

Aus der Klinik für Angeborene Herzfehler – Kinderkardiologie
des Deutschen Herzzentrums der Charité

DISSERTATION

Untersuchung des Einflusses von Risikofaktoren auf die
Langzeitmortalität bei Patient:innen nach Fontan-Operation:
eine longitudinale Analyse

Investigation of the influence of risk factors on the long-term
mortality of patients after Fontan procedure: a longitudinal
analysis

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lisa-Maria Köhler

Datum der Promotion: 28.02.2025

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Abstrakt	8
Abstract	9
1 Einleitung	10
1.1 Funktionell univentrikuläre Herzen	10
1.2 Fontan-Operation	11
1.2.1 Entwicklung	11
1.2.2 Durchführung.....	12
1.2.3 Fontan-Modifikationen.....	14
1.2.4 Langzeitkomplikationen des Fontan-Kreislaufes	15
1.3 Risikofaktoren der Langzeitmortalität	17
1.4 Etablierung eines Risikoscores	18
1.5 Fragestellung	19
2 Methodik	20
2.1 Studiendesign	20
2.2 Datengrundlage	20
2.3 Vergleichsgruppen.....	22
2.4 Datenerfassung aus den Patient:innenakten	23
2.5 Statistische Analyse	23
3 Ergebnisse	25
3.1 Charakteristika von Patient:innen mFF und oFF	25
3.2 Analyse des zeitlichen Verlaufs	31
3.3 Ereigniszeitanalyse (Kaplan-Meier-Verläufe)	35
4 Diskussion	40
4.1 Definition <i>Fontan Failure</i>	41
4.2 Ergebnisse zu potenziellen Risikofaktoren.....	42
4.2.1 Fontan-Operation und Hämodynamik	42
4.2.2 Kardio-pulmonale Belastbarkeit.....	48
4.2.3 Blutlaborwerte.....	51
4.2.4 Extrakardiale Komorbiditäten und Komplikationen	53
4.3 <i>Fontan Failure Score</i>	54

4.4 Klinische Relevanz	56
4.5 Limitation.....	57
5 Zusammenfassung und Ausblick.....	58
Eidesstattliche Versicherung	68
Lebenslauf	69
Danksagung	71
Bescheinigung des akkreditierten Statistikers	72

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Modifizierte Norwood-I-Operation mit Blalock-Taussig *Shunt*

Abbildung 2: Bidirektionale Glenn-Prozedur

Abbildung 3: TCPC in verschiedenen Varianten

Abbildung 4: LOWESS-Kurve für die Sauerstoffsättigung in Ruhe in Prozent über die Fontan-Dauer

Abbildung 5: LOWESS-Kurve für die maximale Sauerstoffaufnahme bezogen auf den alters-, geschlechts- und gewichtsspezifischen Normalbefund in Prozent über die Fontan-Dauer

Abbildung 6: LOWESS-Kurve für die maximale Herzfrequenz in Ruhe über die Fontan-Dauer

Abbildung 7: LOWESS-Kurve für den enddiastolischen Ventrikeldruck über die Fontan-Dauer

Abbildung 8: LOWESS-Kurve für die Gamma-Glutamyltransferase über die Fontan-Dauer

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für die Stärke der Einschränkung der systolischen Ventrikelfunktion über die Fontan-Dauer

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für die prozentuale Sauerstoffsättigung im Ruhezustand über die Fontan-Dauer

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten kardialer Dekompensationen über die Fontan-Dauer

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für die verschiedenen Arten der Fontan-Modifikation über die Fontan-Dauer

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Langzeitmortalität nach Fontan-Operation nach Alsaied *et al.*

Tabelle 2: Auflistung der aus den Patient:innenakten extrahierten Parameter

Tabelle 3: Charakteristika der Patient:innen oFF und mFF (kategoriale Variablen)

Tabelle 4: Charakteristika der Patient:innen oFF und mFF (kontinuierliche Variablen)

Tabelle 5: Mediane Überlebenszeit bei verschiedenen Ausprägungen der Variablen

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	eng.: <i>angiotensin-converting-enzyme</i> (Angiotensin-Konversionsenzym)
APC	eng.: <i>atriopulmonary Connection</i> (atriopulmonale Konnektion)
AV	Atrioventrikular
AVI	Atrioventrikularklappeninsuffizienz
AVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt
Björk	Björk-Modifikation
BNP	eng.: <i>Brain Natriuretic Peptide</i>
bpm	eng.: <i>beats per minute</i> (Schläge pro Minute)
ccTGA	Kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien
DHZC	Deutsches Herzzentrum der Charité (vormals: Deutsches Herzzentrum Berlin)
DILV	eng.: <i>double-inlet-left-ventricle</i> (doppelter-Einlass-linker-Ventrikel)
DORV	eng.: <i>double-outlet-right-ventricle</i> (doppelter-Auslass-rechter-Ventrikel)
ECC	Extrakardiales <i>Conduit</i>
EF	Ejektionsfraktion
FALD	eng.: <i>fontan associated liver disease</i> (Fontan-assoziierte Lebererkrankung)
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HLHC	Hypoplastischer Linksherzkomplex
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
HR	eng.: <i>Heart Rate</i> (Herzfrequenz)
HRR	eng.: <i>Heart Rate Reserve</i> (Herzfrequenzreserve)
ICC	Intrakardiales <i>Conduit</i>
IQR	eng.: <i>Interquartilrange</i> (Interquartilsabstand)
LTFO	Intraatrialer lateraler Tunnel

mFF	Mit <i>Fontan Failure</i>
n	Anzahl der Teilnehmenden
N	Anzahl der Teilnehmenden (Gesamt)
NT-proBNP	N-terminales pro- <i>Brain Natriuretic Peptide</i>
NYHA	eng.: <i>New York Heart Association</i>
oFF	Ohne <i>Fontan Failure</i>
PAIVS	Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum
PB	Plastische Bronchitis
PLE	eng.: <i>Protein losing enteropathy</i> (Eiweißverlustenteropathie)
Q1	Unteres (25 %) Quartil
Q3	Oberes (75 %) Quartil
RDW	eng.: <i>red cell distribution width</i>
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
TA	Trikuspidalatresie
Tab.	Tabelle
TCPC	eng.: <i>total cavopulmonary Connection</i> (totale cavopulmonale Konnektion)
TGA	Transposition der großen Arterien
uAVSD	Unbalancierter atrioventrikulärer Septumdefekt
VO ₂ max	Maximale Sauerstoffaufnahme
%VO ₂ max	Maximale Sauerstoffaufnahme bezogen auf den alters-, geschlechts- und gewichtsspezifischen Normalbefund

Abstrakt

Hintergrund: Die Forschung beschäftigt sich bereits mit der Identifizierung von Risikofaktoren nach einer Fontan-Operation. Dabei sind Analysen zu Veränderungen der Variablen im Langzeitverlauf rar. Um rechtzeitig intervenieren zu können und somit die Prognose der Fontan-Patient:innen zu verbessern, müssen Risikofaktoren und ihr Einfluss auf den Langzeitverlauf jedoch besser verstanden werden. Daher liefern longitudinale Ansätze wichtige neue Impulse in diesem Bereich.

Methode: In dieser retrospektiven, unizentrischen Studie wird eine longitudinale Analyse sowie eine Ereigniszeitanalyse mittels der Daten aus 230 Patient:innenakten durchgeführt. Es werden klinische, hämodynamische und laborchemische Variablen zwischen Patient:innen mit ($n = 48$) und ohne ($n = 182$) *Fontan Failure* verglichen.

Ergebnisse: Für einen Großteil der Parameter lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen finden. Dennoch zeigt sich, dass Patient:innen mit *Fontan Failure* zumeist konstant schlechtere Werte aufweisen. Das NYHA-Stadium, die Art der Fontan-Modifikation und des Systemventrikels, die Stärke der Einschränkung der systolischen Ventrikelfunktion und der Atrioventrikularklappeninsuffizienz, die Sauerstoffsättigung in Ruhe und das Vorliegen einer Plastischen Bronchitis, Eiweißverlustenteropathie oder kardialen Dekompensationen limitieren das ereignisfreie Überleben signifikant.

Schluss: Es wird gezeigt, welche Parameter sich auf den Langzeitverlauf nach Fontan-Operation auswirken und wie sich die Variablen verändern. Somit kann die Relevanz der Risikofaktoren besser abgeschätzt werden, was für die Entwicklung eines klinisch relevanten Risikoscores von Bedeutung ist.

Abstract

Objective: Research is already focusing on the identification of risk factors following Fontan surgery. However, analyses of changes in variables over the long term are rare. To improve the prognosis by timely interventions, risk factors and their impact on the long-term course need to be better understood. Longitudinal approaches therefore provide important new impetus in this area.

Method: This is a retrospective, unicentric study with a longitudinal analysis and a survival analysis based on 230 patient records. The clinical, hemodynamic and laboratory variables were compared between patients with ($n = 48$) and without ($n = 182$) Fontan Failure.

Results: No significant differences between the two groups were identified for most parameters. However, the analysis revealed that most clinical parameters were worse in patients with a Fontan failure. The NYHA-Stadium, the type of Fontan modification and the systemic ventricle, impairment of systolic ventricular and atrioventricular function, the oxygen saturation at rest as well as the presence of a Plastic Bronchitis, a protein losing enteropathy or cardiac decompensations limit the event-free survival rate significantly.

Conclusion: This study shows the impact and the long-term changes of different parameters after Fontan surgery. Thus, the relevance of the risk factors can be better estimated, which is important for the development of a clinically relevant risk score.

1 Einleitung

1.1 Funktionell univentrikuläre Herzen

Im Jahr 2022 sind in Deutschland 738.819 Kinder zur Welt gekommen (1). Unter ihnen liegt die Prävalenz für funktionell univentrikuläre Herzen bei 3 von 10.000 Lebendgeburten (2).

Echte anatomisch univentrikuläre Herzen, die nur einen Ventrikel mit zwei atrioventrikulären Eingängen oder einem einzelnen gemeinsamen atrioventrikulären Eingang besitzen, sind äußerst selten. Vielmehr handelt es sich häufig um „funktionell univentrikuläre“ Herzen. Hierunter zählen eine Vielzahl an angeborenen Herzfehlern, bei denen ein gut entwickelter sowie ein unzureichend entwickelter und/ oder unzureichend funktionsfähiger Ventrikel vorhanden sind. Bezüglich der speziellen Morphologie können große Unterschiede bestehen und häufig finden sich mehrere Fehlbildungen (3–5). Es kann sich beim funktionell univentrikulären Herzen beispielsweise um Herzen handeln, die einen doppelten Einlass des linken Ventrikels (*DILV*), einen hypoplastischen oder rudimentären Ventrikel oder eine fehlende atrioventrikuläre Verbindung besitzen. Damit zählen u. a. das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) oder die Trikuspidalatresie (TA) zu diesen Vitiern (3, 6, 7). In der historischen Betrachtung zeigt sich, dass eine eindeutige Nomenklatur schwer zu finden und immer wieder mit Kontroversen behaftet ist (5, 8). Bei funktionell univentrikulären Herzen kann nur eine uni- und keine biventrikuläre Korrektur vorgenommen werden, was als Hauptkriterium für die Zuordnung gewertet werden kann (3, 4).

Durch das Fehlen bzw. die (annähernde) Funktionslosigkeit des einen Ventrikels wird der Blutfluss durch Körper- und Lungenkreislauf nur von dem funktionsfähigen Ventrikel gewährleistet. Die Kreisläufe sind nicht in Serie, sondern parallel geschaltet (9). Darüber hinaus kommt es zur Vermischung des oxygenierten und des nicht oxygenierten Blutes, was in weiterer Folge eine Zyanose bedingen kann. Unter günstigen morphologischen Bedingungen kann die Zyanose auch ausbleiben (5). Die unphysiologische Kreislaufzirkulation durch das funktionell univentrikuläre Herz bedingt außerdem eine chronische Volumenüberbelastung im singulären Ventrikel (10). Das Ziel der chirurgischen Behandlung dieser Herzfehler ist es, den Druck und die Volumenbelastung im funktionierenden Ventrikel zu normalisieren und den pulmonalen Blutfluss zu

kontrollieren. Die Kreisläufe sollen seriell geschaltet sowie eine bestehende Zyanose aufgehoben werden (9, 11). Eine definitive Palliation wird durch die Fontan-Operation bzw. eine ihrer Modifikationen erreicht (9).

1.2 Fontan-Operation

1.2.1 Entwicklung

Die Fontan-Operation kann heute zur Behandlung verschiedener komplexer Herzfehler mit nur einem vollfunktionsfähigen Ventrikel angewendet werden wie dem HLHS oder der TA (10).

Die Entwicklung dieser Palliation geht auf Fontan und Baudet zurück, welche 1971 die Operationstechnik für Patient:innen mit TA beschrieben haben (12). In die Vorüberlegungen zur Operationstechnik floss die von Glenn 1958 eingeführte cavopulmonale Anastomose (*sog. Glenn-Anastomose*) ein, welche Fontan in seine Operation integrierte (12). Mit ihrer Technik wollten Fontan *et al.* die Vermischung des oxygenierten mit dem nicht oxygenierten Blut komplett verhindern und somit die Zyanose der Patient:innen aufheben. (12). Die Entwicklung der Fontan-Operation brachte eine Verbesserung der Überlebenschancen bei Kindern mit TA. Jedoch kam es bei der anfänglichen Technik rasch zum Fontan-Kreislaufversagen, weswegen die Methode weiterer Modifikationen bedurfte. Alle Weiterentwicklungen hatten zum Ziel, den *Outcome* nach der Operation zu verbessern (13). Im Zuge dessen konnte auch erreicht werden, dass die Fontan-Operation von der TA auf verschiedenen Herzfehler mit nur einem funktionsfähigen Ventrikel ausgeweitet werden konnte (14). Die anfänglich von Choussat *et al.* formulierten „*ten commandments*“ für die Durchführung einer Fontan-Operation, die z. B. ein Operationsalter zwischen 4 und 15 Jahren vorsahen, konnten auf wenige Kriterien gekürzt werden und schließen somit mehr Patient:innen als mögliche Kandidat:innen für die Behandlung ein (14). Insbesondere durch Norwoods (15, 16) Beschreibung der stufenweisen Fontan-Operation können heute auch Patient:innen behandelt werden, die nicht alle verbleibenden Kriterien perfekt erfüllen. So ist es z. B. möglich auch Kinder unter zwei Jahren zu versorgen (14, 16).

Trotz der kontinuierlichen Verbesserung der Fontan-Operation und der steigenden Lebenserwartung der Patienten bleibt es eine definitive Palliation, da eine anatomische Korrektur im Sinne des Erschaffens eines zweiten vollfunktionsfähigen Ventrikels nicht möglich ist (12, 17). Heute stehen verschiedene Modifikationen der Fontan-Operation zur

Auswahl, die nach den individuellen anatomischen sowie klinischen Voraussetzungen der Patient:innen angewendet werden (18).

1.2.2 Durchführung

Zur Erreichung des Fontan-Kreislaufs wird häufig ein dreistufiges Verfahren angewendet¹ (5, 16, 18, 19). Als „Fontan-Operation“ im engeren Sinne wird jedoch nur die Letzte der drei Stufen bezeichnet (20, 21). In der ersten Stufe, die im Neugeborenenalter durchgeführt wird, ist die Erschaffung einer Fontan-Zirkulation noch nicht möglich. Vielmehr geht es darum, eine kontrollierte Lungendurchblutung bzw. eine balancierte parallel geschaltete Kreislaufzirkulation zu erreichen (9, 10, 21). Es stehen hierfür unterschiedliche Behandlungsmethoden zu Verfügung, wie z. B. die Anlage eines systemisch-pulmonalarteriellen *Shunts* (modifizierter Blalock-Taussig *Shunt*, Abb. 1), eines zentralen aortopulmonalen *Shunts* oder die Bändelung des Pulmonalarterienstamms (9, 14).

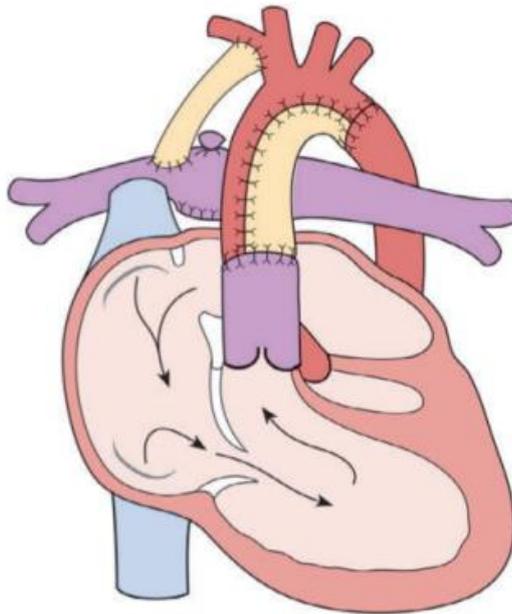


Abb. 1: Modifizierte Norwood-I-Operation mit Blalock-Taussig *Shunt*
Absetzen des Pulmonalarterienstammes vor der Bifurkation, Erweiterung der Aorta mittels *Patch* und Verbinden der Aorta mit der abgesetzten Pulmonalarterie. Anlage eines modifizierten Blalock-Taussig *Shunts* zwischen *Truncus brachiocephalicus* und den Pulmonalarterien. Quelle: Haas NA, Kleideiter U. Kinderkardiologie. Klinik und Praxis der Herzerkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2018 (22).

¹ Die dargestellten Verfahren sind nur eine Auswahl der Möglichkeiten. Welches Verfahren genau zum Einsatz kommt, unterscheidet sich zwischen Zentren, Operateuren und den individuellen Gegebenheiten der Patient:innen.

Besteht bereits eine stabile Zirkulation muss nicht sofort chirurgisch interveniert werden (21).

Im Säuglingsalter (Alter von 4 - 6 Monaten) erfolgt die partielle cavopulmonale Konnektion. Hierbei kommt zumeist die bidirektionale Glenn-Prozedur, seltener die Hemi-Fontan-Operation, zum Einsatz. In beiden Fällen wird die obere Hohlvene mit der Pulmonalarterie verbunden. Bei der bidirektionalen Glenn-Prozedur geschieht dies über eine End-zu-Seit-Anastomose zwischen der oberen Hohlvene und dem nicht aufgezwigten Teil der Pulmonalarterie. Die *Vena cava superior* wird dazu geteilt und das obere Ende mit der Pulmonalarterie anastomosiert. Der Ausgang der Hohlvene am rechten Vorhof wird vernäht. Beim „bidirektionalen Glenn“ fließt das Blut aus der oberen Hohlvene in sowohl die linke, als auch die rechte Pulmonalarterie (9, 23, 24). Bei der Hemi-Fontan-Operation wird ebenfalls das Blut aus der *Vena cava superior* direkt in die Pulmonalarterie geleitet. Die obere Hohlvene wird durchtrennt und beide Enden an die Pulmonalarterie anastomosiert, der vorhofseitige Teil der *Vena cava superior* wird zusätzlich mit einem Flicker verschlossen. Ein eingesetzter Homograftpach vergrößert den zentralen Teil der Pulmonalarterie (9, 25). Sowohl bei der bidirektionalen Glenn-Prozedur, als auch bei der Hemi-Fontan-Operation, werden bestehende aortopulmonale *Shunts* entfernt und je nach Gegebenheit weitere Eingriffe, wie beispielsweise Klappenkorrekturen, durchgeführt, die als Vorbereitung auf die Fontan-Operation dienen (24, 25).

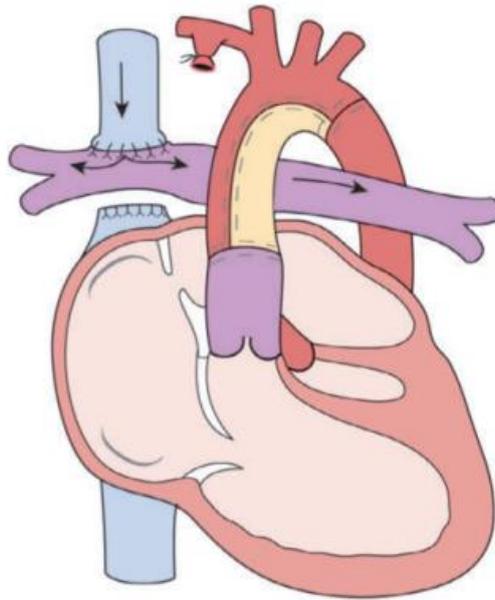


Abb. 2: Bidirektionale Glenn-Prozedur

Verbinden der oberen Hohlvene mit dem distalen Ende der Pulmonalarterie sowie Entfernung des Blalock-Taussig *Shunts*. Quelle: Haas NA, Kleideiter U. Kinderkardiologie. Klinik und Praxis der Herzerkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2018 (22).

Der dritte Schritt ist die vollständige Trennung der beiden Kreisläufe durch die Verbindung der *Vena cava inferior* mit der Pulmonalarterie. Diese totale cavopulmonale Konnektion (TCPC) wird in der Regel in einem Alter von 12 - 24 Monaten durchgeführt, vorausgesetzt, dass bestimmte Kriterien erfüllt sind. Zu diesen Kriterien gehören u. a. gut entwickelte Lungengefäße und niedrige Drücke im Lungenkreislauf (13). Wurde zuvor die bidirektionale Glenn-Prozedur durchgeführt, wird im dritten Schritt meist ein extrakardiales *Conduit* (ECC) angelegt. Das ECC findet heute bei dem Großteil der Patient:innen Anwendung (20, 26, 27). War die vorangegangene Operation die Hemi-Fontan-Operation, erfolgt die Schaffung eines intraatrialen lateralen Tunnels (LTFO), welcher früher häufiger eingesetzt wurde (9, 27).

Die atriopulmonale Konnektion (APC), bei der der rechte Ventrikel komplett umgangen und das venöse Blut direkt dem Lungenkreislauf zugeführt wird, gilt als veraltet und wird heutzutage nicht mehr angewendet (28).

1.2.3 Fontan-Modifikationen

Durch die Änderungen der Operationstechniken leben heute Erwachsene, bei denen sich die Fontan-Zirkulation unterscheidet.

Die modifizierten Ansätze sollen die Flusseigenschaften des Blutes und somit den

Fontan-Kreislauf verbessern. Beim LTFO wird das Blut von der *Vena cava inferior* über einen seitlichen Tunnel im *Atrium* in die Pulmonalarterie geleitet (Abb. 3 a). Im Tunnel kann eine kleine Fenestration belassen werden, wodurch u. a. der Druck im selbigen verringert werden soll (Abb. 3 a, b). Die *Vena cava superior* wird per End-zu-Seit-Anastomose mit der Pulmonalarterie verbunden (9, 28).

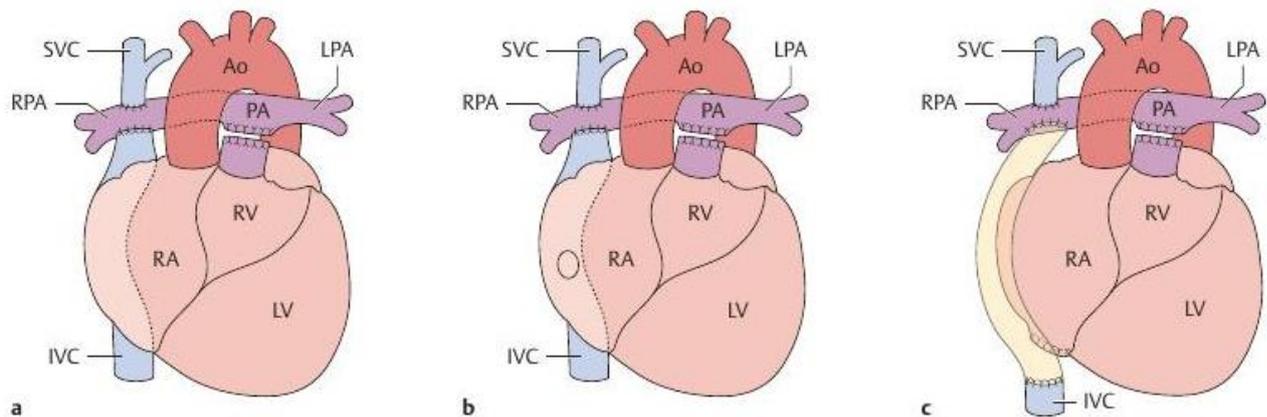


Abb. 3: TCPC in verschiedenen Varianten

a TCPC mit intraatrialem lateralem Tunnel ohne Fenestration, **b** TCPC mit intraatrialem lateralem Tunnel und Fenestration, **c** TCPC mit extrakardialem Conduit. Ao, Aorta; IVC, untere Hohlvene; LPA, linke Pulmonalarterie; LV, linker Ventrikel; PA, Pulmonalarterienstamm; RA, rechter Vorhof; RPA, rechte Pulmonalarterie; RV, rechter Ventrikel; SVC, obere Hohlvene; TCPC, totale cavopulmonale Konnektion. Quelle: Haas NA, Kleideiter U. Kinderkardiologie. Klinik und Praxis der Herzerkrankungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2018 (22).

Bei der zweiten Variante wird mittels eines ECC die *Vena cava inferior* mit der Pulmonalarterie verbunden (28). Hierzu wird die untere Hohlvene vom *Atrium* abgetrennt und an ein *Conduit* genäht. Das andere Ende des *Conduits* wird End-zu-Seit an die Pulmonalarterie anastomosiert (Abb. 3 c). Das *Atrium* wird somit komplett umgangen (28, 29).

1.2.4 Langzeitkomplikationen des Fontan-Kreislaufes

Durch Fortschritte in den Operationstechniken, der postoperativen Patient:innenversorgung und einer adäquaten Patient:innenselektion erreicht die Mehrheit der Fontan-Patient:innen heutzutage das Erwachsenenalter. Dennoch entstehen durch die unphysiologischen Kreislaufverhältnisse der Fontan-Operation viele Folgeschäden im Bereich anderer Organe, welche die Überlebensprognose dieser Patient:innen limitieren (17, 28, 30).

Durch die serielle Schaltung von Lungen- und Systemkreislauf fließt das systemvenöse Blut aus der unteren und oberen Körperhälfte passiv in die Lungengefäße. Eine Hauptvoraussetzung hierfür sind niedrige Druckverhältnisse in den Pulmonalarterien, um den passiven Blutfluss zu ermöglichen (28). Aufgrund dieser unphysiologischen Kreislaufverhältnisse entwickelt die Mehrheit der Fontan-Patient:innen eine chronische venöse Stauung, welche langfristig Sekundärorganschäden, u. a. an Leber, Niere und Lunge, verursacht. Die Folgeerkrankungen können eine manifeste Leberzirrhose, eine chronische Nierenschädigung, eine Eiweißverlustenteropathie (PLE) oder eine plastische Bronchitis (PB) sein (17, 28, 30, 31). Bei vielen Patient:innen bilden sich veno-venöse Kollateralen aus, welche eine Zyanose, insbesondere bei körperlicher Betätigung, auslösen können (20, 28). Die diastolische und systolische Funktion des Herzens ist teilweise eingeschränkt (20, 28). Bei Patient:innen, die mittels APC behandelt wurden, kommt es durch die Dilatation des Vorhofs und der chirurgischen Narben häufig zu Vorhoffarrhythmien, aber auch bei den anderen Fontan-Modifikationen besteht ein erhöhtes Risiko. Kammerarrhythmien sind hingegen eher selten (10, 18, 20, 28, 32). Thrombosen und Embolien sind weitere Komplikationen, die nach der Fontan-Operation auftreten können (20). Eine besondere Folge des Fontan-Kreislaufes ist das Versagen desselben – das sog. „*Fontan Failure*“ – welches unvermeidlich eintritt und mit einer deutlichen klinischen Verschlechterung der Patient:innen einhergeht. Seit 2021 existiert eine Konsensus-Definition des *Fontan Failure* (30), welche jedoch wenig spezifisch und im klinischen Alltag noch nicht routinemäßig etabliert ist. Das *Fontan Failure* steht als breiter Oberbegriff für eine progrediente Leistungsminderung bei der Bewältigung des täglichen Lebens. Als Symptome können eine manifeste Herzinsuffizienz mit Leistungsminderung, Tachydyspnoe, eine vermehrte Ödemneigung, Hypoxämie oder klinische Anzeichen von Sekundärorganschäden (u.a. Leberschäden), die PLE oder PB auftreten (30, 33). Ätiologisch können u. a. die ventrikuläre Dysfunktion, eine Insuffizienz der Atrioventrikular(AV-)klappe, wiederkehrende Arrhythmien, ein erhöhter pulmonaler Gefäßwiderstand sowie eine lymphatische Insuffizienz zur Entstehung führen. Das *Fontan Failure* hat somit unterschiedliche klinische Phänotypen und kann sowohl mit, als auch ohne Einschränkungen der systolischen Funktion des Systemventrikels auftreten (30, 33). Bei einem Versagen des Fontankreislaufs sind die Listung zur Herztransplantation oder die Einleitung einer palliativen Versorgung die zur Auswahl stehenden Behandlungsmöglichkeiten, wobei bei schweren Sekundärorganschäden die Listung zur Herztransplantation aufgrund der schlechten Prognose keine Option mehr

darstellt (30).

Je länger die Fontan-Operation zurückliegt, desto höher ist das Risiko für die Entwicklung von Spätfolgen (32, 34–36). Während 15 Jahre nach der Operation noch 59 % der Patient:innen keine Langzeitkomplikationen (*Fontan Failure*, supraventrikuläre Tachykardien, thromboembolischen Events oder Einsatz eines Herzschrittmachers) aufweisen, sind es nach 20 Jahren nur noch 34 % und nach 25 Jahren 29 % der Patient:innen (32).

1.3 Risikofaktoren der Langzeitmortalität

In verschiedenen Arbeiten wurde bereits die Langzeitmortalität nach der Fontan-Operation untersucht und verschiedene Risikofaktoren identifiziert (36–39). Alsaied *et al.* haben in einem systematischen Review mehrere dieser Studien analysiert und die identifizierten Risikofaktoren zusammengefasst (40, 41):

Tab. 1: Risikofaktoren für die Langzeitmortalität nach Fontan-Operation nach Alsaied *et al.* (40, 41)

<p>1) präoperative Risikofaktoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter bei Operation • HLHS • Heterotaxiesyndrom • AVI • weibliches Geschlecht • erhöhter Pulmonalarteriendruck 	<p>2) postoperative Risikofaktoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • erhöhte Drücke im Fontan-Kreislauf • erhöhter rechtsatrialer Druck • lange Liegezeit der Thoraxdrainage
<p>3) operative Faktoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • atrioventrikuläre Fontan-Modifikation² • Zeit an der Herzlungenmaschine • AV-Klappenaustausch während der Operation 	<p>4) kardiopulmonaler Belastungstest</p> <ul style="list-style-type: none"> • niedrige VO₂max • niedrige anaerobe Schwelle • niedrige maximale Herzfrequenz am höchsten Belastungspunkt
<p>5) Laborwerte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyponatriämie • erhöhte BNP-Werte • Endothelien-1 G5665T Polymorphismus 	<p>6) nicht-kardiale Prädiktoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • PLE • PB • Fontan-assoziierte Lebererkrankung • Aufenthalt in großen Höhen

Fortsetzung Tab. 1: Risikofaktoren für die Langzeitmortalität nach Fontan-Operation nach Alsaied et al. (40, 41)

7) Kardiale Komplikationen <ul style="list-style-type: none">• Arrhythmien• Herzinsuffizienz• Thromboembolien	8) nicht-invasive kardiale Bildgebung <ul style="list-style-type: none">• erhöhter indexiertes, enddiastolisches Ventrikelvolumen in der kardialen Magnetresonanztomografie• globale myokardiale Verdickung im Echokardiogramm
--	--

² Die atrioventrikuläre Fontan-Modifikation ist veraltet und durch die TCPC ersetzt worden. Heutzutage leben nur noch wenige Patient:innen mit dieser Modifikation (42). AV, atrioventrikular; AVI, Atrioventrikularklappeninsuffizienz; BNP, *Brain Natriuretic Peptide*; HLHS, hypoplastisches Linksherzsyndrom; PB, Plastische Bronchitis; PLE, Eiweißverlustenteropathie; TCPC, totale cavopulmonale Konnektion; VO₂max, maximale Sauerstoffaufnahme.

Jeder dieser Risikofaktoren wird zumindest in einer der eingeschlossenen Studien als Einflussfaktor auf die Langzeitmortalität beschrieben. Aufgrund der Heterogenität der Patient:innenkohorten und der durchführenden Zentren sowie der unterschiedlichen Methodik der Studien, ist der Überblick nicht als abschließend zu verstehen. Des Weiteren herrscht bezüglich der identifizierten Risikofaktoren keine Konsistenz hinsichtlich der Signifikanz zwischen allen Studien (40, 41).

1.4 Etablierung eines Risikoscores

Aufbauend auf den Ergebnissen zu den Risikofaktoren der Langzeitmortalität entwickelten Alsaied et al. anhand von gepoolten *Hazard Ratios* (HR) einen „*Fontan Mortality Score*“. Dieser bezieht acht Risikofaktoren bzw. Gruppen von Risikofaktoren ein, wobei es für jede Komponente einen gewichteten Scoring-Wert gibt. Beim Vorliegen mehrerer Einflussgrößen werden die Scoring-Werte addiert. Ein höherer Score bedeutet ein höheres Risiko für das Auftreten eines *Fontan Failure*. Die Range geht dabei von 0 bis 100 (40). Der Score kann dazu genutzt werden, Patient:innen untereinander zu vergleichen. Beim Vorliegen eines höheren Werts wäre der/die Patient:in gefährdeter als ein:e Patient:in mit einem niedrigeren Ergebnis. Ob der Score diese Annahme tatsächlich zulässt, gilt es jedoch noch zu validieren (40).

Limitierend für den Einsatz in der Praxis kommt hinzu, dass der Score keine weiteren Schlüsse erlaubt. Es ist nicht abzuschätzen ab welchem Wert welche Intervention

erfolgen muss oder auch nur ab welchem Wert ein:e Patient:in unter besondere Beobachtung gehört. Daher ist es nötig den Ansatz eines Risikoscores weiter zu verfolgen und dahingehend weiterzuentwickeln, dass mehr Informationen geliefert werden können und er praxisrelevanter wird.

1.5 Fragestellung

Ziel der Arbeit ist es neben statischen Risikofaktoren (z. B. Hauptdiagnose), longitudinale Risikofaktoren (z. B. *New York Heart Association* (NYHA)-Stadium) für ein *Fontan Failure* zu identifizieren und ihren Einfluss zu bewerten. Dabei soll untersucht werden, wie sich diese Faktoren im Zeitverlauf verändern und wie sich dadurch die Wahrscheinlichkeit für ein *Fontan Failure* verhält. Es ist anzunehmen, dass sich viele Faktoren mit der Zeit verschlechtern und so die Prognose der Patient:innen negativ beeinflussen.

Die bisher in verschiedenen Untersuchungen identifizierten Risikofaktoren reichen noch nicht aus, um ein abschließendes Bild zu gewinnen, da sie nicht über einen Zeitverlauf hinweg beobachtet wurden (41). Mit Hilfe der Ergebnisse soll anschließend im Rahmen des Gesamtforschungsprojekts ein Risikoscore entwickelt werden, der dazu dienen soll, Risikopatient:innen frühzeitig zu erkennen, die Prognose einzuschätzen und rechtzeitig intervenieren zu können. Nach jetzigem Kenntnisstand existiert ein solcher noch nicht. Der beschriebene, kürzlich entwickelte Risikoscore dient eher dazu Patient:innen mit einem erhöhten Langzeitmortalitätsrisiko zu erkennen, ohne gleichzeitig einen Zeithorizont für die vermutete Verschlechterung des Gesundheitszustandes aufzuzeigen (40). Dies ist jedoch notwendig, um das Überleben der Fontan-Patient:innen positiv beeinflussen zu können. Der Risikoscore ist nicht Teil dieser Arbeit.

Die Fragen, die in dieser Arbeit bearbeitet werden, sind:

- Welche Risikofaktoren weisen Fontan-Patient:innen für das Auftreten eines *Fontan Failure* auf?
- Wie wirken sich die Risikofaktoren im Langzeitverlauf auf die Prognose der Patient:innen aus?
- Nach welcher Zeitspanne manifestiert sich ein Überlebensnachteil durch die identifizierten Risikofaktoren?²

² ausgedrückt durch das Erreichen der 50%-Grenze der Überlebenswahrscheinlichkeit in der Kaplan-Meier-Analyse

2 Methodik

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine nicht-interventionelle, unizentrische, retrospektive, longitudinale Studie von Patient:innen, die mittels Fontan-Operation palliativ behandelt wurden. Die Auswertung der Daten über mehrere *Follow-up*-Jahre ermöglicht eine Betrachtung der Veränderung der Variablen im Zeitverlauf. Dies liefert einen höheren prognostischen Wert, als ein reiner Gruppenvergleich, da erste Hinweise für die Stärke einer möglicherweise eintretenden Verschlechterung aufgezeigt werden können. Das Vorgehen verlangt eine spezielle Planung und einen umfangreichen Datensatz. Es liegt die Bewilligung der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin für diese Studie (EA2/008/21) vor.

2.2 Datengrundlage

Für die Studie stehen die Patient:innenakten des deutschen Herzzentrums der Charité (DHZC)³ von ca. 500 mittels Fontan-Operation palliativ behandelten Patient:innen, welche im Zeitraum von 1986 bis 2021 operiert wurden, zur Verfügung. Falls vorhanden, werden Laborbefunde, Operationsberichte, externen Arztbriefe, Magnetresonanztomografiebefunde, Leber-sonografiebefunde, Herzkatheterbefunde und Spiroergometriebefunde berücksichtigt. Insgesamt werden 230 Patient:innen in die Studie einbezogen (N = 230). Die Auswahl aus dem Pool der ca. 500 möglichen Patient:innen erfolgt zufällig. Dabei wird ein online Zufallszahlen-Generator genutzt, um einer Liste von Patient:innennamen zufällig Zahlen zuzuordnen. Von diesen wurden die Nummern 1 bis 230 eingeschlossen. Ausschlusskriterien bestehen nicht, da diese den begrenzten Pool an Patient:innendaten zu stark einschränken würden. Durch das Einbeziehen longitudinaler Daten und der großen Vielfalt an untersuchten Variablen ist davon auszugehen, dass bei einem Großteil der Patient:innen nicht alle Daten vollständig vorliegen. Auch ein Ausschluss aufgrund von Alter, Komorbiditäten oder ähnlichem erscheint aufgrund der breiten Fragestellung und des Interesses, möglichst viele potenzielle Risikofaktoren identifizieren zu können, nicht zweckmäßig. Gleiches gilt für die Definition der Einschlusskriterien, welche sich darauf beschränken, dass eine Fontan-Operation durchgeführt worden sein musste. Da die zeitlichen Ressourcen für die

³ vormals Deutsches Herzzentrum Berlin (DHZB)

Umsetzung der Studie begrenzt sind, können nicht alle Patient:innenakten Einschluss finden.⁴ Die Patient:innendaten werden vom Jahr nach der Fontan-Operation bis zum Eintreten eines der folgenden Ereignisse ausgewertet: Tod, Herztransplantation, letztes dokumentiertes *Follow-Up* zum Zeitpunkt der Auswertung.

Pro *Follow-Up*-Jahr werden 84 Variablen erfasst, bestehend aus demografischen Daten der Patient:innen, echokardiografischen und spiroergometrischen Daten, Blutlaborwerten, eingenommenen und neu verordneten Medikamenten, Anzahl, Art und Datum von interventionellen und operativen Therapien sowie Daten aus Herzkatheter- und Magnetresonanztomografieuntersuchungen des Herzens (Tab. 2). Die Daten werden im Zeitraum von Februar 2021 bis Februar 2022 aus den jeweiligen Patient:innenakten extrahiert und in die Datenbank übertragen. Die Auswahl der genannten Parameter erfolgt aufgrund bereits in anderen Studien identifizierter Risikofaktoren (32, 37, 38, 40, 41), ergänzt um weitere klinische Parameter, welche bei der *Follow-up*-Untersuchung am DHZC von Fontan-Patient:innen routinemäßig erfasst werden. Nicht alle Parameter sind in die Analyse dieser Arbeit eingeflossen, werden aber in anderen Teilen des Gesamtforschungsprojekts berücksichtigt.

Tab. 2 Auflistung der aus den Patient:innenakten extrahierten Parameter

Demografische Daten und Patientencharakteristika
<u>Patientenalter, Geschlecht, Tod, Herztransplantation, BMI, BMI z-Score, NYHA-Stadium, Vorhandensein eines Herzschrittmachers</u>
Fontan-bezogene Daten
<u>Alter bei Fontan-Operation, Datum der <i>Follow-Up</i>-Untersuchung, Alter bei <i>Follow-up</i>-Untersuchung, Zeit seit Fontan-Operation, <i>Fontan Failure</i>, Hauptdiagnose, Heterotaxie, Systemventrikel (rechts/links), Art der Fontan-Modifikation</u>
Echokardiografische Daten
<u>HF in Ruhe, EF, Einschränkung der systolischen Ventrikelfunktion, Grad der AVI, <u>Sinusrhythmus</u>, Auftreten und Anzahl supraventrikulärer Tachykardien, Auftreten und Anzahl ventrikulärer Tachykardien</u>
Daten der Herzkatheter- und Magnetresonanztomografieuntersuchung
<u>EDP, PAP, <u>transpulmonaler Gradient</u>, indexiertes enddiastolisches Ventrikelvolumen</u>
Spiroergometrische Daten & 6-Minuten-Gehtest
<u>SpO₂ in Ruhe, SpO₂ unter Belastung, HF unter Belastung, HRR, VO₂max, %VO₂max, <u>Strecke im 6-Minuten-Gehtest, inspiratorische Vitalkapazität, inspiratorische Vitalkapazität in % vom Soll</u></u>

⁴ Die Datenextraktion eines Patient:innenjahres ist aufwändig und dauert durchschnittlich 20-25 Minuten.

Fortsetzung Tab. 2: Auflistung der aus den Patient:innenakten extrahierten Parameter

Blutlaborwerte

Thrombozytenzahl, RDW, Bilirubin, GOT, GPT, GGT, Hämoglobin, Hämatokrit, Totalprotein, Albumin, NT-proBNP, Kreatinin, Cystatin C

Extrakardiale Komorbiditäten & anderer Komplikationen

PLE, PB, stationärer Aufenthalt bei kardialer Dekompensation, Datum des stationären Aufenthalts bei kardialer Dekompensation

Daten zu Therapien

eingenommene Wirkstoffe pro Medikamentenklasse: Betablocker, Diuretika, ACE-Hemmer, Antikoagulantien, Antiarrhythmika, lungengefäßwiderstandsenkende Medikamente, neuerordnete Wirkstoffe, Art der interventionellen Therapien, Zeitraum zwischen interventioneller Therapie und Fontan-Operation, Art der operativen Therapien, Zeitraum zwischen operativer Therapie und Fontan-Operation

Nicht aus der Literatur entnommene Variablen unterstrichen. ACE, Angiotensin-Konversionsenzym; AVI, Atrioventrikularklappeninsuffizienz; BMI, Body Mass Index; EDP, enddiastolischer Druck; EF, Ejektionsfraktion; GGT, Gamma-Glutamyltransferase; GOT, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT, Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HF, Herzfrequenz; HRR, Herzfrequenzreserve; NT-proBNP, N-terminales pro-Brain Natriuretic Peptide; NYHA, eng.: *New York Heart Association*; PAP, Pulmonalarteriendruck; PB, Plastische Bronchitis; PLE, Eiweißverlustenteropathie; RDW, eng.: *red cell distribution width*; SpO₂, Sauerstoffsättigung; VO₂max, maximale Sauerstoffaufnahme; %VO₂max, maximale Sauerstoffaufnahme in % des alters-, geschlechts- und gewichtsspezifischen Normalbefundes.

2.3 Vergleichsgruppen

Für die Identifizierung der Risikofaktoren werden zwei Gruppen miteinander verglichen. Eine Gruppe bilden Patient:innen ohne *Fontan Failure* (oFF) und die andere Gruppe Patient:innen mit *Fontan Failure* (mFF). Die Zuordnung erfolgt anhand des Zustandes bei letztem *Follow Up*. *Fontan Failure* wird definiert als das Vorliegen eines der folgenden Kriterien:

- stark eingeschränkte körperliche Belastbarkeit entsprechend NYHA-Stadium IV
- eingeschränkte körperliche Belastbarkeit entsprechend NYHA-Stadium III für entweder einen Zeitraum von ≥ 6 Monaten oder mit ≥ 2 ungeplanten notfallmäßigen stationären Aufnahmen innerhalb von 2 Monaten aufgrund einer kardialen Dekompensation
- aktive PLE ohne Remission über einen Zeitraum von ≥ 6 Monaten
- aktive PB ohne Remission über einen Zeitraum von ≥ 6 Monaten

- deutlich eingeschränkte kardiopulmonale Belastbarkeit mit einer maximalen Sauerstoffaufnahme ≤ 40 % des alters-, geschlechts- und gewichtsspezifischen Normalbefundes (%VO₂max)

2.4 Datenerfassung aus den Patient:innenakten

Um eine Konsistenz bei der Auswertung zu gewährleisten, werden Regeln definiert, um die in den Patient:innenakten beschriebenen Zustände in einen Zahlenwert zu überführen.

Beispiel:

Variable „Einschränkung der systolischen Ventrikelfunktion“

Mögliche ordinale Werte:

- 0 (keine Einschränkung)
- 1 (leichte Einschränkung)
- 2 (mittlere Einschränkung)
- 3 (starke Einschränkung)

Formulierungen in den Patient:innenakten, welche aus „[...] *gute* systolische Funktion des Ventrikels.“ bestehen, erhalten den Wert 0. Lautet die Formulierung hingegen „[...] *relative gute* oder *zufriedenstellende* systolische Funktion des Ventrikels“ wird der Wert 1 gewählt.

Dichotome Variablen werden in 0 und 1 codiert.

Definitionen erübrigen sich für Variablen, deren Werte primär bereits numerisch erhoben werden z. B. Anzahl der Thrombozyten.

Die interessierenden Werte werden pseudonymisiert in eine Datenbank übertragen, die die Grundlage für die statistische Auswertung bildet.

2.5 Statistische Analyse

Die Auswertung erfolgt mit dem Statistiktool Stata (StataCorp. 2019. *Stata Statistical Software: Release 16*. College Station, TX: StataCorp LLC) und wird in Zusammenarbeit mit einem Statistiker der der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Die deskriptive Statistik basiert auf Häufigkeitstabellen mit Anzahl (n) und Prozent (%) für kategoriale Variablen und auf Anzahl (n), Median sowie *Interquartilrange* (IQR) für kontinuierliche Daten. Für den Vergleich der Gruppen von Patient:innen oFF und mFF

wird für Kontingenztafeln der exakter Test nach Fisher bzw. der Chi-Quadratstest verwendet und für kontinuierliche Variablen der t-test bzw. der Wilcoxon Rangsummentest. Parameter, die sich im Vergleich zwischen den Gruppen als signifikant herausgestellt haben oder an denen aufgrund ihrer klinischen Bedeutung besonderes Interesse besteht, werden in eine oder beide der weiteren Analysen eingeschlossen. Eine Ausnahme hiervon bilden Parameter, auf die kein Einfluss genommen werden kann (z. B. Größe) oder die nicht spezifisch als Risikofaktor für Fontan-Patient:innen angesehen werden können (z. B. BMI, Gewicht), da diese auch bei Patient:innen ohne funktionell univentrikuläre Herzen das Risiko für ein Herzversagen erhöhen können. Diese Parameter werden ausschließlich im Gruppenvergleich betrachtet. Im Zeitverlauf unveränderliche Variablen sowie kategoriale Variablen (z. B. NYHA-Stadium, Atrioventrikularklappeninsuffizienz (AVI)) werden nur in die Kaplan-Meier-Analyse aufgenommen, wohingegen kontinuierliche Variablen ebenfalls in der longitudinalen Analyse mit Regressionsmodellen berücksichtigt werden. Variablen, die in der longitudinalen Auswertung kaum zeitliche Veränderungen und Gruppenunterschiede zeigen und bei denen keine sinnvollen *Cut-off*-Werte definiert werden können, werden nicht in die Kaplan-Meier-Analyse eingeschlossen.

Das lineare *mixed-effects*-Model wird verwendet, um den zeitlichen Verlauf der Variablen sowie deren Unterschiede zwischen Patient:innen mFF und oFF zu analysieren. Die Darstellung erfolgt mit Hilfe von Scatterplots und LOWESS-Kurven. Zeigt sich bei der grafischen Darstellung ein annähernd linearer Graph, wird die lineare Regression angewendet. Patient:innen oFF dienen hierbei als Referenzgruppe.

Um die Wahrscheinlichkeit zu bestimmen, ohne *Fontan Failure* eine gewisse Zeitspanne zu überleben, wird das Kaplan-Meier-Verfahren gewählt. Diese Methodik ermöglicht die Berechnung des Medians und der IQR für die Ereigniszeit. Der Vergleich der Überlebenszeitkurven auf statistische Signifikanz erfolgte mit Hilfe des Log-Rank-Tests. Die Ausprägungen der jeweiligen Variablen bei Erstuntersuchung werden zur Gruppenbildung genutzt. Dies hat den Vorteil, dass mögliche Risikofaktoren bereits am Anfang identifiziert werden können und so einen Anhaltspunkt für die weitere Beobachtung des Patient:innen existiert. Gesetzte *Cut-off*-Werte werden, sofern sie nicht gängige medizinische Grenzwerte darstellen, aus anderen Forschungsarbeiten im *Fontan Failure*-Bereich abgeleitet. Als Signifikanzniveau wird *a priori* $p < 0,05$ für alle Analysen festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika von Patient:innen mFF und oFF

Bevor die Darstellung der longitudinalen Ergebnisse erfolgt, werden die Patient:innencharakteristika deskriptiv dargelegt. Werte von im Zeitverlauf unveränderliche Variablen (z. B. Alter bei Fontan-Operation, Hauptdiagnose) beziehen sich auf den Zeitpunkt der Fontan-Operation. Für den Gruppenvergleich der kontinuierlichen Variablen werden in der deskriptiven Darstellung nur die jeweils letzten verfügbaren *Follow-Up*-Werte berücksichtigt. Alle gesammelten *Follow-Up*-Daten werden in die Regressions- sowie Kaplan-Meier-Analyse eingeschlossen. Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der kategorialen Variablen als Anzahl und in Prozent sowie den ermittelten p-Wert.

Von den 230 eingeschlossenen Patient:innen sind 122 (53 %) männlich und 108 (47 %) weiblich. Achtundvierzig Patient:innen (21 %) haben ein *Fontan Failure* bis zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung erlitten. Die drei am häufigsten gestellten Hauptdiagnosen sind TA (31 %, n = 72), HLHS und DILV (jeweils 14 %, n = 33). Nur ein geringer Anteil der Patient:innen (7 %, n = 16) hat eine Heterotaxie. Die Mehrheit der Patient:innen weisen einen morphologisch linken Systemventrikel auf (64 %, n = 148). Die am häufigsten verwendete Modifikation der Fontan-Operation ist die Anlage eines ECC (74 %, n= 170).

Tab. 3: Charakteristika der Patient:innen oFF und mFF (kategoriale Variablen)

Eigenschaft	Total	Anzahl (%)		p-Wert
		Patient:innen oFF	Patient:innen mFF	
Geschlecht				
männlich	122 (53,0)	94 (51,6)	28 (58,3)	0,409
Hauptdiagnose				0,668
TA	72 (31,3)	58 (31,9)	14 (29,2)	
DILV	33 (14,4)	26 (14,3)	7 (14,6)	
HLHS	33 (14,4)	24 (13,2)	9 (18,8)	
AVSD	26 (11,3)	18 (9,9)	8 (16,7)	
DORV	24 (10,4)	20 (11,0)	4 (8,3)	
TGA	19 (8,3)	14 (7,7)	5 (10,4)	
PAIVS	8 (3,5)	8 (4,4)	0 (0)	
ccTGA	6 (2,6)	6 (3,3)	0 (0)	
Ebsteinanomalie	2 (0,9)	2 (1,1)	0 (0)	
Hypoplasie des linken Ventrikels	2 (0,9)	2 (1,1)	0 (0)	
uAVSD	1 (0,4)	1 (0,6)	0 (0)	
	N = 230	n = 182	n = 48	

Fortsetzung Tab. 3: Charakteristika der Patient:innen oFF und mFF (kategoriale Variablen)

Hauptdiagnose				
Rudimentärer linker Ventrikel	1 (0,4)	1 (0,6)	0 (0)	
Hypoplasie des rechten Ventrikels	1 (0,4)	0 (0)	1 (2,1)	
Criss-Cross	1 (0,4)	1 (0,6)	0 (0)	
HLHC	1 (0,4)	1 (0,6)	0 (0)	
Art der Fontan-Modifikation				<0,001
ECC	171 (74,4)	151 (83,0)	20 (41,7)	
LTFO	40 (17,4)	25 (13,7)	15 (31,3)	
APC	13 (5,7)	5 (2,8)	8 (16,7)	
Björk	4 (1,7)	0 (0)	4 (8,3)	
ICC	2 (0,9)	1 (0,6)	1 (2,1)	
Heterotaxie				
Ja	16 (7,0)	14 (7,7)	2 (4,2)	0,534
Sinusrhythmus				
Ja	202 (87,8)	164 (90,1)	38 (79,2)	0,039
Systemventrikel				
links	148 (64,3)	121 (66,5)	27 (56,3)	0,188
NYHA-Stadium				<0,001
0	1 (0,43)	1 (0,6)	0 (0)	
I	94 (40,9)	93 (51,1)	1 (2,1)	
II	79 (34,4)	73 (40,1)	6 (12,5)	
III	50 (21,7)	15 (8,2)	35 (72,9)	
IV	6 (2,6)	0 (0)	6 (12,5)	
AVI				0,005
keine	59 (25,7)	53 (29,1)	6 (12,5)	
mild	126 (54,8)	103 (56,6)	23 (47,9)	
moderat	40 (17,4)	26 (14,3)	14 (29,2)	
schwer	5 (2,2)	0 (0)	5 (10,4)	
Einschränkung der systolischen Ventrikelfunktion				<0,001
keine	143 (62,5)	131 (72,4)	12 (25,0)	
mild	52 (22,7)	38 (21,0)	14 (29,2)	
moderat	27 (11,8)	12 (6,6)	15 (31,3)	
schwer	7 (3,1)	0 (0)	7 (14,6)	
supraventrikulärer Tachykardien				
ja	14 (6,1)	5 (2,8)	9 (18,8)	<0,001
ventrikuläre Tachykardie				
ja	3 (1,1)	0 (0)	3 (6,3)	0,009
Einnahme von Betablockern				
ja	120 (52,2)	81 (44,5)	39 (81,3)	<0,0001
Einnahme von mehr als zwei Diuretika				
ja	64 (28,1)	27 (15,0)	37 (77,1)	<0,0001
Einnahme von ACE-Hemmern				
ja	103 (44,8)	79	24 (50,0)	0,42
	N = 230	n = 182	n = 48	

Fortsetzung Tab. 3: Charakteristika der Patient:innen oFF und mFF (kategoriale Variablen)

Begleiterkrankung				
PLE	9 (3,9)	1 (0,6)	8 (16,7)	<0,001
PB	2 (0,9)	0 (0)	2 (4,2)	<0,001
Anzahl stationäre Aufenthalte bei kardialer Dekompensation				<0,001
0	210 (91,3)	180 (98,9)	30 (62,5)	
1	14 (6,1)	2 (1,1)	12 (25,0)	
2	4 (1,7)	0 (0)	4 (8,4)	
3	1 (0,4)	0 (0)	1 (2,1)	
4	1 (0,4)	0 (0)	1 (2,1)	
	N = 230	n = 182	n = 48	

Schließende Statistik gemäß dem Exakter Test nach Fisher für alle Kontingenztafeln außer für Geschlecht, Systemventrikel, Sinusrhythmus. Für diese drei Variablen wird der Chi-Quadrat-Test verwendet. Statistisch signifikante p-Werte fettgedruckt. Fehlende Daten: Gruppe Patient:innen oFF supraventrikuläre Tachykardien n = 181 (99,5 %). ACE, Angiotensin Konversionsenym; APC, atriopulmonale Connection; AVI, Atrioventrikularklappeninsuffizienz; AVSD, atroventrikulärer Septumdefekt; Björk, Björk-Modifikation; ccTGA, kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien; DILV, *Double-Inlet-Left-Ventricle*; DORV, *Double-Outlet-Right-Ventricle*; ECC, extrakardiales *Conduit*; HLHC, Hypoplastischer Linksherzkomplex; HLHS, hypoplastisches Linksherzsyndrom; ICC, intrakardiales *Conduit*; LTFO, intraatrialer lateraler Tunnel; mFF, mit *Fontan Failure*; NYHA, eng.: *New York Heart Association*; oFF ohne *Fontan Failure*; PAIVS, Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum; PB, Plastische Bronchitis; PLE, Eiweißverlustenteropathie; TA, Trikuspidalatresie; TGA, Transposition der großen Arterien; uAVSD, unbalancierter atrioventrikulärer Septumdefekt.

Die meisten Patient:innen haben nur eine milde (46 %, n = 105) oder keine (42 %, n = 96) AVI und auch die systolische Ventrikelfunktion ist zumeist nicht eingeschränkt (63 %, n = 143). Supraventrikuläre als auch ventrikuläre Tachykardien sowie stationäre Aufenthalte aufgrund einer kardialen Dekompensation treten insgesamt sehr selten auf (6 %, n = 14; 1 %, n = 3; 9 %, n = 20). Der Großteil der Patient:innen zeigt weder eine PB (1 %, n = 2), noch eine PLE (4 %, n = 9).

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Patient:innen mFF und oFF lassen sich für das Vorhandensein eines Sinusrhythmus, die Art der Fontan-Modifikation, das NYHA-Stadium, die Einschränkung der systolischen Ventrikelfunktion, die AVI, das Auftreten supraventrikulärer und ventrikulärer Tachykardien, die Betablocker-Einnahme, die Einnahme von mehr als zwei verschiedenen Diuretika, die Begleiterkrankungen sowie die Anzahl an kardialen Dekompensationen finden. Das Geschlecht, die Art der Hauptdiagnose, die Art des Systemventrikels, die Heterotaxie und die Einnahme von ACE-Hemmern liefern keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

Patient:innen mFF zeigen häufiger ein hohes NYHA-Stadium entsprechend Stadium III und IV (85,4 % vs. 8,2 %, p < 0,001) und eine moderate bis schwere AVI (39,6 % vs. 14,3

%, $p = 0,005$) im Vergleich zu Patient:innen oFF. Die Mehrzahl der Patient:innen mFF (81,3 %, $n = 39$) nehmen Betablocker ein, während nur etwa die Hälfte der Patient:innen oFF (44,5 %, $n = 81$) diese Medikation benötigt ($p < 0,0001$). Größer zeigt sich der Unterschied zwischen den Gruppen für die Einnahme von mehr als zwei Diuretika (77,1 % vs. 15,0 %, $p < 0,0001$). In Tabelle 3 sind die Ergebnisse für die kontinuierlichen Variablen als Median und IQR bei Patient:innen mFF und oFF zusammengefasst.

Tab. 4: Charakteristika der Patient:innen oFF und mFF (kontinuierliche Variablen)

Eigenschaft	Total	Median (IQR)		p-Wert
		Patient:innen oFF	Patient:innen mFF	
Alter bei Fontan-Operation (in Jahren)	3,6 (2,7-5,8)	3,4 (2,7-4,8)	5,7 (3,0-14,4)	0,002
Alter bei letztem Follow-up (in Jahren)	16 (9-24)	14 (8-21)	26 (16-40)	<0,001
Gewicht (kg)	49,9 (26,6-5,0)	47,3 (24,7-61,6)	55,8 (35,8-8,5)	0,02
Größe (cm)	158 (133-169)	157 (128-169)	163 (148-171)	0,036
BMI (dimensionslos)	19,4 (16,1-22,0)	18,9 (15,9-21,7)	20,7 (17,2-24,1)	0,054
HF in Ruhe (bpm)	80 (68-96)	82 (68-97)	77 (69-90)	0,15
HF unter Belastung (bpm)	147 (114-174)	166 (136-176)	107 (97-134)	<0,001
HRR (bpm)	66 (34-85)	76 (48-91)	29 (15-55)	<0,001
EF (%)	51 (47-57)	52 (49-59)	46 (35-50)	<0,001
%VO₂max (%)	57 (42-68)	61 (50-70)	31 (21-38)	<0,001
SpO₂ in Ruhe (%)	95 (91-96)	95 (92-97)	90 (85-93)	<0,001
	N = 230	n = 182	n = 48	

Fortsetzung Tab. 4: Charakteristika der Patient:innen oFF und mFF (kontinuierliche Variablen)

SpO₂ unter Belastung (%)	91 (85-95)	93 (87-95)	88 (83-91)	0,006
Differenz_{Belastung – Ruhe} SpO₂ (%)	-3 (-5-(-1))	-3 (-5-(-1))	-2 (-5-(-1))	0,654
PAP (mmHg)	12 (10-15)	11 (10-13)	15 (14-20)	<0,001
EDV (mmHg)	10 (9-14)	9 (8-11)	14 (10-18)	<0,001
transpulmonaler Gradient (mmHg)	4 (3-5)	4 (3-5)	4 (3-6)	0,221
Hämoglobin (mg/dl)	14,5 (13,3-16,0)	14,4 (13,3-15,9)	15 (13,7-16,1)	0,291
Hämatokrit (%)	43 (40-47)	43 (39-47)	45 (41-47)	0,304
RDW (%)	14 (13-15)	13 (13-14)	15 (14-18)	<0,001
Thrombozyten (Anzahl)	191 (150-253)	190 (152-231)	211 (137-281)	0,512
Bilirubin (mg/dl)	0,83 (0,58-1,40)	0,78 (0,55-1,20)	0,97 (0,73-1,70)	0,016
GOT (U/l)	32 (26-40)	33 (26-40)	30 (27-39)	0,600
GPT (U/l)	29 (22-38)	29 (22-37)	30 (20-48)	0,676
GGT (U/l)	58 (36-102)	47 (33-79)	98 (60-130)	<0,001
Albumin (g/dl)	4,1 (3,7-4,5)	4,3 (3,9-4,5)	3,8 (2,8-4,3)	0,007
NT-proBNP (ng/l)	152 (72-467)	130 (60-216)	780 (262-1684)	<0,001
	N = 230	n = 182	n = 48	

Fortsetzung Tab. 4: Charakteristika der Patient:innen oFF und mFF (kontinuierliche Variablen)

Kreatinin (mg/dl)	0,72 (0,62-0,87)	0,68 (0,57-0,80)	0,85 (0,75-1,1)	<0,001
	N = 230	n = 182	n = 48	

Schließende Statistik mittels t-Test für Gewicht und transpulmonaler Gradient. Für alle anderen Werte wurde der Wilcoxon Rangsummentest verwendet. Statistisch signifikante p-Werte fettgedruckt. Fehlende Daten: Gruppe Patient:innen oFF: Alter bei letztem *Follow-up* n = 181 (99,5 %), Gewicht n = 180 (98,9 %), Größe n = 179 (98,4 %), BMI n = 179 (98,4 %), HF in Ruhe n = 171 (94,0 %), HF unter Belastung n = 61 (33,5 %), HRR n = 60 (33,0 %), EF n = 104 (57,1 %), %VO₂max n = 57 (31,3 %), SpO₂ in Ruhe n = 180 (98,9 %), SpO₂ unter Belastung n = 62 (34,1 %), Differenz SpO₂ n = 62 (34,1 %), PAP n = 35 (19,2 %), EDP n = 28 (15,4 %), TPG n = 35 (19,2 %), Hämoglobin n = 101 (55,5 %), Hämatokrit n = 100 (54,9 %), RDW n = 84 (46,2 %), Thrombozytenanzahl n = 100 (54,9 %), Bilirubin n = 84 (46,2 %), GOT n = 97 (53,3 %), GPT n = 101 (55,5 %), GGT n = 100 (54,9 %), Albumin n = 93 (51,1 %), NT-proBNP n = 91 (50 %), Kreatinin n = 103 (56,6 %); Gruppe Patient:innen mFF: Größe n = 47 (97,9 %), BMI n = 47 (97,9 %), HF in Ruhe n = 44 (91,2 %), HF unter Belastung n = 23 (47,9 %), HRR n = 23 (47,9 %), EF n = 32 (66,7 %), %VO₂max n = 14 (29,2 %), SpO₂ in Ruhe n = 47 (97,9 %), SpO₂ unter Belastung n = 21 (43,8 %), Differenz SpO₂ n = 21 (43,8 %), PAP n = 16 (33,4 %), EDP n = 17 (35,4 %), TPG n = 15 (31,3 %), Hämoglobin n = 39 (81,3 %), Hämatokrit n = 37 (77,1 %), RDW n = 28 (58,4 %), Thrombozytenanzahl n = 39 (81,3 %), Bilirubin n = 32 (66,7 %), GOT n = 34 (70,8 %), GPT n = 36 (75,0 %), GGT n = 39 (81,3 %), Albumin n = 38 (79,2 %), NT-proBNP n = 35 (73,0 %), Kreatinin n = 37 (77,1 %); BMI, Body Mass Index; bpm, Schläge pro Minute; EDP, enddiastolischer Druck; EF, Ejektionsfraktion; GGT, Gamma-Glutamyltransferase; GOT, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT, Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HF, Herzfrequenz; HRR, Herzfrequenzreserve; IQR, *Interquartilrange*; mFF, mit *Fontan Failure*; NT-proBNP, N-terminales pro-Brain Natriuretic Peptide; oFF, ohne *Fontan Failure*; PAP, Pulmonalarteriendruck; RDW, eng.: *red cell distribution width*; SpO₂, Sauerstoffsättigung; %VO₂max, maximale Sauerstoffaufnahme in % des alters-, geschlechts- und gewichtsspezifischen Normalbefundes.

Als statistisch signifikant erweisen sich die Werte für das Alter bei Fontan-Operation und beim letzten *Follow-up*, Körpergewicht, Körpergröße, Herzfrequenz (HF) unter Belastung, Herzfrequenzreserve (HRR), Ejektionsfraktion (EF), %VO₂max, Sauerstoffsättigung (SpO₂) in Ruhe sowie unter Belastung, Pulmonalarteriendruck (PAP), enddiastolischer Ventrikeldruck (EDP), *red cell distribution width* (RDW), Bilirubin, Gamma-Glutamyltransferase (GGT), Albumin, N-terminales pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) sowie Kreatinin. Für alle anderen Werte lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellen. Das mediane Alter der Patient:innen bei der Fontan-Operation beträgt 3,6 Jahre, wobei der jüngste Patient mit 1,3 Jahren und der älteste Patient mit 39 Jahren operiert wurde. Zum Zeitpunkt der Operation sind Patient:innen mFF älter als Patient:innen oFF (5,7 Jahre vs. 3,4 Jahre, p = 0,002). Ebenso ist das mediane Alter der Patient:innen mFF beim letzten *Follow-Up* höher als bei Patienten oFF (26 Jahre vs. 14 Jahre, p < 0,001). In der Gruppe mFF ist der älteste Patient beim letzten *Follow-Up* 60 Jahre und in der Gruppe oFF 57 Jahre alt. Patient:innen mFF haben eine geringere mediane HF unter Belastung gemessen in

Schlägen pro Minute (bpm) (107 bpm vs. 166 bpm, $p < 0,001$) und auch eine geringere mediane HRR (29 bpm vs. 76 bpm, $p < 0,001$) als Patient:innen oFF. Die EF und die %VO₂max sind in der Gruppe der Patient:innen mFF ebenfalls eingeschränkter (EF: 46 % vs. 52 %, $p < 0,001$; %VO₂max: 31 % vs. 61 %, $p < 0,001$). Zudem zeigt sich eine generelle Abnahme der EF im Zeitverlauf, da der Median für alle Patient:innen bei Erstuntersuchung bei 56 % (IQR [50; 62]) liegt. Sowohl die SpO₂ in Ruhe, als auch unter Belastung sind bei Patient:innen mFF im Vergleich zu Patient:innen oFF erniedrigt (SpO₂ in Ruhe: 90 % vs. 95 %, $p < 0,001$; SpO₂ unter Belastung: 88 % vs. 93 % $p = 0,006$). Es zeigen sich erhöhte Werte für den PAP und den EDP bei Patient:innen mFF im Vergleich zu Patient:innen oFF (PAP: 15 mmHg vs. 11 mmHg, $p = 0,001$; EDP: 14 mmHg vs. 9 mmHg, $p = 0,001$) sowie erhöhte Laborwerte für RDW (15 % vs. 13 %, $p < 0,001$), Bilirubin (0,78 mg/dl vs. 0,97 mg/dl, $p = 0,016$), GGT (98 U/l vs. 47 U/l, $p < 0,001$), NT-proBNP (780 ng/l vs. 130 ng/l, $p < 0,001$) sowie Kreatinin (0,85 mg/dl vs. 0,68 mg/dl, $p < 0,001$) und erniedrigte Laborwerte für Albumin (3,8 g/dl vs. 4,3 g/dl, $p = 0,007$).

3.2 Analyse des zeitlichen Verlaufs

Die Parameter SpO₂ in Ruhe und unter Belastung, %VO₂max, EF, EDP, PAP, HF in Ruhe, HF unter Belastung, RDW, Bilirubin, Albumin, NT-proBNP, GGT sowie Kreatinin werden auf Veränderungen im zeitlichen Verlauf untersucht und die Gruppen von Patient:innen mFF und oFF verglichen. Dabei zeigen sich für die SpO₂ in Ruhe, die %VO₂max, die HF in Ruhe, EDP sowie GGT näherungsweise lineare Graphen, womit eine lineare Regression durchgeführt werden kann.

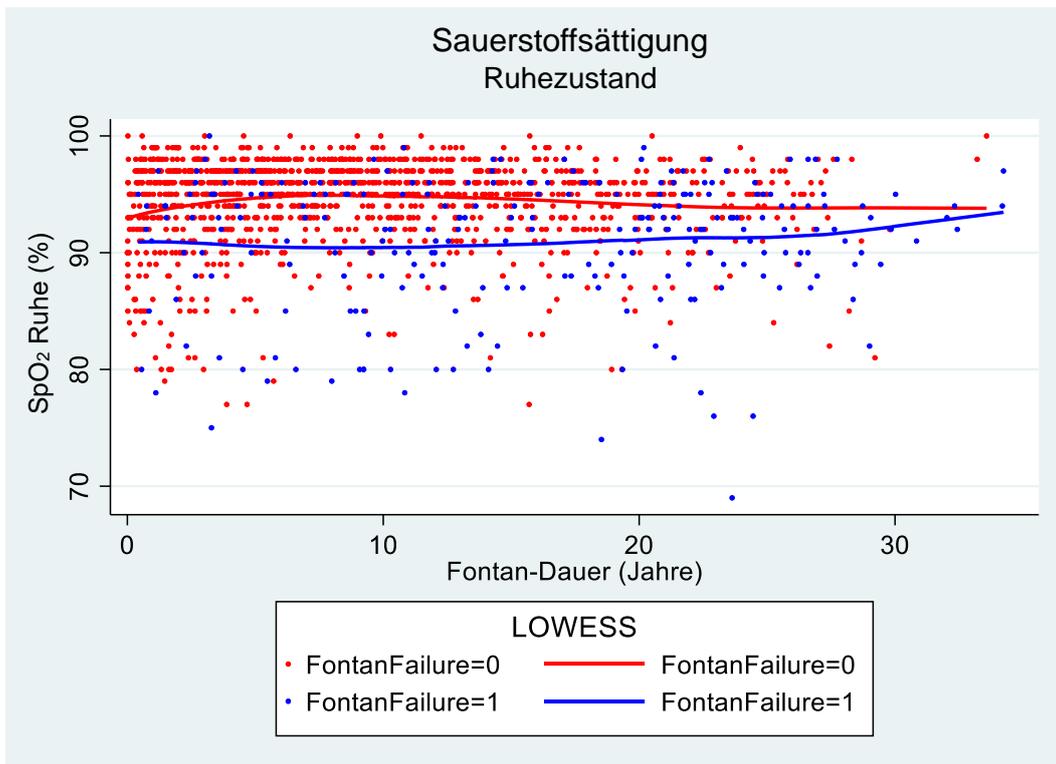


Abb. 4: LOWESS-Kurve für die Sauerstoffsättigung in Ruhe in Prozent über die Fontan-Dauer. 0, kein *Fontan Failure*; 1, mit *Fontan Failure*; SpO₂, Sauerstoffsättigung.

In der Referenzgruppe (Patient:innen oFF) beträgt die SpO₂ in Ruhe 94,1 % ($p < 0.001$, 95%-KI [93.6; 94.7]), wohingegen sie bei Patient:innen mFF um 2 % ($p < 0.001$, 95%-KI [-2,5; -1,5]) niedriger ist. In beiden Gruppen lässt sich eine jährliche Abnahme der SpO₂ in Ruhe von 0,04 % ($p = 0,02$, 95%-KI [-0,06; -0,01]) aufzeigen (Abb. 4)

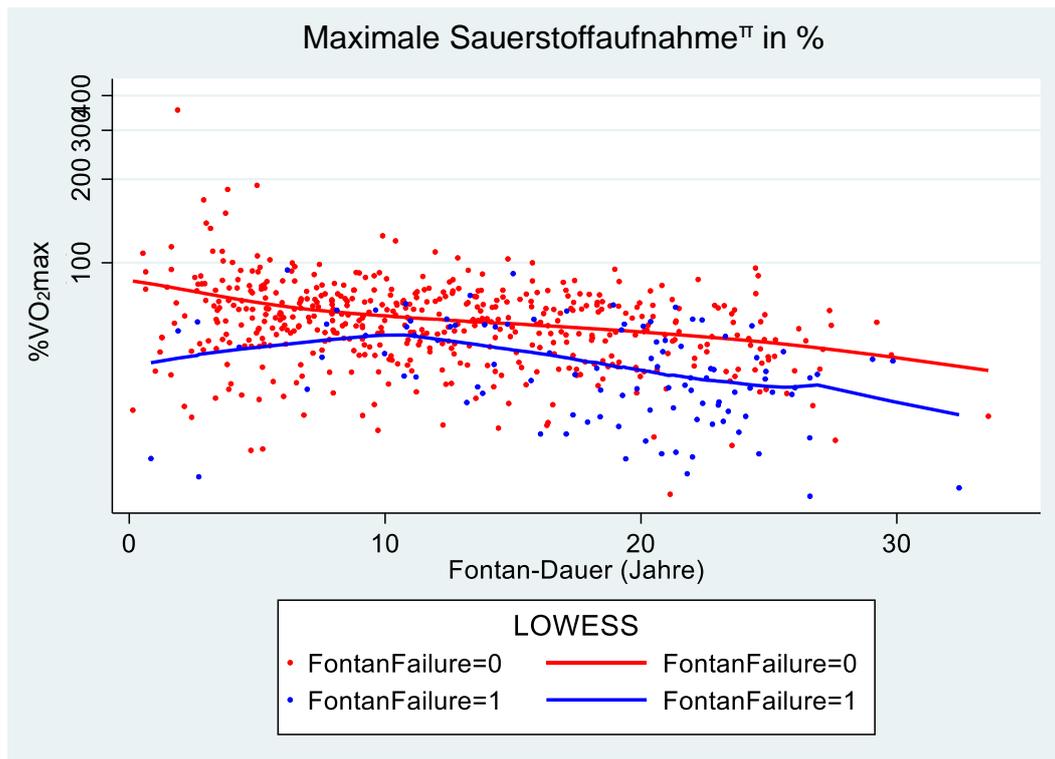


Abb. 5: LOWESS-Kurve für die maximale Sauerstoffaufnahme bezogen auf den alters-, geschlechts- und gewichtsspezifischen Normalbefund in Prozent über die Fontan-Dauer. 0, kein *Fontan Failure*; 1, mit *Fontan Failure*; π meint %VO₂max; %VO₂max, maximale Sauerstoffaufnahme bezogen auf den alters-, geschlechts- und gewichtsspezifischen Normalbefund.

Bei Patient:innen in der Referenzgruppe liegt %VO₂max bei 82 % ($p < 0.001$, 95%-KI [77; 83]). Bei Patient:innen mFF reduziert sich der Wert um den Faktor 0,83 ($p < 0.001$, 95%-KI [0,77; 0,90]). Die jährliche Abnahme in beiden Gruppen liegt bei 1,6 % ($p < 0,001$, 95%-KI [0,8; 1,6], Abb. 5).

Ein umgekehrtes Bild zeigt sich für die HF in Ruhe (Abb. 6). Hier ist der Wert für Patient:innen mFF um 6 bpm größer ($p < 0.001$, 95%-KI [3; 8]) im Vergleich zu Patient:innen oFF (93 bpm; $p < 0.001$, 95%-KI [90; 95]). Pro Jahr nimmt der Wert in beiden Gruppen um 0,6 bpm ab ($p < 0,001$, 95%-KI [-0,7; -0,5]). Ebenso ist der EDP bei Patient:innen mFF um 2,8 mmHg höher ($p < 0,001$, 95%-KI [1,9; 3,8]) als in der Kontrollgruppe (7,4 mmHg; $p < 0,001$, 95%-KI [6,6; 8,1]). Die jährliche Zunahme des EDP beträgt in beiden Gruppen 0,11 mmHg ($p < 0,001$, 95%-KI [0,05; -0,16], Abb. 7).

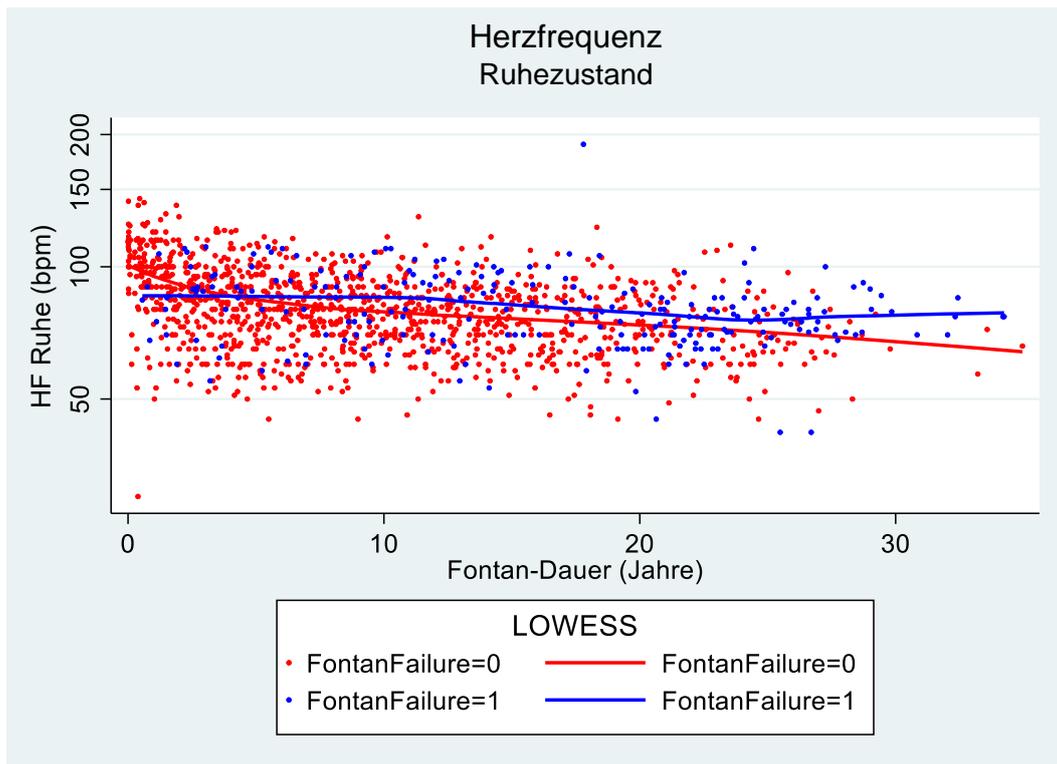


Abb. 6: LOWESS-Kurve für die maximale Herzfrequenz in Ruhe über die Fontan-Dauer. 0, kein *Fontan Failure*; 1, mit *Fontan Failure*; HF, Herzfrequenz; bpm, Schläge pro Minute.

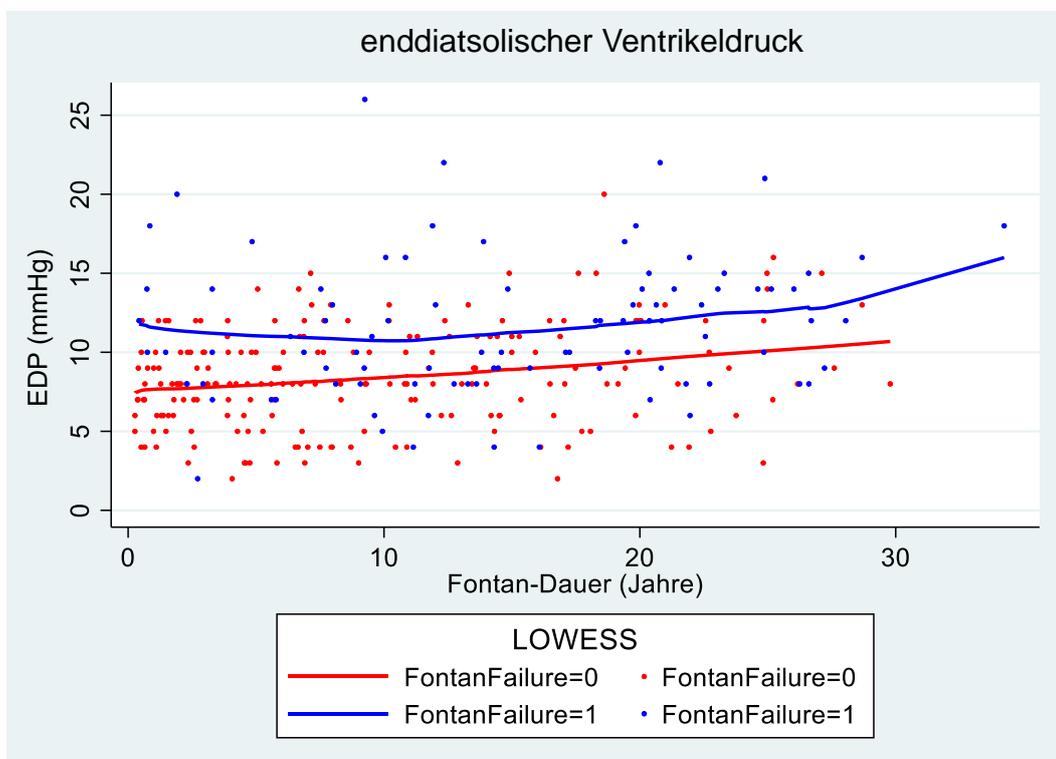


Abb. 7: LOWESS-Kurve für den enddiastolischen Ventrikeldruck über die Fontan-Dauer. 0, kein *Fontan Failure*; 1, mit *Fontan Failure*; EDP, enddiastolischer Ventrikeldruck; mmHg, Millimeter Quecksilbersäule.

Als einziger Blutlaborparameter liefert GGT annäherungsweise lineare Graphen. In der Kontrollgruppe liegt der GGT-Wert bei 14,5 U/l ($p = 0,018$, 95%-KI [2,5; 26,6]) und in der Gruppe von Patient:innen mFF um 32,4 U/l höher ($p < 0,001$, 95%-KI [19,5; 45,3]). Pro Jahr nimmt der Wert in beiden Gruppen um 2,66 U/l zu ($p < 0,001$, 95%-KI [2,1; 3,2], Abb. 8).

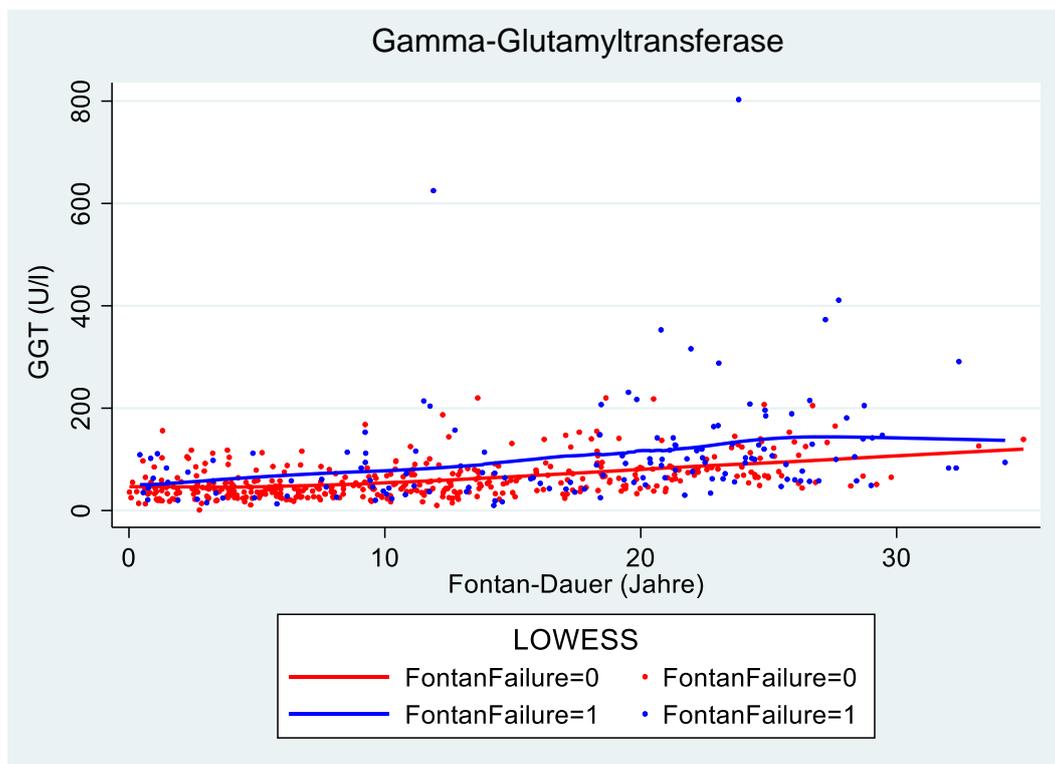


Abb. 8: LOWESS-Kurve für die Gamma-Glutamyltransferase über die Fontan-Dauer. 0, kein *Fontan Failure*; 1, mit *Fontan Failure*; GGT, Gamma-Glutamyltransferase.

Die Variablen EF, PAP, RDW, NT-proBNP, Albumin, Kreatinin, Bilirubin sowie die HF und SpO₂ unter Belastung liefern in der graphischen Analyse Kurven ohne spezielle Form, weswegen keine Regressionsanalyse durchgeführt wird. Die Kurven zeigen jedoch, dass PAP, RDW sowie NT-proBNP bei Patient:innen mFF im Vergleich zu Patient:innen oFF erhöht sind und diese zumeist über den gesamten Zeitverlauf. Die EF, die HF und SpO₂, jeweils unter Belastung, liegen hingegen relativ konstant unter den Werten von Patient:innen oFF. Für Albumin, Kreatinin und Bilirubin können solche Tendenzen graphisch nicht abgeleitet werden.

3.3 Ereigniszeitanalyse (Kaplan-Meier-Verläufe)

In die Ereigniszeitanalyse werden die Parameter NYHA-Stadium, Einschränkung der systolischen Ventrikelfunktion, Alter bei Fontan-Operation, Systemventrikel,

Hauptdiagnose, Art der Fontan-Modifikation, EF, AVI, EDP, PAP, SpO₂ in Ruhe, Vorliegen einer PB oder PLE sowie die Anzahl kardialer Dekompensationen aufgenommen. Analysiert wird die Zeit von der ersten Untersuchung bis zum möglichen Auftreten eines *Fontan Failure*.

Tab. 5: Mediane Überlebenszeit bei verschiedenen Ausprägungen der Variablen

Eigenschaft	Q1	Median	Q3	p-Wert
NYHA-Stadium				<0,001
I	20,1	.	.	
II	11,9	20,8	30,8	
III	2,9	9,9	24,8	
IV	.	.	.	
Einschränkung der systolischen Ventrikelfunktion				<0,001
keine	19,3	26,6	30,8	
mild	15,1	21,6	.	
moderat	10,0	20,1	.	
schwer	8,6	9,3	9,9	
Alter bei Fontan-Operation				0,455
<3,5 Jahre	14,5	.	.	
>3,5 Jahre	15,1	21,3	29,4	
Systemventrikel				0,02
links	19,2	26,6	30,8	
rechts	9,6	20,8	29,4	
Hauptdiagnose				0,05
HLHS	8,6	.	.	
andere	14,8	26,8	30,8	
Art der Fontan-Modifikation				0,034
APC	20,1	21,6	30,8	
LTFO	18,5	20,9	29,4	
ECC	14,3	.	.	
Björk	3,3	19,2	20,6	
ICC	1,9	1,9	.	
EF				0,607
≥ 56 %	14,5	26,6	30,8	
< 56 %	20,1	24,8	.	
HF unter Belastung				0,479
≥ 122 bpm	20,1	26,8	.	
< 122 bpm	18,5	21,3	29,4	
%VO₂max				0,442
≥ 50 %	18,5	26,8	29,4	
< 50 %	21,3	.	.	
AVI				<0,001
keine	19,8	.	.	
mild	19,3	26,6	30,8	
moderat	9,9	20,1	29,4	
schwer	2,9	5,8	8,6	

Fortsetzung Tab. 5: Mediane Überlebenszeit bei verschiedenen Ausprägungen der Variablen

EDP				0,228
≥12 mmHg	18,3	26,6	30,8	
<12 mmHg	11,9	20,4	.	
PAP				0,662
≥ 15 mmHg	12,1	26,6	30,8	
< 15 mmHg	19,8	21,6	.	
SpO₂ Ruhe				<0,001
≥94 %	19,8	.	.	
<94 %	9,9	20,1	26,6	
Vorliegen von				<0,001
keine	19,8	26,6	30,8	
PB	2,7	4,9	9,5	
PLE	2,5	4,4	14,3	
kardiale Dekompensationen				<0,001
ja	19,8	26,6	30,8	
nein	3,2	9,3	14,3	

Kaplan-Meier-Analyse für Ereigniszeitdaten. Log-Rank-Test für den Vergleich zweier Überlebenszeitkurven. Statistisch signifikante p-Werte fett gedruckt. Punkte markieren die Ausprägungen, bei denen der Median und/oder das Quartil nicht erreicht wurden. APC, atriopulmonale Connection; AVI, Atrioventrikularklappeninsuffizienz; Björk, Björk-Modifikation; bpm, Schläge pro Minute; ECC, extrakardiales *Conduit*; EF, Ejektionsfraktion; EDP, enddiastolischer Ventrikeldruck; HF, Herzfrequenz; HLHS, hypoplastisches Linksherzsyndrom; ICC, intrakardiales *Conduit*; NYHA, eng.: *New York Heart Association*; PAP, pulmonal Arteriendruck; PB, plastische Bronchitis; PLE, Eiweißverlustenteropathie; Q1, unteres (25 %) Quartil; Q3, oberes (75 %) Quartil; SpO₂, Sauerstoffsättigung; TA, Transposition der großen Arterien; %VO₂max, maximale Sauerstoffaufnahme gezogen auf den alters-, geschlechts- und gewichtsspezifischen Normalbefund.

Die Wahrscheinlichkeit längere Zeit ohne *Fontan Failure* zu überleben, unterscheidet sich statistisch signifikant zwischen den NYHA-Stadien, wobei sie mit höherem NYHA-Stadium abnimmt ($p < 0,001$). Patient:innen ohne Einschränkung der systolischen Ventrikelfunktion überleben im Median 26,6 Jahre ohne *Fontan Failure* (IQR [19,3; 30,8]), wohingegen die mediane ereignisfreie Überlebenszeit bei Patient:innen mit stark eingeschränkter systolischer Ventrikelfunktion 9,3 Jahre (IQR [8,6; 9,9]) beträgt ($p < 0,001$, Abb. 9).

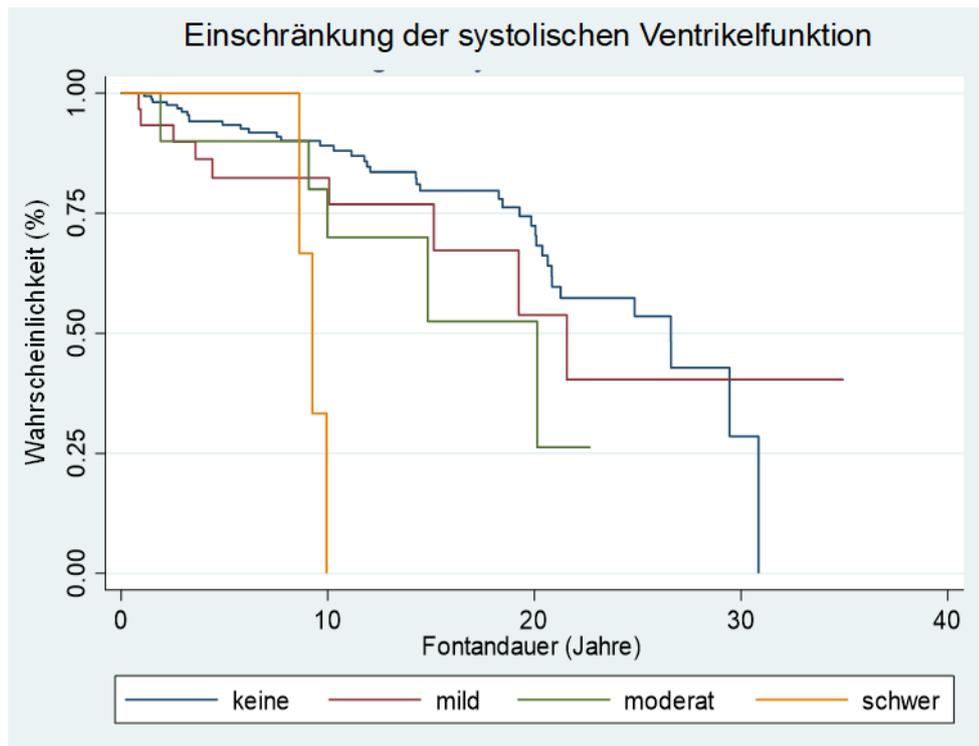


Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurven für die Stärke der Einschränkung der systolischen Ventrikelfunktion über die Fontan-Dauer.

Ebenfalls sinkt die Wahrscheinlichkeit für ein ereignisfreies Überleben mit einer niedrigen (< 94 %) SpO₂ in Ruhe ($p < 0,001$, Abb. 10), der Schwere der AVI ($p < 0,001$), dem Vorhandensein einer PB oder PLE ($p < 0,001$), einem rechten Systemventrikel ($p = 0,02$) und bei auftretenden kardialen Dekompensationen ($p < 0,001$, Abb. 11).

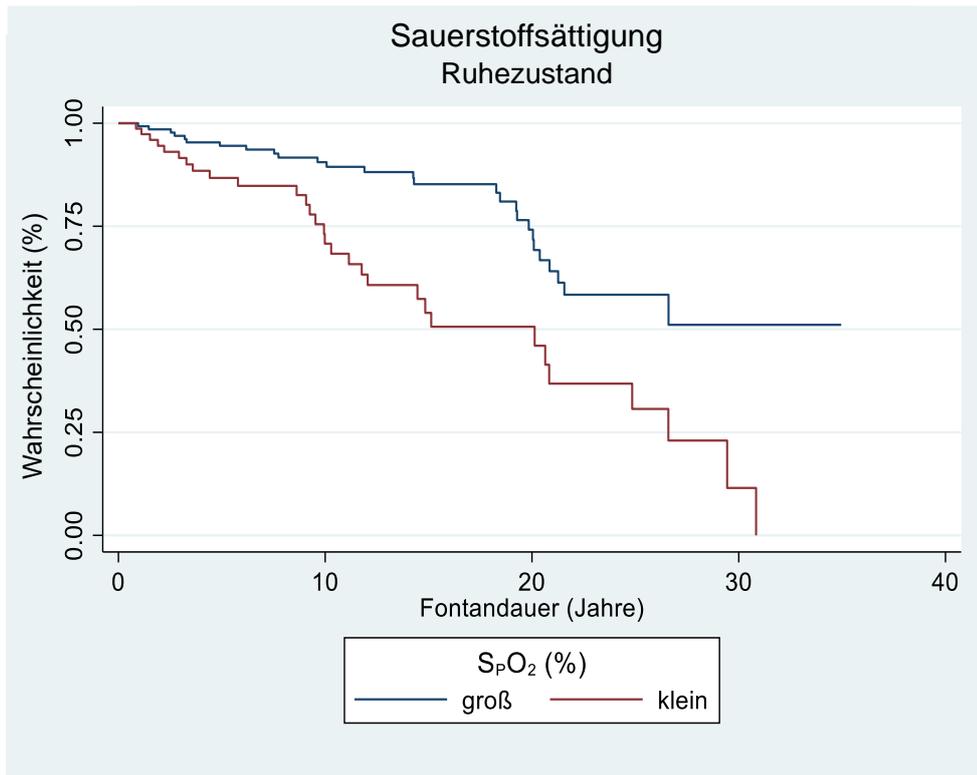


Abb. 10: Kaplan-Meier-Kurven für die prozentuale Sauerstoffsättigung im Ruhezustand über die Fontandauer. „groß“ definiert als $\geq 94\%$, „klein“ definiert als $< 94\%$. S_{pO_2} , Sauerstoffsättigung.

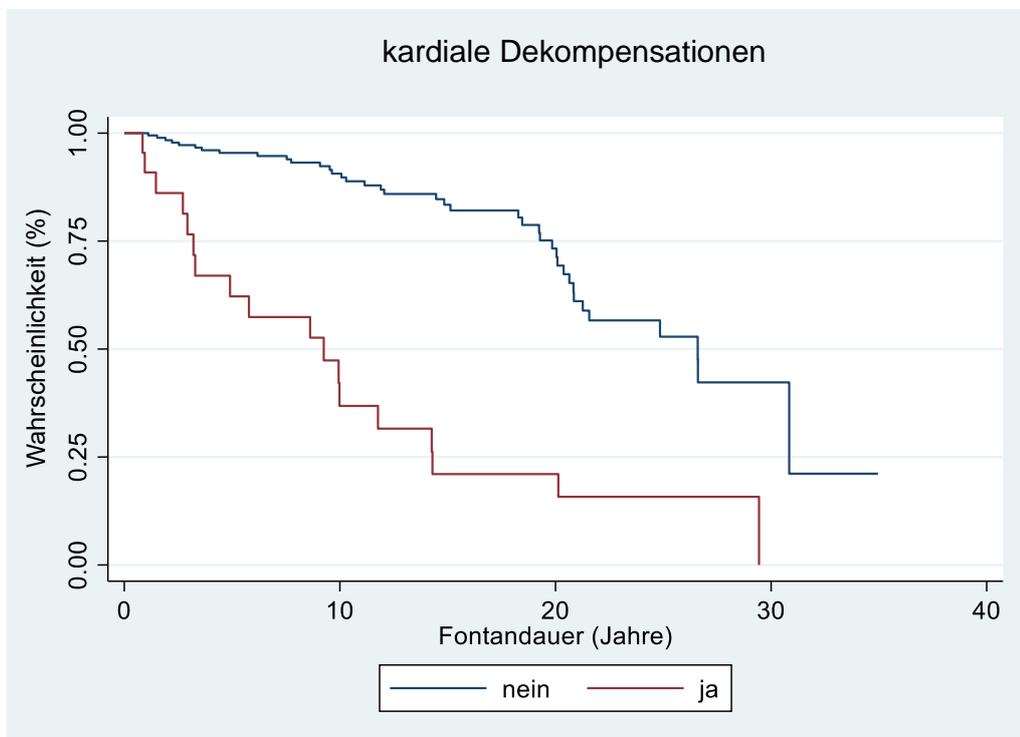


Abb. 11: Kaplan-Meier-Kurven für das Auftreten kardialer Dekompensationen über die Fontandauer. „nein“ definiert als das Fehlen kardialer Dekompensationen, „ja“ definiert als das Auftreten mindestens einer kardialen Dekompensation.

Auch die Art der Fontan-Modifikation zeigt einen statistisch signifikanten Einfluss in der Ereigniszeitanalyse. Dabei haben Patient:innen, die mittels intrakardialem *Conduit* (ICC) operiert wurden, die schlechteste und Patient:innen, die mittels APC operiert wurden, die beste Prognose (Median = 1,9; IQR [1,9; -] vs. Median = 21,6; IQR [20,1; 30,8], $p = 0,034$, Abb. 12).

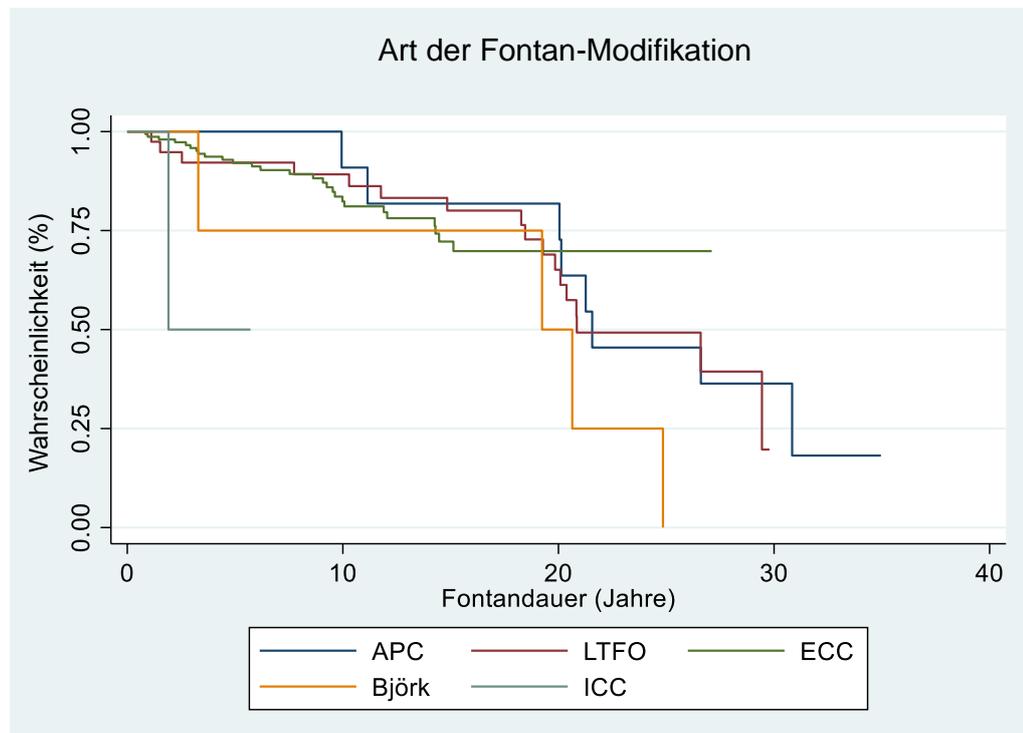


Abb. 12: Kaplan-Meier-Kurven für die verschiedenen Arten der Fontan-Modifikation über die Fontandauer. APC, atriopulmonale Konnektion; LTFO, intraatrialer lateraler Tunnel; ECC, extrakardiales *Conduit*; Björk, Björk-Modifikation; ICC, intrakardiales *Conduit*.

Für die Art der Hauptdiagnose, das Alter bei Fontan-Operation, die %VO₂max, die HF unter Belastung sowie für EF, EDP und PAP können keine statistisch signifikanten Unterschiede der Kaplan-Meier-Kurven gezeigt werden.

4 Diskussion

Diese unizentrische, retrospektive Studie kann anhand von 230 Patient:innendaten zeigen, welche veränderlichen und unveränderlichen Risikofaktoren Fontan-Patient:innen aufweisen, wie sich veränderliche Risikofaktoren im Zeitverlauf verhalten und welchen Einfluss sie auf das Langzeitüberleben ohne *Fontan Failure* haben. Durch die longitudinale Analyse in dieser Arbeit unterscheidet sie sich von anderen Untersuchungen und ermöglicht detaillierte Einblicke in den zeitlichen Verlauf nach der

Fontan-Operation. Die Ergebnisse basieren auf Daten von Patient:innen in verschiedenen Altersstufen zum Zeitpunkt des letzten *Follow-Up*, unterschiedlich langen *Follow-Up*-Zeiträumen sowie unterschiedlichen Operationszeitpunkten. Daraus ergibt sich eine heterogene Patient:innenpopulation, wie sie in der klinischen Praxis eher anzutreffen ist. Die Auswahl der untersuchten Parameter erfolgt aufgrund von Erkenntnissen in anderen Studien (37, 40, 41), aber auch aufgrund dessen, dass sie Teil der Routine-*Follow-Up*-Untersuchung am DHZC sind. Somit kann ein Bezug zur Praxis sichergestellt werden, der nötig ist, um aus den möglichen Risikofaktoren einen praktikablen Risikoscore zu entwickeln.

4.1 Definition *Fontan Failure*

Vor dem Hintergrund der Praktikabilität und Praxisnähe ist auch die Definition des *Fontan Failure* in dieser Arbeit zu betrachten. Die herangezogenen Kriterien sind nicht zu 100 % deckungsgleich mit der vorgeschlagenen Konsensus-Definition von Alsaied *et al.* (30). Vielmehr folgen sie den Überlegungen von Kramer *et al.*, die einen pragmatischen, klinisch-orientierten Ansatz wählen (43). Das Vorhandensein einer PB oder einer PLE sind als wichtige Endorganschäden mit hoher klinischer Bedeutung Bestandteil der Kriterien. Der Kern der Konsensus-Definition, nämlich die progrediente Leistungsminderung bei der Bewältigung des täglichen Lebens, bleibt auch in den angewendeten Kriterien erhalten und wird durch die NYHA-Stadien sowie die %VO₂max abgebildet. Der für diese Arbeit gewählte *Cut-Off*-Wert für %VO₂max liegt bei 40 % vom alters-, geschlechts-, und gewichtsspezifischen Normalbefundes für die Normalbevölkerung und damit unter der 50%-Grenze, welche das Konsensuspapier festlegt. Das Paper selbst berichtet von Studien, in denen die durchschnittlichen %VO₂max-Werte von Fontan-Patient:innen zwischen 48-65 % des zu erwartenden Wertes für das Alter, Geschlecht und Gewicht liegen. Eine Begründung für die Wahl der 50%-Grenze wird nicht direkt geliefert (30). Die durchschnittlichen %VO₂max-Werte von Patient:innen mit Komplikationen im Sinne eines *Fontan Failure* liegen in der Literatur zwischen 38 - 41,8 % (43, 44). Standardabweichungen dieser Mittelwerte von über 10 % (in dieser Arbeit oder auch bei Sieweke *et al.* (44)) verdeutlichen die Schwierigkeit bei der Findung von geeigneten Grenzwerten in der Definition des *Fontan Failure*. Durch individuelle Anpassungen an den geschaffenen Fontan-Kreislauf können Patient:innen verschiedene Abweichungen von der Norm tolerieren, ohne dass es zwangsläufig ein

Hinweis auf ein *Fontan Failure* sein muss (45, 46). Präzise Grenzen scheinen schwer zu finden und nicht auf jede:n Patient:in anwendbar. Gerade das wäre für eine annäherungsweise Allgemeingültigkeit für Risikofaktoren bzw. einen Risikoscore jedoch von großer Bedeutung, damit nachfolgende Schritte wie medikamentöse oder interventionelle Therapien effektiv und effizient eingesetzt werden können. Um die annäherungsweise Allgemeingültigkeit zu erreichen, bedarf es weiterer Studien mit ausreichend großen Studienpopulationen und geeigneten statistischen Analysen, da theoretische Überlegungen und einzelne Beobachtungen nicht ausreichend erscheinen. Neuere Überlegungen zum *Fontan Failure* teilen dieses in vier Phänotypen anhand der systolischen und diastolischen Funktion sowie klinischer Zeichen und Symptome ein (47). Inwieweit diese Einteilung sich positiv auf die Therapie und das Überleben der Patient:innen auswirken kann, ist noch nicht geklärt (47). Auf die Einteilung des *Fontan Failures* in Phänotypen wird in dieser Arbeit daher verzichtet.

4.2 Ergebnisse zu potenziellen Risikofaktoren

4.2.1 Fontan-Operation und Hämodynamik

a) Hauptdiagnose:

Die Daten der Arbeit zeigen in Teilen Konsistenz mit bereits existierenden Studien, aber haben ebenfalls konträre Ergebnisse hervorgebracht. So liefert die Untersuchung keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Gruppen mFF und oFF hinsichtlich der Hauptdiagnose, wobei die häufigsten Hauptdiagnosen TA, DILV und HLHS mit dem Anteil in anderen Studien vergleichbar sind (32, 38, 48, 49). In anderen Untersuchungen ist das HLHS mit einem erhöhten Risiko für *Fontan Failure* bzw. Mortalität und Herztransplantation assoziiert im Vergleich zu Patient:innen ohne HLHS (32, 38, 41). In dieser Kaplan-Meier-Analyse können keine signifikanten Unterschiede zwischen dem HLHS und den sonstigen Diagnosen auf das Überleben ohne *Fontan Failure* gezeigt werden. Anzumerken ist jedoch, dass sich die Kurvenverläufe der Ereigniszeitanalyse ähnlich präsentieren wie in der Untersuchung von d'Udekem *et. al.* (32). Mit einer größeren Anzahl an eingeschlossenen Patient:innen hätten hier möglicherweise signifikante, vergleichbare Ergebnisse erzielt werden können. Dieser Annahme entgegen steht eine große Langzeituntersuchung mit 773 Patient:innen und einem Anteil an HLHS von 50 %, die keinen Zusammenhang zwischen HLHS und dem Überleben ohne Transplantation und Tod identifizieren kann (36). Denkbar wäre auch, dass die Dekade,

in der die Operation durchgeführt wurde, bezüglich der Hauptdiagnose einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss hat – wie an anderer Stelle bereits gezeigt (36, 37, 50). Durch sich verbessernde Operationstechniken hat sich die Überlebenschance erhöht und auch komplexere Herzfehler können behandelt werden (51). Da in dieser Untersuchung kein Unterschied zwischen den Operationszeitpunkten gemacht wurde, kann der Einfluss nicht bewertet werden.

b) Systemventrikel:

In Abhängigkeit von der Hauptdiagnose kann der Einfluss des Systemventrikels betrachtet werden. Bei einem großen Anteil an HLHS ist auch der Anteil an morphologisch rechten Systemventrikeln höher. Hierbei findet die Langzeituntersuchung mit dem Anteil von 50 % HLHS ebenfalls keine Assoziation zwischen Herztransplantation/Tod und dem morphologischen Ventrikel (36). Gleiches zeigt sich in den Ergebnissen anderer Untersuchungen bei Patient:innen mit rechtem Systemventrikel und verschiedenen zu Grunde liegenden Hauptdiagnosen (37, 44, 49, 50). Jedoch wird bereits vom rechten Systemventrikel als unabhängiger Risikofaktor für den Tod durch Herzversagen oder für ein *Fontan Failure* berichtet (38, 52, 53). Im Gruppenvergleich dieser Arbeit können keine signifikanten Unterschiede zwischen Patient:innen mFF und oFF bezüglich der Morphologie des Systemventrikels gefunden werden. Dennoch, in der Kaplan-Meier-Analyse zeigt sich eine statistisch signifikante, reduzierte mediane Überlebenszeit ohne *Fontan Failure* für Patient:innen mit rechtem Systemventrikel. Die IQR der ereignisfreien Überlebenszeit für diese Patient:innen von 9,6 bis 29,4 Jahre verdeutlicht, dass der rechte Systemventrikel bereits im Kindesalter Einfluss auf das Überleben ohne *Fontan Failure* nehmen kann. Hingegen nimmt beim linken Systemventrikel die IQR der ereignisfreien Überlebenszeit eine Spanne von 19,2 bis 30,8 Jahren an und liegt somit ausschließlich im Erwachsenenalter. Diese Erkenntnis bestärkt die Annahme, dass die Morphologie des Systemventrikels eher in der Anfangszeit nach der Operation einen Einfluss auf das Überleben ohne *Fontan Failure* hat, dessen Relevanz jedoch im Zeitverlauf abnimmt (47, 49, 54). Dies würde erklären, warum in dieser Arbeit ein statistisch signifikanter Unterschied nur in der Kaplan-Meier-Analyse gefunden wird, jedoch nicht im Gruppenvergleich. Durch die gemischte Patient:innenpopulation mit unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen wird der Effekt in dem Gruppenvergleich nicht gefunden, in der Kaplan-Meier-Analyse jedoch indirekt aufgezeigt. In anderen Studien werden häufig nur Erwachsene oder nur Kinder betrachtet und keine gemischte Population (44, 49, 50).

c) Heterotaxie:

Die Heterotaxie hat in anderen Analysen keinen Unterschied zwischen erwachsenen Patient:innen mFF und oFF im Hinblick auf ungeplante Krankenhausaufenthalte, Herztransplantation oder Tod gezeigt (49, 54). Bei Kindern ist die Heterotaxie als Prädiktor für ungeplante Krankenhausaufenthalte beschrieben (54). Damit wäre es möglich, dass, wie auch beim Systemventrikel, der Einfluss der Variable im Kindesalter besteht, aber im Erwachsenenalter unbedeutender wird. Es könnte auch darauf hinweisen, dass Kinder mit besserer Hämodynamik bzw. erfolgreichem Management derselben eher das Erwachsenenalter erreichen, wodurch die Variabilität der Hämodynamik bei erwachsenen Fontan-Patient:innen geringer ist (54). Früher verkomplizierte die Heterotaxie die Fontan-Operation, doch durch den medizinischen Fortschritt kann heute besser mit diesen besonderen anatomischen Verhältnissen umgegangen werden. In dieser Arbeit kann kein Unterschied zwischen den Gruppen mFF und oFF für die Heterotaxie gezeigt werden.

d) Art der Fontan-Modifikation:

Die Mehrheit der Patient:innen dieser Studienpopulation (74 %) haben das ECC als Fontan-Modifikation. In vereinzelt Studien ist das ECC gegenüber dem LTFO mit einem schlechteren Outcome (*Fontan Failure*, Herztransplantation, Mortalität) assoziiert – sowohl früh, als auch spät nach der Operation (53, 55). Dem gegenüber stehen Untersuchungen, die keine Unterschiede zwischen den beiden Techniken bezüglich *Fontan Failure* oder Langzeitmortalität zeigen können (32, 36, 37). Das ECC ist jedoch weltweit die bevorzugte Variante der Fontan-Operation und der LTFO den Patient:innen vorbehalten, bei denen die anatomischen Gegebenheiten diese verlangen (56). In dieser Kaplan-Meier-Analyse ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede in der ereignisfreien Überlebenszeit zwischen den unterschiedlichen Techniken. Die mediane Überlebenszeit ohne *Fontan Failure* von APC und LTFO sind mit 21,6 und 20,9 Jahren vergleichbar. Für das ECC wird die mediane, ereignisfreie Überlebenszeit in der Analyse noch nicht erreicht. Ab welchem Zeitraum das ECC mit einem *Fontan Failure* assoziiert ist, lässt sich daher schwer ableiten. Jedoch zeigt sich in dieser Arbeit, dass 20 Jahre nach Fontan-Operation noch 65 % der Probanden oFF überleben, was ein Hinweis darauf sein kann, dass das ECC zu einem besseren *Outcome* führt. Möglicherweise ist der Nachbeobachtungszeitraum ein *Confounder*, da die Patient:innen in eine Zeit hineinwachsen, in der medizinischer Fortschritt in der Nachversorgung die Prognose verbessert. Das ECC ist als Goldstandard in den Guidelines verankert, weswegen die

Operateure erfahrener in dieser Technik sind. Auch dies kann einen positiven Einfluss auf das Ergebnis gehabt haben. Inwieweit patient:innenspezifische Aspekte den gezeigten Vorteil der ECC mitbestimmen, kann in dieser Untersuchung nicht dargelegt werden, da die Analysen nicht auf *Confounder* korrigiert sind. Interessanterweise liegt die IQR für die Überlebenszeit ohne *Fontan Failure* in den Gruppen APC und LTFO eng beieinander, mit leicht besseren Ergebnissen bei der APC (IQR [20,1; 30,8] vs. IQR [18,5; 29,4]). Die APC gilt als veraltet und ist mit einem höheren Risiko für Arrhythmien und Energieverlust im Kreislaufsystem assoziiert (57, 58). Daher wird angenommen, dass die neuen Verfahren wie der LTFO ein längeres Überleben ermöglichen (32, 59). Eine Analyse der australischen und neuseeländischen Fontan-Population zeigt eine gute Überlebenswahrscheinlichkeit für Patient:innen, die mittels APC (76 % nach 25 Jahren; 95%-KI: [67; 83]) behandelt wurden, als auch für Patient:innen, die einen LTFO erhielten (90 % nach 20 Jahren; 95%-KI [81; 94]) (32). Eine verbesserte Patient:innenversorgung und weiterentwickelte Therapiemöglichkeiten könnten der Grund dafür sein, dass auch die APC dieses gute Ergebnis erzielt. Der LTFO zeigt in dieser Arbeit etwas schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeiten, da die LTFO-Patient:innen möglicherweise schwerere Formen des Herzfehlers aufweisen. Die APC wurde nur bei einem ausgewählten Patient:innenkreis eingesetzt, während die heutigen Methoden bei verschiedenen Fehlbildungen am Herzen eingesetzt werden können (59).

Aufgrund der geringen Fallzahlen ist eine Interpretation der Ergebnisse für das ICC und Björk-Modifikation (Björk) schwer. Es ist nicht klar, ob die Werte typisch für die jeweilige Modifikation sind oder zufällig durch Besonderheiten der ausgewerteten Personen entstanden sind. Die Daten der Kaplan-Meier-Analyse können ein erster Hinweis für die Tendenz der Wahrscheinlichkeit für ein Überleben ohne *Fontan Failure* sein, im Sinne einer Einzelfallbeobachtung. Dabei ist die sehr kurze ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit für das ICC in der Analyse als fragwürdig zu bewerten. Das ICC beruht auf einem ähnlichen operativen Ansatz wie das ECC und wird bei Patient:innen angewendet, bei denen die Anlage des *Conduits* an der Außenseite der Vorhofwand aus anatomischen Gründen nicht möglich ist (60). Eine derartige Differenz in der Kaplan-Meier-Analyse ist nicht zu erwarten gewesen.

e) Ejektionsfraktion:

Die EF aller Patient:innen dieser Studie liegt im Median bei 51 %, wobei sie bei Patient:innen mFF 6 %-Punkte weniger beträgt als bei Patient:innen oFF (46 %, IQR [35; 40] vs. 52 %, IQR [49; 59]). Für erwachsene Fontan-Patient:innen ist eine mediane EF

von 48,5 - 55 % beschrieben (44, 61) – für Kinder bis 18 Jahren von 57 – 58 % (52, 61). Der Unterschied zwischen Erwachsenen und Kindern könnte als Hinweis gesehen werden, dass die EF im Zeitverlauf abnimmt (61). In der longitudinalen Analyse dieser Arbeit zeigt sich grafisch, dass die EF bei Patient:innen mFF wenige Jahre nach der Operation stärker abfällt und dann konstant unter den Werten der Patient:innen oFF liegt, während die EF für Patient:innen oFF relativ konstant bleibt. Im Gruppenvergleich ergeben sich statistisch signifikant niedrigere Werte der EF für Patient:innen mFF. Sieweke *et al.* können eine reduzierte EF mit einem höheren Risiko für Herzversagen oder Tod in Verbindung bringen (44). Jedoch hat diese Kaplan-Meier-Analyse keinen Unterschied in der eventfreien Überlebenszeit zwischen Patient:innen mit einer hohen (≥ 56 %) und einer niedrigen (< 56 %) EF identifiziert. Das kein Unterschied gefunden werden kann, kann an der fehlenden Phänotypisierung des *Fontan Failure* liegen. Gemäß den vier Phänotypen kann das *Fontan Failure* mit reduzierter (Typ I) oder erhaltener (Typ II) EF einhergehen (47). Dementsprechend könnte es sein, dass ausreichend hohe EF-Werte keinen Vorteil bieten.

Ein ähnliches Bild zeigt sich für den EDP und den PAP, welche jeweils bei Patient:innen mFF verglichen mit Patient:innen oFF statistisch signifikant erhöht sind, aber kein Einfluss eines hohen bzw. niedrigen Drucks in beiden Kaplan-Meier-Analysen zu finden ist. Beide Werte können aber generell als Indikator für die Funktionsfähigkeit des Fontan-Kreislaufs herangezogen werden (28).

f) Atrioventrikular-Klappenfunktion:

Bei Fontan-Patient:innen, bei denen es zu einem AV-Klappenversagen kommt, sind 10 bzw. 20 Jahre nach der Operation nur noch 77 % (95 %-KI [69; 85]) bzw. 54 % (95 %-KI [42; 68]) frei von einem *Fontan Failure* (62). In dieser Kaplan-Meier-Analyse zeigt sich ebenfalls ein deutlicher Einfluss. Bei einer schweren AVI liegt das mediane Überleben oFF bei 5 Jahren, wohingegen es bei einer milden Form bei 26 Jahren liegt. Im Gruppenvergleich wird deutlich, dass alle schweren und der Großteil der moderaten AVI bei Patient:innen mFF aufgetreten sind. Der Zusammenhang zwischen der Schwere der AVI und einem schlechteren Outcome ist auch in anderen Untersuchungen beschrieben (34, 37, 63). Es ist bereits berichtet worden, dass das Auftreten der AVI mit dem Alter zunimmt und sie nach 20 Jahren bei 21 % der Fontan-Patient:innen zu finden ist (58, 62). Zusätzlich interferiert die AVI mit anderen Parametern wie der EF und der Ventrikelfunktion, was deren Beurteilung erschwert (58).

g) Systolische Ventrikelfunktion:

Während die systolische Ventrikelfunktion kurz nach der Fontan-Operation noch normal sein kann, wird meist im Zeitverlauf eine zunehmende Verschlechterung beobachtet, wobei die genauen Ursachen noch nicht abschließend geklärt sind (58). Die Kaplan-Meier-Analyse dieser Arbeit zeigt, dass das mediane Überleben oFF mit der Stärke der Einschränkung der systolischen Ventrikelfunktion abnimmt. Die Unterschiede zwischen den Ausprägungen des Parameters sind dabei statistisch signifikant. Alle schweren Einschränkungen der systolischen Ventrikelfunktion treten nur bei den Patient:innen mFF auf, wohingegen die Fälle mit moderater Einschränkung annähernd gleich verteilt sind (12/27 oFF vs. 15/27 mFF). Eine Studie von Edler *et al.* mit Patient:innen, die mindestens 15 Jahre mit einem Fontan-Kreislauf leben, findet keine Unterschiede in der Überlebenszeitanalyse zwischen Patient:innen mit normaler/milder und moderater/schwerer Einschränkung (49). Der Endpunkt ist hier jedoch Tod oder Herztransplantation und nicht das *Fontan Failure*. Auch werden Patient:innen mit milder und schwerer Einschränkung zusammengefasst und es sind insgesamt nur drei Patient:innen mit einer verminderten Ventrikelfunktion in der Gruppe der Verstorbenen (49). Verglichen mit der Schweregradverteilung in der Population dieser Arbeit könnte dies zur Abschwächung des Effekts einer schweren Einschränkung der systolischen Ventrikelfunktion geführt haben. Die systolische Ventrikelfunktion könnte somit als Prädiktor für ein *Fontan Failure* herangezogen werden, auch wenn das *Fontan Failure* auch ohne Einschränkung der systolischen Ventrikelfunktion auftreten kann (35, 49, 64).

h) Arrhythmien:

Arrhythmien zählen ebenso zu den Komplikationen, die nach einer Fontan-Operation auftreten können. Dabei scheinen Patient:innen, welche mittels APC korrigiert wurden, im allgemeinen ein höheres Risiko für Tachykardien und Arrhythmien aufzuweisen als Patient:innen mit LTFO oder ECC (57, 58). Die Prävalenz sowohl von ventrikulären, als auch supraventrikulären Tachykardien ist in dieser Untersuchung gering (3/230 und 14/229) und liegt unter derer in anderen Studien (34, 37, 57). Allerdings ist der Anteil an Patient:innen, die mittels APC bzw. Björk operiert wurden, ebenfalls wesentlich geringer als in anderen Studien, was ein Grund für die geringe Prävalenz sein könnte (37, 57). Alle ventrikulären und ein Großteil der supraventrikulären Tachykardien treten in dieser Analyse bei Patient:innen mFF auf. Dass Arrhythmien die Entstehung des *Fontan Failures* negativ beeinflussen können, ist bereits gezeigt worden (34, 65). Damit unterstützen diese Ergebnisse die Resultate der früheren Untersuchungen.

i) Alter bei Fontan-Operation:

Patient:innen mFF sind in dieser Untersuchung zum Zeitpunkt der Fontan-Operation älter als Patient:innen oFF. Im Gruppenvergleich besteht für diesen Unterschied statistische Signifikanz. In der Kaplan-Meier-Analyse wird das mediane Alter aller Patient:innen (< 3,5 Jahre) als Grundlage für die Einteilung herangezogen. Dieses Alter entspricht den Ergebnissen anderer Untersuchungen, die aufzeigen konnten, dass die meisten Patient:innen in einem Alter zwischen 2 und 4 Jahren mit einem Peak bei 3 Jahren bzw. einem medianen Alter von 3,6 Jahren operiert werden (66, 67). Gleichzeitig ist dieses Operationsalter mit einer geringeren Sterblichkeitsrate im Krankenhaus und Komplikationen während der Operation assoziiert. Die Raten steigen, je weiter von diesem Alter abgewichen wird (66). Ein Operationsalter von über 15 Jahren ist außerdem als Risikofaktor für die Langzeitmortalität beschrieben worden (67). In der Gruppe der Patient:innen mFF zeigt sich im Gruppenvergleich eine breite IQR mit dem 75%-Perzentil bei 14 Jahren. Bei Patient:innen oFF ist die IQR enger um das dritte Lebensjahr verteilt (IQR [2,7;4,8]). Daraus lässt sich die Annahme ableiten, dass auch in dieser Arbeit das Alter bei der Operation einen Risikofaktor darstellen könnte. In der Kaplan-Meier-Analyse lassen sich für ein Operationsalter von über oder unter 3,5 Jahren jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Überlebenswahrscheinlichkeit ohne *Fontan Failure* ausmachen. Die Gruppe „< 3,5 Jahre“ erreicht nicht die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit, womit das Alter bei der Fontan-Operation als Risikofaktor nicht komplett auszuschließen ist.

4.2.2 Kardio-pulmonale Belastbarkeit

Die Frage, inwieweit die kardiopulmonale Belastbarkeit bei Fontan-Patient:innen eingeschränkt ist und wie sie sich auf das Überleben ohne *Fontan Failure* oder Tod auswirkt, ist bereits untersucht worden (48, 61, 68). Aufgrund der Komplexität der Operation und des daraus resultierenden unphysiologischen Kreislaufs kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Patient:innen eine normale körperliche Belastbarkeit erreichen (69). Es ist vielmehr die Frage, welche Einschränkung noch akzeptabel ist und ab wann sie auf ein Versagen des Kreislaufs hinweisen könnte. Eine allgemeine schlechte körperliche Belastbarkeit kann sich negativ auf das Überleben und den Krankheitsverlauf der Fontan-Patient:innen auswirken (48, 68). Werden die einzelnen Parameter betrachtet, zeigen sich jedoch unterschiedliche Ergebnisse.

a) Maximale Sauerstoffsättigung bezogen auf den alters-, geschlechts- und gewichtsspezifischen Normalbefund:

Zwar können Diller *et al.* zeigen, dass die %VO₂max bei Fontan-Patient:innen deutlich reduziert ist (51,7 % (± 15,4)) und mit einem höheren Hospitalisierungsrisiko einhergeht, eine Assoziation mit Tod oder Herztransplantation wird jedoch nicht identifiziert (48). Hingegen finden Fernandes *et al.*, dass Werte der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO₂max) von < 18,85 ml/kg/min das Risiko für Tod und Morbidität erhöhen (68). In der vorliegenden Studie liegt die %VO₂max für alle Fontan-Patient:innen in einem vergleichbaren Bereich von 57 % (IQR [42; 68]). In der Regressionsanalyse wird deutlich, dass die %VO₂max bei allen Patient:innen kontinuierlich abnimmt, aber bei Patient:innen, welche ein *Fontan Failure* erleiden, bereits kurz nach der Operation wesentlich niedriger ist als bei Patient:innen oFF. In der Kaplan-Meier-Analyse sind die Kurvenverläufe für eine hohe (≥ 50%) und eine niedrige (< 50%) %VO₂max jedoch statistisch nicht signifikant. Einen Vorteil scheinen die besseren %VO₂max-Werte in Bezug auf das ereignisfreie Überleben somit nicht zu bieten, auch wenn im Gruppenvergleich Patient:innen mFF signifikant niedrigere Werte aufweisen. Der Anteil an Patient:innen mit %VO₂max-Werten unter 50 % ist mit 21 Personen gering. Die Wahl des Grenzwerts sollte kritisch betrachtet werden, da er nicht auf Beobachtungen an Patient:innen mit univentrikulären Herzen beruht, sondern aus der Literatur entnommen ist und sich auf Patient:innen mit Herzinsuffizienz bezieht (70). Da in dieser Arbeit ein %VO₂max-Wert von unter 40 % als Zeichen eines *Fontan Failures* definiert ist, liegt die Grenze in der Kaplan-Meier-Analyse höher, um einen Vergleich durchführen zu können. Diese Analyse schließt außerdem Patient:innen verschiedener Altersstufen ein, während sich die genannten früheren Untersuchungen auf ältere Jugendliche und Erwachsene beschränken. Eine Altersadjustierung hat ergeben, dass die VO₂max ein signifikanter Voraussagewert bei Personen über 16 Jahren für die Mortalität sein kann (68). Dies könnte die fehlende Signifikanz erklären.

b) Herzfrequenz:

Ein weiterer wichtiger Parameter der kardio-pulmonalen Belastbarkeit ist die HF. In einer kleinen Studie mit 30 Proband:innen zeigt sich, dass Fontan-Patient:innen verglichen mit gesunden Personen eine verringerte maximale HF unter Belastung, eine erhöhte HF in Ruhe und somit eine geringere HRR aufweisen (69). Im Gruppenvergleich dieser Arbeit findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der HF in Ruhe zwischen Patient:innen mFF und oFF. Die longitudinale Analyse verdeutlicht jedoch, dass

Patient:innen mFF eine höhere Ruheherzfrequenz besitzen. Die HF unter Belastung ist für Patient:innen mFF statistisch signifikant reduziert gegenüber Patient:innen oFF. Andere Studien ermitteln einen Zusammenhang zwischen der HF unter Belastung bei Fontan-Patient:innen und der Mortalität (48, 68), bei Zugrundelegung der gleichen Grenzwerte (\geq / $<$ 122 bpm) hat diese Kaplan-Meier-Analyse keine statistisch signifikanten Ergebnisse für das Überleben ohne *Fontan Failure* zeigen können. Die maximale HF unter Belastung und in Ruhe hängen von dem Alter der Person ab und sind ohne die Einbeziehung der Altersdaten schwer beurteilbar. Somit ist auch die HRR in ihrer Aussagekraft beschränkt, da nicht klar ist, ob diese aus der erhöhten Ruheherzfrequenz, der erniedrigten HF unter Belastung oder einer Kombination aus beidem resultiert. Ebenfalls könnte eine Medikation mit Betablockern oder eine Störung im Sinusknoten zu der verringerten HF unter Belastung/ HRR führen. Denkbar wäre dennoch, dass die HF unter Belastung den stärkeren Einfluss ausübt, da die medianen Werte für Patient:innen mFF außerhalb des anzunehmenden Intervalls (220 bpm – Lebensalter in Jahren) für gesunde Personen liegen. Die medianen Werte der HF in Ruhe entsprechen numerisch denen der Normalbevölkerung, wenngleich sie am oberen Ende des Intervalls (60 bis 80 bpm) liegen.

c) NYHA-Stadium:

Für die anderen untersuchten Parameter der kardio-pulmonalen Belastbarkeit wie SpO₂ und NYHA-Stadium lassen sich statistisch signifikante Unterschiede in den Kaplan-Meier-Analysen nachweisen. Dabei ist es weniger überraschend, dass das NYHA-Stadium einen Einfluss auf das eventtfreie Überleben hat. Als Klassifikationssystem für Herzinsuffizienz dient es dazu, die Leistungsfähigkeit der Patient:innen zu beurteilen. Ein höheres NYHA-Stadium weist damit auf eine schlechtere Anpassungsleistung des Herzens und damit auf eine schwerere Herzinsuffizienz hin (71). Da es außerdem Bestandteil der in dieser Arbeit zugrundeliegenden Definition des *Fontan Failure* ist, müssen Patient:innen mit NYHA-Stadium IV zwangsläufig auch der *Fontan Failure*-Gruppe zugeordnet werden. Eine Schwierigkeit besteht jedoch darin, die Klassifikation bei Patient:innen mit schweren angeborenen Herzfehlern korrekt durchzuführen. Symptome werden von den Patient:innen häufig nicht so stark wahrgenommen, da sie durch ihre seit der Geburt bestehenden Einschränkungen an diese gewohnt sind (72, 73). Dennoch ist der Parameter ein guter Indikator für eine fortschreitende Verschlechterung des Zustands nach Fontan-Operation und kann in höheren Stadien einen hohen prognostischen Wert haben (73). Dass ein statistisch signifikant höherer Anteil an

Patient:innen mFF Betablocker und mehr als zwei Diuretika einnimmt, kann ebenfalls als Ausdruck eines schlechter funktionierenden Fontan-Kreislaufs angesehen werden. Dabei ist die Einnahme von mehr als zwei Diuretika ein Indikator für eine fortschreitende Herzinsuffizienz.

d) Sauerstoffsättigung in Ruhe:

Die SpO₂ in Ruhe stellt einen weniger subjektiven Parameter zur Bestimmung der Leistung des Kreislaufs dar als das NYHA-Stadium. In dieser Arbeit existieren statistisch signifikante Unterschiede zwischen Patient:innen mFF und oFF und auch in der Kaplan-Meier-Analyse führen SpO₂-Werte von unter 94 % zu einer schlechteren Prognose. Die erniedrigte SpO₂ in Ruhe hat sich bereits als Risikofaktor in einer anderen Untersuchung herausgestellt (49). Zusätzlich zeigt die longitudinale Analyse, dass kurz nach der Fontan-Operation die SpO₂-Werte bei Patient:innen mFF niedriger sind als bei Patient:innen oFF und dies auch über den gesamten Zeitverlauf bleiben. Der Parameter könnte somit bereits früh im Verlauf zur Einschätzung der Prognose genutzt werden. Bei gesunden Personen gelten Werte unter 95 % als Abweichung von der Norm. Bei Fontan-Patient:innen sind in größeren Untersuchungen jedoch mediane Werte von 85 – 96 % beschrieben (44, 74) und Werte von ≤ 92 % haben sich in einer Analyse für die Mortalität im Langzeitverlauf nach Fontan-Operation als Grenzwerte ergeben (46). Patient:innen mit „optimaler“ klinischer Präsentation nach Fontan-Operation haben SpO₂-Werte von 94 % (46). Daher liegt auch in dieser Arbeit der Grenzwert bei 94 %.

4.2.3 Blutlaborwerte

Laborparameter können bei Fontan-Patient:innen dazu genutzt werden, Schädigungen an anderen Organen zu diagnostizieren, welche die Prognose verschlechtern würden. Eine jährliche Kontrolle wird daher empfohlen (75). Hintergrund sind bisherige Untersuchungen und theoretische Überlegungen in diesem Zusammenhang: erhöhte GGT-Werte können beispielsweise auf eine Leberschädigung hinweisen, verminderte Albuminwerte auf eine PLE (75). Die Interpretation von Laborparametern zur Prognose der Krankheitsverschlechterung ist jedoch nicht trivial, da sie nicht losgelöst von anderen Faktoren und Symptomen betrachtet werden sollten. Erhöhte Leberenzymwerte können bei Fontan-Patient:innen auf eine Hepatitis oder andere Leberschädigungen hinweisen, häufig sind sie jedoch bereits aufgrund der chronisch venösen Stauung erhöht (76–78). Andere Laborwerte wie Kreatinin zur Bestimmung einer Nierenschädigung oder NT-

proBNP als Biomarker des Herzens scheinen zur Prognose eher geeignet (44, 77). In dieser Arbeit bestehen signifikante Unterschiede zwischen Patient:innen mFF und oFF für die Parameter Bilirubin, Albumin, GGT, Kreatinin und NT-proBNP. Die medianen Werte für Albumin, Bilirubin und Kreatinin liegen bei Patient:innen mFF noch innerhalb der jeweiligen Grenzwerte. Somit sind die ermittelten Unterschiede zwar statistisch signifikant, jedoch nicht klinisch relevant. Die longitudinale Analyse zeigt, dass GGT bereits kurze Zeit nach der Operation bei Patient:innen mFF höher ist als bei Patient:innen oFF, jedoch in beiden Gruppen die Werte über die Zeit ansteigen. Dies könnte auf eine kontinuierliche Verschlechterung der Leberfunktion hinweisen. Eine ähnliche Tendenz lässt sich ebenfalls für NT-proBNP finden, während dies für Albumin, Bilirubin und Kreatinin nicht möglich ist.

Im Vergleich zwischen den Gruppen ist NT-proBNP bei Patient:innen mFF statistisch signifikant um das Neunfache erhöht. In einer Studie sind erhöhte BNP-Werte als unabhängiger Risikofaktor für Tod und *Fontan Failure* ermittelt worden (79). Eine weitere Studie findet einen Zusammenhang zwischen der Art der Fontan-Modifikation und NT-proBNP, auch ist bereits eine Assoziation zwischen der Ventrikelfunktion und der diastolischen Funktion des Herzens mit dem *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) beschrieben (80, 81). Insgesamt besteht jedoch wenig Evidenz dahingehend, welchen Stellenwert NT-proBNP bzw. BNP in der Prognose von Fontan-Patient:innen einnimmt – insbesondere auch im Hinblick auf das *Fontan Failure* und Tod (80). Die Kaplan-Meier-Analyse kann nicht durchgeführt werden, da keine geeigneten *Cut-Off*-Werte bestimmt werden können. Zum einen, da NT-proBNP alters- und geschlechtsabhängig ist, was eine Adjustierung voraussetzen würde, und zum anderen, da es keine Orientierung aus anderen Untersuchungen gibt. Die medianen NT-proBNP-Werte der Fontan-Patient:innen liegen in der Literatur zwischen 137-2439 ng/l (44, 81, 82), während sie in dieser Arbeit 152 ng/l betragen. Eine Grenze wäre daher willkürlich. Zudem wurde bei Patient:innen mit APC von erhöhten NT-proBNP-Werten, auch ohne kardiale Einschränkungen, berichtet (81). Durch seine vielfältigen Assoziationen mit anderen Parametern sollte NT-proBNP bzw. BNP in Zusammenhang mit klinischen Symptomen und eher im longitudinalen Verlauf betrachtet werden. Möglicherweise eignen sich die Laborparameter auch eher bei symptomatischen als bei asymptomatischen Patient:innen zur Prognose des *Fontan Failure* (72). Die unklaren longitudinalen Verläufe der meisten anderen untersuchten Laborparameter machen deutlich, dass regelmäßige Untersuchungen sinnvoll sein

können. Dabei sollte neben kontinuierlichen auch auf abrupte Veränderungen geachtet werden.

4.2.4 Extrakardiale Komorbiditäten und Komplikationen

Neben den aufgeführten Risikofaktoren gibt es schwere Komorbiditäten und Komplikationen, welche die Überlebenswahrscheinlichkeit und die Zeit ohne *Fontan Failure* limitieren.

a) Kardiale Dekompensation:

Sind alle Kompensationsmechanismen des Körpers erschöpft, um die bestehende Herzinsuffizienz auszugleichen, erleiden die Fontan-Patient:innen eine kardiale Dekompensation. Die Dekompensation kann aber auch als Erstmanifestation einer Herzinsuffizienz auftreten, was jedoch den geringeren Teil der Fälle ausmacht (83). Da Patient:innen mit Fontan-Kreislauf immer älter werden, kommt es immer häufiger zu Notfällen der kardialen Dekompensation, welche dann entsprechend den Gegebenheiten des Fontan-Kreislaufs therapiert werden müssen (84). Mit dieser Kaplan-Meier-Analyse kann gezeigt werden, dass kardiale Dekompensationen, welche einer stationären Behandlung bedürfen, sich statistisch signifikant negativ auf das Überleben ohne *Fontan Failure* auswirken. Bereits ab einem Fall von kardialer Dekompensation mit Hospitalisierung kommt es zu einer Abnahme der medianen Überlebenszeit ohne *Fontan Failure* auf 9 Jahre, während sie bei Fontan-Patient:innen ohne Dekompensation bei 26 Jahren liegt.

b) Eiweißverlustenteropathie:

Die PLE tritt bei 3 - 9 % der Fontan-Patient:innen auf und hat eine schlechte Prognose für das weitere Überleben (17, 37). Fünf Jahre nach der PLE-Diagnose leben noch 50 % der Fontan-Patient:innen, nach 10 Jahren noch 35 % und nach 20 Jahren noch 19 %. In der gleichen Untersuchung liegt das Überleben über alle Fontan-Patient:innen hinweg nach 10, 20 und 30 Jahren bei 74 %, 61 % und 43 % (37). Werden nur Patient:innen betrachtet, welche zwischen 1992 und 2010 behandelt wurden, liegt das Überleben 5 Jahre nach PLE-Diagnosestellung mit 88 % deutlich höher (85). Bei der in dieser Arbeit untersuchten Patient:innengruppe ist die Prävalenz der PLE 4 %. Die mediane Überlebenszeit ohne *Fontan Failure* bei einer PLE entspricht 4 Jahren ab Fontan-Operation und nicht ab PLE-Diagnose, wie in den genannten Studien (37, 85). Eine PLE ohne Remission trotz entsprechendem Therapiemanagement kann als Ausdruck eines

bestehenden *Fontan Failures* verstanden werden und hat ihrerseits Risikofaktoren, die ihre Entstehung begünstigen können (30, 37, 40, 85). Ob die PLE Ausdruck des *Fontan Failure* ist oder dazu geführt hat, dass sich andere Merkmale des *Fontan Failure* ausprägen, kann für diese Arbeit nicht beurteilt werden. Bei Patient:innen mit PLE sollte, ähnlich wie bei Patient:innen mit *Fontan Failure*, über die Listung für eine Herztransplantation nachgedacht werden (64). Soll die PLE als Risikofaktor eliminiert werden, muss die Ursache für ihre Entwicklung besser verstanden werden – also welchen Einfluss ein hoher zentralvenöser Druck, unnormale lymphatische Flüsse und letztlich der gesamte unphysiologische Fontan-Kreislauf haben (85, 86).

c) Plastische Bronchitis:

Gleiches trifft auf die PB zu (86). Ein bis 4 % der Fontan-Patient:innen entwickeln diese Komplikation, welche auf eine unnormale Drainage in den Lymphwegen der Atemwege und andere Ätiologien zurückzuführen ist (30, 86). In unserer Patient:innenpopulation entwickelten 2 % der Patient:innen eine PB. Die mediane Überlebenszeit ohne *Fontan Failure* mit PB beträgt 5 Jahre ab der Fontan-Operation. Somit liefert die Analyse einen weiteren Hinweis darauf, wie negativ sich beide Komplikationen auf den Verlauf nach der Fontan-Operation auswirken können. Welche Risikofaktoren für die Entwicklung einer PLB oder PB bei den Patient:innen eine Rolle gespielt haben, wird in dieser Arbeit nicht untersucht, hätte aber aufgrund der sehr geringen Fallzahl eine limitierte Aussagekraft gehabt.

4.3 Fontan Failure Score

Das Versagen der Fontan-Zirkulation ist kein uniformer Prozess, sondern weist viele interindividuelle Unterschiede zwischen den Patient:innen auf. Hierdurch wird eine frühzeitige Diagnose erschwert, sodass weiterführende Diagnostik und Therapien häufig erst verzögert eingeleitet werden. Daher wäre es für den klinischen Alltag sehr hilfreich ein praktikables Scoring-System zu etablieren, welches eine frühzeitige Erkennung des *Fontan Failure* ermöglicht. Die Voraussetzungen, welche der Score erfüllen sollte, sind eine leichte Umsetzbarkeit auf der einen und eine gewisse Akkuratess in der Erkennung des *Fontan Failure* auf der anderen Seite. Hierfür wird am ehesten ein multimodaler Score, welcher klinische, hämodynamische und laborchemische Parameter einschließt, benötigt. Bisher existieren nur sehr wenige Studien, welche geeignete Parameter zur Risikostratifizierung von Fontan-Patient:innen beschreiben oder im Rahmen einer

klinischen Studie untersucht haben .

Welche der untersuchten Parameter sich für die Entwicklung eines Scores eignen könnten, hängt von dem Ziel ab, das mit ihm verfolgt werden soll. Ein Score, der Patient:innen mit einem erhöhten Risiko für ein *Fontan Failure* identifizieren soll, wird andere Variablen berücksichtigen als ein Score, der darauf ausgelegt ist, neben der reinen Identifizierung auch Handlungsempfehlungen ableiten zu lassen.

Somit beinhaltet der Score, welchen Alsaied *et al.* vorgeschlagen haben, Parameter, welche durch ärztliches Handeln nicht oder nicht mehr verändert werden können (z. B. anatomische oder präoperative Faktoren) (40). Eine Stärke des Scores ist die Gewichtung und einfache Handhabung durch Addition der einzelnen Punktwerte. Der Nutzen wird jedoch dadurch begrenzt, dass keine Grenzwerte definiert wurden, ab wann welches therapeutische Handeln erforderlich wäre. Der Score kann also nur im Vergleich einzelner Patient:innen anhand ihrer Punktwerte Aufschluss darüber geben, welche Patient:in schwerere Risikofaktoren aufweist (40). Des Weiteren fehlt eine klinische Validierung des Scores. Für einen Score, der jedoch Behandlungskonsequenzen zur Verbesserung des Risikos nach sich ziehen soll, scheinen retrospektive, unveränderliche Parameter eher ungeeignet. Das Geschlecht, die Hauptdiagnose, das Vorliegen einer Heterotaxie, die Morphologie des Systemventrikels, die Art der Fontan-Modifikation und das Alter bei Fontan-Operation können im Verlauf des *Follow-Up* nicht oder nur schwer verändert werden. Somit können sie nur Patient:innen mit einem höheren Risiko aufzeigen, aber welche Form der Behandlung nötig wäre, um deren negativen Einfluss zu reduzieren, bleibt offen. Denkbar wäre jedoch, diese Parameter heranzuziehen, um einen individuellen und evtl. engmaschigeren *Follow-Up*-Plan zu erstellen. Das Vorliegen (mehrerer) nicht direkt veränderbarer Risikofaktoren könnte das Risiko für ein *Fontan Failure* potenzieren und daher müssten behandelbare Variablen früher beeinflusst werden. Dabei sollten Überlegungen einfließen, welche anderen Variablen mit diesen Parametern in Verbindung stehen. So ist das Risiko für Arrhythmien mit dem Vorhandensein der ACP im Vergleich zur ECC oder ICC oder einem Operationsalter über 8 Jahren erhöht (57). Tachyarrhythmien wiederum können als Risikofaktor für das Auftreten von Thrombosen angesehen werden (57). Ein individueller *Follow-Up*-Plan könnte engmaschigere EKG-Untersuchungen oder die Schulung der Patient:innen auf das Erkennen von Symptomen einer Herzrhythmusstörung beinhalten. Die PLE und die PB eignen sich möglicherweise ebenfalls weniger als Bestandteil des Scores. Die Sonderstellung der beiden Variablen und das lückenhafte Verständnis deren Ätiologie ist

bereits im entsprechenden Abschnitt diskutiert worden. Als bedingt geeignet könnten die EF, die HF unter Belastung, die SpO₂ in Ruhe, %VO₂max, EDP, PAP, NT-proBNP, GGT und Kreatinin angesehen werden. Hier liegt die Problematik darin, geeignete Grenzwerte zu definieren, um eine adäquate Bepunktung im Score vornehmen zu können. Der Vorteil besteht darin, dass es medikamentöse und interventionelle Therapien gibt, um die Parameter zu verbessern (64). Jedoch bedarf es hier weiterer Evidenz, ob etablierte Behandlungsmethoden bei Patient:innen nach Fontan-Operation den gleichen Nutzen bringen (64). Am geeignetsten für die Integration in einen Score erscheinen die Anzahl an kardialen Dekompensationen, die Einschränkung der systolischen Ventrikelfunktion, das Ausmaß der AVI sowie das NYHA-Stadium. Der Vorteil liegt in den kategorialen Abstufungen in ihren Ausprägungen, was eine Bepunktung für den Score vereinfacht. Nachteilig ist jedoch, dass es bei der Einteilung in Schweregrade zu Verzerrungen durch den Behandler kommen kann. Auch hier bestehen Behandlungskonzepte, die als Folge zu einer Verbesserung des Zustands herangezogen werden können (64).

Insgesamt darf nicht außer Acht gelassen werden, dass die einzelnen Parameter sich gegenseitig beeinflussen können und die Verschlechterung des Fontan-Kreislaufs somit auf einem komplexen Zusammenspiel der Variablen beruht. Die Veränderung eines Parameters kann Ausdruck für die Veränderung eines anderen Werts sein, was die Prävention, Prognose und Therapie eines *Fontan Failure* erschwert. Diese Komplexität ist möglicherweise der Grund, warum momentan in der Literatur keine validierten Daten zu einem effizienten Score existieren. Als ersten Ansatz hat die Arbeitsgruppe um Kramer *et al.* einen *Fontan Failure* Score für Kinder bis 18 Jahren vorgelegt. Eine Prüfung des Scores ergab, dass dessen Score-Ergebnisse mit der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines *Fontan Failure* korreliert (43). Durch die longitudinale Auswertung der Parameter kann diese Arbeit dazu beitragen einen ähnlichen Score zu entwickeln.

4.4 Klinische Relevanz

Diese Arbeit ist ein erster Schritt in Richtung eines praxistauglichen Fontan Failure Scores. Die Ergebnisse können dabei helfen, Parameter für einen solchen Score sinnvoll auszuwählen, indem die statistisch signifikanten Variablen berücksichtigt werden (43). Die longitudinale Analyse erlaubt dabei Rückschlüsse darauf, wie stark sich die Variablen im Zeitverlauf möglicherweise verändern. Die Kaplan-Meier-Analyse liefert erste Hinweise, welche Faktoren den deutlichsten Einfluss auf die Mortalität haben könnten.

Mit Hilfe des Fontan Failure Scores könnte im Weiteren eine individuelle Risikostratifizierung der Patient:innen erfolgen und ein *Fontan-Failure* rechtzeitig vorhergesagt werden. Als Konsequenz kann es zu einer Intensivierung der medikamentösen Therapie, der Initiierung weiterführender Diagnostik (Herzkatheteruntersuchung zur Evaluation der Hämodynamik, Behandlung von Stenosen oder Verschlüssen von Kollateralgefäßen) oder zur operativen Behandlung (Herzschrittmacherimplantation, Fontan-Konversion) kommen. Als *Ultima Ratio* kann eine Herztransplantation erwogen werden. Zurzeit gibt es keine einheitlichen Kriterien, ab wann eine Listung zur Herztransplantation bei Fontan-Patient:innen erfolgen sollte (87, 88). Die Ergebnisse der Arbeit könnten auch dabei helfen, diese fehlenden Kriterien zu definieren. Die klinische Präsentation der Patient:innen vor der Transplantation sowie das Ausmaß der vorliegenden Sekundärerkrankungen kann die Überlebenschancen nach der Transplantation beeinflussen. Eine schlechtere Ausgangslage kann dabei zu einer erhöhten Mortalität und Morbidität nach der Operation führen (87, 89). Dementsprechend könnten Patient:innen von einer früheren Listung profitieren, bevor sich weitere Komorbiditäten wie die Fontan-assoziierte Lebererkrankung (FALD) oder eine Niereninsuffizienz entwickeln.

4.5 Limitation

Das retrospektive und unizentrische Design der Studie ist ein Faktor, der die Ergebnisse limitiert. Durch die Auswertung der Daten aus mehreren Jahrzehnten ist nicht auszuschließen, dass unterschiedliche Behandler unterschiedliche Bewertungsmaßstäbe angesetzt und verschiedene Formen der Diagnostik verwendet haben. Beispielsweise ist Cystatin C früher nicht für die Bewertung der Nierenfunktion herangezogen worden, heute ist dieser Parameter jedoch etabliert. Ein Informationsbias ist somit nicht auszuschließen. Durch den retrospektiven Charakter der Studien sind nicht alle untersuchten Parameter zu jedem Untersuchungszeitpunkt verfügbar. Dies limitiert die Aussagekraft und Durchführbarkeit der statistischen Analyse, insbesondere für multivariate Berechnungen. Die Grenzwerte für einige der Variablen beruhen auf Werten aus der Normalbevölkerung, welche nicht auf die Fontan-Population zutreffen müssen. Zwar sind vielfältige Parameter in die Analyse eingeschlossen, jedoch hätten noch mehr Variablen als Risikofaktor eingeschlossen werden können. Zum Beispiel sind Parameter zur Erkennung der FALD, einer schwerwiegenden Spätfolge des Fontan-Kreislaufs, nicht

berücksichtigt worden. Es wird vermutet, dass ein erhöhter zentralvenöser Druck und unnormale Drainage der Lymphwege der Leber zu dieser Komplikation führen (30). Aufgrund der Vielfalt an Ausprägungen und der besonderen Schwierigkeit der Diagnostik bei Fontan-Patient:innen kommt dem Bereich FALD ein extra Schwerpunkt im Gesamtprojekt zu.

Mögliche Interaktionen zwischen verschiedenen Variablen sind nicht untersucht worden, da sich die Fallzahlen in den Subgruppenanalysen oder Regressionsmodellen weiter reduziert hätten. Damit wären die Ergebnisse stark limitiert in ihrer Aussagekraft und der Nutzen als sehr begrenzt anzusehen.

Die unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume der Patient:innen limitieren die Ergebnisse des Gruppenvergleichs. Die mediane Beobachtungszeit seit Fontan-Operation ist bei Patient:innen mFF 10 Jahre länger als bei Patient:innen oFF. Manche Ereignisse sind bei jungen Patient:innen mit kurzem *Follow-Up*-Zeitraum möglicherweise nur noch nicht eingetreten. Insofern sind die Resultate eines Vergleichs der beiden Gruppen oFF und mFF mit konventionellen statistischen Methoden unter Umständen schwer interpretierbar. Die Ereigniszeitanalyse ist jedoch in der Lage, diesen Umstand abzubilden. Neue Methoden erlauben es hierbei, mit zwei unterschiedlichen Zeitskalen umzugehen. Dies ist nötig, da die Gruppe der Patient:innen mFF älter ist als die Gruppe der Patient:innen oFF. Somit kann das Alter als *Confounder* in der Ereigniszeitanalyse kontrolliert werden.

Letztlich handelt sich bei den beiden Gruppen Patient:innen mFF und oFF nicht um Vergleichsgruppen im engeren Sinne. Es gibt keine definierte Kontrollgruppe junger, gesunder Kinder/ Erwachsener, sondern eine Gruppe von Fontan-Patient:innen bei der das *Fontan Failure* früher oder später auftritt. Vor dem Hintergrund des Ziels der Arbeit und im Sinne der Praktikabilität scheint die Einteilung der Patient:innenpopulation in zwei Gruppen dennoch ein annehmbares Vorgehen zu sein.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Um die Risikofaktoren von Patient:innen im Langzeitverlauf nach einer Fontan-Operation besser zu verstehen, wird eine longitudinale Analyse sowie eine Ereigniszeitanalyse anhand klinischer, hämodynamischer und laborchemischer Daten von 230 Patient:innen durchgeführt. Dabei wird eine heterogene Population eingeschlossen, um möglichst praxisnahe Ergebnisse zu generieren. Verglichen werden Patient:innen, die bereits ein

Fontan Failure erlitten haben, mit Patient:innen, bei denen das *Fontan Failure* (noch) nicht eingetreten ist. Es können Einblicke in die zeitlichen Veränderungen einzelner Parameter gewonnen sowie Faktoren identifiziert werden, die das Überleben der Patient:innen negativ beeinflussen. Dabei zeigen sich für viele der eingeschlossenen Variablen über den gesamten Zeitverlauf schlechtere Werte bei Patient:innen mFF sowie eine kontinuierliche Verschlechterung der beobachteten Werte in beiden Gruppen. Gemäß der Ereigniszeitanalyse limitieren das NYHA-Stadium, die Art der Fontan-Modifikation und des Systemventrikels, die Stärke der Einschränkung der systolischen Ventrikelfunktion und der AVI, die SpO₂ in Ruhe und das Vorliegen von einer PB, PLE oder kardialen Dekompensationen die Überlebenszeit ohne *Fontan Failure* signifikant. Aufgrund des unizentrischen Designs der Studie sind weitere Untersuchungen zu den einzelnen Parametern nötig, um eine höhere Aussagekraft zu erhalten. Die Ergebnisse können jedoch bereits in Überlegungen zur Entwicklung eines *Fontan Failure Scores* einfließen, da sie eine erste Selektion der Parameter erlauben. Mit einem einfach anzuwendenden Score könnten Risikopatient:innen im klinischen Alltag besser identifiziert und Interventionen rechtzeitig initiiert werden. Damit ließe sich die Prognose dieser vulnerablen Population verbessern.

Literatur

1. Statistisches Bundesamt. Geburtensziffer 2022 auf 1,46 Kinder je Frau gesunken: Pressemitteilung; 2023 [Stand: 05.08.2023]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2023/07/PD23_290_12.html.
2. Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, Sax U, Olchvary J, Peters B, Bauer U, Hense H-W. Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany : a study of the Competence Network for Congenital Heart Defects. *Clin Res Cardiol* 2011; 100(12):1111–7. doi: 10.1007/s00392-011-0355-7.
3. Frescura C, Thiene G. The new concept of univentricular heart. *Front Pediatr* 2014; 2:62. doi: 10.3389/fped.2014.00062.
4. Anderson RH, Ho SY. Which hearts are unsuitable for biventricular correction? *The Annals of Thoracic Surgery* 1998; 66(2):621–6. doi: 10.1016/s0003-4975(98)00579-7.
5. Khairy P, Poirier N, Mercier L-A. Univentricular heart. *Circulation* 2007; 115(6):800–12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592378.
6. Jacobs ML, Mayer JE. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: single ventricle. *The Annals of Thoracic Surgery* 2000; 69(3):197–204. doi: 10.1016/s0003-4975(99)01245-x.
7. Corno AF. "Functionally" univentricular hearts: impact of pre-natal diagnosis. *Front Pediatr* 2015; 3:15. doi: 10.3389/fped.2015.00015.
8. Anderson RH, Franklin RCG, Spicer DE. Anatomy of the Functionally Univentricular Heart. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2018; 9(6):677–84. doi: 10.1177/2150135118800694.
9. Walker SG, Stuth EA. Single-ventricle physiology: perioperative implications. *Semin Pediatr Surg* 2004; 13(3):188–202. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2004.04.005.
10. Gewillig M. The Fontan circulation. *Heart* 2005; 91(6):839–46. doi: 10.1136/hrt.2004.051789.
11. Davies RR, Pizarro C. Decision-Making for Surgery in the Management of Patients with Univentricular Heart. *Front Pediatr* 2015; 3:61. doi: 10.3389/fped.2015.00061.
12. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971; 26(3):240–8. doi: 10.1136/thx.26.3.240.
13. Rehak, Gamillscheg. Die Fontan-Operation als definitive Palliation bei funktionell univentrikulären Herzen. *Austrian Journal of Kardiology* 2012; (19):324–31.
14. Kuroczynski W. Entwicklung der Fontan-Prozedur als Behandlungskonzept für Kinder mit angeborenen komplexen Herzfehlern. *Herz* 2007; 32(3):241–7. doi: 10.1007/s00059-007-2738-0.
15. Norwood WI, Jacobs ML. Fontan's procedure in two stages. *The American Journal of Surgery* 1993; 166(5):548–51. doi: 10.1016/s0002-9610(05)81151-1.

16. Norwood WI. Hypoplastic left heart syndrome. *The Annals of Thoracic Surgery* 1991; 52(3):688–95. doi: 10.1016/0003-4975(91)90978-y.
17. Kutty S, Jacobs ML, Thompson WR, Danford DA. Fontan Circulation of the Next Generation: Why It's Necessary, What it Might Look Like. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(1):e013691. doi: 10.1161/JAHA.119.013691.
18. van der Ven JPG, van den Bosch E, Bogers AJCC, Helbing WA. State of the art of the Fontan strategy for treatment of univentricular heart disease. *F1000Res* 2018; 7. doi: 10.12688/f1000research.13792.1.
19. Weldner PW, Myers JL, Gleason MM, Cyran SE, Weber HS, White MG, Baylen BG. The Norwood operation and subsequent Fontan operation in infants with complex congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109(4):654–62. doi: 10.1016/S0022-5223(95)70346-2.
20. Rao PS. Fontan Operation: Indications, Short and Long Term Outcomes. *Indian J Pediatr* 2015; 82(12):1147–56. doi: 10.1007/s12098-015-1803-6.
21. Schranz D. Behandlungsstrategien bei Patienten mit univentrikulärem Herzen. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir* 2016; 30(6):358–66. doi: 10.1007/s00398-016-0109-y.
22. Haas N, Kleideiter U. *Kinderkardiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018.
23. Lamberti JJ, Spicer RL, Waldman JD, Grehl TM, Thomson D, George L, Kirkpatrick SE, Mathewson JW. The bidirectional cavopulmonary shunt. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100(1):22-9; discussion 29-30.
24. Mazzera E, Corno A, Picardo S, Di Donato R, Marino B, Costa D, Marcelletti C. Bidirectional cavopulmonary shunts: Clinical applications as staged or definitive palliation. *The Annals of Thoracic Surgery* 1989; 47(3):415–20. doi: 10.1016/0003-4975(89)90384-6.
25. Talwar S, Nair VV, Choudhary SK, Airan B. The Hemi-Fontan operation: A critical overview. *Ann Pediatr Cardiol* 2014; 7(2):120–5. doi: 10.4103/0974-2069.132480.
26. Kleideiter U, Dalla Pozza R, Haas N. 15 Fontan-Kreislauf. In: Kleideiter U, Dalla Pozza R, Haas N, Hrsg. *Pädiatrische Echokardiografie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019.
27. Kleideiter U, Dalla Pozza R, Haas N, Hrsg. *Pädiatrische Echokardiografie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019.
28. Cliff P, Celermajer D. Managing adult Fontan patients: where do we stand? *Eur Respir Rev* 2016; 25(142):438–50. doi: 10.1183/16000617.0091-2016.
29. Marcelletti C, Corno A, Giannico S, Marino B. Inferior vena cava-pulmonary artery extracardiac conduit. A new form of right heart bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100(2):228–32.
30. Alsaied T, Rathod RH, Aboulhosn JA, Budts W, Anderson JB, Baumgartner H, Brown DW, Cordina R, d'Udekem Y, Ginde S, Goldberg DJ, Goldstein BH, Lubert AM, Oechslin E, Opatowsky AR, Rychik J, Schumacher KR, Valente AM, Wright G,

- Veldtman GR. Reaching consensus for unified medical language in Fontan care. *ESC Heart Fail* 2021; 8(5):3894–905. doi: 10.1002/ehf2.13294.
31. Lo Rito M, Al-Radi OO, Saedi A, Kotani Y, Ben Sivarajan V, Russell JL, Caldarone CA, van Arsdell GS, Honjo O. Chylothorax and pleural effusion in contemporary extracardiac fenestrated fontan completion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155(5):2069–77. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.11.046.
 32. d'Udekem Y, Iyengar AJ, Galati JC, Forsdick V, Weintraub RG, Wheaton GR, Bullock A, Justo RN, Grigg LE, Sholler GF, Hope S, Radford DJ, Gentles TL, Celermajer DS, Winlaw DS. Redefining expectations of long-term survival after the Fontan procedure: twenty-five years of follow-up from the entire population of Australia and New Zealand. *Circulation* 2014; 130(11 Suppl 1):S32-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007764.
 33. Kumar TKS. The failing Fontan. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg* 2021; 37(Suppl 1):82–90. doi: 10.1007/s12055-020-00931-2.
 34. Dennis M, Zannino D, Du Plessis K, Bullock A, Disney PJS, Radford DJ, Hornung T, Grigg L, Cordina R, d'Udekem Y, Celermajer DS. Clinical Outcomes in Adolescents and Adults After the Fontan Procedure. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(9):1009–17. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.054.
 35. Kotani Y, Chetan D, Zhu J, Saedi A, Zhao L, Mertens L, Redington AN, Coles J, Caldarone CA, van Arsdell GS, Honjo O. Fontan Failure and Death in Contemporary Fontan Circulation: Analysis From the Last Two Decades. *The Annals of Thoracic Surgery* 2018; 105(4):1240–7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.10.047.
 36. Downing TE, Allen KY, Glatz AC, Rogers LS, Ravishankar C, Rychik J, Faerber JA, Fuller S, Montenegro LM, Steven JM, Spray TL, Nicolson SC, Gaynor JW, Goldberg DJ. Long-term survival after the Fontan operation: Twenty years of experience at a single center. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 154(1):243-253.e2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.01.056.
 37. Pundi KN, Johnson JN, Dearani JA, Pundi KN, Li Z, Hinck CA, Dahl SH, Cannon BC, O'Leary PW, Driscoll DJ, Cetta F. 40-Year Follow-Up After the Fontan Operation: Long-Term Outcomes of 1,052 Patients. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(15):1700–10. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.065.
 38. Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE, Triedman JK, Walsh EP, Lock JE, Landzberg MJ. Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. *Circulation* 2008; 117(1):85–92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.738559.
 39. Allen KY, Downing TE, Glatz AC, Rogers LS, Ravishankar C, Rychik J, Fuller S, Montenegro LM, Steven JM, Spray TL, Nicolson SC, Gaynor JW, Goldberg DJ. Effect of Fontan-Associated Morbidities on Survival With Intact Fontan Circulation. *Am J Cardiol* 2017; 119(11):1866–71. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.03.004.
 40. Alsaied T, Bokma JP, Engel ME, Kuijpers JM, Hanke SP, Zuhlke L, Zhang B, Veldtman GR. Predicting long-term mortality after Fontan procedures: A risk score

- based on 6707 patients from 28 studies. *Congenit Heart Dis* 2017; 12(4):393–8. doi: 10.1111/chd.12468.
41. Alsaied T, Bokma JP, Engel ME, Kuijpers JM, Hanke SP, Zuhlke L, Zhang B, Veldtman GR. Factors associated with long-term mortality after Fontan procedures: a systematic review. *Heart* 2017; 103(2):104–10. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310108.
 42. Zhang Y, Fang M, Wang Z, Wang H. Traditional Atriopulmonary Connection Fontan with Excellent Outcome for 32 Years. *Thorac Cardiovasc Surg Rep* 2020; 9(1):e18–e20. doi: 10.1055/s-0040-1708528.
 43. Kramer P, Schleiger A, Schafstedde M, Danne F, Nordmeyer J, Berger F, Ovroutski S. A Multimodal Score Accurately Classifies Fontan Failure and Late Mortality in Adult Fontan Patients. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9:767503. doi: 10.3389/fcvm.2022.767503.
 44. Sieweke JT, Haghikia A, Riehle C, Klages C, Akin M, König T, Zwadlo C, Treptau J, Schäfer A, Bauersachs J, Westhoff-Bleck M. Prediction of heart failure and death in an adult population of Fontan patients. *Cardiol Young* 2019; 29(5):602–9. doi: 10.1017/S1047951119000258.
 45. Stout KK, Broberg CS, Book WM, Cecchin F, Chen JM, Dimopoulos K, Everitt MD, Gatzoulis M, Harris L, Hsu DT, Kuvin JT, Law Y, Martin CM, Murphy AM, Ross HJ, Singh G, Spray TL. Chronic Heart Failure in Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133(8):770–801. doi: 10.1161/CIR.0000000000000352.
 46. Ohuchi H. Where Is the "Optimal" Fontan Hemodynamics? *Korean Circ J* 2017; 47(6):842–57. doi: 10.4070/kcj.2017.0105.
 47. Book WM, Gerardin J, Saraf A, Marie Valente A, Rodriguez F. Clinical Phenotypes of Fontan Failure: Implications for Management. *Congenit Heart Dis* 2016; 11(4):296–308. doi: 10.1111/chd.12368.
 48. Diller G-P, Giardini A, Dimopoulos K, Gargiulo G, Müller J, Derrick G, Giannakoulas G, Khambadkone S, Lammers AE, Picchio FM, Gatzoulis MA, Hager A. Predictors of morbidity and mortality in contemporary Fontan patients: results from a multicenter study including cardiopulmonary exercise testing in 321 patients. *Eur Heart J* 2010; 31(24):3073–83. doi: 10.1093/eurheartj/ehq356.
 49. Elder RW, McCabe NM, Veledar E, Kogon BE, Jokhadar M, Rodriguez FH, McConnell ME, Book WM. Risk factors for major adverse events late after Fontan palliation. *Congenit Heart Dis* 2015; 10(2):159–68. doi: 10.1111/chd.12212.
 50. d'Udekem Y, Xu MY, Galati JC, Lu S, Iyengar AJ, Konstantinov IE, Wheaton GR, Ramsay JM, Grigg LE, Millar J, Cheung MM, Brizard CP. Predictors of survival after single-ventricle palliation: the impact of right ventricular dominance. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(13):1178–85. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.049.

51. Ohuchi H. Adult patients with Fontan circulation: What we know and how to manage adults with Fontan circulation? *J Cardiol* 2016; 68(3):181–9. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.04.001.
52. Anderson PAW, Sleeper LA, Mahony L, Colan SD, Atz AM, Breitbart RE, Gersony WM, Gallagher D, Geva T, Margossian R, McCrindle BW, Paridon S, Schwartz M, Stylianou M, Williams RV, Clark BJ. Contemporary outcomes after the Fontan procedure: a Pediatric Heart Network multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(2):85–98. doi: 10.1016/j.jacc.2008.01.074.
53. Weixler VHM, Zurakowski D, Kheir J, Guariento A, Kaza AK, Baird CW, Del Nido PJ, Emani SM. Fontan with lateral tunnel is associated with improved survival compared with extracardiac conduit. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2020; 159(4):1480-1491.e2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.11.048.
54. Ohuchi H, Yasuda K, Miyazaki A, Iwasa T, Sakaguchi H, Shin O, Mizuno M, Negishi J, Noritake K, Yamada O. Comparison of prognostic variables in children and adults with Fontan circulation. *Int J Cardiol* 2014; 173(2):277–83. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.03.001.
55. Stewart RD, Pasquali SK, Jacobs JP, Benjamin DK, Jagers J, Cheng J, Mavroudis C, Jacobs ML. Contemporary Fontan operation: association between early outcome and type of cavopulmonary connection. *The Annals of Thoracic Surgery* 2012; 93(4):1254-60; discussion 1261. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.01.060.
56. Daley M, d'Udekem Y. The optimal Fontan operation: Lateral tunnel or extracardiac conduit? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021; 162(6):1825–34. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.11.179.
57. Rijnberg FM, Blom NA, Sojak V, Bruggemans EF, Kuipers IM, Rammeloo LAJ, Jongbloed MRM, Bouma BJ, Hazekamp MG. A 45-year experience with the Fontan procedure: tachyarrhythmia, an important sign for adverse outcome. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2019; 29(3):461–8. doi: 10.1093/icvts/ivz111.
58. Kamsheh AM, O'Connor MJ, Rossano JW. Management of circulatory failure after Fontan surgery. *Front Pediatr* 2022; 10:1020984. doi: 10.3389/fped.2022.1020984.
59. Mazza GA, Gribaudo E, Agnoletti G. The pathophysiology and complications of Fontan circulation. *Acta Biomed* 2021; 92(5):e2021260. doi: 10.23750/abm.v92i5.10893.
60. Jonas RA. The intra/extracardiac conduit fenestrated fontan. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2011; 14(1):11–8. doi: 10.1053/j.pcsu.2011.01.010.
61. Atz AM, Zak V, Mahony L, Uzark K, D'agincourt N, Goldberg DJ, Williams RV, Breitbart RE, Colan SD, Burns KM, Margossian R, Henderson HT, Korsin R, Marino BS, Daniels K, McCrindle BW. Longitudinal Outcomes of Patients With Single Ventricle After the Fontan Procedure. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(22):2735–44. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.582.

62. King G, Ayer J, Celermajer D, Zentner D, Justo R, Disney P, Zannino D, d'Udekem Y. Atrioventricular Valve Failure in Fontan Palliation. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(7):810–22. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.025.
63. Podzolkov VP, Chiaureli MR, Yurlov IA, Zelenikin MM, Kovalev DV, Dontsova VI, Astrakhantseva TO, Putiato NA, Zaets SB. Results of Fontan operation in patients with atrioventricular valve regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 48(2):308-14; discussion 314-5. doi: 10.1093/ejcts/ezu489.
64. Broda CR, Downing TE, John AS. Diagnosis and management of the adult patient with a failing Fontan circulation. *Heart Fail Rev* 2020; 25(4):633–46. doi: 10.1007/s10741-020-09932-0.
65. Carins TA, Shi WY, Iyengar AJ, Nisbet A, Forsdick V, Zannino D, Gentles T, Radford DJ, Justo R, Celermajer DS, Bullock A, Winlaw D, Wheaton G, Grigg L, d'Udekem Y. Long-term outcomes after first-onset arrhythmia in Fontan physiology. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 152(5):1355-1363.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.07.073.
66. Akintoye E, Veldtman GR, Miranda WR, Connolly HM, Egbe AC. Optimum age for performing Fontan operation in patients with univentricular heart. *Congenit Heart Dis* 2019; 14(2):138–9. doi: 10.1111/chd.12690.
67. Inai K, Inuzuka R, Ono H, Nii M, Ohtsuki S, Kurita Y, Takeda A, Hirono K, Takei K, Yasukouchi S, Yoshikawa T, Furutani Y, Shimada E, Shinohara T, Shinozaki T, Matsuyama Y, Senzaki H, Nakanishi T. Predictors of long-term mortality among perioperative survivors of Fontan operation. *Eur Heart J* 2022; 43(25):2373–84. doi: 10.1093/eurheartj/ehab826.
68. Fernandes SM, Alexander ME, Graham DA, Khairy P, Clair M, Rodriguez E, Pearson DD, Landzberg MJ, Rhodes J. Exercise testing identifies patients at increased risk for morbidity and mortality following Fontan surgery. *Congenit Heart Dis* 2011; 6(4):294–303. doi: 10.1111/j.1747-0803.2011.00500.x.
69. Claessen G, La Gerche A, van de Bruaene A, Claeys M, Willems R, Dymarkowski S, Bogaert J, Claus P, Budts W, Heidbuchel H, Gewillig M. Heart Rate Reserve in Fontan Patients: Chronotropic Incompetence or Hemodynamic Limitation? *J Am Heart Assoc* 2019; 8(9):e012008. doi: 10.1161/JAHA.119.012008.
70. Stelken AM, Younis LT, Jennison SH, Miller DD, Miller LW, Shaw LJ, Kargl D, Chaitman BR. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(2):345–52. doi: 10.1016/0735-1097(95)00464-5.
71. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe, Deutsche Diabetes Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Deutsche Gesellschaft für Geriatrie, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung, Deutsche

Gesellschaft für Nephrologie, Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin, Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen, Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie, Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften, Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, Deutsche Gesellschaft für Thorax- Herz- und Gefäßchirurgie, Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. NVL Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage: Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019.

72. Budts W, Roos-Hesselink J, Rädle-Hurst T, Eicken A, McDonagh TA, Lambrinou E, Crespo-Leiro MG, Walker F, Frogoudaki AA. Treatment of heart failure in adult congenital heart disease: a position paper of the Working Group of Grown-Up Congenital Heart Disease and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016; 37(18):1419–27. doi: 10.1093/eurheartj/ehv741.
73. Bredy C, Ministeri M, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Uebing A, Diller G-P, Gatzoulis MA, Dimopoulos K. New York Heart Association (NYHA) classification in adults with congenital heart disease: relation to objective measures of exercise and outcome. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2018; 4(1):51–8. doi: 10.1093/ehjqcco/qcx031.
74. Talwar S, Kumar MV, Sreenivas V, Gupta VP, Choudhary SK, Airan B. Exercise performance after univentricular palliation. *Ann Pediatr Cardiol* 2018; 11(1):40–7. doi: 10.4103/apc.APC_43_17.
75. Hager A, Ovroutski S, Cesnjevar R. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Univentrikuläres Herz: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie; 2011 [Stand: 27.10.2023]. Verfügbar unter: <https://www.dgpk.org/wp-content/uploads/23-LL-Univentrikulaeres-Herz.pdf>.
76. Schumacher KR, Goldberg DJ. Biomarkers and the Fontan Circulation. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(1). doi: 10.1161/JAHA.115.002926.
77. Mori M, Aguirre AJ, Elder RW, Kashkouli A, Farris AB, Ford RM, Book WM. Beyond a broken heart: circulatory dysfunction in the failing Fontan. *Pediatr Cardiol* 2014; 35(4):569–79. doi: 10.1007/s00246-014-0881-y.
78. Gordon-Walker TT, Bove K, Veldtman G. Fontan-associated liver disease: A review. *J Cardiol* 2019; 74(3):223–32. doi: 10.1016/j.jjcc.2019.02.016.
79. Burchill LJ, Redington AN, Silversides CK, Ross HJ, Jimenez-Juan L, Mital S, Oechslin EN, Dragulescu A, Slorach C, Mertens L, Wald RM. Renin-angiotensin-aldosterone system genotype and serum BNP in a contemporary cohort of adults late after Fontan palliation. *Int J Cardiol* 2015; 197:209–15. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.06.018.

80. Nguyen VP, Li S, Dolgner SJ, Steinberg ZL, Buber J. Utility of biomarkers in adult Fontan patients with decompensated heart failure. *Cardiol Young* 2020; 30(7):955–61. doi: 10.1017/S1047951120001250.
81. Heck PB, Müller J, Weber R, Hager A. Value of N-terminal pro brain natriuretic peptide levels in different types of Fontan circulation. *Eur J Heart Fail* 2013; 15(6):644–9. doi: 10.1093/eurjhf/hft063.
82. Hirono K, Imamura T, Tsuboi K, Takarada S, Okabe M, Nakaoka H, Ibuki K, Ozawa S. Optimal Heart Rate May Improve Systolic and Diastolic Function in Patients with Fontan Circulation. *J Clin Med* 2023; 12(8). doi: 10.3390/jcm12083033.
83. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung; 2019 [Stand: 27.10.2023]. Verfügbar unter: <file:///C:/Users/Admin/Downloads/herzinsuffizienz-3aufl-vers3.pdf>.
84. Mair J, Diller G-P, Geiger H, Greutmann M, Hessling G, Tobler D. Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern im Notaufnahmehospital : Was ist zu beachten? *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2022; 117(2):100–11. doi: 10.1007/s00063-020-00752-6.
85. John AS, Johnson JA, Khan M, Driscoll DJ, Warnes CA, Cetta F. Clinical outcomes and improved survival in patients with protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(1):54–62. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.025.
86. Sharma VJ, Iyengar AJ, Zannino D, Gentles T, Justo R, Celermajer DS, Bullock A, Winlaw D, Wheaton G, Burchill L, Cordina R, d'Udekem Y. Protein-losing enteropathy and plastic bronchitis after the Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021; 161(6):2158-2165.e4. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.07.107.
87. Berg CJ, Bauer BS, Hageman A, Aboulhosn JA, Reardon LC. Mortality Risk Stratification in Fontan Patients Who Underwent Heart Transplantation. *Am J Cardiol* 2017; 119(10):1675–9. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.02.005.
88. Dipchand AI, Honjo O, Alonso-Gonzalez R, McDonald M, Roche SL. Heart Transplant Indications, Considerations, and Outcomes in Fontan Patients: Age-Related Nuances, Transplant Listing, and Disease-Specific Indications. *Can J Cardiol* 2022; 38(7):1072–85. doi: 10.1016/j.cjca.2022.02.019.
89. Assenza GE, Graham DA, Landzberg MJ, Valente AM, Singh MN, Bashir A, Fernandes S, Mortelet KJ, Ukomadu C, Volpe M, Wu F. MELD-XI score and cardiac mortality or transplantation in patients after Fontan surgery. *Heart* 2013; 99(7):491–6. doi: 10.1136/heartjnl-2012-303347.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lisa-Maria Köhler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Untersuchung des Einflusses von Risikofaktoren auf die Langzeitmortalität bei Patient:innen nach Fontan-Operation: eine longitudinale Analyse. *Investigation of the influence of risk factors on the long-term mortality of patients after Fontan procedure: a longitudinal analysis* 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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.

Ort, 03.02.2024

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen beteiligten Personen bedanken, die mich auf dem Weg zur Fertigstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

Bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. Stanislav Ovrutskiy und dem Deutschen Herzzentrum der Charité für die Möglichkeit zur Promotion.

Ein besonderer Dank gilt dabei Dr.ⁱⁿ Anastasia Schleiger und Dr. Michael Meyer für ihre enorme Unterstützung und hilfreichen Input bei der Bearbeitung des Themas. Besonders betonen möchte ich dabei die stets gute, zuverlässige und unkomplizierte Zusammenarbeit, die meinen Promotionsweg positiv geprägt hat.

Außerdem gilt meinem Verlobten Marcus Schäfer Dank, der mir während der Arbeit an dieser Dissertation im Alltag helfend zur Seite stand.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Eltern Ramona und Thomas Köhler bedanken, ohne deren selbstlose Unterstützung, sowohl während meiner schulischen als auch während meiner universitären Ausbildung, die Qualifikation zur Promotion nicht möglich gewesen wäre. Ihr Zuspruch und Glaube an mich, haben mich in meiner kompletten Laufbahn begleitet.

Bescheinigung des akkreditierten Statistikers



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietzke

Name, Vorname: Köhler, Lisa-Maria
Emailadresse: lisa-maria.koehler@charite.de
Matrikelnummer: 229751
Promotionsbetreuerin: Stanislav Ovrutskiy
Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für Angeborene Herzfehler - Kinderkardiologie des Deutschen Herzzentrums der Charité

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 59 | 10117 Berlin
Tel. +49 (0)30 450 562171
frank.konietzke@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Lisa-Maria Köhler innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 03.11.2023

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Fokus auf Deskription der Daten
- Keine kausalen Schlüsse bei unadjustierten Analysen möglich
- Statistische Signifikanz vs. medizinische Relevanz

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 23.11.2023

Name des Beraters\der Beraterin:

Unterschrift Beraterin, Institutsstempel

