium-term results after modified Fontan operation in adults.....	57
4.5. Limitierende Faktoren und therapeutische Optionen im Langzeitverlauf.....	65
4.5.1. Dilatation and stenting of the Fontan pathway: impact of the stenosis treatment on chronic ascites	65
4.5.2. Absence of pulmonary artery growth after Fontan operation and its possible impact on late outcome	72
4.6. Spiroergometrie – die einfachste Methode der kardiopulmonalen Überwachung	81
4.6.1. Long-term cardiopulmonary exercise capacity after modified Fontan operation ..	81
4.7. Magnetresonanztomographie als sensibelste Überwachungsmethodik des Fontanflusses im Langzeitverlauf	88
4.7.1. Caval flow reflects Fontan hemodynamics: Quantification by Magnetic Resonance Imaging.....	88
5. Diskussion	95
5.1. Moderne chirurgische Lösung für die Kreislauftrennung. Auswahlkriterien. Frühe Ergebnisse	95
5.1.1. Improved early postoperative outcome for extracardiac Fontan operation without cardiopulmonary bypass: single center experience	95
5.1.2. Optimal conduit size for extracardiac Fontan operation	97
5.2. Mittelfristige Ergebnisse nach Fontan-Operation. Risikofaktoren.....	98
5.2.1. Comparison of somatic development and status of conduit after extracardiac Fontan operation in young and older children	98
5.2.2. Paralysis of the phrenic nerve as a risk factor for suboptimal Fontan hemodynamics.....	98
5.3. Arrhythmien. Die häufigste Komplikation im Mittel- und Langzeitverlauf	99
5.3.1 Preliminary analysis of arrhythmias after the Fontan operation with extracardiac conduit compared with intra-atrial lateral tunnel	99
5.4. Der erwachsene Patient	101
5.4.1. Early and medium-term results after modified Fontan operation in adults.....	101
5.5. Limitierende Faktoren und therapeutische Optionen im Langzeitverlauf.....	102
5.5.1. Dilatation and stenting of the Fontan pathway: impact of the stenosis treatment on chronic ascites	102

5.5.2. Absence of pulmonary artery growth after Fontan operation and its possible impact on late outcome	102
5.6. Spiroergometrie – die einfachste Methode der kardiopulmonaler Überwachung.....	104
5.6.1. Long-term cardiopulmonary exercise capacity after modified Fontan operation	104
5.7. Magnetresonanz als sensibelste Überwachungsmethodik des Fontanflusses im Langzeitverlauf.....	105
5.7.1. Caval flow reflects Fontan hemodynamics: Quantification by Magnetic Resonance Imaging.....	105
6. Schlussfolgerungen und Ausblick.....	106
6.1. Optimierung der Auswahlkriterien von chirurgischen Techniken und frühen postoperativen Therapieprinzipien	106
6.2. Optimierung von Langzeitbeobachtung und Langzeittherapie	106
7. Literaturverzeichnis.....	108
8. Abbildungsverzeichnis.....	119
9. Danksagung.....	120
9. Eidesstattliche Versicherung.....	122

Terminologie und Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
ECFO	Fontan-Operation mit extrakardialem Konduit
LTFO	Fontan-Operation mit lateralem Tunnel
BCPS	bidirektionaler kavopulmonaler Shunt
PAI	Pulmonalarterienindex
EDP	enddiastolischer Druck
PAP	Pulmonalarteriendruck
VCI	Vena cava inferior
VCS	Vena cava superior
LPA	linke Pulmonalarterie
RPA	rechte Pulmonalarterie
AV	atrioventrikulär
PTFE	Polytetrafluorethylen
MRT	Magnetresonanztomographie
O ₂	Sauerstoff
HZV	Herzzeitvolumen
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
HLM	Herz-Lungen-Maschine

1. Einleitung

1.1. Univentrikuläre Anatomie

Die Inzidenz von angeborenen Herzfehlern beträgt ca. 1/100. In Zahlen bedeutet dies, dass in Deutschland jährlich ca. 6000 Kinder mit angeborenen Fehlbildungen am Herzen zur Welt kommen. Obwohl sich komplexe zyanotische und biventrikuläre nicht korrigierbare Herzfehler auf nur ca. 5–7 % davon beziffern, liegt der jährliche Zuwachs von Patienten mit

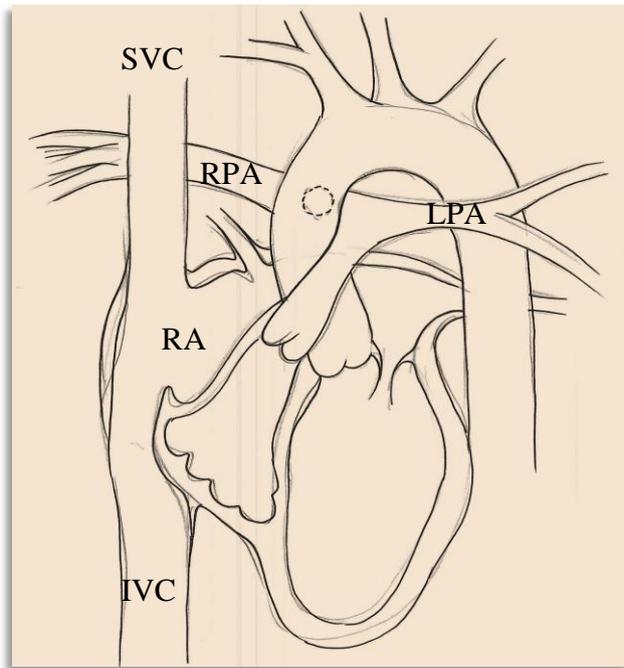
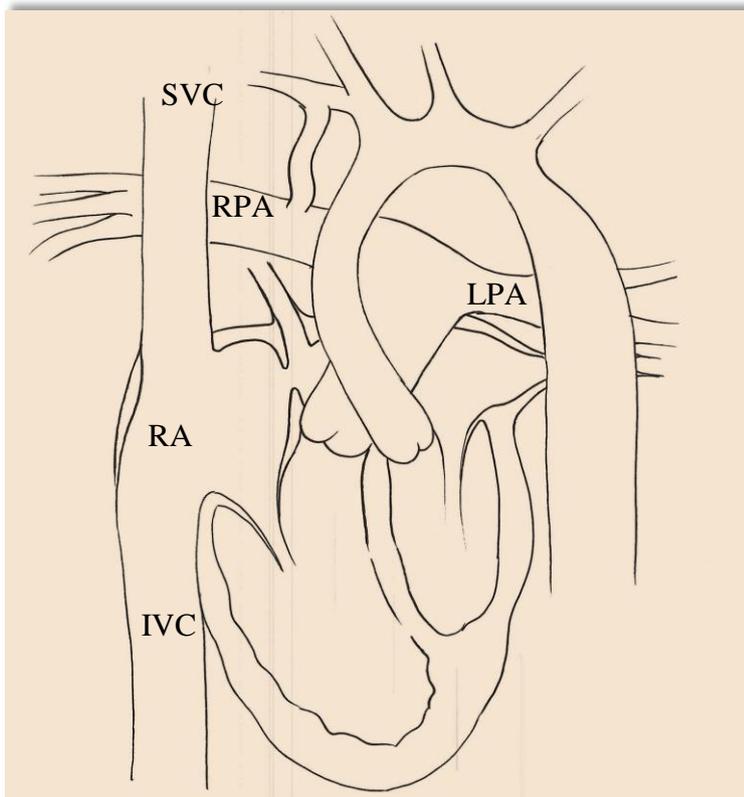


Abbildung 1: Trikuspidalatresie LPA = li. Pulmonalarterie; RPA = re. Pulmonalarterie; RA = Rechter Vorhof; VCI = untere Hohlvene; VCS = obere Hohlvene.

diesem komplexen Krankheitsbild bei ca. 300. Die häufigste und dabei günstigste Anatomie ist die Trikuspidalatresie mit rechtsventrikulärer Hypoplasie und einem systemischen Ventrikel von linksventrikulärer Morphologie (Abbildung 1). Die unterschiedliche Anatomie und Morphologie des univentrikulären Herzens reicht von verschiedenen Varianten und Kombinationen von Ventrikel-, Klappen- und Gefäßanomalien bis zum hypoplastischen Linksherzsyndroms mit Mitralklappen- und Aortenklappenatresie und linksventrikulärer Hypoplasie und einem systemischen Ventrikel von rechtsventrikulärer Morphologie (Abbildung 2). Entsprechend der vielfältigen anatomischen und morphologischen Palette sind die Prognosen und Therapieprinzipien unterschiedlich. Gleich ist für alle Patienten die Unmöglichkeit einer biventrikulären Korrektur des Herzfehlers, einhergehend mit der Notwendigkeit von mehreren gestuften chirurgischen Palliationen und Transkatheterinterventionen sowie einer eingeschränkten Lebensqualität und Lebenserwartung. Das Ziel der Behandlung liegt in der frühen Beseitigung der Zyanose, der Entlastung des Univentrakels und der Optimierung der Langzeitprognose.

Abbildung 2: Hypoplastisches Linksherzsyndrom



LPA = li. Pulmonalarterie; RPA = re. Pulmonalarterie; RA = Rechter Vorhof; VCI = untere Hohlvene; VCS = obere Hohlvene.

Abbildung 3: Erstbeschreibung eines Rechtsherzbypasses.

17082. By-passing the Right Ventricle.*

S. RODBARD AND D. WAGNER. (Introduced by L. N. Katz.)

From the Cardiovascular Department,† Medical Research Institute, and Department of Surgery, Michael Reese Hospital, Chicago, Ill.

Summary. 1. An anastomosis was made between the right atrial appendage and the main pulmonary artery.

2. In acute experiments, the venous pressure was demonstrated to drive venous return through the lungs without benefit of the pumping action of the right ventricle.

3. In chronic experiments, the anastomosis acts similarly to a tricuspid insufficiency. No deleterious effects were seen in the course of two months observations on such dogs.

Received March 29, 1949. P.S.E.B.M., 1949, 71.

1.2. Chirurgisches Therapieprinzip

Die entscheidenden Probleme der univentrikulären Physiologie sind die intrakardiale Mischzyanose, bei der sich systemvenöses und pulmonalvenöses Blut vermischen, sowie die Überbelastung des Ventrikels, da gleichzeitig der systemische und pulmonale Kreislauf von einem singulären Ventrikel gepumpt wird. Ohne chirurgische Therapie ist ein kurzfristiges Überleben häufig unmöglich, die Langzeitüberlebenschance gering und die Gesamtprognose insgesamt sehr schlecht [1, 2, 3, 4, 5]. Wegen der unausgeglichenen Ventrikelanatomie ist eine biventrikuläre Korrektur nicht möglich, daher wird die Kreislauftrennung als chirurgische Palliation angewandt, indem das venöse Blut in die Lungenstrombahn umgeleitet wird. Eigentlich widerspricht das Prinzip eines passiven Lungendurchflusses der natürlichen Physiologie des menschlichen Kreislaufs. Trotz dieses Widerspruchs wurden weltweit, nach mehr als 40 Jahren chirurgischer Behandlung des Univentrikels, in unterschiedlichen kardiochirurgischen Zentren mehrere Tausend Patienten erfolgreich palliiert [6, 7, 8, 9, 10, 11].

1.3. Geschichtliche Entwicklung der Kreislauftrennung

Das Prinzip der univentrikulären Physiologie in der modernen Kardiochirurgie und die Therapie von komplexen zyanotischen Vitien ist das Ergebnis einer jahrhundertelangen Medizinforschung und den Überlegungen und revolutionären Ideen vieler Wissenschaftler und Ärzte zu verdanken. Der in den letzten 4 Dekaden unglaublich schnellen Entwicklung der chirurgischen Therapie ging ein längerer Zeitraum voraus, in dem die Grundlagen dafür sorgfältig vorbereitet wurden.

Bereits 1628 beschrieb William Harvey [12, 13] in seinem Meisterwerk „De Motu Cordis“ nicht nur die Pumpfunktion des rechten Ventrikels, sondern auch die zusätzliche Saug- und Pumpfunktion der Lunge. Im 19. Jahrhundert entwickelte Magendie [14] die Vorstellung eines dualen Prinzips der pulmonalen Zirkulation weiter. Er meinte, dass die Ausdehnung der Lunge den gleichzeitigen Zufluss des Blutes und des Sauerstoffes in die Lunge erlaubt (1842). Experimente von Lichtheim (1876) und d'Arsonval (1877) belegten die Richtigkeit dieser Ideen [15, 16]. Das duale Prinzip wurde dafür genutzt, beide Mechanismen getrennt voneinander zu betrachten. Daraus wurde das Postulat einer Lungendurchblutung ohne entscheidende Unterstützung des rechten Ventrikels erarbeitet.

1.4. Chirurgische Experimente im 20. Jahrhundert

Bis ins 20. Jahrhundert wurde die Unentbehrlichkeit des rechten Ventrikels für den suffizienten Kreislauf nicht angezweifelt. 1948 gelang es Rodbard erstmalig, in einem Tierexperiment einen Bypass um den rechten Ventrikel zu legen, indem bei einem Kaninchen das Herzohr an die ligierte Pulmonalarterie anastomosiert wurde [13, 17] (Abbildung 3). Die weitere chirurgische Entwicklung lieferte den Beweis, dass eine suffiziente Pulmonalzirkulation ohne Pumpfunktion des rechten Ventrikels möglich ist [18, 19] und wurde so zur praktischen Grundlage für die Operation mit Kreislauftrennung bei Patienten mit funktionell univentrikulärem Herzen.

1950 berichteten Carlon und Mitarbeiter [20] über eine Anastomose zwischen der oberen Hohlvene und der rechten Pulmonalarterie, der so genannten kavopulmonalen Anastomose. Die Methode wurde in unabhängigen Gruppen in den USA [21, 22] und in der Sowjetunion [23, 24] experimentell und klinisch weiterentwickelt. Den ersten erfolgreichen klinischen Fall einer kavopulmonalen Verbindung stellte Meshalkin 1956 in der chirurgischen Literatur vor [24]. 1958 berichtete auch Glenn über den klinischen Fall einer Anastomose zwischen der oberen Hohlvene und der rechten Pulmonalarterie. Nach ihm wurde dann diese chirurgische Option benannt, die seitdem häufig als Glenn-Operation bezeichnet wird [21, 25]. 1966 ermöglichten die Experimente von Haller und Kollegen [26] mit End-zur-Seite-Anastomosierung der Vena cava superior mit der rechten Pulmonalarterie die Einführung des bidirektionalen kavopulmonalen Shunts (BCPS), zunächst als endgültige Behandlung, später als Vorbereitung für die Fontan-Operation [27, 28, 29]. Vervollständigt wurde die operative Prozedur des Rechtsherzbypasses 1967 durch Fontan und Mitarbeiter [30], die bei einem 7-jährigen Patienten mit Trikuspidalatresie die untere Hohlvene an die linke Pulmonalarterie anschlossen), seitdem als Fontan-Operation bezeichnet (Abbildung 4).

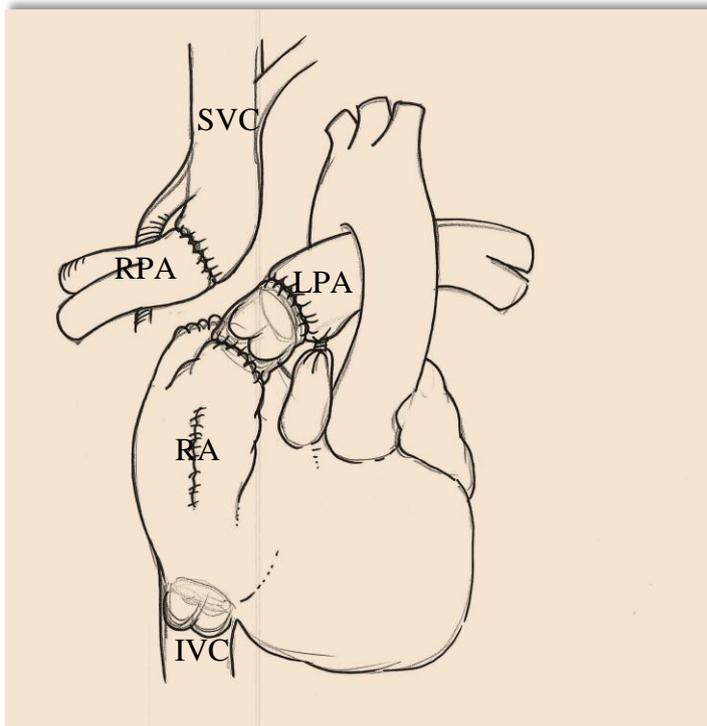


Abbildung 4: Originale Fontan-Operation

Originale Fontan-Operation für die Palliation der Trikuspidalatresie: Anastomose zwischen dem rechten Vorhof (RA) und dem proximalen Ende der rechten Pulmonalarterie (RPA). SVC = obere Hohlvene; IVC = untere Hohlvene (Modifiziert nach Fontan F., Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia)

1.5. Weitere Entwicklung von chirurgischen Techniken in der modernen Ära der Kardiochirurgie

Diese Methode der Kreislaufftrennung wurde im weiteren Verlauf für die chirurgische Behandlung von verschiedenen komplexen Herzfehlern bis hin zum hypoplastischen Linksherzsyndrom (HLHS) angenommen. Damit wurde bei Kindern mit univentrikulärer Anatomie und Physiologie eine endgültige chirurgische Strategie entwickelt, deren Zweck die Beseitigung der Zyanose und die Volumenentlastung des singulären (einkammerigen) Ventrikels ist. Durch die Fontan-Operation wird die vollständige Kreislaufftrennung erreicht, indem das venöse Blut direkt in die Pulmonalarterien umgeleitet wird, passiv und ohne Pumpfunktion eines zwischengeschalteten rechten (bzw. des subpulmonalen) Ventrikels. Seitdem wurden in den mehr als 40 vergangenen Jahren in verschiedenen renommierten chirurgischen Zentren weltweit therapeutische Prinzipien und chirurgische Techniken untersucht, modifiziert und verbessert, um optimale Ergebnisse in der Behandlung von Patienten mit den komplexesten Anatomien zu erreichen. Die Entwicklung der chirurgischen

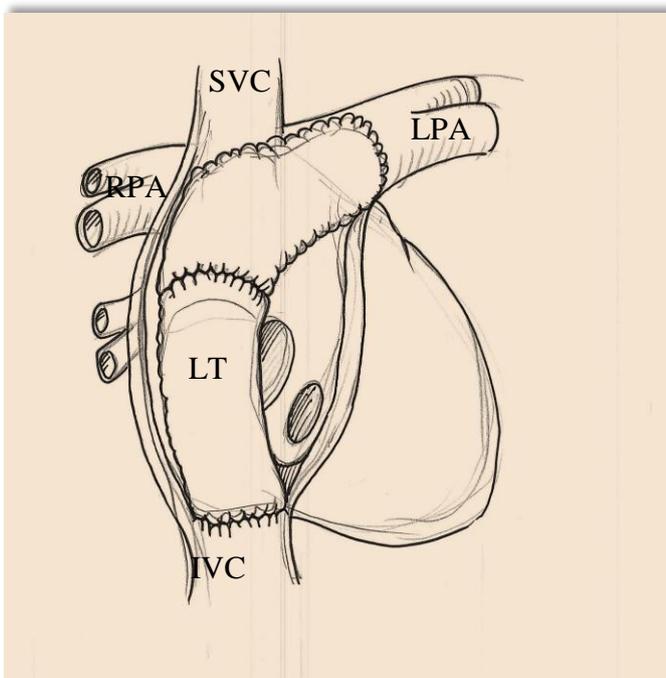
Behandlung von diesen früher nicht korrigierbaren Herzfehlern wurde von mehreren Autoren verfolgt und beschrieben [7, 13, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37].

Zur Verbesserung der postoperativen Ergebnisse wurden verschiedene Modifikationen der ursprünglichen Fontan-Operation vorgeschlagen, z. B. von Kreuzer (1973), Gale (1979) oder Björk (1979) [38, 39, 40], Techniken, Materiale und Methoden wurden entsprechend weiter entwickelt. Allen Methoden gemeinsam waren dabei die Verwendung der Herz-Lungen-Maschine und der Kardioplegie sowie eine ausgiebige intrakardiale Chirurgie.

1.6. Weitere chirurgische Entwicklung und Definition der optimalen Voraussetzungen

Puga und Mitarbeiter [41] beschrieben 1987 die totale kavopulmonale klappenlose Anastomose unter Verwendung eines lateralen intraatrialen Baffles für die Verbindung zwischen der unteren und oberen Hohlvene. Eine ähnlich modifizierte Fontan-Operation wurde nach experimentellen Versuchen von de Leval und Mitarbeitern [34] als totale kavopulmonale Konnektion mit intraatrialem Tunnel aus einem Flicken und lateraler Vorhofwand eingeführt (Abbildung 5).

Durch diese Techniken sollten die postoperativen Arrhythmien reduziert, die intraatrialen Turbulenzen und das Thrombosepotential vermindert und die hämodynamischen Verhältnisse



verbessert werden [34]. Obwohl verschiedene Nachteile (Notwendigkeit von Kardioplegie, Atriotomie und intraatriale Nahtlinien) im Verlauf kritisiert wurden, wird diese Methodik in einigen kardiochirurgischen Zentren bis heute angewandt. Die Suche nach anderen, schonenden chirurgischen Methoden wurde parallel fortgesetzt, um den myokardialen Schaden des Univentrikels minimieren und das Arrhythmienpotential reduzieren zu können.

Abbildung 5: Fontan-Operation mit intraatrialem lateralem Tunnel (LT): Intraatriale Anastomose zwischen der unteren (IVC) und oberen (SVC) Hohlvene. ASD = Vorhofseptumdefekt; RPA = rechte Pulmonalarterie; LPA = linke Pulmonalarterie

Ein anderer Ansatzpunkt der chirurgischen Modellierung war die Suche nach dem optimalen Flussprofil im Fontan-Konduit ohne Energieverlust, Turbulenzen oder Thrombopotentiale [42, 43].

1.7. Extrakardiale Fontan-Operation

Erste Überlegungen zur Umgehung der beschriebenen Problematik setzten sich mit der Durchführung eines extrakardialen Rechtsherzbypasses auseinander. Nach klinisch zunächst nicht erfolgreichen Versuchen [44, 45] berichteten 1990 Marceletti und Mitarbeiter [46] über die erfolgreiche klinische Durchführung einer extrakardialen Modifikation der Fontan-Operation (ECFO) (Abbildungen 6).

Für das operative Verfahren aller bisherigen Modifikationen waren die Kardioplegie und die Verwendung der Herz-Lungen-Maschine unumgänglich. Die nun eingeführte ECFO bedeutete eine Operation außerhalb des Herzens, erlaubte eine optimale Form der kavopulmonalen Konnektion durch Verwendung einer röhrenförmigen Gefäßprothese und schien somit, zumindest theoretisch, Vorteile gegenüber anderen Modifikationen der Fontan-Operation zu haben [36, 37, 47, 48, 49, 50].

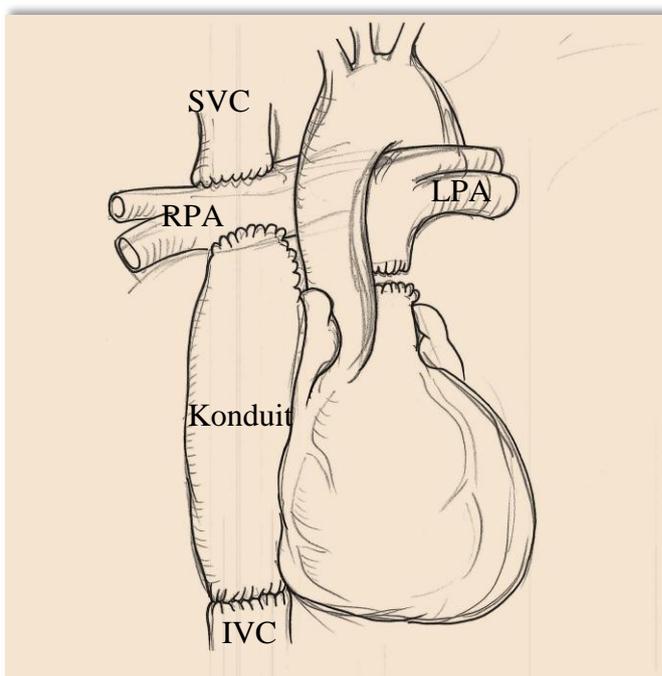


Abbildung 6: Extrakardiale Fontan-Operation

LPA = li. Pulmonalarterie; RPA = re. Pulmonalarterie; PA = Pulmonalarterie; VCI = untere Hohlvene; VCS = obere Hohlvene.

Die Vermeidung von Vorhofnaht, Kardioplegie und Hypothermie sollte das Risiko von Dysrhythmien und myokardialer Dysfunktion vermindern und zusammen mit dem erwarteten optimalen laminaren Fluss im extrakardialen runden Konduit eine bessere sowohl frühe als auch späte postoperative Hämodynamik gewährleisten. Initial wurde die Anlage der kavopulmonalen Verbindung mit Kreislaufstillstand durchgeführt und als Material ein Dacron-Konduit verwendet. Heutzutage wird die ECFO in ihrer modernen Modifikation unter Verwendung eines Goretex®-Graft (geringeres Thrombopotentiale) bei Normothermie und am schlagenden Herzen durchgeführt [47, 48, 49, 52, 53, 54, 55]. In einigen Fällen ist diese Operation sogar ohne Anwendung der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt worden [56, 57, 58, 59].

Die Einführung und Etablierung der extrakardialen Modifikation ohne Kardioplegie und gelegentlich ohne kardiopulmonalen Bypass erlaubte, die intraoperativen Risiken der Fontan-Operation zu reduzieren. Durch die damit einhergehende Reduktion myokardialer und pulmonaler Schädigung ermöglichte sie außerdem einen komplikationsarmen postoperativen Verlauf, mit Reduktion postoperativer Arrhythmien und Pleuraergüssen sowie einer kürzeren Ventilationszeit und besseren ventrikulären Funktion. [36, 37, 49, 53, 60].

1.8. Risikofaktoren der Fontan-Operation

Die ersten Jahre der Beobachtung und Analyse seit der Einführung der kreislauftrennenden Operationen zeigten ernsthafte Probleme im frühen und späten postoperativen Verlauf.

Nach den zunächst erzielten Erfolgen in der Therapie der Zyanose und Besserung des Zustandes der Patienten traten sowohl im frühen als auch im späten Verlauf verschiedene Komplikationen auf.

Die suboptimale Hämodynamik bezeichnete sich, je nach Modifikation der Fontan-Operation, durch Arrhythmien, Thrombosen, Kollateralenbildung, Pleuraergüsse, Aszites bis hin zu chronischer Eiweißverlust-Enteropathie und chronischem Versagen der Fontan-Zirkulation. Verschiedene Faktoren wie erhöhter Pulmonalarteriendruck und Widerstand, eingeschränkte ventrikuläre Funktion und Insuffizienz der atrioventrikulären Klappen wurden besser erkannt und untersucht und ihre Bedeutung für die erfolgreiche Kreislauftrennung genauer definiert [27, 29, 34, 41, 61, 62]. Dies forderte die Einschränkung der präoperativen Auswahlkriterien für eine Fontan-Operation und die weitere Entwicklung und Bearbeitung von operativen Methoden im Hinblick auf eine Verbesserung der postoperativen Ergebnisse. Bereits 1977 wurden Einschlusskriterien von Choussat und Mitarbeitern erarbeitet [61], die lange Zeit unter dem Begriff "Ten Commandements" die Auswahl der günstigen Patienten bestimmt hatten. Eine Übersicht über die wichtigsten Kriterien ist in Tabelle 1 dargestellt.

Die Entwicklung der Auswahlkriterien verlief parallel zur Modifizierung der operativen Methoden und Erkennung der neuen allgemeinen und spezifischen Komplikationen und Risikofaktoren. Verschiedene Gruppen stellten Anfang der 1990er Jahre neue Kriterien für Hochrisikopatienten für eine Fontan-Operation vor. Einige davon sind in Tabelle 1 dargestellt.

1.8.1. Einschlusskriterien

Tabelle 1

Einschlusskriterien nach Choussat [61]	Ausschlusskriterien 1990–2010
Mittlerer PAP < 15 mmHg	Mittlerer PAP > 18 mmHg [63] Mittlerer PAP ≤ 15 mmHg [64, 65]
PVR < 4 U/m ²	PVR > 2 U/m ² [63]
Normale Ventrikelfunktion	Dysfunktion (EDP>12 mmHg) [63, 65] Linksventrikuläre Hypoplasie [66, 67, 68]
	Distorsion der Pulmonalarterien [63]
Keine Insuffizienz der AV-Klappen	Insuffizienz der AV-Klappen [63, 67]
	Obstruktion im Ausflusstrakt [63]
Alter zwischen 4 und 15 Jahre	Keine Altersbeschränkung [69, 70, 71]
Präoperativer Sinusrhythmus	Präoperativer Sinusrhythmus [72, 73]
Negativer Einfluß des Shuntes	
PA-Stamm/Aorta-Quotient ≥ 0,75	PAI < 250 mm ² /m ² [74] oder < 170 mm ² /m ² [75]
Normale Drainage der Hohlvenen	Komplexe Venenanatomie [63]

Mit der Entwicklung der chirurgischen Techniken sowie den Erfahrungen in Anästhesie und Intensivmedizin konnte der initiale Prozess der Einschränkung von Risikokriterien umgekehrt und mehr komplexe Patienten für die endgültige Kreislauftrennung akzeptiert werden. Die Risikofaktoren wurden erweitert und die Auswahlkriterien gemildert.

1.8.2. Pulmonalarterieller Druck, Pulmonalarterienindizes und pulmonalarterieller Widerstand als wichtigste Voraussager des Fontankreislaufs

Das Grundprinzip des Fontan-Kreislaufs bleibt der passive Fluss aus den Systemvenen in die Pulmonalarterien im Bypass am rechten Ventrikel, gegen die Schwerkraft und den Widerstand der Pulmonalarterien. Eine direkte Widerstandsmessung ist technisch kompliziert und bei einer Abhängigkeit von Flussprofil und Sauerstoffgehalt nicht genau. Ebenso ist die alleinige Druckmessung von verschiedenen Komponenten abhängig, nicht zuletzt vom Volumenstatus des Patienten, und im niedrigen Druckbereich bei einem langsamen venösen Fluss nicht ausreichend präzise für die Entscheidung der Operabilität [76, 77].

Es besteht eine ungenaue Messlage für den PVR bei einer univentrikulärer Physiologie, was besonders problematisch ist, da die gemessenen Parameter von einer sehr hohen Bedeutung sind. Die Variabilität ist stark von der Genauigkeit der Messmethode abhängig und kann somit erhebliche Irritationen in der Beurteilung des pulmonalarteriellen Widerstands und somit der Operabilität der Fontan-Kandidaten verursachen. Eine präpulmonale Stauung und ein schlechter Lungendurchfluss sind die häufigsten Ursachen des Fontan-Versagens sowohl im frühen als auch im späten postoperativen Verlauf. Klinisch erkennbar ist dies durch eine schlechte ventrikuläre Füllung mit Reduktion des Schlag- und Herzzeitvolumens sowie durch die Entwicklung von Leberstauung, Aszites und chronischem Eiweißverlust [78, 79, 80, 81].

Für eine bessere Einschätzung der Entwicklung der Pulmonalarterien und der daraus indirekten Ableitung des pulmonalarteriellen Widerstands wurde im Jahre 1984 von Nakata und Mitarbeitern [74] ein Pulmonalarterienindex (PAI) als Quotient der Fläche der zentralen Pulmonalarterien zur Körperoberfläche eingeführt. Ein Index von $330 \pm 50 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ wurde als normal angenommen, wobei ein $\text{PAI} < 250 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ als Mortalitätsrisiko nach Fontan-Operation bewertet wurde.

Im Verlauf wurden die Indizes für die zentralen Pulmonalarterien neu bewertet, da die chirurgische oder katheterinterventionelle Erweiterung von Stenosen oder Distorsionen zunehmend an therapeutischer Bedeutung gewonnen hatte. Es wurden auch Patienten mit einem $\text{PAI} < 250 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ erfolgreich operiert, wenn eine gute Entwicklung von peripheren Pulmonalarterien durch einen normalen Unterlappenarterienindex nachgewiesen werden konnte [53, 75, 82, 83]. Der Unterlappenarterienindex wurde erfolgreich am Deutschen Herzzentrum Berlin erprobt, und durch eine genaue präoperative Patientenselektion mit konsequenter Vermessung von Pulmonalarterienindizes und Pulmonalarteriendruck konnten stabile Früh- und Langzeitergebnisse erzielt werden [53, 77, 83, 84].

1.8.3. Patientenalter

Der Zeitpunkt einer Fontan-Operation wurde neu überdacht, nachdem sich infolge mehrerer Studien eine frühe Kreislaufftrennung für die frühe Beseitigung einer Zyanose durchgesetzt hatte. Es wurde über erfolgreiche Fontan-Operationen bei Kindern im Alter unter 3 Jahren berichtet und der Schwerpunkt nicht mehr auf das Alter, sondern auf die Gefäßentwicklung und die Körpermaße gelegt [85, 86, 87, 88, 89]. Unabhängig davon sind auch mehrere Arbeiten über eine erfolgreichen Kreislaufftrennung im Erwachsenenalter vorgestellt worden [69, 71]. Dabei wurde gezeigt, dass auch optimal ausgewählte Erwachsene einer Fontan-Operation unterzogen werden können, auch wenn dieses Vorgehen eher aus historischen oder demographischen Gründen eine Ausnahme bleibt. Mavroudis und Mitarbeiter stellten eine sehr große und erfolgreiche Studie mit der so genannten „Konvertierung-Fontan-Operation“ vor, bei der die Patienten mit den alten Modifikationen der Fontan-Operation mit verschiedenen Indikationen (Rhythmusstörungen, suboptimale Hämodynamik) auf die extrakardiale Fontan-Operation „umoperiert“ worden sind [71].

Für einen Eingriff optimal bleibt jedoch nach heutigem Standard das Alter zwischen 2 und 3 Jahren mit einem üblichen Körpergewicht von ca. 10–14 kg. Dabei zeigen die entscheidenden Gefäße (Systemvenen und Pulmonalarterien) eine ausreichende Entwicklung. Trotz dieser Akzeptanz und der nachgewiesenen frühen Beseitigung der Zyanose wird eine mögliche Limitation der Dauer der optimalen Fontan-Zirkulation in Kauf genommen. Der pulsatile Fluss als entscheidender Faktor für das Pulmonalarterienwachstum wird nach Komplettierung der Fontan-Zirkulation deutlich reduziert bis eliminiert [90, 91, 92]. Unsere Studie hat gezeigt, dass das Wachstum der Pulmonalarterien nach Fontan-Operation deutlich zurückbleibt [77]. Negative Auswirkungen zeigten sich auch beim Herzzeitvolumen, das entsprechend dem Körperwachstum mit der Zeit ansteigen sollte und das Wachstum der Gefäße stimuliert. Es wurde jedoch gezeigt, dass das Herzzeitvolumen im Rahmen der Fontan-Zirkulation durch eine Abnahme der Herzleistung, einen Kollateralenfluss oder eine präpulmonale Stauung mit der Zeit sogar abfallen kann [91, 92].

Andererseits wird eine langwierige Zyanose die Lebenserwartung der univentrikulären Patienten aufgrund von Myokardfibrose, Nephropathie, vermindertem Knochenwachstum u.a. limitieren, insofern sollte ein zyanosefreier Kreislauf mit entlastetem Ventrikel als optimales Vorgehen bereits im frühen Kindesalter erzielt werden. Im Wissen um eine gegenüber der normalen Lebenserwartung zeitlich limitierten Fontan-Hämodynamik wird bei Kindern von Kleinkindesalter an alles darangesetzt, um eine optimale Lebensqualität und somit eine verbesserte Lebenserwartung zu erreichen.

1.9. Aktueller Forschungsstand und Therapie am Deutschen Herzzentrum Berlin

Alle diese Innovationen wurden in mehreren Studien parallel zur weltweiten Entwicklung auch am Deutschen Herzzentrum Berlin mitentwickelt und verfolgt. Im Jahre 1995 wurde die extrakardiale Modifikation der Fontan-Operation eingeführt und wird seit 1997 als einzige Modifikation für die chirurgische Behandlung von Patienten verwendet, bei denen eine biventrikuläre Korrektur nicht möglich ist. Während der Entwicklung von Behandlungsmethoden und der dabei gesammelten Erfahrungen wurden auch die Ausschlusskriterien und Risikofaktoren sowohl für den frühen als auch für den langfristigen Verlauf nach Fontan-Operation überprüft und aktualisiert.

Durch erweiterte chirurgische, interventionelle und intensivmedizinische Erfahrungen und Erkenntnisse wurden zunehmend Patienten mit sehr komplexer Anatomie (z.B. hypoplastisches Linksherzsyndrom) zur Behandlung nach dem Fontan-Prinzip akzeptiert [34, 46, 65]. Gleichzeitig wurden jedoch die Auswahlkriterien verfeinert und verschärft. Somit wurden die ursprünglichen "Ten Commandements" von Choussat auf "Two Commandements" reduziert und die entscheidenden Auswahlkriterien, nämlich pulmonalarterieller Widerstand und Funktion des singulären Ventrikels, festgelegt [65]. Dementsprechend werden die Behandlungsstrategien bereits von Geburt an und bis zur Fontan-Operation gewählt, um diese beiden Faktoren zu optimieren. Die Selektion ist zu einem aktiven Behandlungsprozess geworden. Diese Optimierung von Behandlungsstrategien hat dazu geführt, dass bei der Mehrheit der Kinder mit komplexen, anatomisch nicht korrigierbaren zyanotischen Herzfehlern die Zyanose bereits im frühen Kindesalter beseitigt und die Volumenbelastung des Ventrikels verringert werden konnte. Idealerweise, bei optimalen Voraussetzungen und korrekten Auswahlkriterien, werden die chirurgischen Stufen der Kreislaufftrennung bis zum Alter von 2–4 Jahren abgeschlossen, und die Mehrheit dieser Patienten erreicht das Erwachsenenalter. Dadurch entwickelt sich eine immer weiter wachsende Gruppe von erwachsenen Patienten mit sehr komplexer Anatomie und demzufolge sehr speziellen Behandlungsprinzipien.

1.10. Langzeitüberwachung und Langzeitprognose

Das Prinzip des Fontan-Kreislaufs bleibt trotzdem unphysiologisch, bei dem mit einer normalen Lebenserwartung der Patienten nicht zwingend zu rechnen ist [1]. Die Erhöhung des pulmonalarteriellen Widerstands und die Verschlechterung der systolischen und der diastolischen Funktion des Univentrikels sind die entscheidenden limitierenden Faktoren der Fontan-Zirkulation im Langzeitverlauf [65]. Dies bedeutet, dass jenseits des frühen

postoperativen Erfolgs die engmaschige Überwachung der Patienten mit verschiedenen nicht invasiven (Echokardiographie, Magnetresonanztomographie, Spiroergometrie) und invasiven (Herzkatheter) Methoden begonnen werden muss, damit notwendige Therapien rechtzeitig eingeleitet werden können und somit die stabile Hämodynamik möglichst lange erhalten bleibt. Behandlungsbedürftige Langzeitprobleme sind chronische Herzinsuffizienz mit Reduktion des Herzzeitvolumens, einhergehend mit chronisch abnehmender Belastbarkeit, Herzrhythmusstörungen, Erhöhung des pulmonalarteriellen Widerstands mit präpulmonaler Stauung und infolgedessen chronischen Pleuraergüssen, Aszites und Eiweißverlustsyndrom. In der modernen Ära wird auf eine möglichst lange komplikationsfreie Fontan-Zirkulation gehofft. Es wurden zwar Einzelfälle von Fontan-Patienten jenseits der fünften Lebensdekade berichtet, jedoch liegt die Lebenserwartung der Fontan-Patienten in den bisher veröffentlichten großen Studien bei 30–40 Jahren [1, 6, 8, 69, 71, 87, 93, 94, 95, 96]. Bei einem chronischen Fontan-Versagen wird ggfs. eine Herztransplantation als Ultima Ratio angestrebt [97, 98, 99, 100]. Die zeitliche Limitation der Fontan-Zirkulation bestimmt die Notwendigkeit spezieller Behandlungsstrategien für die heranwachsende Gruppe der mittels Kreislauftrennung palliierten Patienten mit univentrikulärer Physiologie und passiver pulmonaler Durchblutung.

2. Zielsetzungen

Die Ziele der in der Habilitationsschrift vorgelegten wissenschaftlichen Arbeiten waren:

1. Die modernen chirurgischen Methoden der Kreislauftrennung (extrakardiale Fontan-Operation) bei komplexen zyanotischen und nicht korrigierbaren Herzfehlern zu untersuchen und deren Überlegenheit gegenüber den anderen Methoden zu überprüfen,
2. die Auswahlkriterien der modernen Fontan-Operation zu überprüfen und die Risikofaktoren zu definieren,
3. die frühen, mittelfristigen sowie Langzeitergebnisse der Fontan-Operation am Deutschen Herzzentrum Berlin zu untersuchen,
4. die besten Methoden für eine Langzeitüberwachung herauszukristallisieren,
5. einen Überblick über eine neue, sehr spezielle und immer weiter wachsende Patientenpopulation zu verschaffen.

3. Verwaltung und Auswertung der wissenschaftlichen Daten

Die genaue Langzeitbeobachtung und die Datensammlung wurden durch ein intraklinisches Datennetzwerk ermöglicht.

Die retrospektive sowie die prospektive Sammlung der klinischen, hämodynamischen sowie Labordaten erfolgten mit Hilfe der Datenprogramme Kernel, Medfolio und Emtex. Die hämodynamischen Parameter der laufenden Untersuchungen wurden in speziell angefertigten Suchmasken in Filemaker-Kinderkardiologie des Deutschen Herzzentrums Berlin dokumentiert und ausgewertet. Die im Deutschen Herzzentrum Berlin eingeführten und zur Verfügung gestellten Bildgebungsprogramme Xcelera und Jivex erlaubten die exzellente Sammlung von Videodaten und die anatomische Auswertung und Beobachtung von komplexen Herz- und Gefäßanatomien.

Die Daten wurden systematisch mittels Excel gesammelt und mit Hilfe der statistischen Programme SPSS-Statistic (18) ausgewertet.

4. Eigene Arbeiten

4.1. Moderne chirurgische Lösung für die Kreislauftrennung. Auswahlkriterien. Frühe Ergebnisse

4.1.1. *Improved early postoperative outcome for extracardiac Fontan operation without cardiopulmonary bypass: single center experience*

Ovroutski S., Sohn C., Miera O., Peters B., Alexi-Meskishvili V., Hetzer R., Berger F., Hübler M.; *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 Oct 29 [Epub ahead of print].

Die modifizierte extrakardiale Fontan-Operation (ECFO) erlaubt durch ihre schonende Technik, den kardiopulmonalen Bypass (CPB) zu vermeiden und somit die frühen postoperativen Ergebnisse zu verbessern. Um diese Hypothese zu überprüfen analysierten wir unsere Erfahrungen mit Off-Pump-Technik für ECFO.

Von insgesamt im Zeitraum 1995 bis 2011 operierten Patienten wurden ab 2009 17 konsekutive Patienten, bei denen keine intrakardiale Chirurgie notwendig war, ohne Anwendung der Herz-Lungen-Maschine operiert. Das mediane Alter der Patienten lag bei 3,2 Jahren und das Gewicht bei 14,5 kg.

Es wurde zunächst eine nicht fenestrierte PTFE-Graft End-zur-Seite mit der Unterkante der rechten Pulmonalarterie ohne Verwendung von CPB verbunden. Anschließend wurde ein temporärer passiver kardiopulmonaler Bypass von der unteren Hohlvene (IVC) zum Vorhof initiiert und die Anastomose zwischen der IVC und dem PTFE-Graft vervollständigt. Eine vergleichende Analyse des peri- und postoperativen Verlaufs wurde zwischen den mit vs. ohne CPB operierten pädiatrischen Patienten durchgeführt.

In der Off-Pump-Gruppe war keine postoperative Mortalität bei einer Gesamtfrühmortalität von 3% zu verzeichnen. Die gesamte Operationsdauer für die Durchführung der Fontan-Operation konnte durch die Verwendung von Off-Pump-Techniken signifikant reduziert werden (160 vs. 200 min, $p < 0,001$). Der mediane Druck im Fontan-Konduit 24 und 48 Stunden postoperativ war signifikant niedriger bei den Off-Pump-Patienten ($p = 0,002$ bzw. $0,042$). Die Dauer der mechanischen Ventilation (9 vs. 14 h, $p = 0,016$, der Pleuraergüsse (4 vs. 8 Tage, $p < 0,001$) und die Dauer des Intensivaufenthalts (2 vs. 4 Tage, $p = 0,013$) und des stationären Aufenthalts (median 10 vs. 15 Tage, $p < 0,001$) war signifikant kürzer in der Off-Pump-Gruppe. Die Notwendigkeit von Bluttransfusionen konnte durch die Vermeidung des CPB signifikant reduziert werden (14/17 vs. 34/84 Patienten, $p = 0,003$).

Zusammenfassend zeigt sich die extrakardiale Fontan-Operation mit Verwendung der Off-Pump-Technik als etabliertes chirurgisches Verfahren mit im Vergleich zu herkömmlichen chirurgischen Methoden deutlich geringerem Risiko von postoperativen Komplikationen und reduziertem Bedarf an Bluttransfusionen.

Verweis auf die Originalarbeit 1 (Seiten 24 bis 29):

Improved early postoperative outcome for extracardiac Fontan operation without cardiopulmonary bypass: A single-centre experience.

Ovroutski S, Sohn C, Miera O, Peters B, Alexi-Meskishvili V, Hetzer R, Berger F, Hübler M.

European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2013;43(5):952-7.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23111560>

4.1.2. Optimal conduit size for extracardiac Fontan operation

Alexi-Meskishvili V, **Ovroutski S**, Ewert P, Dähnert I, Berger F, Lange PE, Hetzer R.

Eur J Cardiothorac Surg. 2000;18(6):690-5.

Bei der dritten Publikation war ich maßgeblich am Studienkonzept, an der Sammlung und Auswertung der Daten und an deren Niederschrift beteiligt. Wir wollten die Notwendigkeit der Patientenselektion durch Vermessung des Pulmonalarterien durchmessers und -Druckes nachweisen und gleichzeitig die Notwendigkeit einer Anpassung des Durchmessers des extrakardialen Gore Tex-Konduits, mit der eine mögliche Thrombogenität der Kunststoffprothese reduziert wird. Bis zu Beginn unserer Studie waren keine Daten zur optimalen Länge und zum optimalen Durchmesser eines Konduits bekannt. Bei 20 Fontan-Patienten wurde der echte aktuelle Durchmesser der unteren Hohlvene vermessen und mit dem altersbezogenen errechneten Durchmesser der unteren Hohlvene sowie mit dem Durchmesser des ausgewählten Konduits verglichen. Bei 50 anderen, nicht univentrikulären Kindern und erwachsenen Patienten, die einer angiographischen Untersuchung in unserer Klinik unterzogen wurden, wurde der intraperikardiale Abstand zwischen der unteren Hohlvene (IVC) und der Unterkante der rechten Pulmonalarterie (RPA) gemessen. Die Fälle von Konduit-Thrombose wurden genau analysiert. Wir konnten feststellen, dass der aktuelle Durchmesser der unteren Hohlvene stark variiert und weder mit dem erwarteten errechneten Durchmesser noch mit den anthropometrischen Daten korreliert ($r = 0,07-0,23$, $P = 0,32-0,76$). Im Ergebnis korreliert der Abstand RPA-IVC mit der Patientengröße, ist jedoch auch sehr variabel ($r = 0,87$, $P = 0,0001$). Im Alter von 2–4 Jahren und bei einem Körpergewicht von 12–15 kg erreicht der Durchmesser ca. 60–80% der Erwachsenengröße. Die Konduit-Thrombose bei 2 Patienten war auf eine suboptimale Hämodynamik und die Übergröße des Konduits zurückzuführen. Als Schlussfolgerung definierten wir daraus eine Notwendigkeit der Anpassung von Durchmesser und Länge des Konduits an die ermittelten Patientendaten. Ausserdem konnten wir belegen, dass bei Verwendung eines hämodynamisch optimalen Konduits von Erwachsenengröße im Alter von 2–3 Jahren und einem Gewicht von ca. 12–15 kg eine Durchführung der extrakardialen Fontan-Operation durchaus möglich ist. Eine strenge Antikoagulation ist indiziert, um das Thromboserisiko im prothetischen Material zu minimieren.

Verweis auf die Originalarbeit 2 (Seiten 31 bis 36):

Optimal conduit size for extracardiac Fontan operation.

Alexi-Meskishvili V, Ovroutski S, Ewert P, Dähnert I, Berger F, Lange PE, Hetzer R.

European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2000;18(6):690-695.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113677>

4.2. Mittelfristige Ergebnisse nach Fontan-Operation. Risikofaktoren

4.2.1. Comparison of somatic development and status of conduit after extracardiac Fontan operation in young and older children

Ovroutski S, Ewert P, Alexi-Meskishvili V, Stiller B, Nürnberg JH, Abdul-Khaliq H, Hetzer R, Lange PE.

Eur J Cardiothorac Surg. 2004 Dec;26(6):1073-9.

Bei dieser Publikation werteten wir die Daten von Kindern nach extrakardialer Fontanoperation (ECFO) am Deutschen Herzzentrum Berlin aus. Dabei wurden der postoperative Verlauf, die somatische Entwicklung sowie die extrakardialen Gefäßanastomosen (Fontan-Konduits) untersucht. Eine besondere Gewichtung legten wir auf den Vergleich der Ergebnisse der jüngeren (< 4 Jahre) und älteren Kinder. Zwischen November 1995 und Dezember 2002 wurde die ECFO bei 30 Kindern unter 4 Jahren und bei 21 älteren Kindern (4–13 Jahre) durchgeführt. Bei den Kindern unter 4 Jahren wurden keine Mortalität und kein kardiales Versagen i.S. einer dauerhaften postoperativen Katecholaminenzufuhr beobachtet, 2 der älteren Kinder verstarben früh postoperativ. Die bei 27 Kindern durchgeführte postoperative Herzkatheteruntersuchung zeigte keine Stenosen in den Pulmonalarterien oder systemischen Venen. Wegen einer partiellen, jedoch symptomatischen Konduit-Stenose waren eine Reoperation und eine Katheterintervention notwendig. Die Nachbeobachtung verlief median über 5 Jahre und zeigte eine niedrige frühe und mittelfristige Mortalität und Morbidität und eine besonders geringe Inzidenz an postoperativen Arrhythmien. Bei allen Patienten mit präoperativem Sinusrhythmus wurde dieser auch postoperativ nachgewiesen (94%). Während der Nachbeobachtung wurde eine beschleunigte postoperative Gewichts- und Größenzunahme beobachtet, insbesondere bei den im Alter unter 4 Jahren operierten Kindern im Vergleich zu den im späteren Kindesalter operierten (bis auf 50^{ste} vs. 10^{te} Perzentile, $p < 0.05$).

Aus dieser Beobachtungsstudie lässt sich schließen, dass die ECFO bei kleinen Kindern mit einer niedrigen Morbidität und Mortalität durchgeführt werden kann. Bei der Mehrheit der Kinder behielten die prothetischen Implantate trotz Patientenwachstum eine stabile Form ohne Stenosen und Distorsionen bei. Nach der Komplettierung des Fontankreislaufs im frühen Kindesalter wird ein beschleunigtes Aufholwachstum beobachtet.

Verweis auf die Originalarbeit 3 (Seiten 38 bis 44):

Comparison of somatic development and status of conduit after extracardiac Fontan operation in young and older children.

Ovroutski S, Ewert P, Alexi-Meskishvili V, Stiller B, Nürnberg JH, Abdul-Khaliq H, Hetzer R, Lange PE.

European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2004;26(6):1073-1079.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15541965>

4.2.2. Paralysis of the phrenic nerve as a risk factor for suboptimal Fontan hemodynamics

Ovroutski S, Alexi-Meskishvili V, Stiller B, Ewert P, Abdul-Khaliq H, Lemmer J, Lange PE, Hetzer R.; *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27(4):561-5.

Das Grundprinzip der Fontan-Physiologie für einen Univentrikel wird auf dem dualen Prinzip des Pulmonalkreislaufs, (Pumpfunktion des rechten Ventrikels und die Atmung) aufgebaut. Da bei einem Fontan-Kreislauf der rechte Ventrikel fehlt, ist für den passiven Blutfluss eine stabile Atemmechanik von entscheidender Bedeutung. Dementsprechend lässt sich leicht nachvollziehen, dass bei Patienten mit einer Zwerchfellparese und gestörten Atmung keine optimalen Bedingungen für einen passiven venösen Lungendurchfluss bestehen. Um diese Hypothese zu überprüfen, wurde der postoperative Verlauf nach Fontan-Operation zwischen den Patienten mit und ohne Zwerchfellparese verglichen. Wir analysierten den postoperativen Verlauf in 85 konsekutiven Patienten nach einer totalen cavopulmonalen Anastomose, operiert am Deutschen Herzzentrum Berlin zwischen 1992 und 2003. Das mediane Alter lag bei der Operation bei 4,3 (1,3–37) Jahren. 25 Patienten erhielten einen lateralen Tunnel und 60 einen extrakardialen Konduit. Bei 50 Patienten wurde eine postoperative Herzkatheteruntersuchung mit Angiographie durchgeführt. Die Diagnose einer Zwerchfellparese erfolgte nach Auswertung von Echokardiographie, Fluoroskopie und Röntgen-Untersuchungen. Eine chirurgische Therapie mittels Zwerchfellraffung erfolgte bei 13 Patienten (4 vor und 9 nach Fontan-OP) in median 2,2 Jahren nach der Diagnose. Die Untersuchung zeigte, dass bei insgesamt 225 Operationen einschließlich der Fontan-Operationen 21 Patienten eine Zwerchfellparese entwickelten. Es konnte kein Unterschied festgestellt werden in der Inzidenz der Komplikation zwischen kleineren Kindern (< 3 Jahre) und älteren Patienten oder zwischen den nach extra- oder intraatrialem Prinzip operierten Patienten. Es zeigte sich auch kein Unterschied in der Dauer der mechanischen Ventilation. Andererseits wirkten sich bei den Patienten mit gestörter Atemmechanik ($p < 0,05$) die anhaltenden Pleuraergüsse und der gesamtstationäre Aufenthalt von länger als 2 Wochen deutlich ungünstig auf das Endergebnis aus, sowohl früh als auch spät postoperativ. Während der medianen Nachbeobachtung von 4,6 (Range: 0,7–11,4) Jahren entwickelten signifikant mehr Patienten mit Zwerchfellparese einen chronischen Aszites als die ohne Parese (8 von 20 vs. 2 von 65; $P < 0.001$). Schlussfolgernd wurde eine deutliche Korrelation zwischen Zwerchfellparese und der Notwendigkeit einer längeren mechanischen Ventilation sowie mit Anzeichen einer suboptimalen Fontan-Hämodynamik (akuter oder chronischer Aszites bis

zum Fontan-Versagen) bestätigt. Daher wird empfohlen, die Zwerchfellparese dringlich chirurgisch zu behandeln. Patienten mit Zwerchfellparese sollten eher als ungünstige Kandidaten für eine Fontan-Operation betrachtet werden.

Verweis auf die Originalarbeit 4 (Seiten 47 bis 51):

Paralysis of the phrenic nerve as a risk factor for suboptimal Fontan hemodynamics.

Ovroutski S, Alexi-Meskishvili V, Stiller B, Ewert P, Abdul-Khaliq H, Lemmer J, Lange PE, Hetzer R.

European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2005;27(4):561-565.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15784351>

4.3. Arrhythmien. Die häufigste Komplikation im Mittel- und Langzeitverlauf

4.3.1. Preliminary analysis of arrhythmias after the Fontan operation with extracardiac conduit compared with intra-atrial lateral tunnel

Ovroutski S, Dähnert I, Alexi-Meskishvili V, Nürnberg JH, Hetzer R, Lange PE.

Thorac Cardiovasc Surg. 2001;49(6):334-7.

In dieser Arbeit wurde die initiale Vergleichsanalyse von Inzidenz neu aufgetretener Rhythmusstörungen nach Fontan-Operation mit lateralem Tunnel versus extrakardialen Konduit durchgeführt. Es wurde davon ausgegangen, dass durch die Vermeidung von Vorhofnahtlinien beim extrakardialen Konduit das Risiko von postoperativen Arrhythmien reduziert wird. Dafür wurden zwei Patientengruppen (23 Patienten mit einem lateralen Tunnel (LTFO) und 24 Patienten mit einem extrakardialen Konduit (ECFO)) vergleichend analysiert. Bei allen Patienten wurden postoperativ ein Standard-EKG sowie ein 24-Stunden-Langzeitmonitoring durchgeführt. Während der Nachbeobachtung bekamen alle Patienten 2 bis 8 (median 3) Standard-EKG/Jahr und 76% ein 24-Stunden-Langzeitmonitoring/Jahr. Verglichen wurden sowohl frühe als auch späte postoperative Rhythmusstörungen. Das mediane Follow Up nach ECFO und LTFO lag bei 2,4 und 4,5 Jahren. Zusammenfassend wurden sowohl im frühen als auch im späten postoperativen Verlauf signifikant weniger Arrhythmien nach der extrakardialen Modifikation beobachtet ($p < 0.05$). Den Sinusrhythmus behielten postoperativ 20 Patienten nach ECFO (91%) im Vergleich zu 11 Patienten nach LTFO (52%) bei ($p < 0,01$). Langzeitergebnisse müssen noch abgewartet werden.

Verweis auf die Originalarbeit 5 (Seiten 53 bis 56):

Preliminary analysis of arrhythmias after the Fontan operation with extracardiac conduit compared with intra-atrial lateral tunnel.

Ovroutski S, Dähnert I, Alexi-Meskishvili V, Nürnberg JH, Hetzer R, Lange PE.

Thoracic and Cardiovascular Surgeon 2001;49(6):334-337.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11745055>

4.4. Erwachsener Patient nach Fontan Operation

4.4.1. *Early and medium-term results after modified Fontan operation in adults*

Ovroutski S, Alexi-Meskishvili V, Ewert P, Nürnberg JH, Hetzer R, Lange PE.

Eur J Cardiothorac Surg. 2003;23(3):311-6.

Die palliative chirurgische Therapie bei univentrikulärer Anatomie wird selten im Erwachsenenalter durchgeführt und die Ergebnisse sind meist suboptimal. Daher wurden in dieser Studie unsere Erfahrungen mit Fontan-Operation bei Erwachsenen analysiert.

Wir untersuchten retrospektiv die Daten von 15 konsekutiven Patienten mit singulärem Ventrikel, zwischen 1992 und 2000 mittels Fontan-Prinzip operiert. Von ihnen hatten 5 bereits im Kindesalter einen aortopulmonalen Shunt erhalten und 2 wurden im Erwachsenenalter mit einem bidirektionalen kavopulmonalen Shunt versorgt.

Präoperativ waren 11 Patienten in NYHA-Klasse III und 4 in NYHA-Klasse II eingestuft. Die entscheidenden präoperativen Auswahlkriterien waren gut entwickelte Pulmonalarterien mit einem Unterlappenarterienindex von $> 120 + 30 \text{ mm}^2/\text{m}^2$, ein pulmonalarterieller Druck $< 18 \text{ mmHg}$ und eine stabile Ventrikelfunktion mit einem enddiastolischen Druck von $< 12 \text{ mmHg}$. Die Fontan-Operation erfolgte mit einem lateralen Tunnel bei 10 und mit einem extrakardialen Konduit bei 5 Patienten. Eine Fenestration von 4–5 mm wurde bei allen Patienten nach Lateral-Tunnel-Fontan-Operation (LTFO) und bei 3 nach extrakardialem Konduit angelegt.

Die Ergebnisse zeigten eine Mortalität von 13% bei einem frühen und einem späten Todesfall. Die mediane Beatmungsdauer lag bei 24 Stunden und die Dauer des stationären Aufenthalts bei 21 Tagen. Drei Patienten entwickelten schwere postoperative Komplikationen. Bei 2 Patienten musste nach LTFO ein permanenter Schrittmacher (SM) wegen postoperativer Bradyarrhythmien eingesetzt werden. Während der postoperativen Nachbeobachtung von median 5 (2,3–10,1) Jahren wurden bei 4 Patienten erneute Arrhythmien registriert, bei 1 Patienten nach LTFO war eine SM-Implantation notwendig. Die postoperative Sauerstoffsättigung lag im nicht zyanotischen Bereich bei median 93% (90–95%). Die NYHA-Klasse konnte bei allen Patienten signifikant verbessert werden. Die invasive Diagnostik mittels Herzkatheter, durchgeführt 0,5–4 Jahre postoperativ, zeigte bei allen Patienten eine exzellente Hämodynamik.

Zusammenfassend haben unsere Untersuchungen ergeben, dass die Fontan-Operation im Erwachsenenalter durchaus mit einer akzeptablen frühen und mittelfristigen Mortalität und

Morbidität durchgeführt werden kann und in jedem Fall bei allen Überlebenden zur Beseitigung der Zyanose und Verbesserung der Belastbarkeit führt. Postoperative Arrhythmien sind dabei die häufigsten Komplikationen, die Inzidenz von Arrhythmien nach ECFO ist geringer. Langzeitergebnisse bleiben abzuwarten.

Verweis auf die Originalarbeit 6 (Seiten 59 bis 64):

Early and medium-term results after modified Fontan operation in adults.

Ovroutski S, Alexi-Meskishvili V, Ewert P, Nürnberg JH, Hetzer R, Lange PE.

European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2003;23(3):311-316.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12614799>

4.5. Limitierende Faktoren und therapeutische Optionen im Langzeitverlauf

4.5.1. Dilatation and stenting of the Fontan pathway: impact of the stenosis treatment on chronic ascites

Ovroutski S, Ewert P, Alexi-Meskishvili V, Peters B, Hetzer R, Berger F.

J Interv Cardiol. 2008;21(1):38-43.

Ein niedriger Pulmonalarteriendruck und ein nicht obstruktiver Fluss in Systemvenen und Pulmonalarterien sind die entscheidenden Faktoren für eine dauerhafte optimale Fontan-Hämodynamik. Daher wurde in dieser Arbeit untersucht, ob durch eine interventionelle Therapie der Stenosen im Fontan-Freislauf die Zirkulation optimiert und der chronische Aszites behandelt wird.

Bei einer Gesamtpopulation von 112 Patienten wurde bei 63 ein Herzkatheter im Median 4,6 (1,0–11,4) Jahre nach Fontan-Operation durchgeführt. Das mediane Alter lag am Ende der Nachbeobachtung bei 11 (3,1–45) Jahren. Die Patienten wurden in 2 Gruppen (mit/ohne Aszites) analysiert. Untersucht wurde der Einfluss des erhöhten pulmonalarteriellen Drucks (PAP) und der Stenosen im Fontan-Kreislauf auf die Entwicklung des chronischen Aszites.

Ein Aszites wurde bei 11 Patienten beobachtet, 5 von ihnen hatten Stenosen im Fontan-Kreislauf ($p = 0,010$). Ein erhöhter PAP von 15 mmHg ($n = 13$) zeigte eine Korrelation mit der Entwicklung eines Aszites (5 von 13, $p = 0,040$). Bei 14 Patienten erfolgten 20 Interventionen für die Beseitigung einer Stenose. Eine passagere oder sogar komplette Rückbildung des Aszites wurde bei den Patienten beobachtet, bei denen postinterventionell der PAP < 12 mmHg lag.

Zusammenfassend können wir schließen, dass die rechtzeitige Beseitigung von Stenosen im Fontan-Kreislauf die Hämodynamik signifikant verbessern kann, auch wenn keine messbaren Gradienten vorliegen. Bei Patienten mit niedrigem PAP führt eine rechtzeitige interventionelle Therapie zur dauerhaften Rückbildung des Aszites.

Verweis auf die Originalarbeit 7 (Seiten 66 bis 71):

Dilatation and stenting of the Fontan pathway: Impact of the stenosis treatment on chronic ascites.

Ovroutski S, Ewert P, Alexi-Meskishvili V, Peters B, Hetzer R, Berger F.

Journal of Interventional Cardiology 2008;21(1):38-43.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18093098>

4.5.2. Absence of pulmonary artery growth after Fontan operation and its possible impact on late outcome

Ovroutski S., Ewert P., Alexi-Meskishvili V., Hölscher K., Miera O., Peters B., Hetzer R., Berger F.

Ann Thorac Surg. 2009;87(3):826-31.

Ziel dieser Studie war es, das Wachstum der Pulmonalarterien nach einer Fontan-Operation im Kindesalter zu untersuchen. Dafür wurden die Daten von 35 Patienten, bei denen im Alter von median 4,2 (1,5– 16,1) Jahren eine Fontan-Operation durchgeführt wurde, Angiographien der Pulmonalarterien retrospektiv analysiert. Gemessen wurden die Diameter der zentralen und der Unterlappenarterien vor Fontan-Operation und während der Nachbeobachtung (median 4,6 Jahre, Range 1,4–15,1 Jahre postoperativ). Das mediane Patientenalter am Ende der Nachbeobachtung lag bei 8,6 (3,4–27,2) Jahren. Die von der Körperoberfläche abhängigen Pulmonalarterienindizes (PA-Indizes) der zentralen und der Unterlappenarterien wurden berechnet und die prä- und postoperativen Messwerte miteinander verglichen. Des Weiteren wurden die Korrelationen zwischen den PA-Indizes und der Dauer der Nachbeobachtung sowie dem klinischen Ergebnis untersucht.

Obwohl die somatische Entwicklung der Patienten entlang den Perzentilen verlief und entsprechend der Körperoberfläche (KOF) ein deutliches Wachstum (KOF 0,62 zu 0,93, $p < 0,001$) zeigte, wiesen die Pulmonalarterien im Median überhaupt keine Zunahme des Durchmessers auf. Der Pulmonalarterienindex (PAI, präoperativ im Median $261 \text{ mm}^2/\text{m}^2$) und der Unterlappenarterienindex (LLI, präoperative im Median $138 \text{ mm}^2/\text{m}^2$) haben sich während der Nachbeobachtung signifikant verkleinert (mediane Werte: PAI von $177 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ und LLI von $109 \text{ mm}^2/\text{m}^2$, $p < 0,001$). Der niedrigste PAI wurde bei den Patienten mit der längsten Nachbeobachtung dokumentiert ($R = 0,5$, $p = 0,009$). Es wurde auch eine Korrelation zwischen einem niedrigen PAI und einem suboptimalen Langzeitverlauf nach Fontan-Operation beobachtet ($n = 10$, $p = 0,002$). Zusammenfassend zeigte die Studie, dass das Wachstum der Pulmonalarterien nach Fontan-Operation trotz normaler somatischer Entwicklung deutlich reduziert ist. Dieses Phänomen kann zu einem Anstieg des pulmonalarteriellen Widerstands führen und somit die dauerhafte optimale Fontan-Zirkulation limitieren.

Verweis auf die Originalarbeit 8 (Seiten 73 bis 80):

Absence of pulmonary artery growth after fontan operation and its possible impact on late outcome.

Ovroutski S, Ewert P, Alexi-Meskishvili V, Holscher K, Miera O, Peters B, Hetzer R, Berger F.

Annals of Thoracic Surgery 2009;87(3):826-31.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19231398>

4.6. Spiroergometrie – die einfachste Methode der kardiopulmonalen Überwachung

4.6.1. Long-term cardiopulmonary exercise capacity after modified Fontan operation

Ovroutski S, Ewert P, Miera O, Alexi-Meskishvili V, Peters B, Hetzer R, Berger F.

Eur J Cardiothorac Surg. 2010;37(1):204-9.

Eine frühe Kreislaufftrennung sollte die dauerhaft stabile Fontan-Zirkulation ermöglichen. Um diese Hypothese zu überprüfen wurde die postoperative kardiopulmonale Belastbarkeit bei Kindern und Erwachsenen im Verlauf analysiert. Die wiederholten spiroergometrischen Testungen erfolgten bei 43 Patienten im medianen Alter von 14 (Range: 7–43) Jahren und in einem medianen Intervall von 4,6 (1,1–10,4) Jahren zwischen den frühen und späten postoperativen Untersuchungen. Von den untersuchten Patienten wurden 28 im Kindesalter und 13 im Erwachsenenalter operiert. Die maximale Belastbarkeit (w/kg) und die maximale Sauerstoffaufnahmekapazität (SaO₂-VO₂max) wurden zwischen Kindern und Erwachsenen verglichen. Die Ergebnisse in der Gruppe der Kinder zeigten eine deutlich bessere frühe postoperative SaO₂-VO₂max als in der Gruppe der erwachsenen Patienten (median 27,9 vs 22,9, p = 0.032). Sowohl VO₂max (median 30,1 ml/min/kg vs 16,9 ml/min/kg, p < 0.001) als auch W_{max} (median 2,2 W/kg vs 1,4 W/kg, p < 0.001) waren bei den Kindern spät postoperativ signifikant besser. In der gesamten Patientengruppe wurde jedoch eine signifikante Reduktion der kardiopulmonalen Belastbarkeit im Vergleich zwischen den frühen und späten Testungen beobachtet (median 26,5 ml/min/kg vs 20,7 ml/min/kg, p < 0.001). Zusammenfassend konnten wir feststellen, dass die Fontan-Operation, durchgeführt im frühen Kindesalter, eine bessere kardiopulmonale Belastbarkeit im Langzeitverlauf ermöglicht. Eine kontinuierliche und regelmäßige Überwachung der Belastbarkeit von Patienten nach Fontan-Operation ist daher von entscheidender Bedeutung für die rechtzeitige Therapieplanung.

Verweis auf die Originalarbeit 9 (Seiten 82 bis 87):

Long-term cardiopulmonary exercise capacity after modified Fontan operation.

Ovroutski S, Ewert P, Miera O, Alexi-Meskishvili V, Peters B, Hetzer R, Berger F.

European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2010;37(1):204-209.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19683458>

4.7. Magnetresonanztomographie als sensibelste Überwachungsmethodik des Fontanflusses im Langzeitverlauf

4.7.1. Caval flow reflects Fontan hemodynamics: Quantification by Magnetic Resonance Imaging

Ovroutski S., Nordmeyer S., Miera, O., Ewert P., Klimes K., Kühne T., Berger F.

Clin Res Cardiol. 2012;101(2):133-8.

Die Ursachen für eine insuffiziente Fontan-Zirkulation sind multifaktoriell, ohne deutliche Vorboten und mit einem zeitlich nicht vorhersehbaren Beginn. In dieser Studie wurden die Zusammenhänge zwischen dem systemischen venösen Rückfluss und dem klinische Status von Patienten im Verlauf nach Fontan-Operation untersucht.

Die Flussmessungen erfolgten durch Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie (MRT) in den oberen (SVC) und unteren (IVC) Hohlvenen bei 61 Patienten nach Fontan-Operation. Die Nachbeobachtung lag im Median bei 6,7 (0,6–14,1) Jahren. Das mediane Patientenalter bei MRT lag bei 11,6 (4,0–44,6) Jahren. 8 Patienten mit suboptimaler Hämodynamik wurden in einer Untergruppe erfasst. Der effektive antegrade gesamte Fluss der IVC und der SVC wurde als gesamtes venöses Herzzeitvolumen (vCI, l/min/m²) definiert. Der Quotient des SVC-Flusses wurde als Relation des SVC-Flusses zu vCI definiert. Der vCI und die Verteilung der Fluss-Volumina zwischen SVC und IVC wurden analysiert sowie die Zusammenhänge mit Patientenalter und Fontan-Hämodynamik überprüft.

Der venöse Rückfluss der SVC lag bei 1,1 (0,6–3,4) L/min/m², der IVC bei 1,8 (0,6–3,2) L/min/m² und das gesamte venöse Flussvolumen (vCI) bei 3 (1,2–5,1) L/min/m².

Patienten mit suboptimaler Fontan-Hämodynamik zeigten ein signifikant reduziertes IVC-Fluss-Volumen (median von 1,5 vs. 1,9 L/min/m², $p = 0.027$) und einen erhöhten SVC-Fluss-Quotienten (0,56 vs. 0,35, $p = 0.005$) im Vergleich zu den Patienten mit suffizienter Hämodynamik. Das mittels totalem venösem Rückfluss gemessene Herzzeitvolumen zeigte eine signifikante Korrelation zum Patientenalter ($R = 0,575$, $p < 0,001$). Zusammenfassend konnten wir feststellen, dass die insuffiziente Fontan-Zirkulation eine signifikante Korrelation mit dem reduzierten venösen Rückfluss aufweist. Der gesamte venöse Rückfluss, gemessen als Herzzeitvolumen, zeigt eine weitere Reduktion in der Korrelation zum Patientenalter. Aufgrund der Befunde empfiehlt sich eine reguläre Überwachung des Fontan-Systems mittels MRT-Messungen der venösen Fluss-Volumina für die rechtzeitige Erkennung der hämodynamischen Verschlechterungen, bevor die klinische Symptome des „Fontan-Versagens“ einsetzen.

Verweis auf die Originalarbeit 10 (Seiten 89 bis 94):

Caval flow reflects Fontan hemodynamics: Quantification by magnetic resonance imaging.

Ovroutski S, Nordmeyer S, Miera O, Ewert P, Klimes K, Kühne T, Berger F.

Clinical Research in Cardiology 2012;101(2):133-138.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22094486>

5. Diskussion

5.1. Moderne chirurgische Lösung für die Kreislauftrennung. Auswahlkriterien. Frühe Ergebnisse

5.1.1. Improved early postoperative outcome for extracardiac Fontan operation without cardiopulmonary bypass: single center experience

Seit der Einführung der extrakardialen Modifikation 1988 hat sich diese Methodik als eine Therapie der Wahl für die Komplettierung des Fontan-Kreislaufs etabliert [37, 46]. Es zeigt sich ein sehr stabiler postoperativer Verlauf und eine deutliche Überlegenheit dieser chirurgischen Methode gegenüber den bisherigen Modifikationen wie atriopulmonale Konnektion oder Lateral-Tunnel-Fontan-Operation. Insbesondere zeigte sich in der klinischen Auswertung ein besserer früh postoperativer Verlauf mit geringerer Inzidenz von Ventrikeldysfunktionen, kürzerer Dauer der mechanischen Ventilation und geringerem Anteil an postoperativen Arrhythmien, durch Vermeidung von Kardioplegie und intrakardialer Chirurgie. Trotz der positiven Ergebnisse sollten beim extrakardialen Konduit möglicherweise auftretende Probleme wie z.B. eine Konduit-Übergrösse bei fehlendem Wachstum des prosthetischen Materials nicht unbeachtet bleiben [101]. Einen hohen Stellenwert nimmt die strenge präoperative Selektion der Patienten ein, mit besonderer Beachtung des Pulmonalarteriendruckes von unter 15mmHg und der Pulmonalarterienindizes sowohl der zentralen Abschnitte der Pulmonalarterien als auch und besonders der Unterlappenarterien [65, 77, 82]. Da die Erstergebnisse mit einer relativ kleinen Patientengruppe erzielt wurden sind weitere Beobachtungen und insbesondere multizentrische Studien für die genauere Beurteilung von Vor- und Nachteilen der extrakardialen Modifikation notwendig.

Die extrakardiale Fontan-Operation wurde 1995 erfolgreich in unserer Klinik eingeführt und führte zur Verbesserung unserer postoperativen Ergebnisse, entsprechend den weltweit beschriebenen Erfahrungen [32, 53, 102]. Diese chirurgische Technik ermöglicht die Durchführung der Operation ohne Kardioplegie und mit einer deutlich reduzierten Dauer des kardiopulmonalen Bypasses. Die Vermeidung der intrakardialen Chirurgie führt außerdem zu einer weiteren Verbesserung des chirurgischen Verfahrens: der kardiopulmonale Bypass (Off-Pump) wird komplett vermieden [103, 104]. Damit werden die bekannten Komplikationen der extrakorporalen Blutzirkulation umgangen und der postoperative Verlauf für diese sehr

komplexe Patientengruppe optimiert. Zu den bekannten Risiken bei Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) zählen unter anderem ein erhöhter Volumenbedarf, eine Aktivierung der pro-inflammatorischen Zytokine durch den Kontakt mit Fremdoberflächen oder eine vermehrte Blutungsneigung mit daraus folgendem erhöhtem Bluttransfusionsbedarf [11, 58, 102, 105, 106]. Der Fontan-Kreislauf ist im frühen postoperativen Verlauf solchen Komplikationen gegenüber besonders anfällig und entgleist durch eine Überwässerung leicht zu einem Anstieg des pulmonalarteriellen Widerstands mit Gefährdung der Fontan-Hämodynamik bis hin zum „Fontan-Versagen“. Wurde die HLM nicht eingesetzt, konnten diese negativen Faktoren vermindert oder sogar beseitigt werden, so dass die Patienten, die ohne HLM versorgt wurden, einen deutlich gebesserten postoperativen Verlauf gegenüber den Patienten zeigten, die nach dem üblichen Verfahren operiert worden waren. Obwohl unsere Studie eine moderne Entwicklung dem gesamten bisherigen Patientengut gegenüber stellt, wird die Fontan-Operation weltweit noch durchaus unter Verwendung der HLM durchgeführt. Wir empfehlen daher das Off-Pump-Verfahren für die Komplettierung des Fontan-Kreislaufs bei den ausgewählten Patienten für eine mögliche weitere Verbesserung des postoperativen Verlaufs bei dieser Gruppe von hoch komplexen Patienten.

Zusammenfassend zeigt sich die extrakardiale Fontan-Operation mit Verwendung der Off-Pump-Technik als etabliertes chirurgisches Verfahren mit deutlich geringerem Risiko der postoperativen Komplikationen und reduziertem Bedarf an Bluttransfusionen im Vergleich zu den herkömmlichen chirurgischen Methoden.

5.1.2. Optimal conduit size for extracardiac Fontan operation

Auch wenn die Notwendigkeit einer Patientenauswahl durch Vermessung des Pulmonalarterien­durchmessers und -Drucks 30 Jahre nach Einführung der Fontan-Technik bereits weltweit akzeptiert wurde, bleibt die Anpassung des Durchmessers des extrakardialen Gore Tex-Konduits weiterhin im Punkt der Diskussion [107, 108, 109]. Die Gegner der extrakardialen Modifikation hatten anfänglich das fehlende Wachstumspotential des Kunststoffs kritisiert und auf die wahrscheinliche Notwendigkeit von Re-Operationen im späteren Verlauf, insbesondere bei klein gewählten Rohrprothesen, hingewiesen [48]. Es wurde daher versucht, einen maximal großen Durchmesser zu wählen, um mögliche spätere Eingriffe vermeiden zu können. Es wurde jedoch beobachtet, dass durch einen überdimensionierten Konduit das laminare Flussprinzip des extrakardialen Rohres gestört wird und dass in einem dilatierten, „ausgesackten“ und überlangen Konduit ähnliche Turbulenzen wie bei den alten Fontan-Modifikationen entstehen, die bei einem prothetischen Material der Rohrprothese schnell zu thrombotischen Auflagerungen führen können [53]. War die Größe des Konduits dagegen richtig gewählt worden, zeigte sich ein optimales laminares Flussprofil, das sowohl in vitro als auch bei Computermodellierung nachgewiesen werden konnte [42, 107, 110, 111]. Daher wird in der aktuellen Arbeit empfohlen, die Operation im Alter zwischen 2 und 4 Jahren durchzuführen, wenn bei einem Körpergewicht von 12–15 kg der Durchmesser der unteren Hohlvene zu ca. 60–80% dem eines Erwachsenen entspricht [112, 113, 114, 115, 116]. Des Weiteren wird die Notwendigkeit diskutiert, den Durchmesser des Konduits dem der unteren Hohlvene anzupassen, wobei die Übergröße nicht mehr als 20% überschreiten darf. Auch die Länge des Konduits sollte dem Abstand zwischen dem Zwerchfellsinus und der Unterkante der rechten Pulmonalarterie entsprechen, um eine mögliche Abknickung der Prothese zu vermeiden. Durch diese Maßnahmen wird das Risiko eines nicht optimalen Flusses im Konduit reduziert und eine mögliche Thrombosierung vermieden. Trotzdem wird eine strenge Antikoagulation, zumindest bis zur vollständigen Endothelialisierung des Gore Tex-Konduits, dringlich empfohlen [117, 118, 119].

5.2. Mittelfristige Ergebnisse nach Fontan-Operation. Risikofaktoren

5.2.1. Comparison of somatic development and status of conduit after extracardiac Fontan operation in young and older children

Diese Arbeit untersucht ausschließlich Kinder nach extrakardialer Fontan-Operation in Bezug auf deren somatischen Entwicklung sowie die vom Patientenwachstum abhängigen Anastomosen des Fontan-Konduits. Nach den modernen Richtlinien für eine Kreislauftrennung wird das jüngere Kindesalter unter 4 und auch unter 2 Jahren nicht mehr als Risikofaktor, sondern im Gegenteil als der optimale Zeitpunkt für die Komplettierung der Kreislauftrennung betrachtet [86, 120]. Der im Gegensatz zu im höheren Alter durchgeführten Operation bessere frühe postoperative Verlauf mit geringerer Morbidität und fehlender Mortalität beweist es [11, 65]. Im Vergleich zu den älteren Kindern zeigen Kinder, die in früherem Alter eine abgeschlossene Komplettierung des Fontan-Kreislaufs durch extrakardialen Konduit bekamen, eine deutlich bessere somatische Entwicklung. Diskutiert werden die negativen Effekte der anhaltenden Zyanose mit Beeinflussung der Myokardfunktion, höherem pulmonalarteriellen Widerstand, zyanosebedingter Nephropathie sowie ggf. einer Beeinflussung des normalen Knochenwachstums [121, 122, 123, 124]. Es zeigte sich ein deutlicher Schnitt der Perzentilen nach oben, erklärbar durch den stabilen Kreislauf und die nicht zyanotischen Bedingungen nach der Fontan-Operation.

Entgegen den Vermutungen der Gegner der extrakardialen Methodik wurden während der Nachbeobachtung von median 5 und maximal knapp 7 Jahren keinerlei Probleme durch den extrakardialen Konduit beobachtet, kein Zug auf die Pulmonalarterien und auch keine Stenosen oder Distorsionen.

Somit wird die Annahme bestätigt, dass eine frühe Kreislauftrennung mit extrakardialen Konduit zu einem komplikationsarmen frühen und mittelfristigen postoperativen Verlauf führt und eine stabile somatische Entwicklung der Kinder ohne Notwendigkeit von Re-Operationen ermöglicht.

5.2.2. Paralysis of the phrenic nerve as a risk factor for suboptimal Fontan hemodynamics

Das duale Prinzip des Pulmonalkreislaufs ist die Grundlage der Fontan-Zirkulation [14, 15, 17]. Da bei einem Fontan-Kreislauf der rechte Ventrikel fehlt, ist für den passiven Blutfluss eine stabile Atemmechanik von entscheidender Bedeutung. Dementsprechend lässt sich leicht

nachvollziehen, dass bei Patienten mit einer Zwerchfellparese und einer gestörten Atmung keine optimalen Bedingungen für einen passiven venösen Lungendurchfluss bestehen. Leider wird eine Verletzung des Nervus phrenicus sowohl vor als auch nach einer Fontan-Operation als eine relativ häufige Komplikation beobachtet [125, 126, 127, 128]. Um Auswirkung solchen Verletzungen auf die Fontan-Hämodynamik zu überprüfen wurde der postoperative Verlauf nach Fontan-Operation zwischen Patienten mit und ohne Zwerchfellparese verglichen. Der Vergleich und zeigte sowohl früh als auch spät postoperativ deutliche Nachteile bei den Patienten mit gestörter Atemmechanik. Bei diesen Patienten wurde die Notwendigkeit einer längeren mechanischen Ventilation sowie Anzeichen einer suboptimalen Fontan-Hämodynamik (akuter oder chronischer Aszites bis zum Fontan-Versagen) beobachtet. Daher wird empfohlen, die Zwerchfellparese dringlich chirurgisch zu behandeln, in günstigen Fällen führt das zu einer deutlichen klinischen Besserung [129, 130, 131]. Allgemein sollte eine Zwerchfellparese als signifikanter Risikofaktor für eine optimale Fontan-Zirkulation betrachtet werden und Patienten mit dieser Problematik eher als ungünstige Kandidaten für eine Fontan-Operation gelten.

5.3. Arrhythmien. Die häufigste Komplikation im Mittel- und Langzeitverlauf

5.3.1 Preliminary analysis of arrhythmias after the Fontan operation with extracardiac conduit compared with intra-atrial lateral tunnel

Die initiale Vergleichsanalyse von neu aufgetretenen früh und auch spät postoperativen Rhythmusstörungen nach Fontan-Operation mit lateralem Tunnel versus extrakardialer Konduit zeigte signifikant weniger Arrhythmien nach der extrakardialen Modifikation. Eine Erklärung dafür sind die schonenden chirurgischen Techniken ohne Kardioplegie, ohne intrakardiale Nahtlinien und ohne Vorhofdachinzision [71, 132, 133]. Dies unterstützte die Theorie der Vorteile der extrakardialen Fontan-Operation [37, 53, 65, 134].

Durch Erweiterung der Patientengruppen wurden die Arrhythmien genauer untersucht und definiert und statistisch vergleichend analysiert. Insbesondere wurden die aktuellen Vergleichsstudien zwischen der intra- und extrakardialen Modifikation der Fontan-Operation untersucht. Die Mehrheit der Studien zeigte deutlich den arrhythmogenen Effekt der intrakardialen Fontan-Operation [135, 136, 137, 138]. Unsere Studie wurde durch eine Risikoanalyse vervollständigt und konnte belegen, dass die intrakardiale Modifikation eine signifikante Ursache für die frühen postoperativen Rhythmusstörungen ist, im Langzeitverlauf durch die Kaplan-Meyer-Analyse bestätigt. Das Auftreten von frühen postoperativen

Arrhythmien erwies sich wiederum als Risikofaktor für das erneute Auftreten von Arrhythmien im spätpostoperativen Verlauf. Somit wurde gezeigt, dass Arrhythmien die häufigste Komplikation nach Fontan-Operation sind und die extrakardiale Modifikation durch ihre schonende Technik mit deutlich reduziertem arrhythmogenem Potential anderen Methoden überlegen ist. Das Absetzen der Hohlvenen wird aber weiterhin auch bei der extrakardialen Modifikation als proarrhythmogenes Substrat und die unphysiologische Belastung des Univentrikels im Langzeitverlauf als pathophysiologische Grundlage für postoperative Arrhythmien betrachtet [134]. Daher bedarf jeder Patient einer kontinuierlichen und fachgerechten Nachbeobachtung.

5.4. Der erwachsene Patient

5.4.1. Early and medium-term results after modified Fontan operation in adults

Eine primäre Fontan-Operation bei erwachsenen Patienten ist selten, wird jedoch in einzelnen Fällen erfolgreich durchgeführt [4, 33, 87, 139]. Obwohl eine frühe Kreislauftrennung inzwischen etabliert ist, stellt sich immer wieder die Frage nach der Operabilität bei Erwachsenen mit einem Univentrikel. Unsere Analyse bestätigt die Möglichkeit einer Kreislauftrennung nach Fontan-Prinzip auch im Erwachsenenalter bei korrekt ausgewählten Patienten. Die Beseitigung der Zyanose und die Entlastung des Ventrikels führen zu einer Verbesserung von Allgemeinzustand, Belastbarkeit und Allgemeinprognose der Patienten. Die Lebensqualität wird besser, während man gleichzeitig auf eine bessere Lebenserwartung hofft. Die Behandlungsstrategien sollen unter Berücksichtigung der eingeschränkten Herz- und Nierenfunktion festgelegt werden und die Maßnahmen, die zur Reduzierung des Lungenwiderstands ergriffen werden, bilden den Kern für Kurz- und Langzeiterfolg. Auch bei akzeptablen frühen und späten Ergebnissen der Fontan-Operation im Erwachsenenalter sollte im Verlauf auf die systolische und diastolische Ventrikelfunktion, die atrioventrikuläre Regurgitation, die Arrhythmien und die kardiopulmonale Belastbarkeit der Patienten sehr genau geachtet werden. [33, 87, 139].

Auch hier kommt die schonende Methodik der extrakardialen Operation in Frage, damit die peri- und postoperativen Arrhythmien reduziert werden könnten. Die kontinuierliche Langzeitbeobachtung unterstützt den Verlauf und sorgt im Fall von auftretenden Spätkomplikationen für einen rechtzeitigen Therapiebeginn. Daher bedarf diese sehr spezielle Patientengruppe einer kontinuierlichen Supervision und Behandlung in einem spezialisierten Zentrum für Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern.

5.5. Limitierende Faktoren und therapeutische Optionen im Langzeitverlauf

5.5.1. Dilatation and stenting of the Fontan pathway: impact of the stenosis treatment on chronic ascites

Mit Rückblick auf das Prinzip des Fontan-Kreislaufs sollte beachtet werden, dass die Pumpfunktion des subpulmonalen Ventrikels fehlt und der Fontan-Fluss allein der Atmung und den geringen Druckunterschieden des transpulmonalen Gradienten sowie der ansaugenden Kraft der diastolischen Füllung des systemischen Ventrikels zu verdanken ist [12, 17]. Unsere Studie zeigt die negative Bedeutung des geringsten Widerstands im passiven venösen Fluss. Der entscheidende Parameter beim Fontan-Prinzip ist der niedrige pulmonalarterielle Widerstand [74, 75, 140, 141], weil nur dadurch eine freie Zirkulation und eine ausreichende systemventrikuläre Füllung aufrecht erhalten werden kann [76, 81]. So sehr die Pulmonalarterien wichtig für eine freie passive Zirkulation sind, so anfällig sind sie und werden bei wiederholten chirurgischen Prozeduren häufig in Mitleidenschaft gezogen. Wie meist bei angeborenen Gefäßanomalien sind sie außerdem häufig verdreht, hypoplastisch oder stenotisch, was das weitere Wachstum der Gefäße limitiert [75, 82, 83, 142, 143, 144, 145]. Es sollte daher, insbesondere im Falle einer suboptimalen Fontan-Zirkulation, unbedingt auf eine stenosenfreie Zirkulation geachtet werden. Wir vermuten, dass im Falle eines passiven venösen Flusses die Flusshindernisse, die zu einem „präpulmonalen“ Rückstau führen können, auch ohne Gradienten entstehen können. In unserer Patientengruppe wurden die postoperativen Katheterinterventionen im Fontan-Konduit und die Systemvenen und Pulmonalarterien retrospektiv untersucht und zeigten eine sehr hohe Inzidenz. Dies bedeutet, dass mit der Komplettierung des chirurgischen Teils der Therapie die Betreuung des Fontan-Patienten bei weitem nicht als abgeschlossen zu betrachten ist, insbesondere, wenn Zeichen der suboptimalen Hämodynamik wie Aszites auftreten. Eine rechtzeitige Erkennung und eine rechtzeitig durchgeführte interventionelle Beseitigung von Pulmonalarterien- bzw. Konduit-Stenosen und/oder der Gewinn des Gefäßdiameters führen zur Verbesserung des Fontan-Flusses bis hin zur Rückbildung des Aszites.

5.5.2. Absence of pulmonary artery growth after Fontan operation and its possible impact on late outcome

Das Wachstum der Pulmonalarterien in einem nicht pulsatilen Kreislauf wurde bisher nicht ausreichend untersucht [83, 145, 146, 147, 148, 149]. Die genaue Bestimmung von Parametern des pulmonalarteriellen Widerstands gehört zum Basisverfahren bei der Auswahl

des Fontan-Patienten. Eine Vergleichsanalyse der indizierten präoperativen Auswahlkriterien und der Verlaufparameter ermöglichte eine Entwicklungsanalyse. Dabei wurde festgestellt, dass die Pulmonalarterienindizes sich im Verlauf, bezogen auf die Körperoberfläche, deutlich verkleinert hatten. Die Erklärung dafür ist, dass die Körperoberfläche entsprechend der somatischen Entwicklung der Patienten zugenommen hat, der Durchmesser der Pulmonalarterien sich jedoch nur geringfügig erweitert hat. Als mathematische Berechnung kam es zu einer Abnahme der Indizes. Der Grund dafür ist möglicherweise der fehlende pulsatile Fluss und das im Verlauf reduzierte Herzzeitvolumen bei Fontan-Patienten [90, 145, 147, 150]. Bei den Patienten mit reduzierten Indizes bestand eine Korrelation mit dem suboptimalen Fontankreislauf i.S. eines chronischen Aszites und bis zum Fontan-Versagen, insbesondere bei solchen mit gleichzeitig erhöhtem pulmonalarteriellen Druck. Als Schlussfolgerung wird darauf hingewiesen, dass der Pulmonalarterienwiderstand als einer der wichtigsten Faktoren für eine langfristig stabile Fontan-Hämodynamik betrachtet werden muss. Eine frühe Kreislaufftrennung limitiert möglicherweise den Langzeitverlauf der optimalen Fontan-Zirkulation durch unzureichendes Gefäßwachstum, ermöglicht Kindern jedoch eine bessere Entwicklung und schützt den Univentrikel durch die Beseitigung der Zyanose. Die zeitliche Limitation des Fontan-Kreislaufs ist bekannt, aktuell ist diese Methode aber die einzige Strategie. Die optimale Nachbeobachtung sollte den Langzeitverlauf verbessern, um alle möglichen Therapieoptionen zeitgerecht nutzen zu können.

5.6. Spiroergometrie – die einfachste Methode der kardiopulmonaler Überwachung

5.6.1. Long-term cardiopulmonary exercise capacity after modified Fontan operation

Die spiroergometrischen Verlaufsbeobachtungen vergleichen die Belastbarkeit und Sauerstoffaufnahmekapazität bei Fontan-Patienten im Langzeitverlauf. Es wurden bisher unterschiedliche Arbeiten veröffentlicht, die von absoluter Besserung bis zu unveränderter Belastbarkeit nach Komplettierung des Fontankreislaufs berichteten [6, 151, 152, 153, 154]. Dafür werden die Patienten regelmäßig auf einem Spiroergometer getestet und die Untersuchungen ausgewertet. Durch Erschaffung von individuellen Verlaufskurven wurde gezeigt, dass die kardiopulmonale Belastbarkeit im Verlauf bei allen Patienten nach Fontan-Operation abnimmt, dabei aber diejenigen, die im Kleinkindesalter (unter 4 Jahren) endgültig palliiert wurden, einen deutlich stabileren Verlauf als die Spätoperierten zeigen. Die Befunde korrelieren auch mit unserer vorherigen MRT-Studie [150], in der ein deutlich erhöhtes enddiastolisches Volumen und eine herabgesetzte systolische Ventrikelfunktion bei erwachsenen Fontan-Patienten im Vergleich zu jüngeren gezeigt wurde. Die MRT-Ergebnisse wurden ebenfalls mit den Daten der spiroergometrischen Untersuchungen korreliert und haben eine deutlich bessere Belastbarkeit bei den Patienten gezeigt, die im Kindesalter die Komplettierung des Fontan-Kreislaufs bekommen hatten. Die Untersuchungen bestätigen die zeitliche Limitation der Fontan-Operation und unterstützen die heutige Strategie einer frühen Kreislauftrennung zum Schutz der Ventrikelfunktion sowie für eine höhere Belastbarkeit der im Langzeitverlauf. Im Vergleich mit gleichaltrigen Gesunden zeigen die Ergebnisse in der Fontan-Gruppe immer noch eine maximale Belastbarkeit im Median von nur ca. 50%. Für unsere Patientenpopulation bleibt diese Leistung immer noch sehr gut [153, 155, 156].

5.7. Magnetresonanz als sensibelste Überwachungsmethodik des Fontanflusses im Langzeitverlauf

5.7.1. Caval flow reflects Fontan hemodynamics: Quantification by Magnetic Resonance Imaging

Die letzte Arbeit schließt unsere Beobachtungsserie ab und zeigt die Ergebnisse der Langzeitbeobachtung nach Fontan-Operation mittels Magnetresonanztomographie. Das entscheidende Prinzip der Fontan-Zirkulation bleibt der passive venöse Lungenzufluss. Es wurde bereits in unseren früheren Studien gezeigt, dass eine Verteilung des Flusses bei Fontan-Patienten zwischen der unteren und oberen Hohlvene bei einer guten Hämodynamik in einem Verhältnis von 2:1 bleibt [150]. Wie bereits bei den Untersuchungen *in vitro* wurde nun auch *in vivo* bestätigt, dass die geringste Pulsatilität bei der extrakardialen Modifikation nachgewiesen werden kann [42]. Bei einer stabilen Fontan-Zirkulation sehen wir die beste antegrade Flusseigenschaften sowie die normal verteilte Flüsse in den Systemvenen und Pulmonalarterien in der extrakardialen Modifikation [150]. Für die genaue Quantifizierung der Hämodynamik wurden die Flussvolumina in den unteren und oberen Hohlvenen bei einer großen Patientengruppe von 64 Patienten nach Fontan-Operation gemessen und die Flussvolumenverteilung sowie das gesamtvenöse Herzzeitvolumen mit den klinischen Zeichen der Fontan-Hämodynamik korreliert. Dabei zeigte sich bei den Patienten mit suboptimaler Hämodynamik eine unphysiologische Umverteilung zwischen der unteren und oberen Hohlvene. Außerdem wurde festgestellt, dass durch den gesamten venösen Rückfluss das gemessene Herzzeitvolumen im Langzeitverlauf nach Fontan-Operation abnimmt, insbesondere bei den erwachsenen oder spät operierten Patienten. Bei der Mehrheit der Patienten bleibt dabei der klinische Verlauf stabil, und klinisch relevante Komplikationen wie Aszites, Eiweißverlust oder Zyanose entwickeln nur wenige. Diese Beobachtungen unterstützen die Behandlungsstrategie bei einer immer weiter anwachsenden Gruppe von Fontan-Patienten und verdeutlichen insbesondere die Notwendigkeit einer strengen präoperativen Selektion, einer frühen Kreislaufftrennung mittels extrakardialer Fontan-Operation sowie die engmaschige postoperative Nachbeobachtung und rechtzeitige Therapie bis ins Erwachsenenalter.

6. Schlussfolgerungen und Ausblick

6.1. Optimierung der Auswahlkriterien von chirurgischen Techniken und frühen postoperativen Therapieprinzipien

45 Jahre nach Einführung der Fontan-Operation wurden erhebliche Fortschritte in der Behandlung von Patienten mit univentrikulärem Herzen erzielt. Die Auswahlkriterien wurden genauer untersucht und präzise formuliert. Der pulmonalarterielle Widerstand und die Funktion des systemischen Ventrikels wurden als entscheidende Faktoren definiert. Die genauere Begrenzung der Normbereiche für Pulmonalarterienindizes und für den pulmonalarteriellen Druck ermöglichen eine bessere Abschätzung des Pulmonalarterienwiderstands und damit eine bessere Auswahl der optimalen Kandidaten für eine chirurgische Palliation. Neben den Methoden zur Erfassung von pulmonalen und ventrikulären Parametern wurden auch die Behandlungsstrategien weiter entwickelt. Es wurden neue medikamentöse Therapien eingeführt wie z.B. die Anwendung von Medikamenten bei prä-Fontan- und post-Fontan-Patienten zur Senkung des pulmonalen Widerstands (Sildenafil). Die interventionellen Behandlungsmethoden wurden optimiert. Durch Stenting von Ductus arteriosus oder Pulmonalarterien oder durch den Verschluss von Kollateralen und Fenestrationen wurden chirurgische Eingriffe erspart und sowohl der frühe als auch der späte postoperative Verlauf verbessert. Am Deutschen Herzzentrum Berlin wurden modernste chirurgische Methoden wie die Komplettierung des Fontan-Kreislaufs ohne Anwendung der Herz-Lungen-Maschine (Off-Pump-Technik) eingeführt und etabliert. Auch im frühen postoperativen Verlauf wurden modernste Therapieprinzipien wie eine schnelle Entwöhnung von der mechanischen Ventilation bereits im OP-Raum eingeführt und zu einem Konzept etabliert.

Insgesamt konnte durch das Zusammenwirken von wissenschaftlicher und klinischer Arbeit ein Status erreicht werden, bei dem die Risiken für den frühen postoperativen Verlauf minimiert und die Voraussetzungen für ein optimales Langzeitverlauf mit geringster Mortalität und Morbidität optimiert sind.

6.2. Optimierung von Langzeitbeobachtung und Langzeittherapie

Seit Einführung der palliativen chirurgischen Behandlung des singulären Ventrikels erreichen mehr und mehr Patienten das Erwachsenenalter, sodass heutzutage bereits bei größeren Kohorten Langzeitergebnisse vorliegen und ausgewertet werden können. Die modifizierte Fontan-Operation, vor allem durchgeführt mit modernen chirurgischen Techniken, erlaubt

den meisten Patienten mit singulärem Ventrikel, das Erwachsenenalter mit niedriger Mortalität und Morbidität zu erreichen. Dadurch entstand in den letzten 40 Jahren weltweit eine absolut neue und immer weiter wachsende Patientengruppe mit sehr individuellen anatomischen und physiologischen Gegebenheiten. In den bisherigen Beobachtungen zeigten Patienten einen stabilen Verlauf unter nicht zyanotischen Bedingungen. Die besten Voraussetzungen für eine stabile Langzeithämodynamik sind strenge präoperative Auswahlkriterien und eine kontinuierliche, postoperative Überwachung. Die entscheidenden Methoden sind dabei eine Spiroergometrie, die eine genaue und kontinuierliche Überwachung der physikalischen Leistungen und der kardiopulmonalen Belastbarkeit der Patienten erlaubt sowie die Magnetresonanztomographie, die eine genaue Aussage über die Flüsse des Fontan-Systems und über die ventrikuläre Funktion ermöglicht. Die genaue Überwachung der Physiologie des Fontan-Kreislaufs sowie der physikalischen Leistungen der Patienten erlaubt die rechtzeitige Einleitung von notwendigen Therapien und die Verbesserung von Langzeitergebnissen. Die Senkung des pulmonalarteriellen Widerstands und die Besserung der ventrikulären Füllung sind dabei von entscheidender Bedeutung; konventionelle medikamentöse Therapien der Herzinsuffizienz sind jedoch kaum anwendbar. Trotzdem bleibt die Fontan-Zirkulation durch ihre physiologisch untypische Hämodynamik und die eingeschränkte Funktion des Univentrikels zeitlich limitiert. Schwere Komplikationen im Langzeitverlauf wie das Eiweißverlustsyndrom bzw. ein multifaktoriell bedingtes Fontan.Versagen“ sind selten, in einem solchen Fall bleibt meist nur noch die Herztransplantation als Ultima Ratio.

7. Literaturverzeichnis

- [1] Yeh, T., Jr.; Williams, W. G.; McCrindle, B. W.; Benson, L. N.; Coles, J. G.; Van Arsdell, G. S.; Webb, G. G. und Freedom, R. M. (1999): Equivalent survival following cavopulmonary shunt: with or without the Fontan procedure, *Eur J Cardiothorac Surg* (Band 16), Nr. 2, Seite 111-6.
- [2] Cetta, F.; Feldt, R. H.; O'Leary, P. W.; Mair, D. D.; Warnes, C. A.; Driscoll, D. J.; Hagler, D. J.; Porter, C. J.; Offord, K. P.; Schaff, H. V.; Puga, F. J. und Danielson, G. K. (1996): Improved early morbidity and mortality after Fontan operation: the Mayo Clinic experience, 1987 to 1992, *J Am Coll Cardiol* (Band 28), Nr. 2, Seite 480-6.
- [3] Steinberg, E. H. und Dantzker, D. R. (1993): Single ventricle with severe pulmonary hypertension: natural survival into the third decade of life, *Am Heart J* (Band 125), Nr. 5 Pt 1, Seite 1451-3.
- [4] Ammash, N. M. und Warnes, C. A. (1996): Survival into adulthood of patients with unoperated single ventricle, *Am J Cardiol* (Band 77), Nr. 7, Seite 542-4.
- [5] Moodie, D. S.; Ritter, D. G.; Tajik, A. J. und O'Fallon, W. M. (1984): Long-term follow-up in the unoperated univentricular heart, *Am J Cardiol* (Band 53), Nr. 8, Seite 1124-8.
- [6] Fredriksen, P. M.; Veldtman, G.; Hechter, S.; Therrien, J.; Chen, A.; Warsi, M. A.; Freeman, M.; Liu, P.; Siu, S.; Thaulow, E. und Webb, G. (2001): Aerobic capacity in adults with various congenital heart diseases, *Am J Cardiol* (Band 87), Nr. 3, Seite 310-4.
- [7] Driscoll, D. J.; Offord, K. P.; Feldt, R. H.; Schaff, H. V.; Puga, F. J. und Danielson, G. K. (1992): Five- to fifteen-year follow-up after Fontan operation, *Circulation* (Band 85), Nr. 2, Seite 469-96.
- [8] Gentles, T. L.; Gauvreau, K.; Mayer, J. E., Jr.; Fishberger, S. B.; Burnett, J.; Colan, S. D.; Newburger, J. W. und Wernovsky, G. (1997): Functional outcome after the Fontan operation: factors influencing late morbidity, *J Thorac Cardiovasc Surg*.
- [9] Ovroutski, S.; Ewert, P.; Alexi-Meskishvili, V.; Stiller, B.; Nurnberg, J. H.; Abdul-Khaliq, H.; Hetzer, R. und Lange, P. E. (2004): Comparison of somatic development and status of conduit after extracardiac Fontan operation in young and older children, *Eur J Cardiothorac Surg* (Band 26), Nr. 6, Seite 1073-9.
- [10] Bartz, P. J.; Driscoll, D. J.; Dearani, J. A.; Puga, F. J.; Danielson, G. K.; O'Leary, P. W.; Earing, M. G.; Warnes, C. A.; Hodge, D. O. und Cetta, F. (2006): Early and late results of the modified fontan operation for heterotaxy syndrome 30 years of experience in 142 patients, *J Am Coll Cardiol* (Band 48), Nr. 11, Seite 2301-5 Epub 2006 Nov 9.
- [11] Salvin, J. W.; Scheurer, M. A.; Laussen, P. C.; Mayer, J. E., Jr.; Del Nido, P. J.; Pigula, F. A.; Bacha, E. A. und Thiagarajan, R. R. (2008): Factors associated with prolonged recovery after the fontan operation, *Circulation* (Band 118), Nr. 14 Suppl, Seite S171-6.
- [12] Harvey, W. (1978): *Exsercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus* (1628), *The classics of medicine library*, Nr. Birmingham, Seite 29.
- [13] Castaneda, A. R. (1992): From Glenn to Fontan. A continuing evolution, *Circulation* (Band 86), Nr. 5 Suppl, Seite II80-4.
- [14] Magendie, F. (1842): *Phenomenes physiques de la vie: lecons professees au College de Frence.*, Bailliere, Paris.
- [15] Lichtheim, L. (1876): *Die Störungen des Lungenkreislaufs und ihr Einfluss auf den Blutdruck*, Junger, Breslau.
- [16] d'Arsnoval, J. A. (1961): *Recherches theoriques et experimentales sur la role de l'elasticite du puomon dans les phenomenes de la circulation.* Thesis, Paris, 1877.

- Quoted by Courand, A., Fishman, A. P. und Richards, D. W., *Circulation of the Blood* Seite 52, Oxford, University Press, New York.
- [17] Rodbard, S. und Wagner, D. (1949): Bypassing the right ventricle, *Proc Exp Biol Med*, Nr. 71, Seite 69-70.
 - [18] Starr, L.; Jefferes, W. A. und Meade, R. H., Jr (1943): The absence of conspicuous increments of venous pressure after severe damage to the right ventricle of the dog, with discussion of the relation between clinical congestive failure and heart disease., *Am Heart J* (Band 26), Seite 291-301.
 - [19] Bakos, ACTP (1954): The question of the function of the right ventricular myocardium: An experimental study., *Circulation* (Band 1), Seite 724-732.
 - [20] Carlon, C. A.; Mondini, P. G. und de Marchi, R. (1950): Su una nova anastomosi vasale per la terapia chirurgica di alcuni vizi cardiovascolari., *Ital Chir* (Band 6), Seite 760-765.
 - [21] Glenn, W. W. L. und Patino, J. F. (1954): Circulatory bypass of the right heart: I. Preliminary observations on the direct delivery of vena caval blood into the pulmonary arterial circulation: Azygos vein-pulmonary artery shunt, *Yale J Biol Med* (Band 27), Seite 147-151.
 - [22] Robicsek, A.; Temesvari, A. und Kadar, R. L. (1956): A new method for the treatment of congenital heart disease associated with impaired pulmonary circulation., *Acta Med Scand* (Band 154), Seite 151-161.
 - [23] Galankin, N. K. und Darbinian, T. M. (1956): Anastomosis between the superior vena cava and the right pulmonary artery: experiment., *Eksp Khirurgia* (Band 1), Seite 54.
 - [24] Meshalkin, E. N. (1956): Anastomosis of superior vena cava with the pulmonary artery in patients with congenital heart disease with blood flow insufficiency in the lesser circulation, *Eksp Khir* (Band 6), Seite 3-12.
 - [25] Glenn, W. W. (1958): Circulatory bypass of the right side of the heart. IV. Shunt between superior vena cava and distal right pulmonary artery; report of clinical application, *N Engl J Med* (Band 259), Nr. 3, Seite 117-20.
 - [26] Haller, J. A.; Adkins, J. C.; Worthington, J. und Rauenhorst, J. (1966): Experimental studies on permanent bypass of the right heart, *Surgery* (Band 59), Seite 1128-1132.
 - [27] Azzolina, G.; Eufrate, S. und Pensa, P. (1972): Tricuspid atresia: experience in surgical management with a modified cavapulmonary anastomosis, *Thorax* (Band 17), Seite 111-115.
 - [28] Abrams, LD (1977): Side-to-side cavapulmonary anastomosis for the palliation of the primitive ventricle, *Br Heart J* (Band 39), Seite 926.
 - [29] Hopkins, R. A.; Armstrong, B. E. und Serwer, G. A. at all (1985): Physiological rationale for a bidirectional cavopulmonary shunt. A versatile complement to the Fontan principle, *J Thorac Cardiovasc Surg* (Band 90), Seite 391-398.
 - [30] Fontan, F. und Baudet, E. (1971): Surgical repair of tricuspid atresia, *Thorax* (Band 26), Seite 240-248.
 - [31] Robicsek, F. (1982): An Epitaph for Cavopulmonary Anastomosis, *Ann Thorac Surg* (Band 34), Seite 208-217.
 - [32] Alexi-Meskishvili, V.; Ovroutski, S.; Ewert, P.; Nurnberg, J. H.; Stiller, B.; Abdul-Khaliq, H.; Hetzer, R. und Lange, P. E. (2004): Mid-term follow-up after extracardiac Fontan operation, *Thorac Cardiovasc Surg* (Band 52), Nr. 4, Seite 218-24.
 - [33] Burkhart, H. M.; Dearani, J. A.; Mair, D. D.; Warnes, C. A.; Rowland, C. C.; Schaff, H. V.; Puga, F. J. und Danielson, G. K. (2003): The modified Fontan procedure: early and late results in 132 adult patients, *J Thorac Cardiovasc Surg* (Band 125), Nr. 6, Seite 1252-9.
 - [34] de Leval, M. R.; Kilner, P.; Gewillig, M. und Bull, C. (1988): Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan

- operations. Experimental studies and early clinical experience [see comments], *J Thorac Cardiovasc Surg* (Band 96), Nr. 5, Seite 682-95.
- [35] Fontan, F.; Kirklin, J. W.; Fernandez, G.; Costa, F.; Naftel, D. C.; Tritto, F. und Blackstone, E. H. (1990): Outcome after a "perfect" Fontan operation, *Circulation* (Band 81), Nr. 5, Seite 1520-36.
- [36] Hirsch, J. C.; Goldberg, C.; Bove, E. L.; Salehian, S.; Lee, T.; Ohye, R. G. und Devaney, E. J. (2008): Fontan operation in the current era: a 15-year single institution experience, *Ann Surg* (Band 248), Nr. 3, Seite 402-10.
- [37] Petrossian, E.; Reddy, V. M.; Collins, K. K.; Culbertson, C. B.; MacDonald, M. J.; Lamberti, J. J.; Reinhartz, O.; Mainwaring, R. D.; Francis, P. D.; Malhotra, S. P.; Gremmels, D. B.; Suleman, S. und Hanley, F. L. (2006): The extracardiac conduit Fontan operation using minimal approach extracorporeal circulation: early and midterm outcomes, *J Thorac Cardiovasc Surg* (Band 132), Nr. 5, Seite 1054-63.
- [38] Kreutzer, G.; Galindez, E.; Bono, H.; DePalma, C. und Laura, J. P. (1973): An operation for the correction of tricuspid atresia, *J Thorac Cardiovasc Surg* (Band 66), Seite 613-622.
- [39] Gale, A. W.; Danielson, G. K.; McGoon, D. C.; Wallace, D. und Mair, D. D. (1979): Modified Fontan operation for univentricular heart and complicated congenital lesions, *J Thorac Cardiovasc Surg* (Band 78), Seite 831-838.
- [40] Bjork, V. O.; Olin, C. L.; Bjarke, B. B. und Thoren, C. A. (1979): Right atrial-right ventricular anastomosis for correction of tricuspid atresia, *J Thorac Cardiovasc Surg* (Band 77), Nr. 3, Seite 452-8.
- [41] Puga, F. J.; Chiavarelli, M. und Hagler, D. J. (1987): Modification of the Fontan operation applicable to patients with left atrioventricular valve atresia or single atrioventricular valve, *Circulation* (Band 76), Seite 53-60.
- [42] Lardo, A. C.; Webber, S. A.; Friehs, I.; del Nido, P. J. und Cape, E. G. (1999): Fluid dynamic comparison of intra-atrial and extracardiac total cavopulmonary connections, *J Thorac Cardiovasc Surg* (Band 117), Nr. 4, Seite 697-704.
- [43] Figliola, R. S.; Giardini, A.; Conover, T.; Camp, T. A.; Biglino, G.; Chiulli, J. und Hsia, T. Y. In Vitro Simulation and Validation of the Circulation with Congenital Heart Defects, *Prog* (Band 30), Nr. 1-2, Seite 71-80.
- [44] Humes, R. A.; Feldt, R. H.; Porter, C. J.; Julsrud, P. R.; Puga, F. J. und Danielson, G. K. (1988): The modified Fontan operation for asplenia and polysplenia syndromes, *J Thorac Cardiovasc Surg* (Band 96), Nr. 2, Seite 212-8.
- [45] Nawa, S. und Teramoto, S. (1988): New extension of the Fontan principle: inferior vena cava-pulmonary artery bridge operation, *Thorax* (Band 43), Nr. 12, Seite 1022-3.
- [46] Marceletti, C.; Corno, A.; Giannico, S. und Marino, B. (1990): Inferior vena cava - pulmonary artery extracardiac conduit. A new form of right heart bypass., *J Thorac Cardiovasc Surg* (Band 100), Seite 228-232.
- [47] Laschinger, J.C.; Redmond, J.M.; Cameron, D.E.; Kan, J.S. und Ringel, R.E. (1996): Intermediate results of the extracardiac Fontan procedure, *Annals of Thoracic Surgery* (Band 62), Nr. 5, Seite 1261-1267.
- [48] Amodeo, A.; Galletti, L.; Marianeschi, S.; Picardo, S.; Giannico, S.; Di Renzi, P. und Marceletti, C. (1997): Extracardiac Fontan operation for complex cardiac anomalies: seven years' experience, *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* (Band 114), Nr. 6, Seite 1020-1031.
- [49] Petrossian, E.; Reddy, V. M.; McElhinney, D.B.; Akkersdijk, G.P.; Moore, P.; Parry, A. J.; Thompson, L.D. und Hanley, F.L. (1999): Early results of the extracardiac conduit Fontan operation, *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* (Band 117), Nr. 4, Seite 688-696.

- [50] Yetman, A. T.; Drummond-Webb, J.; Fiser, W. P.; Schmitz, M. L.; Imamura, M.; Ullah, S.; Gunselman, R. J.; Chipman, C. W.; Johnson, C. E. und Van Devanter, S. H. (2002): The extracardiac Fontan procedure without cardiopulmonary bypass: technique and intermediate-term results, *Ann Thorac Surg* (Band 74), Nr. 4, Seite S1416-21.
- [51] Laschinger, J. C.; Ringel, R. E.; Brenner, J. I. und McLaughlin, J. S. (1993): The extracardiac total cavopulmonary connection for definitive conversion to the Fontan circulation: Summary of early experience and results, *J Card Surg* (Band 8), Seite 524-533.
- [52] Uemura, H.; Yagihara, T. und Kawahira, Y. (1999): The extracardiac Fontan procedure using a pedicled pericardial roll without cardiopulmonary bypass, *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* (Band 117), Nr. 5, Seite 1046-1047.
- [53] Alexi-Meskishvili, V.; Ovroutski, S.; Dahnert, I.; Lange, P. E. und Hetzer, R. (2001): Early experience with extracardiac Fontan operation, *Ann Thorac Surg* (Band 71), Nr. 1, Seite 71-6; discussion 76-7.
- [54] Doty, D. B. (1990): Invited letter concerning: inferior vena cava-pulmonary artery extracardiac conduit [letter; comment], *J Thorac Cardiovasc Surg* (Band 100), Nr. 2, Seite 313-4.
- [55] Doty, J. R.; Flores, J. H. und Doty, D. B. (1999): Superior vena cava obstruction: bypass using spiral vein graft, *Ann Thorac Surg* (Band 67), Nr. 4, Seite 1111-6.
- [56] Burke, R.P.; Jacobs, J.P.; Ashraf, M.H.; Aldousany, A. und Chang, A.C. (1997): Extracardiac Fontan operation without cardiopulmonary bypass, *Ann Thorac Surg* (Band 63), Seite 1175-1177.
- [57] Uemura, H.; Yagihara, T.; Yamashita, K.; Ishizaka, T.; Yoshizumi, K. und Kawahira, Y. (1998): Establishment of total cavopulmonary connection without use of cardiopulmonary bypass, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* (Band 13), Nr. 5, Seite 504-508.
- [58] Shikata, F.; Yagihara, T.; Kagisaki, K.; Hagino, I.; Shiraishi, S.; Kobayashi, J. und Kitamura, S. (2008): Does the off-pump Fontan procedure ameliorate the volume and duration of pleural and peritoneal effusions?, *Eur J Cardiothorac Surg* (Band 34), Nr. 3, Seite 570-5; discussion 575 Epub 2008 Jul 18.
- [59] Xu, J. P.; Luo, X. J.; Chu, J. M.; Li, S. J. und Liu, Y. L. (2005): Total cavopulmonary connection with off-pump technique, *Asian Cardiovasc Thorac Ann* (Band 13), Nr. 3, Seite 225-8.
- [60] Backer, C. L.; Deal, B. J.; Kaushal, S.; Russell, H. M.; Tsao, S. und Mavroudis, C. Extracardiac versus intra-atrial lateral tunnel fontan: extracardiac is better, *Semin* (Band 14), Nr. 1, Seite 4-10.
- [61] Choussat, A.; Fontan, F.; Besse, P.; Vallot, F.; Chauve, A. und Bricaud, H. (1977): Selection criteria for Fontan's procedure, Andersson, RH; Shinebourne, EA, *Paediatric Cardiology* Seite 559-566, Churchill Livingstone, Edinburgh.
- [62] Hess, J.; Kruizinga, K.; Bijleveld, C. M.; Hardjowijono, R. und Eygelaar, A. (1984): Protein-losing enteropathy after Fontan operation, *J Thorac Cardiovasc Surg* (Band 88), Nr. 4, Seite 606-9.
- [63] Bridges, N. D.; Lock, J. E. und Castaneda, A. R. (1990): Baffle fenestration with subsequent transcatheter closure. Modification of the Fontan operation for patients at increased risk [see comments], *Circulation* (Band 82), Nr. 5, Seite 1681-9.
- [64] d'Udekem, Y.; Iyengar, A. J.; Cochrane, A. D.; Grigg, L. E.; Ramsay, J. M.; Wheaton, G. R.; Penny, D. J. und Brizard, C. P. (2007): The Fontan procedure: contemporary techniques have improved long-term outcomes, *Circulation* (Band 116), Nr. 11 Suppl, Seite I157-64.

- [65] Hosein, R. B.; Clarke, A. J.; McGuirk, S. P.; Griselli, M.; Stumper, O.; De Giovanni, J. V.; Barron, D. J. und Brawn, W. J. (2007): Factors influencing early and late outcome following the Fontan procedure in the current era. The "Two Commandments"?, *Eur J Cardiothorac Surg* (Band 31), Nr. 3, Seite 344-52; discussion 353 Epub 2007 Jan 22.
- [66] Julsrud, P. R.; Weigel, T. J.; Van Son, J. A.; Edwards, W. D.; Mair, D. D.; Driscoll, D. J.; Danielson, G. K.; Puga, F. J. und Offord, K. P. (2000): Influence of ventricular morphology on outcome after the Fontan procedure, *Am J Cardiol* (Band 86), Nr. 3, Seite 319-23.
- [67] Lee, T. M.; Aiyagari, R.; Hirsch, J. C.; Ohye, R. G.; Bove, E. L. und Devaney, E. J. Risk factor analysis for second-stage palliation of single ventricle anatomy, *Ann* (Band 93), Nr. 2, Seite 614-9 Epub 2011 Dec 23.
- [68] Piran, S.; Veldtman, G.; Siu, S.; Webb, G. D. und Liu, P. P. (2002): Heart failure and ventricular dysfunction in patients with single or systemic right ventricles, *Circulation* (Band 105), Nr. 10, Seite 1189-94.
- [69] Ovroutski, S.; Alexi-Meskishvili, V.; Ewert, P.; Nurnberg, J. H.; Hetzer, R. und Lange, P. E. (2003): Early and medium-term results after modified Fontan operation in adults, *Eur J Cardiothorac Surg* (Band 23), Nr. 3, Seite 311-6.
- [70] Mair, D. D.; Puga, F. J. und Danielson, G. K. (2001): The Fontan procedure for tricuspid atresia: early and late results of a 25-year experience with 216 patients, *J Am Coll Cardiol* (Band 37), Nr. 3, Seite 933-9.
- [71] Mavroudis, C.; Deal, B. J.; Backer, C. L.; Stewart, R. D.; Franklin, W. H.; Tsao, S.; Ward, K. M. und DeFreitas, R. A. (2007): J. Maxwell Chamberlain Memorial Paper for congenital heart surgery. 111 Fontan conversions with arrhythmia surgery: surgical lessons and outcomes, *Ann Thorac Surg* (Band 84), Nr. 5, Seite 1457-65; discussion 1465-6.
- [72] Nurnberg, J. H.; Ovroutski, S.; Alexi-Meskishvili, V.; Ewert, P.; Hetzer, R. und Lange, P. E. (2004): New onset arrhythmias after the extracardiac conduit Fontan operation compared with the intraatrial lateral tunnel procedure: early and midterm results, *Ann Thorac Surg* (Band 78), Nr. 6, Seite 1979-88; discussion 1988.
- [73] Ovroutski, S.; Dahnert, I.; Alexi-Meskishvili, V.; Nurnberg, J. H.; Hetzer, R. und Lange, P. E. (2001): Preliminary analysis of arrhythmias after the Fontan operation with extracardiac conduit compared with intra-atrial lateral tunnel, *Thorac Cardiovasc Surg* (Band 49), Nr. 6, Seite 334-7.
- [74] Nakata, S.; Imai, Y.; Takanashi, Y.; Kurosawa, H.; Tezuka, K.; Nakazawa, M.; Ando, M. und Takao, A. (1984): A new method for the quantitative standardization of cross-sectional areas of the pulmonary arteries in congenital heart diseases with decreased pulmonary blood flow, *J Thorac Cardiovasc Surg* (Band 88), Nr. 4, Seite 610-9.
- [75] Knott-Craig, C. J.; Julsrud, P. R.; Schaff, H. V.; Puga, F. J. und Danielson, G. K. (1993): Pulmonary artery size and clinical outcome after the modified Fontan operation, *Ann Thorac Surg* (Band 55), Nr. 3, Seite 646-51.
- [76] Bernstein, F. J.; Badran, S. und Takao, C. Relationship of pulmonary artery wedge pressure to left atrial pressure and pulmonary vascular resistance in preoperative Fontan patients, *Pediatr* (Band 33), Nr. 1, Seite 15-20 Epub 2011 Jul 26.
- [77] Ovroutski, S.; Ewert, P.; Alexi-Meskishvili, V.; Holscher, K.; Miera, O.; Peters, B.; Hetzer, R. und Berger, F. (2009): Absence of pulmonary artery growth after fontan operation and its possible impact on late outcome, *Ann Thorac Surg* (Band 87), Nr. 3, Seite 826-31.
- [78] Kiaffas, M.G.; Van Praagh, R.; Hanioti, C. und Green, D.W. (1999): The modified Fontan procedure: morphometry and surgical implications, *Annals of Thoracic Surgery* (Band 67), Nr. 6, Seite 1746-1753.

- [79] Hsia, T. Y.; Khambadkone, S.; Deanfield, J. E.; Taylor, J. F.; Migliavacca, F. und De Leval, M. R. (2001): Subdiaphragmatic venous hemodynamics in the Fontan circulation, *J Thorac Cardiovasc Surg* (Band 121), Nr. 3, Seite 436-47.
- [80] Hsia, T. Y.; Khambadkone, S.; Redington, A. N.; Migliavacca, F.; Deanfield, J. E. und de Leval, M. R. (2000): Effects of respiration and gravity on infradiaphragmatic venous flow in normal and Fontan patients, *Circulation* (Band 102), Nr. 19 Suppl 3, Seite III148-53.
- [81] Gewillig, M.; Brown, S. C.; Eyskens, B.; Heying, R.; Ganame, J.; Budts, W.; Gerche, A. L. und Gorenflo, M. The Fontan circulation: who controls cardiac output?
- [82] Bridges, N. D.; Farrell, P. E., Jr.; Pigott, J. D. d; Norwood, W. I. und Chin, A. J. (1989): Pulmonary artery index. A nonpredictor of operative survival in patients undergoing modified Fontan repair, *Circulation* (Band 80), Nr. 3 Pt 1, Seite I216-21.
- [83] Reddy, V. M.; McElhinney, D. B.; Moore, P.; Petrossian, E. und Hanley, F. L. (1996): Pulmonary artery growth after bidirectional cavopulmonary shunt: is there a cause for concern?, *J Thorac Cardiovasc Surg* (Band 112), Nr. 5, Seite 1180-90; discussion 1190-2.
- [84] Ovroutski, S.; Ewert, P.; Miera, O.; Alexi-Meskishvili, V.; Peters, B.; Hetzer, R. und Berger, F. Long-term cardiopulmonary exercise capacity after modified Fontan operation.
- [85] Pearl, J. M.; Laks, H.; Drinkwater, D. C.; Capouya, E. R.; George, B. L. und Williams, R. G. (1992): Modified Fontan procedure in patients less than 4 years of age, *Circulation* (Band 86), Nr. 5 Suppl, Seite II100-5.
- [86] Kaulitz, R.; Ziemer, G.; Luhmer, I.; Paul, T. und Kallfelz, H. C. (1995): Total cavopulmonary anastomosis in patients less than three years of age, *Ann Thorac Surg* (Band 60), Nr. 6 Suppl, Seite S563-7.
- [87] Gates, R. N.; Laks, H.; Drinkwater, D. C., Jr.; Lam, L.; Blitz, A.; Child, J. S. und Perloff, J. K. (1997): The Fontan procedure in adults, *Ann Thorac Surg* (Band 63), Nr. 4, Seite 1085-90.
- [88] Gatzoulis, M. A.; Munk, M. D.; Williams, W. G. und Webb, G. D. (2000): Definitive palliation with cavopulmonary or aortopulmonary shunts for adults with single ventricle physiology, *Heart* (Band 83), Nr. 1, Seite 51-7.
- [89] Ovroutski, S. ; Ewert, P.; Alexi-Meskishvili, V.; Nürnberg, J-H.; Stiller, B.; Abdul-Khaliq, H.; Hetzer, R. und Lange, PE. (2003): Postoperative course and growth after extracardiac Fontan operation in children under 4 years of age., 38th Annual General Meeting AEPC, Amsterdam, The Netherlands, 28. - 31.5.2003.
- [90] Mavroudis, C. (1978): To pulse or not to pulse, *Ann Thorac Surg* (Band 25), Nr. 3, Seite 259-71.
- [91] Ovroutski, S.; Nordmeyer, S.; Miera, O.; Ewert, P.; Klimes, K.; Kuhne, T. und Berger, F. Caval flow reflects Fontan hemodynamics: quantification by magnetic resonance imaging, *Clin* (Band 101), Nr. 2, Seite 133-8 Epub 2011 Nov 18.
- [92] Schmitt, B.; Steendijk, P.; Ovroutski, S.; Lunze, K.; Rahmzadeh, P.; Maarouf, N.; Ewert, P.; Berger, F. und Kuehne, T. Pulmonary vascular resistance, collateral flow, and ventricular function in patients with a Fontan circulation at rest and during dobutamine stress, *Circ* (Band 3), Nr. 5, Seite 623-31 Epub 2010 Jul 14.
- [93] Ghai, A.; Harris, L.; Harrison, D. A.; Webb, G. D. und Siu, S. C. (2001): Outcomes of late atrial tachyarrhythmias in adults after the Fontan operation, *J Am Coll Cardiol* (Band 37), Nr. 2, Seite 585-92.
- [94] Somerville, J. (1997): Management of adults with congenital heart disease: an increasing problem, *Annu Rev Med* (Band 48), Seite 283-93.
- [95] Ohuchi, H.; Yasuda, K.; Hasegawa, S.; Miyazaki, A.; Takamuro, M.; Yamada, O.; Ono, Y.; Uemura, H.; Yagihara, T. und Echigo, S. (2001): Influence of ventricular

- morphology on aerobic exercise capacity in patients after the Fontan operation, *J Am Coll Cardiol* (Band 37), Nr. 7, Seite 1967-74.
- [96] van den Bosch, A. E.; Roos-Hesselink, J. W.; Van Domburg, R.; Bogers, A. J.; Simoons, M. L. und Meijboom, F. J. (2004): Long-term outcome and quality of life in adult patients after the Fontan operation, *Am J Cardiol* (Band 93), Nr. 9, Seite 1141-5.
- [97] Gamba, A.; Merlo, M.; Fiocchi, R.; Terzi, A.; Mammana, C.; Sebastiani, R. und Ferrazzi, P. (2004): Heart transplantation in patients with previous Fontan operations, *J Thorac Cardiovasc Surg* (Band 127), Nr. 2, Seite 555-62.
- [98] Bernstein, D.; Naftel, D.; Chin, C.; Addonizio, L. J.; Gamberg, P.; Blume, E. D.; Hsu, D.; Canter, C. E.; Kirklin, J. K. und Morrow, W. R. (2006): Outcome of listing for cardiac transplantation for failed Fontan: a multi-institutional study, *Circulation* (Band 114), Nr. 4, Seite 273-80 Epub 2006 Jul 17.
- [99] Griffiths, E. R.; Kaza, A. K.; Wyler von Ballmoos, M. C.; Loyola, H.; Valente, A. M.; Blume, E. D. und del Nido, P. (2009): Evaluating failing Fontans for heart transplantation: predictors of death, *Ann Thorac Surg* (Band 88), Nr. 2, Seite 558-63; discussion 563-4.
- [100] Kanter, K. R.; Mahle, W. T.; Vincent, R. N.; Berg, A. M.; Kogon, B. E. und Kirshbom, P. M. (2011): Heart transplantation in children with a Fontan procedure, *Ann* (Band 91), Nr. 3, Seite 823-9; discussion 829-30.
- [101] Alexi-Meskishvili, V.; Ovroutski, S.; Ewert, P.; Dahnert, I.; Berger, F.; Lange, P. E. und Hetzer, R. (2000): Optimal conduit size for extracardiac Fontan operation, *Eur J Cardiothorac Surg* (Band 18), Nr. 6, Seite 690-695.
- [102] Petrossian, E.; Thompson, L. D. und Hanley, F. L. (2000): Extracardiac conduit variation of the Fontan procedure, *Adv Card Surg* (Band 12), Seite 175-98.
- [103] Shiraishi, S.; Uemura, H.; Kagisaki, K.; Koh, M.; Yagihara, T. und Kitamura, S. (2005): The off-pump Fontan procedure by simply cross-clamping the inferior caval vein, *Ann Thorac Surg* (Band 79), Nr. 6, Seite 2083-7; discussion 2087-8.
- [104] Tam, V. K.; Miller, B. E. und Murphy, K. (1999): Modified Fontan without use of cardiopulmonary bypass, *Ann Thorac Surg* (Band 68), Nr. 5, Seite 1698-703; discussion 1703-4.
- [105] Gupta, A.; Daggett, C.; Behera, S.; Ferraro, M.; Wells, W. und Starnes, V. (2004): Risk factors for persistent pleural effusions after the extracardiac Fontan procedure, *J Thorac Cardiovasc Surg* (Band 127), Nr. 6, Seite 1664-9.
- [106] Tassani, P.; Schad, H.; Schreiber, C.; Zaccaria, F.; Haas, F.; Mossinger, H.; Altmeyer, S.; Kohler, R.; Seghaye, M. C. und Lange, R. (2007): Extravasation of albumin after cardiopulmonary bypass in newborns, *J Cardiothorac Vasc Anesth* (Band 21), Nr. 2, Seite 174-8 Epub 2006 Apr 19.
- [107] Itatani, K.; Miyaji, K.; Tomoyasu, T.; Nakahata, Y.; Ohara, K.; Takamoto, S. und Ishii, M. (2009): Optimal conduit size of the extracardiac Fontan operation based on energy loss and flow stagnation, *Ann Thorac Surg* (Band 88), Nr. 2, Seite 565-72; discussion 572-3.
- [108] Ikai, A.; Fujimoto, Y.; Hirose, K.; Ota, N.; Tosaka, Y.; Nakata, T.; Ide, Y. und Sakamoto, K. (2008): Feasibility of the extracardiac conduit Fontan procedure in patients weighing less than 10 kilograms, *J Thorac Cardiovasc Surg* (Band 135), Nr. 5, Seite 1145-52.
- [109] Adachi, I.; Yagihara, T.; Kagisaki, K.; Hagino, I.; Ishizaka, T.; Koh, M.; Uemura, H. und Kitamura, S. (2005): Fontan operation with a viable and growing conduit using pedicled autologous pericardial roll: serial changes in conduit geometry, *J Thorac Cardiovasc Surg* (Band 130), Nr. 6, Seite 1517-22.
- [110] de Leval, M. R.; Dubini, G.; Migliavacca, F.; Jalali, H.; Camporini, G.; Redington, A. und Pietrabissa, R. (1996): Use of computational fluid dynamics in the design of

- surgical procedures: application to the study of competitive flows in cavo- pulmonary connections, *J Thorac Cardiovasc Surg* (Band 111), Nr. 3, Seite 502-13.
- [111] Hsia, T. Y.; Migliavacca, F.; Pittaccio, S.; Radaelli, A.; Dubini, G.; Pennati, G. und de Leval, M. (2004): Computational fluid dynamic study of flow optimization in realistic models of the total cavopulmonary connections, *J Surg Res* (Band 116), Nr. 2, Seite 305-13.
- [112] Ettinger, E. und Steinberg, I. (1962): Angiographic measurement of the cardiac segment of the inferior vena cava in health and cardiovascular disease, *Circulation* (Band 26), Seite 508-515.
- [113] Moreno, F.L.; Hagan, A.D.; Holmen, J.R.; Pryor, T.A.; Strickland, R.D. und Castle, C.H. (1984): Evaluation of size and dynamics of the inferior vena cava as an index of right-sided cardiac function, *American Journal of Cardiology* (Band 53), Nr. 4, Seite 579-585.
- [114] Prince, M.R.; Novelline, R.A.; Athanasoulis, C.A. und Simon, M. (1983): The diameter of the inferior vena cava and its implications for the use of vena caval filters, *Radiology* (Band 149), Nr. 3, Seite 687-689.
- [115] Grant, E.; Rendano, F.; Sevinc, E.; Gammelgaard, J.; Holm, H.H. und Gronvall, S. (1980): Normal inferior vena cava: caliber changes observed by dynamic ultrasound, *AJR. American Journal of Roentgenology* (Band 135), Nr. 2, Seite 335-338.
- [116] Steinberg, C.; Weinstock, D.J.; Gold, J.P. und Notterman, D.A. (1992): Measurements of central blood vessels in infants and children: normal values, *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis* (Band 27), Nr. 3, Seite 197-201.
- [117] Motta, G.; Ratto, G.B.; Sacco, A.; Ogata, T.; Masuda, H.; Kikuchi, K.; Takagi, K.; S., Tanaka.; Yoshisu, H. und Senoo, A. (1987): Healing and long-term viability of grafts in the venae cavae reconstruction, *Vascular Surgery* (Band 21), Nr. 5, Seite 316-330.
- [118] Takawira, F.; Ayer, J. G.; Onikul, E.; Hawker, R. E.; Kemp, A.; Nicholson, I. A. und Sholler, G. F. (2008): Evaluation of the extracardiac conduit modification of the Fontan operation for thrombus formation using magnetic resonance imaging, *Heart Lung Circ* (Band 17), Nr. 5, Seite 407-10 Epub 2008 Apr 9.
- [119] Marrone, C.; Galasso, G.; Piccolo, R.; de Leva, F.; Paladini, R.; Piscione, F. und Santoro, G. Antiplatelet versus anticoagulation therapy after extracardiac conduit Fontan: a systematic review and meta-analysis, *Pediatr* (Band 32), Nr. 1, Seite 32-9 Epub 2010 Oct 22.
- [120] Weber, H. S.; Gleason, M. M.; Myers, J. L.; Waldhausen, J. A.; Cyran, S. E. und Baylen, B. G. (1992): The Fontan operation in infants less than 2 years of age, *J Am Coll Cardiol* (Band 19), Nr. 4, Seite 828-33.
- [121] Feldt, R. H.; Strickler, G. B. und Weidman, W. H. (1969): Growth of children with congenital heart disease, *Am J Dis Child* (Band 117), Nr. 5, Seite 573-9.
- [122] Stenbog, E. V.; Hjortdal, V. E.; Ravn, H. B.; Skjaerbaek, C.; Sorensen, K. E. und Hansen, O. K. (2000): Improvement in growth, and levels of insulin-like growth factor-I in the serum, after cavopulmonary connections, *Cardiol Young* (Band 10), Nr. 5, Seite 440-6.
- [123] Schuurmans, F. M.; Pulles-Heintzberger, C. F.; Gerver, W. J.; Kester, A. D. und Forget, P. P. (1998): Long-term growth of children with congenital heart disease: a retrospective study, *Acta Paediatr* (Band 87), Nr. 12, Seite 1250-5.
- [124] Danilowicz, D. A. (1973): Delay in bone age in children with cyanotic congenital heart disease, *Radiology* (Band 108), Nr. 3, Seite 655-8.
- [125] Stevenson, J. G. (2002): Effect of unilateral diaphragm paralysis on branch pulmonary artery flow, *J Am Soc Echocardiogr* (Band 15), Nr. 10 Pt 2, Seite 1132-9.

- [126] de Leeuw, M.; Williams, J. M.; Freedom, R. M.; Williams, W. G.; Shemie, S. D. und McCrindle, B. W. (1999): Impact of diaphragmatic paralysis after cardiothoracic surgery in children, *J Thorac Cardiovasc Surg* (Band 118), Nr. 3, Seite 510-7.
- [127] van Onna, I. E.; Metz, R.; Jekel, L.; Woolley, S. R. und van de Wal, H. J. (1998): Post cardiac surgery phrenic nerve palsy: value of plication and potential for recovery, *Eur J Cardiothorac Surg* (Band 14), Nr. 2, Seite 179-84.
- [128] Amin, Z.; McElhinney, D. B.; Strawn, J. K.; Kugler, J. D.; Duncan, K. F.; Reddy, V. M.; Petrossian, E. und Hanley, F. L. (2001): Hemidiaphragmatic paralysis increases postoperative morbidity after a modified Fontan operation, *J Thorac Cardiovasc Surg* (Band 122), Nr. 5, Seite 856-62.
- [129] Takeda, S.; Nakahara, K.; Fujii, Y.; Matsumura, A.; Minami, M. und Matsuda, H. (1995): Effects of diaphragmatic plication on respiratory mechanics in dogs with unilateral and bilateral phrenic nerve paralyses, *Chest* (Band 107), Nr. 3, Seite 798-804.
- [130] Marcos, J. J.; Grover, F. L. und Trinkle, J. K. (1974): Paralyzed diaphragm--effect of plication on respiratory mechanics, *J Surg Res* (Band 16), Nr. 5, Seite 523-6.
- [131] Shoemaker, R.; Palmer, G.; Brown, J. W. und King, H. (1981): Aggressive treatment of acquired phrenic nerve paralysis in infants and small children, *Ann Thorac Surg* (Band 32), Nr. 3, Seite 250-9.
- [132] Durongpisitkul, K.; Porter, C. J.; Cetta, F.; Offord, K. P.; Slezak, J. M.; Puga, F. J.; Schaff, H. V.; Danielson, G. K. und Driscoll, D. J. (1998): Predictors of early- and late-onset supraventricular tachyarrhythmias after Fontan operation, *Circulation* (Band 98), Nr. 11, Seite 1099-107.
- [133] Brown, J. W.; Ruzmetov, M.; Deschner, B. W.; Rodefeld, M. D. und Turrentine, M. W. (2010): Lateral tunnel Fontan in the current era: is it still a good option?, *Ann* (Band 89), Nr. 2, Seite 556-62; discussion 562-3.
- [134] Cohen, M. I.; Bridges, N. D.; Gaynor, J. W.; Hoffman, T. M.; Wernovsky, G.; Vetter, V. L.; Spray, T. L. und Rhodes, L. A. (2000): Modifications to the cavopulmonary anastomosis do not eliminate early sinus node dysfunction [In Process Citation], *J Thorac Cardiovasc Surg* (Band 120), Nr. 5, Seite 891-901.
- [135] Vouhe, P. R. (2001): Fontan completion: intracardiac tunnel or extracardiac conduit?, *Thorac Cardiovasc Surg* (Band 49), Nr. 1, Seite 27-9.
- [136] Dilawar, M.; Bradley, S. M.; Saul, J. P.; Stroud, M. R. und Balaji, S. (2003): Sinus Node Dysfunction after Intraatrial Lateral Tunnel and Extracardiac Conduit Fontan Procedures, *Pediatr Cardiol* (Band 24), Nr. 3, Seite 284-288.
- [137] Azakie, A.; McCrindle, B. W.; Van Arsdell, G.; Benson, L. N.; Coles, J.; Hamilton, R.; Freedom, R. M. und Williams, W. G. (2001): Extracardiac conduit versus lateral tunnel cavopulmonary connections at a single institution: impact on outcomes, *J Thorac Cardiovasc Surg* (Band 122), Nr. 6, Seite 1219-28.
- [138] Kumar, S. P.; Rubinstein, C. S.; Simsic, J. M.; Taylor, A. B.; Saul, J. P. und Bradley, S. M. (2003): Lateral tunnel versus extracardiac conduit Fontan procedure: a concurrent comparison, *Ann Thorac Surg* (Band 76), Nr. 5, Seite 1389-96; discussion 1396-7.
- [139] Veldtman, G. R.; Nishimoto, A.; Siu, S.; Freeman, M.; Fredriksen, P. M.; Gatzoulis, M. A.; Williams, W. G. und Webb, G. D. (2001): The Fontan procedure in adults, *Heart* (Band 86), Nr. 3, Seite 330-5.
- [140] Khambadkone, S.; Li, J.; de Leval, M. R.; Cullen, S.; Deanfield, J. E. und Redington, A. N. (2003): Basal pulmonary vascular resistance and nitric oxide responsiveness late after Fontan-type operation, *Circulation* (Band 107), Nr. 25, Seite 3204-8. Epub 2003 Jun 23.

- [141] Takahashi, K.; Mori, Y.; Yamamura, H.; Nakanishi, T. und Nakazawa, M. (2003): Effect of beraprost sodium on pulmonary vascular resistance in candidates for a Fontan procedure: a preliminary study, *Pediatr Int* (Band 45), Nr. 6, Seite 671-5.
- [142] Adachi, I.; Yagihara, T.; Kagisaki, K.; Hagino, I.; Ishizaka, T.; Kobayashi, J.; Kitamura, S. und Uemura, H. (2007): Preoperative small pulmonary artery did not affect the midterm results of Fontan operation, *Eur J Cardiothorac Surg* (Band 32), Nr. 1, Seite 156-62 Epub 2007 May 21.
- [143] Maeda, K.; Yamaki, S.; Kado, H.; Asou, T.; Murakami, A. und Takamoto, S. (2004): Reevaluation of histomorphometric analysis of lung tissue in decision making for better patient selection for fontan-type operations, *Ann Thorac Surg* (Band 78), Nr. 4, Seite 1371-81; discussion 1371-81.
- [144] Levy, M.; Danel, C.; Tamisier, D.; Vouhe, P. und Leca, F. (2002): Histomorphometric analysis of pulmonary vessels in single ventricle for better selection of patients for the Fontan operation, *J Thorac Cardiovasc Surg* (Band 123), Nr. 2, Seite 263-70.
- [145] Borowski, A.; Reinhardt, H.; Schickendantz, S. und Korb, H. (1998): Pulmonary artery growth after systemic-to-pulmonary shunt in children with a univentricular heart and a hypoplastic pulmonary artery bed. Implications for Fontan surgery, *Jpn Heart J* (Band 39), Nr. 5, Seite 671-80.
- [146] Levy, M.; Maurey, C.; Leca, F.; Vouhe, P. R. und Israel-Biet, D. (2004): [Endothelial vasoactive factors: predictive markers of the results of the Fontan intervention?], *Arch Mal Coeur Vaiss* (Band 97), Nr. 5, Seite 515-21.
- [147] Tatum, G. H.; Sigfusson, G.; Etedgui, J. A.; Myers, J. L.; Cyran, S. E.; Weber, H. S. und Webber, S. A. (2006): Pulmonary artery growth fails to match the increase in body surface area after the Fontan operation, *Heart* (Band 92), Nr. 4, Seite 511-4 Epub 2005 Sep 13.
- [148] Slavik, Z.; Webber, S. A.; Lamb, R. K.; Horvath, P.; LeBlanc, J. G.; Keeton, B. R.; Monro, J. L.; Tax, P.; Tuma, S.; Reich, O. und et al. (1995): Influence of bidirectional superior cavopulmonary anastomosis on pulmonary arterial growth, *Am J Cardiol* (Band 76), Nr. 14, Seite 1085-7.
- [149] Sievers, H. H.; Onnasch, D. G.; Lange, P. E.; Bernhard, A. und Heintzen, P. H. (1983): Dimensions of the great arteries, semilunar valve roots, and right ventricular outflow tract during growth: normative angiocardigraphic data, *Pediatr Cardiol* (Band 4), Nr. 3, Seite 189-96.
- [150] Klimes, K.; Abdul-Khaliq, H.; Ovroutski, S.; Hui, W.; Alexi-Meskishvili, V.; Spors, B.; Hetzer, R.; Felix, R.; Lange, P. E.; Berger, F. und Gutberlet, M. (2007): Pulmonary and caval blood flow patterns in patients with intracardiac and extracardiac Fontan: a magnetic resonance study, *Clin Res Cardiol* (Band 96), Nr. 3, Seite 160-7 Epub 2006 Dec 22.
- [151] Ohuchi, H.; Hamamichi, Y.; Hayashi, T.; Watanabe, T.; Yamada, O.; Yagihara, T. und Echigo, S. (2005): Post-exercise heart rate, blood pressure and oxygen uptake dynamics in pediatric patients with Fontan circulation Comparison with patients after right ventricular outflow tract reconstruction, *Int J Cardiol* (Band 101), Nr. 1, Seite 129-36.
- [152] Fredriksen, P. M.; Therrien, J.; Veldtman, G.; Warsi, M. A.; Liu, P.; Siu, S.; Williams, W.; Granton, J. und Webb, G. (2001): Lung function and aerobic capacity in adult patients following modified Fontan procedure, *Heart* (Band 85), Nr. 3, Seite 295-9.
- [153] Ohuchi, H.; Hasegawa, S.; Yasuda, K.; Yamada, O.; Ono, Y. und Echigo, S. (2001): Severely impaired cardiac autonomic nervous activity after the Fontan operation, *Circulation* (Band 104), Nr. 13, Seite 1513-8.
- [154] Driscoll, D. J.; Danielson, G. K.; Puga, F. J.; Schaff, H. V.; Heise, C. T. und Staats, B. A. (1986): Exercise tolerance and cardiorespiratory response to exercise after the

- Fontan operation for tricuspid atresia or functional single ventricle, *J Am Coll Cardiol* (Band 7), Nr. 5, Seite 1087-94.
- [155] Ohuchi, H.; Ohashi, H.; Takasugi, H.; Yamada, O.; Yagihara, T. und Echigo, S. (2004): Restrictive ventilatory impairment and arterial oxygenation characterize rest and exercise ventilation in patients after fontan operation, *Pediatr Cardiol* (Band 25), Nr. 5, Seite 513-21. Epub 2004 May 12.
- [156] Harrison, D. A.; Liu, P.; Walters, J. E.; Goodman, J. M.; Siu, S. C.; Webb, G. D.; Williams, W. G. und McLaughlin, P. R. (1995): Cardiopulmonary function in adult patients late after Fontan repair, *J Am Coll Cardiol* (Band 26), Nr. 4, Seite 1016-21.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Trikuspidalatresie.....	2
Abbildung 2: Hypoplastisches Linksherzsyndrom.....	3
Abbildung 4: Erste chirurgische Beschreibung Rechtsherzbeipass.....	3
Abbildung 3: Originale Fontan-Operation.....	6
Abbildung 5: Lateral Tunnel Fontan Operation.....	8
Abbildung 6: Extrakardiale Fontan Operation.....	9

8. Danksagung

In erster Linie möchte ich mich besonders herzlich bei Herrn Professor Dr. Felix Berger, Direktor der Klinik für Angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie im Deutschen Herzzentrum Berlin, bedanken. Seine kontinuierliche Unterstützung, Hilfsbereitschaft und sein aktives Interesse an dieser Arbeit sowie die ausgezeichnete Arbeitsatmosphäre in der Klinik haben die Durchführung der Arbeit in diesem Maße – auch über diesen langwierigen Nachbeobachtungszeitraum – ermöglicht.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Professor Dr. Vladimir Alexi-Meskishvili für die Einführung in das Thema der operativen Behandlung von komplexen zyanotischen Vitien sowie für seine allzeit engagierte hervorragende theoretische und praktische Unterstützung und Betreuung.

Auch besonders herzlich möchte ich mich bei Herrn Professor Peter E. Lange bedanken für die kontinuierliche Unterstützung und das ununterbrochene Engagement für die weitere Forschung und Durchsetzung des Habilitationsverfahrens.

Herrn Professor Roland Hetzer, dem Ärztlichen Direktor des Deutschen Herzzentrum Berlin, gilt mein Dank für die kontinuierliche Unterstützung des kinder-kardi-chirurgischen Programms. Durch sein Engagement wurde die Therapie von Patienten mit angeborenen Herzfehlern, unter anderem mit komplexen zyanotischen Vitien, an unserer Klinik aufgebaut und diese zu einem international renommierten Zentrum entwickelt.

In gleichem Maße möchte ich mich bei meinen Kollegen, den Oberärzten der kinder-kardi-olog-ischen Abteilung, Frau PD Dr. Nicole Nagdyman, Herrn OA PD Dr. Peter Ewert, Herrn Dr. Oliver Miera und Herrn Dr. Björn Peters für ihre freundschaftliche Unterstützung bedanken, mit der sie das gesamte Überwachungskonzept bei diesen komplexen Patienten ermöglicht und mir die Arbeit damit sehr erleichtert haben.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, meiner Frau Kristine und meinem Sohn Robert, die immer an mich geglaubt haben.

Ich bedanke mich bei allen Doktoranden (Christian Sohn, Laura Mössinger, Melanie Roder, Katinka Hölscher, Svenja Behrbohm, Nina Lohrmann, Beatrix Tegler), die mir bei der Datensammlung und Auswertung sowie Projektgestaltung und Durchführung von Studien geholfen hatten.

Mein herzlicher Dank gilt auch allen anderen Ärzten und Mitarbeitern unserer Abteilung für ihre kollegiale Zusammenarbeit und ihre stetige Hilfsbereitschaft.

Abschließend möchte ich meinen herzlichen Dank den Patienten und deren Eltern gegenüber ausdrücken, die sich trotz ihrer zumeist schwer und langwierig verlaufenden Krankheit bereit erklärt haben, an den Studien teilzunehmen.

9. Eidesstattliche Versicherung

ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....

Datum..... Unterschrift.....