

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin  
Klinik für angeborene Herzfehler/Kinderkardiologie

DISSERTATION

Reduktion des pulmonalen Gefäßwiderstandes im frühen Verlauf  
nach Fontanoperation  
- Moderne therapeutische Strategien

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Svenja Behrbohm  
aus Berlin

Datum der Promotion: 27.02.2015

# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung .....	iv
1. Einleitung .....	1
1.1. Entwicklung des Fontankreislaufs.....	1
1.2. Die Physiologie des Fontankreislaufs .....	4
1.3. Die Bedeutung des pulmonalen Gefäßwiderstandes für den Fontankreislauf.....	6
1.4. Postoperative Erhöhung des Pulmonalen Gefäßwiderstandes.....	7
1.5. Therapie des erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstandes .....	9
2. Fragestellung .....	14
3. Methoden.....	15
3.1. Studiendesign und Vergleichsparameter .....	15
3.1.1. Patienten und präoperative Parameter .....	15
3.1.1.1. Studienteilnehmer.....	15
3.1.1.2. Präoperative hämodynamische und anthropometrische Parameter .....	15
3.1.1.3. Kardiale Diagnosen .....	15
3.1.1.4. Präoperative Risikofaktoren .....	16
3.1.1.5. Einteilung in Patientengruppen .....	17
3.1.1.6. Präoperative Vergleichsparameter und Vergleichbarkeit der Gruppen.....	18
3.1.2. Operation und intraoperative Parameter.....	20
3.1.2.1. Extrakardiale Fontanoperation .....	20
3.1.2.2. Intraoperative Vergleichsparameter .....	21
3.1.3. Postoperatives Management und postoperative Vergleichsparameter .....	21
3.1.3.1. Postoperatives Management der Fontanpatienten .....	21
3.1.3.2. Parameter für den Vergleich der Beatmungsgruppen.....	22
3.1.3.3. Parameter für den Vergleich der NO-Gruppen.....	23
3.1.3.4. Parameter für den Vergleich der Patienten mit inhalativem NO mit und ohne zusätzlicher Gabe von Sildenafil.....	23
3.2. Herangehensweise und statistische Analyse .....	24
4. Ergebnisse .....	25
4.1. Gründe für die postoperative Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes.....	25
4.2. Beatmungsgruppen.....	28
4.2.1. Präoperative Parameter.....	28
4.2.2. Intraoperative Parameter .....	29
4.2.3. Postoperative Parameter .....	30

4.3.	NO-Gruppen.....	38
4.3.1.	Präoperative Parameter.....	38
4.3.2.	Intraoperative Parameter .....	39
4.3.3.	Postoperative Parameter .....	40
4.4.	Sildenafil/NO-Gruppen .....	46
4.4.1.	Präoperative Parameter.....	46
4.4.2.	Intraoperative Parameter .....	47
4.4.3.	Postoperative Parameter .....	49
4.5.	Fenestration .....	50
5.	Diskussion .....	52
5.1.	Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes .....	52
5.2.	Einfluss der Beatmungsdauer .....	53
5.2.1.	Kurze Beatmungsdauer .....	53
5.2.1.1.	Postoperativer Verlauf von Patienten mit kurzer Beatmungsdauer.....	53
5.2.1.2.	Der Einfluss präoperativer Faktoren .....	53
5.2.1.3.	Der Einfluss intraoperativer Faktoren .....	54
5.2.1.4.	Kurzes Literaturreview zur frühen Extubation nach Fontanoperation .....	55
5.2.1.5.	Voraussetzungen und Durchführung der frühen Extubation .....	56
5.2.2.	Längere Beatmung .....	56
5.2.2.1.	Gründe für eine Langzeitbeatmung und ihre Nachteile.....	56
5.3.	Medikamentöse Therapie der Erhöhung des PVR .....	58
5.3.1.	Therapie mit NO.....	58
5.3.1.1.	NO-Wirkungen und Einfluss auf den frühen postoperativen Verlauf .....	58
5.3.1.2.	Einfluss von prä-und intraoperativen Faktoren .....	59
5.3.1.3.	Kurzes Literaturreview zu inhalativem NO nach Fontanoperation .....	60
5.3.2.	Sildenafil zusätzlich zu NO .....	61
5.3.2.1.	Wirkungen von Sildenafil und Einfluss auf den frühen postoperativen Verlauf.....	61
5.3.2.2.	Kurzes Literaturreview zu oralem Sildenafil nach Fontanoperation .....	62
5.4.	Die Optimale Therapie zur Senkung des PVR nach Fontanoperation .....	65
6.	Limitationen der Studie .....	67
7.	Literaturverzeichnis.....	68

Eidesstattliche Versicherung

Lebenslauf

Danksagung

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Die Fontanoperation ist der endgültige palliative Schritt zur Volumenentlastung und Zyanosebeseitigung im Zuge der Kreislauftrennung bei Patienten mit univentrikulären angeborenen Herzfehlern. Da der pulmonale Blutfluss nach der Fontanoperation passiv ist, hängt die pulmonale Perfusion von einem niedrigen pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) ab. Eine frühpostoperative Erhöhung des PVR führt über einen verringerten pulmonalen Blutfluss und somit eine reduzierte Vorlast zu einem herabgesetzten Herzzeitvolumen und eingeschränkter Systemperfusion mit darauffolgenden Komplikationen im frühpostoperativen Verlauf. Daher wurden die Therapieprinzipien zur Senkung des PVR als kausale Therapie des frühen Fontanversagens untersucht.

**Methodik:** In die retrospektive Datenanalyse wurden 151 Patienten eingeschlossen, die von 1995 bis 2012 eine extrakardiale Fontanoperation am DHZB erhalten haben. Die Patientenpopulation wurde je nach Dauer der mechanischen Ventilation in drei Gruppen (A  $\leq$  10h, B 11-72h, C  $>$  72h) und je nach Bedarf an zusätzlicher Verabreichung von Stickstoffmonoxid (NO) in zwei Gruppen (mit und ohne NO) aufgeteilt. In der Phase der Beatmungsentwöhnung wurde die Verabreichung von inhalativem NO durch zusätzliche Gabe eines PDE-5-Inhibitors (Sildenafil) ergänzt und die Wirkung in Gruppen analysiert. Untersucht wurde die Senkung des PVR anhand folgender Parameter: Mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP), mittlerer arterieller Druck (MAD), Beatmungs- und Aufenthaltsdauer sowie Inzidenz von verlängerten Pleuraergüssen.

**Ergebnisse:** Den optimalen postoperativen Verlauf (jeweils signifikant niedrigere mPAP-Werte, höhere MAD-Werte, kürzere Aufenthaltsdauern auf der Intensivstation) hatten Patienten mit kurzer Beatmungsdauer. Eine verlängerte Dauer der Herzlungenmaschine ging mit einer signifikant verlängerten Beatmungsnotwendigkeit einher. Erhöhte mPAP-Werte, erniedrigte MAD-Werte, längere Aufenthaltsdauern auf der Intensivstation sowie die erhöhte Inzidenz von verlängerten Ergüssen korrelierten signifikant mit dem Bedarf an postoperativer NO-Ventilation. Die NO-Ventilation erlaubte im Trend eine Reduktion der für die mechanische Ventilierung notwendigen Beatmungsdrücke. Durch die zusätzliche Gabe von Sildenafil konnten postoperative Ergüsse reduziert werden.

**Schlussfolgerung:** Die durchgeführten Analysen erlauben die Schlussfolgerung, dass eine möglichst schnelle Entwöhnung von der maschinellen Ventilation die optimale Strategie im frühen Verlauf nach Fontanoperation darstellt. Eine verlängerte Ventilation zeigt eine deutliche

Korrelation mit frühen Fontankomplikationen. Patienten, die eine verlängerte Ventilation benötigen, müssen eine medikamentöse Therapie zur Senkung des PVR erhalten, da ein für die Organperfusion ausreichendes Herzzeitvolumen nach Fontanoperation nur durch eine erleichterte Lungenperfusion und damit bessere ventrikuläre Füllung erzielt werden kann. Der Einsatz von inhalativem NO hat sich bewährt und ermöglicht eine Verringerung der Beatmungsdrücke. Die zusätzliche Verwendung von oralem Sildenafil erlaubt ohne Beatmungsnotwendigkeit die Senkung des PVR mit verringerten Pleuraergüssen. Auf der Basis unserer Auswertungen konnten Strategien zur Optimierung des Verlaufes früh nach Fontanoperation entwickelt werden.

## Abstract

**Introduction:** The Fontan operation is the final palliative step to resolve volume overload and cyanosis in the process of separation of the circulation in patients with univentricular hereditary cardiac defects. As the pulmonary blood flow after Fontan procedure is passive, the pulmonary perfusion depends on a low pulmonary vascular resistance (PVR). An early postoperative increase of PVR with reduced pulmonary blood flow and hence reduced preload leads to restricted cardiac output and limited systemic perfusion, with subsequent complications in the early postoperative course. Hence, therapeutic principles of PVR reduction as causal therapy of early Fontan failure were examined.

**Methods:** The retrospective analysis was of 151 patients who underwent an extracardiac Fontan operation at the Deutsches Herzzentrum Berlin (German Heart Institute Berlin) between 1995 and 2012. According to the duration of ventilation, the patient population was divided into three groups (A  $\leq$  10h, B 11-72h, C > 72h). In terms of the necessity of additional administration of nitric monoxide (NO) the total patient group was divided into two subgroups (with and without NO medication). During weaning from ventilation inhalative NO was supplemented by use of a PDE-5 inhibitor (Sildenafil) and the effects were analyzed in groups. The reduction of PVR was examined by taking into account the following parameters: mean pulmonary arterial pressures (mPAP), mean arterial systemic pressures (MAP), duration of intensive care unit (ICU) and hospital stay, duration of ventilation and incidence of protracted pleural effusion.

**Results:** Patients with short duration of ventilation had optimal postoperative course with, in each case, significantly lower mPAP values, higher MAP values and reduced durations of hospital and ICU stay than in those ventilated for longer. A longer cardiopulmonary bypass time correlated significantly with prolonged need for ventilation. Elevated mPAP values, reduced MAP values, longer durations of hospital and intensive care unit stay as well as elevated incidence of pleural effusions correlated significantly with necessity of postoperative NO ventilation. The ventilation pressures necessary for the mechanical ventilation showed a trend towards a reduction by NO ventilation. The additional use of oral Sildenafil significantly reduced the duration of pleural effusions.

**Conclusion:** The results of the analysis suggest that fast weaning from mechanical ventilation represents the optimal strategy in the early postoperative course after Fontan operation. Prolonged ventilation significantly correlates with early Fontan complications. Patients with prolonged necessity of mechanical ventilation need causal drug therapy to reduce the PVR, as

sufficient cardiac output in the Fontan circulation can only be achieved with eased lung perfusion and consequently adequate ventricular charge. The use of inhalative NO is an approved method and enables the reduction of ventilation pressures. Additional oral Sildenafil allows the PVR to be lowered, with reduced duration of pleural effusions, without ventilation being necessary. Based on our analysis, strategies to improve the early postoperative course after Fontan operation could be developed.

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Für die Therapie der pulmonalen Hypertonie bei Erwachsenen zugelassene Medikamente .....	12
Tabelle 2: Vergleich der Risikofaktoren in den Beatmungsgruppen. ....	19
Tabelle 3: Vergleich der Risikofaktoren in den NO-Gruppen .....	20
Tabelle 4: Vergleich der präoperativen Parameter in Beatmungsgruppen. ....	29
Tabelle 5: Vergleich der intraoperativen Parameter in Beatmungsgruppen .....	30
Tabelle 6: Vergleich der postoperativen Parameter in Beatmungsgruppen .....	36
Tabelle 7: Postoperativer Vergleich der medianen Beatmungszeiten von Patienten mit keinem im Vergleich zu mindestens einem SIRS-Kriterium .....	37
Tabelle 8: Postoperativer Vergleich der medianen Beatmungszeiten von Patienten mit keinem oder einem im Vergleich zu mindestens zwei SIRS-Kriterium .....	37
Tabelle 9: Vergleich der präoperativen Parameter in NO-Gruppen .....	39
Tabelle 10: Vergleich der intraoperativen Parameter in NO-Gruppen .....	40
Tabelle 11: Vergleich der postoperativen Parameter in NO-Gruppen. ....	45
Tabelle 12: Vergleich der präoperativen Parameter der NO-Patienten mit und ohne zusätzlicher Gabe von Sildenafil .....	47
Tabelle 13: Vergleich der intraoperativen Parameter der NO-Patienten mit und ohne zusätzlicher Gabe von Sildenafil .....	48
Tabelle 14: Vergleich der präoperativen Parameter der Patienten mit und ohne Fenestration .....	50
Tabelle 15: Vergleich der postoperativen Parameter der Patienten mit und ohne Fenestration ...	51



## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Originale Form der Fontanoperation.....	2
Abbildung 2: Schematische Darstellung der unterschiedlichen Typen der Fontanoperation .....	3
Abbildung 3: Schematische Darstellung der relativen Druckverhältnisse im normalen Kreislauf und im Fontankreislauf.....	4
Abbildung 4: Der Einfluss des PVR auf die ventrikuläre Funktion und das Herzzeitvolumen des univentrikulären Herzens in Ruhe.....	5
Abbildung 5: Morphologische Analyse und immunhistochemische Darstellung von Endothelin-1 in Pulmonalarterien bei Patienten nach Fontanversagen im Vergleich zu gesunden Patienten.....	8
Abbildung 6: Mechanismen der pulmonalen Vasokonstriktion und Vasodilatation. ....	11
Abbildung 7: Pathogenese der pulmonalen Gefäßwiderstandserhöhung im frühen und späten Verlauf nach Fontanoperation.....	26
Abbildung 8: Gründe und Auswirkungen der pulmonalen endothelialen Dysfunktion nach Fontanoperation.....	27
Abbildung 9: Beatmungsdauer bei Patienten mit keinem oder einem im Gegensatz zu 2 oder 3 SIRS-Kriterien.....	31
Abbildung 10: Mittlerer Pulmonalarteriendruck in den Beatmungsgruppen 4h, 24h und 48h postoperativ .....	33
Abbildung 11: Mittlerer arterieller Druck in Beatmungsgruppen 24h und 48h postoperativ .....	34
Abbildung 12: Mittlerer Pulmonalarteriendruck in NO-Gruppen 4h, 24h und 48h postoperativ .	41
Abbildung 13: Mittlerer arterieller Druck 24h und 48h postoperativ bei Patienten mit und ohne NO-Beatmung .....	42
Abbildung 14: Positiver inspiratorischer Druck in NO-Gruppen 4h und 24h postoperativ.....	43
Abbildung 15: Inzidenz der über 10 Tage verlängerten Ergüsse bei NO Patienten mit und ohne zusätzliche Sildenafilgabe .....	49

## Abkürzungsverzeichnis

cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CRP	C-reaktives Protein
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
DILV	Double inlet left ventricle
DORV	Double outlet right ventricle
ECFO	Extrakardiale Fontanoperation
EDP	Enddiastolischer Druck
EF	Ejektionsfraktion
GOT	Glutamat-Oxalat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HLM	Herzlungenmaschine
HZV	Herzeitvolumen
ICU	Intensive Care Unit
LA	Linker Vorhof
LLI	Unterpappenindex
LV	Linker Ventrikel
MAD	Mittlerer arterieller Druck
NO	Stickstoffmonoxid
NI	Nakata-Index
PA	Pulmonalarterie
PAI	Pulmonalarterienindex
PAP	Pulmonalarterieller Druck
PCWP	Lungenkapillaren-Verschlussdruck
PIP	Positiver inspiratorischer Druck
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand
RA	Rechter Vorhof
RPA	Rechte Pulmonalarterie
RV	Rechter Ventrikel
SaO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response- Syndrom
TPG	Transpulmonaler Gradient
VCS	Vena cava superior
VCI	Vena cava inferior
UVH	Univentrikuläres Herz

# 1. Einleitung

## 1.1. Entwicklung des Fontankreislaufs

Die Fontanoperation ist eine chirurgische Palliation bei komplexen angeborenen Herzfehlern, bei denen eine Wiederherstellung der biventrikulären Anatomie und somit eines normalen Kreislaufs nicht möglich ist.

In einem normalen biventrikulären Kreislauf ist, wie bereits von Da Vinci beschrieben, der systemische und pulmonale Kreislauf in Reihe geschaltet, wobei jeder Kreislauf durch einen eigenen Ventrikel unterstützt wird <sup>1</sup>. William Harvey beschrieb bereits im 17. Jhd., dass jedes Lebewesen, welches mit einer Lunge atmet, auch ein biventrikuläres Herz besitzt <sup>2</sup>. Patienten, die mit nur einem funktionellen Ventrikel geboren werden, haben parallel geschaltete Kreisläufe und der pulmonale und systemische Blutfluss vermischen sich. Grundprinzip des Fontankreislaufs ist die Reihenschaltung des systemischen und pulmonalen Kreislaufes mit nur einem funktionellen Ventrikel als Pumpe für die systemische Zirkulation. Das durch den Univentrikel in den Körperkreislauf gepumpte Blut fließt venös ohne aktiven Antrieb durch die Lunge zurück zum univentrikulären Herz. Treibende Kräfte sind dabei der durch Zwerchfell und interkostale Muskulatur bei der Atmung erzeugte Unterdruck, sowie die Saugfunktion des systemischen Ventrikels.

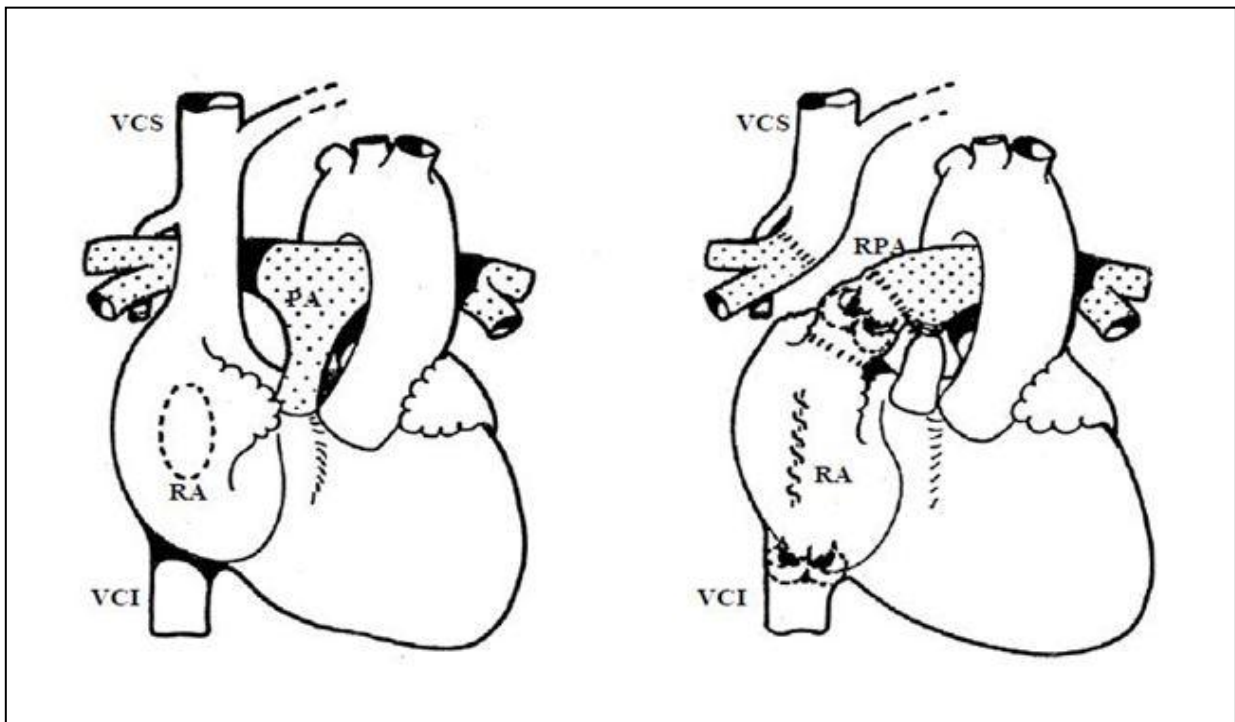
Die Hypothese einer möglichen cavopulmonalen Verbindung mit einem passiven venösen Blutfluss durch die Lunge ohne die Pumpfunktion des rechten Ventrikels geht bereits auf William Harvey <sup>3</sup> zurück. Er beschrieb 1628 den unidirektionalen venösen Blutfluss, das Vorhandensein von Venenklappen sowie die vom rechten Ventrikel unabhängige Saugfunktion der Lunge. In den späten 40er Jahren des 20. Jhd. untersuchten Robard et al. den pulmonalarteriellen Druck von Fischen, Amphibien, Reptilien, Säugetieren und Vögeln <sup>4</sup>. Sie kamen zu dem Schluss, dass der venöse Druck im menschlichen Organismus ausreichen könnte, um das venöse Blut durch die Lunge zu pumpen <sup>5</sup>.

Das chirurgische Prinzip der späteren Fontanoperation wurde Anfang der 50er Jahre von mehreren unabhängig voneinander arbeitenden chirurgischen Teams entwickelt.

Die erfolgreichen experimentellen Ergebnisse von Glenn und Patino <sup>6</sup>, sowie Robicsek et al. <sup>7</sup> und die später klinischen Ergebnisse von Glenn <sup>8</sup> unterstützten die Einführung des bidirektionalen cavopulmonalen Shunts als totale Umgehung des rechten Herzens <sup>9</sup>. In der Sowjetunion wurde das Prinzip des cavopulmonalen Shunts zum ersten Mal 1956 in der

Fachliteratur publiziert. Galankin und Darbinian<sup>10</sup> zeigten in einer klinischen Studie an Hunden das technische Funktionieren der End-zu-End Anastomose. Im selben Jahr veröffentlichte E.N. Meshalkin<sup>11</sup> in einer Fallstudie mit 24 Kindern die ersten klinisch erfolgreichen Fälle einer cavopulmonalen Anastomose.

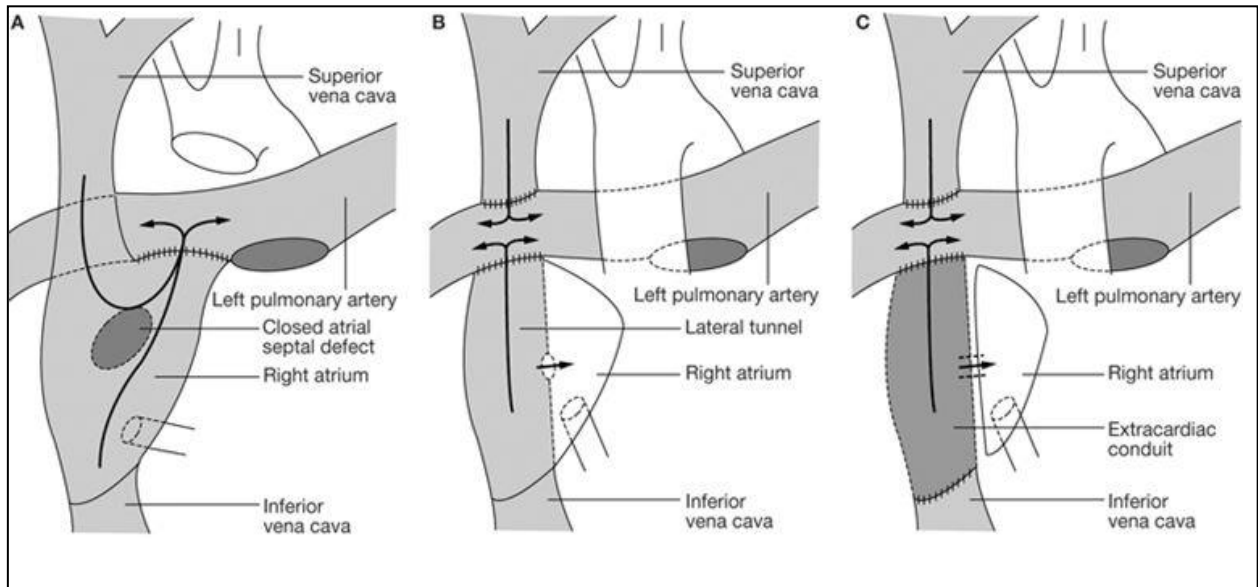
Im Jahr 1968 gelang Fontan und Baudet die erste erfolgreiche vollständige Kreislauftrennung bei einem Patienten mit Trikuspidalatresie (Abbildung 1)<sup>12</sup>.



**Abbildung 1: Originale Form der Fontanoperation: Anastomose zwischen rechtem Vorhof (RA) und dem proximalen Ende der rechten Pulmonalarterie (RPA). VCS = Vena cava superior; VCI = Vena cava inferior. Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.<sup>12</sup>**

Diese originale Form der Fontanoperation, bei der eine Anastomose zwischen dem rechten Vorhof und dem proximalen Ende der rechten Pulmonalarterie geschaffen wird, wurde auf die Behandlung von verschiedenen komplexen Herzfehlern, bis auf das hypoplastische Linksherzsyndrom ausgeweitet. Die kreislauftrennende Operation bei bisher nicht korrigierbaren Herzfehlern zeigte jedoch Probleme im postoperativen Verlauf. In den folgenden Jahren wurden verschiedene Variationen der Fontanoperation z.B. von Gale und Kreuzer zur Verbesserung der postoperativen Ergebnisse vorgeschlagen<sup>13,14</sup>. Die Fontanoperation mit intraatrialem lateralem Tunnel wurde von Puga et al.<sup>15</sup> beschrieben und von de Laval<sup>16</sup> klinisch eingeführt. Die Suche nach der optimalen Energetik und einer schonenderen Chirurgie mit Verzicht auf Kardioplegie

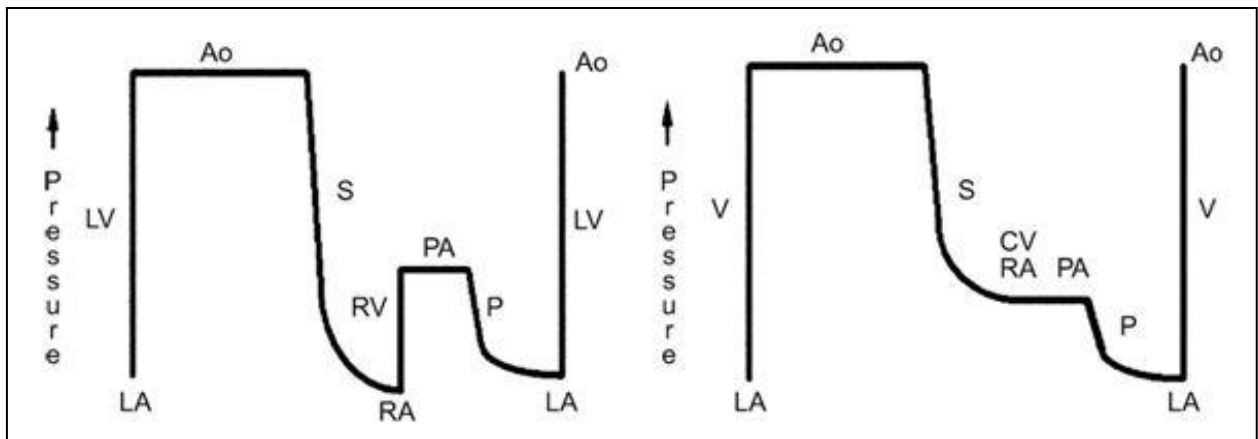
und intrakardiale Schnittführung führte schließlich zur Entwicklung der extrakardialen Modifikation der Fontan-Operation durch Marceletti et al. <sup>17</sup>, bei der ein extrakardialer Conduit die Vena Cava Inferior mit der Pulmonalarterie verbindet.



**Abbildung 2: Schematische Darstellung der drei unterschiedlichen Typen der Fontanoperation. (A) Atriopulmonale Anastomose, (B) Intrakardiale totale kavopulmonale Anastomose (lateral tunnel), (C) Extrakardiale totale cavopulmonale Anastomose. <sup>4</sup>**

## 1.2. Die Physiologie des Fontankreislaufs

Die Physiologie des Fontankreislaufs unterscheidet sich grundsätzlich von der normalen Physiologie. Die folgende Abbildung zeigt die unterschiedlichen Druckverhältnisse im normalen und im Fontankreislauf.



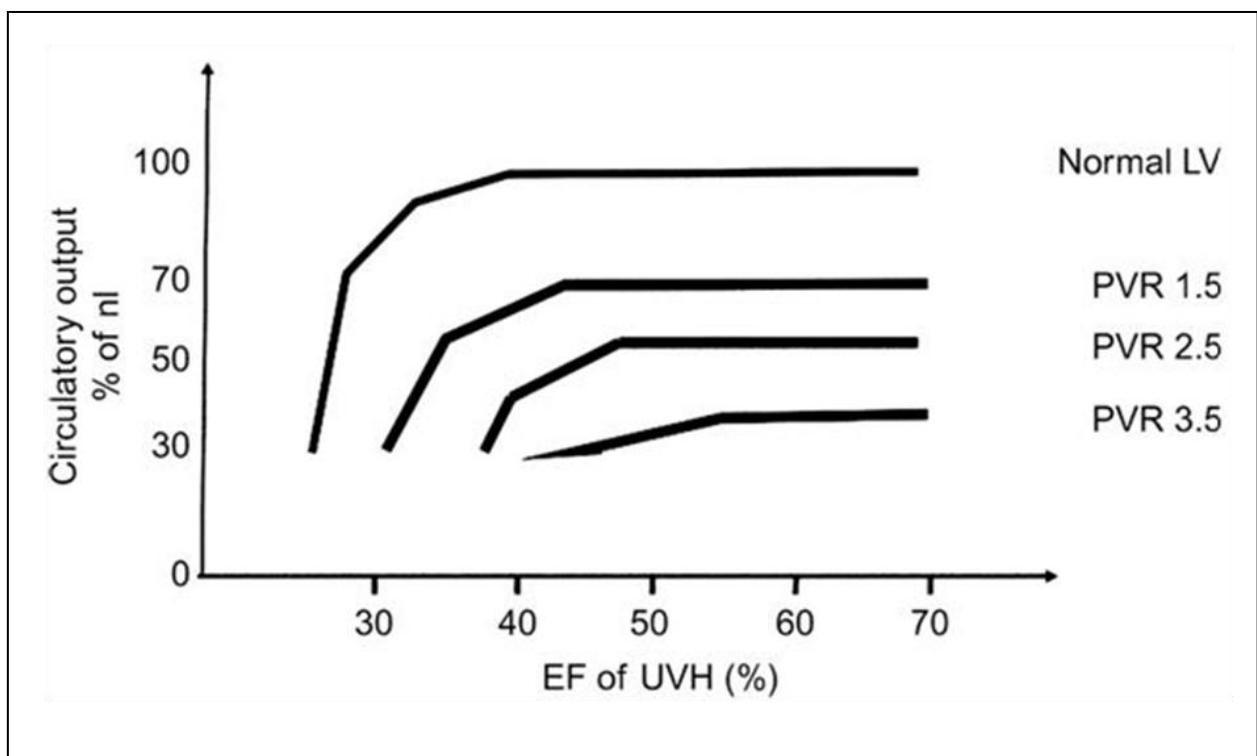
**Abbildung 3: Schematische Darstellung der relativen Druckverhältnisse im normalen Kreislauf (links) und im Fontankreislauf (rechts): Im normalen Kreislauf (links) wird durch die Pumpfunktion des rechten Ventrikels (RV) ein Druckanstieg vom rechten Vorhof (RA) in die Pulmonalarterien (PA) gewährleistet. Im Fontankreislauf (rechts) sind die systemischen Venen (CV) an die Pulmonalarterie (PA) angeschlossen, es bildet sich ein passives Druckgefälle zwischen systemischen Venen und linkem Vorhof (LA). Ao: Aorta, CV: Hohlvenen, LA: linker Vorhof, LV: linker Ventrikel, PA: Pulmonalarterie, RA: rechter Vorhof, RV: rechter Ventrikel, V: „single ventricle“.**<sup>18</sup>

In einem gesunden biventrikulären Kreislauf kann das Herzzeitvolumen durch die folgenden Größen bestimmt werden: Herzfrequenz, Kontraktilität, Vor- und Nachlast<sup>18</sup>. Ein leichter Anstieg der Herzfrequenz oder der Kontraktilität sowie ein leichter Abfall der Nachlast führt wegen ausreichender Vorlastreserve zu einer Erhöhung des Herzzeitvolumens. Bei körperlicher Belastung kann das HZV um ein Vielfaches gesteigert werden, wenn eine ausreichende Vorlastreserve zur Verfügung steht.

Im Fontankreislauf sind systemischer und pulmonaler Kreislauf ohne das Vorhandensein eines rechten Ventrikels als präpulmonale Pumpe in Reihe geschaltet. Der eingeschränkte Lungendurchfluss resultiert dabei in einer reduzierten oder nicht vorhandenen Vorlastreserve. Das HZV und die Vorlast sind im Fontankreislauf auf etwa 70% des für die Körperoberfläche geltenden Normalwertes eingeschränkt<sup>18</sup>. Die beschriebene Vorlastinsuffizienz ist bei einem durch präoperative Volumenüberladung dilatierten und hypertrophierten Ventrikel noch stärker

ausgeprägt<sup>19</sup>. Obwohl eine stark beeinträchtigte ventrikuläre Funktion zu einer Verringerung des HZV führt, beeinflusst eine veränderte Kontraktilität in der Mehrzahl der Fontanpatienten das HZV nur geringfügig. Bei Patienten mit gut entwickelten Pulmonalarterien und akut eingeschränkter ventrikulärer Funktion kann die Gabe von Inotropika zu einer Erhöhung des HZV führen. Bei einer pathologischen Brady- oder Tachykardie kann die Normalisierung der Herzfrequenz zu einer Erhöhung des HZV führen. Eine erniedrigte Nachlast führt bei Fontanpatienten wegen verringerter Vorlastreserve oftmals nicht zu einer Erhöhung des HZV, sondern resultiert womöglich in einer Hypotension. Eine deutliche Erhöhung der Nachlast kann hingegen zu einer schnellen Überlastung des Ventrikels führen<sup>18</sup>.

Die Vorlast ist im Fontankreislauf die wichtigste Determinante für das HZV. Sie wird durch den transpulmonalen Fluss bestimmt, der von dem pulmonalen Gefäßwiderstand sowie dem transpulmonalen Gradienten gesteuert wird. Schon leichte Erhöhungen des PVR führen zu einem deutlichen Abfall des HZV<sup>20</sup>.



**Abbildung 4: Der Einfluss des PVR auf die ventrikuläre Funktion (relative Ejektionsfraktion) und das Herzzeitvolumen (relativ zu Normalwerten) des univentrikulären Herzens in Ruhe. Bei Fontanpatienten führen bereits geringe Erhöhungen des PVR zu deutlichen Verringerungen des HZV. Nur eine deutliche Ventrikelfunktionsstörung wird die Ventrikelfunktion und das Herzzeitvolumen beeinflussen. EF: Ejektionsfraktion, PVR: Pulmonaler Gefäßwiderstand, UVH: univentrikuläres Herz, LV: linker Ventrikel.<sup>18</sup>**

### 1.3. Die Bedeutung des pulmonalen Gefäßwiderstandes für den Fontankreislauf

Eine ausreichende Vorlast des Ventrikels ermöglicht eine genügende Auswurfleistung und somit einen optimalen früh postoperativen Verlauf. Die wichtigste Voraussetzung dafür ist ein niedriger pulmonalarterieller Widerstand. Anatomische Faktoren wie hypoplastische Pulmonalarterien mit anormalen distalen Verzweigungen oder umschriebenen Stenosen erhöhen den PVR signifikant. Ein verringerter Blutfluss führt über Hypoxämie und verringerte Scherkräfte zu einem schlecht entwickelten hypoplastischen pulmonalen Gefäßsystem. Ein verstärkter Fluss geht mit verstärkter Vasoaktivität einher und kann in den pulmonalen Arteriolen eine verdickte Media induzieren. Auch Veränderungen des Blutflusses tragen so zu einer Erhöhung des PVR bei <sup>21</sup>. Bereits in den 1977 aufgestellten initialen „Ten commandments“ für die Fontan-Operation von Fontan und Choussat galten vier der zehn Auswahlkriterien der Integrität der Pulmonalgefäße. Dazu zählten folgende Kriterien:

- Mittlerer Pulmonalarteriendruck unter 15 mmHg
- Pulmonaler Widerstand unter 4 U/m<sup>2</sup>
- Quotient aus Pulmonalarterienstamm und Durchmesser der Aorta unter 0,75
- Keine Verformung der Pulmonalarterien <sup>22</sup>.

Durch die weiterentwickelten chirurgischen Techniken und die strenge Selektion konnte die negative Bedeutung von mehreren dieser Kriterien relativiert werden. So können Stenosen des Pulmonalarterienstammes und Distorsionen der Pulmonalarterien chirurgisch und in den letzten Jahren vor allem interventionell therapiert werden. Später wurden die entscheidenden Auswahlkriterien auf zwei Hauptkriterien reduziert, der guten ventrikulären Funktion und der Intaktheit der Pulmonalgefäße <sup>23</sup>. Sowohl der pulmonale Gefäßwiderstand als auch der pulmonalarterielle Druck sind flussabhängig und dadurch sehr variabel. Eine direkte Widerstandsmessung ist technisch kompliziert, klinisch schwierig durchführbar und bei Abhängigkeit vom Flussprofil und Sauerstoffgehalt nicht genau. Konventionelle Techniken, wie die Ficksche Methode oder Thermodilution lassen sich im Fontankreislauf nicht anwenden <sup>24</sup>. Die alleinige Druckmessung ist ebenfalls von verschiedenen Komponenten, wie dem Volumenstatus des Patienten, abhängig. Im niedrigen Druckbereich bei einem langsamen venösen Fluss ist sie nicht ausreichend präzise für die Entscheidung der Operabilität. Daher wurde zur besseren präoperativen Einschätzung des Pulmonalgefäßsystems 1984 der



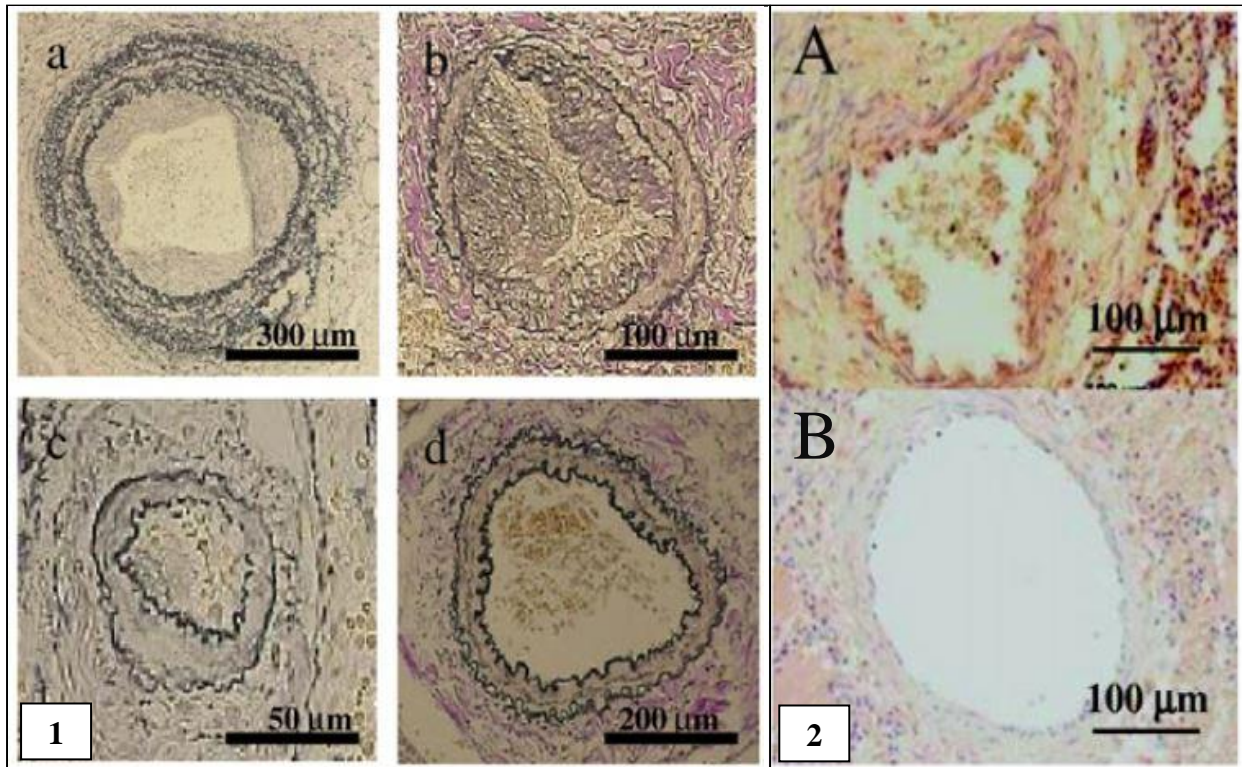
Pulmonalarterienindex (PAI) von Nakata et al. eingeführt. Er bezeichnet den Quotienten aus der Fläche der zentralen Pulmonalgefäße und der Körperoberfläche. Unter einem Wert von 250 mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> wird er als Risikofaktor für die Fontanoperation angesehen<sup>25</sup>.

Die Grundlage für die präoperative Selektion bilden daher weltweit in vielen kardiochirurgischen Zentren, wie auch am DHZB alle Parameter, die eine indirekte Beurteilung der Entwicklung der Pulmonalarterien und somit auch des pulmonalen Gefäßwiderstandes zulassen.

Bei allen Patienten mit funktionell univentrikulärer Anatomie sind aktive Schutzmaßnahmen zur Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstandes für eine spätere Durchführung der Fontanoperation von enormer Bedeutung. Diese sind unmittelbar postnatal und über die Monate und Jahre der Fontanvorbereitung durchzuführen. Zu den Schutzmaßnahmen gehören zum einen die Verminderung der pulmonalen Überflutung und zum anderen die Förderung des Gefäßwachstums durch Verbesserung der pulmonalen Durchblutung bei Hypoplasien der Pulmonalklappe oder der Pulmonalarterien.

#### **1.4. Postoperative Erhöhung des Pulmonalen Gefäßwiderstandes**

Trotz sorgfältiger Auswahl der Fontan-Kandidaten gibt es frühe Zeichen des Fontanversagens in den ersten postoperativen Tagen bis Monaten. Dazu gehört das Auftreten von Aszites, Pleuraergüssen, einem Eiweißverlustsyndrom (Protein losing Enteropathy)<sup>26</sup> und plastischer Bronchitis. Ein Hauptgrund dafür ist der erhöhte pulmonale Gefäßwiderstand. Der pulmonale Gefäßwiderstand kann im Bereich der zentralen Pulmonalarterien durch Makrostenosen, präkapillär durch Gefäßveränderungen im Bereich der Intima und Media der Arterien und Arteriolen und postkapillär durch venöse Stenosen und eingeschränkte Ventrikelfunktion beeinflusst werden. Verschiedene interne und externe Faktoren, die im Ergebnisteil detaillierter dargestellt werden, führen früh postoperativ und im Verlauf nach der Fontanoperation zu einer Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes und einem strukturellen Gefäßumbau mit Hypertrophie von Media und Intima und Überexpression von vasokonstriktorisch wirkendem Endothelin-1 (siehe Abbildung 5)<sup>27</sup>. Zu den internen Faktoren zählen der nicht pulsatile Blutfluss in der Lunge, vermehrte Ventrikelsteifheit und relative ventrikuläre Hypertrophie. Externe Faktoren sind Überdruckbeatmung, Stress, Inotropikagabe und Volumenüberladung.



**Abbildung 5: Morphologische Analyse und immunhistochemische Darstellung von Endothelin-1 in Pulmonalarterien bei Patienten nach Fontanversagen im Vergleich zu gesunden Patienten.**

**1: Histologische Darstellung der Pulmonalgefäße in Elastica van Gieson-Färbung. Patienten nach Fontanversagen (a, b und c) zeigen eine deutliche Hypertrophie der Media und Intima im Vergleich zu Normalpatienten (d).**

**2: Immunhistochemische Darstellung von anti-Endothelin-1 in Pulmonalarterien bei Patienten nach Fontanversagen im Vergleich zur gesunden Kontrollen. Bei Patienten nach Fontanversagen (A) sind sowohl Endothel als auch Media im Vergleich zu Normalpatienten (B) stark angefärbt.** <sup>27</sup>

Die Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstands führt über eine Verringerung der Vorlast zusammen mit der reduzierten systolischen und diastolischen Funktion zu einer Verringerung des Herzzeitvolumens. Dies stellt den Hauptrisikofaktor für postoperative Komplikationen und frühes Fontanversagen dar. Eine Beeinflussung der reduzierten systolischen und diastolischen Funktion des Univentrikels mithilfe von Katecholaminen führt vorrangig zu Tachykardie und systemischer Hypertonie beziehungsweise Erhöhung des systemischen Widerstandes. Die Reduktion des erhöhten systemischen Widerstandes geht wiederum nicht mit einer Erhöhung des Herzzeitvolumens sondern mit einer Hypotonie einher. Die Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstands ist daher die einzig verbleibende kausale Therapie zur Verbesserung des postoperativen Verlaufs nach Fontanoperation <sup>28</sup>.

Da der pulmonale Gefäßwiderstand klinisch schwierig zu messen ist wird er anhand des pulmonal arteriellen Druckes (PAP) beurteilt. Der eigentliche Zusammenhang zwischen pulmonalem Gefäßwiderstand (PVR) und PAP ist folgender:

$$PVR = \frac{mPAP - PCWP}{HZV} \cdot 80 \text{ [dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}] \quad 29$$

Sowohl der PVR als auch der pulmonalarterielle Druck werden durch den pulmonalen Gefäßradius gesteuert, was durch das Hagen-Poiseuillesche Gesetz verdeutlicht wird:

$$R = \frac{\Delta P}{Q} = \frac{8 \cdot l \cdot \eta}{\pi \cdot r^4} \quad 30$$

Dabei ist R der Widerstand,  $\Delta P$  die Druckdifferenz, Q der Durchfluss,  $l \cdot \eta$  das Produkt aus Gefäßlänge und Viskosität und r der Gefäßradius.

Um eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Widerstandes richtig zu interpretieren, ist der transpulmonale Gradient (TPG) von großer Bedeutung. Ist der TPG bei erhöhtem PAP erhöht, spricht dies für einen normalen enddiastolischen Druck mit guter ventrikulärer Funktion. Die Pulmonalgefäße an sich sind hierbei ursächlich für eine PAP-Erhöhung. Die kausale Therapie besteht in der pulmonalen Vasodilatation. Das Vorliegen eines normalen oder erniedrigten TPG bei erhöhtem PAP deutet hingegen auf eine Erhöhung des enddiastolischen Druckes bei schlechter ventrikulärer Funktion hin. Die ursächliche Therapie wäre hierfür die Unterstützung der systolischen und diastolischen Ventrikelfunktion.

## 1.5. Therapie des erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstandes

Verschiedene Mechanismen wurden entwickelt, um den pulmonalen Gefäßwiderstand zu senken und die Lungenperfusion und den Fontankreislauf zu verbessern<sup>31</sup>.

Die Fenestrierung, erstmals beschrieben im Jahre 1990 von Bridges et al. stellt eine chirurgische Modifikation der Fontanoperation dar, bei welcher eine Verbindung zwischen rechtem und linkem Vorhof hergestellt wird<sup>32,33</sup>. Ziel dieses Rechts-Links-Shunts ist die frühpostoperative Entlastung des passiven Lungenkreislaufs und das Aufrechterhalten eines ausreichenden

Herzzeitvolumens. Folgen können jedoch ernsthafte Hypoxämie mit hypoxämieinduzierter Vasokonstriktion der Pulmonalgefäße sowie paradoxe Embolien durch den Rechts-Links-Shunt auf Vorhofebene sein.

Wie in wenigen Studien gezeigt werden konnte<sup>34-36</sup>, ermöglicht bei korrekt ausgewählten Patienten, die mittels moderner Prinzipien operiert wurden, die frühe Extubation (sogenannte Fast-Track-Extubation) einen optimalen postoperativen Verlauf. Die Eigenatmung des Patienten senkt den intrathorakalen Druck und erhöht den Lungendurchfluss. Die frühe Extubation ermöglicht einen Verzicht auf Sedierung, wodurch der systemische Blutdruck steigt und der Katecholaminbedarf reduziert werden kann. Ein weiterer Vorteil dieser Methode ist, dass die Nachteile der Intubation und insbesondere der Langzeitintubation, vermieden werden können. Dazu gehören laryngotracheale Traumata, Infektionen der Lunge, erhöhter intrathorakaler Druck und erhöhter Druck in den Pulmonalarterien. Ohne die negativen Einflüsse der Überdruckbeatmung kann ein ausreichend geringer PVR sichergestellt werden und der passive venöse Fluss des Fontankreislaufs ist ungehindert<sup>36</sup>.

Wenn eine frühe Extubation nicht möglich ist, ist ein insuffizienter Fontankreislauf zu vermuten. Sollte sich dieser Verdacht bestätigen, stellt die medikamentöse Senkung des PVR die entscheidende kausale Therapie dar.

Der Tonus der glatten Muskulatur in der pulmonalen Strombahn und somit auch der pulmonale Gefäßwiderstand werden über drei verschiedenen Signalübertragungswege reguliert (Abbildung 5): den Endothelin-Signalübertragungsweg, den NO-Signalübertragungsweg und den Prostazyklin-Signalübertragungsweg<sup>37</sup>.

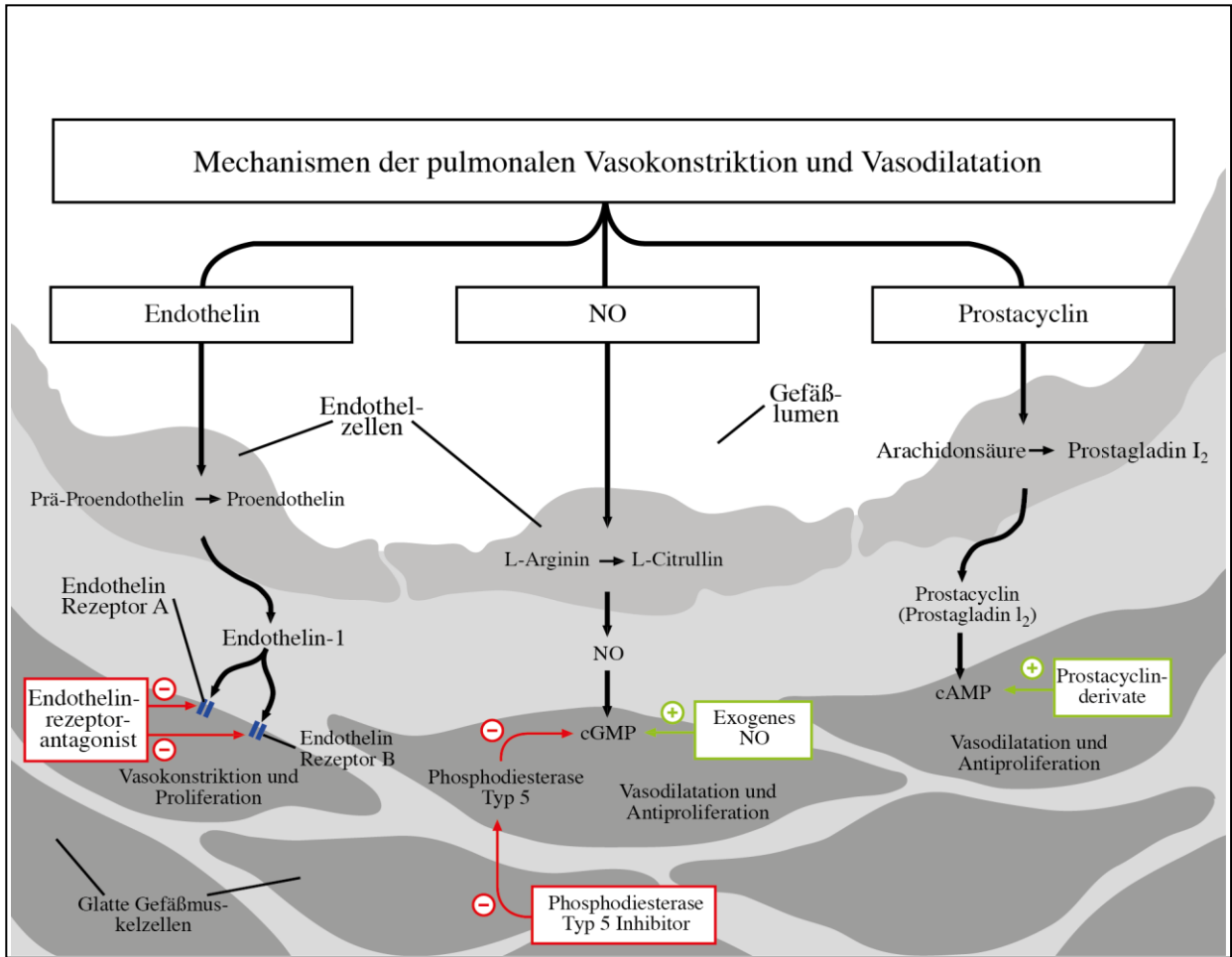


Abbildung 6: Mechanismen der pulmonalen Vasokonstriktion und Vasodilatation. Modifiziert nach <sup>38</sup>.

Die verfügbaren Medikamente entsprechen größtenteils denen zur Therapie der pulmonalen Hypertonie verwendeten Medikamenten. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Substanzen und ihre jeweiligen Wirkprinzipien.

<b>Medikament</b>	<b>Signalübertragungsweg</b>	<b>Wirkprinzip</b>
Bosentan	Endothelinübertragungsweg	Endothelinrezeptorantagonist
Ambrisentan	Endothelinübertragungsweg	Selektiver Endothelin-A-Rezeptor Antagonist
Sildenafil	NO-Übertragungsweg	PDE-5-Inhibitor
Tadalafil	NO-Übertragungsweg	PDE-5-Inhibitor
Iloprost	Prostacyclinübertragungsweg	Prostazyklin-Analogon
Treprostinil	Prostacyclinübertragungsweg	Prostazyklin-Analogon

**Tabelle 1: Für die Therapie der pulmonalen Hypertonie bei Erwachsenen zugelassene Medikamente <sup>39</sup>.**

An unserer Klinik werden zu Therapie des erhöhten pulmonalvaskulären Widerstandes nach Fontanoperation im frühen postoperativen Verlauf vor allem inhalatives NO, orales Sildenafil und inhalatives und intravenöses Iloprost verwendet. Daher beschränkt sich die vorliegende Arbeit auf die Darstellung dieser drei Medikamente.

Die zentrale Rolle von Stickstoffmonoxid in der Therapie der pulmonalen Hypertonie im Niederdruckbereich nach Fontanoperation wurde bereits in verschiedenen Studien beschrieben <sup>28,40</sup>. NO, ein selektiver pulmonaler Vasodilatator, stimuliert die Guanylatcyclase im glatten Muskel der Pulmonalgefäße zur Produktion von Guanosinmonophosphat. Dies führt zur Relaxation des Muskels. Die inhalative Gabe von NO führt so zur signifikanten Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstandes.

Während NO nur gasförmig verabreicht werden kann und so von einer verlängerten Ventilation abhängt, ist der selektive Vasodilatator Sildenafil oral verfügbar. Die Gabe von Sildenafil ist somit nicht von einer verlängerten mechanischen Beatmung abhängig. Sildenafil wirkt als Hemmer der Phosphodiesterase 5, ein Enzym, dass cyclisches Guanosinmonophosphat zu 5'-Guanosinmonophosphat hydrolisiert <sup>41,42</sup>. Obwohl die Erfahrungen bei univentrikulären Patienten beschränkt sind und in der Literatur größtenteils der spätpostoperative Einsatz beschrieben wird, kann man von den theoretischen Vorteilen eines Medikamentes, welches den

PVR senkt und das Herzzeitvolumen erhöht auf die Vorteile für die Anwendung bei erhöhtem pulmonalem Gefäßwiderstand im Fontankreislauf schließen <sup>43</sup>.

Ein weiteres am deutschen Herzzentrum eingesetztes Medikament zur Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstandes nach Fontanoperation ist das synthetische Prostacyclin-Analogon Iloprost. Iloprost stimuliert die Adenylatcyclase und führt über eine Erhöhung der cAMP- Konzentration zu einer Relaxierung der Gefäßmuskulatur. Bereits seit einigen Jahren wird es sowohl inhalativ als auch intravenös (Ilomedin) erfolgreich zur Therapie der pulmonalen Hypertonie eingesetzt <sup>44</sup>.

Die beschriebenen therapeutischen Strategien zur Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstandes nach Fontanoperation werden in unserer Klinik immer wieder bei Zeichen eines insuffizienten Fontankreislaufs angewendet. Dennoch wurde noch keine einheitliche Strategie beschrieben. Daraus ergibt sich die folgende Fragestellung dieser Arbeit.

## 2. Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es die im Folgenden aufgestellte Arbeitshypothese zu untersuchen.

Als Arbeitshypothese wird angenommen, dass ein niedriger pulmonaler Gefäßwiderstand die entscheidende Voraussetzung für einen suffizienten Kreislauf nach Fontanoperation ist. Die kürzere mechanische Ventilation nach Fontanoperation verhindert einen dauerhaften Anstieg des PVR und gewährleistet den optimalen postoperativen Verlauf.

Sollte eine sofortige Extubation nicht möglich sein, ist zur Senkung des PVR die Therapie mit inhalativem NO während der mechanischen Ventilation notwendig. Wir postulieren weiterhin, dass die zusätzliche orale Gabe von Sildenafil eine schnellere Entwöhnung von der Beatmung ermöglicht und zur Senkung des PVR führt.

Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

- 1) Wie beeinflusst die Beatmungsdauer den Lungengefäßwiderstand und den frühen postoperativen Verlauf nach Fontanoperation?
  - a) Gibt es präoperative Risikofaktoren, die die Beatmungsdauer beeinflussen?
  - b) Ermöglicht die kürzere mechanische Ventilation nach Fontanoperation einen niedrigen Lungengefäßwiderstand und guten postoperativen Verlauf?
  - c) Wie unterscheidet sich der frühe klinische Verlauf von Patienten mit sehr langer Beatmung von dem von Patienten mit kürzerer Beatmung?
  - d) Was sind mögliche Gründe für eine verlängerte Beatmungszeit?
- 2) Wie lässt sich der pulmonale Gefäßwiderstand und so postoperative Verlauf nach Fontanoperation medikamentös beeinflussen?
  - a) Gibt es präoperative Faktoren, die die Notwendigkeit von mechanischer Ventilation mit inhalativem NO beeinflussen?
  - b) Wie unterscheidet sich der frühe postoperative Verlauf von Patienten mit mechanischer Ventilation mit inhalativem NO von denen ohne mechanische Ventilation mit inhalativem NO?
  - c) Welchen Einfluss hat die zusätzliche orale Gabe von Sildenafil bei Patienten mit mechanischer Ventilation mit inhalativem NO auf den Lungengefäßwiderstand und frühen postoperativen Verlauf von Fontanpatienten?
- 3) Welche therapeutische Strategie zur Senkung des Lungengefäßwiderstandes ermöglicht einen optimalen frühen postoperativen Verlauf nach Fontanoperation?



### **3. Methoden**

#### **3.1. Studiendesign und Vergleichsparameter**

##### **3.1.1. Patienten und präoperative Parameter**

###### **3.1.1.1. Studienteilnehmer**

In diese retrospektive Studie wurden 151 Patienten, die zwischen 1995 und 2012 eine extrakardiale Fontanoperation am Deutschen Herzzentrum Berlin erhalten haben, eingeschlossen. Die Operationstechnik entsprach bei allen Patienten der totalen cavopulmonalen Anastomose mit extrakardialem Konduit (ECFO).

Präoperativ wurden die Patienten indirekt nach ihrem PVR ausgewählt und mit einem medianen mittleren pulmonalen arteriellen Druck von 10 mmHg, einem medianen Nakata-Index von 228 mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> und einem medianen Lower lobe-Index von 143 mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> für die Fontanoperation ausgewählt. Die exakten präoperativen Auswahlkriterien für eine Fontanoperation wurden bereits in anderen am DHZB durchgeführten Studien erläutert<sup>45,46</sup>.

###### **3.1.1.2. Präoperative hämodynamische und anthropometrische Parameter**

Das Alter variierte in der gesamten Patientenpopulation zwischen 1,3 und 37 Jahren (Median 3,7 Jahre). Die Patienten wogen 5,9 bis 85,1 kg (Median 14,3 kg) bei einer Körpergröße von 62 bis 185 cm (Median 98 cm). Vor der Operation betrug die Sauerstoffsättigung 66-97% (Median 83%) und die Hämoglobinkonzentration 9,67-22,8 g/dl (Median 16 g/dl). Von den 151 Studienteilnehmern waren 77 männlich und 74 weiblich. Die anthropometrischen und hämodynamischen präoperativen Daten sind in Tabelle 4 und 7 entsprechend der Gruppenzuordnungen zusammengefasst.

###### **3.1.1.3. Kardiale Diagnosen**

Von den 151 in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten 49 eine Trikuspidalatresie, 17 ein hypoplastisches Linksherzsyndrom, 15 einen DILV (double inlet left ventricle), 14 einen DORV (double outlet right ventricle) mit dominantem rechten Ventrikel und 13 einen unbalancierten

atrioventrikulären Septumdefekt. Weitere Diagnosen waren Pulmonalatresie ohne Ventrikelseptumdefekt (n = 8), unbalancierte atrioventrikuläre Ventrikelseptumdefekte mit dominantem linken Ventrikel (n = 6), einen DORV mit dominantem linkem Ventrikel (n = 4) und andere. Die Diagnosen lassen sich zusätzlich in Anatomien mit dominantem linken (n = 96) und dominantem rechten (n = 55) Ventrikel einteilen.

#### **3.1.1.4. Präoperative Risikofaktoren**

Trotz ständig sinkender Mortalität und verbessertem postoperativem Verlauf, werden in der Literatur verschiedene präoperative Faktoren beschrieben, die mit einer erhöhten postoperativen Morbidität einhergehen<sup>47,48</sup>. Dazu zählt neben anthropometrischen und somatischen Kriterien vor allem ein erhöhter pulmonaler Gefäßwiderstand<sup>23,49</sup>. Die Diagnosen Heterotaxie und dominanter rechter Ventrikel gelten ebenfalls als Risikoparameter<sup>48,50</sup>. Die Tabellen 3 und 4 informieren über den Einschluss von sogenannten Risikopatienten in unsere Studie. In unsere Auswertung kommt dem erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstand dabei die größte Bedeutung zu. Da eine direkte Widerstandsmessung technisch kompliziert, klinisch schwierig durchführbar und bei Abhängigkeit vom Flussprofil und Sauerstoffgehalt nicht genau ist, wurde der PVR indirekt abgeschätzt. Dazu dienten folgende Parameter: Der mittlere Pulmonalarteriendruck, der enddiastolischen Druck und die Pulmonalarterienindices, durch die man die Entwicklung der Pulmonalarterien beurteilen kann. Zu den Pulmonalarterienindices gehört der PAI als Quotient aus Fläche der Pulmonalarterien und Körperoberfläche und der Unterlappenindex (LLI)<sup>25,51</sup>. Der pulmonale Gefäßwiderstand wurde als kritisch erhöht eingeschätzt bei einem mittleren Pulmonalarteriendruck über 15 mmHg, einem ventrikulären enddiastolischer Druck über 10 mmHg, einem Pulmonalarterien-Nakata- Index (PAI) unter 200 mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> und einem Unterlappenindex (LLI) unter 90mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>.

Alle Patienten wurden im präoperativen Verlauf entsprechend der routinemäßigen OP-Vorbereitung klinisch, echokardiographisch sowie im Herzkatheter zur Bestimmung der kardialen und pulmonalen Funktion untersucht.

### **3.1.1.5. Einteilung in Patientengruppen**

Die gesamte Patientenpopulation wurde zur genauen Auswertung von unterschiedlichen Einflussfaktoren in mehrere Gruppen unterteilt. Es wurde drei verschiedenen Analysen durchgeführt.

- a) Für die erste Analyse wurden die Patienten nach der Dauer der mechanischen Ventilation in drei Untergruppen aufgeteilt. Gruppe A umfasst alle Patienten mit kurzer Dauer der mechanischen Ventilation von höchstens 10h. Diese 57 Patienten wurden entweder direkt im Operationssaal oder kurze Zeit später nach Verlegung auf die Intensivstation extubiert. Die Patienten mit einer längeren mechanischen Ventilation wurden zusätzlich in eine Gruppe mit mittelfristiger Beatmungszeit (B maximale Intubationszeit 3 Tage, n=58) und eine Gruppe mit langer Beatmungszeit (C, > 3 Tage beatmet, n=37) unterteilt.
- b) In der zweiten Analyse wurden die Patienten nach Anwendung von inhalativem NO im Beatmungsgas in zwei Untergruppen geteilt. Daraus resultiert zum einen die Gruppe mit Anwendung von inhalativem NO (Gruppe I, n=54) und zum anderen die Gruppe ohne Anwendung von inhalativem NO (Gruppe II, n=97). Die Gabe von inhalativem NO wurde intra- oder kurz postoperativ gestartet, wenn Zeichen einer altersgruppenbezogenen systemischen Hypotonie bestanden.
- c) Als dritte Analyse wurden die Patienten hinsichtlich der Therapie mit oralem Sildenafil in zwei Untergruppen aufgeteilt. Orales Sildenafil wurde bei 34 Patienten ab dem ersten postoperativen Tag gegeben und bis zwei Monate nach Entlassung weiter verabreicht. Bei 18 Patienten erfolgte die Sildenafilgabe wegen massiver Pleuraergüsse überlappend mit der NO-Ventilierung. Bei 16 Patienten wurde Sildenafil wegen milder Pleuraergüsse auch ohne Notwendigkeit der Ventilierung mit NO oral verabreicht.

Die Endpunkte der Analysen wurden in prä-, intra- und postoperative Vergleichsparameter aufgeteilt und sind in den folgenden Abschnitten aufgeführt.

Folgende Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

Patienten, die innerhalb der ersten 72h nach der Fontanoperation verstorben sind (n = 3) und Patienten mit einem künstlichen Kreislauf (extrakorporale Membranoxygenierung, n = 6)) galten als Knockoutpatienten und wurden aus der Auswertung der Beatmungsgruppen ausgeschlossen. In der Auswertung der NO Gruppen wurden in die Analysen der postoperativen Vergleichsparameter nur die Patienten mit eingeschlossen, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch kein Ausschlusskriterium aufgewiesen haben.

Für die dritte Analyse (Patienten mit mechanischer Ventilation mit inhalativem NO mit und ohne zusätzlicher Sildenafilgabe) wurden für den Vergleich der Ergüsse über 10 Tage alle Patienten mit einem Knockoutkriterium innerhalb der ersten 10 Tage nach der Operation aus der Auswertung ausgeschlossen. Bei der vergleichenden Analyse von Messwerten mit einer fortlaufenden Dauer wurden alle Knockout-Patienten entfernt. Abweichungen in der Anzahl der ausgewerteten Fälle entstehen durch lückenhafte Dokumentation in der Vergangenheit und nicht einsehbare Messwerte bei auswärtig durchgeführten Herzkatheteruntersuchungen.

### **3.1.1.6. Präoperative Vergleichsparameter und Vergleichbarkeit der Gruppen**

Die präoperativen Patientendaten sind in Tabelle 4 und 7 im Ergebnisteil in entsprechender Gruppenzuordnung dargestellt. Präoperative Vergleichsparameter sind:

Alter, Gewicht, mittlerer Pulmonalarteriendruck, Pulmonalarterienindices (Nakata-Index und Unterlappenindex), Sauerstoffsättigung sowie die Risikofaktoren Heterotaxie und dominanter rechter Ventrikel.

Sowohl die Gruppen mit unterschiedlicher Beatmungszeit, als auch die Gruppen mit und ohne NO-Inhalation unterscheiden sich nicht signifikant hinsichtlich des Alters, des Gewichts, der Sauerstoffsättigung oder der präoperativen Eigenschaften der Pulmonalarterien.

Patienten mit längerer Ventilationszeit haben signifikant häufiger die Diagnose Heterotaxie sowie einen dominant rechten Ventrikel als Patienten mit kurzer Beatmungszeit. Auch Patienten, die postoperative NO erhalten haben, hatten häufiger die Diagnose Heterotaxie sowie einen dominant rechten Ventrikel. 49 Patienten erhielten postoperativ Ilomedin zur Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstandes. In der NO Gruppe bekamen 22 von 54 Patienten Ilomedin während 27 Patienten nur Ilomedin ohne NO bekamen. Die Gabe von Ilomedin korrelierte damit nicht mit der Gabe von inhalativem NO sondern war in beiden Gruppen gleichverteilt.

<b>Risikofaktoren</b>	Gruppe A, n=56 (<10h ventiliert)	Gruppe B, n=56 (11-72h ventiliert)	Gruppe C, n=30 (>72h ventiliert)	Signifikanz
<10 kg (n = 142)	1 ja, 55 nein	5 ja, 51 nein	3 ja, 27 nein	n.s.
>13 Jahre (n = 142)	4 ja, 52 nein	3 ja, 53 nein	4 ja, 26 nein	n.s.
mPAP vor OP >15mmHg (n= 142)	8 ja, 46 nein	2 ja, 54 nein	2 ja, 28 nein	n.s.
NI <250 mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> (n = 132)	25 ja, 25 nein	37 ja, 17 nein	17 ja, 11 nein	n.s.
LLI <90 mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> (n = 131)	4 ja, 46 nein	8 ja, 46 nein	3 ja, 24 nein	n.s.
Heterotaxie (n = 142)	3 ja, 53 nein	7 ja, 49 nein	9 ja, 21 nein	p = 0,006
Rechter Ventrikel (n = 142)	14 ja, 42 nein	16 ja, 40 nein	21 ja, 9 nein	p < 0,001

**Tabelle 2: Vergleich der Risikofaktoren in den Beatmungsgruppen, n exklusive Ausschlusskriterien entspricht 142 (Ausschlusskriterien und Abweichungen in der Anzahl der ausgewerteten Fälle siehe Seite 24).**

<b>Risikofaktor</b>	<b>Kein NO (n = 97)</b>	<b>NO (n = 54)</b>	<b>Signifikanz</b>
>13 Jahre (n = 151)	8 ja, 89 nein	6 ja, 48 nein	n.s.
<10 kg (n = 151)	6 ja, 91 nein	3 ja, 51 nein	n.s.
EDP > 10 mmHg (n = 140)	5 ja, 83 nein	3 ja, 49 nein	n.s.
mPAP vor OP >15mmHg (n = 151)	9 von 97	3 von 54	n.s.
NI <250 mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> (n= 139)	52 ja, 37 nein	32 ja, 18 nein	n.s.
LLI <90 mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> (n = 137)	4 ja, 44 nein	11 ja, 78 nein	n.s.
Heterotaxie (n = 151)	4 ja, 93 nein	22 ja, 32 nein	p < 0,001
Rechter Ventrikel (n = 151)	27 ja, 70 nein	28 ja, 26 nein	p = 0,003

**Tabelle 3: Vergleich der Risikofaktoren in den NO-Gruppen, n entspricht 151 (Abweichungen in der Anzahl der ausgewerteten Fälle siehe Seite 24).**

### **3.1.2. Operation und intraoperative Parameter**

#### **3.1.2.1. Extrakardiale Fontanoperation**

Alle Patienten in dieser Studie erhielten eine extrakardiale Fontanoperation bei der eine kavopulmonale Anastomose mittels extrakardialem Konduit gebildet wurde. Als Konduit wurde ein Gorotex-(Polytetrafluorethylen) Graft verwendet. Dieser wurde am unteren Ende mit der rechten Pulmonalerterie und am oberen Ende mit der abgesetzten unteren Hohlvene anastomosiert.

### **3.1.2.2. Intraoperative Vergleichsparameter**

Die mediane Operationsdauer lag bei 210 Minuten (103-625), die mediane Dauer der Herz-Lungen-Maschine war 77 Minuten (0-282). 132 Patienten wurden während der Operation an die Herzlungenmaschine angeschlossen, 19 nicht. Bei 39 Patienten wurde zusätzlich eine Fenestration durchgeführt, bei den übrigen 112 Patienten wurde diese nicht durchgeführt. NO-Patienten erhielten signifikant häufiger (21 von 54) eine intraoperative Fenestration als Patienten ohne NO-Ventilierung (18 von 97,  $p = 0,006$ ). Intraoperative Vergleichsparameter sind Operationsdauer in Minuten, HLM-Notwendigkeit und Dauer der Herzlungenmaschine und Fenestration. Bei Patienten mit intraoperativ durchgeführter Fenestration wurde zusätzlich untersucht, ob es präoperativ bereits von den nicht chirurgisch gefenesterten Patienten abweichende Parameter gab. Des Weiteren wurde untersucht ob sich die Patienten mit chirurgischer Fenestration von Patienten ohne Fenestration hinsichtlich ihrer Sauerstoffsättigung, ihrer mittleren pulmonalarteriellen Drücke und ihrer Beatmungsdauer unterscheiden

### **3.1.3. Postoperatives Management und postoperative Vergleichsparameter**

#### **3.1.3.1. Postoperatives Management der Fontanpatienten**

Postoperativ wurden die Patienten im Median für 4 Tage ( $n=149$ ) auf der Intensivstation überwacht. Die intraoperative Aufzeichnung der Kreislauffunktionen mittels arteriellen Drucks, zentralvenösen Drucks, pulmonalarteriellen Drucks, pulsoxymetrischer Sauerstoffsättigung, Temperatur sowie Herzfrequenz wurde postoperativ auf der Intensivstation fortgesetzt. Zudem erfolgten zu unterschiedlichen Zeitpunkten arterielle Blutgasanalysen und Messungen der Laktatkonzentrationen. Die Patienten wurden im Median bis 14h ( $n=151$ ) nach der Fontanoperation beatmet. Der positive inspiratorische Druck lag dabei im Median 4h postoperativ bei 18 mmH<sub>2</sub>O, nach 24h bei 19 mmH<sub>2</sub>O und nach 48h bei 20 mmH<sub>2</sub>O. Der positive endexpiratorische Druck lag 4h ( $n = 134$ ), 24h ( $n = 57$ ) und 48h ( $n = 42$ ) postoperativ im Median bei 3 mmH<sub>2</sub>O. Die mediane Sauerstofffraktion im inspiratorischen Atemgas der Patienten lag dabei 4h postoperativ im Median bei 50% ( $n = 133$ ), nach 24h 51% ( $n = 57$ ) bei und nach 48h bei 56,5% ( $n=42$ ). Bei 54 Patienten wurde die mechanische Ventilierung mit inhalativem NO ergänzt. NO-Patienten hatten 4h postoperativ eine mediane inspiratorische

Sauerstofffraktion von 60% (n = 51), nach 24h eine FiO<sub>2</sub> von 55% (n = 40) und nach 48h eine FiO<sub>2</sub> von 57,5% (n = 32). 34 Patienten erhielten zusätzlich orales Sildenafil. Nach Stabilisierung der Kreislauffunktionen und Extubation erfolgte die Verlegung auf die kinder-kardiologische Normalstation. Die Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus betrug im Median 15 Tage (n = 151). Die Wahl des postoperativen Anästhesieverfahrens, war von der Notwendigkeit der mechanischen Ventilierung abhängig. Ziel des postoperativen Anästhesieverfahrens war es einen Ausgleich zwischen Analgesie, Sedierung und Ansprechbarkeit zu finden.

### **3.1.3.2. Parameter für den Vergleich der Beatmungsgruppen**

#### **a. Schwere Komplikationen: Mortalität, Fontanversagen, SIRS**

Unter Frühmortalität wurde ein Tod 30 Tage nach dem Operationsdatum definiert. Fontanversagen meint den Zusammenbruch des Fontankreislaufs. Für das Vorliegen einer SIRS („Systemic Inflammatory Response Syndrome“) wurden vier Kriterien aufgestellt: eine Temperatur über 38,5° C, ein CRP über 15 mg/dl, erhöhte Leberwerte (GPT/GOT > 100 U/l) und eine Gesamt-Kreatinkinase > 1000 U/l. Die Werte wurden jeweils 4h, 24h und 48h nach Operation gemessen. Die definierten SIRS-Kriterien sind

1. Kerntemperatur über 38,5°C oder unter 36°C,
2. Tachykardie über zwei Standardabweichungen über den altersentsprechenden Normalwerten ohne externe Stimuli länger als 30 Minuten oder für Kinder Bradykardie unter der zehnten Perzentile länger als 30 Minuten,
3. Mittlere Atemfrequenz über zwei Standardabweichungen über den altersentsprechenden Normalwerten oder mechanische Ventilation,
4. Leukozytose oder Leukopenie oder über zehn Prozent unreife Neutrophile,

von denen mindestens zwei erfüllt sein müssen<sup>52</sup>. Im Gegensatz zur Sepsis ist zur Diagnose des SIRS kein Keimnachweis nötig. In den ersten 48 Stunden nach der Fontanoperation sind diese Parameter jedoch nicht sicher zur Diagnose eines SIRS verwertbar. Ein großer Teil der Patienten wird ventiliert und eine erhöhte Herzfrequenz ist wegen externer Stimuli und kardialer Nebendiagnosen nicht sicher auf ein SIRS zurückzuführen. Daher haben wir neben der erhöhten Kerntemperatur weitere Kriterien als Hinweis für ein SIRS genutzt. Das C-reaktive Protein steigt



bei entzündlichen und infektiösen Prozessen und kann als Biomarker für eine Sepsis bei Kindern genutzt werden <sup>53</sup>. Eine erhöhte Kreatinkinase ist typisch für febrile Erkrankungen wie SIRS oder Sepsis <sup>54,55</sup>. Die Fontanphysiologie führt über eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes oft über einen Rückstau zu einer erhöhten Belastung der Leber mit erhöhten Leberenzymen. Noch stärker erhöhte Leberwerte können darüber hinaus für eine beginnende Leberfunktionsstörung im Rahmen eines SIRS oder einer Sepsis sprechen <sup>56,57</sup>.

- b. Kreislaufparameter: niedriger mittlerer arterieller Druck (MAD), erhöhter Pulmonalarteriendruck (mPAP)
- c. Beatmungsdruck (PIP in mmH<sub>2</sub>O)
- d. Notwendigkeit der Beatmung mit NO
- e. Liegedauer auf der Intensivstation Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus in Tagen

### **3.1.3.3. Parameter für den Vergleich der NO-Gruppen**

- a. Schwere Komplikationen: Mortalität, Fontan failure, SIRS
- b. Kreislaufparameter: niedriger mittlerer arterieller Druck (MAD), erhöhter Pulmonalarteriendruck (mPAP)
- c. Beatmungsdauer in Stunden und Beatmungsdruck (PIP in mmH<sub>2</sub>O)
- d. Liegedauer auf der Intensivstation Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus in Tagen

### **3.1.3.4. Parameter für den Vergleich der Patienten mit inhalativem NO mit und ohne zusätzlicher Gabe von Sildenafil**

- a. Verlängerte Dauer von Ergüssen (über zehn Tage nach der Operation)

### **3.2. Herangehensweise und statistische Analyse**

Zur Beantwortung der Fragestellungen wurden die Gruppen hinsichtlich der prä-, intra- und postoperativen Vergleichsparameter vergleichend analysiert. Die Auswertung wurde inhaltlich gegliedert, beginnend mit den Ergebnissen der vergleichenden Analyse der Beatmungsgruppen und gefolgt von der Analyse der NO-Gruppen. Die Auswertungen wurden wiederum in die Analyse der prä-, intra- und postoperativen Vergleichsparameter unterteilt.

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS Version 17,0 für Windows durchgeführt. Die Daten wurden mittels Median und Minimum und Maximum dargestellt. Die Korrelationen und vergleichenden Analysen zwischen den verschiedenen Gruppen wurden mittels Mann-Whitney, Ski-Quadrat, Kruskal-Wallis-Test und Fisher t-Test durchgeführt. Zur grafischen Darstellung wurden Boxplot-Diagramme verwendet. Alle Wahrscheinlichkeitswerte (p-Werte) kleiner gleich 0,05 wurden in der Auswertung als signifikant bewertet.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1. Gründe für die postoperative Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes**

In Abbildung sind Gründe für die postoperative Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes schematisch dargestellt. Die einzelnen Gründe wurden im Zuge einer Literaturlanalyse zusammengetragen und gemäß ihrer pathophysiologischen Ursachenkette für die Entstehung eines erhöhten PVR klassifiziert.

Zu den internen Faktoren zählen der nicht pulsatile und verringerte Blutfluss in der Lunge und die erniedrigte Vorlast mit relativer ventrikulärer Hypertrophie und vermehrter Wandsteifheit. Im weiteren Verlauf kommen thrombogenetische Faktoren und ein Rechts-Links-Shunt durch Gefäßneogenese hinzu. Externe Faktoren sind Überdruckbeatmung, Stress, Katecholamingabe und Volumenüberladung. Diese Gründe bewirken über in der Abbildung dargestellte kardiorespiratorische Reaktionen pathophysiologische Lungengefäßveränderungen mit dem Endresultat eines erhöhten PVR. Eine zentrale Bedeutung kommt dabei der multifaktoriell hervorgerufenen pulmonalen endothelialen Dysfunktion zu. Abbildung beschränkt sich daher auf die übersichtliche Darstellung der Ursachen der pulmonalen endothelialen Dysfunktion und ihrer Wirkung auf den Lungengefäßwiderstand.

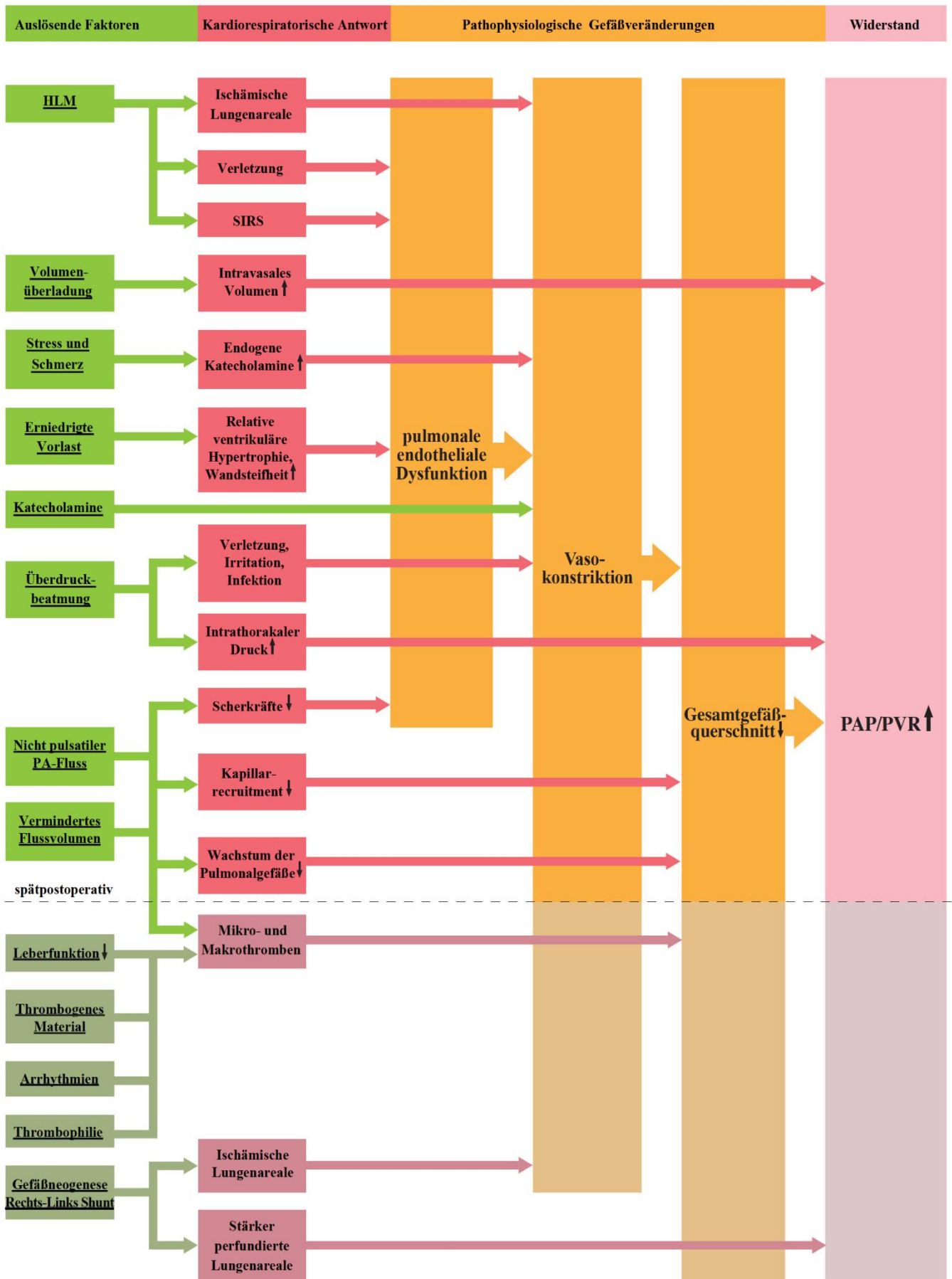


Abbildung 7: Pathogenese der pulmonalen Gefäßwiderstandserhöhung im frühen und späten Verlauf nach Fontanoperation. <sup>4,21,28,31,34,36,58-68</sup>

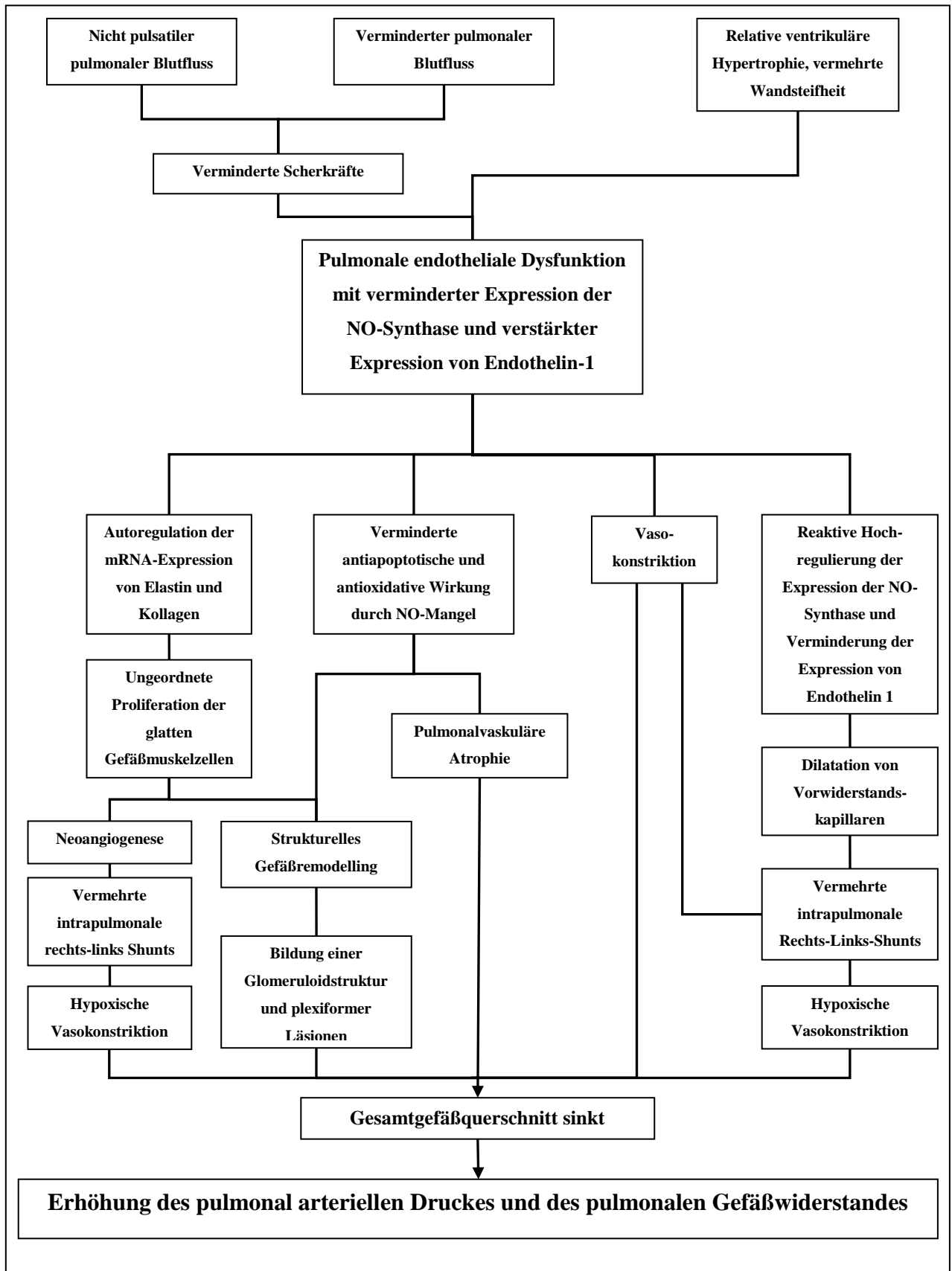


Abbildung 8: Gründe und Auswirkungen der pulmonalen endothelialen Dysfunktion nach Fontanoperation.<sup>21,28,59-63</sup>

## **4.2. Beatmungsgruppen**

### **4.2.1. Präoperative Parameter**

Patienten aus Gruppe A hatten vor der OP ein medianes Alter von 4 Jahren (1,3-35), ein medianes Gewicht von 15,7 kg (6,5-85,1), eine mediane Sauerstoffsättigung von 83% (70-97), einen medianen Nakata-Index von 329,4 (115-679), einen medianen Unterlappenindex von 140 mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> (80-334) und einen medianen Pulmonalarteriendruck von 11 mmHg (6-17). Die Gruppen mit unterschiedlicher Beatmungszeit A, B und C unterscheiden sich nicht in den präoperativen Werten Alter, pulmonal arterielle Indices und mPAP. Patienten aus Gruppe A hatten das im Schnitt höchste präoperative Gewicht (median 15,7 kg), Patienten aus Gruppe B hatten ein niedrigeres Gewicht von im Median 13,5kg und Patienten aus Gruppe C hatten das präoperativ am leichtesten mit einem Gewicht von im Median 13,3kg. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ( $p = 0,005$ ). Außerdem unterscheiden sich die Gruppen in der Verteilung der Risikoparameter Heterotaxie und dominanter rechter Ventrikel. In Gruppe A hatten nur 3 von 56 Patienten eine Heterotaxie und nur 14 Patienten hatten einen dominanten rechten Ventrikel. In Gruppe B hatten bereits 7 von 56 Patienten die Diagnose Heterotaxie und 16 von 56 hatten eine rechtsventrikuläre Physiologie. In Gruppe C schließlich hatten 9 von 30 Patienten eine Heterotaxie und 21 von 30 Patienten hatte einen dominanten rechten Ventrikel. Die in den Beatmungsgruppen unterschiedliche Verteilung des dominanten rechten oder linken Ventrikels ist dabei mit  $p = 0,001$  signifikant und die unterschiedliche Verteilung der Diagnose Heterotaxie mit  $p = 0,005$  signifikant.

<b>Präoperative Parameter</b>	Gruppe A (n=56) (<10h ventiliert)	Gruppe B (n=56) (10-72h ventiliert)	Gruppe C (n=30) (>72h ventiliert)	Signifikanz
Alter in Jahren (n = 142)	4 (1,3-35)	3,1 (1,5-27)	3,4 (1,5-37)	n.s.
Gewicht in kg (n = 142)	15,7 (6,5-85,1)	13,5 (8,3-55,9)	13,3 (5,9-56)	p = 0,005
SaO <sub>2</sub> in % (n = 142)	83 (70-97)	83 (65-95)	82 (68-89)	n.s.
NI in mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> (n = 132)	245 (115-1009)	207 (88-630)	215 (61-460)	n.s.
LLI in mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> (n = 131)	140 (80-469)	143 (64-306)	150 (72-516)	n.s.
mPAP in mmHg (n = 142)	11 (6-17)	10 (5-16)	10 (6-19)	n.s.

**Tabelle 4: Vergleich der präoperativen Parameter in Beatmungsgruppen, n exklusive Patienten mit Ausschlusskriterien entspricht 142 (Ausschlusskriterien und Abweichungen in der Anzahl der ausgewerteten Fälle siehe Seite 24).**

#### **4.2.2. Intraoperative Parameter**

Patienten aus Gruppe A hatten eine kurze mediane OP Dauer von 170 min (103-375) und eine kurze mediane HLM-Dauer von 60 min (0-172). In Gruppe A wurden 12 Patienten ohne Herz-Lungen-Maschine operiert. Gruppe B hatte eine längere mediane OP-Dauer (217,5 vs. 170 min) und eine längere mediane HLM-Dauer (78 vs. 60 min) als Patienten aus Gruppe A. In Gruppe B wurden 6 Patienten ohne Herz-Lungen-Maschine operiert. Patienten aus Gruppe C wurden hatten eine längere mediane HLM-Dauer als Patienten aus Gruppe B (85 vs. 78 min). In Gruppe C konnte nur ein Patient ohne HLM operiert werden.

<b>Intraoperative Parameter</b>	Gruppe A (n=56) (<10h ventiliert)	Gruppe B (n=56) (10-72h ventiliert)	Gruppe C (n=30) (>72h ventiliert)	Signifikanz
OP-Dauer in min (n = 142)	170 (103-375)	218 (105-420)	213 (145-625)	p = 0,002
HLM ja/nein, (n = 142)	44 ja, 12 nein	50 ja, 6 nein	29 ja, 1 nein	p = 0,048
HLM-Dauer in min (n = 142)	60 (0-172)	78 (0-210)	85 (0-205)	p = 0,001

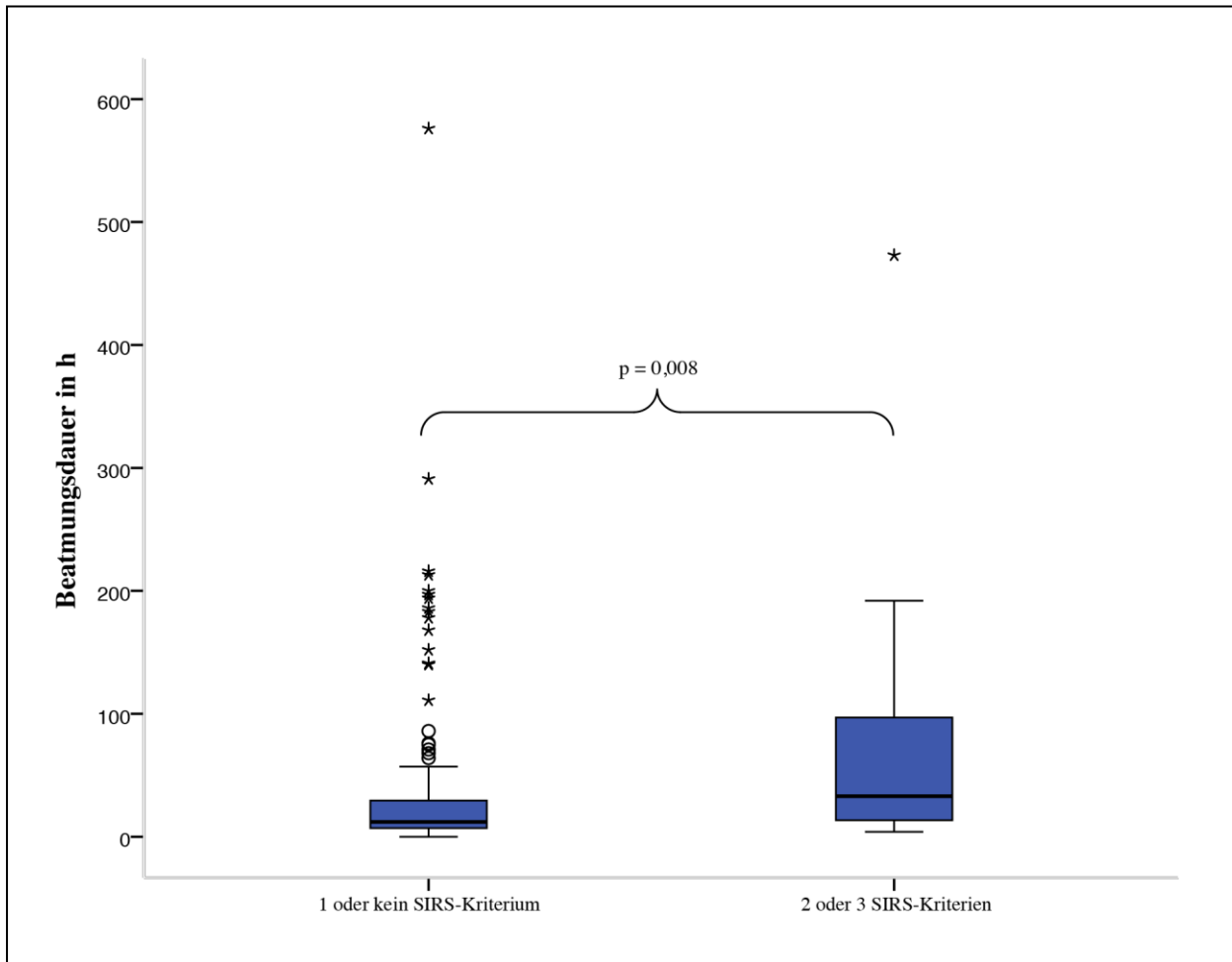
**Tabelle 5: Vergleich der intraoperativen Parameter in Beatmungsgruppen (n exklusive Patienten mit Ausschlusskriterien entspricht 142).**

### 4.2.3. Postoperative Parameter

#### a. Schwere Komplikationen

In Gruppe A gab es keine Frühmortalität und keine Fontantakedowns. Die Mortalität in Gruppe C war signifikant höher, als die in Gruppe B (8 Tote vs. 2 Tote). Zusätzlich gab es in Gruppe C zwei Fontantakedowns und 9 Patienten mussten an eine mechanische Kreislaufunterstützung angeschlossen werden. Aus Gruppe A (n = 56) hatten nur 3 Patienten mindestens 2 erfüllte SIRS-Kriterien. In Gruppe B (n = 56) hatten 9 Patienten mindestens zwei SIRS-Kriterien erfüllt. In der Gruppe der Langzeitbeatmeten (n = 30) hatten 8 Patienten zwei positive SIRS-Kriterien. Das Vorliegen von mindestens zwei SIRS-Kriterien korreliert signifikant mit der Einteilung in Beatmungsgruppen (p = 0,006). Patienten mit mindestens zwei SIRS-Kriterien hatten einen signifikant längere Beatmungszeit (p = 0,007, Mann-Whitney).



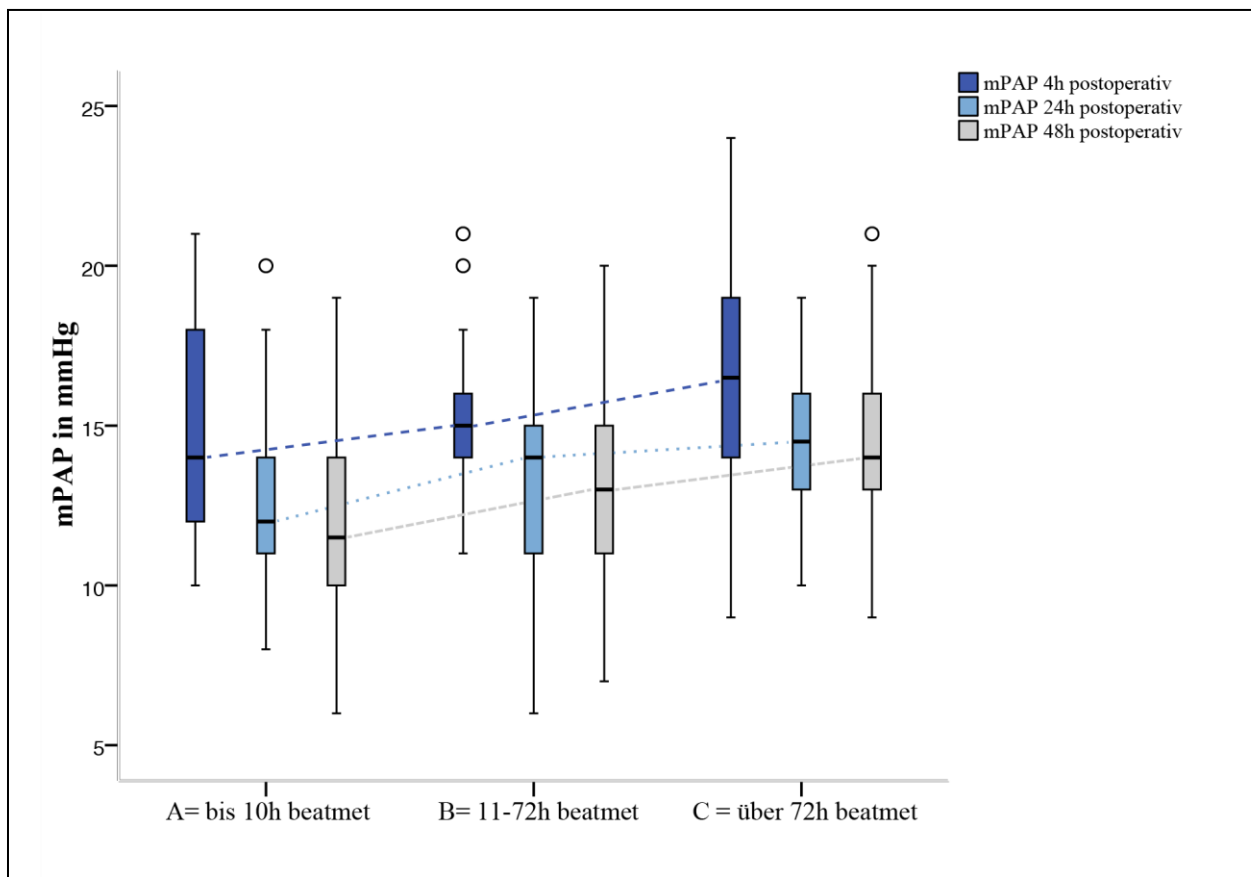


**Abbildung 9: Beatmungsdauer bei Patienten (n=138) mit keinem oder einem im Gegensatz zu 2 oder 3 SIRS-Kriterien (SIRS-Kriterien siehe Seite 28) dargestellt in Boxplots. Patienten mit 2 oder 3 erfüllten SIRS-Kriterien hatten eine längere Beatmungsdauer (Median 33 vs. 12h). Der gezeigte Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,008 signifikant.**

## b. Kreislaufparameter

### 1) PAP:

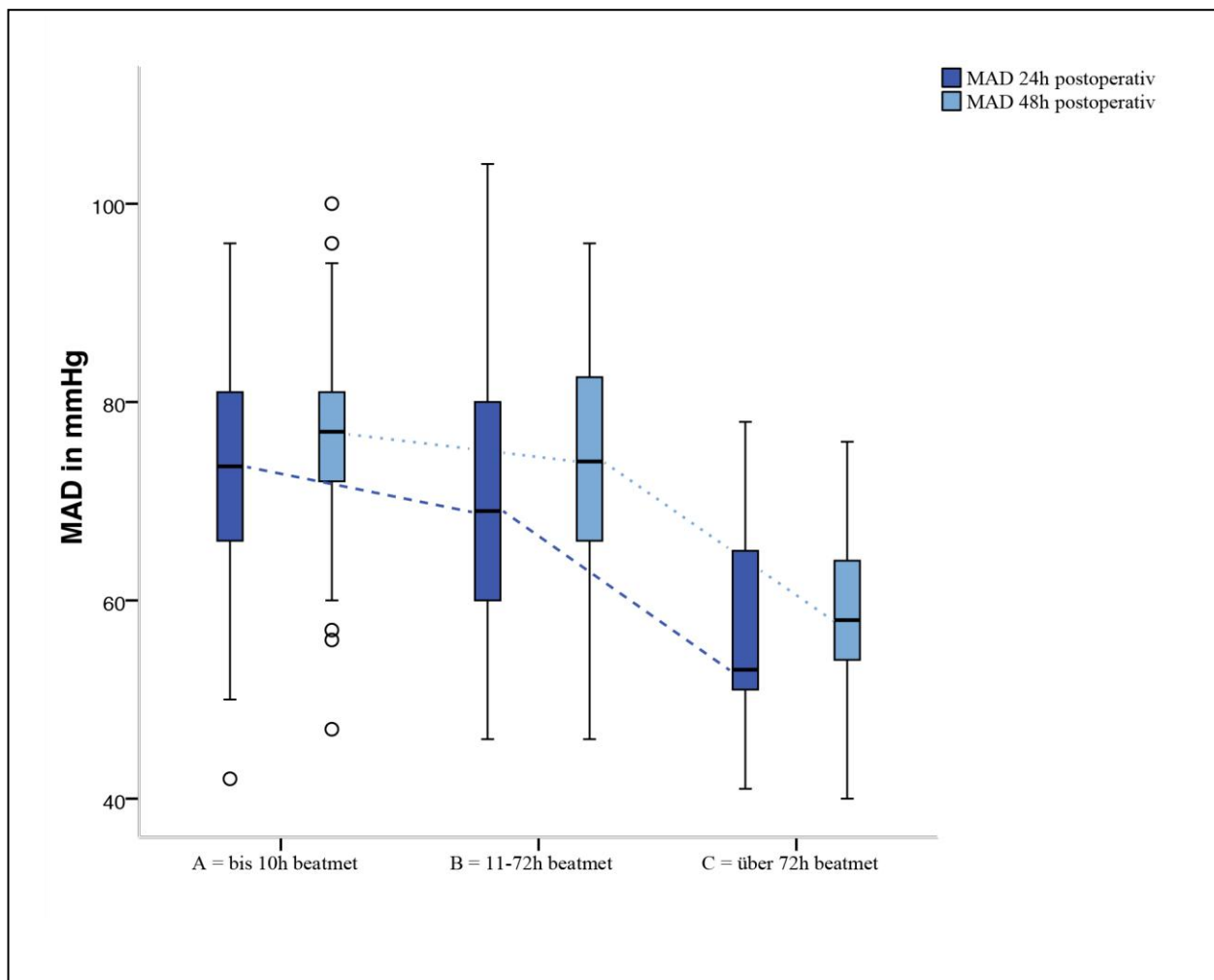
Gruppe A hatte den optimalen postoperativen Verlauf mit einem medianen mPAP von 14 mmHg (8-21) 4 Stunden postoperativ, 12 mmHg (7-20) 24h postoperativ und 11,5 mmHg (6-19) 48h postoperativ. Gruppe B hatte im Vergleich zu Gruppe A einen erhöhten medianen mPAP 4h (15 vs. 14), 24h (14 vs. 12), und 48h (13 vs. 11,5) postoperativ. Gruppe C hatte im Vergleich zu Gruppe B einen erhöhten medianen mPAP 4h (16,5 vs. 15 mmHg), 24h (14,5 vs. 14mmHg) und 48h (14 vs. 13 mmHg) nach Fontanoperation. In Gruppe A sind zum Zeitpunkt der ersten Messung nach 4h noch 48 Patienten beatmet. In Gruppe B sind zum Zeitpunkt der ersten Messung noch alle 56 Patienten beatmet, nach 24h noch 20 Patienten beatmet und nach 48h nur noch 7 Patienten beatmet. In Gruppe C sind zu allen Messpunkten noch alle Patienten intubiert und beatmet.



**Abbildung 10: Mittlerer Pulmonalarteriendruck (mPAP) in den Beatmungsgruppen 4h, 24h und 48h postoperativ dargestellt in farbigen Boxplots. In Gruppe A waren zum Zeitpunkt der ersten Messung noch 48 Patienten beatmet, zu den späteren Messungen waren bereits alle Patienten extubiert. In Gruppe B waren nach 4h noch alle Patienten intubiert, nach 24h noch 20 Patienten intubiert und nach 48h noch 7 Patienten intubiert. In Gruppe C waren zu alle drei Messungen alle Patienten intubiert. Der mPAP war in den Gruppen mit längerer und sehr langer Beatmungszeit zu allen drei Zeitpunkten der Messung erhöht. Der Unterschied zwischen den Beatmungsgruppen ist bezüglich der Messung nach 4h (dunkelblau) mit einem p-Wert von 0,002 und nach 24 (hellblau) und 48h (grau) mit einem p-Wert von < 0,001 statistisch signifikant.**

## 2) MAD:

Gruppe A hatte 24h postoperativ einen medianen MAD von 73,5 mmHg (42-96) und 2 Tage nach der Operation einen medianen MAD von 77 mmHg (47-100). Gruppe B hatte im Vergleich zu Gruppe A einen erniedrigten MAD 24h (69 vs. 73,5) und 48h (74 vs. 77) postoperativ. Gruppe C hatte im Vergleich zu Gruppe B einen erniedrigten medianen MAD 24h (55 vs. 69) und 48h (58 vs. 74) postoperativ.



**Abbildung 11: Mittlerer arterieller Druck (MAD) in Beatmungsgruppen 24h und 48h postoperativ dargestellt in farbigen Boxplots. In Gruppe A waren zu beiden Messungen bereits alle Patienten extubiert. In Gruppe B waren nach 24h noch 20 Patienten intubiert und nach 48h noch 7 Patienten intubiert. In Gruppe C waren zu beiden Messungen alle Patienten intubiert. Der MAD war in den Gruppen mit längerer und sehr langer Beatmungszeit zu beiden Zeitpunkten der Messung erniedrigt. Der dargestellte Unterschied des MAD in den Beatmungsgruppen ist bezüglich der Messung nach 24h (dunkelblau) und 48h (hellblau) mit einem p-Wert von <0,001 statistisch signifikant.**

c. Beatmungsdruck

Patienten mit kurzer mechanischer Ventilation hatten 4h nach der OP einen medianen positiven inspiratorischen Druck von 17 mmH<sub>2</sub>O (10-25). Unter 72h ventilierte Patienten benötigten im Gegensatz zu über 72h Ventilierten 4h postoperativ einen geringeren medianen PIP von 18 mmH<sub>2</sub>O (11-27) im Vergleich zu 20 mmH<sub>2</sub>O (16-28). Dieser Unterschied ist in den drei Gruppen signifikant ( $p < 0,001$ ). Auch 24h nach der Operation hatten Patienten aus Gruppe B einen niedrigen medianen PIP von 17 mmH<sub>2</sub>O (11-26) im Vergleich zu 21 mmH<sub>2</sub>O (16-28) ( $p < 0,001$ ).

d. Notwendigkeit der NO-Beatmung

Aus der Patientengruppe mit einer Beatmungszeit unter 10h ( $n = 56$ ) musste nur ein Patient mit NO ventiliert werden. In Gruppe B ( $n = 56$ ) wurden 23 Patienten mit NO beatmet. In Patientengruppe C erhielten 21 von 30 postoperativ NO. Dieser Zusammenhang ist nach dem Chi-Quadrat-Test mit einem p-Wert  $< 0,001$  signifikant.

e. Liegedauer auf der Intensivstation und Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus

1) Liegedauer auf der Intensivstation:

Patienten, die unter 10h beatmet wurden hatten den kürzesten Aufenthalt auf der Intensivstation mit einem Median von 2 Tagen (1-20 Tage). Hier sind auf Patienten eingeschlossen, die bereits extubiert mit verlängerten Ergüssen auf der Intensivstation überwacht wurden. Gruppe B hatte im Vergleich zu Gruppe A eine längere Liegedauer auf der Intensivstation (median 4 vs. 2 Tage) und Gruppe C hatte einen nochmals längeren medianen Aufenthalt als Gruppe B (9 vs. 4 Tage).

2) Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus:

Die kürzeste Gesamtaufenthaltsdauer von im Median 12 Tagen (6-50 Tage) hatte die Patienten aus Gruppe A. Patienten aus Gruppe B hatten eine längere Gesamtaufenthaltsdauer als Patienten aus Gruppe A (median 17 vs. 12 Tage). Patienten, die länger als 72 h beatmet wurden, hatten wiederum eine längere Aufenthaltsdauer im Krankenhaus als Patienten, die 10-72h intubiert waren (median 25,5 vs. 17 Tage).

<b>Postoperative Parameter</b>	<b>Gruppe A (n=56) (&lt;10h ventiliert)</b>	<b>Gruppe B (n=56) (10-72h ventiliert)</b>	<b>Gruppe C (n=30) (&gt;72h ventiliert)</b>	<b>Signifikanz</b>
Frühmortalität in (n = 151)	0	2	8	p < 0,001
MAD 24h in mmHg (n = 142)	73,5 (42-96)	69 (46-104)	53 (13-78)	p < 0,001
MAD 48h in mmHg (n = 142)	77 (47-100)	74 (46-96)	58 (9-76)	p < 0,001
PAP 4h in mmHg (n = 141)	14 (5-25)	15 (10-23)	16,5 (9-24)	p = 0,002
PAP 24h in mmHg (n = 138)	12 (5-20)	14 (6-19)	14,5 (10-19)	p < 0,001
PAP 48h in mmHg (n = 113)	11,5 (6-19)	13 (7-20)	14 (9-21)	p = 0,006
PIP 4h (n = 127)	17 (10-25)	18 (11-27)	20 (16-34)	p < 0,001
PIP 24h (n = 51)		17 (11-26)	21 (16-28)	p = 0,000
NO- Notwendigkeit (n = 142)	1 ja, 55 nein	23 ja, 33 nein	21 ja, 9 nein	p < 0,001
ICU-Aufenthalt in d (n = 138)	2 (1-20)	4 (1-10)	9 (4-28)	p < 0,001
Stat. Aufenthalt in d (n = 138)	12 (6-50)	17 (7-60)	25,5 (14-67)	p < 0,001
≥ 2 SIRS- Kriterien erfüllt (n = 142)	3 ja, 53 nein	9 ja, 47 nein	8 ja, 22 nein	p = 0,022

**Tabelle 6: Vergleich der postoperativen Parameter in Beatmungsgruppen, n exklusive Patienten mit Ausschlusskriterien (Ausschlusskriterien und Abweichungen in der Anzahl der ausgewerteten Fälle siehe Seite 24).**

<b>Postoperativer SIRS-Vergleich</b>	Kein SIRS-Kriterium	1-3 SIRS-Kriterien	Signifikanz
Beatmungsdauer in h (n = 138)	11 (1-576)	17 (0-473)	p = 0,04

**Tabelle 7: Postoperativer Vergleich der medianen Beatmungszeiten von Patienten mit keinem im Vergleich zu mindestens einem SIRS-Kriterium.**

<b>Postoperativer SIRS-Vergleich</b>	0-1 SIRS-Kriterium	1-2 SIRS-Kriterien	Signifikanz
Beatmungsdauer in h (n = 138)	12 (0-576)	33 (4-473)	p = 0,008

**Tabelle 8: Postoperativer Vergleich der medianen Beatmungszeiten von Patienten mit keinem oder einem im Vergleich zu mindestens zwei SIRS-Kriterium.**

### **4.3. NO-Gruppen**

#### **4.3.1. Präoperative Parameter**

Patienten ohne NO-Notwendigkeit hatten präoperativ ein medianes Alter von 3,5 Jahren (1,3-35), ein medianes Gewicht von 15 kg (5,9-85,1), eine mediane Sauerstoffsättigung von 83% (65-97), ein medianen Nakata-Index von 225,5 mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> (88-679), ein medianen Unterlappenindex von 143 mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> (64-334) und einen medianen mittleren Pulmonalarteriendruck von 10 mmHg (5-17). Patienten, die postoperativ inhalatives NO erhielten, hatten präoperativ ein medianes Alter von 3,9 Jahren (1,5-3,7), ein medianes Gewicht von 13,5 kg (8,9-50), eine mediane Sauerstoffsättigung von 82% (60-89), ein medianen Nakata-Index von 220 mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> (61-460), einen medianen Unterlappenindex von 142 mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> (77-516) und einen medianen mittleren Pulmonalarteriendruck von 10 mmHg (6-19). Diese Werte unterscheiden sich nicht signifikant. Die NO-Gruppen unterscheiden sich jedoch hinsichtlich der Verteilung der anatomischen Risikoparameter Heterotaxie und Vorhandensein eines dominanten rechten oder linken Ventrikels. Patienten mit NO-Beatmung haben signifikant häufiger einen dominant rechten Ventrikel als Patienten ohne NO-Beatmung (28 von 54 vs. 27 von 97, p = 0,003). NO-Patienten hatten ebenfalls signifikant häufiger die Diagnose Heterotaxie als Patienten ohne NO-Notwendigkeit (22 von 54 vs. 4 von 97, p < 0,001).



<b>Präoperative Parameter</b>	Kein NO (n = 97)	NO (n = 54)	Signifikanz
Alter in Jahren (n = 151)	3,5 (1,3-35)	3,9 (1,5-37)	n.s.
Gewicht in kg (n = 151)	15 (5,9-85,1)	13,5 (8,9-50)	n.s.
SaO <sub>2</sub> in % (n = 151)	83 (65-97)	82 (60-89)	n.s.
NI in mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> (n = 139)	225,5 (88-679)	220 (61-460)	n.s.
LLI in mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> (n = 137)	143 (64-334)	142 (77-516)	n.s.
mPAP in mmHg (n = 151)	10 (5-17)	10 (6-19)	n.s.

**Tabelle 9: Vergleich der präoperativen Parameter in NO-Gruppen, n entspricht 151 (Abweichungen in der Anzahl der ausgewerteten Fälle siehe Seite 24).**

### **4.3.2. Intraoperative Parameter**

Patienten ohne postoperative NO-Ventilierung waren intraoperativ kürzer an die Herzlungenmaschine angeschlossen als Patienten mit NO- Beatmung (median 71 min (0-210) vs. Median 93 min (0-282),  $p = 0,002$ ). Aus der NO- Gruppe konnten nur 2 von 54 Patienten ohne die Herzlungenmaschine operiert werden, während in der Patientengruppe ohne NO 17 von 97 Patienten ohne HLM operiert werden konnten ( $p = 0,014$ ). Patienten ohne NO-Notwendigkeit hatten auch eine kürzere OP-Dauer als Patienten, die NO bekamen (median 190 min (103-375) vs. 238 min (110-625),  $p < 0,001$ ). Patienten ohne NO bekamen relativ seltener eine Fenestration (18 von 97) als Patienten mit NO-Beatmung (21 von 33,  $p = 0,006$ ). Die Patienten mit Fenestration wiesen keine signifikanten Unterschiede in den präoperativen Kriterien auf.

<b>Intraoperative Parameter</b>	Kein NO (n = 97)	NO (n = 54)	Signifikanz
OP-Dauer in min (n = 151)	190 (103-375)	238 (110-625)	p < 0,001
HLM ja, nein (n = 151)	17 nein, 80 ja	2 nein, 52 ja	p = 0,014
HLM-Dauer in min (n = 151)	71 (0-210)	93 (0-282)	p = 0,002

**Tabelle 10: Vergleich der intraoperativen Parameter in NO-Gruppen, n entspricht 151**

### 4.3.3. Postoperative Parameter

#### a. schwere Komplikationen

Alle 10 früh verstorbenen Patienten haben inhalativ NO erhalten. Die Mortalität korreliert somit mit der NO-Notwendigkeit ( $p < 0,001$ ). Die zwei Fontantakedown Patienten, deren Fontankreislauf versagte, erhielten ebenfalls NO. Auch die 9 Patienten, die eine mechanische Kreislaufunterstützung erhielten, bekamen NO.

In der NO-Gruppe (n = 54) hatten über die Hälfte der Patienten (n = 28) mindestens ein SIRS-Kriterium. In der Gruppe ohne NO-Beatmung (n = 97) hatten nur ungefähr ein Drittel der Patienten (n = 33) mindestens ein SIRS-Kriterium. Das Vorliegen mindestens eines SIRS-Kriteriums korreliert somit mit der NO-Notwendigkeit ( $p = 0,032$ ). Patienten ohne NO-Notwendigkeit hatten im Median bis sechs Tage (0-42 Tage) nach der OP Drainagen. Patienten mit verlängerten postoperativen Ergüssen aufgrund eines Chylothoraces sind in dieser Gruppe mit eingeschlossen. Patienten mit NO hatten im Median bis 9,5 Tage (1-37 Tage) nach der OP liegende Drainagen. Die NO-Gruppe hatte somit signifikant länger Drainagen ( $p = 0,014$ ).

b. Kreislaufparameter

1) PAP:

Patienten, die NO erhielten, hatten einen postoperativ signifikant erhöhten PAP ( $p < 0,001$ ). Die medianen Werte waren 4h postoperativ 16,5 (10-24) vs. 14 (8-22) mmHg, 24h postoperativ 15 (6-20) vs. 12 (7-20) mmHg und 48h postoperativ 14 (10-32) vs. 12 (6-19) mmHg.

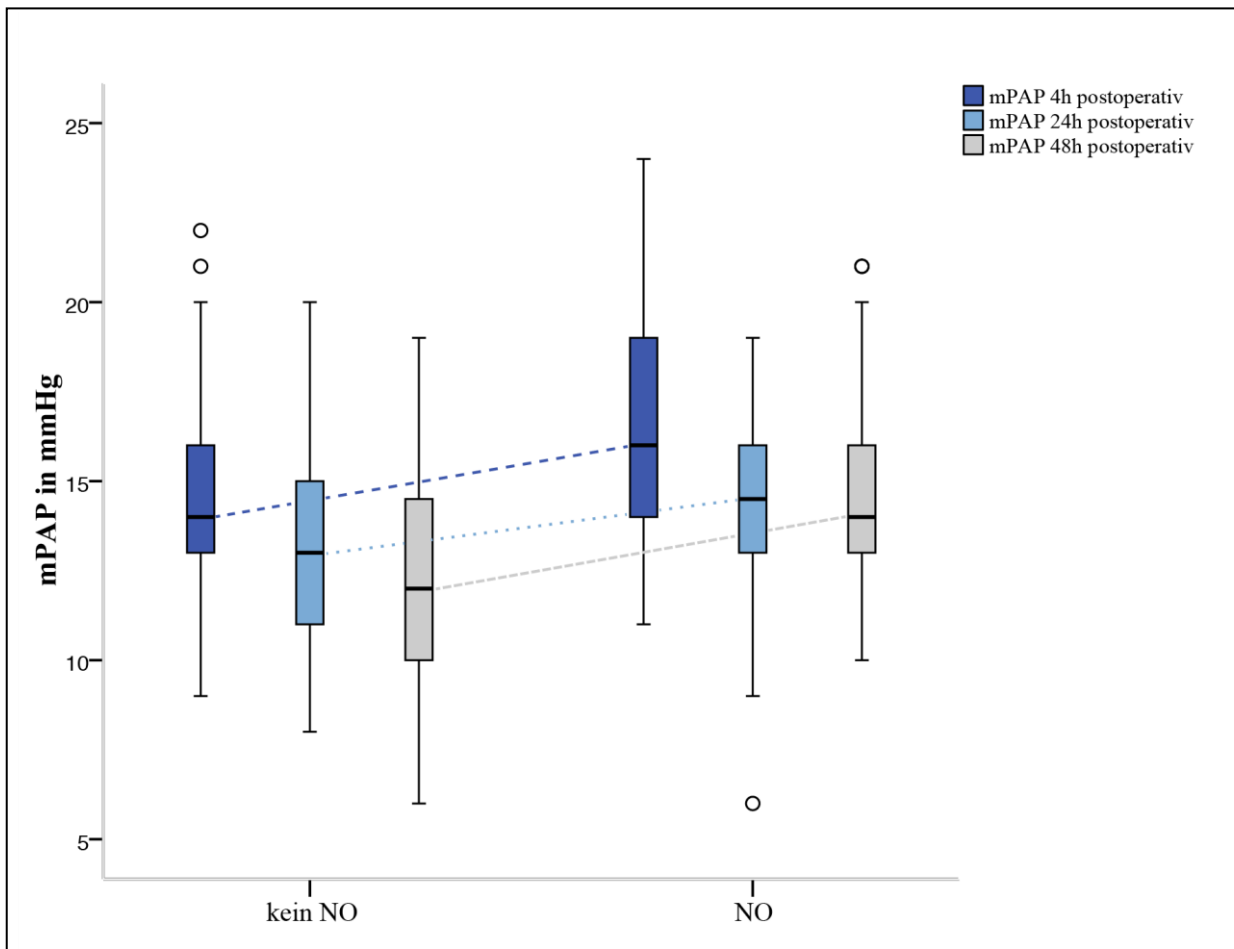
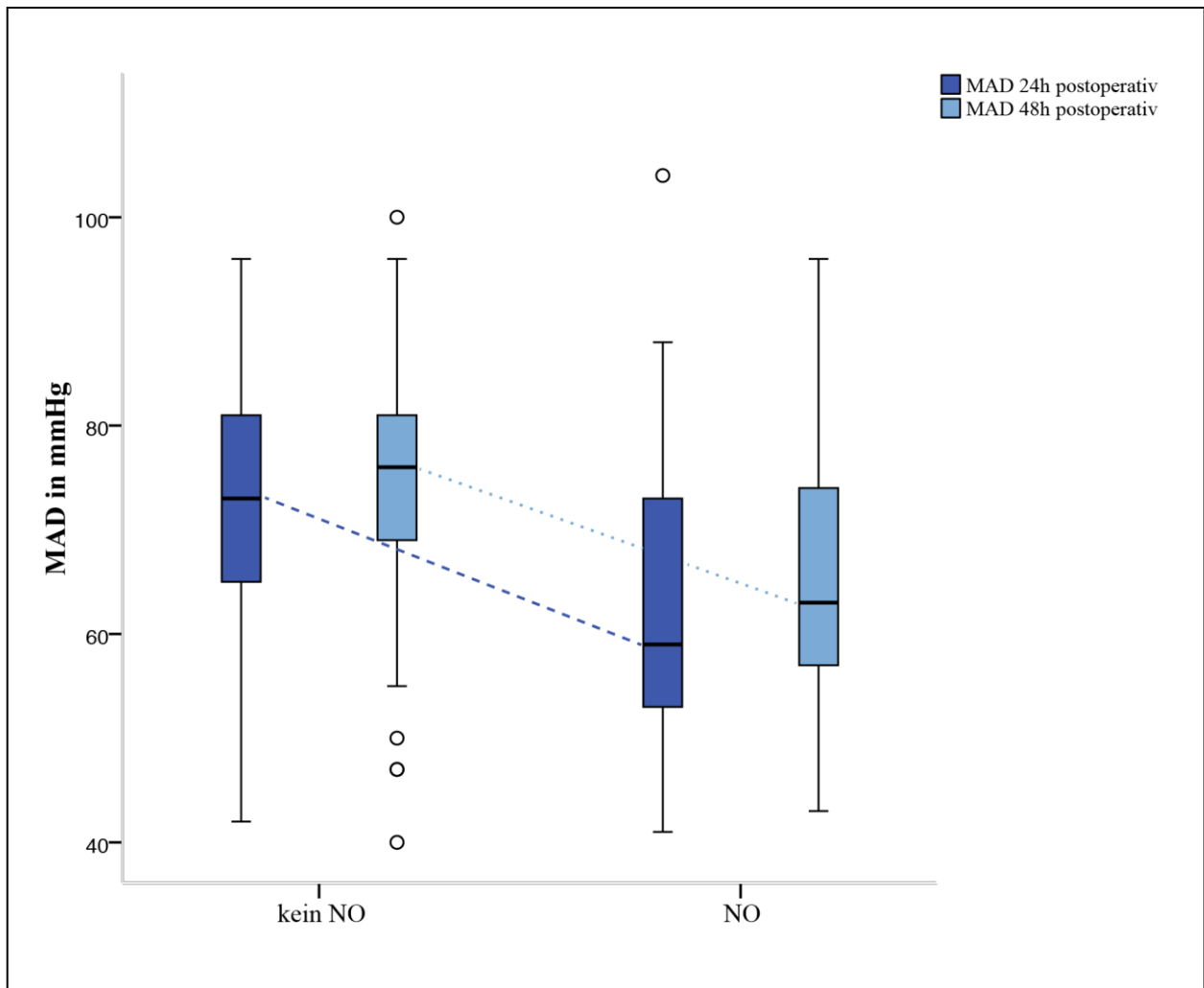


Abbildung 12: Mittlerer Pulmonalarteriendruck (mPAP) in NO-Gruppen 4h, 24h und 48h postoperativ dargestellt in farbigen Boxplots. Patienten mit postoperativer NO-Beatmung hatten zu allen drei Zeitpunkten der Messung einen erhöhten mPAP.

Der Unterschied ist bezüglich der Messung 4h (dunkelblau), 24h (hellblau) und 48h (grau) postoperativ mit einem  $p$ -Wert  $< 0,001$  signifikant.

## 2) MAD:

Patienten in der NO-Gruppe hatten einen signifikant erniedrigten mittleren arteriellen Druck nach Fontanoperation ( $p < 0,001$ ). Die medianen Werte waren 24h postoperativ 59 mmHg (41-104) vs. 73 mmHg (42-96) und 48h postoperativ 63 mmHg (43-96) vs. 76 mmHg (40-100).



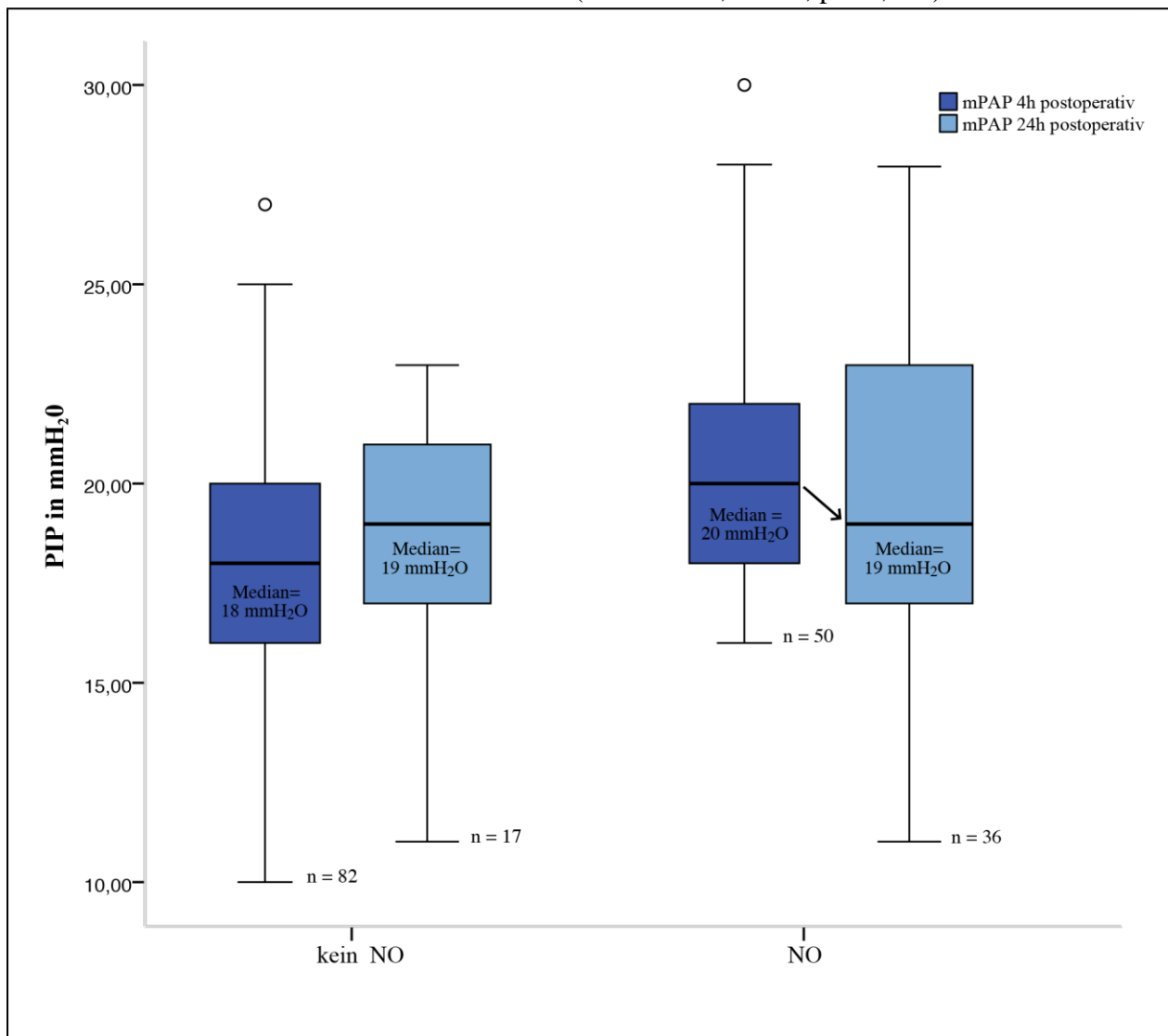
**Abbildung 13: Mittlerer arterieller Druck (MAD) 24h und 48h postoperativ bei Patienten mit und ohne NO-Beatmung dargestellt in farbigen Boxplots. Patienten mit postoperativer NO-Beatmung hatten zu beiden Zeitpunkten der Messung einen erniedrigten MAD.**

**Der Unterschied bezüglich der Messung 24h (dunkelblau) und 48h (hellblau) postoperativ mit einem p-Wert  $< 0,001$  statistisch signifikant.**

### c. Beatmungsdauer und Beatmungsdruck

Patienten, die NO erhielten, hatten eine signifikant verlängerte Beatmungszeit ( $p < 0,001$ ). Die medianen Werte waren 57h (10-576) in der NO- Gruppe, gegen 9h (0-296) in der Gruppe der Patienten ohne NO-Ventilation. Für diese Auswertung wurden die Knockoutpatienten aus der vergleichenden Analyse rausgenommen. Patienten mit NO hatten 4h nach der Operation einen höheren PIP als Patienten ohne NO-Ventilierung (20 vs. 18,  $p < 0,001$ ).

Allerdings mussten Patienten, die NO bekamen 24h nach der Operation mit einem im Trend geringeren medianen positiven inspiratorischen Druck (19 mmH<sub>2</sub>O, 11-28) beatmet werden als 4h nach der OP (20 mmH<sub>2</sub>O, 16-30;  $p = 0,501$ ).



**Abbildung 14: Positiver inspiratorischer Druck in NO-Gruppen 4h (n=132) und 24h (n=53) postoperativ dargestellt in farbigen Boxplots. NO-Patienten konnten 24h postoperativ (hellblau) mit einem im Trend niedrigeren PIP beatmet werden als 4h postoperativ (dunkelblau).**

d. Liegedauer auf der Intensivstation und Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus

NO Patienten hatten eine längere Liegedauer auf der Intensivstation ( $p < 0,001$ ). Patienten, die mit NO ventiliert wurden lagen im Median 5,5 Tage (1-28) auf der Intensivstation, während Patienten ohne NO-Notwendigkeit im Median nur 2 Tage (1-14) dort verbrachten. Auch die Gesamtaufenthaltsdauer ist bei NO-Patienten signifikant länger ( $p < 0,001$ ). NO-Patienten mussten im Median 22 Tage (10-67) im Krankenhaus bleiben, Patienten ohne NO-Ventilierung konnten im Median bereits nach 13 Tagen (6-60) entlassen werden.

<b>Postoperative Parameter</b>	<b>Ohne NO (n = 97)</b>	<b>NO (n = 54)</b>	<b>Signifikanz</b>
Frühmortalität in n (n = 151)	0	10	p < 0,001
PAP 48h postoperativ in mmHg (n = 115)	12 (6-19)	14 (10-21)	p < 0,001
PAP 24h postoperativ in mmHg (n = 142)	12 (5-20)	15 (6-20)	p < 0,001
PAP 4h postoperativ in mmHg (n = 147)	14 (5-25)	17 (10-32)	p < 0,001
Beatmungsdauer in h (n = 138)	9 (0-291)	57 (10-576)	p < 0,001
ICU-Aufenthaltsdauer in Tagen (n = 135)	2 (1-14)	5,5 (1-28)	p < 0,001
Dauer von Drainagen in Tagen (n = 109)	6 (0-42)	9,5 (1-37)	p = 0,014
MAD 24h postoperativ in mmHg (n = 145)	73 (42-96)	59 (13-104)	p < 0,001
MAD 48h postoperativ in mmHg (n = 144)	76 (40-100)	63 (9-96)	p < 0,001
SaO <sub>2</sub> 24h postoperativ in % (n = 145)	95 (74-100)	93,5 (71-100)	p = 0,064
Krankenhausaufenthalt in Tagen (n = 137)	13 (6-60)	22 (10-67)	p < 0,001
PIP 4h postoperativ mmH <sub>2</sub> O (n = 132)	18 (10-27) (n = 82)	20 (16-34) (n = 50)	p < 0,001
PIP 24h postoperativ mmH <sub>2</sub> O (n = 53)	19 (11-23) (n = 17)	19 (11-28) (n = 36)	p = 0,368
Mindestens ein Sepsiskriterium ja/nein (n=151)	33 ja, 64 nein	28 ja, 26 nein	p = 0,032

**Tabelle 11: Vergleich der postoperativen Parameter in NO-Gruppen, n exklusive Patienten mit Ausschlusskriterien (Ausschlusskriterien und Abweichungen in der Anzahl der ausgewerteten Fälle siehe Seite 24).**

## **4.4. Sildenafil/NO-Gruppen**

### **4.4.1. Präoperative Parameter**

NO-Patienten mit und ohne Sildenafil unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der präoperativen Vergleichsparameter Gewicht, Sauerstoffsättigung, Pulmonalarterienindices oder mittlerer Pulmonalarteriendruck. Patienten, die nur NO erhielten waren im Median älter (4,4 Jahre, 1,5-37) als Patienten, die NO und Sildenafil erhielten (2,8 Jahre (1,8-6,5),  $p = 0,008$ ). Auch die Diagnosen Heterotaxie und dominanter rechter Ventrikel waren in den beiden Gruppen gleich verteilt.



<b>Präoperative Parameter</b>	<b>NO (n = 36)</b>	<b>NO und Sildenafil (n = 18)</b>	<b>Signifikanz</b>
Alter in Jahren (n = 54)	4,4 (1,5-37)	2,8 (1,8-6,5)	p = 0,008
Gewicht in kg (n = 54)	14,7 (9,4-50)	13,2 (8,9-22,8)	n.s.
SaO <sub>2</sub> in % (n = 54)	82,5 % (75-89)	80,5 % (69-89)	n.s.
NI in mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> (n = 50)	242 (112-457)	184 (93-460)	n.s.
LLI in mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> (n = 49)	143 (94-516)	126 (77-306)	n.s.
Rechter Ventrikel (n = 54)	16 von 36	12 von 18	n.s.
Heterotaxie (n = 54)	15 von 36	7 von 18	n.s.
mPAP in mmHg (n = 54)	10,5 (6-19)	11,5 (6-14)	n.s.

**Tabelle 12: Vergleich der präoperativen Parameter der NO-Patienten mit und ohne zusätzlicher Gabe von Sildenafil, n entspricht 54 (Abweichungen in der Anzahl der ausgewerteten Fälle siehe Seite 24).**

#### **4.4.2. Intraoperative Parameter**

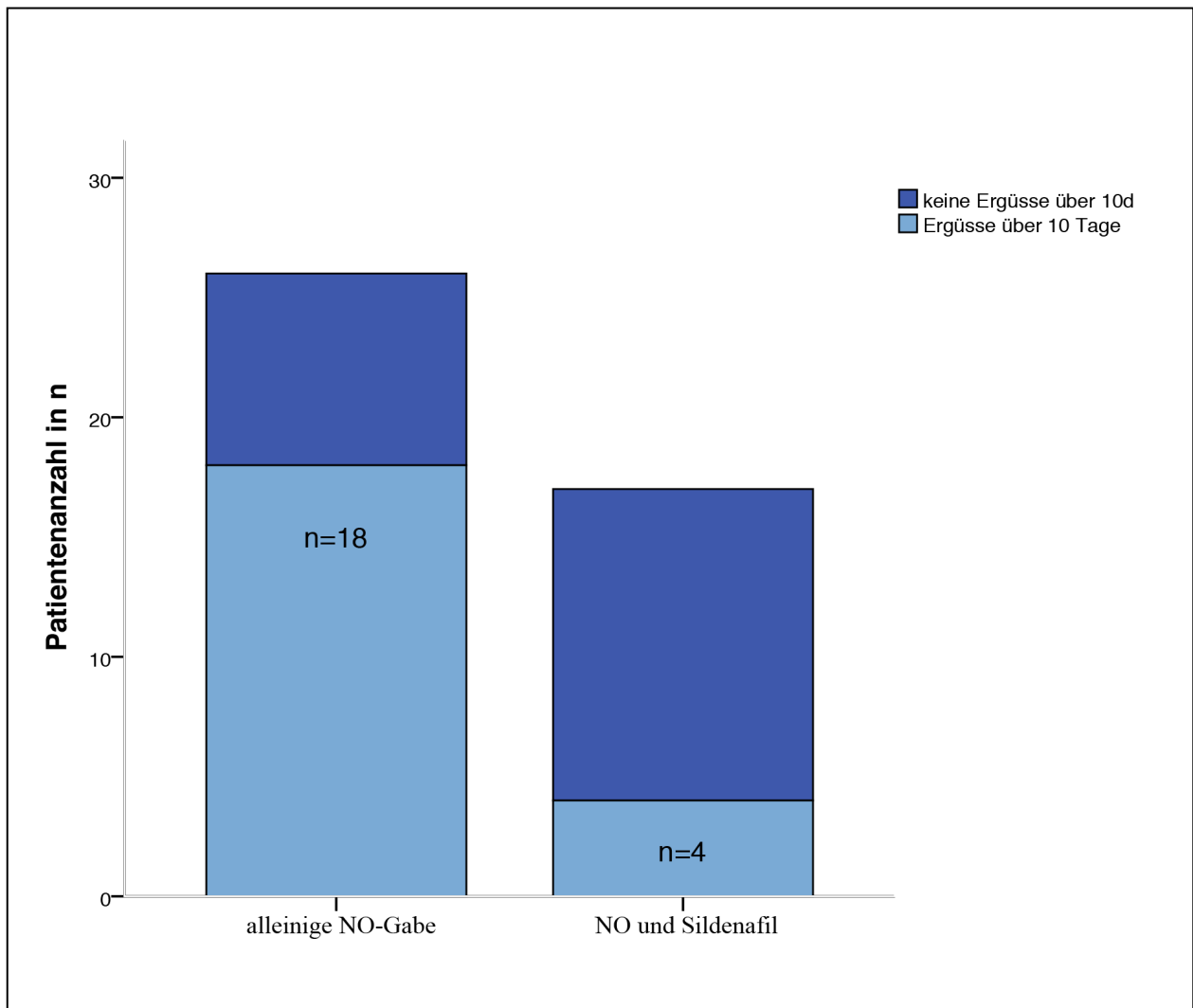
Die Gruppen unterscheiden sich nicht hinsichtlich der HLM-Notwendigkeit und HLM-Dauer und auch nicht hinsichtlich der Anzahl an intraoperativer Fenestration. Patienten mit zusätzlichem Sildenafil hatten jedoch eine kürzere OP-Dauer (median 190 min vs. 267,5, p = 0,013) als Patienten, die nur NO erhielten.

<b>Intraoperative Parameter</b>	<b>NO (n = 36)</b>	<b>NO und Sildenafil (n = 18)</b>	<b>Signifikanz</b>
HLM (n = 54)	36 von 36	16 von 18	n.s.
Fenestration (n = 54)	16 von 36	5 von 18	n.s.
OP-Dauer in min (n = 54)	268 (110-625)	190 (125-420)	p = 0,013
HLM-Dauer in min (n = 54)	109 (30-282)	74,5 (0-205)	n.s.

**Tabelle 13: Vergleich der intraoperativen Parameter der NO-Patienten mit und ohne zusätzlicher Gabe von Sildenafil.**

### 4.4.3. Postoperative Parameter

In der Gesamtgruppe hatten 43 Patienten über 10 Tage verlängerte Ergüsse. Von den Patienten, die nur NO bekamen, hatten 18 von 26 Ergüsse länger als 10 Tage, von den Patienten mit zusätzlicher Gabe von Sildenafil hatten nur 4 von 17 Patienten Ergüsse über 10 Tage. Patienten mit zusätzlichem Sildenafil hatten signifikant ( $p = 0,003$ ) seltener verlängerte Ergüsse.



**Abbildung 15: Inzidenz der über 10 Tage verlängerten Ergüsse bei NO Patienten mit und ohne zusätzliche Sildenafilgabe dargestellt in farbigen Balkendiagrammen. NO-Patienten mit zusätzlicher Sildenafilgabe hatten seltener über 10 Tage verlängerte Ergüsse als NO-Patienten ohne zusätzliche Sildenafilgabe (n = 4 vs. 18). Der Unterschied ist mit einem p-Wert von  $p = 0,003$  statistisch signifikant.**

## 4.5. Fenestration

Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der präoperativen Parameter und einer intraoperativ stattgefundenen Fenestration. Postoperativ haben Patienten mit Fenestration eine signifikant längere Beatmungszeit ( $p=0,001$ ), eine niedrigere Sauerstoffsättigung ( $p < 0,001$ ) und erhielten häufiger postoperatives NO ( $p = 0,006$ ).

<b>Präoperative Parameter</b>	Ohne Fenestration (n = 112)	Fenestration (n = 39)	Signifikanz
Alter in Jahren (n = 151)	3,75 (1,3-37)	3,7 (1,7-27)	n.s.
Gewicht in kg (n = 151)	14,9 (6,5-85,1)	13,2 (5,9-66)	n.s.
SaO <sub>2</sub> in % (n = 151)	82 (60-97)	84 (60-95)	n.s.
Nakata-Index in mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> (n = 140)	223 (61-1009)	238 (92-630)	n.s.
LLI in mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> (n = 138)	145,16 (65-516)	137 (64-283)	n.s.
mPAP in mmHg (n = 151)	10 (5-19)	11 (6-15)	n.s.
Rechter Ventrikel (n = 151)	36 von 112	19 von 39	n.s.
Heterotaxie (n = 151)	19 von 112	7 von 39	n.s.

**Tabelle 14: Vergleich der präoperativen Parameter der Patienten mit und ohne Fenestration, n entspricht 151 (Ausschlusskriterien und Abweichungen in der Anzahl der ausgewerteten Fälle siehe Seite 24).**

<b>Postoperative Parameter</b>	<b>Ohne Fenestration (n = 112)</b>	<b>Fenestration (n = 39)</b>	<b>Signifikanz</b>
Beatmungsdauer in h (n = 151)	12,5 (0-576)	39 (4-858)	p = 0,001
PAP 4h postoperativ (n = 149)	14 (8-22)	15 (10-24)	n.s.
PAP 24h postoperativ (n = 146)	13 (7-20)	14 (6-19)	n.s.
PAP 48h postoperativ (n = 120)	12 (6-20)	14 (7-21)	n.s.
SaO <sub>2</sub> 4h postoperativ in % (n = 150)	98 (60-100)	95 (71-100)	p < 0,001
SaO <sub>2</sub> 4h postoperativ in % (n = 149)	96 (72-100)	92 (71-99)	p < 0,001
NO (n = 151)	33 von 112	21 von 39	p = 0,006

**Tabelle 15: Vergleich der Postoperative Parameter der Patienten mit und ohne Fenestration, n entspricht 151 (Ausschlusskriterien und Abweichungen in der Anzahl der ausgewerteten Fälle siehe Seite 24).**

## **5. Diskussion**

### **5.1. Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes**

Der pulmonale Gefäßwiderstand beeinflusst entscheidend den Kreislauf und so den postoperativen Verlauf von Patienten nach Fontanoperation. Wegen verschiedener interner und externer Faktoren erhöht sich der PVR bereits früh nach der Fontanoperation. Zu den internen Faktoren zählen der nicht pulsatile Blutfluss in der Lunge, ventrikuläre Veränderungen, multifaktoriell hervorgerufene endotheliale Dysfunktion und hypoxische pulmonale Vasokonstriktion. Externe Faktoren sind Überdruckbeatmung, Stress, Katecholamingabe und Volumenüberladung<sup>21,36</sup>. Ein erhöhter PVR führt über die Reduzierung der Herzauswurfleistung zu einem deutlich verringertem Outcome nach Fontanoperation mit verlängerten Ergüssen und häufigeren Komplikationen wie Eiweißverlustsyndrom und plastische Bronchitis. Daraus ergeben sich verlängerte Krankenaufenthalte und es wird eine erhöhte Mortalität beobachtet. Ein niedriger Lungengefäßwiderstand ermöglicht einen passiven venösen Fluss durch die Lunge, eine gute ventrikuläre Füllung und so einen ausreichenden Herzauswurf. Die Senkung des PVR stellt ein zentrales Ziel in der postoperativen Versorgung der Fontanpatienten dar<sup>28</sup>. Weiterentwicklungen der chirurgischen Technik und des postoperativen Managements haben zum breiteren Einschluss von Fontanpatienten geführt. Darunter fanden sich auch Patient mit risikobehafteten Diagnosen wie Insuffizienz der systemischen atrioventrikulären Klappe, myokardiale Insuffizienz, AV- Klappeninsuffizienz, multiple oder große aortopulmonale Kollateralen, Pulmonalerterienstenosen, Systemventrikel vom rechtsventrikulären Typ und Heterotaxie. Diese Faktoren können ebenfalls eine Erhöhung des PVR bedingen und bedürfen einer individuellen Einschätzung des Patienten. Die steigende Anzahl an Risikopatienten führt somit vermehrt zu einem postoperativ erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstand mit Therapiebedarf.

## **5.2. Einfluss der Beatmungsdauer**

### **5.2.1. Kurze Beatmungsdauer**

#### **5.2.1.1. Postoperativer Verlauf von Patienten mit kurzer Beatmungsdauer**

Die Verkürzung der Beatmungsdauer nach Fontanoperation ist eine effektive Methode um früh postoperativ den Fontankreislauf zu unterstützen. Dies zeigt sich deutlich an der reduzierten Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation von Patienten mit kurzer Beatmungsdauer. Der Aufenthalt auf der Intensivstation und im Krankenhaus reflektiert hierbei die Schwere und Komplexität der Erkrankung und bezieht sich nicht direkt auf den Fakt, dass der Patient früh extubiert werden konnte<sup>34</sup>.

Die Spontanatmung fördert den im Fontankreislauf passiven Blutfluss durch die Lunge. Durch die Verringerung des intrathorakalen Druckes kann der pulmonale Gefäßwiderstand signifikant gesenkt werden. Die kurze Sedierung erlaubt die Ausschüttung von endogenen Katecholaminen, wodurch der systemische Widerstand und der Blutdruck ohne Zufuhr von exogenen Katecholaminen aufrechterhalten werden können. Dies spiegelt sich in den Ergebnissen wieder, die zeigen, dass Patienten mit kurzer Beatmungsdauer einen signifikant höheren mittleren arteriellen Druck haben. Ein hoher mittlerer arterieller Druck sorgt für einen ausreichenden Perfusionsdruck mit suffizienter Organdurchblutung. Die fehlende Frühmortalität bei Patienten mit kurzer Beatmungszeit kann im Zusammenhang mit der Reduzierung des pulmonalen Gefäßwiderstandes und mit der Erhöhung des mittleren arteriellen Druckes gesehen werden. Andererseits war eine Verkürzung der Beatmungszeit bei Patienten mit Anzeichen für ein Fontan-Versagen oder Kriterien für ein SIRS nicht durchführbar.

Ein letzter in der modernen High-Tech-Medizin nicht unwesentlicher Vorteil der kurzen Beatmungsdauer ist die Einsparung von Kosten durch den deutlich kürzeren Aufenthalt im Krankenhaus und auf der Intensivstation.

#### **5.2.1.2. Der Einfluss präoperativer Faktoren**

Patienten mit kurzer Beatmungsdauer hatten signifikant seltener die als Risikofaktor geltenden Diagnosen Heterotaxie und dominanter rechter Ventrikel. Diese Ergebnisse implizieren, dass in den Gruppen mit längerer Beatmungszeit Patienten eingeschlossen wurden, bei denen eine kurze mechanische Ventilation schwerer zu realisieren war. Dennoch ist gerade bei diesen Patienten

mit Heterotaxie oder dominantem rechtem Ventrikel die Verkürzung der Beatmungsdauer ein zentrales Ziel in der postoperativen Versorgung, da die Vorteile der Spontanatmung voll ausgenutzt werden müssen.

Zudem unterschieden sich die kürzer beatmeten Patienten von Patienten mit längerer Beatmungszeit hinsichtlich ihres präoperativen Gewichtes. Kürzer ventilierte Patienten waren signifikant schwerer als länger ventilierte Patienten. Als Ursache kann diskutiert werden, dass Patienten ohne präoperativen Lateralisierungsdefekt und dominantem linken Ventrikel und somit für den Fontankreislauf günstigerer Anatomie eine bessere physische Entwicklung in der Präfontanzzeit aufwiesen mit vergleichsweise besserer Ventrikelfunktion und guter Hämodynamik. Daraus ergibt sich das im Ergebnisteil genannte höhere Gewicht bei gleichem Alter zum Zeitpunkt der Fontanoperation.

### **5.2.1.3. Der Einfluss intraoperativer Faktoren**

Patienten mit kürzerer Dauer der Herzlungenmaschine und kürzerer Operationsdauer ließen sich schneller extubieren. Die Herzlungenmaschine verursacht entzündliche Veränderungen, die zu Kapillarlecks mit nachfolgender Flüssigkeitsretention, sowie zu einer verringerten ventrikulären Compliance führen können. Über die Entwicklung eines SIRS kann sie zu pulmonaler endothelialer Dysfunktion und Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes führen. Außerdem führt die Anwendung der Herzlungenmaschine zu einer Hämolyse unterschiedlichen Ausmaßes, was zum Austritt von Hämoglobin und Arginase aus Erythrozyten führt <sup>61</sup>. Während diese Veränderungen in einem normalen biventrikulären Kreislauf gut kompensiert werden können, führen sie im univentrikulären Kreislauf zu einer starken Beeinträchtigung der Hämodynamik. Dank der Entwicklung der extrakardialen Fontanoperation kann der Einsatz der Herzlungenmaschine stark reduziert werden. Eine kürzere Dauer der HLM ermöglicht so eine geringere Morbidität mit kürzerer Dauer der mechanischen Ventilierung. Die Fontanoperation ohne Einsatz der Herzlungenmaschine ist bei ausgewählten Patienten ein risikoarmes chirurgisches Verfahren, das das postoperative Outcome verbessert und den Gebrauch von Bluttransfusionen sowie die Dauer von Pleuraergüssen signifikant reduziert <sup>69</sup>. Auch in anderen Studien konnten Patienten mit kurzer Operationsdauer und kurzer Dauer der Herzlungenmaschine früher extubiert werden <sup>70,71</sup>.



#### **5.2.1.4. Kurzes Literaturreview zur frühen Extubation nach Fontanoperation**

Das Konzept der frühen Extubation wurde bereits zu Beginn der Kinderherzchirurgie in den 60er und 70er Jahren wegen unzulänglicher Beatmungsgeräte und Mangel an wirksamen Medikamenten durchgeführt<sup>72</sup>. In den folgenden Jahren konnten unter anderem dank technischer Fortschritte immer mehr Herzfehler auch an jüngeren Patienten operiert werden. Nach den komplizierter werdenden Operationen wurden zur postoperativen Stabilisierung und Verbesserung des Verlaufs vermehrt Narkotika angewendet und die Kinder länger an Beatmungsgeräten ventiliert. Seit den 90er Jahren wurden in großen Studien erneut die Vorteile der frühen Extubation beschrieben<sup>34-36</sup>. Die frühe Extubation wird in der Literatur unterschiedlich definiert und reicht von der Extubation im Operationssaal bis zu unterschiedlichen vorbestimmten Zeiten nach Ankunft auf der Intensivstation<sup>35</sup>.

Bei Fontanpatienten ist die Energie des pulmonalen Blutflusses zu 35% auf den negativen intrathorakalen Druck zurückzuführen<sup>21</sup>. Die Eigenatmung des Patienten senkt den intrathorakalen Druck und erhöht den Lungendurchfluss. Dies konnte mittels Dopplermessungen des Blutflusses in der Pulmonalarterie und der Vena Cava Inferior während der Inspiration klar demonstriert werden<sup>73</sup>. Der erhöhte Lungengefäßwiderstand entsteht vor allem durch den stark erhöhten intrathorakalen Druck als Folge der Überdruckbeatmung, aber auch durch die irritative Wirkung des Tubus<sup>34</sup>. In Übereinstimmung mit diesem Konzept, konnte die Unterdruckbeatmung mit Verwendung eines den Brustkorb umfassenden Kürasses erfolgreich genutzt werden um den systemischen venösen Rückstrom und somit den Lungendurchfluss und das Herzzeitvolumen zu erhöhen<sup>74</sup>. Zu den Nachteilen der mechanischen Ventilation gehören außerdem laryngotracheale Verletzungen, Infektionen der Lunge, versehentliche Extubation, Verstopfung durch Mucus und erhöhte arterielle Lungengefäßdrücke<sup>34,36,70,71</sup>. Durch Manipulation am Tubus und durch endotracheales Absaugen können zudem hypertensive Krisen der Lunge ausgelöst werden<sup>34</sup>. Neugeborene und Kinder zeigen zudem eine stärkere physiologische Reaktion auf Stress als erwachsene Patienten. Die endotracheale Intubation, die mechanische Ventilierung und die notwendigen Eingriffe um diese aufrecht zu erhalten sind besonders große Auslöser für Stress<sup>34</sup>.

Auch andere Studien zeigen, dass früh extubierte Patienten bessere Kreislaufparameter und neben einem geringeren Bedarf an Katecholaminen eine kürzere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation sowie im Krankenhaus haben<sup>34,35</sup>. Redington et al. beschrieben bereits 1991, dass die Spontanatmung die optimale Unterstützung für den pulmonalen Blutfluss ist, da der während

normaler Inspiration erzeugte negative inspiratorische Druck Blut in die Lunge zieht <sup>75</sup>. Außerdem können durch frühe Extubation der neurologischen Status besser eingeschätzt werden, die Kosten der Therapie am Beatmungsgerät gesenkt werden und die Sorge seitens der Familienangehörigen reduziert werden <sup>72</sup>.

### **5.2.1.5. Voraussetzungen und Durchführung der frühen Extubation**

Morales et al. und Heinle et al. sehen alle Fontanpatienten als potentielle Kandidaten für eine frühe Extubation. Für die Durchführbarkeit einer möglichen frühen Extubation wurden bereits von mehreren Autoren verschiedene klinische Kriterien entwickelt <sup>36 72</sup>.

Letztendlich unterliegt diese Entscheidung der klinischen Beurteilung des Patienten durch den Anästhesisten, den Herzchirurgen oder den Kinderkardiologen. Voraussetzung für die Durchführung der frühen Extubation im Operationssaal, ist die entsprechende Schulung und Zusammenarbeit von Chirurgen, Anästhesisten, Kinderkardiologen und Krankenpflegern <sup>72</sup>.

Um die frühe Extubation zu vereinfachen muss das Anästhesieverfahren angepasst werden. Die Anwendung von Inhalationsanästhetika und zusätzlich niedrige Dosierungen von venösen Anästhetika haben sich bewährt. Ziel ist es einen Ausgleich zwischen Analgesie, Sedierung und Ansprechbarkeit nach der Operation zu finden. Der Einsatz von Regionalanästhesie verringert das postoperative Bedürfnis an Analgesie und Sedierung und ermöglicht so eine frühere Extubation <sup>76</sup>.

## **5.2.2. Längere Beatmung**

### **5.2.2.1. Gründe für eine Langzeitbeatmung und ihre Nachteile**

Trotz der präoperativen Patientenauswahl, der optimierten chirurgischen Technik und der Anstrengungen die Beatmungszeit zu verkürzen, konnten viele Patienten nicht bis 10h und auch einige auch nicht bis 72h nach der Operation extubiert werden. Die Analyse der hämodynamischen Parameter von Patienten mit Langzeitbeatmung zeigt, dass die prolongierte Beatmungsnotwendigkeit als Zeichen für Fontanversagen gelten kann. Bei Zeichen für einen insuffizienten Fontankreislauf mit Tachykardie, Hypotonie, Volumenüberladung und ventrikulärer Dysfunktion ist die Beatmung zur Sicherung der Kreislauffunktion unabdingbar. Als weitere Gründe für eine verlängerte Beatmung nach Fontanoperation werden postoperative

Blutungen, Rhythmusstörungen und Atemwegshindernisse beschrieben<sup>36 72</sup>. Unsere Ergebnisse weisen zudem auf eine postoperative Sepsis, beziehungsweise ein SIRS als Ursache für eine verlängerte Beatmung hin. Die Entwicklung eines SIRS mit verstärkter inflammatorischer Aktivierung und erhöhter Kapillarpermeabilität kann auf die multiplen Operationstraumata und die Anwendung der Herzlungemaschine zurückgeführt werden<sup>77</sup>. Auf die nachteilige Auswirkung der Dauer der Herzlungenmaschine wurde oben bereits eingegangen.

Betrachtet man die Patientengruppe, die nicht früh extubiert werden konnte, so zeigt sich, dass eine über drei Tage andauernde verlängerte Beatmung mit niedrigeren mittleren arteriellen Drücken, höheren arteriellen Lungengefäßdrücken, höherer Mortalität und Morbidität und verlängertem Krankenhausaufenthalt verbunden ist. Die Patientengruppe, in der alle Patienten zum jeweiligen Messzeitpunkt intubiert waren, hat einen höheren PAP und niedrigeren MAD als die Patientengruppe, von der zu diesem Messzeitpunkt schon ein Großteil der Patienten extubiert war. Patienten mit einer verlängerten Beatmung über 72h hatten den kompliziertesten postoperativen Verlauf. Als Grund hierfür kann der erhöhte pulmonale Gefäßwiderstand mit erniedrigter Ventrikelfüllung und folglich erniedrigtem mittleren arteriellen Druck mit verminderter systemischer Organperfusion angenommen werden.

Auch bei Patienten, bei denen eine frühe Extubation nicht durchführbar ist, sollte das übergeordnete Ziel die Verkürzung der Beatmungszeit mit Reduzierung der durch die Langzeitbeatmung bedingten Traumata und Beseitigung der für einen Fontankreislauf kontraproduktiven Druckverhältnisse sein. Mutsuga et al. vergleichen in ihrer Studie Patienten nach Fontanoperation, die nicht im Operationssaal, aber während der ersten 24h postoperativ extubiert wurden mit Patienten, die erst nach 24h extubiert wurden. Auch in dieser Studie hatten Patienten mit über 24h verlängerter Intubation einen niedrigeren arteriellen Druck, einen erhöhten Pulmonalarteriendruck und verlängerte Intensivstation- und Gesamtkrankenhausaufenthaltsdauern<sup>35</sup>. Dies entspricht unseren Ergebnissen, die für Patienten mit mittlerer Beatmungszeit ein vorteilhafteres postoperatives Outcome demonstrieren, als für Patienten mit Langzeitbeatmung.

### **5.3. Medikamentöse Therapie der Erhöhung des PVR**

#### **5.3.1. Therapie mit NO**

##### **5.3.1.1. NO-Wirkungen und Einfluss auf den frühen postoperativen Verlauf**

Patienten mit einem komplizierten intra- oder früh postoperativen Verlauf mit Tachykardie, reduzierter Systemperfusion, postoperativen Blutungen, Rhythmusstörungen, Atemwegshindernissen, Auffälligkeiten im Echokardiogramm oder einer Sepsis, beziehungsweise SIRS können nicht früh extubiert werden. Eine Vermehrung des Herzzeitvolumens zur Stabilisierung des systemischen Kreislaufs nach Fontanoperation kann nur durch eine bessere ventrikuläre Füllung erzielt werden, da eine Erhöhung des systemischen Widerstandes mit exogenen Katecholaminen mit einer nachteiligen Tachykardie einhergeht. Der einzig mögliche Weg zur Verbesserung der ventrikulären Füllung, ohne gleichzeitige Zyanose durch operative Fenestration, ist die Erhöhung des Lungendurchflusses mit medikamentöser Reduzierung des pulmonalen Gefäßwiderstandes.

Inhalatives Stickstoffmonoxid ist ein selektiver Dilatator der Pulmonalgefäße, der signifikant den Widerstand der Pulmonalgefäße und somit auch den Lungenarteriendruck senkt. NO wirkt, indem es die Guanylat-Cyclase im glatten Muskel der Pulmonalgefäße stimuliert. Diese produzieren daraufhin 3'5'-zyklisches Guanosinmonophosphat. Dieses wiederum induziert die Relaxation der glatten Gefäßmuskelzelle. Da NO durch die Bindung an Hämoglobin und reaktive Sauerstoffspezies schnell inaktiviert wird, hat es keinen systemischen hämodynamischen Effekt.

Zeigt sich bei Patienten, bei denen eine frühe Extubation nicht möglich ist, früh postoperativ ein tendenziell erhöhter pulmonaler Gefäßwiderstand, niedriger systemischer Druck, keine ausreichende Diurese bzw. ein Trend zur Oligurie oder besteht ein Verdacht auf frühes Fontan-Versagen, so sollte die NO-Inhalation als kausale Therapie sofort gestartet werden. Somit kann die Notwendigkeit der postoperativen mechanischen Ventilierung mit inhalativem NO als Indikator für einen komplizierten postoperativen Verlauf wegen erhöhtem PVR gelten. Patienten mit erhöhten arteriellen Lungendrücken, niedrigen mittleren arteriellen Drücken, einer längeren Beatmungszeit und einer längeren Aufenthaltsdauer im Krankenhaus haben zusätzlich zur mechanischen Ventilierung inhalatives NO erhalten.

Die Wirkung von NO zeigte sich bereits daran, dass Patienten mit prolongierter Beatmung und zusätzlich inhalativer NO-Therapie 24h nach der Operation mit niedrigeren positiven

inspiratorischen Drücken ventiliert werden konnten als 4h nach der Operation. Dadurch können ventilationsbedingte Barotraumata reduziert werden und für den Fontankreislauf günstigere intrathorakale Druckverhältnisse erzielt werden. Geringere positive inspiratorische Beatmungsdrücke sind zudem ein Hinweis auf eine prinzipiell geringere Beatmungsnotwendigkeit.

### **5.3.1.2. Einfluss von prä-und intraoperativen Faktoren**

Es lassen sich keine präoperativen Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Notwendigkeit von inhalativem NO finden, wodurch man auf eine korrekte präoperative Selektion schließen kann. Trotz fehlender präoperativer Unterschiede lassen die intraoperativen Daten erkennen, dass Patienten bei denen postoperativ zusätzlich zur mechanischen Ventilation inhalatives NO verabreicht wurde, intraoperativ häufiger eine Fenestration bekamen.

Eine stabile Ventrikelfüllung mit erhöhtem Herzzeitvolumen lässt sich nicht nur durch die pulmonalvaskuläre Widerstandssenkung, sondern auch durch die operative Fenestration herbeiführen. Die Fenestration als Modifikation der Fontanoperation wurde entwickelt, um die frühe postoperative Mortalität wegen eingeschränkter ventrikulärer Funktion, einem erhöhten PVR und distaler pulmonalarterieller Verformungen zu reduzieren<sup>32,78</sup>. Die Fenestration schafft eine Verbindung zwischen rechtem und linkem Vorhof, ermöglicht eine direkte Ventrikelfüllung und kann später mittels Herzkatheter verschlossen werden<sup>32</sup>. Außerdem führt sie jedoch zu einer verminderten Sauerstoffsättigung mit den möglichen Folgen einer Hypoxämie, paradoxen Embolien wegen des rechts-links Shunts und hypoxischer pulmonaler Vasokonstriktion<sup>78</sup>. Patienten mit und ohne Fenestration hatten präoperativ gleich verteilte anthropometrische Daten und Risikofaktoren.

Ein Zusammenhang zwischen der Fenestration und der NO-Notwendigkeit weist darauf hin, dass beide Maßnahmen zur Verbesserung der Fontanhämodynamik bei Patienten mit Risikodiagnosen oder klinischen Zeichen des Fontanversagens angewandt werden. Mittels inhalativem NO wird der PVR gesenkt, der passive pulmonale Blutfluss gefördert und damit die ventrikuläre Füllung verbessert. Die Fenestration hingegen ermöglicht eine direkte Füllung des Ventrikels und eine Senkung des PVR durch die Reduktion des pulmonalen Blutflusses.

Patienten, die eine inhalative NO-Therapie erhielten, wurden intraoperativ häufiger und länger durch die Herzlungenmaschine unterstützt und hatten eine längere Operationsdauer. Die Herzlungenmaschine kann entzündliche Veränderungen verursachen, die zu Kapillarlecks mit

nachfolgender Flüssigkeitsretention, sowie zu verringerter ventrikulärer Compliance, führen. Folgen können wie bereits oben beschrieben das Entstehen eines SIRS sowie einer pulmonalen endothelialen Dysfunktion mit Vasokonstriktion sein. Die HLM führt über eine Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes zu einer erhöhten NO-Notwendigkeit.

### **5.3.1.3. Kurzes Literaturreview zu inhalativem NO nach Fontanoperation**

In verschiedenen Studien wird die Wirkung von NO im Einsatz bei pulmonaler Hypertonie im Niederdruckbereich nach Fontanoperation beschrieben. Laut Khambadkone et al. ist inhalatives NO nach Fontanoperation ein potenter Vasodilatator bei Vorliegen von alveolärer Hyperkapnie, Hypoxie, Lungengewebserkrankungen und zirkulierenden vasokonstriktorisch wirkenden Substanzen wie Endothelin<sup>40</sup>. Die Gabe von NO führt nur dann zu einer Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstandes, wenn der Ausgangsgefäßwiderstand erhöht ist, beispielsweise durch eine pulmonale endotheliale Dysfunktion<sup>40</sup>. Yoshimura et al. und Goldman et al. berichten von einer verbesserten Hämodynamik und Oxygenierung nach inhalativem Einsatz von NO nach Fontanoperation<sup>78,79</sup>. Sowohl der ZVD als auch der transpulmonale Druckgradient können signifikant gesenkt werden und der systemische systolische arterielle Druck kann erhöht werden<sup>79</sup>. Außerdem verhindert NO die Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen, die postoperativ durch vasokonstriktorisch wirkende endogene Substanzen wie Endothelin gefördert wird<sup>28</sup>.

Beghetti et al. sowie Yoshimura et al. beschreiben, dass der Einsatz von NO nach Fontanoperation vor allem bei Patienten mit einem ZVD über 15 mmHg und einem transpulmonalen Gradienten von 8 mmHg oder mehr effektiv ist<sup>28,79</sup>. Für Kinder mit einer niedrigeren Ausgangssauerstoffsättigung wurde ein besseres Ansprechen auf die NO-Therapie beschrieben<sup>78,79</sup>. Der zusätzliche Einsatz von Milrinon, ein Hemmer der Phosphodiesterase III führt zu einer stärkeren Senkung des transpulmonalen Druckgradienten als der alleinige Einsatz von NO<sup>58,61</sup>.

Dennoch birgt die verlängerte Anwendung von inhalativem NO auch Risiken für den Patienten. Zu diesen gehören die Entwicklung einer Methämoglobinämie und die Bildung von gewebsschädigenden Molekülen wie Stickstoffdioxid und Peroxynitrite<sup>61,80</sup>. Zudem gibt es sogenannte Nonresponder, die nicht mit einer Senkung des PVR auf die inhalative NO-Therapie reagieren<sup>31</sup>. Außerdem beschreiben einige Autoren, dass die lange Exposition der Lungengefäße mit einer unphysiologisch hohen Konzentration von NO nach dem Absetzen zu einem Rebound führen kann<sup>80</sup>. Exogen zugeführtes NO führt wahrscheinlich über einen inhibitorischen

Feedback-Mechanismus zur Hemmung der endogenen NO-Synthese. Bei plötzlichem Absetzen des kurzwirksamen inhalativen NO kann sich die endogene NO-Synthese nicht schnell genug erholen mit der Folge einer pulmonalen Vasokonstriktion<sup>79</sup>. Daher wird in den aktuellen Leitlinien eine langsame schrittweise Entwöhnung von der NO-Beatmung empfohlen<sup>58</sup>. Der zusätzliche Einsatz von Epoprostenol (Prostazyklinanalogon) soll Reboundeffekte beim Absetzen von NO verhindern<sup>81</sup>. Letztendlich ist die inhalative NO-Therapie mit erheblichen Kosten verbunden, erfordert spezielle Applikationssysteme und ein spezifisches Monitoring um die NO-Konzentration und entstehende toxische Stoffwechselprodukte zu messen<sup>31</sup>.

Falls eine verlängerte Beatmungszeit nach Fontanoperation nötig ist, scheint die medikamentöse Senkung des PVR die einzige kausale Therapie zur Erhöhung des Lungendurchflusses mit vermehrtem Herzauswurf zu sein. Daher ist die NO-Ventilation trotz der beschriebenen Nachteile von hohem therapeutischen Wert.

### **5.3.2. Sildenafil zusätzlich zu NO**

#### **5.3.2.1. Wirkungen von Sildenafil und Einfluss auf den frühen postoperativen Verlauf**

Sildenafil ist ein selektiver Vasodilatator. Sildenafil wirkt, indem es selektiv die Phosphodiesterase Typ 5 hemmt. Dieses Enzym ist stark in der Lunge exprimiert und hydrolysiert das intrazelluläre cyclische Guanosinmonophosphat zu 5'-Guanosinmonophosphat. Durch die Erhöhung der cGMP-Konzentration kommt es zur Relaxation der glatten Muskelzellen und so Erniedrigung des Gefäßwiderstandes in der Lunge. Die Bioverfügbarkeit von Sildenafil liegt bei 41% und die Wirkung des Medikaments erfolgt 3-120 min nach der oralen Einnahme<sup>21</sup>. Der Abbau erfolgt über P450 3A4 in der Leber. Sildenafil wirkt bevorzugt in den Gefäßen der gut belüfteten Lungenareale<sup>82</sup> und kann so schon in niedrigen Dosierungen ab 0,33-0,5 mg/kg/Dosierung angewendet werden<sup>21</sup>. In unserer Klinik wurde Sildenafil in einer Dosierung von 1,5 mg/kg/d gegeben. Im Gegensatz zu NO, welches nur gasförmig erhältlich ist, kann man Sildenafil auch oral verabreichen. Somit hängt die Gabe von Sildenafil nicht von einer verlängerten Beatmung ab, die kontraproduktiv für den optimalen Fontankreislauf ist. Bei der Umstellung von NO auf Sildenafil oder gar isolierter Sildenafilgabe kann das Wirkprinzip der Vasodilatation ohne den negativen Einfluss der Beatmung voll eingesetzt werden.

In unserer Studie hatten Patienten, die zu NO zusätzlich oral Sildenafil bekamen eine signifikant reduzierte Drainagenotwendigkeit. Anhaltende Pleuraergüsse sind eine Hauptursache für Morbidität und verlängerte Hospitalisierung nach Fontanoperation und werden in der Literatur mit einer Prävalenz von 13-39% aller Patienten nach Fontanoperation angegeben <sup>83,84</sup>. Verlängerte Ergüsse treten nach der Fontanoperation auf Grund von entzündlichen, hormonellen und vor allem hydrostatischen Veränderungen auf. Die verstärkte inflammatorische Aktivierung mit erhöhter Kapillarpermeabilität und folgender Flüssigkeitsretention wird größtenteils durch die intraoperative Herzlungenmaschine ausgelöst <sup>77</sup>. Zu den hormonellen Umstellungen gehört die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems, des atrialen natriuretischen Peptids sowie von Vasopressin <sup>85,86</sup>. Der erhöhte hydrostatische Druck ist Folge des postoperativ erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstandes. Sildenafil als pulmonaler Vasodilatator ist somit eine konsequente kausale Therapie und verbessert als Fortsetzung oder gar Ersatz der ventilationsabhängigen NO-Therapie das frühpostoperative Outcome nach Fontanoperation.

### **5.3.2.2. Kurzes Literaturreview zu oralem Sildenafil nach Fontanoperation**

Der Einsatz von Sildenafil bei pulmonaler Hypertonie nach herzchirurgischen Eingriffen bei pädiatrischen Patienten mit angeborenen Herzfehlern wurde weltweit in verschiedenen Studien beschrieben. Fraisse et al. beschreiben in ihrer Studie, dass Sildenafil bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern und postoperativer pulmonaler Hypertonie den Pulmonalarteriendruck senkt und die Beatmungszeit sowie die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation verkürzt <sup>41</sup>. Uhm et al. beschreiben den sicheren Einsatz von Sildenafil in der postoperativen Versorgung der PAH nach korrekter Kinderherzchirurgie und die Senkung des PVR ohne systemische Hypotension oder schlechtes Perfusions-Ventilationsverhältnis <sup>87</sup>. Matamis et al. beschreiben die kombinierte Gabe von inhalativem NO und Sildenafil bei pulmonaler Hypertonie nach Herzoperationen als sicher und weisen auf additive Effekte in der Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstandes hin <sup>88</sup>. Der Einsatz von Sildenafil in der postoperativen Versorgung von Fontan-Patienten mit pulmonaler Hypertonie ist in der internationalen Literatur seltener dargestellt und beschränkt sich vorrangig auf den spätpostoperativen Einsatz. Giardini et al. berichten bei Fontanpatienten spätpostoperativ von einer verbesserten körperlichen Belastbarkeit und hämodynamischen Reaktion auf aktive Bewegung nach einmaliger Gabe von Sildenafil <sup>42</sup>. Rychik et al. beschreiben in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie den Einsatz von oralem Sildenafil bei 28 Patienten spät nach Fontanoperation. Die Gabe von Sildenafil in einer Dosierung von 20 mg drei Mal täglich führte zu einer verbesserten Atemarbeit bei Belastung und



einer signifikant verbesserten Sauerstoffverwertung bei grenzwertig anaerobem Stoffwechsel <sup>43</sup>. Als Grund hierfür kann eine Verringerung des pulmonalen Gefäßwiderstandes mit besserem Lungendurchfluss angenommen werden. Dasselbe Wirkprinzip wird auch für die verringerte früh postoperative Drainagenotwendigkeit nach Sildenafiltherapie in unseren Ergebnissen angenommen.

In mehreren Einzelfallstudien wird zudem der erfolgreiche Einsatz von Sildenafil bei enteralem Eiweißverlustsyndrom und plastischer Bronchitis beschrieben.

Die Gabe von oralem Sildenafil führte bei enteralem Eiweißverlustsyndrom zu einer Normalisierung des mesenterialen Blutflusses, einer Verbesserung der Leberfunktion und einer Erhöhung der Albuminproduktion <sup>89</sup>. Das enterale Eiweißverlustsyndrom mit erhöhtem Verlust von Serumproteinen in das Lumen des Gastrointestinaltraktes wird nach Fontan-Operation mit einer Prävalenz von 3-15% <sup>26</sup> und einer Mortalität von bis zu 50% in den ersten 5 Jahren nach Erkrankungsbeginn beschrieben <sup>26,90</sup>. Folgen des erhöhten Eiweißverlustes sind Hypoalbuminämie und Verminderung des onkotischen Druckes was zu Flüssigkeitsansammlungen im Gewebe, Ergüssen und Aszites führt <sup>91</sup>. Durch den Verlust von Immunglobulinen und Gerinnungsfaktoren kommt es gleichermaßen zu einer Beeinträchtigung des Immun- und Gerinnungssystems <sup>91</sup>. Als pathophysiologische Ursachen werden die veränderten hämodynamischen Verhältnisse nach der Fontanoperation wie niedriges Herzzeitvolumen, ein erhöhter systemischer venöser Blutdruck und ein erhöhter pulmonaler Gefäßwiderstand diskutiert. Weiterhin haben Fontanpatienten einen im Vergleich zur gesunden Bevölkerung erhöhten mesenterialen Gefäßwiderstand mit verminderter intestinaler Durchblutung <sup>92</sup>. Die genannten Faktoren entsprechen größtenteils den Ursachen, die auch zum Auftreten von verlängerten Ergüssen früh nach Fontanoperation führen. Der erfolgreiche Einsatz von Sildenafil bei spätpostoperativem Eiweißverlustsyndrom unterstreicht somit die Kausalität der Therapie mit oralem Sildenafil bei frühpostoperativ verlängerter Drainagenotwendigkeit, die auf eine Erhöhung des PVR zurückzuführen ist.

Es ist zudem beschrieben, dass der Einsatz von oralem Sildenafil bei plastischer Bronchitis nach Fontanoperation zu einer dauerhaften klinischen Verbesserung und Remission beiträgt <sup>93</sup>. Die plastische Bronchitis, die durch primäre bronchopulmonale Erkrankung wie Asthma bronchiale oder zystische Fibrose ausgelöst werden kann, jedoch gehäuft bei Patienten nach Fontan-Operation auftritt, ist durch den Auswurf von großvolumigem, dichtem, mukofibrinösem Schleim charakterisiert <sup>94</sup>. Obwohl die Ätiologie der plastischen Bronchitis nicht endgültig

geklärt ist, werden eine Erhöhung des zentralvenösen Druckes und Störungen des lymphatischen Systems nach Fontanoperation als pathogenetische Ursachen vermutet <sup>95</sup>.

Sowohl das Auftreten der plastischen Bronchitis als auch die Notwendigkeit von verlängerten frühpostoperativen Drainagen sind auf die veränderte Hämodynamik im Fontankreislauf zurückzuführen. Daher entspricht sich das kausale Therapieprinzip: Die Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstandes durch Vasodilatoren wie Sildenafil.

Andere Wirkungen von Sildenafil führen zu einer weiteren Verbesserung des Fontankreislaufs. Sildenafil stimuliert über die cGMP-spezifische PDE-5-Inhibition die Angiogenese <sup>96</sup> und führt so zu einer Ausreifung des Pulmonalgefäßsystems und einer Verringerung des PVR. Außerdem erhöhen PDE-5-Inhibitoren die Inotropie der Ventrikelmyozyten <sup>97</sup> und verringern die Apoptose von Kardiomyozyten <sup>98</sup>. Im gesunden Myokard hat Sildenafil keinen Einfluss auf die Kontraktilität, bei chronischer Herzinsuffizienz verbessert es hingegen die links- und rechtsventrikuläre Funktion <sup>31</sup>. Dies kann einen möglichen Vorteil bei der Behandlung der ventrikulären Dysfunktion nach Fontanoperation darstellen. Diese Wirkungen können durch Erhöhung des Herzzeitvolumens ebenfalls zu einer verringerten Drainagenotwendigkeit früh nach Fontanoperation beigetragen haben.

Da die Bioverfügbarkeit des oralen Sildenafil bei gesunden Patienten 41% nicht überschreitet <sup>21</sup> und ernsthaft kranke Kinder eine schwer einschätzbare enterale Absorption haben, ist die intravenöse Gabe von Sildenafil eine neue Therapieoption. Besonders nach kardiopulmonalem Bypass kommt es zu vermindertem viszeralem Blutfluss und verringerter gastrointestinaler Motilität. Zusammen mit dem Einsatz von Opioiden kann dies die enterale Resorption von Sildenafil deutlich abschwächen <sup>41</sup>. Fraise et al. zeigten in ihrer Studie zu intravenösem Sildenafil bei postoperativer pulmonaler Hypertonie nach Herzoperationen, dass intravenöses Sildenafil gut toleriert wurde, den PAP gesenkt, die Intubationsdauer verkürzt und die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation reduziert hat <sup>41</sup>.

#### 5.4. Die Optimale Therapie zur Senkung des PVR nach Fontanoperation

Die Ergebnisse unsere Studie sowie die internationale Literatur zeigen, dass der pulmonale Gefäßwiderstand den Kreislauf und so den postoperativen Verlauf von Patienten nach Fontanoperation entscheidend beeinflusst. Ein erhöhter PVR führt zur Reduzierung der Herzauswurfleistung mit deutlich verringertem Outcome nach Fontanoperation mit erhöhter Mortalität, verlängertem Krankenaufenthalt und erhöhter Inzidenz von frühpostoperativen Komplikationen wie verlängerten Ergüssen. Ein niedriger Lungengefäßwiderstand erleichtert einen passiven venösen Fluss durch die Lunge und führt damit zu einer erhöhten systemischen ventrikulären Füllung und so einen ausreichenden Herzauswurf. Aus den in dieser Studie erhobenen Daten lassen sich folgende Empfehlungen ableiten, um einen optimalen postoperativen Verlauf mit niedrigem pulmonalen Gefäßwiderstand sicherzustellen:

1. Entsprechend der präoperativen Selektionskriterien sollte insbesondere die Entwicklung der Pulmonalarterien mit Hilfe der Pulmonalarterienindices und des pulmonalarteriellen Druckes streng untersucht werden.
2. Um den Volumenumsatz und das Auftreten von Kapillarlecks zu reduzieren sowie um der Entwicklung eines SIRS vorzubeugen, ist die Operationsdauer und die Dauer der Herzlungemaschine so kurz wie möglich zu halten.
3. Die Strategie der postoperativen anästhetischen Betreuung sollte bei ausreichender Analgosedierung auf die Reduzierung der Sedierungsdauer als Prophylaxe eines systemischen Widerstandsverlustes ausgerichtet sein.
4. Postoperativ sollte die frühmöglichste Extubation angestrebt werden um einen niedrigen pulmonalen Gefäßwiderstandes zu ermöglichen. Die Eigenatmung des Patienten senkt den intrathorakalen Druck und erhöht den Lungendurchfluss<sup>36</sup>. Die frühe Extubation ermöglicht zudem einen Verzicht auf Sedierung. Intubationsbedingte laryngotracheale Traumata und Infektionen der Lunge werden vermieden.

Unsere Ergebnisse sowie diverse Studien beschreiben, dass die frühe Extubation eine sichere Methode ist um die postoperativen hämodynamischen Parameter zu stabilisieren und die Intensivstation- und Gesamtkrankenhauaufenthaltsdauer zu verkürzen<sup>34,35,72</sup>.

5. Im Falle einer längeren Intubationsnotwendigkeit ist die Reduzierung des pulmonalen Gefäßwiderstandes die einzig kausale Therapie. Bei Zeichen des erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstandes sollte daher inhalativ NO zur selektiven Dilatation der

Pulmonalarterien verabreicht werden. Dadurch lässt sich die Beatmungsintensität und die Beatmungsdauer reduzieren.

6. Der zusätzliche Einsatz von Sildenafil als selektiver Hemmer der PDE 5, erlaubt es die inhalative Anwendung von NO zu reduzieren und den früh postoperativen Verlauf zu verbessern. Orales Sildenafil ist daher bei bestehender NO-Notwendigkeit zu empfehlen.

## **6. Limitationen der Studie**

Die Limitationen der Studie liegen in dem retrospektiven Studiendesign. Die Entscheidungen über Therapiemodalitäten sind von dem aktuellen Zustand des Patienten abhängig und unterliegen den klinischen Erfahrungen des betreuenden Teams. Die sich stark unterscheidenden Herzfehler sowie die komplexen Behandlungsstrategien zwingen zu einer relativ künstlichen Aufteilung in klinische Gruppen zur retrospektiven statistischen Auswertung. Nichtsdestotrotz ist diese Aufteilung von enormer praktischer Bedeutung für die Therapieentscheidung. Eine randomisierte Multicenterstudie könnte die Aussagekraft der statistischen Auswertung verbessern.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Shoja MM, Agutter PS, Loukas M, et al. Leonardo da Vinci's studies of the heart. *International journal of cardiology* 2012.
2. William H. *Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus*. Birmingham, AL: LB Adams, The Classics of Medicine Library 1978 (Translated by Keynes G).
3. Toledo-Pereyra LH. *Exercitatio Anatomica De Motus Cordis et Sanguinis in Animalibus* surgical revolution. *J Invest Surg* 2008;21:302-10.
4. de Leval MR. The Fontan circulation: a challenge to William Harvey? *Nature clinical practice Cardiovascular medicine* 2005;2:202-8.
5. Robard S WD. Bypassing the right ventricle. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949;71:69-70.
6. Glenn WW, Patino JF. Circulatory by-pass 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* 1954;27:147-51.
7. Robicsek F, Temesvari A, Kadar RL. A new method for the treatment of congenital heart disease associated with impaired pulmonary circulation; an experimental study. *Acta Med Scand* 1956;154:151-61.
8. Glenn WW, Ordway NK, Talner NS, Call EP, Jr. Circulatory Bypass of the Right Side of the Heart. Vi. Shunt between Superior Vena Cava and Distal Right Pulmonary Artery; Report of Clinical Application in Thirty-Eight Cases. *Circulation* 1965;31:172-89.
9. Cowgill LD. The Fontan procedure: a historical review. *Ann Thorac Surg* 1991;51:1026-30.
10. Darbinian TM, Galankin NK. [Anastomosis between superior venosa cava and the right pulmonary artery]. *Eksperimental'naiia khirurgiia* 1956;1:54-7.

11. Meshalkin EN. [Anastomosis of the upper vena cava with the pulmonary artery in patients with congenital heart disease with blood flow insufficiency in the lesser circulation]. *Ekspierimental'naia khirurgiia* 1956;1:3-12.
12. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971;26:240-8.
13. Kreutzer GO, Schlichter AJ, Kreutzer C. The Fontan/Kreutzer procedure at 40: an operation for the correction of tricuspid atresia. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery Pediatric cardiac surgery annual* 2010;13:84-90.
14. Gale AW, Danielson GK, McGoon DC, Mair DD. Modified Fontan operation for univentricular heart and complicated congenital lesions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;78:831-8.
15. Puga FJ, Chiavarelli M, Hagler DJ. Modifications of the Fontan operation applicable to patients with left atrioventricular valve atresia or single atrioventricular valve. *Circulation* 1987;76:III53-60.
16. de Leval MR, Kilner P, Gewillig M, Bull C. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:682-95.
17. Marcelletti C, Corno A, Giannico S, Marino B. Inferior vena cava-pulmonary artery extracardiac conduit. A new form of right heart bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:228-32.
18. Gewillig M, Brown SC, Eyskens B, et al. The Fontan circulation: who controls cardiac output? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2010;10:428-33.
19. Gewillig M. Ventricular dysfunction of the functionally univentricular heart: management and outcomes. *Cardiol Young* 2005;15 Suppl 3:31-4.
20. Dasi LP, Krishnankuttyrema R, Kitajima HD, et al. Fontan hemodynamics: importance of pulmonary artery diameter. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:560-4.

21. Schulze-Neick I. Pulmonary Vasodilators in Patients with the Fontan Circulation. Pediatric Pulmonary Hypertension. München: Elsevier; 2011.
22. Choussat A, Besse P, Vallot F, Chauve A, Bricaud H. Selection criteria for Fontan's procedure. Andersson RS, EA, ed Pediatric Cardiology. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1977:559-655.
23. Hosein RB, Clarke AJ, McGuirk SP, et al. Factors influencing early and late outcome following the Fontan procedure in the current era. The 'Two Commandments'? European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 2007;31:344-52; discussion 53.
24. Schmitt B, Steendijk P, Ovroutski S, et al. Pulmonary vascular resistance, collateral flow, and ventricular function in patients with a Fontan circulation at rest and during dobutamine stress. Circulation Cardiovascular imaging 2010;3:623-31.
25. Nakata S, Imai Y, Takanashi Y, et al. 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 1984;88:610-9.
26. Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, Somerville J, Gewillig M. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study. PLE study group. J Thorac Cardiovasc Surg 1998;115:1063-73.
27. Ishida H, Kogaki S, Ichimori H, et al. Overexpression of endothelin-1 and endothelin receptors in the pulmonary arteries of failed Fontan patients. International journal of cardiology 2012;159:34-9.
28. Beghetti M. Fontan and the pulmonary circulation: a potential role for new pulmonary hypertension therapies. Heart 2010;96:911-6.
29. Gebhart Schumacher JH, Konrad Bühlmeier. Klinische Kinderkardiologie- Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler. 4 ed. Heidelberg: Springer; 2008.



30. Naeije R. Pulmonary vascular resistance. A meaningless variable? *Intensive care medicine* 2003;29:526-9.
31. Preckel B, Eberl S, Frassdorf J, Hollmann MW. [Management of patients with pulmonary hypertension]. *Der Anaesthesist* 2012;61:574-77, 80-7.
32. Bridges ND, Lock JE, Castaneda AR. Baffle fenestration with subsequent transcatheter closure. Modification of the Fontan operation for patients at increased risk. *Circulation* 1990;82:1681-9.
33. Harada Y, Uchita S, Sakamoto T, et al. Do we need fenestration when performing two-staged total cavopulmonary connection using an extracardiac conduit? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2009;9:50-4; discussion 4.
34. Heinle JS, Diaz LK, Fox LS. Early extubation after cardiac operations in neonates and young infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:413-8.
35. Mutsuga M, Quinonez LG, Mackie AS, et al. Fast-track extubation after modified Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:547-52.
36. David L.S. Morales KEC, Jeffery S. Heinle, E. Dean McKenzie, Charles D. Fraser, Laura K. Diaz. Extubation in the Operation Room After Fontan's Procedure: Effect on Practice and Outcomes. *Ann Thorac Surg* 2008;86:576-82.
37. Gille J, Seyfarth HJ, Gerlach S, Malcharek M, Czeslick E, Sablotzki A. Perioperative anesthesiological management of patients with pulmonary hypertension. *Anesthesiology research and practice* 2012;2012:356982.
38. Montani D, Jais X, Ioos V, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. [Treatments for pulmonary arterial hypertension]. *La Revue de medecine interne / fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne* 2004;25:720-31.
39. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory

Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal* 2009;30:2493-537.

40. Khambadkone S, Li J, de Leval MR, Cullen S, Deanfield JE, Redington AN. Basal pulmonary vascular resistance and nitric oxide responsiveness late after Fontan-type operation. *Circulation* 2003;107:3204-8.

41. Fraisse A, Butrous G, Taylor MB, Oakes M, Dilleen M, Wessel DL. Intravenous sildenafil for postoperative pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. *Intensive care medicine* 2011;37:502-9.

42. Giardini A, Balducci A, Specchia S, Gargiulo G, Bonvicini M, Picchio FM. Effect of sildenafil on haemodynamic response to exercise and exercise capacity in Fontan patients. *European heart journal* 2008;29:1681-7.

43. Rychik J. Forty years of the Fontan operation: a failed strategy. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery Pediatric cardiac surgery annual* 2010;13:96-100.

44. Ewert R, Schaper C, Halank M, Glaser S, Opitz CF. Inhalative iloprost - pharmacology and clinical application. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2009;10:2195-207.

45. Ovroutski S, Ewert P, Alexi-Meskishvili V, et al. Comparison of somatic development and status of conduit after extracardiac Fontan operation in young and older children. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2004;26:1073-9.

46. Alexi-Meskishvili V, Ovroutski S, Ewert P, et al. Mid-term follow-up after extracardiac Fontan operation. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 2004;52:218-24.

47. Salvin JW, Scheurer MA, Laussen PC, et al. Factors associated with prolonged recovery after the fontan operation. *Circulation* 2008;118:S171-6.

48. Ovroutski S, Sohn C, Barikbin P, et al. Analysis of the risk factors for early failure after extracardiac Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 2013;95:1409-16.

49. Gentles TL, Mayer JE, Jr., Gauvreau K, et al. Fontan operation in five hundred consecutive patients: factors influencing early and late outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:376-91.
50. Anagnostopoulos PV, Pearl JM, Octave C, et al. Improved current era outcomes in patients with heterotaxy syndromes. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2009;35:871-7; discussion 7-8.
51. Reddy VM, McElhinney DB, Moore P, Petrossian E, Hanley FL. Pulmonary artery growth after bidirectional cavopulmonary shunt: is there a cause for concern? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1180-90; discussion 90-2.
52. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8.
53. Standage SW, Wong HR. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9:71-9.
54. Cohen O, Leibovici L, Mor F, Wysenbeek AJ. Significance of elevated levels of serum creatine phosphokinase in febrile diseases: a prospective study. *Rev Infect Dis* 1991;13:237-42.
55. Batra S, Kumar R, Kapoor AK, Ray G. Alterations in antioxidant status during neonatal sepsis. *Ann Trop Paediatr* 2000;20:27-33.
56. Czerny C, Kholmukhamedov A, Theruvath TP, et al. Minocycline decreases liver injury after hemorrhagic shock and resuscitation in mice. *HPB Surg* 2012;2012:259512.
57. Ferreira AM, Sakr Y. Organ dysfunction: general approach, epidemiology, and organ failure scores. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32:543-51.
58. Cai J, Su Z, Shi Z, et al. Nitric oxide and milrinone: combined effect on pulmonary circulation after Fontan-type procedure: a prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg* 2008;86:882-8; discussion -8.

59. Penny DJ, Rigby ML, Redington AN. Abnormal patterns of intraventricular flow and diastolic filling after the Fontan operation: evidence for incoordinate ventricular wall motion. *Br Heart J* 1991;66:375-8.
60. Raj JU, Kaapa P, Anderson J. Effect of pulsatile flow on microvascular resistance in adult rabbit lungs. *J Appl Physiol* 1992;72:73-81.
61. Cai J, Su Z, Shi Z, et al. Nitric oxide in conjunction with milrinone better stabilized pulmonary hemodynamics after Fontan procedure. *Artificial organs* 2008;32:864-9.
62. Tatum GH, Sigfusson G, Etedgui JA, et al. Pulmonary artery growth fails to match the increase in body surface area after the Fontan operation. *Heart* 2006;92:511-4.
63. Ovroutski S, Ewert P, Alexi-Meskishvili V, et al. Absence of pulmonary artery growth after fontan operation and its possible impact on late outcome. *Ann Thorac Surg* 2009;87:826-31.
64. Kaulitz R, Luhmer I, Bergmann F, Rodeck B, Hausdorf G. Sequelae after modified Fontan operation: postoperative haemodynamic data and organ function. *Heart* 1997;78:154-9.
65. Balling G, Vogt M, Kaemmerer H, Eicken A, Meisner H, Hess J. Intracardiac thrombus formation after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:745-52.
66. Coon PD, Rychik J, Novello RT, Ro PS, Gaynor JW, Spray TL. Thrombus formation after the Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1990-4.
67. Mahnke CB, Boyle GJ, Janosky JE, Siewers RD, Pigula FA. Anticoagulation and incidence of late cerebrovascular accidents following the Fontan procedure. *Pediatr Cardiol* 2005;26:56-61.
68. Tsang W, Johansson B, Salehian O, et al. Intracardiac thrombus in adults with the Fontan circulation. *Cardiol Young* 2007;17:646-51.
69. Ovroutski S, Sohn C, Miera O, et al. Improved early postoperative outcome for extracardiac Fontan operation without cardiopulmonary bypass: a single-centre experience.

European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 2013;43:952-7.

70. Schuller JL, Sebel PS, Bovill JG, Marcelletti C. Early extubation after Fontan operation. A clinical report. *Br J Anaesth* 1980;52:999-1004.

71. Barash PG, Lescovich F, Katz JD, Talner NS, Stansel HC, Jr. Early extubation following pediatric cardiothoracic operation: a viable alternative. *Ann Thorac Surg* 1980;29:228-33.

72. Neirotti RA, Jones D, Hackbarth R, Paxson Fosse G. Early extubation in congenital heart surgery. *Heart Lung Circ* 2002;11:157-61.

73. Hsia TY, Khambadkone S, Deanfield JE, Taylor JF, Migliavacca F, De Leval MR. Subdiaphragmatic venous hemodynamics in the Fontan circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:436-47.

74. Shekerdemian LS, Bush A, Shore DF, Lincoln C, Redington AN. Cardiopulmonary interactions after Fontan operations: augmentation of cardiac output using negative pressure ventilation. *Circulation* 1997;96:3934-42.

75. Redington AN, Penny D, Shinebourne EA. Pulmonary blood flow after total cavopulmonary shunt. *Br Heart J* 1991;65:213-7.

76. Hammer GB. Regional anesthesia for pediatric cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999;13:210-3.

77. Tam VK, Miller BE, Murphy K. Modified Fontan without use of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1698-703; discussion 703-4.

78. Goldman AP, Delius RE, Deanfield JE, et al. Pharmacological control of pulmonary blood flow with inhaled nitric oxide after the fenestrated Fontan operation. *Circulation* 1996;94:II44-8.

79. Yoshimura N, Yamaguchi M, Oka S, et al. Inhaled nitric oxide therapy after Fontan-type operations. *Surg Today* 2005;35:31-5.

80. Weinberger B, Laskin DL, Heck DE, Laskin JD. The toxicology of inhaled nitric oxide. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 2001;59:5-16.
81. Miyaji K, Nagata N, Miyamoto T, Kitahori K. Combined therapy with inhaled nitric oxide and intravenous epoprostenol (prostacyclin) for critical pulmonary perfusion after the Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:437-9.
82. Ghofrani HA, Pepke-Zaba J, Barbera JA, et al. Nitric oxide pathway and phosphodiesterase inhibitors in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:68S-72S.
83. Gupta A, Daggett C, Behera S, Ferraro M, Wells W, Starnes V. Risk factors for persistent pleural effusions after the extracardiac Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1664-9.
84. Petrossian E, Reddy VM, McElhinney DB, et al. Early results of the extracardiac conduit Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:688-96.
85. Mainwaring RD, Lamberti JJ, Carter TL, Jr., Moore JW, Nelson JC. Renin, angiotensin II, and the development of effusions following bidirectional Glenn and Fontan procedures. *Journal of cardiac surgery* 1995;10:111-8.
86. Stewart JM, Gewitz MH, Clark BJ, et al. The role of vasopressin and atrial natriuretic factor in postoperative fluid retention after the Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:821-9.
87. Uhm JY, Jhang WK, Park JJ, Seo DM, Yun SC, Yun TJ. Postoperative use of oral sildenafil in pediatric patients with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2010;31:515-20.
88. Matamis D, Pampori S, Papathanasiou A, et al. Inhaled NO and sildenafil combination in cardiac surgery patients with out-of-proportion pulmonary hypertension: acute effects on postoperative gas exchange and hemodynamics. *Circ Heart Fail* 2012;5:47-53.

89. Uzun O, Wong JK, Bhole V, Stumper O. Resolution of protein-losing enteropathy and normalization of mesenteric Doppler flow with sildenafil after Fontan. *Ann Thorac Surg* 2006;82:e39-40.
90. Feldt RH, Driscoll DJ, Offord KP, et al. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:672-80.
91. Thacker D, Patel A, Dodds K, Goldberg DJ, Semeao E, Rychik J. Use of oral budesonide in the management of protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 2010;89:837-42.
92. Rychik J, Gui-Yang S. Relation of mesenteric vascular resistance after Fontan operation and protein-losing enteropathy. *The American journal of cardiology* 2002;90:672-4.
93. Haseyama K, Satomi G, Yasukochi S, Matsui H, Harada Y, Uchita S. Pulmonary vasodilation therapy with sildenafil citrate in a patient with plastic bronchitis after the Fontan procedure for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:1232-3.
94. McMahon CJ, Nihill MR, Reber A. The bronchial cast syndrome after the fontan procedure: further evidence of its etiology. *Cardiol Young* 2001;11:345-51.
95. Stiller B, Riedel F, Paul K, van Landeghem FK. Plastic bronchitis in children with Fontan palliation: analogue to protein losing enteropathy? *Pediatr Cardiol* 2002;23:90-4.
96. Pyriochou A, Zhou Z, Koika V, et al. The phosphodiesterase 5 inhibitor sildenafil stimulates angiogenesis through a protein kinase G/MAPK pathway. *J Cell Physiol* 2007;211:197-204.
97. Nagendran J, Archer SL, Soliman D, et al. Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation* 2007;116:238-48.
98. Fisher PW, Salloum F, Das A, Hyder H, Kukreja RC. Phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil attenuates cardiomyocyte apoptosis and left ventricular dysfunction in a chronic model of doxorubicin cardiotoxicity. *Circulation* 2005;111:1601-10.





## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Svenja Behrbohm, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Reduktion des pulmonalen Gefäßwiderstandes im frühen Verlauf nach Fontanoperation- Moderne therapeutische Strategien“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum

Unterschrift

## **Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Svenja Behrbohm hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Ovroutski S, Miera O, Behrbohm S, Redlin M, Peters B, Hübler M, Berger F.

Strategies for the reduction of pulmonary vascular resistance (PVR) early after extracardiac Fontan Operation (ECFO).

In: Abstractband der 44 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie; 2012 Oct 6-9; Weimar; 2012: 8.

Ovroutski S, Behrbom S, Miera O, Peters B, Ewert P, Berger F.

Oral Sildenafil early after Fontan operation improves postoperative outcome.

43. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie,  
Weimar, 1.-4.10.2011.

Clinical Research in Cardiology 2011;100(9):856-857.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

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



## **Danksagung**

Eine über mehrere Jahre entstandene wissenschaftliche Arbeit ist niemals das Werk einer einzelnen Person, deshalb möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mir die Erstellung meiner Dissertation ermöglicht haben.

Zu besonderem Dank bin ich meinem Betreuer und Doktorvater Dr. Stanislav Ovroutski verpflichtet, der mir nicht nur das Thema der Arbeit überlassen hat sondern mir auch zu jeder Zeit mit seinen wissenschaftlichen Hinweisen, bereichernden Tipps und geduldigen konstruktiven Gesprächen zur Seite stand.

Mein herzlicher Dank gilt weiterhin allen Ärzten und Mitarbeitern der Klinik für angeborene Herzfehler des DHZB, für ihre kollegiale Zusammenarbeit und Hilfe bei der Einarbeitung, Datenerhebung und statistischen Auswertung.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen in die vorliegende Studie eingeschlossenen Patienten und deren Eltern bedanken. Nur durch sie wurde diese wissenschaftliche Arbeit überhaupt erst ermöglicht.

Herausragender Dank gilt meinem Freund Pavel Friedrich für seine wissenschaftliche, technische und organisatorische Hilfe sowie für motivierende Gespräche und liebevolle Fürsorge.

Meinem Bruder Peter Behrbohm danke ich für kreativen Rat und Hilfe bei der Perfektionierung der grafischen Darstellungen.

Nicht minder aufregend waren die vergangenen Jahre für meine Familie und engen Freunde, die die Entstehung dieses Werkes in jeder Schaffensphase mit jeder erdenklichen Unterstützung bedacht haben. Ihnen gilt mein besonderer Dank.