

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

DISSERTATION

Saisonale Unterschiede im frühpostoperativen Verlauf nach  
Fontan-Operation

- Hat eine Operation in den Wintermonaten ein erhöhtes Risiko  
für Komplikationen?

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sabeth Marie Krettek

aus Köln

Datum der Promotion: 06. März 2020



**Inhaltsverzeichnis**

Inhaltsverzeichnis..... 1

Abkürzungsverzeichnis..... 3

Abbildungsverzeichnis..... 5

Tabellenverzeichnis..... 5

Abstrakt..... 6

Abstract..... 8

1. Einleitung ..... 10

    1.1. Funktionell univentrikuläres Herz..... 10

    1.2. Entwicklung der Fontan-Operation ..... 10

    1.3. Durchführung einer Fontan-Operation ..... 11

    1.4. Risikofaktoren ..... 13

        1.4.1. Typische postoperative Komplikationen ..... 13

        1.4.2. Präoperative Risikofaktoren ..... 14

        1.4.3. Perioperative Risikofaktoren..... 15

        1.4.4. Postoperative Risikofaktoren..... 16

        1.4.5. Externe Risikofaktoren ..... 16

    1.5. Fragestellung und Ziel der Arbeit..... 17

2. Methodik ..... 18

    2.1. Studiendesign ..... 18

    2.2. Vergleichbarkeit der Gruppen..... 18

    2.3. Chirurgische Technik und intraoperative Daten ..... 19

    2.4. Postoperative Daten..... 19

    2.5. Statistische Analyse ..... 20

3. Ergebnisse ..... 22

    3.1. Auswertung des Zeitraumes 1995-2015 ..... 24

        3.1.1. Patientencharakteristiken und präoperative Daten ..... 24

        3.1.2. Intraoperative Daten..... 26

        3.1.3. Postoperatives Outcome Vergleichsanalyse ..... 26

        3.1.4. Multivariate Analyse ..... 30

    3.2. Auswertung des Zeitraums 1995-2005..... 31

        3.2.1. Patientencharakteristiken und präoperative Daten ..... 31

        3.2.2. Intraoperative Daten..... 33

        3.2.3. Postoperatives Outcome Vergleichsanalyse ..... 34

        3.2.4. Multivariate Analyse ..... 35

    3.3. Auswertung des Zeitraums 2006-2015..... 36

## Inhaltsverzeichnis

3.3.1.	Patientencharakteristiken und präoperative Daten .....	36
3.3.2.	Intraoperative Daten.....	38
3.3.3.	Postoperatives Outcome Vergleichsanalyse .....	38
3.3.4.	Multivariate Analyse .....	40
4.	Diskussion.....	41
4.1.	Limitationen.....	41
4.2.	Literaturvergleich.....	42
4.3.	Präoperative Risikofaktoren .....	44
4.4.	Intraoperative Daten.....	46
4.5.	Postoperative Daten.....	49
4.6.	Zusammenfassung.....	49
4.7.	Ausblick.....	50
5.	Quellenverzeichnis .....	52
	Eidesstattliche Versicherung .....	65
	Lebenslauf.....	66
	Danksagung .....	68

## **Abkürzungsverzeichnis**

AVSD:	atrioventrikulärer Septumdefekt
(b):	Regressionskoeffizient (b)
cm:	Zentimeter
CrP:	C-reaktives Protein
DHZB:	Deutsches Herzzentrum Berlin
DILV:	double inlet left ventricle
DORV:	double outlet right ventricle
ECMO:	extrakorporale Membranoxygenierung
EDP:	enddiastolischer Druck im Systemventrikel
ES:	extrakardialer Shunt
f:	weiblich
HLHS:	hypoplastisches Linksherzsyndrom
HLM:	Herz-Lungen-Maschine
HZV:	Herzzeitvolumen
ILT:	intra-atrialer lateraler Tunnel
ITS:	Intensivstation
kg:	Kilogramm
KÖF:	Körperoberfläche
LPA:	linke Pulmonalarterie
m:	Meter
m <sup>2</sup> :	Quadratmeter
MCS:	mechanische Kreislaufunterstützung
min:	Minuten
mm <sup>2</sup> :	Quadratmillimeter
mmHg:	Millimeter Quecksilbersäule
MRGN:	multiresistente gramnegative Bakterien
n:	Anzahl
NM:	Zeitraum November bis März
NO:	Stickstoffmonoxid
OP:	Operation
PAD:	mittlerer Pulmonalarteriendruck
PAI:	Pulmonalarterien-Index von Nakata
PHT-Medikation:	antipulmonalhypertensive Medikation mittels NO-Inhalation, Sildenafil und/oder Ilomedin

## Abkürzungsverzeichnis

PVR:	pulmonaler Gefäßwiderstand
RPA:	rechte Pulmonalarterie
RV:	rechter Ventrikel
RSV, RS-Virus:	Humanes Respiratorisches Synzytial-Virus
SpO <sub>2</sub> :	pulsoxymetrisch gemessene periphere Sauerstoffsättigung
SVT:	supraventrikuläre Tachyarrhythmie
TCPC:	totale cavopulmonale Anastomose
TPG:	transpulmonaler Gradient
TRAIL:	Tumornekrosefaktor-verwandter Apoptose-induzierender Ligand
ULAI:	Unterlappenarterien-Index
VAD:	Ventricular Assist Device
VCI:	Vena cava inferior
VCS:	Vena cava superior
VSD:	Ventrikelseptumdefekt

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b> Schematische Darstellung einer a) TCPC mit extrakardialen Shunt und Fenestration; b) TCPC mit intraatrialem lateralen Tunnel und Fenestration.....	13
<b>Abbildung 2</b> Anzahl der durchgeführten TCPCs pro Jahr.....	22
<b>Abbildung 3</b> Flussdiagramm zum Ein- und Ausschluss von Patienten und zur zeitlichen Aufteilung .....	23
<b>Abbildung 4</b> Intubationsdauer der Sommer- und der Wintergruppe 1995-2015.....	27
<b>Abbildung 5</b> Dauer des stationären Aufenthaltes der Sommer- und der Wintergruppe 1995-2015 .....	28

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b> Präoperative Daten 1995-2015 .....	24
<b>Tabelle 2</b> Kardiale Diagnosen 1995-2015 .....	25
<b>Tabelle 3</b> Intraoperative Daten 1995-2015.....	26
<b>Tabelle 4</b> Postoperatives Outcome der Sommer- und Winter-Gruppe 1995-2015.....	29
<b>Tabelle 5</b> Multivariate Analyse zum Einfluss des Operationszeitpunktes und etablierter Risikofaktoren auf die Dauer des stationären Aufenthaltes und die Intubationsdauer 1995-2015 .....	30
<b>Tabelle 6</b> Präoperative Daten 1995-2005 .....	31
<b>Tabelle 7</b> Kardiale Diagnosen 1995-2005 .....	32
<b>Tabelle 8</b> Intraoperative Daten 1995-2005.....	33
<b>Tabelle 9</b> Postoperatives Outcome 1995-2005 .....	34
<b>Tabelle 10</b> Multivariate Analyse zum Einfluss des Operationszeitpunktes und etablierter Risikofaktoren auf die Dauer des stationären Aufenthaltes und die Intubationsdauer 1995-2005 .....	35
<b>Tabelle 11</b> Präoperative Daten 2006-2015.....	36
<b>Tabelle 12</b> Kardiale Diagnosen 2006-2015 .....	37
<b>Tabelle 13</b> Intraoperative Daten 2006-2015.....	38
<b>Tabelle 14</b> Postoperatives Outcome 2006-2015 .....	39
<b>Tabelle 15</b> Multivariate Analyse zum Einfluss des Operationszeitpunktes und etablierter Risikofaktoren auf die Dauer des stationären Aufenthaltes und die Intubationsdauer 2006-2015 .....	40

## **Abstrakt**

### Einleitung

Die totale cavopulmonale Anastomose (TCPC) ist eine palliative Operation für Patienten mit funktionell univentrikulären Herzfehlern. Sie beruht auf der Trennung des systemischen Kreislaufs und des Lungenkreislaufs und auf dem passiven Blutfluss in die Lunge aus der Vena cava superior und inferior. Durch Atemwegsinfektionen kann der pulmonale Widerstand erhöht werden und konsekutiv der Blutfluss in die Lunge eingeschränkt werden. Atemwegsinfektionen treten gehäuft in den Wintermonaten (November bis März) auf und bisherige Studien suggerierten eine Assoziation zwischen einer TCPC im Winter und erhöhter postoperativer Morbidität und Mortalität.

Die vorliegende Arbeit dient dem saisonalen Vergleich des frühpostoperativen Verlaufs nach TCPC und geht der Frage nach, ob eine Operation im Winter ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen darstellt.

### Methoden

Es erfolgte die retrospektive Analyse von 211 Patienten, die zwischen Januar 1995 und Dezember 2015 eine extrakardiale TCPC am Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) erhielten. Patienten, die zwischen November und März operiert wurden, bildeten die Winter-Gruppe (n=70, 33%); Patienten, deren Operation zwischen April und Oktober stattfand, bildeten die Sommer-Gruppe (n=141, 67%).

Es wurde zunächst der gesamte Zeitraum von Januar 1995 bis Dezember 2015 untersucht. Um Einflüsse durch veränderte Standards zu minimieren, erfolgten zudem Analysen der Zeiträume Januar 1995 bis Dezember 2005 (n=77) und Januar 2006 bis Dezember 2015 (n=133).

Verglichen wurden postoperative Mortalität, schwere Morbidität wie die Notwendigkeit eines frühen Fontan-Take-Down oder einer mechanischen Kreislaufunterstützung, Intubationsdauer, Dauer des stationären Aufenthaltes, sowie weitere postoperative Komplikationen. Zudem erfolgte die multivariate Analyse zum Einfluss des Operationszeitpunktes und weiterer etablierter Risikofaktoren auf die Intubationsdauer und die Dauer des stationären Aufenthaltes.



### Ergebnisse

In der durchgeführten retrospektiven Analyse hinsichtlich saisonaler Unterschiede im frühpostoperativen Verlauf bei Fontan-Patienten zeigten sich keine Unterschiede zwischen Patienten, die in den Monaten November bis März oder in den Monaten April bis Oktober operiert wurden. Frühmortalität, schwere Morbidität mit Notwendigkeit einer mechanischen Kreislaufunterstützung oder eines Fontan-Take-Downs, Dauer des gesamten stationären Aufenthaltes und Intubationsdauer waren zwischen den Gruppen vergleichbar. Auch die multivariaten Analysen ergaben keinen Einfluss des Operationszeitpunktes auf die Intubationsdauer oder die Dauer des stationären Aufenthaltes.

### Schlussfolgerung

Die Durchführung einer TCPC im Winter scheint bei guter Patientenselektion nicht mit einer erhöhten postoperativen Mortalität oder Morbidität zu korrelieren. Auch eine Assoziation zu einer verlängerten Intubationsdauer oder einem verlängerten Krankenhausaufenthalt ließ sich nicht nachweisen.

## **Abstract**

### Introduction

The total cavopulmonary connection (TCPC) is a palliative surgery for patients with functionally univentricular hearts. Its concept is based on the division of pulmonary and systemic circulation and on the passive blood flow from the venae cavae directly to the lungs. Respiratory tract infections increase the pulmonary vascular resistance and consecutively hinder the passive blood flow to the lungs. Previous studies suggested that completion of TCPC during winter season (November to March) is associated with higher early postoperative mortality and morbidity.

The aim of this study was to compare early postoperative outcome after TCPC between winter and summer season and to answer whether surgery during winter season poses a higher risk of postoperative complications.

### Methods

A retrospective analysis of 211 patients who underwent extracardiac TCPC completion at the German Heart Center Berlin (DHZB) between January 1995 and December 2015 was conducted. Patients operated between November and March formed the Winter-Group (n=70, 33%); patients who were operated between April and October formed the Summer-Group (n=141, 67%).

Initially, the complete time period from January 1995 to December 2015 was analyzed. To rule out influences by changing hospital standards, the eras January 1995 to December 2005 (n=77) and January 2006 to December 2015 (n=133) were also examined separately.

The comparison included early postoperative mortality, severe morbidity as the need for early fontan-take-down and/or mechanical circulatory support (MCS), duration of intubation, length of total hospital stay and other postoperative complications. Furthermore, a multivariate analysis of the influence of season of surgery and other established risk factors on the duration of intubation and length of total hospital stay was conducted.

Results

The analysis showed no statistically significant difference in early postoperative outcome after TCPC between patients operated between November and March and patients operated between April and October. Early mortality, severe morbidity as the need for MCS and/or the need for fontan-take-down, duration of intubation and length of total hospital stay were comparable. Multivariate analysis showed no significant influence of season of surgery on duration of intubation or length of total hospital stay, either.

Conclusion

Provided a stringent patient selection, completion of TCPC during winter season does not correlate with higher early postoperative mortality or morbidity. An association to longer duration of intubation or prolonged hospital stay could not be found either.

## **1. Einleitung**

### **1.1. Funktionell univentrikuläres Herz**

Angeborene Herzfehler sind die häufigsten angeborenen Organfehlbildungen und betreffen in Deutschland ca. 1% der Neugeborenen.<sup>1,2</sup> Die Prävalenz von funktionell univentrikulären Herzen liegt bei 3 pro 10.000 Neugeborenen, das entspricht knapp 3% der Kinder mit einem angeborenen Herzfehler.<sup>1</sup>

Dies umfasst eine heterogene Gruppe angeborener Herzfehler mit unterschiedlicher Anatomie und Morphologie. Ursprünglich wurden unter dem Begriff „univentrikulär“ Herzen verstanden, die nur einen mit den Vorhöfen verbundenen Ventrikel haben. Die Bezeichnung „funktionell univentrikulär“ umfasst auch Herzen mit zwei Ventrikeln, von denen aber einer hypoplastisch ist und die keinen separaten Lungen- und Systemkreislauf aufrechterhalten können.<sup>3</sup> Diese Patienten leiden von Geburt an einer Zyanose, da sich aufgrund der fehlenden Trennung der Kreisläufe das oxygenierte Blut mit dem desoxygenierten Blut vermischt. Entscheidendes Kriterium für die Diagnose „funktionell univentrikulär“ ist die Frage, ob eine biventrikuläre Operation möglich ist, abhängig von der Größe und Morphologie der Ventrikel, dem Verlauf des Septums und der Klappenmorphologie.<sup>4</sup> Andernfalls wird eine Fontan-Operation (total cavo-pulmonary connection = TCPC) angestrebt, die durch das Hintereinanderschalten der Kreisläufe die Zyanose behebt und den volumenbelasteten singulären Ventrikel entlastet. Der singuläre Ventrikel pumpt das Blut in den Körperkreislauf, von wo es passiv weiter in die Lunge und erst dann zurück zum Herzen fließt. Der Blutfluss in die Lunge ist hierbei abhängig vom während der Inspiration durch Zwerchfell und Interkostalmuskulatur erzeugten Unterdruck und der Saugfunktion des pumpenden Ventrikels.

### **1.2. Entwicklung der Fontan-Operation**

Seit Anfang des 17. Jahrhunderts wurde ein duales Konzept des Lungenkreislaufes diskutiert, bei dem neben dem rechten Ventrikel als Pumpe auch die Thoraxextension in der Inspiration als treibende Kraft für die Lungendurchblutung erkannt wurde.<sup>5</sup> Auf diesem Prinzip basierend beschrieben Carlon et al.<sup>6</sup> 1951 erstmals die Schaffung einer Anastomose zwischen der Vena cava superior (VCS) und der rechten Pulmonalarterie als mögliches Therapiekonzept für bestimmte angeborene Herzfehler. Vier Jahre später

berichteten Meshalkin et al.<sup>7</sup> über die erfolgreiche klinische Anwendung bei einem Patienten mit Fallot-Tetralogie. Glenn et al.<sup>8</sup> publizierten 1958 die erfolgreiche Anwendung des cavopulmonalen Shunts in einem Patienten mit univentrikulärem Herzen. Sie anastomosierten die VCS mit der distalen rechten Pulmonalarterie, das Blut aus der Vena cava inferior (VCI) floss dabei jedoch weiterhin in den Systemkreislauf.<sup>8</sup> 1971 veröffentlichten Fontan und Baudet<sup>9</sup> schließlich das Prinzip einer Operation, bei der das gesamte venöse Blut aus dem systemischen Kreislauf ohne einen zwischengeschalteten Ventrikel als treibende Kraft direkt in die Lunge geführt wird. Diese ursprünglich für Patienten mit Trikuspidalatresie gedachte Operation wurde im Laufe der Jahre fortwährend überarbeitet und wird heute in einem meist dreischrittigen Verfahren für verschiedene funktionell univentrikuläre Herzfehler eingesetzt.<sup>10</sup>

### **1.3. Durchführung einer Fontan-Operation**

Im Neugeborenenalter ist der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) noch zu hoch, um eine passive Lungendurchblutung zu ermöglichen.<sup>11</sup> In dieser Phase ist die Aufrechterhaltung des systemischen Kreislaufs mittels eines Stents im Ductus arteriosus Botalli oder eines aortopulmonalen Shunts und die Regulation der entsprechend meist exzessiven Lungendurchblutung (z.B. mittels eines Pulmonalarterien-Bandes) von entscheidender Bedeutung.<sup>10,12-14</sup>

Darauf folgend wird im ungefähren Alter von sechs Monaten zuerst die VCS mit der rechten Pulmonalarterie anastomosiert (bidirektionaler Glenn oder Hemi-Fontan) und im letzten Schritt wird die VCI mit der rechten Pulmonalarterie verbunden.<sup>15-17</sup>

Die heutzutage angewandte bidirektionale Glenn-Operation ist eine Modifikation des ursprünglichen Glenn. Durch Schaffung einer cavopulmonalen End-zu-Seit Anastomose anstatt einer End-zu-End Anastomose wird das Blut in beide Lungenflügel geführt und nicht mehr wie beim ursprünglichen Glenn nur in den rechten.<sup>18</sup> Beim sogenannten Hemi-Fontan wird die durchtrennte VCS von beiden Seiten mit der rechten Pulmonalarterie verbunden und mithilfe eines Patches im rechten Vorhof wird ein Blutfluss aus der VCS in den Systemkreislauf verhindert.<sup>15</sup>

Die totale cavopulmonale Anastomose (TCPC) wird ebenfalls in hauptsächlich zwei Varianten durchgeführt, meist in Abhängigkeit von der vorausgegangenen Operation.

Bei beiden wird eine Verbindung zwischen VCI und Lungenarterien hergestellt; zum einen mittels eines intra-atrialen lateralen Tunnels, zum anderen mittels eines extrakardialen Shunts.<sup>10,15,19</sup> (Abbildung 1)

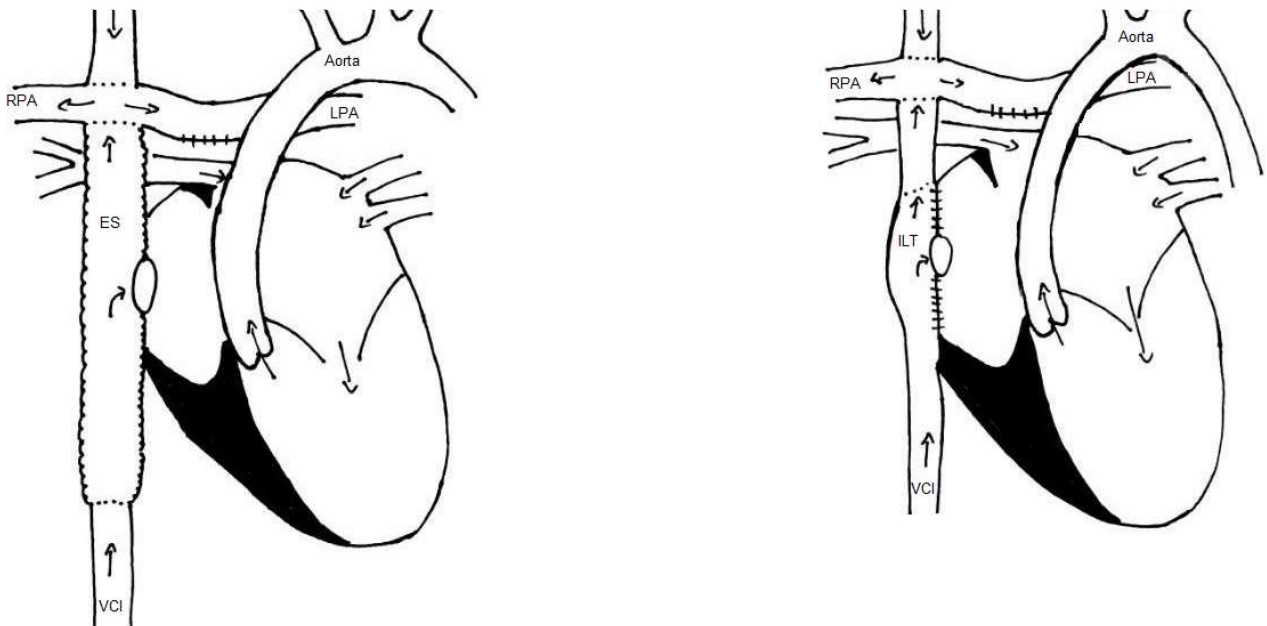
Der intra-atriale laterale Tunnel folgt auf einen Hemi-Fontan und verbindet die VCS mit der VCI. Der Patch aus dem Vorhof wird entfernt und stattdessen wird eine Trennwand zur Herzkammer eingezogen, die einen Blutfluss in die Herzkammer blockiert.<sup>15</sup>

Der extrakardiale Shunt verbindet die VCI mit der Pulmonalarterie mittels einer Kunststoffprothese und wird zur Fontan-Komplettierung nach bidirektionalem Glenn eingesetzt.<sup>19</sup>

Beide Operationen können durch das Schaffen einer Fenestration des Tunnels zum rechten Vorhof hin ergänzt werden. Diese funktioniert als eine Art Überlaufventil und erhält auch bei erhöhtem Blutdruck in den Lungen, sehr kleinen Pulmonalarterien oder einem aus anderen Gründen erhöhten PVR das Herzzeitvolumen. Somit wird eine übermäßige Rückstauung des Blutes und damit eine Drucksteigerung im Tunnel verhindert. Oft verschließt sich die Fenestration von selbst, andernfalls kann sie im Herzkatheter verschlossen werden.<sup>20-22</sup>

Die Möglichkeit, die extrakardiale TCPC ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine am schlagenden Herzen durchzuführen und das Vermeiden multipler intrakardialer Nähte, die Reentrytachykardien verursachen können, sind entscheidende Vorteile des extrakardialen Shunts.<sup>10,23-25</sup> Aus diesem Grund wird die extrakardiale TCPC am Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) nahezu ausschließlich angewandt und alle in diese Arbeit eingeschlossenen Patienten wurden entsprechend operiert.

**Abbildung 1 Schematische Darstellung einer a) TCPC mit extrakardialem Shunt und Fenestration; b) TCPC mit intraatrialem lateralem Tunnel und Fenestration**



ES: extrakardialer Shunt; ILT: intra-atrialer lateraler Tunnel; LPA: linke Pulmonalarterie; RPA: rechte Pulmonalarterie; VCI: Vena cava inferior; VCS: Vena cava superior

Quelle: eigene Darstellung

## 1.4. Risikofaktoren

### 1.4.1. Typische postoperative Komplikationen

Seit Einführung der Fontan-Operation werden prä-, intra- und postoperative Risikofaktoren untersucht, die Einfluss auf die postoperative Mortalität und Morbidität und den Langzeitverlauf haben.

Grundsätzlich ist in der Fontan-Zirkulation die ventrikuläre Vorlast durch den fehlenden subpulmonalen Ventrikel und der entsprechend fehlenden treibenden Kraft des venösen Rückstroms aus der Lunge erniedrigt.<sup>26</sup> Die Nachlast hingegen ist aufgrund der Hintereinanderschaltung der Widerstände des systemischen Gefäßbettes, der cavopulmonalen Verbindung und des pulmonalen Widerstandsbettes erhöht.<sup>26</sup> Der pulmonale Gefäßwiderstand limitiert wiederum den venösen Rückfluss und damit die Füllung des Systemventrikels und entsprechend die Vorlast.<sup>26</sup> Durch die fehlende Pumpfunktion des subpulmonalen Ventrikels fehlt die Reserve zur Flusssteigerung bei Belastung.<sup>27</sup> Ein adäquates Schlagvolumen des Univentrikels ist demzufolge zu großem Teil von einem niedrigen pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) abhängig.

Eine häufige Komplikation nach TCPC ist eine Erhöhung des PVR, der den passiven Fluss des Blutes in die Lunge behindert. Maschinelle Beatmung erhöht den intrathorakalen Druck und somit den PVR. Bei einem behinderten passiven Blutfluss in die Lunge ist konsekutiv auch das Herzzeitvolumen (HZV) zusätzlich eingeschränkt. Therapeutisch werden anti-pulmonalhypertensive Medikamente eingesetzt, die das HZV erhöhen und den PVR senken, wie z.B. Sildenafil, Ilomedin oder eine Inhalation mit Stickstoffmonoxid.<sup>28-33</sup>

Diese Medikamente bewirken auch eine Senkung des systemischen Blutdrucks. In Kombination mit der verminderten Vorlast und dem verminderten HZV kann dies zu einer geringeren Organperfusion und damit eingeschränkten Organfunktionen führen. Insbesondere die Nierenfunktion ist dabei gefährdet. Um dies zu vermeiden und um einer Herz-Kreislauf-Insuffizienz entgegen zu wirken, werden Katecholamine und Volumen verabreicht.

Katecholamine erhöhen jedoch das Risiko für Arrhythmien. Die Volumengabe kann zudem bei einer eingeschränkten Nierenfunktion und einem nach TCPC oft erhöhten systemischen Venendruck zur Bildung von Pleuraergüssen und Aszites führen.<sup>34</sup> Droht eine Einschränkung der Fontanzirkulation, ist eine Drainage erforderlich.

Langanhaltende Pleuraergüsse sind eine häufige Ursache für verlängerte stationäre Aufenthalte und begünstigen somit das Auftreten nosokomialer Infektionen.

### **1.4.2. Präoperative Risikofaktoren**

Voraussetzung für die erfolgreiche Durchführung einer TCPC ist eine sorgfältige Selektion der Patienten.

Choussat et al.<sup>35</sup> stellten bereits 1977 zehn Selektionskriterien für einen idealen Fontan-Patienten zusammen.

Diese „Ten Commandments“ wurden 2007 von Hosein et al.<sup>36</sup> reevaluiert und konnten auf „Two Commandments“ reduziert werden. Durch moderne chirurgische und interventionelle Techniken sind viele der ursprünglichen Kriterien therapierbar und nur eine präoperativ eingeschränkte Ventrikelfunktion und ein präoperativer mittlerer Pulmonalarteriendruck (PAD) über 15mmHg stellen noch relative Kontraindikationen für eine TCPC dar.<sup>36</sup>



Auch die ursprüngliche Altersgrenze von mindestens 4 Jahren konnte anhand verschiedener Studien mit positiven Ergebnissen selbst bei Patienten im ersten Lebensjahr relativiert werden.<sup>37-40</sup>

Zur Evaluation eines Patienten ist eine präoperative Herzkatheter-Untersuchung grundlegend. Da sowohl der pulmonale Gefäßwiderstand als auch der Lungenarteriendruck flussbedingten Schwankungen unterliegen und in Fontan-Patienten eine konventionelle Druckmessung nicht möglich ist, werden spezifische Parameter zur Evaluation des Lungenarterienbettes herangezogen.<sup>41</sup> Der Pulmonalarterien-Index (PAI) von Nakata berechnet sich aus der Querschnittsfläche der Pulmonalarterien geteilt durch die Körperoberfläche und gilt bei einem Wert von unter  $250 \text{ mm}^2/\text{m}^2$  als Risikofaktor für eine TCPC.<sup>42</sup> Als etwas aussagekräftiger wird der Unterlappen-Index (ULAI) gewertet.<sup>43</sup> Dieser bezieht sich auf den Querschnitt der Unterlappenarterien der Lunge und unterliegt damit geringeren operationsbedingten Veränderungen.<sup>44</sup> Als wünschenswert gilt hier ein Wert von  $120 \pm 20 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ .<sup>45</sup>

Durch Verbesserungen der Operationstechnik und des postoperativen Managements kann eine TCPC inzwischen an einem breiteren Patientenspektrum mit schwerwiegenderen Herzfehlern durchgeführt werden, dennoch stellen bestimmte Diagnosen ein erhöhtes Risiko für einen komplizierten postoperativen Verlauf dar.

Verschiedene Studien belegen das Einhergehen einer Heterotaxie oder eines rechten Systemventrikel mit erhöhter postoperativer Mortalität und Morbidität.<sup>46-48</sup> Die Diagnose eines hypoplastischen Linksherz scheint mit längeren Pleuraergüssen und verlängertem Krankenhausaufenthalt zu korrelieren.<sup>49,50</sup>

### **1.4.3. Perioperative Risikofaktoren**

Die Operationstechnik ist im Laufe der Jahre modifiziert worden, um die postoperative Mortalität und Morbidität zu senken. Die extrakardiale TCPC bietet die Möglichkeit, sie ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine und ohne intrakardiale Nähte durchzuführen. Narbenbildung im Herzen kann zu Arrhythmien führen, die bei der extrakardialen TCPC somit weitestgehend vermieden werden können.<sup>24,25,51</sup>

Weiterhin korrelierte in verschiedenen Studien eine verlängerte Bypass-Zeit mit einem erhöhten Risiko für anhaltende Pleuraergüsse, Dialyse, späterer Extubation, verlängertem Aufenthalt auf der Intensivstation und einem längeren

Krankenhausaufenthalt.<sup>46,50,52-54</sup> Der Einsatz von Kardioplegie ging in einigen Studien mit erhöhter postoperativer Morbidität einher.<sup>46,53,55</sup>

#### **1.4.4. Postoperative Risikofaktoren**

Das postoperative Management wurde mit Erkennen verschiedener Risikofaktoren angepasst. Um die maschinelle Beatmung und ihre negativen Folgen zu minimieren, werden Patienten nach TCPC heutzutage schnellstmöglich extubiert, zuweilen bereits noch im OP-Saal, mit positiven Auswirkungen auf den Einsatz von Katecholaminen, der Bildung von Pleuraergüssen, dem Aufenthalt auf der Intensivstation und dem gesamten Krankenhausaufenthalt.<sup>56</sup>

#### **1.4.5. Externe Risikofaktoren**

Neben diesen operationsbezogenen Risikofaktoren gibt es weiterhin Überlegungen zu externen, umweltbedingten Faktoren, die das Outcome einer TCPC beeinflussen können. Der Fontan-Kreislauf ist vom pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) abhängig, der durch Hypoxie erhöht und somit durch Höhenlage beeinflusst wird.<sup>57,58</sup> Die Belastungstoleranz von Fontan-Patienten ist höhenabhängig eingeschränkt und der Langzeitverlauf von Patienten, die oberhalb von 1500m leben, verschlechtert.<sup>59,60</sup> Auch das frühpostoperative Outcome nach TCPC wird mit zunehmenden Höhenmetern nachteilig beeinflusst.<sup>61</sup>

Die Infektfreiheit des Patienten spielt ebenfalls eine wichtige Rolle. Beobachtungen bei biventrikulärer Zirkulation legen nahe, dass eine aktive Infektion mit dem Humanen Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) den PVR erhöht und dass ein erhöhter PVR mit einer Aggravation der RSV-Infektion korreliert.<sup>62,63</sup> Wie bereits beschrieben, hat ein erhöhter PVR eine negative Wirkung auf den Fontan-Kreislauf.

Die Operation eines angeborenen Herzfehlers während einer aktiven Atemwegsinfektion geht außerdem mit einem höheren Risiko für postoperative pulmonale Hypertension und postoperative Infektionen einher.<sup>64,65</sup> Postoperative Infektionen korrelieren ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für verlängerte Pleuraergüsse.<sup>52</sup>

Fedderly et al. diskutierten, ob auch eine subklinische Infektion den Fontan-Fluss beeinflusse<sup>66</sup>.

## 1.5. Fragestellung und Ziel der Arbeit

Trotz eines klinisch infektfreien Status, ist es kaum möglich eine subklinische Atemwegsinfektion komplett auszuschließen. Atemwegsinfektionen bei Kindern sind häufig durch das RS-Virus verursacht, das seinen saisonalen Höhepunkt zwischen November und März erreicht und insbesondere bei herzkranken Kindern schwere Verläufe nehmen kann.<sup>67-70</sup> Bisherige Beobachtungen legten deshalb den Schluss nahe, dass eine im Winter durchgeführte TCPC generell mit einer erhöhten postoperativen Mortalität und Morbidität assoziiert sei.<sup>66,71,72</sup>

Würden sich diese Annahmen bestätigen, könnte eine Planung der TCPC nahezu ausschließlich für die Sommermonate schwere postoperative Komplikationen vermeiden. Daraus folgend würden sich auch Klinikaufenthalte verkürzen und Kosten könnten gesenkt werden.

Klinische Beobachtungen am Deutschen Herzzentrum Berlin suggerierten diesen Zusammenhang nicht, eine statistische Auswertung war jedoch bisher nicht erfolgt.

Ziel der Arbeit war ein Vergleich des postoperativen Outcomes nach TCPC zwischen Patienten, die in den Sommermonaten operiert wurden und Patienten, die im Winter ihre TCPC erhielten, um bei signifikanten Unterschieden die OP-Planung entsprechend anpassen zu können.

Folgende Fragestellungen wurden verfolgt:

1. Geht eine TCPC im Winter mit einer erhöhten Mortalität einher?
2. Gibt es bei einer TCPC im Winter ein höheres Risiko für schwere Komplikationen, die einen Fontan-Take-Down oder eine mechanische Kreislaufunterstützung notwendig machen?
3. Müssen Patienten nach einer TCPC im Winter intensiver beatmet werden als im Sommer operierte Patienten und haben folglich eine erschwerte Anpassung an den Fontan-Kreislauf?
4. Ist der Klinikaufenthalt nach einer TCPC im Winter verlängert?
5. Ist der Operationszeitpunkt einer TCPC als eigenständiger Risikofaktor für die Dauer des stationären Aufenthaltes und die Intubationsdauer zu betrachten?

## **2. Methodik**

Bei der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse zum postoperativen Verlauf nach TCPC bei Patienten mit komplexen univentrikulären Herzfehlern. Die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin bewilligte die Durchführung dieser Studie (EA2/126/15).

### **2.1. Studiendesign**

Retrospektiv wurden die Daten von 211 Patienten untersucht, die konsekutiv zwischen Januar 1995 und Dezember 2015 am Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) eine extrakardiale TCPC erhielten. Alle Patienten erfüllten die Auswahlkriterien des DHZB für eine TCPC und waren zum Zeitpunkt der Operation infektfrei.<sup>36,39</sup> Die Infektfreiheit wurde anhand einer präoperativen Blutentnahme, der Erhebung eines klinischen Status und eines Röntgen-Thorax untersucht.

Die Patienten wurden in zwei Gruppen untergliedert, abhängig vom Zeitpunkt ihrer Operation. Patienten, die zwischen November und März operiert wurden, bildeten die Winter-Gruppe; Patienten, deren Operation zwischen April und Oktober stattfand, bildeten die Sommer-Gruppe. Diese Einteilung basiert auf der Saisonalität der häufigsten viralen Atemwegsinfektionen.<sup>73</sup>

Es wurde zunächst der gesamte Zeitraum von Januar 1995 bis Dezember 2015 untersucht. Um Einflüsse durch veränderte Standards zu minimieren, erfolgten zudem Analysen der Zeiträume Januar 1995 bis Dezember 2005 und Januar 2006 bis Dezember 2015.

### **2.2. Vergleichbarkeit der Gruppen**

Grundlegende Patientencharakteristiken wie Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und Körperoberfläche (KÖF) wurden erhoben und zwischen der Sommer- und der Winter-Gruppe verglichen.

Anhand von Daten aus Herzkatheteruntersuchungen wurden der Pulmonalarterien-Index von Nakata (PAI), der Unterlappenarterien-Index (ULAI), der transpulmonale Gradient

(TPG), der mittlere Pulmonalarteriendruck (PAD) und der enddiastolische Druck im Systemventrikel (EDP) untersucht.

Außerdem wurde die präoperative pulsoxymetrisch gemessene periphere Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>) und die Anzahl der vorherigen Operationen verglichen. Patienten, die ab Januar 2012 operiert wurden, wurden außerdem auf eine Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Bakterien (MRGN) getestet.

Weiterhin wurden die kardialen Diagnosen der Patienten mittels Herzkatheter und Echokardiographie festgestellt und ihre Häufigkeiten in der Sommer- und der Winter-Gruppe evaluiert. Patienten mit Herzfehlern, die keiner der üblichen Diagnosen entsprachen, wurden der Kategorie „andere komplexe Herzfehler“ zugeordnet.

### **2.3. Chirurgische Technik und intraoperative Daten**

Alle eingeschlossenen Patienten erhielten eine extrakardiale Fontan-Operation. Die chirurgische Technik dieser Operation wurde bereits beschrieben.<sup>45,74</sup>

Alle Eingriffe wurden mittels einer medianen Sternotomie durchgeführt. Nach Einschätzung des Chirurgen wurde bei einem erhöhten pulmonalarteriellen Widerstand eine Fenestration des Fontankreislaufs zum rechten Vorhof als Überlaufventil geschaffen. Weiterhin wurden Operationsdauer, der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, die Bypass-Zeit, der Einsatz von Kardioplegie, weitere begleitende intrakardiale Chirurgie und der saisonale Zeitraum der Operation evaluiert.

### **2.4. Postoperative Daten**

Das postoperative Outcome wurde hinsichtlich der Fragestellung anhand verschiedener Parameter vergleichend untersucht.

Zum Vergleich der Mortalität und schwerer postoperativer Komplikationen dienten folgende Parameter:

- Fröhrtod, definiert als Tod innerhalb der ersten 30 Tage nach Operation (OP)
- Früher Fontan-Take-Down, definiert als Rückoperation innerhalb der ersten 30 Tage nach OP
- Notwendigkeit der mechanischen Kreislaufunterstützung (MCS) mittels extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) oder Ventricular Assist Device (VAD)

Weitere untersuchte Parameter waren:

- Intubationsdauer in Stunden ab OP-Ende
- Dauer des stationären Aufenthaltes in Tagen ab Aufnahme ins Krankenhaus bis zum Tag der Entlassung

Zur genaueren Analyse des postoperativen Verlaufs und zur Einschätzung der Morbidität wurden außerdem folgende Parameter herangezogen:

- Häufigkeit von Fast track extubation, definiert als Extubation innerhalb der ersten 6 Stunden postoperativ
- Notwendigkeit einer inhalativen Stickstoffmonoxid (NO)-Therapie
- Notwendigkeit einer anti-pulmonalhypertensiven Medikation mittels Stickstoffmonoxid (NO), Sildenafil und/ oder Ilomedin (PHT-Medikation)
- Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation (ITS) in Tagen ab Aufnahme auf die Intensivstation
- spezifische Antibiose, definiert als Wechsel von einer rein prophylaktischen Antibiotika-Gabe zu einer kalkulierten antibiotischen Therapie beim Auftreten von Infektzeichen
- Auftreten einer Herzkreislaufinsuffizienz mit einem Katecholaminbedarf (Adrenalin und/ oder Noradrenalin) von länger als 72 Stunden
- Auftreten von supraventrikulären Tachyarrhythmien
- Auftreten anhaltender Pleuraergüsse, definiert als Entfernung der Pleuradrainage nach dem 10. postoperativen Tag
- Auftreten von Dialysepflichtigkeit mit der Notwendigkeit einer Hämö- oder Peritonealdialyse
- Häufigkeit eines punktionsbedürftigen Aszites

## **2.5. Statistische Analyse**

Vorliegende Daten wurden im Deutschen Herzzentrum Berlin anhand von Patientenakten, stationären Verlaufsberichten, Sonographie-Untersuchungen, Herzkatheter- und Operationsberichten und Laboruntersuchungen erhoben.

Der Datensatz wurde elektronisch zusammengeführt und retrospektiv mittels der Software SPSS® Statistics Version 24 (IBM Corp.; Armonk, USA) ausgewertet.

Quantitative Variablen wurden als Mediane und Spannweite (engl. Range) angegeben und zur vergleichenden Datenanalyse wurde der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt. Kategoriale Daten wurden als Anzahl und in Prozent aufgeführt und anhand des Chi-Quadrat-Tests analysiert.

Für alle Patienten des jeweils untersuchten Zeitraums wurden kardiale Diagnosen, präoperative und intraoperative Daten ausgewertet und auf Vergleichbarkeit überprüft. Die Variablen Frührtod, früher Fontan-Take-Down und Notwendigkeit der mechanischen Kreislaufunterstützung (MCS) wurden ebenfalls für alle Patienten des jeweiligen Zeitraums untersucht. Patienten mit Frührtod oder frühem Fontan-Take-Down wurden von der Analyse weiterer postoperativer Parameter ausgeschlossen. (Abbildung 2)

Zur genaueren Betrachtung des Einflusses des Operationszeitpunktes auf die Intubationsdauer (in Stunden) und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes (in Tagen) wurden multivariate Analysen mittels linearer Regression durchgeführt. Die Interpretation der Ergebnisse erfolgte anhand des p-Wertes und des Regressionskoeffizienten (b).

Folgende unabhängige Variablen wurden in die Analysen einbezogen:

- Jahreszeit der Operation
- Systemischer rechter Ventrikel
- Heterotaxie
- mittlerer Pulmonalarteriendruck (PAD)
- Bypass-Zeit (in Minuten)
- Fenestration
- weitere intrakardiale Chirurgie
- Gabe von Kardioplegie

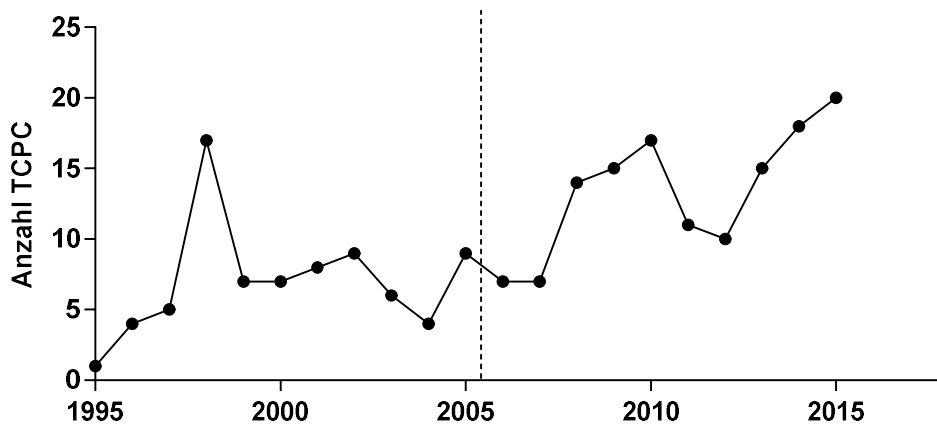
Parameter, die sich in den Vergleichsanalysen der präoperativen Daten, kardialer Diagnosen oder intraoperativer Daten unterschieden, wurden ebenfalls in die multivariate Analyse des entsprechenden Zeitraums inkludiert.

Bei allen durchgeführten Tests wurde ein p-Wert  $< 0,05$  als statistisch signifikant gewertet und mit einem Asterisk (\*) markiert.

### 3. Ergebnisse

Zwischen Januar 1995 und Dezember 2015 erhielten insgesamt 211 Patienten eine extrakardiale TCPC am Deutschen Herzzentrum Berlin. Davon wurden zwischen Januar 1995 und Dezember 2005 insgesamt 77 Patienten operiert; zwischen Januar 2006 und Dezember 2015 waren es 134. Die Anzahl der durchgeführten TCPCs pro Jahr hat im Laufe der Jahre zugenommen (Abbildung 2).

**Abbildung 2 Anzahl der durchgeführten TCPCs pro Jahr**



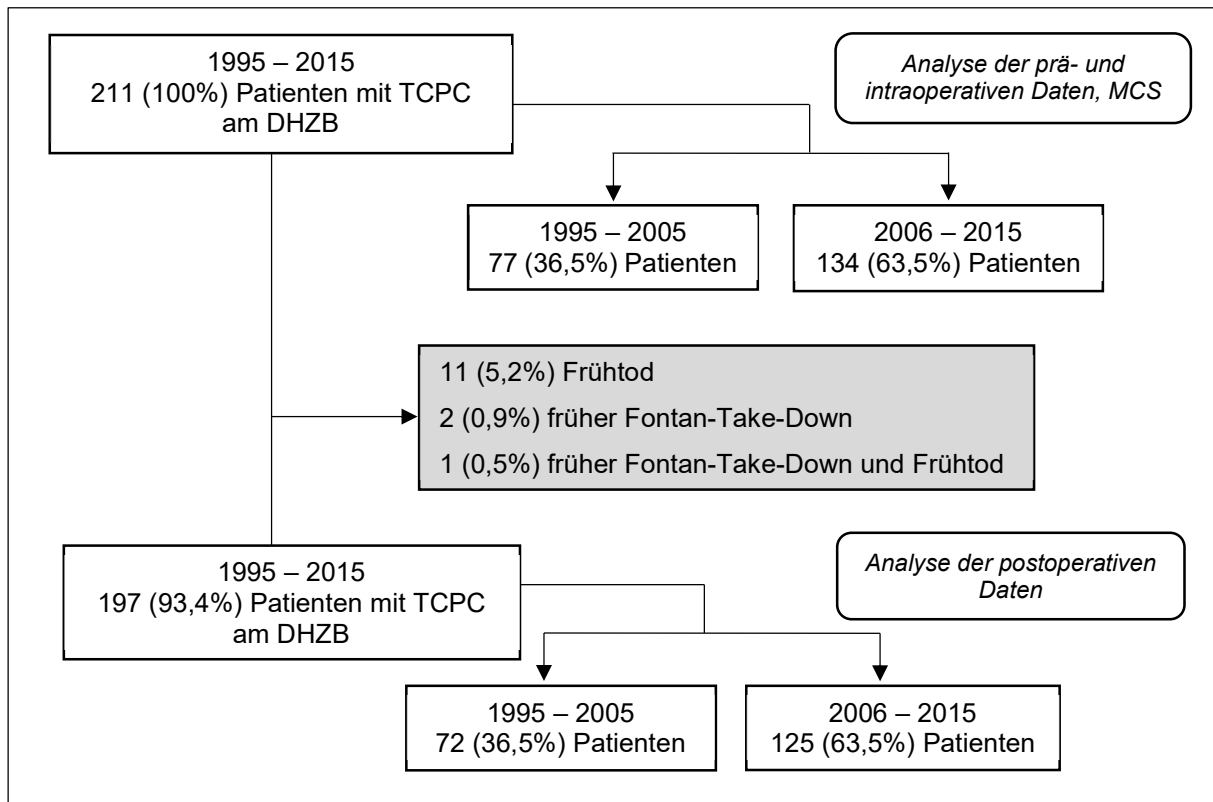
TCPC: totale cavopulmonale Anastomose

Die gestrichelte Linie markiert die Einteilung in verschiedene Zeiträume.

Im Zeitraum 1995 bis 2015 verstarben 11 Patienten innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ, 2 Patienten benötigten einen Fontan-Take-Down innerhalb der ersten 30 Tage nach OP. Ein weiterer Patient verstarb trotz Fontan-Take-Down innerhalb von 30 Tagen postoperativ. Diese Patienten wurden von der Analyse weiterer postoperativer Parameter ausgeschlossen (Abbildung 3).



**Abbildung 3 Flussdiagramm zum Ein- und Ausschluss von Patienten und zur zeitlichen Aufteilung**



DHZB: Deutsches Herzzentrum Berlin; MCS: mechanische Kreislaufunterstützung; TCPC: totale cavopulmonale Anastomose

Angaben in Anzahl und Prozent

### 3.1. Auswertung des Zeitraumes 1995-2015

#### 3.1.1. Patientencharakteristiken und präoperative Daten

Grundlegende Patientencharakteristiken und präoperative Daten waren zwischen der Sommer- und der Winter-Gruppe vergleichbar. Die Herzkatheter-Daten unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant, ebenso wenig die Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Bakterien (MRGN). (Tabelle 1)

**Tabelle 1 Präoperative Daten 1995-2015**

Präoperative Daten	Gesamtgruppe (n=211)	Sommer-Gruppe (n=141)	Winter-Gruppe (n=70)	p- Wert
Geschlecht (f) n (%)	96 (45)	63 (45)	33 (47)	0,735
Alter (Jahre)	3,7 (1 - 42)	3,7 (1 - 42)	4,05 (2 - 38)	0,209
Gewicht (kg)	14,3 (5,9 - 85,1)	14 (5,9 – 85,1)	15,1 (6,5 – 66)	0,094
Körpergröße (cm)	98,5 (62 - 185)	98 (65 – 185)	98,5 (62 – 180)	0,499
Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )	0,6 (0,3 – 2,0)	0,6 (0,3 – 2,0)	0,62 (0,3 – 1,8)	0,176
SpO <sub>2</sub> (%)	83 (60 - 97)	83 (66 - 97)	82 (60 – 91)	0,32
PAI (mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	216,5 (61 – 1021)	217 (88 - 1009)	209 (61 - 1021)	0,998
ULAI (mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	145,16 (64 - 610)	148 (65 - 469)	138 (64 – 610)	0,255
TPG (mmHg)	4 (0 - 15)	4 (1 – 15)	4 (0 – 11)	0,174
PAD (mmHg)	10,5 (4 - 19)	11 (4 – 19)	10 (5 – 15)	0,057
EDP (mmHg)	7 (1 - 14)	8 (1 – 14)	7 (2 – 13)	0,184
Anzahl vorheriger Operationen	2 (0 - 5)	2 (0 – 5)	2 (0 – 5)	0,969
MRGN positiv	13 (21)	10 (20)	3 (23)	0,934

cm: Zentimeter; EDP: enddiastolischer Druck im Systemventrikel; f: weiblich; kg: Kilogramm; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mm<sup>2</sup>: Quadratmillimeter; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; MRGN: multiresistente gramnegative Bakterien; n: Anzahl; NM: Zeitraum November bis März; PAD: mittlerer Pulmonalarteriendruck; PAI: Pulmonalarterien-Index von Nakata; SpO<sub>2</sub>: präoperative pulsoxymetrisch gemessene periphere Sauerstoffsättigung; TPG: transpulmonaler Gradient; ULAI: Unterlappenarterien-Index

Kategoriale Variablen in Anzahl und Prozent angegeben und mittels Chi-Quadrat-Test getestet; quantitative Variablen in Median und Spannweite angegeben und mittels Mann-Whitney-U-Test getestet; statistische Signifikanz bei p<0,05

## Ergebnisse

Zwischen den kardialen Diagnosen der Sommer- und Winter-Gruppe gab es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied. Der häufigste Herzfehler in beiden Gruppen war die Trikuspidalklappenatresie mit jeweils an die 30%. (Tabelle 2)

**Tabelle 2 Kardiale Diagnosen 1995-2015**

Diagnose	Gesamtgruppe (n=211)	Sommer-Gruppe (n=141)	Winter-Gruppe (n=70)	p-Wert
Trikuspidalatresie n (%)	62 (29)	41 (29)	21 (30)	0,89
HLHS n (%)	33 (16)	26 (18)	7 (10)	0,112
DILV n (%)	22 (10)	16 (11)	6 (9)	0,534
DORV n (%)	21 (10)	11 (8)	10 (14)	0,138
Unbalancierter AVSD n (%)	35 (17)	22 (16)	13 (19)	0,585
Pulmonalklappenatresie ohne VSD n (%)	11 (5)	8 (6)	3 (4)	0,669
andere komplexe Herzfehler n (%)	27 (13)	17 (12)	10 (14)	0,648
Systemischer RV n (%)	78 (37)	50 (35)	28 (40)	0,520
Heterotaxiesyndrom n (%)	42 (20)	25 (18)	17 (24)	0,262

AVSD: atrioventrikulärer Septumdefekt; DILV: double inlet left ventricle; DORV: double outlet right ventricle; HLHS: hypoplastisches Linksherzsyndrom; n: Anzahl; RV: rechter Ventrikel; VSD: Ventrikelseptumdefekt

Kategoriale Variablen in Anzahl und Prozent angegeben und mit Chi-Quadrat-Test getestet; statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$

### 3.1.2. Intraoperative Daten

70 Patienten (33%) wurden im Zeitraum November bis März operiert, 141 (67%) im Zeitraum April bis Oktober. Ein Vergleich der intraoperativen Parameter der Sommer- und Winter-Gruppe erbrachte keine statistisch signifikanten Unterschiede. (Tabelle 3)

**Tabelle 3 Intraoperative Daten 1995-2015**

	Gesamtgruppe (n=211)	Sommer-Gruppe (n=141)	Winter-Gruppe (n=70)	p-Wert
Operationsdauer (min)	247 (100 - 785)	253 (100 - 710)	227,5 (104 - 785)	0,182
HLM n (%)	190 (90)	129 (91)	61 (87)	0,321
Bypass-Zeit (min)	93 (0 - 439)	100 (0 - 439)	84,5 (0 - 303)	0,065
Kardioplegie n (%)	60 (28)	44 (31)	16 (23)	0,206
Fenestration n (%)	81 (38)	55 (39)	26 (37)	0,793
Begleitende intrakardiale Chirurgie n (%)	40 (19)	29 (21)	11 (16)	0,397
Jahreszeit der Operation NM n (%)	70 (33)			

HLM: Herz-Lungen-Maschine; min: Minuten; n: Anzahl; NM: Zeitraum November bis März

Kategoriale Variablen in Anzahl und Prozent angegeben und mittels Chi-Quadrat-Test getestet; quantitative Variablen in Median und Spannweite angegeben und mittels Mann-Whitney-U-Test getestet; statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$

### 3.1.3. Postoperatives Outcome Vergleichsanalyse

Der Vergleich der Mortalität und schwerer postoperativer Komplikationen zwischen der Sommer- und der Winter-Gruppe erbrachte keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

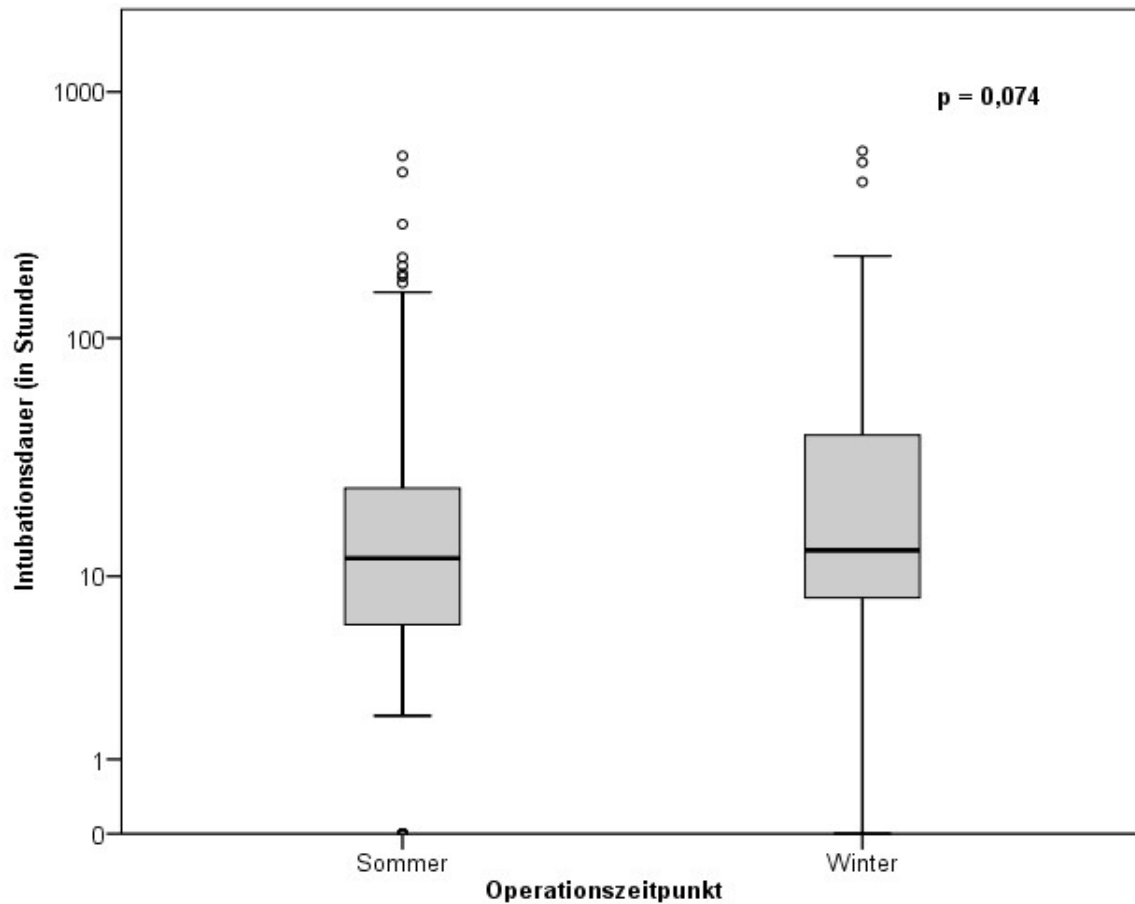
In beiden Gruppen verstarben ähnlich viele Patienten innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage oder erhielten in diesem Zeitraum einen Fontan-Take-Down. Auch eine mechanische Kreislaufunterstützung war nicht in signifikant unterschiedlicher Häufigkeit erforderlich.

Der allgemeine postoperative Verlauf war ebenfalls in beiden Gruppen vergleichbar.

## Ergebnisse

Die Intubationsdauer war im Sommer zwar im Median eine Stunde weniger, dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Relevanz (Abbildung 4).

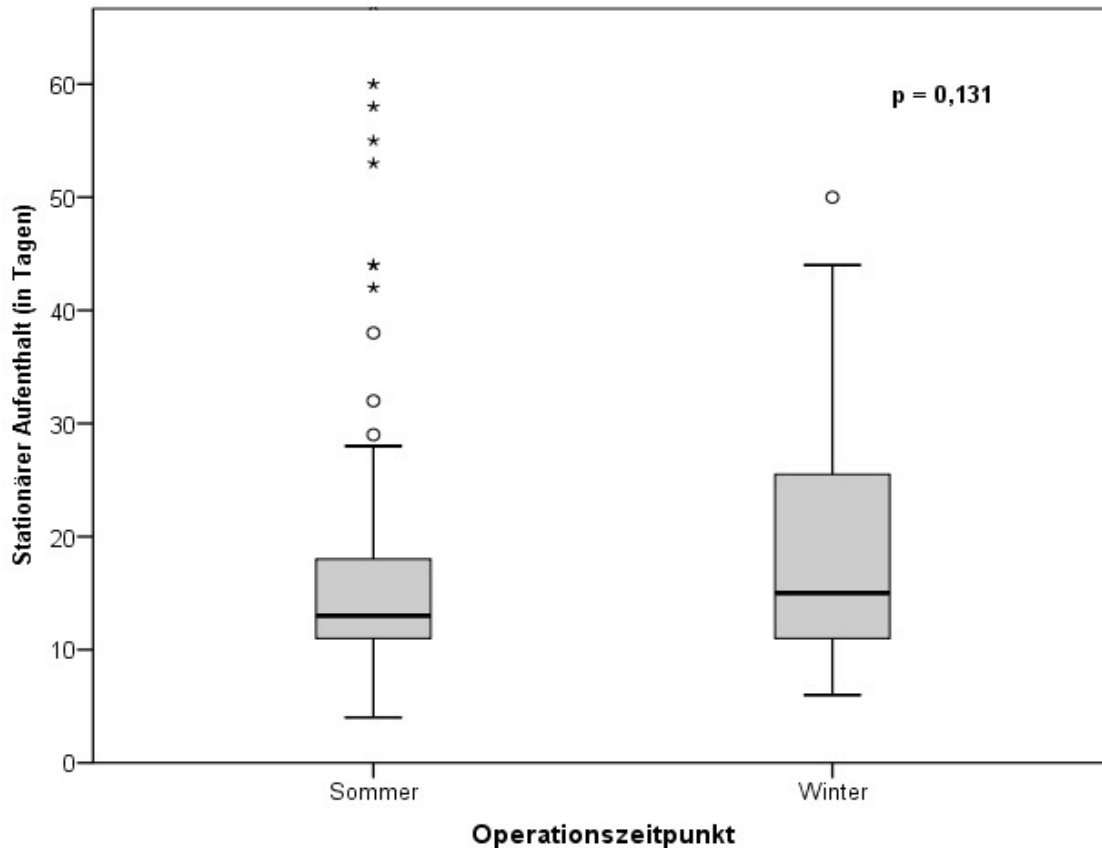
**Abbildung 4** Intubationsdauer der Sommer- und der Wintergruppe 1995-2015



Sommer: Operation im Zeitraum April bis Oktober; Winter: Operation im Zeitraum November bis März; quantitative Variablen in Median und Spannweite angegeben und mittels Mann-Whitney-U-Test getestet; statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$

Auch der stationäre Aufenthalt war im Median in der Wintergruppe gegenüber der Sommer-Gruppe leicht verlängert, ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen (Abbildung 5).

**Abbildung 5 Dauer des stationären Aufenthaltes der Sommer- und der Wintergruppe 1995-2015**



Sommer: Operation im Zeitraum April bis Oktober; Winter: Operation im Zeitraum November bis März; quantitative Variablen in Median und Spannweite angegeben und mittels Mann-Whitney-U-Test getestet; statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$

Die Patienten der Winter-Gruppe bedurften zu einem etwas geringeren, aber nicht statistisch signifikanten Prozentsatz einer antipulmonalhypertensiven Therapie. Eine Herz-Kreislauf-Insuffizienz mit einem Katecholaminbedarf über 72 Stunden trat prozentual etwas häufiger im Winter auf und auch eine spezifische Antibiose aufgrund von Infektzeichen war im Winter vermehrt erforderlich. Diese Unterschiede erreichten jedoch keine statistische Signifikanz. (Tabelle 4)

Ergebnisse

**Tabelle 4 Postoperatives Outcome der Sommer- und Winter-Gruppe 1995-2015**

	Gesamtgruppe (n=211)	Sommer-Gruppe (n=141)	Winter-Gruppe (n=70)	p- Wert
Frühtod n (%)	12 (6)	7 (5)	5 (7)	0,52
Früher Fontan-Take-Down n (%)	3 (1)	2 (1)	1 (1)	0,995
MCS n (%)	11	5 (4)	6 (9)	0,122

	Gesamtgruppe (n=197)	Sommer-Gruppe (n=133)	Winter-Gruppe (n=64)	
Intubationsdauer (Stunden)	12 (0 - 576)	12 (0 - 550)	13 (0 - 576)	0,074
Stationärer Aufenthalt (Tage)	14 (4 - 100)	13 (4 - 67)	15 (6 - 100)	0,131
Fast track extubation n (%)	39 (20)	31 (23)	8 (13)	0,075
NO-Inhalation n (%)	87 (44)	56 (42)	31 (48)	0,402
PHT-Medikation n (%)	130 (66)	90 (68)	40 (63)	0,473
SVT n (%)	20 (10)	13 (10)	7 (11)	0,8
HerzKreislaufinsuffizienz	22 (11)	11 (8)	11 (17)	0,063
Dialyse n (%)	17 (9)	10 (8)	7 (11)	0,424
Aszites n (%)	63 (32)	42 (32)	21 (33)	0,862
Anhaltende Pleuraergüsse n (%)	59 (30)	38 (29)	21 (33)	0,543
Spezifische Antibiose n (%)	70 (36)	42 (32)	28 (45)	0,071
ITS Aufenthalt (Tage)	3 (1 - 28)	3 (1 - 24)	3 (1 - 28)	0,313

HerzKreislaufinsuffizienz: Katecholaminbedarf >72 Stunden postoperativ, ITS: Intensivstation; MCS: mechanische Kreislaufunterstützung; n= Anzahl; NO-Inhalation: inhalative Stickstoffmonoxid-Therapie; PHT-Medikation: anti-pulmonalhypertensive Medikation mittels Stickstoffmonoxid (NO), Sildenafil und/ oder Ilomedin; SVT: supraventrikuläre Tachyarrhythmie

Kategoriale Variablen in Anzahl und Prozent angegeben und mittels Chi-Quadrat-Test getestet; quantitative Variablen in Median und Spannweite angegeben und mittels Mann-Whitney-U-Test getestet; statistische Signifikanz bei p<0,05

### 3.1.4. Multivariate Analyse

Die multivariate Analyse zur Differenzierung des Einflusses des Operationszeitpunktes und etablierter Risikofaktoren auf die Dauer des stationären Aufenthaltes und die Intubationsdauer ergab für die Jahreszeit der Operation keine Signifikanz.

Für die Dauer des stationären Aufenthaltes ergab die Diagnose einer Heterotaxie einen signifikanten Einfluss mit  $p=0,005$  und einem Regressionskoeffizienten (b) von 6,825. Die Bypass-Zeit erreichte eine Signifikanz von  $p=0,031$  mit einem Regressionskoeffizienten (b) von -0,034. Ebenfalls statistisch signifikant war der Einsatz von Kardioplegie mit  $p=0,007$  und einem Regressionskoeffizienten (b) von 6,178. Auch begleitende intrakardiale Chirurgie erzielte statistische Signifikanz mit  $p=0,027$  und einem Regressionskoeffizienten (b) von -5,963. Die Durchführung einer Fenestration fiel mit  $p=0,014$  und einem Regressionskoeffizienten (b) von 5,380 ins Gewicht.

In der Analyse zum Einfluss auf die Intubationsdauer erreichte die Diagnose eines rechten Ventrikels einen statistischen signifikanten Einfluss mit  $p=0,039$  und einem Regressionskoeffizienten (b) von 39,327 und die Diagnose einer Heterotaxie einen signifikanten Einfluss mit  $p<0,001$  und einem Regressionskoeffizienten (b) von 105,875. (Tabelle 5)

**Tabelle 5 Multivariate Analyse zum Einfluss des Operationszeitpunktes und etablierter Risikofaktoren auf die Dauer des stationären Aufenthaltes und die Intubationsdauer 1995-2015**

	Dauer stationärer Aufenthalt		Intubationsdauer	
	p-Wert	(b)	p-Wert	(b)
Jahreszeit der Operation (NM)	0,473	1,398	0,220	23,059
Rechter Ventrikel	0,142	2,897	0,039*	39,327
Heterotaxie	0,005*	6,825	<0,001*	105,875
PAD (mmHg)	0,543	0,214	0,161	4,771
Bypass Time	0,031*	-0,034	0,638	0,071
Kardioplegie	0,007*	6,178	0,199	28,221
Begleitende intrakardiale Chirurgie	0,027*	-5,968	0,106	-41,922
Fenestration	0,014*	5,380	0,686	8,501

(b): Regressionskoeffizient (b); mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; NM: Zeitraum November bis März, PAD: mittlerer Pulmonalarteriendruck

Analyse mittels linearer Regression, statistische Signifikanz bei  $p<0,05$



### 3.2. Auswertung des Zeitraums 1995-2005

#### 3.2.1. Patientencharakteristiken und präoperative Daten

Im Zeitraum Januar 1995 bis Dezember 2005 erhielten insgesamt 77 Patienten eine TCPC am Deutschen Herzzentrum Berlin. Hiervon wurden 44 Patienten der Sommer- und 33 Patienten der Wintergruppe zugeordnet. Die Vergleichsanalyse bezüglich grundlegender Patientencharakteristiken und präoperativer Daten erbrachte für den Zeitraum 1995-2005 keine statistisch signifikanten Unterschiede. (Tabelle 6)

**Tabelle 6 Präoperative Daten 1995-2005**

Präoperative Daten	Gesamtgruppe (n=77)	Sommer-Gruppe (n=44)	Winter-Gruppe (n=33)	p- Wert
Geschlecht (f) n (%)	37 (48)	22 (50)	15 (45)	0,693
Alter (Jahre)	4,3 (1-38)	3,8 (1-35)	4,6 (2-38)	0,115
Gewicht (kg)	15 (6,5-66)	14,25 (8,3-62)	16 (6,5-66)	0,102
Körpergröße (cm)	100 (62-185)	98 (72-185)	103 (62-180)	0,270
Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )	0,632 (0,3-1,8)	0,6 (0,4-1,8)	0,7 (0,3-1,8)	0,178
SpO <sub>2</sub> (%)	83 (60-93)	83 (68-93)	83 (60-91)	0,873
PAI (mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	254,19 (88-1009)	254,19 (88-1009)	251,50 (120-465)	0,853
ULAI (mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	144,66 (65-516)	148 (65-469)	138 (78-516)	0,451
TPG (mmHg)	4 (0-15)	4 (1-15)	4 (0-11)	0,475
PAD (mmHg)	10 (5-19)	11 (5-19)	10 (5-15)	0,050
EDP (mmHg)	6 (1-14)	6 (1-14)	6 (2-12)	0,987
Anzahl vorheriger Operationen	2 (0-5)	2 (0-5)	2 (0-5)	0,599

cm: Zentimeter; EDP: enddiastolischer Druck im Systemventrikel; f: weiblich; kg: Kilogramm; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mm<sup>2</sup>: Quadratmillimeter; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; n: Anzahl; NM: Zeitraum November bis März; PAD: mittlerer Pulmonalarteriendruck; PAI: Pulmonalarterien-Index von Nakata; SpO<sub>2</sub>: präoperative pulsoxymetrisch gemessene periphere Sauerstoffsättigung; TPG: transpulmonaler Gradient; ULAI: Unterlappenarterien-Index  
Kategoriale Variablen in Anzahl und Prozent angegeben und mittels Chi-Quadrat-Test getestet; quantitative Variablen in Median und Spannweite angegeben und mittels Mann-Whitney-U-Test getestet; statistische Signifikanz bei p<0,05

Auch die Diagnosen der Patienten im Zeitraum 1995-2005 waren zwischen der Sommer- und Wintergruppe vergleichbar. Die häufigste Diagnose war die Trikuspidalatresie mit insgesamt 40% der Gesamtgruppe und 36% der Sommer- und 46% der Wintergruppe. (Tabelle 7)

**Tabelle 7 Kardiale Diagnosen 1995-2005**

Diagnose	Gesamtgruppe (n=77)	Sommer-Gruppe (n=44)	Winter-Gruppe (n=33)	p-Wert
Trikuspidalatresie n (%)	31 (40)	16 (36)	15 (46)	0,421
HLHS n (%)	3 (4)	2 (5)	1 (3)	0,734
DILV n (%)	7 (9)	3 (7)	4 (12)	0,423
DORV n (%)	7 (9)	3 (7)	4 (12)	0,423
Unbalancierter AVSD n (%)	10 (13)	5 (11)	5 (15)	0,625
Pulmonalklappenatresie ohne VSD n (%)	6 (8)	5 (11)	1 (3)	0,177
andere komplexe Herzfehler n (%)	13 (17)	10 (23)	3 (9)	0,114
Systemischer RV n (%)	15 (19)	8 (18)	7 (21)	0,740
Heterotaxiesyndrom n (%)	13 (17)	5 (11)	8 (24)	0,135

AVSD: atrioventrikulärer Septumdefekt; DILV: double inlet left ventricle; DORV: double outlet right ventricle; HLHS: hypoplastisches Linksherzsyndrom; n: Anzahl; RV: rechter Ventrikel; VSD: Ventrikelseptumdefekt

Kategoriale Variablen in Anzahl und Prozent angegeben und mit Chi-Quadrat-Test getestet; statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$

### 3.2.2. Intraoperative Daten

Von Januar 1995 bis Dezember 2005 wurden 33 Patienten (43%) im Zeitraum November bis März operiert. Zwischen der Sommer- und der Wintergruppe bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der erhobenen intraoperativen Daten. (Tabelle 8)

**Tabelle 8 Intraoperative Daten 1995-2005**

	Gesamtgruppe (n=77)	Sommer-Gruppe (n=44)	Winter-Gruppe (n=33)	p-Wert
Operationsdauer (min)	225 (110-785)	225 (110-500)	230 (145-785)	0,554
HLM n (%)	75 (97)	43 (98)	32 (97)	0,836
Bypass-Zeit (min)	93 (0-274)	88 (0-274)	93 (0-180)	0,658
Kardioplegie n (%)	22 (29)	14 (32)	8 (24)	0,466
Fenestration n (%)	19 (25)	9 (20)	10 (30)	0,321
Begleitende intrakardiale Chirurgie n (%)	14 (18)	8 (18)	6 (18)	1,0
Jahreszeit der Operation NM n (%)	33 (43)			

HLM: Herz-Lungen-Maschine; min: Minuten; n: Anzahl; NM: Zeitraum November bis März

Kategoriale Variablen in Anzahl und Prozent angegeben und mittels Chi-Quadrat-Test getestet; quantitative Variablen in Median und Spannweite angegeben und mittels Mann-Whitney-U-Test getestet; statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$

### 3.2.3. Postoperatives Outcome Vergleichsanalyse

Die Vergleichsanalyse zum postoperativen Outcome im Zeitraum 1995-2005 erbrachte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Sommer- und der Wintergruppe. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 aufgeführt.

**Tabelle 9 Postoperatives Outcome 1995-2005**

	Gesamtgruppe (n=77)	Sommer-Gruppe (n= 44)	Winter-Gruppe (n=33)	p- Wert
Frühtod n (%)	5 (6)	3 (7)	2 (6)	0,894
Früher Fontan-Take-Down n (%)	0	0	0	
MCS n (%)	3 (4)	5 (4)	6 (9)	0,122
	Gesamtgruppe (n=72)	Sommer-Gruppe (n=41)	Winter-Gruppe (n=31)	
Intubationsdauer (Stunden)	13 (4 - 576)	13 (5 - 473)	13 (4 - 576)	0,833
Stationärer Aufenthalt (Tage)	15,5 (7 - 100)	14 (7 - 67)	17 (10 - 100)	0,279
Fast track extubation n (%)	4 (6)	1 (2)	3 (10)	0,184
NO-Inhalation n (%)	22 (31)	9 (22)	13 (42)	0,068
PHT-Medikation n (%)	27 (38)	13 (32)	14 (45)	0,243
SVT n (%)	5 (7)	3 (7)	2 (6)	0,886
HerzKreislaufinsuffizienz	8 (11)	3 (7)	5 (16)	0,239
Dialyse n (%)	6 (8)	2 (5)	4 (13)	0,222
Aszites n (%)	22 (31)	14 (34)	8 (26)	0,447
Anhaltende Pleuraergüsse n (%)	29 (40)	16 (39)	13 (42)	0,803
Spezifische Antibiose n (%)	27 (39)	13 (32)	14 (48)	0,161
ITS Aufenthalt (Tage)	3 (1 - 28)	3 (1 - 24)	3 (1 - 28)	0,991

HerzKreislaufinsuffizienz: Katecholaminbedarf >72 Stunden postoperativ, ITS: Intensivstation; MCS: mechanische Kreislaufunterstützung; n: Anzahl; NO-Inhalation: inhalative Stickstoffmonoxid-Therapie; PHT-Medikation: anti-pulmonalhypertensive Medikation mittels Stickstoffmonoxid (NO), Sildenafil und/ oder Ilomedin; SVT: supraventrikuläre Tachyarrhythmie Kategoriale Variablen in Anzahl und Prozent angegeben und mittels Chi-Quadrat-Test getestet; quantitative Variablen in Median und Spannweite angegeben und mittels Mann-Whitney-U-Test getestet; statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$

### 3.2.4. Multivariate Analyse

Die multivariate Analyse zur Dauer des stationären Aufenthaltes und der Intubationsdauer für den Zeitraum 1995-2005 erbrachte keinen signifikanten Einfluss des Operationszeitpunktes.

Für die Dauer des stationären Aufenthaltes erbrachte die Bypass Zeit ein signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert von 0,004 und einem Regressionskoeffizienten (b) von -0,131. Die Gabe von Kardioplegie erreichte ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Dauer des stationären Aufenthaltes mit  $p=0,009$  und einem Regressionskoeffizienten (b) von 11,301.

Für die Intubationsdauer ergab die Regressionsanalyse einen signifikanten Wert für die Diagnose eines rechten Systemventrikels mit  $p=0,028$  und einem Regressionskoeffizienten (b) von 85,662. (Tabelle 10)

**Tabelle 10 Multivariate Analyse zum Einfluss des Operationszeitpunktes und etablierter Risikofaktoren auf die Dauer des stationären Aufenthaltes und die Intubationsdauer 1995-2005**

	Dauer stationärer Aufenthalt		Intubationsdauer	
	p-Wert	(b)	p-Wert	(b)
Jahreszeit der Operation (NM)	0,366	3,189	0,805	7,562
Rechter Ventrikel	0,078	7,824	0,028*	85,662
Heterotaxie	0,833	1,008	0,308	42,759
PAD (mmHg)	0,206	0,775	0,646	2,441
Bypass Zeit (min)	0,004*	-0,131	0,957	-0,021
Kardioplegie	0,009*	11,301	0,516	24,08
Begleitende intrakardiale Chirurgie	0,427	-3,876	0,175	-57,964
Fenestration	0,052	8,36	0,307	37,911

(b): Regressionskoeffizient (b); min: Minuten; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; NM: Zeitraum November bis März, PAD: mittlerer Pulmonalarteriendruck

Analyse mittels linearer Regression, statistische Signifikanz bei  $p<0,05$

### 3.3. Auswertung des Zeitraums 2006-2015

#### 3.3.1. Patientencharakteristiken und präoperative Daten

Im Zeitraum Januar 2006 bis Dezember 2015 erhielten insgesamt 134 Patienten eine TCPC am Deutschen Herzzentrum Berlin. Die Vergleichsanalyse der Patientencharakteristiken und präoperativen Daten erbrachte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Sommer- und der Wintergruppe (Tabelle 11).

**Tabelle 11 Präoperative Daten 2006-2015**

Präoperative Daten	Gesamtgruppe (n=134)	Sommer-Gruppe (n=97)	Winter-Gruppe (n=37)	p- Wert
Geschlecht (f) n (%)	59 (44)	41 (42)	18 (49)	0,506
Alter (Jahre)	3,5 (2 - 42)	3,5 (2 - 42)	3,5 (2 - 19)	0,780
Gewicht (kg)	13,9 (5,9 - 85,1)	13,9 (5,9 - 85,1)	13,9 (10 - 53,8)	0,672
Körpergröße (cm)	97 (65 - 180)	97 (65 - 180)	96 (78 - 177)	0,727
Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )	0,6 (0,3 - 2,0)	0,6 (0,3 - 2,0)	0,6 (0,5 - 1,5)	0,701
SpO <sub>2</sub> (%)	82 (60 - 97)	83 (66 - 97)	82 (60 - 89)	0,178
PAI (mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	204 (61 - 1021)	209 (92 - 601)	195 (61 - 1021)	0,447
ULAI (mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	145,5 (64 - 610)	148 (72 - 459)	138 (64 - 610)	0,241
TPG (mmHg)	4 (1 - 11)	4 (1 - 11)	4 (1 - 9)	0,222
PAD (mmHg)	11 (4 - 17)	11 (4 - 17)	11 (6 - 15)	0,622
EDP (mmHg)	8 (2 - 14)	8 (2 - 14)	8 (2 - 13)	0,424
Anzahl vorheriger Operationen	2 (0 - 5)	2 (1 - 5)	2 (0 - 5)	0,745
MRGN positiv	13 (21)	10 (20)	3 (21)	0,934

cm: Zentimeter; EDP: enddiastolischer Druck im Systemventrikel; f: weiblich; kg: Kilogramm; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mm<sup>2</sup>: Quadratmillimeter; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; MRGN: multiresistente gramnegative Bakterien; n: Anzahl; NM: Zeitraum November bis März; PAD: mittlerer Pulmonalarteriendruck; PAI: Pulmonalarterien-Index von Nakata; SpO<sub>2</sub>: präoperative pulsoxymetrisch gemessene periphere Sauerstoffsättigung; TPG: transpulmonaler Gradient; ULAI: Unterlappenarterien-Index

Kategoriale Variablen in Anzahl und Prozent angegeben und mittels Chi-Quadrat-Test getestet; quantitative Variablen in Median und Spannweite angegeben und mittels Mann-Whitney-U-Test getestet; statistische Signifikanz bei p<0,05

## Ergebnisse

Die kardialen Diagnosen der in diesem Zeitraum operierten Patienten waren mit einer Ausnahme vergleichbar. Bezüglich der Anzahl der Patienten mit der Diagnose „andere komplexe Herzfehler“ bestand ein statistisch signifikanter Unterschied. (Tabelle 12)

**Tabelle 12 Kardiale Diagnosen 2006-2015**

Diagnose	Gesamtgruppe (n=134)	Sommer-Gruppe (n=97)	Winter-Gruppe (n=37)	p-Wert
Trikuspidalatresie n (%)	31 (23)	25 (26)	6 (16)	0,241
HLHS n (%)	30 (22)	24 (25)	6 (16)	0,290
DILV n (%)	15 (11)	13 (13)	2 (5)	0,189
DORV n (%)	14 (10)	8 (8)	6 (16)	0,178
Unbalancierter AVSD n (%)	25 (19)	17 (18)	8 (22)	0,586
Pulmonalklappenatresie ohne VSD n (%)	5 (4)	3 (3)	2 (5)	0,528
andere komplexe Herzfehler n (%)	14 (10)	7 (7)	7 (19)	0,048*
Systemischer RV n (%)	63 (47)	42 (43)	21 (57)	0,163
Heterotaxiesyndrom n (%)	29 (22)	20 (20)	9 (24)	0,641

AVSD: atrioventrikulärer Septumdefekt; DILV: double inlet left ventricle; DORV: double outlet right ventricle; HLHS: hypoplastisches Linksherzsyndrom; n: Anzahl; RV: rechter Ventrikel; VSD: Ventrikelseptumdefekt

Kategoriale Variablen in Anzahl und Prozent angegeben und mit Chi-Quadrat-Test getestet; statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$

### 3.3.2. Intraoperative Daten

Von Januar 2006 bis Dezember 2015 erhielten am Deutschen Herzzentrum Berlin 37 von 134 (28%) Patienten eine TCPC im Zeitraum November bis März. Die intraoperativen Daten waren zwischen der Sommer- und der Wintergruppe vergleichbar. Einzig die Bypass-Zeit unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen, wobei die im Sommer operierten Patienten im Median länger am Bypass waren als die im Winter operierten. (Tabelle 13)

**Tabelle 13 Intraoperative Daten 2006-2015**

	Gesamtgruppe (n=134)	Sommer-Gruppe (n=97)	Winter-Gruppe (n=37)	p-Wert
Operationsdauer (min)	269,5 (100 - 710)	275 (100 - 710)	190 (104 - 610)	0,076
HLM n (%)	115 (86)	86 (89)	29 (78)	0,127
Bypass-Zeit (min)	98,5 (0 - 439)	113 (0 - 439)	74 (0 - 303)	0,019*
Kardioplegie n (%)	38 (28)	30 (31)	8 (22)	0,285
Fenestration n (%)	62 (46)	46 (47)	16 (43)	0,664
Begleitende intrakardiale Chirurgie n (%)	26 (19)	21 (22)	5 (14)	0,287
Jahreszeit der Operation NM n (%)	37 (28)			

HLM: Herz-Lungen-Maschine; min: Minuten; n: Anzahl; NM: November-März

Kategoriale Variablen in Anzahl und Prozent angegeben und mittels Chi-Quadrat-Test getestet; quantitative Variablen in Median und Spannweite angegeben und mittels Mann-Whitney-U-Test getestet; statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$

### 3.3.3. Postoperatives Outcome Vergleichsanalyse

In der Vergleichsanalyse des postoperativen Outcomes von 2006 bis 2015 gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Sommer- und der Wintergruppe bezüglich der Mortalität und schwerer Morbidität, die einen Fontan-Take-Down oder eine mechanische Kreislaufunterstützung erforderte. Auch die Intubationsdauer und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes waren vergleichbar. Die Ergebnisse der Vergleichsanalyse des postoperativen Outcomes von 2006 – 2015 sind in Tabelle 14 aufgeführt.



Ergebnisse

**Tabelle 14 Postoperatives Outcome 2006-2015**

	Gesamtgruppe (n=134)	Sommer-Gruppe (n= 97)	Winter-Gruppe (n=37)	p-Wert
Frühtod n (%)	7 (5)	4 (4)	3 (8)	0,354
Früher Fontan-Take-Down n (%)	3 (2)	2 (2)	1 (3)	0,823
MCS n (%)	8 (6)	4 (4)	4 (11)	0,144
	Gesamtgruppe (n=125)	Sommer-Gruppe (n=92)	Winter-Gruppe (n=33)	
Intubationsdauer (Stunden)	10 (0 - 550)	10 (0 - 550)	12 (0 - 432)	0,118
Stationärer Aufenthalt (Tage)	13 (4 - 58)	13 (6 - 50)	13 (4 - 58)	0,825
Fast track extubation n (%)	35 (28)	30 (33)	5 (15)	0,055
NO-Inhalation n (%)	65 (52)	47 (51)	18 (55)	0,733
PHT-Medikation n (%)	103 (82)	77 (84)	26 (70)	0,525
SVT n (%)	15 (12)	10 (11)	5 (15)	0,516
HerzKreislaufinsuffizienz	14 (11)	8 (9)	6 (18)	0,138
Dialyse n (%)	11 (9)	8 (9)	3 (9)	0,945
Aszites n (%)	41 (33)	28 (30)	13 (39)	0,347
Anhaltende Pleuraergüsse n (%)	30 (24)	22 (24)	8 (24)	0,970
Spezifische Antibiose n (%)	43 (35)	29 (32)	14 (42)	0,275
ITS Aufenthalt (Tage)	3 (1 - 21)	2 (1 - 14)	4 (1 - 21)	0,242

HerzKreislaufinsuffizienz: Katecholaminbedarf >72 Stunden postoperativ, ITS: Intensivstation; MCS: mechanische Kreislaufunterstützung; n= Anzahl; NO-Inhalation: inhalative Stickstoffmonoxid-Therapie; PHT-Medikation: anti-pulmonalhypertensive Medikation mittels Stickstoffmonoxid (NO), Sildenafil und/ oder Ilomedin; SVT: supraventrikuläre Tachyarrhythmie

Kategoriale Variablen in Anzahl und Prozent angegeben und mittels Chi-Quadrat-Test getestet; quantitative Variablen in Median und Spannweite angegeben und mittels Mann-Whitney-U-Test getestet; statistische Signifikanz bei p<0,05

### 3.3.4. Multivariate Analyse

In der multivariaten Analyse zur Dauer des stationären Aufenthaltes und der Intubationsdauer für den Zeitraum 2006 - 2015 ergab sich kein signifikanter Einfluss des Operationszeitpunktes.

In der Analyse zur Dauer des stationären Aufenthaltes erreichte die Diagnose einer Heterotaxie statistische Signifikanz mit  $p < 0,001$  und einen Regressionskoeffizienten (b) von 10,992. Weiterhin ergab die Durchführung begleitender intrakardialer Chirurgie eine Signifikanz von  $p = 0,016$  mit einem Regressionskoeffizienten (b) von -7,311. Ebenfalls signifikant für die Dauer des stationären Aufenthaltes war das Setzen einer Fenestration mit  $p = 0,029$  und einem Regressionskoeffizienten (b) von 5,238.

In der Analyse zur Intubationsdauer ergab sich nur für die Diagnose einer Heterotaxie ein signifikanter Einfluss mit  $p < 0,001$  und einem Regressionskoeffizienten (b) von 136,917. (Tabelle 15)

**Tabelle 15 Multivariate Analyse zum Einfluss des Operationszeitpunktes und etablierter Risikofaktoren auf die Dauer des stationären Aufenthaltes und die Intubationsdauer 2006-2015**

	Dauer stationärer Aufenthalt		Intubationsdauer	
	p-Wert	(b)	p-Wert	(b)
Jahreszeit der Operation (NM)	0,674	-0,941	0,278	27,583
Rechter Ventrikel	0,085	3,586	0,151	33,842
Heterotaxie	<0,001*	10,922	<0,001*	136,917
Andere komplexe Herzfehler	0,854	0,62	0,681	15,758
PAD (mmHg)	0,604	0,211	0,091	7,837
Bypass Zeit (min)	0,164	-0,021	0,434	0,133
Kardioplegie	0,156	3,823	0,495	20,829
Begleitende intrakardiale Chirurgie	0,016*	-7,311	0,231	-40,831
Fenestration	0,029*	5,238	0,945	-1,868

(b): Regressionskoeffizient (b); HLHS: hypoplastisches Linksherzsyndrom, min: Minuten; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; NM: Zeitraum November-März, PAD: mittlerer Pulmonalarteriendruck  
Analyse mittels linearer Regression, statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$

## **4. Diskussion**

In der durchgeführten retrospektiven Analyse hinsichtlich saisonaler Unterschiede im postoperativen Outcome bei Fontan-Patienten zeigten sich keine Unterschiede zwischen Patienten, die in den Monaten November bis März oder in den Monaten April bis Oktober operiert wurden. Frühmortalität, schwere Morbidität mit Notwendigkeit einer mechanischen Kreislaufunterstützung oder eines Fontan-Take-Downs, Dauer des gesamten stationären Aufenthaltes und Intubationsdauer waren zwischen den Gruppen vergleichbar. Auch die multivariaten Analysen ergaben keinen Einfluss des Operationszeitpunktes auf die Intubationsdauer oder die Dauer des stationären Aufenthaltes.

### **4.1. Limitationen**

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Studie und die Datenerfassung erfolgte von verschiedenen Personen über einen Zeitraum von 21 Jahren. Ungenauigkeiten in der Berechnung oder Angabe von Körpergewicht und -größe, Herzkatheter-Daten oder kardialer Diagnosen lassen sich nicht ausschließen. Auch können Daten fehlen, da die Dokumentation unzureichend genau und rückwirkend nicht mehr nachvollziehbar sein kann. Zudem haben sich im Laufe der Jahre neue Standards entwickelt, wie beispielsweise die Testung auf MRGN, deren Definition erst 2012 vom Robert-Koch-Institut veröffentlicht wurde.<sup>75</sup>

Weiterhin muss bedacht werden, dass es sich um eine unizentrische Studie handelt. Lokale Begebenheiten wie Hygiene- und Pflegestandards der Klinik, aber auch die bakterielle Resistenzlage und das Klima stellen ebenso wie die Höhenlage mögliche Einflussfaktoren dar. Dies sollte mittels einer multizentrischen Studie kontrolliert werden. Da die vorliegende Studie Patienten erfasst, die zwischen 1995 und 2015 operiert wurden, lässt sich an ihr gut der postoperative Verlauf nach TCPC beurteilen. Aufgrund des Wandels der präoperativen, operativen und postoperativen Standards im Laufe der Jahre könnten die alten Daten den Blick auf die aktuelle Lage verfälschen. Die Analyse der unterschiedlichen Ären 1995-2005 und 2006-2015 ist entsprechend spezifischer, jedoch weniger aussagekräftig bezüglich des allgemeinen Verlaufs.

Einschlusskriterium für die vorliegende Studie war der Erhalt einer extrakardialen TCPC im DHZB, kein Patient wurde aufgrund grundlegender Charakteristiken oder präoperativer Daten ausgeschlossen.

Trotz der statistischen Vergleichbarkeit der Daten wurden absolut weniger Operationen im Winter durchgeführt. Da die Fontan-Operation meist elektiv geplant wird, könnte dies zum einen auf private Planungen der Familien zurückzuführen sein, zum anderen treten im Winter häufiger Infekte auf und es wird keine Operation bei Hinweisen auf einen aktiven Infekt durchgeführt. In diesem Zusammenhang ist ein Selektionsbias möglich, da die Patienten, deren Operation in den Wintermonaten durchgeführt werden konnte, möglicherweise über eine generell bessere Konstitution und eine geringere Infektanfälligkeit verfügten, die auch den postoperativen Verlauf positiv beeinflusst haben könnte.

#### **4.2. Literaturvergleich**

Bisherige Studien deuteten auf einen Zusammenhang zwischen Operationszeitpunkt und postoperativem Verlauf bei Fontan-Patienten hin.<sup>66,71,72</sup>

Dieser lässt sich anhand unserer Ergebnisse jedoch nicht nachvollziehen.

Unterstützung fand die Theorie des erhöhten postoperativen Risikos für im Winter operierte Patienten beispielsweise von Nicolas et al.<sup>71</sup>, in deren Studie sich eine Assoziation zu erhöhter Mortalität, jedoch nicht zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt fand. Sie empfehlen für Fontan-Operationen in den Wintermonaten ein aggressiveres präoperatives Screening auf virale Atemwegsinfektionen und den Einsatz monoklonaler RSV-Antikörper.<sup>71</sup>

Jeder Patient, der am DHZB operiert wird, erhält standardmäßig ein Screening auf Infektionen mittels einer präoperativen Blutentnahme, der Erhebung eines klinischen Status und einer Röntgen-Thorax-Aufnahme.

Der Einsatz monoklonaler RSV-Antikörper bei Kindern mit univentrikulären Herzfehlern wird nach Leitlinie aktuell für das erste Lebensjahr empfohlen,<sup>76</sup> in einer multizentrischen Studie haben sich keine statistisch signifikanten Vorteile für Patienten älter als 2 Jahre gezeigt.<sup>77</sup> Feltes et al.<sup>77</sup> stellten weiterhin einen verminderten Effekt des monoklonalen RSV-Antikörpers bei Patienten mit zyanotischen Herzfehlern fest. Eine generelle RSV-Prophylaxe vor TCPC scheint entsprechend wenig gerechtfertigt, da die Patienten meist älter als zwei Jahre sind und es sich bei univentrikulären Herzfehlern um zyanotische

Vitien handelt. In Einzelfällen überlässt das DHZB die Entscheidung über Einsatz der RSV-Prophylaxe den niedergelassenen Kollegen. Insbesondere bei Patienten unter 2 Jahren und bei Patienten mit einhergehenden dysplastischen Lungenerkrankungen ist ein Benefit einer solchen Therapie möglich.<sup>76</sup>

Fedderly et al.<sup>66</sup> diskutierten, dass eine im Winter durchgeführte TCPC mit einem erhöhten Risiko für eine subklinische Atemwegsinfektion einhergehe, welche den pulmonalen Gefäßwiderstand erhöhen und konsekutiv zu verlängerten Pleuraergüssen und einem verlängerten Krankenhausaufenthalt führe. Dieser Zusammenhang lässt sich anhand der vorliegenden Analysen jedoch nicht nachvollziehen. Zwar war die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer in der Wintergruppe etwas länger als in der Sommergruppe und auch die Pleuraergüsse hielten im Winter etwas länger an, jedoch bedurften weniger Patienten im Winter einer antipulmonalhypertensiven Therapie als im Sommer. Keiner dieser Unterschiede erreichte statistische Signifikanz. Auch in der durchgeführten multivariaten Analyse zeigte sich kein Einfluss des Operationszeitpunktes auf den Krankenhausaufenthalt. Fedderly et al.<sup>66</sup> empfehlen für Patienten, die im Winter eine TCPC erhalten müssen, ein präoperatives Screening auf Infektionen durchzuführen. Wie bereits beschrieben, erhält jeder Patient, der am DHZB operiert wird, ein solches Screening. Dies kann gegebenenfalls zur Detektion auch subklinischer Infektionen führen, weshalb die Patienten nicht operiert werden und entsprechend nicht in die Statistik mit einfließen.

Auch Salam et al.<sup>72</sup> stellten einen Zusammenhang zwischen einer im Winter durchgeführten TCPC und einer erhöhten Morbidität und Dauer des Krankenhausaufenthaltes her. Die im Winter operierten Patienten zeigten in der Studie von Salam et al.<sup>72</sup> ein erhöhtes Risiko für einen verlängerten postoperativen Bedarf an Katecholaminen, akutes Nierenversagen und Infektionen, die antibiotisch behandelt werden mussten. Unsere Studie zeigte keine dieser Assoziationen.

Die von Salam et al.<sup>72</sup> durchgeführte Untersuchung umfasst einen Zeitraum von 5 Jahren von Juni 2006 bis November 2011 bei einer Patientenzahl von letztendlich 98 Patienten, die eine extrakardiale TCPC erhielten. Durch den relativ kurzen Zeitraum ist es unwahrscheinlich, dass veränderte Operations- und Hygienestandards die Analyse beeinflusst haben. Es ist davon auszugehen, dass die entsprechenden Standards im Laufe der Jahre gestiegen sind. Am ehesten vergleichbar ist unsere Analyse des Zeitraums 2006 - 2015. Hier könnten gestiegene Standards das Ergebnis unserer Studie entsprechend beeinflusst haben, wobei ein solch starker Einfluss innerhalb von 4 Jahren

eher unwahrscheinlich scheint. Zudem zeigten auch die Analysen des Zeitraums 1995 - 2005 und des Gesamtzeitraums 1995 - 2015 keine der genannten Assoziationen.

Die Studien, die eine Assoziation zwischen einer TCPC im Winter und einer erhöhten Morbidität festgestellt haben, wurden in den USA und in Großbritannien durchgeführt. Es wäre möglich, dass sich die unterschiedlichen Ergebnisse durch lokale Unterschiede in dem Vorkommen an Virusinfektionen oder anderen lokalen Einflussfaktoren erklären lassen.

Wie bereits erwähnt, ist die Höhe über dem Meeresspiegel ein möglicher Einflussfaktor auf den Fontan-Kreislauf. Bisherige Studien zu dem Einfluss von Höhenunterschieden legen einen Einfluss einer Höhe von über 1500m über dem Meeresspiegel auf den Langzeitverlauf nahe.<sup>59,60</sup> Höhenunterschiede könnten einen Erklärungsansatz für das Ergebnis unserer Studie bieten, das bisherigen Analysen entgegensteht. Salam et al.<sup>72</sup> führten ihre Untersuchung in London durch, ca. 35m über dem Meeresspiegel. Unsere Studie bezieht sich auf in Berlin operierte Patienten. Berlin liegt ca. 34m über dem Meeresspiegel, ist also nahezu identisch. Fedderly et al.<sup>66</sup> beziehen sich auf Milwaukee mit einer Höhe von ca. 188m über dem Meeresspiegel. Nicholas et al.<sup>71</sup> führten eine multizentrische Studie durch mit Krankenhäusern aus verschiedenen Staaten in Nordamerika und entsprechenden variierenden Höhenunterschieden, deren Effekte sich jedoch vermutlich ausgleichen. Hosseinpour et al.<sup>61</sup> schlossen aus ihrer multizentrischen Analyse auf einen Einfluss bereits geringer Höhenunterschiede auf den postoperativen Verlauf nach TCPC. Dahingegen ergab die Arbeit von Zhou et al.<sup>78</sup> keinen Einfluss sehr viel deutlicherer Höhenunterschiede. Eine positive Beeinflussung der Ergebnisse der vorliegenden Studie durch die relativ geringe Höhenlage des DHZB ist entsprechend diskutabel.

### **4.3. Präoperative Risikofaktoren**

Die vorliegende Studie umfasst Patienten im Alter von 1,4 bis 41,6 Jahren. Ursprünglich galt ein Alter von unter 4 Jahren als Risikofaktor für eine TCPC,<sup>79</sup> inzwischen konnte dies jedoch bei guten Ergebnisse auch bei jüngeren Patienten relativiert werden.<sup>37-40</sup> Dennoch bleibt Alter ein Einflussfaktor. Fedderly et al. fanden in ihrer Analyse des postoperativen Outcomes länger anhaltende Pleuraergüsse bei Patienten jünger als 4 Jahre.<sup>66</sup> Bei Patienten älter als 4 Jahre zum Zeitpunkt der Operation scheint die postoperative Belastungsfähigkeit höher zu liegen.<sup>80</sup> Die Durchführung einer TCPC im

Erwachsenenalter dagegen birgt das Risiko bereits jahrelang zyanotisch vorgeschädigter Organe, was beispielsweise zum fibrotischen Umbau des Myokards und einem Funktionsverlust des Ventrikels führen kann.<sup>81,82</sup> Ovroutski et al.<sup>46</sup> wiesen zudem einen Zusammenhang zwischen einer TCPC im Erwachsenenalter und einem erhöhten Risiko für postoperatives Nierenversagen nach.

Auch bestimmte Diagnosen sind mit einem erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen assoziiert.

Ist der Systemventrikel ein rechter Ventrikel, wird generell ein erhöhtes Risiko für einen komplizierten postoperativen Verlauf angenommen. Dieser Zusammenhang lässt sich durch die anatomische Auslegung des rechten Ventrikels auf das Niederdrucksystem des Lungenkreislaufs erklären. Entsprechend ist er schlechter als der linke Ventrikel geeignet den Systemkreislauf aufrecht zu erhalten, insbesondere bei nach TCPC erhöhter Nachlast.<sup>83</sup>

Dies lässt sich auch anhand der vorliegenden multivariaten Analyse nachvollziehen. Hier erreichte das Vorliegen eines rechten Systemventrikels statistische Signifikanz in der Analyse zur Intubationsdauer für den Zeitraum 1995 - 2015 und 1995 - 2005. Weitere Studien belegen eine Assoziation zu verlängerter Intubationszeit, Aszites, akutem Nierenversagen, postoperativem Bedarf an Katecholaminen, Bedarf an antipulmonalhypertensiver Medikation, Auftreten von supraventrikulären Tachyarrhythmien und der Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation.<sup>46,48</sup> Auch Salam et al. stießen auf eine Assoziation zwischen einem rechten Systemventrikel und einem verlängerten Krankenhausaufenthalt.<sup>72</sup> Die Diagnose eines hypoplastischen Linksherzsyndroms, welchem per definitionem ein rechter Systemventrikel zugrunde liegt, wird mit länger anhaltenden Pleuraergüssen und einem verlängerten Krankenhausaufenthalt in Verbindung gebracht.<sup>49,50</sup>

In der durchgeführten Analyse ließ sich eine Assoziation zwischen dem Vorliegen einer Heterotaxie und einer Verlängerung der Intubationsdauer und des Krankenhausaufenthaltes nachweisen. Bereits Ovroutski et al.<sup>46</sup> stellten fest, dass bei Vorliegen einer Heterotaxie postoperativ ein signifikant erhöhter Bedarf an Katecholaminen besteht und länger beatmet werden muss. Bei einer Heterotaxie liegen häufig noch weitere anatomische Malformationen vor, die die Pulmonalarterien, die Aorta, den venösen Abfluss, die AV-Klappen oder die Lokalisation des Sinusknotens betreffen und dementsprechend die Herzfunktion zusätzlich einschränken können.<sup>84,85</sup>

In der Vergleichsanalyse für den Zeitraum 2006 - 2015 fand sich ein Unterschied zwischen der Sommer- und der Wintergruppe in der Häufigkeit der Diagnose „andere komplexe Herzfehler“. Diese Kategorie umfasst Patienten, deren Anatomie nicht eindeutig einer der anderen Diagnosen zuzuordnen ist. In der multivariaten Analyse zeigte sich jedoch kein Einfluss dieses Parameters auf die Intubationsdauer und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes.

Ein im präoperativen Herzkatheter nachgewiesener erhöhter pulmonalarterieller Druck (PAD) bedeutet verschiedenen Studien zufolge ein erhöhtes Risiko für Tod und einen verlängerten stationären Aufenthalt nach TCPC.<sup>49,50,54</sup> Fedderly et al.<sup>66</sup> fanden eine Assoziation des präoperativen PAD zu verstärkten Pleuraergüssen. Diese Zusammenhänge erklären sich durch einen erschwerten passiven Blutfluss in die Lunge bei erhöhtem PAD. Bei zusätzlicher Steigerung des pulmonalarteriellen Drucks durch eine mögliche subklinische Atemwegsinfektion wäre für im Winter operierte Patienten ein entsprechend schlechteres Outcome zu erwarten. Jedoch unterschieden sich die im Herzkatheter gemessenen Drücke zwischen der Sommer- und Wintergruppe nicht signifikant und auch im postoperativen Verlauf gab es zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Auch die multivariate Analyse ließ nicht auf einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten PAD und einer verlängerten Intubationsdauer oder einem verlängerten stationären Aufenthalt schließen. Dies lässt sich vermutlich dadurch begründen, dass die entsprechenden Werte der in die Studie eingeschlossenen Patienten nahe an den Idealwerten lagen. Allerdings ist zu bedenken, dass diese Werte auf Messungen in einem präoperativ durchgeführten Herzkatheter beruhen und gegebenenfalls von den Werten zum Operationszeitpunkt abweichen können.

Eine präoperative Sauerstoffsättigung unter 75% gilt als Risikofaktor für einen erhöhten postoperativen Katecholaminbedarf und eine verlängerte Intubationszeit.<sup>46</sup> Da sowohl in der Sommer- als auch der Wintergruppe die präoperative Sauerstoffsättigung im Median bei über 80% lag, ist dieser Faktor für die vorliegende Fragestellung zu vernachlässigen.

#### **4.4. Intraoperative Daten**

Auch der OP-Verlauf hat Einfluss auf die postoperative Morbidität.

Wie beschrieben konnte in verschiedenen Studien eine verlängerte Bypass-Zeit mit einem erhöhten Risiko für anhaltende Pleuraergüsse, Dialyse, späterer Extubation,



verlängertem Aufenthalt auf der Intensivstation und einem längeren Krankenhausaufenthalt in Zusammenhang gebracht werden.<sup>46,50,52-54</sup>

In der Vergleichsanalyse für den Zeitraum 2006 - 2015 bestand ein signifikanter Unterschied zwischen der Sommer- und der Wintergruppe in der Bypass-Zeit, welche im Sommer im Median länger war als im Winter. In der multivariaten Analyse für diesen Zeitraum zeigte sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang mit der Dauer des Krankenhausaufenthaltes oder der Intubationsdauer. In den Zeiträumen 1995 - 2015 und 1995 - 2005 bestand dieser Unterschied nicht, jedoch ergaben die multivariaten Analysen eine statistische Signifikanz in der Analyse zur Dauer des stationären Aufenthaltes. In beiden Analysen wurde der Bypass-Zeit ein gering negativer Regressionskoeffizient zugeordnet, was bedeuten würde, dass eine verlängerte Bypass-Zeit die Dauer des stationären Aufenthaltes um ein geringes Maß verkürzen würde. Eventuell könnte eine bessere intraoperative Oxygenierung durch die Herzlungenmaschine einen positiven Einfluss auf den postoperativen Verlauf ausüben, dennoch widerspricht dieses Ergebnis bisherigen Veröffentlichungen.<sup>50,54</sup> Heutzutage wird eher die Durchführung einer TCPC ohne Einsatz der Herzlungenmaschine propagiert, mit positiven Einflüssen auf Beatmungsdauer, ITS-Aufenthalt und Dauer des stationären Aufenthaltes.<sup>86</sup>

Der Einsatz von Kardioplegie geht verschiedenen Studien zufolge ebenfalls mit einer erhöhten postoperativen Morbidität einher.<sup>46,53,55</sup> Eine Assoziation von Kardioplegie und verlängertem Krankenhausaufenthalt fand sich auch in der multivariaten Analyse für die Zeiträume 1995 - 2015 und 1995- 2005.

Für den Gesamtzeitraum und die Ära 2006 - 2015 ergaben die multivariaten Analysen zudem eine statistische Signifikanz für die Durchführung weiterer begleitender intrakardialer Chirurgie und einem verkürzten Krankenhausaufenthalt. Dieser Zusammenhang widerspricht klinischen Erfahrungen und logischen Überlegungen. Insbesondere da diese weitere intrakardiale Chirurgie beispielsweise Klappenrekonstruktionen betrifft, welche gegebenenfalls nur am stillstehenden Herzen, also unter Einsatz von Kardioplegie durchgeführt werden können. Für den Einsatz von Kardioplegie ließ sich statistisch ein verlängernder Einfluss auf den Krankenhausaufenthalt nachweisen. Möglicherweise überwog in der Statistik der Einfluss der Kardioplegie den Einfluss der Faktoren „weitere begleitende intrakardiale Chirurgie“ und „Bypass-Zeit“, weshalb diesen positive Regressionskoeffizienten zugeordnet wurden. Nichtsdestotrotz zeigte sich in keiner der durchgeführten Analysen eine Potenzierung dieser Faktoren durch den Operationszeitpunkt.

Eine Fenestration als Überlaufventil soll bei erhöhtem pulmonalem Widerstand den Fontankreislauf weiterhin aufrechterhalten. Bridges et al.<sup>87</sup> wiesen eine Assoziation zu einer geringeren Mortalität, weniger Pleuraergüssen und kürzeren Krankenhausaufenthalten nach. Die vorliegende multivariate Analyse für den Gesamtzeitraum und die Ära 2006 - 2015 wies hingegen auf einen nachteiligen Effekt einer Fenestration auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes hin. Auch Sasaki et al.<sup>88</sup> stießen auf diesen Zusammenhang und erklärten ihn mit der Durchführung einer Fenestration an Patienten mit einem per se höheren Risiko aufgrund ihrer Anatomie. Der Einfluss auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes ist also eher durch bereits im Vorhinein bestehende Risikokonstellationen als durch die Durchführung einer Fenestration bedingt. Auch am DHZB wurden die meisten Fenestrations an Patienten mit einem dominanten rechten Ventrikel vorgenommen. Dieser Faktor fiel zwar in der multivariaten Analyse nicht als eigenständiger Risikofaktor für einen verlängerten Krankenhausaufenthalt auf, jedoch lässt sich folgender Zusammenhang diskutieren: Da die Durchführung einer Fenestration auf der Einschätzung des Chirurgen beruht, erhalten die Patienten eine Fenestration, deren OP-Verlauf auf ein zusätzlich erhöhtes Risiko für einen erhöhten pulmonalen Widerstand und eine schlechtere Anpassung an eine Fontanzirkulation schließen lässt. Dies entspräche einer Risikogruppe innerhalb einer Risikogruppe, die sich jedoch durch die erhobenen Daten nicht abgrenzen lässt.

Eine Fenestration führt zur Durchmischung des sauerstoffangereicherten Blutes aus der Lunge mit dem sauerstoffarmen Blut aus der unteren Hohlvene. Patienten mit Fenestration weisen folglich postoperativ eine geringere arterielle Sauerstoffsättigung auf.<sup>89</sup> Die entsprechend geringere Sauerstoffversorgung der Organe könnte ebenfalls eine erschwerte Rekonvaleszenz und einen verlängerten Krankenhausaufenthalt bedingen.

Ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen nach TCPC im Winter werden meist mit einem erhöhten pulmonalen Gefäßdruck bei klinischen oder subklinischen Atemwegsinfektionen begründet.<sup>66,71,72</sup> Davon ausgehend, dass Fenestrations den postoperativen Verlauf nach TCPC positiv beeinflussen,<sup>20,89,90</sup> könnte eine erhöhte Anzahl an gesetzten Fenestrations im Winter die postoperativen Parameter der Sommer- und Winter-Gruppe angleichen. Jedoch war in der von uns durchgeführten Analyse der prozentuale Anteil an durchgeführten Fenestrations im Sommer um zwei Prozentpunkte höher als im Winter, was am ehesten ein besseres Outcome der Sommer-Gruppe bedingt hätte. Dies könnte die Unterschiede in der Intubationsdauer und der

anhaltenden Pleuraergüsse erklären, welche jedoch statistisch keine Signifikanz erreichten.

#### **4.5. Postoperative Daten**

Die Vergleichsanalysen der postoperativen Daten ergaben für keinen der untersuchten Zeiträume einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Sommer- und der Wintergruppe bezüglich Mortalität, schwerer Morbidität mit Notwendigkeit eines Fontan-Take-Downs oder einer mechanischen Kreislaufunterstützung oder bezüglich Intubationsdauer oder Dauer des stationären Aufenthaltes.

In allen Auswertungen waren die Intubationsdauer und die Dauer des stationären Aufenthaltes in der Winter-Gruppe geringfügig länger als in der Sommer-Gruppe. Ebenso trat im Winter eine Herzkreislaufinsuffizienz mit einem Katecholaminbedarf über 72 Stunden postoperativ etwas häufiger auf. Im Sommer wurden etwas mehr Patienten innerhalb der ersten 6 Stunden postoperativ extubiert. Diese Fast track extubation geht mit einer verbesserten Anpassung an die Fontan-Zirkulation und einem entsprechend kürzeren Krankenhausaufenthalt einher, ein Einfluss auf die oben genannten Ergebnisse ist entsprechend möglich.<sup>91,92</sup> Kintrup et al. fanden zudem eine Assoziation von Fast track extubation und geringerer Gabe von Antibiotika, was die etwas häufigere Notwendigkeit einer spezifischen Antibiose im Winter erklären könnte.<sup>92</sup> Ventilations-assoziierte Pneumonien stellen die häufigste nosokomiale Infektion nach Herzoperation dar,<sup>93</sup> ein Zusammenhang zwischen Intubationsdauer und dem Einsatz spezifischer Antibiose erscheint also wahrscheinlich. Generell kommen nur stabile Patienten für eine Fast track extubation infrage.<sup>91</sup> Aufgrund welcher Kriterien weniger Patienten im Winter diesem Regime zugeführt wurden und ob ein Zusammenhang zur Jahreszeit besteht, lässt sich aus den vorliegenden Daten jedoch nicht rückschließen. Eine prospektive Analyse könnte diese Frage klären.

Keiner der genannten Unterschiede erreichte statistische Signifikanz.

#### **4.6. Zusammenfassung**

Die durchgeführte retrospektive Analyse hinsichtlich saisonaler Unterschiede im postoperativen Outcome bei Fontan-Patienten umfasst 211 Patienten, die zwischen Januar 1995 und Dezember 2015 am Deutschen Herzzentrum Berlin eine TCPC

erhielten. Grundlegende Patientencharakteristiken, präoperative Risikofaktoren und intraoperative Daten wurden auf ihre Vergleichbarkeit untersucht und der Einfluss des Operationszeitpunktes auf den postoperativen Verlauf analysiert. Neben der Auswertung der Daten für den gesamten Zeitraum erfolgten separate Analysen der Zeiträume Januar 1995 bis Dezember 2005 und Januar 2006 bis Dezember 2015.

Die Frühmortalität, die Notwendigkeit eines Fontan-Take-Downs oder einer mechanischen Kreislaufunterstützung waren zwischen der im Sommer operierten Gruppe und der im Winter operierten in allen untersuchten Zeiträumen vergleichbar. Auch in der Analyse der Intubationsdauer und der Dauer des Krankenhausaufenthaltes zeigten sich keine statistisch relevanten Unterschiede.

Die multivariate Analyse unter Einschluss etablierter Risikoparameter erbrachte für keinen der untersuchten Zeiträume einen Zusammenhang zwischen der Durchführung einer TCPC in den Monaten November bis März und einem erhöhten Risiko für einen verlängerten stationären Aufenthalt oder eine verlängerte Intubationsdauer.

Die eingangs formulierte Fragestellung lässt sich anhand der untersuchten Daten folgendermaßen beantworten:

1. Eine im Winter durchgeführte TCPC korrelierte nicht mit einer signifikant erhöhten Mortalität.
2. Schwere Komplikationen, die einen Fontan-Take-Down oder eine mechanische Kreislaufunterstützung notwendig machten, traten im Winter nicht statistisch signifikant häufiger auf.
3. Die Intubationsdauer war bei im Winter operierten Patienten nicht signifikant verlängert.
4. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Dauer des stationären Aufenthaltes zwischen der Sommer- und der Winter-Gruppe.
5. Die multivariate Analyse unter Einschluss etablierter Risikofaktoren erbrachte für den Operationszeitpunkt keinen statistisch relevanten Einfluss auf die Dauer des stationären Aufenthaltes oder die Intubationsdauer.

#### **4.7. Ausblick**

Die totale cavopulmonale Anastomose ist heutzutage eine der am häufigsten durchgeführten Operationen bei angeborenen Herzfehlern und eine wachsende Zahl an Patienten werden dieser zugeführt.<sup>94,95</sup> Entsprechend ist eine möglichst ganzjährige

Planung zur Durchführung von TCPCs von Interesse, wobei jedoch oberstes Ziel das Vermeiden von frühpostoperativen Komplikationen sein muss. Es gilt Patienten stringent zu selektieren und in unklaren Fällen die Operation zu verschieben.

Die vorliegende Analyse ergab keinen signifikanten Einfluss des Operationszeitpunktes, damit steht sie jedoch im Kontrast mit bisherigen Studien, die eine erhöhte postoperative Morbidität und Mortalität im Winter beschreiben und von einem Zusammenhang zu einem erhöhten Auftreten viraler Atemwegsinfektionen ausgehen.<sup>66,71,72</sup>

Auch am DHZB werden keine Patienten mit Hinweisen auf eine Infektion operiert.

Patienten werden anhand einer präoperativen Blutentnahme, der Erhebung eines klinischen Status und eines Röntgen-Thorax auf ihre Infektionsfreiheit hin untersucht. Die Patientenselektion am DHZB scheint ausreichend gut durchgeführt zu werden, darauf deuten zum einen die geringere Anzahl an im Winter operierten Patienten und zum anderen der zwischen den Jahreszeiten vergleichbare postoperative Verlauf hin.

Um die Patientenselektion für eine TCPC auch im Winter noch sicherer zu machen, wären standardisierte Selektionskriterien wünschenswert. Eine Analyse der Selektionskriterien verschiedener Zentren und dem frühpostoperativen Verlauf nach TCPC wäre in diesem Zusammenhang von Interesse.

Eine größtmögliche Objektivierung gelingt mithilfe von Laborparametern. Hier wäre eine Analyse zur Aussagekraft verschiedener laborchemischer Parameter bezüglich viraler, subklinischer Infektionen wünschenswert. Etablierte Infektionsparameter wie C-reaktives Protein (CrP), Procalcitonin und Veränderungen des Blutbildes werden primär in der Diagnostik klinisch apparenter Infekte eingesetzt und sind für bakterielle Infektionen sensitiver als für Virusinfektionen.<sup>96</sup> In einer Studie von Srugo et al. konnte ein sensitives Erkennen viraler Infektionen durch eine Untersuchung auf Tumornekrosefaktor-verwandter Apoptose-induzierender Ligand (TRAIL) nachgewiesen werden.<sup>97</sup> Wie sensitiv TRAIL gegenüber subklinischen Infektionen ist und ob er sich als Kriterium zur Patientenselektion vor TCPC eignet, bleibt zu erforschen.

## **5. Quellenverzeichnis**

1. Lindinger A, Schwedler G, Hense HW. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klinische Padiatrie* 2010;222:321-6.
2. Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, Sax U, Olchvary J, Peters B, Bauer U, Hense HW. Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany : a study of the Competence Network for Congenital Heart Defects. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2011;100:1111-7.
3. Frescura C, Thiene G. The new concept of univentricular heart. *Frontiers in pediatrics* 2014;2:62.
4. Anderson RH, Ho SY. Which hearts are unsuitable for biventricular correction? *The Annals of thoracic surgery* 1998;66:621-6.
5. Robicsek F, Watts LT. A prelude to Fontan. *Pediatric cardiology* 2007;28:422-5.
6. Carlon CA, Mondini PG, De Marchi R. Surgical treatment of some cardiovascular diseases. *The Journal of the International College of Surgeons* 1951;16:1-11.
7. 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]. *Eksperimental'naia khirurgiia* 1956;1:3-12.
8. Glenn WW. Circulatory bypass of the right side of the heart. IV. Shunt between superior vena cava and distal right pulmonary artery; report of clinical application. *The New England journal of medicine* 1958;259:117-20.
9. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971;26:240-8.

10. Jaquiss R, Imamura M. Single ventricle physiology: surgical options, indications and outcomes. *Current opinion in cardiology* 2009;24:113-8.
11. Haworth SG, Hislop AA. Adaptation of the pulmonary circulation to extra-uterine life in the pig and its relevance to the human infant. *Cardiovascular research* 1981;15:108-19.
12. Norwood WI, Lang P, Hansen DD. Physiologic repair of aortic atresia-hypoplastic left heart syndrome. *The New England journal of medicine* 1983;308:23-6.
13. Kishimoto H, Kawahira Y, Kawata H, Miura T, Iwai S, Mori T. The modified Norwood palliation on a beating heart. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1999;118:1130-2.
14. Alsoufi B, Bennetts J, Verma S, Caldarone CA. New developments in the treatment of hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics* 2007;119:109-17.
15. Norwood WI, Jacobs ML. Fontan's procedure in two stages. *American journal of surgery* 1993;166:548-51.
16. Bridges ND, Jonas RA, Mayer JE, Flanagan MF, Keane JF, Castaneda AR. Bidirectional cavopulmonary anastomosis as interim palliation for high-risk Fontan candidates. Early results. *Circulation* 1990;82:lv170-6.
17. Chang AC, Hanley FL, Wernovsky G, Rosenfeld HM, Wessel DL, Jonas RA, Mayer JE, Jr., Lock JE, Castaneda AR. Early bidirectional cavopulmonary shunt in young infants. Postoperative course and early results. *Circulation* 1993;88:li149-58.
18. Azzolina G, Eufate S, Pensa P. Tricuspid atresia: experience in surgical management with a modified cavopulmonary anastomosis. *Thorax* 1972;27:111-5.
19. Marcelletti C, Corno A, Giannico S, Marino B. Inferior vena cava-pulmonary artery extracardiac conduit. A new form of right heart bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1990;100:228-32.

20. Bridges ND, Castaneda AR. The fenestrated Fontan procedure. *Herz* 1992;17:242-5.
21. Imielski BR, Woods RK, Mussatto KA, Cao Y, Simpson PM, Tweddell JS. Fontan Fenestration Closure and Event-Free Survival. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2013;145:183-7.
22. 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.
23. Petrossian E, Reddy VM, Collins KK, Culbertson CB, MacDonald MJ, Lamberti JJ, Reinhartz O, Mainwaring RD, Francis PD, Malhotra SP, Gremmels DB, Suleman S, Hanley FL. The extracardiac conduit Fontan operation using minimal approach extracorporeal circulation: early and midterm outcomes. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2006;132:1054-63.
24. Gandhi SK, Bromberg BI, Schuessler RB, Turken BJ, Boineau JP, Cox JL, Huddleston CB. Characterization and surgical ablation of atrial flutter after the classic Fontan repair. *The Annals of thoracic surgery* 1996;61:1666-78; discussion 78-9.
25. Stephenson EA, Lu M, Berul CI, Etheridge SP, Idriss SF, Margossian R, Reed JH, Prakash A, Sleeper LA, Vetter VL, Blaufox AD. Arrhythmias in a contemporary fontan cohort: prevalence and clinical associations in a multicenter cross-sectional study. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;56:890-6.
26. Jolley M, Colan SD, Rhodes J, DiNardo J. Fontan physiology revisited. *Anesthesia and analgesia* 2015;121:172-82.
27. Paridon SM, Mitchell PD, Colan SD, Williams RV, Blaufox A, Li JS, Margossian R, Mital S, Russell J, Rhodes J. A cross-sectional study of exercise performance during the first 2 decades of life after the Fontan operation. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;52:99-107.



28. 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.
29. Goldberg DJ, French B, McBride MG, Marino BS, Mirarchi N, Hanna BD, Wernovsky G, Paridon SM, Rychik J. Impact of oral sildenafil on exercise performance in children and young adults after the fontan operation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Circulation* 2011;123:1185-93.
30. Morchi GS, Ivy DD, Duster MC, Claussen L, Chan KC, Kay J. Sildenafil Increases Systemic Saturation and Reduces Pulmonary Artery Pressure in Patients with Failing Fontan Physiology. *Congenital heart disease* 2009;4:107-11.
31. Latus H, Gerstner B, Kerst G, Moysich A, Gummel K, Apitz C, Bauer J, Schranz D. Effect of Inhaled Nitric Oxide on Blood Flow Dynamics in Patients After the Fontan Procedure Using Cardiovascular Magnetic Resonance Flow Measurements. *Pediatric cardiology* 2016;37:504-11.
32. Yoshimura N, Yamaguchi M, Oka S, Yoshida M, Murakami H, Kagawa T, Suzuki T. Inhaled nitric oxide therapy after Fontan-type operations. *Surgery today* 2005;35:31-5.
33. Rhodes J, Ubeda-Tikkanen A, Clair M, Fernandes SM, Graham DA, Milliren CE, Daly KP, Mullen MP, Landzberg MJ. Effect of inhaled iloprost on the exercise function of Fontan patients: a demonstration of concept. *International journal of cardiology* 2013;168:2435-40.
34. McRae ME. Long-term issues after the Fontan procedure. *AACN advanced critical care* 2013;24:264-82; quiz 83-4.
35. Choussat A FF, Besse P, Vallot F, Chauve A, Bricaud H. Selection criteria for Fontan's procedure. Andersson RS, EA, ed *Paediatric Cardiology* 1977:559-66.
36. Hosein RB, Clarke AJ, McGuirk SP, Griselli M, Stumper O, De Giovanni JV, Barron DJ, Brawn WJ. Factors influencing early and late outcome following the Fontan procedure

in the current era. The 'Two Commandments'? *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2007;31:344-52; discussion 53.

37. Weber HS, Gleason MM, Myers JL, Waldhausen JA, Cyran SE, Baylen BG. The Fontan operation in infants less than 2 years of age. *Journal of the American College of Cardiology* 1992;19:828-33.

38. Kirklin JK, Blackstone EH, Kirklin JW, Pacifico AD, Barger LM, Jr. The Fontan operation. Ventricular hypertrophy, age, and date of operation as risk factors. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1986;92:1049-64.

39. Ovroutski S, Ewert P, Alexi-Meskishvili V, Stiller B, Nurnberg JH, Abdul-Khaliq H, Hetzer R, Lange PE. Comparison of somatic development and status of conduit after extracardiac Fontan operation in young and older children. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2004;26:1073-9.

40. Pizarro C, Mroczek T, Gidding SS, Murphy JD, Norwood WI. Fontan completion in infants. *The Annals of thoracic surgery* 2006;81:2243-8; discussion 8-9.

41. Schmitt B, Steendijk P, Ovroutski S, Lunze K, Rahmanzadeh P, Maarouf N, Ewert P, Berger F, Kuehne T. 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.

42. Nakata S, Imai Y, Takanashi Y, Kurosawa H, Tezuka K, Nakazawa M, Ando M, Takao A. A new method for the quantitative standardization of cross-sectional areas of the pulmonary arteries in congenital heart diseases with decreased pulmonary blood flow. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1984;88:610-9.

43. Ovroutski S, Alexi-Meskishvili V. Does the Nakata index predict outcome after Fontan operation? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2008;33:951-.

44. Reddy VM, McElhinney DB, Moore P, Petrossian E, Hanley FL. Pulmonary artery growth after bidirectional cavopulmonary shunt: is there a cause for concern? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1996;112:1180-90; discussion 90-2.
45. Alexi-Meskishvili V, Ovroutski S, Dahnert I, Lange PE, Hetzer R. Early experience with extracardiac Fontan operation. *The Annals of thoracic surgery* 2001;71:71-6; discussion 6-7.
46. Ovroutski S, Sohn C, Barikbin P, Miera O, Alexi-Meskishvili V, Hubler M, Ewert P, Hetzer R, Berger F. Analysis of the risk factors for early failure after extracardiac Fontan operation. *The Annals of thoracic surgery* 2013;95:1409-16.
47. Anagnostopoulos PV, Pearl JM, Octave C, Cohen M, Gruessner A, Wintering E, Teodori MF. 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.
48. Nordmeyer S, Rohder M, Nordmeyer J, Miera O, Peters B, Cho MY, Photiadis J, Berger F, Ovroutski S. Systemic right ventricular morphology in the early postoperative course after extracardiac Fontan operation: is there still a need for special care? *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2016.
49. Gaynor JW, Bridges ND, Cohen MI, Mahle WT, Decampoli WM, Steven JM, Nicolson SC, Spray TL. Predictors of outcome after the Fontan operation: is hypoplastic left heart syndrome still a risk factor? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2002;123:237-45.
50. Rogers LS, Glatz AC, Ravishankar C, Spray TL, Nicolson SC, Rychik J, Rush CH, Gaynor JW, Goldberg DJ. 18 years of the Fontan operation at a single institution: results from 771 consecutive patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;60:1018-25.

51. Deal BJ. Late arrhythmias following fontan surgery. World journal for pediatric & congenital heart surgery 2012;3:194-200.
52. Gupta A, Daggett C, Behera S, Ferraro M, Wells W, Starnes V. Risk factors for persistent pleural effusions after the extracardiac Fontan procedure. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 2004;127:1664-9.
53. Mosca RS, Kulik TJ, Goldberg CS, Vermilion RP, Charpie JR, Crowley DC, Bove EL. Early results of the fontan procedure in one hundred consecutive patients with hypoplastic left heart syndrome. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 2000;119:1110-8.
54. Salvin JW, Scheurer MA, Laussen PC, Mayer JE, Jr., Del Nido PJ, Pigula FA, Bacha EA, Thiagarajan RR. Factors associated with prolonged recovery after the fontan operation. Circulation 2008;118:S171-6.
55. Tweddell JS, Nersesian M, Mussatto KA, Nugent M, Simpson P, Mitchell ME, Ghanayem NS, Pelech AN, Marla R, Hoffman GM. Fontan palliation in the modern era: factors impacting mortality and morbidity. The Annals of thoracic surgery 2009;88:1291-9.
56. Morales DL, Carberry KE, Heinle JS, McKenzie ED, Fraser CD, Jr., Diaz LK. Extubation in the operating room after Fontan's procedure: effect on practice and outcomes. The Annals of thoracic surgery 2008;86:576-81; discussion 81-2.
57. Cruz-Jibaja J, Banchemo N, Sime F, Penalzoza D, Gamboa R, Marticorena E. CORRELATION BETWEEN PULMONARY ARTERY PRESSURE AND LEVEL OF ALTITUDE. Diseases of the chest 1964;46:446-51.
58. Mc GJ, Westcott RN, Fowler NO. Anoxia and human pulmonary vascular resistance. Transactions of the Association of American Physicians 1951;64:404-19.

59. Johnson JT, Lindsay I, Day RW, Van Dorn CS, Hoffman J, Everitt MD, Yetman AT. Living at altitude adversely affects survival among patients with a Fontan procedure. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;61:1283-9.
60. Day RW, Orsmond GS, Sturtevant JE, Hawkins JA, Doty DB, McGough EC. Early and intermediate results of the Fontan procedure at moderately high altitude. *The Annals of thoracic surgery* 1994;57:170-6.
61. Hosseinpour AR, Sudarshan C, Davies P, Nashef SA, Barron DJ, Brawn WJ. The impact of altitude on early outcome following the Fontan operation. *Journal of cardiothoracic surgery* 2006;1:31.
62. Sreeram N, Watson JG, Hunter S. Cardiovascular effects of acute bronchiolitis. *Acta paediatrica Scandinavica* 1991;80:133-6.
63. de Zegher F, De Boeck K, Devlieger H, van der Voort E, Elzenga NJ. Respiratory syncytial virus infection in infants with unequal pulmonary perfusion. *The New England journal of medicine* 1991;324:1066-7.
64. Khongphatthanayothin A, Wong PC, Samara Y, Newth CJ, Wells WJ, Starnes VA, Chang AC. Impact of respiratory syncytial virus infection on surgery for congenital heart disease: postoperative course and outcome. *Critical care medicine* 1999;27:1974-81.
65. Malviya S, Voepel-Lewis T, Siewert M, Pandit UA, Riegger LQ, Tait AR. Risk factors for adverse postoperative outcomes in children presenting for cardiac surgery with upper respiratory tract infections. *Anesthesiology* 2003;98:628-32.
66. Fedderly RT, Whitstone BN, Frisbee SJ, Tweddell JS, Litwin SB. Factors related to pleural effusions after Fontan procedure in the era of fenestration. *Circulation* 2001;104:1148-51.
67. Haynes AK, Prill MM, Iwane MK, Gerber SI. Respiratory syncytial virus--United States, July 2012-June 2014. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2014;63:1133-6.

68. Friedman D, Fryzek J, Jiang X, Bloomfield A, Ambrose CS, Wong PC. Respiratory syncytial virus hospitalization risk in the second year of life by specific congenital heart disease diagnoses. *PloS one* 2017;12:e0172512.
69. Law BJ, Carbonell-Estrany X, Simoes EA. An update on respiratory syncytial virus epidemiology: a developed country perspective. *Respiratory medicine* 2002;96 Suppl B:S1-7.
70. Sommer C, Resch B, Simoes EA. Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *The open microbiology journal* 2011;5:144-54.
71. Nicolas RT, Hills C, Moller JH, Huddleston CB, Johnson MC. Early outcome after Glenn shunt and Fontan palliation and the impact of operation during viral respiratory season: analysis of a 19-year multi-institutional experience. *The Annals of thoracic surgery* 2005;79:613-7; discussion 7.
72. Salam S, Dominguez T, Tsang V, Giardini A. Longer hospital stay after Fontan completion in the November to March period. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2015;47:262-8.
73. Spaeder MC, Fackler JC. Time series model to predict burden of viral respiratory illness on a pediatric intensive care unit. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making* 2011;31:494-9.
74. Alexi-Meskishvili V, Ovroutski S, Ewert P, Dahnert I, Berger F, Lange PE, Hetzer R. Optimal conduit size for extracardiac Fontan operation. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2000;18:690-5.
75. Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten gramnegativen Stäbchen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2012;55:1311-54.

76. S2k Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Univentrikuläres Herz im Kindes- und Jugendalter. AWMF online - Das Portal der wissenschaftlichen Medizin, 2013. (Accessed 15.06.2018, 2018, at [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/023-039l\\_S2k\\_Univentrikul%C3%A4res\\_Herz\\_Kinder\\_Jugendliche\\_2014-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-039l_S2k_Univentrikul%C3%A4res_Herz_Kinder_Jugendliche_2014-06.pdf).)
77. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, Jr., Connor EM, Sondheimer HM. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *The Journal of pediatrics* 2003;143:532-40.
78. Zhou Z, Malhotra SP, Yu X, Rutledge J, Rebeyka IM, Ross DB, Rausch C, Gu H, McCrindle B, Lacour-Gayet F, Ivy D, Li J. Moderate altitude is not associated with adverse postoperative outcomes for patients undergoing bidirectional cavopulmonary anastomosis and Fontan operation: a comparative study among Denver, Edmonton, and Toronto. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2013;146:1165-71.
79. Stern HJ. Fontan "Ten Commandments" revisited and revised. *Pediatric cardiology* 2010;31:1131-4.
80. Bolin EH, Maskatia SA, Tate AL, Petit CJ. Older Age at Completion of Fontan Procedure Is Associated with Improved Percentage of Predicted Maximum Oxygen Uptake. *Texas Heart Institute journal* 2015;42:333-40.
81. Cleuziou J, Schreiber C, Cornelsen JK, Horer J, Eicken A, Lange R. Bidirectional cavopulmonary connection without additional pulmonary blood flow in patients below the age of 6 months. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2008;34:556-61; discussion 61-2.
82. Ono M, Burri M, Cleuziou J, Pabst von Ohain J, Beran E, Strbad M, Hager A, Horer J, Schreiber C, Lange R. Impact of early Fontan completion on postoperative outcomes in patients with a functional single ventricle. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2017;51:995-1002.

83. Lopez L, Cohen MS, Anderson RH, Redington AN, Nykanen DG, Penny DJ, Deanfield JE, Eidem BW. Unnatural history of the right ventricle in patients with congenitally malformed hearts. *Cardiology in the young* 2010;20 Suppl 3:107-12.
84. Serraf A, Bensari N, Houyel L, Capderou A, Roussin R, Leuret E, Ly M, Belli E. Surgical management of congenital heart defects associated with heterotaxy syndrome. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2010;38:721-7.
85. Jacobs ML. Complications associated with heterotaxy syndrome in Fontan patients. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery Pediatric cardiac surgery annual* 2002;5:25-35.
86. Ovroutski S, Sohn C, Miera O, Peters B, Alexi-Meskishvili V, Hetzer R, Berger F, Hubler M. 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.
87. Bridges ND, Mayer JE, Jr., Lock JE, Jonas RA, Hanley FL, Keane JF, Perry SB, Castaneda AR. Effect of baffle fenestration on outcome of the modified Fontan operation. *Circulation* 1992;86:1762-9.
88. Sasaki J, Dykes JC, Sosa LJ, Salvaggio JL, Tablante MD, Ojito J, Khan DM, Hannan RL, Rossi AF, Burke RP, Wernovsky G. Risk Factors for Longer Hospital Stay Following the Fontan Operation. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2016;17:411-9.
89. Fan F, Liu Z, Li S, Yi T, Yan J, Yan F, Wang X, Wang Q. Effect of Fenestration on Early Postoperative Outcome in Extracardiac Fontan Patients with Different Risk Levels. *Pediatric cardiology* 2017;38:643-9.



90. Airan B, Sharma R, Choudhary SK, Mohanty SR, Bhan A, Chowdhari UK, Juneja R, Kothari SS, Saxena A, Venugopal P. Univentricular repair: is routine fenestration justified? *The Annals of thoracic surgery* 2000;69:1900-6.
91. Ovroutski S, Kramer P, Nordmeyer S, Cho MY, Redlin M, Miera O, Photiadis J, Berger F. Early extubation is associated with improved early outcome after extracardiac total cavopulmonary connection independently of duration of cardiopulmonary bypass. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2018;54:953-8.
92. Kintrup S, Malec E, Kiski D, Schmidt C, Brunen A, Kleineruschkamp F, Kehl HG, Januszewska K. Extubation in the Operating Room After Fontan Procedure: Does It Make a Difference? *Pediatric cardiology* 2019;40:468-76.
93. He S, Chen B, Li W, Yan J, Chen L, Wang X, Xiao Y. Ventilator-associated pneumonia after cardiac surgery: a meta-analysis and systematic review. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2014;148:3148-55.e1-5.
94. Beckmann A, Funkat AK, Lewandowski J, Frie M, Ernst M, Hekmat K, Schiller W, Gummert JF, Cremer JT. Cardiac Surgery in Germany during 2014: A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 2015;63:e1.
95. STS Congenital Heart Surgery Executive Summary Children. (Accessed 07.05.2019, 2019, at [https://www.sts.org/sites/default/files/documents/Fall2018Congenital-STSExecSummary\\_Children.pdf](https://www.sts.org/sites/default/files/documents/Fall2018Congenital-STSExecSummary_Children.pdf).)
96. Trautmann M, Zimmerli W. KAPITEL A7 - Allgemeine Symptome, klinische Befunde und Laborparameter bei Infektionen. In: Marre R, Mertens T, Trautmann M, et al., eds. *Klinische Infektiologie (Zweite Ausgabe)*. Munich: Urban & Fischer; 2008:201-9.
97. Srugo I, Klein A, Stein M, Golan-Shany O, Kerem N, Chistyakov I, Genizi J, Glazer O, Yaniv L, German A, Miron D, Shachor-Meyouhas Y, Bamberger E, Oved K, Gottlieb

## Quellenverzeichnis

TM, Navon R, Paz M, Etshtein L, Boico O, Kronenfeld G, Eden E, Cohen R, Chappuy H, Angoulvant F, Lacroix L, Gervaix A. Validation of a Novel Assay to Distinguish Bacterial and Viral Infections. *Pediatrics* 2017;140.

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Sabeth Krettek, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Saisonale Unterschiede im frühpostoperativen Verlauf nach Fontan-Operation - Hat eine Operation in den Wintermonaten ein erhöhtes Risiko für Komplikationen?“ 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/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

## **Lebenslauf**

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

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

## **Danksagung**

Zuallererst möchte ich Herrn PD Dr. med. Stanislav Ovroutski für die Überlassung des Dissertationsthemas und die exzellente Betreuung danken.

Auch Frau Dr. med. Sarah Nordmeyer gilt mein Dank für Ihre stete Ansprechbarkeit und die große Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Weiterhin danke ich dem gesamten Team der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie des Deutschen Herzzentrums Berlin für die vielfältigen, klinisch praktischen Einblicke, die mir ermöglicht wurden.

Besonders bedanke ich mich bei meinen Eltern und meiner Familie für ihre Unterstützung und den festen Glauben an mich während meines Studiums, der Vollendung dieser Arbeit und darüber hinaus.

Meinen Freunden danke ich ebenfalls für den Rückhalt, den sie mir geben und ihr offenes Ohr in allen Lebenslagen.

Und nicht zuletzt möchte ich Philipp danken, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite steht.