

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin
Klinik für angeborene Herzfehler / Kinderkardiologie

DISSERTATION

Inzidenz und Ursache der sekundären Zyanoseentstehung nach
Palliation des Univentrikels mittels Fontan-Operation

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lisa Marie Schafstedde

aus Berlin

Datum der Promotion: 14.09.2018

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt (deutsch)	3
Abstract (english).....	5
Abkürzungsverzeichnis	7
1 Einleitung.....	8
1.1 Das univentrikuläre Herz präoperativ	8
1.1.1 Definition, Klassifikation und anatomische Verhältnisse	8
1.1.2 Pathophysiologische Auswirkungen	9
1.2 Therapie des univentrikulären Herzfehlers	10
1.2.1 Kreislauftrennung nach Fontan	10
1.2.2 Modifikationen im Laufe der Zeit.....	11
1.3 Das univentrikuläre Herz postoperativ.....	14
1.3.1 Univentrikuläre Hämodynamik	14
1.3.2 Langzeitkomplikationen.....	15
1.3.3 Chronische Zyanose	16
2 Fragestellung	20
3 Methodik.....	21
3.1 Studiendesign	21
3.1.1 Inzidenz der Zyanose	21
3.1.2 Überlaufventile und venovenöse Kollateralen als wesentliche Einflussfaktoren.....	23
3.1.3 Auswirkungen chronischer Zyanose auf Fontanversagen und Mortalität	24
3.1.4 Weitere Risikofaktoren für Zyanoseentstehung	24
3.2 Kollektivbeschreibung	25
3.3 Statistische Analyse.....	28
4 Ergebnisse.....	29
4.1 Inzidenz der Zyanose	29
4.2 Überlaufventile und venovenöse Kollateralen als wesentliche Zyanoseursachen - Hypothesentestung.....	32
4.2.1 Einflussfaktor Überlaufventil	32
4.2.2 Einflussfaktor venovenöse Kollateralen	39

4.3 Auswirkungen chronischer Zyanose auf Fontanversagen und Mortalität	46
4.3.1 Chronische Zyanose und Fontanversagen	46
4.3.2 Chronische Zyanose und Mortalität	47
4.4 Weitere Risikofaktoren für Zyanoseentstehung.....	49
4.4.1 Identifikation weiterer Risikofaktoren durch einen Vergleich zyanotischer versus azyantischer Patienten	49
4.4.2 Prädiktive Bedeutung aller Einflussfaktoren.....	53
4.4.3 Subgruppenanalyse der Patienten mit venovenösen Kollateralen.....	56
5 Diskussion.....	58
5.1 Inzidenz der Zyanose	58
5.2 Überlaufventile und venovenöse Kollateralen als wesentliche Zyanoseursachen – Hypothesenbasierte Ergebnisdiskussion.....	59
5.2.1 Einflussfaktor Überlaufventil	59
5.2.2 Einflussfaktor venovenöse Kollateralen	63
5.3 Auswirkungen chronischer Zyanose auf Fontanversagen und Mortalität	69
5.3.1 Chronische Zyanose und Fontanversagen	69
5.3.2 Chronische Zyanose und Mortalität	70
5.4 Weitere Risikofaktoren für Zyanoseentstehung.....	71
5.4.1 Prädiktive Bedeutung für Zyanoseentstehung	77
6 Limitationen	79
7 Zusammenfassung, Fazit und Ausblick	80
Tabellenverzeichnis	82
Abbildungsverzeichnis	83
Literaturverzeichnis	84
Erklärung an Eides Statt.....	99
Publikationsliste	100
Lebenslauf	101
Danksagung	103

Abstrakt (deutsch)

Einleitung: Seit 1971 können angeborene univentrikuläre Herzfehler durch eine Kreislauftrennung mittels Fontan-Operation palliativ therapiert werden. Durch eine weltweit wachsende Erfahrung in der Chirurgie und Therapie des univentrikulären Herzfehlers ist ein Erreichen des Erwachsenenalters für Kinder mit univentrikulärer Physiologie heutzutage möglich. Neben der Volumenreduktion des Univentrikels ist die Zyanosebeseitigung dabei eines der wesentlichen Ziele der Fontan-Operation. Ob dieses Ziel erreicht wird und welche Ursachen und Folgen der Zyanose benannt werden können, soll durch die vorliegende Arbeit untersucht werden.

Methodik: Dafür wurden 350 Patienten, die zwischen 1986 und 2015 eine moderne Modifikation der Fontan-Operation (totale cavopulmonale Verbindung, TCPC) erhalten haben und über einen medianen Beobachtungszeitraum von 4,6 [0,1-27,8] Jahren am Deutschen Herzzentrum Berlin nachbetreut wurden, retrospektiv betrachtet. Zyanose wurde definiert als arterielle Sättigung ≤ 93 % und transkutan mittels Pulsoxymetrie gemessen. Zu definierten Zeitpunkten (präoperativ (t0), postoperativ (t1), bei gegebener Herzkatheter- (t2) sowie der letzten Nachuntersuchung (t3)) wurde die Inzidenz der Zyanose ermittelt und beeinflussende Faktoren, wie intraoperativ angelegte Überlaufventile (ÜLV) oder venovenöse Kollateralen (VVK) identifiziert. Durch einen Gruppenvergleich zyanotischer versus azyanotischer Patienten wurden anatomische, chirurgische und hämodynamische Parameter als weitere Ursachen für postoperative Zyanoseentstehung getestet und mögliche Korrelationen mit dem Langzeitergebnis nach TCPC untersucht. Statistisch signifikante Ergebnisse wurden mittels logistischer Regression überprüft.

Ergebnisse: Die Inzidenz der Zyanose beträgt 100 % zu t0, 50 % zu t1, 72 % zu t2 und 41 % zu t3. Signifikant beeinflussende Faktoren sind ÜLV ($p < 0,001$) und VVK ($p = 0,02$). Ebenfalls in erhöhter Korrelation mit Zyanose zeigen sich im Gruppenvergleich zyanotischer versus azyanotischer Patienten ein rechter Systemventrikel, die intrakardiale Fontantechnik sowie ein prä- und postoperativ schlechter entwickeltes Pulmonalgefäßbett. Chronische Zyanose ist assoziiert mit dem Eiweißverlustsyndrom im Rahmen des Fontanversagens und korreliert zu allen Zeitpunkten signifikant mit einer erhöhten Mortalität (logRank p (t1-t3) jeweils $\leq 0,02$).

In einer Risikoanalyse für die Entstehung von Zyanose bestätigen sich nach multivariater Regression ÜLV und VVK mit einer 4-10fachen Risikoerhöhung sowie ein im Vergleich zu den azyanotischen Patienten präoperativ höherer Pulmonalarteriendruck (Risk Ratio = 1,2).

Zusammenfassung: Zyanosebeseitigung durch TCPC wird häufig nicht erreicht. ÜLV und entstehende VVK sind wesentliche Gründe dafür. Ein präoperativ erhöhter Pulmonalarteriendruck zeigt sich als mögliche zusätzliche Ursache. Da die Auswirkungen der Zyanose von chronischem Fontanversagen bis zu einer erhöhten Mortalität reichen, bleibt ein standardisiertes Nachsorgeprotokoll zur Identifikation und ursächlichen Abklärung von Zyanose als demaskierendem Symptom einer insuffizienten Fontan-Hämodynamik unabdingbar, um einem irreversiblen Fontanversagen möglichst rechtzeitig therapeutisch entgegenwirken zu können.

Abstract (english)

Introduction: Since 1971 congenital univentricular heart defects can be treated palliatively with Fontan operation. Experience with surgery and therapy of univentricular heart defects has grown across the globe. Today, it is possible that children with univentricular physiology reach adulthood. Apart from a volume reduction of the single ventricle, the objective of a Fontan operation is improvement of cyanosis. This thesis assesses whether this particular objective can be attained and identifies causes and consequences of cyanosis.

Methods: 350 patients who underwent a modern modification of the Fontan operation (total cavopulmonary connection, TCPC) between 1986 and 2015 and received postoperative care over a median observation period of 4.6 [0.1-27.8] years at the German Heart Centre were studied retrospectively. Cyanosis was defined as arterial oxygen saturation ≤ 93 % and transcutaneously determined via pulse oximetry. The incidence of cyanosis was determined at specified moments (preoperative (t0), postoperative (t1), cardiac catheter examination (t2) and last follow-up (t3)) and contributing factors were identified, such as intraoperative fenestration or venovenous collaterals (VVC). In order to identify anatomical, surgical and haemodynamical parameters that are associated with the occurrence of cyanosis a group comparison of cyanotic and acyanotic patients was used and correlated with long-term results after TCPC. Statistically significant results were verified using logistic regression.

Results: The incidence of cyanosis is 100 % at t0, 50 % at t1, 72 % at t2 and 41 % at t3. Statistically significant factors are fenestration ($p < 0.001$) and VVC ($p = 0.02$). In the group comparison, right ventricular morphology, intracardiac fontan procedure and a pre- and postoperative weak pulmonary vascular bed also show statistically relevant correlation with cyanosis. Chronic cyanosis is associated with protein losing enteropathy in the context of fontan failure and significantly correlates with higher mortality at all times (logRank p (t1-t3) ≤ 0.02). Using multivariate regression, fenestration and VVC increase the risk of cyanosis by 4-10times while elevated levels of preoperative pulmonary artery pressure show a 1.2-fold higher risk of cyanosis.

Conclusion: Often the goal of improving cyanosis through TCPC cannot be achieved. Fenestration and VVC are the main reasons. Elevated preoperative pulmonary artery pressure is a potential additional cause. The consequences of cyanosis reach from chronic fontan failure to higher mortality rates. Hence, a standard protocol for postoperative care is required for identification and causal clarification of cyanosis as a demasking symptom of an insufficient fontan hemodynamic in order to counteract irreversible fontan failure as early as possible.

Abkürzungsverzeichnis

1. AHF = angeborener Herzfehler
2. ASD = atrioventrikulärer Septumdefekt
3. AV-Klappe = atrioventrikuläre Klappe
4. DHZB = Deutsches Herzzentrum Berlin
5. DILV = „double inlet left ventricle“, zu deutsch: doppelter Einlass linker Ventrikel
= beide AV-Klappen oder eine gemeinsame AV-Klappe münden in den linken Ventrikel
6. DORV = „double outlet right ventricle“, zu deutsch: doppelter Auslass des rechten
Ventrikels = Ursprung sowohl der Pulmonalarterien als auch der Aorta aus dem rechten
Ventrikel
7. EDP = „end-diastolic pressure“, zu deutsch: enddiastolischer Druck
8. FU = „Follow-Up“, zu deutsch: Nachuntersuchung
9. HK = Herzkatheter
10. HLHS = hypoplastisches Linksherzsyndrom
11. HZV = Herzzeitvolumen
12. LA = linkes Atrium
13. LV = linker Ventrikel
14. MA = Mitralatresie
15. PA = Pulmonalarterie (RPA = rechte Pulmonalarterie; LPA = linke Pulmonalarterie)
16. PAD = pulmonalarterieller Durchmesser
17. PAI = Pulmonalarterien-Index
18. PAP = „pulmonary artery pressure“, zu deutsch: pulmonalarterieller Druck
19. PLE = „protein losing enteropathy“, zu deutsch: Eiweißverlustenteropathie
20. PVR = „pulmonary artery resistance“, zu deutsch: pulmonalarterieller Widerstand
21. RA = rechtes Atrium
22. RV = rechter Ventrikel
23. SaO₂ = arterielle Sauerstoffsättigung
24. TA = Trikuspidalatresie
25. TCPC = „total cavopulmonary connection“, zu deutsch: totale cavopulmonale
Verbindung = Fontan-Operation
26. TPG = transpulmonaler Gradient
27. ubAVSD = unbalancierter atrioventrikulärer Septumdefekt
28. UHF = univentrikulärer Herzfehler
29. ULAI = Unterlappenarterien-Index
30. VCS = Vena cava superior
31. VCI = Vena cava inferior
32. VSD = ventrikulärer Septumdefekt
33. VVK = venovenöse Kollateralen

1 Einleitung

1.1 Das univentrikuläre Herz präoperativ

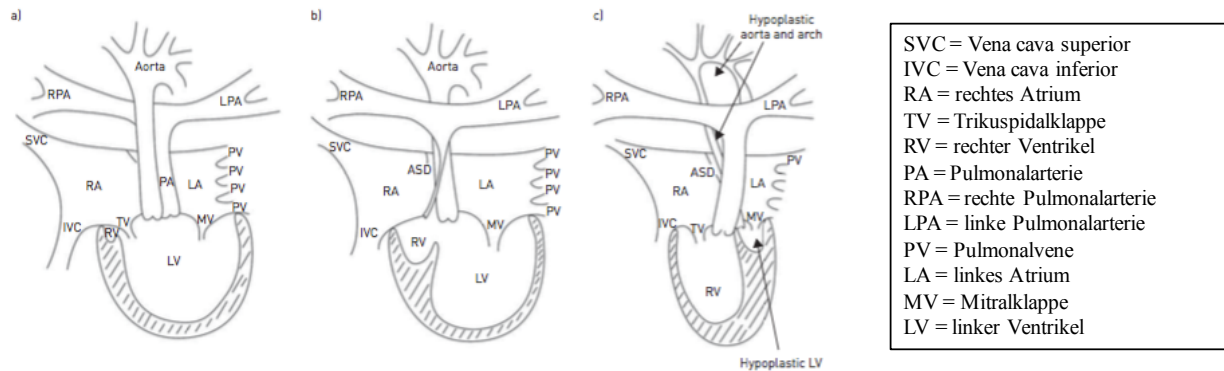
1.1.1 Definition, Klassifikation und anatomische Verhältnisse

Angeborene Herzfehler (AHF) sind die häufigste kongenitale Fehlbildung des Menschen. Jedes 100. Kind wird mit einem AHF geboren.¹ Dank eines enormen medizinischen Fortschritts erreichen heutzutage immer mehr Kinder mit AHF das Erwachsenenalter²⁻⁴ und bilden damit eine Patientengruppe, deren Behandlung ein besonderes und sehr spezialisiertes Wissen verlangt. Sind diese AHF so komplex, dass nur noch ein funktionierender Ventrikel besteht, spricht man vom sogenannten „univentrikulären Herz“. Die Begrifflichkeiten sind nicht immer ganz eindeutig und auch die Klassifikationskriterien differieren bis heute^{5,6}, gemein ist allen Definitionen jedoch das Fehlen zweier ausreichend entwickelter Herzkammern. Dazu zählen demnach Herzfehler, bei denen das Blut beider Vorhöfe in nur eine Herzkammer mündet (wie zum Beispiel beim „Double inlet left ventricle“ (DILV)), Herzfehler mit einer fehlenden atrioventrikulären Verbindung (Mitral- oder Trikuspidalatresie; MA / TA) sowie Herzfehler mit nur einer ausreichend entwickelten Herzkammer und zusätzlichem Heterotaxiesyndrom. Auch das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) gehört zu den univentrikulären Herzfehlern, wird aber – aufgrund seiner Komplexität – eigenständig klassifiziert^{7,8}. Herzfehler, die sich nicht biventrikulär korrigieren lassen, wie der unbalancierte atrioventrikuläre Septumdefekt beispielsweise (ubAVSD), werden unter dem Begriff „funktionell univentrikuläres Herz“ zusammengefasst.

Da das vollständige Fehlen eines zweiten Ventrikels eher die Rarität, ein rudimentär angelegter zweiter Ventrikel dagegen viel häufiger ist⁹, gilt es, den univentrikulären Herzfehler zusätzlich anhand der Morphologie des dominanten Ventrikels einzuteilen. Es ergibt sich eine Klassifikation des Herzfehlers in univentrikulär bzw. funktionell univentrikulär mit links- bzw. rechtsventrikulärer Dominanz^{10,11}. Mit einer Inzidenz von 1-2 / 10 000 Lebendgeburten^{12,13} machen univentrikuläre Herzfehler etwa 1-3 % aller AHF aus¹⁴.

Im weiteren Verlauf werden sowohl univentrikuläre als auch funktionell univentrikuläre Herzfehler mit UHF abgekürzt. In Abbildung 1 finden sich drei anatomische Varianten eines UHF.

Abbildung 1: Anatomische Verhältnisse am Beispiel verschiedener univentrikulärer Herzfehler



Dargestellt sind drei anatomische Varianten eines univentrikulären Herzens:

- a) Doppelter Auslass linker Ventrikel (DILV): univentrikulärer Herzfehler mit beidseitig normal ausgebildeten AV-Klappen bei atrioventrikulärer Diskordanz. Sowohl venöses als auch arterielles Blut fließt in den gemeinsamen linken Ventrikel und wird von dort aus auf den Lungen- sowie den Systemkreislauf verteilt.
- b) Trikuspidalatriesie (TA): univentrikulärer Herzfehler mit atretischer Trikuspidalklappe und folglich hypoplastischem rechten Ventrikel sowie hypoplastischer Pulmonalarterie. Bei ventrikuloarterieller Konkordanz kann der Lungenkreislauf nur über offene interatriale (ASD) sowie interventrikuläre (VSD) Verbindungen versorgt werden.
- c) Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS): univentrikulärer Herzfehler mit hypoplastisch angelegtem linken Ventrikel bei sowohl atrioventrikulärer als auch ventrikuloarterieller Konkordanz. Sowohl die Mitralklappe als auch die Aortenklappe sind kritisch stenotisch oder gar atretisch, die Aorta ist hypoplastisch, ebenso der Aortenbogen.

Abbildung aus: Clift P, Celermajer D. Managing adult Fontan patients: where do we stand? European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society 2016;25:438-50.¹⁵

1.1.2 Pathophysiologische Auswirkungen

Bei jedem dieser Herzfehler kommt es auf Vorhof- oder Ventrikel Ebene zu einer Vermischung von systemvenösem mit pulmonalvenösem Blut. Der singuläre Ventrikel muss zudem sowohl den Lungen- als auch den Systemkreislauf versorgen. Beide Kreisläufe verlaufen damit nicht in Serie, sondern parallel zueinander. Unbehandelt führt dieser Zustand mittel- bis langfristig zu chronischer Zyanose, eingeschränkter Belastbarkeit sowie zu einer Volumenbelastung des univentrikulären Herzens und damit letztlich zu früher Morbidität und Mortalität^{11,15,16}. Moodie et al. sprachen von einer 70 %igen Mortalität vor Erreichen des 16. Lebensjahres und betrachteten dabei nur Patienten mit UHF und linksventrikulärer Dominanz¹⁷. Die Prognose unbehandelter UHF mit rechtsventrikulärer Dominanz erwies sich als nochmals schlechter^{11,17,18}.

1.2 Therapie des univentrikulären Herzfehlers

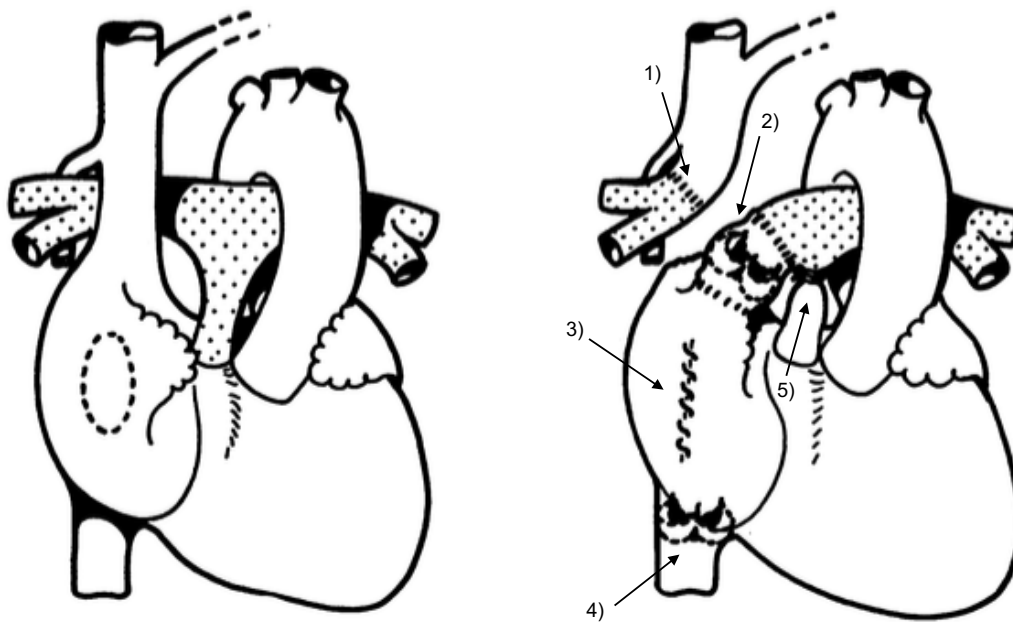
1.2.1 Kreislauftrennung nach Fontan

Basierend auf der bereits im 17. Jahrhundert von William Harvey beschriebenen Saug- und Pumpfunktion der Lunge, durch die eine Lungendurchblutung ohne treibende Kraft des präpulmonalen Ventrikels vorstellbar wurde¹⁹, entwickelte Francois Fontan im Jahre 1971 erstmals eine Möglichkeit der chirurgischen Therapie des UHF. Seine Operationsmethode wurde initial zur Therapie der Trikuspidalatresie (TA) angewandt und machte es erstmals möglich, den parallelen Kreislauf zu trennen.

„A new surgical procedure has been used which transmits the whole vena caval blood to the lungs, while only oxygenated blood returns to the left heart“²⁰, zu deutsch: „Eine neue chirurgische Methode wurde verwendet, durch die das gesamte Blut der Venae Cavae den Lungen zugeführt wird, während ausschließlich oxygeniertes Blut zum linken Herzen zurückkehrt“. Mit dieser Aussage beschrieb Fontan die zwei wesentlichen Ziele einer atriopulmonalen Operationsmethode: die Reduktion der Volumenbelastung des Univentrikels sowie die Beseitigung der Zyanose¹⁵.

Das genaue chirurgische Vorgehen ist in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2: Originale Fontan-Operation



Dargestellt ist die originale Fontan-Operation für die palliative Therapie der Trikuspidalatresie.

In einzelnen Schritten:

- 1) Anastomosierung der Vena cava superior mit dem distalen Ende der rechten Pulmonalarterie.
- 2) Anastomosierung des rechten Vorhofs mit dem proximalen Ende der rechten Pulmonalarterie und Einsetzen eines Aortenklappen-Homografts.
- 3) Verschluss des atrioventrikulären Septumdefekts.
- 4) Anastomosierung zwischen der Vena cava inferior und dem rechten Vorhof und Einsetzen eines Pulmonalklappen-Homografts.
- 5) Ligatur der Pulmonalarterie.

Das venöse Blut fließt nun aus der oberen Körperhälfte direkt und aus der unteren Körperhälfte über den rechten Vorhof indirekt in die Pulmonalarterien, von dort zur Oxygenierung in den Lungenkreislauf und gelangt dann über das linke Herz in den Körperkreislauf.

Modifiziert nach: Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. Thorax 1971;26:240-8.²⁰

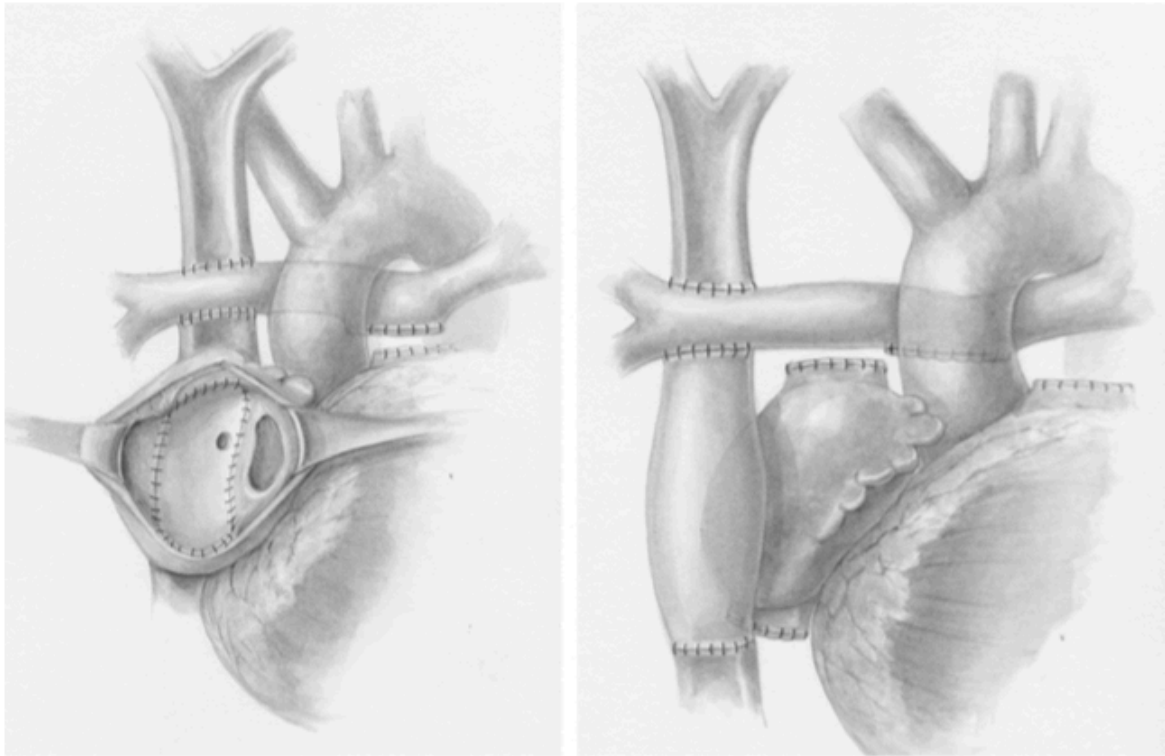
1.2.2 Modifikationen im Laufe der Zeit

Im Laufe der Jahre, mit mehr Erfahrung und verbesserten chirurgischen Möglichkeiten, kam es zu mehreren Modifikationen der originalen Fontan-Operation²¹⁻²³. Auch wurde sie auf ein zunehmend breiteres Indikationsspektrum angewandt, sodass heute sogar das HLHS mittels Kreislauftrennung nach dem Fontan-Prinzip therapiert wird.

1.2.2.1 Intrakardialer versus extrakardialer Fontan

Die zwei wesentlichen und in der heutigen Zeit am häufigsten verwendeten Methoden der weiterentwickelten Fontan-Operation sollen im Folgenden dargestellt werden.

Abbildung 3: Intraatrial laterale und extrakardiale Modifikation der originalen Fontan-Operation



Dargestellt sind die Modifikationen des intraatrialen lateralen Tunnels (links) sowie des extrakardialen Konduits (rechts). Links zusätzlich mit Anlage einer Fenestrierung.

Nachdem in einem ersten Schritt die Vena cava superior mit der rechten Pulmonalarterie anastomosiert wird (sogenannte Glenn-Anastomose), wird im Weiteren auch die Vena cava inferior mit der rechten Pulmonalarterie verbunden. Das Blut fließt so passiv (durch einen intraatrialen Tunnel (links) oder eine extrakardiale Gefäßprothese (rechts)) und direkt aus dem System- in den Lungenkreislauf (totale cavopulmonale Verbindung, kurz TCPC).

Aus: Kogon B. Is the extracardiac conduit the preferred Fontan approach for patients with univentricular hearts? The extracardiac conduit is the preferred Fontan approach for patients with univentricular hearts. *Circulation* 2012;126:2511-5.²⁴

Beide Varianten lassen sich als totale cavopulmonale Verbindung (TCPC) der bereits beschriebenen atriopulmonalen Verbindung gegenüberstellen.

Bei der intraatrialen Fontan-Operation kommt es durch Konstruktion eines Tunnels, bestehend aus einem eingenähten Patch und der lateralen Vorhofwand, zu einer intraatrialen Anastomose zwischen VCI und dem oberen Hohlvenenstumpf. Das Blut fließt so direkt von der unteren Hohlvene durch den geschaffenen Tunnel im Vorhof in die Pulmonalarterien (PA). Bei der extrakardialen Fontan-Operation wird eine Kunststoff-Gefäßprothese zwischen der VCI und der PA eingesetzt, der Vorhof wird nicht eröffnet, das Blut fließt hier gänzlich am Herzen vorbei. Beiden Varianten geht die sogenannte Glenn-Anastomose voraus, über die das Blut der oberen

Körperhälfte ebenfalls direkt der PA zugeführt wird. In den letzten Jahren zeigte sich eine Entwicklung hin zur extrakardialen Methode^{3,24-26}, da die Operation im Gegensatz zur intraatrialen Fontan-Operation am schlagenden Herzen ohne den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine oder eines kardioplegen Herzstillstands durchgeführt werden kann. Zudem kommt es zu keiner Narbensetzung durch intraatriale Nahtreihen, wodurch das Risiko für Arrhythmien gesenkt werden konnte. Als Nachteil gilt, dass die Gefäßprothese kein mitwachsendes Gebilde ist und somit erst eine gewisse Größe des Patienten erreicht werden sollte, bevor eine ausreichend große Prothese eingesetzt werden kann¹¹.

Am Deutschen Herzzentrum Berlin wird seit 1997 nur noch die extrakardiale Fontan-Operation durchgeführt.

1.2.2.2 Schaffung eines Überlaufventils

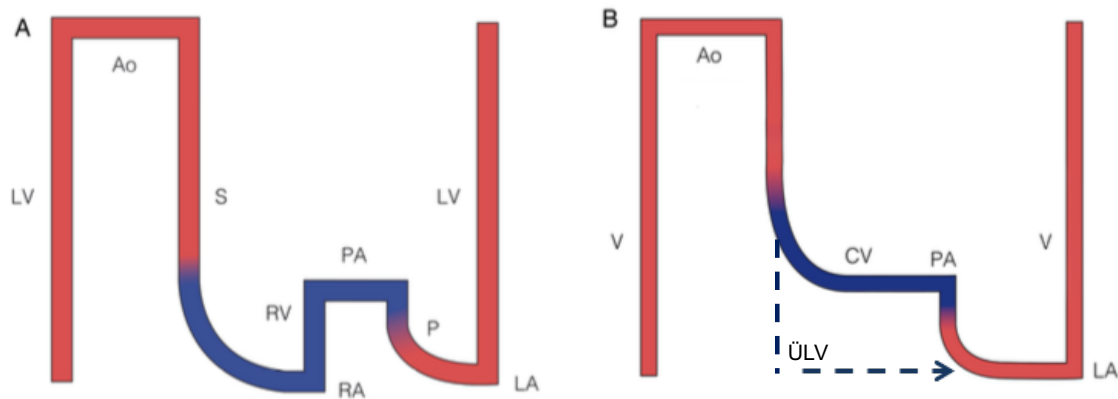
Ist der Druck im Lungenkreislauf zu hoch, gibt es die Möglichkeit zur Anlage eines Überlaufventils (ÜLV). Durch eine iatrogen geschaffene 4-5 mm große Fenestrierung zwischen entweder dem lateralen Tunnel (intraatriale Fontan-Operation) oder dem extrakardialen Konduit (extrakardiale Fontan-Operation) und dem Vorhof wird der pulmonalarterielle Druck (PAP) reduziert. In der Konsequenz kann ein ausreichendes Herzzeitvolumen (HZV) gewährleistet werden, dies jedoch nur auf Kosten einer verschlechterten arteriellen Sauerstoffsättigung (SaO₂) durch den erneuten Rechts-Links-Shunt des Blutes²⁷. Der Nutzen einer solchen Fenestrierung wird kontrovers diskutiert. Viele Studien sprechen von einer verbesserten postoperativen Morbidität und reduzierten Krankenhausaufenthaltsdauer^{28,29}, andere betonen ein gutes postoperatives Ergebnis nach nicht fenestrierter Fontan-Operation^{30,31} oder sprechen gar von schlechterer hämodynamischer Adaptation durch persistierende Fenestrierung³².

Übereinstimmend gilt, dass bei Risikopatienten mit bereits präoperativ erhöhtem PAP oder mit rechtem Systemventrikel, die Indikation zur intraoperativen Fenestrierung großzügig gestellt werden sollte¹¹. Nach 6-12 Monaten, wenn sich der Kreislauf an die neuen hämodynamischen Bedingungen angepasst hat, erfolgt dann gegebenenfalls ein interventioneller Verschluss, um das Risiko der Zyanose sowie paradoxer Embolien zu reduzieren³³. Bei guter Adaptation an die veränderten Kreislaufverhältnisse verschließt sich das ÜLV in manchen Fällen von selbst^{34,35}.

1.3 Das univentrikuläre Herz postoperativ

1.3.1 Univentrikuläre Hämodynamik

Abbildung 4: Hämodynamik der biventrikulären und univentrikulären Zirkulation



Schema der normalen biventrikulären Zirkulation (A) und der univentrikulären Fontan-Zirkulation (B).

Die wesentlichen Unterschiede sind blau hervorgehoben: während bei der biventrikulären Zirkulation (A) der rechte Ventrikel die treibende Kraft für die Lungendurchblutung darstellt, muss bei der univentrikulären Zirkulation (B) ohne präpulmonalen Ventrikel der systemvenöse Druck in der Vena cava höher als der pulmonalarterielle Druck sein, um den pulmonalvaskulären Widerstand zu überwinden und den Blutfluss im Lungenkreislauf zu gewähren. Ein zusätzliches Überlaufventil erlaubt einem gewissen Prozentsatz des Blutvolumens den hohen Druck des Lungenkreislaufs zu umgehen und direkt in den Systemvorhof zu fließen.

LV = linker Ventrikel; Ao = Aorta; S = Systemkreislauf; RA = rechtes Atrium; RV = rechter Ventrikel; PA = Pulmonalarterie; P = Lungenkreislauf; LA = linkes Atrium; V = Univentrikel; CV = Vena cava; ÜLV = Überlaufventil.

Modifiziert nach: Gewillig M, Brown SC. The Fontan circulation after 45 years: update in physiology. Heart (British Cardiac Society) 2016;102:1081-6³⁶

Maßgeblich gekennzeichnet durch einen passiven, nicht pulsatilen Blutfluss der Schwerkraft entgegen ergeben sich mehrere hämodynamische Besonderheiten in der Fontan-Zirkulation³⁶:

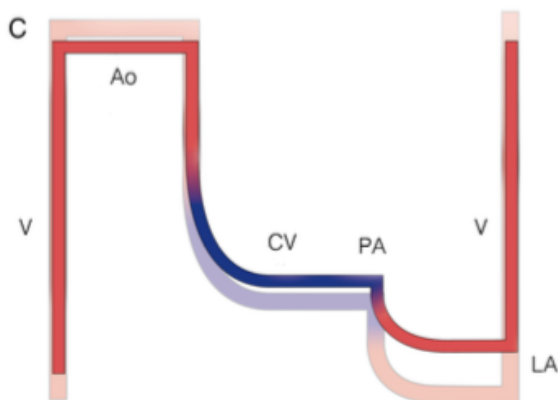
Grundvoraussetzung für eine funktionierende Hämodynamik ist zum einen ein erhöhter systemvenöser Druck, der so hoch sein muss, dass er den Blutfluss durch die Lunge treiben kann sowie ein verminderter PAP. Letztlich wird die Lungendurchblutung durch den transpulmonalen Gradienten (TPG) bestimmt, der der Differenz zwischen dem pulmonal-arteriellen Mitteldruck und dem enddiastolischen Druck im Ventrikel (EDP) entspricht.

Aufgrund der fehlenden myokardialen Leistung des präpulmonalen Ventrikels verfügen Patienten mit univentrikulärer Hämodynamik über eine dauerhaft reduzierte Vorlastreserve. Dies wird besonders unter Belastung evident, wenn eine Erhöhung und Beschleunigung des pulmonalen Blutflusses zur Bereitstellung eines erhöhten HZV notwendig wäre. Zudem sind

die pulmonalvaskuläre Reagibilität sowie die Fähigkeit zur Rekrutierung weiterer Gefäße bei Fontan-Patienten stark eingeschränkt. Auch zeigt sich ein vermindertes oder gar ausbleibendes Wachstum der Pulmonalgefäße ab dem Glenn-Stadium³⁷. Pathophysiologische Erklärungsansätze beziehen sich auf ausbleibende wachstumsstimulierende Scherkräfte aufgrund des nicht pulsatilen Blutflusses sowie auf eine endotheliale Dysfunktion in Folge erhöhter Werte des Vasokonstriktors Endothelin-1 und einer gestörten NO-Freisetzung³⁸. Unterentwickelte Pulmonalgefäße mit erhöhtem PVR sind das Resultat³⁹.

1.3.2 Langzeitkomplikationen

Abbildung 5: Univentrikuläre Zirkulation im Laufe der Zeit



Schema der univentrikulären Fontanzirkulation im Langzeitverlauf (C).

In Folge einer Negativspirale kommt es im Laufe der Zeit zu einer Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstands, einhergehend mit einem erhöhten pulmonalarteriellen Druck und einem verminderten pulmonalen Blutfluss sowie in der Konsequenz zu einem erhöhten Druck im Systemkreislauf mit systemvenösem Rückstau und letztlich reduziertem Herzzeitvolumen.

Abkürzungen und Literaturhinweis siehe Abbildung 4.

Trotz des verbesserten Langzeitüberlebens nach Kreislauftrennung (Pundi et al. beschreiben ein 10-Jahresüberleben von 74 % seit der Jahrtausendwende³), bleibt die Fontan-Operation mitsamt all ihren Modifikationen eine palliative Therapie und ein Kompromiss hämodynamischer Besonderheiten. In Folge des erhöhten systemvenösen Drucks und des damit einhergehenden venösen Rückstaus zeigen sich bei Fontan-Patienten vielerlei Langzeitkomplikationen. Dabei spielen vor allem Leberkomplikationen wie portale Hypertension, Leberfibrose und –zirrhose oder das sogenannte Eiweißverlustsyndrom (PLE) eine wesentliche Rolle. Bei letzterem kommt es durch Proteinverluste über einen verminderten onkotischen Druck zu Flüssigkeits-

ansammlungen im Interstitium mit peripheren Ödemen, Aszites, Bronchitis plastica, Pleura- und Perikardergüssen^{26,38,40}.

Auch venovenöse Kollateralen (VVK) oder arteriovenöse Malformationen (AVM), Gefäßverbindungen, die sich aufgrund der veränderten hämodynamischen Verhältnisse wahrscheinlich neu eröffnen, entstehen nach der Fontan-Operation⁴¹. Sie bahnen einen Weg, der unter Umgehung des erhöhten Drucks im Lungenkreislauf desoxygeniertes Blut über die Pulmonalvenen in den Systemventrikel drainiert. Durch diesen systemikopulmonalen Rechts-Links-Shunt führen sie zu erneuter Entsättigung des Blutes.

Ähnliches resultiert durch die intraoperative Schaffung eines ÜLV (siehe Abbildung 4B). Hier ist es ein iatrogener Rechts-Links-Shunt, der einen Blutfluss von etwa 25-35 % des venösen HZV aus dem Systemkreislauf unter Umgehung des Lungenkreislaufs in den Systemvorhof induziert und mit der Entstehung (oder dem Verbleiben) von Zyanose einhergeht^{42,43}.

1.3.3 Chronische Zyanose

Etymologisch aus dem Griechischen kommend, setzt sich das Wort Zyanose aus den Worten *κράνεις* „blau“ und *-οσις* „[krankhafter] Zustand“ zusammen. In der Medizin wird der Begriff gebraucht, um eine Blauverfärbung der Haut zu beschreiben. Er gilt also vielmehr als inspektorische Beschreibung, als Symptom oder Ausdruck einer möglichen pathophysiologischen Veränderung. Zyanose wird, wenn nicht durch eine zusätzliche Anämie maskiert, ab einem Wert von mehr als 5 g / dl desoxygenierten Hämoglobins erkennbar⁴⁴. Ihre pathophysiologischen Auswirkungen sind immens. Besteht sie für lange Zeit, ist sowohl das Zell- als auch das gesamte Organsystem des menschlichen Körpers betroffen. Im Folgenden seien die wesentlichen Auswirkungen einer chronischen Zyanose beschrieben.

1.3.3.1 Reaktiv gesteigerte Erythropoese und Polyglobulie

Auf zellulärer Ebene kommt es infolge der chronischen Hypoxämie zu einer reaktiv gesteigerten Erythropoese⁴⁵. Durch die Polyzythämie und den erhöhten Hämatokritwert des Blutes⁴⁶ steigt das Risiko für thrombotische und thromboembolische Ereignisse^{47,48}. Zudem kommt es durch ein Ungleichgewicht an Gerinnungsfaktoren zu einer dauerhaften Hyperkoagulabilität⁴⁹, die sich auf alle Organsysteme auswirkt⁵⁰.

1.3.3.2 Nephrologische Konsequenzen

Gupte et al. beschreiben die Auswirkungen chronischer Zyanose am Beispiel der Niere⁵¹. Durch einen verminderten renalen Blutfluss und durch Erhöhung des Filtrationsdrucks kommt es zur Proteinurie und durch den ebenfalls erhöhten intraglomerulären Druck zu glomerulären Gefäßerweiterungen mit Glomerulomegalie in der Konsequenz. Ebenso weisen sie auf die vermehrte Entwicklung einer glomerulären Sklerose und interstitiellen Fibrose infolge kleiner ischämischer Nekrosen bei Patienten mit zyanotischem AHF hin.

1.3.3.3 Hepatische Konsequenzen

In der Leber zeigen sich ähnliche Komplikationen. Durch die Hypoxie kommt es zu einer Atrophie der Hepatozyten, was letztlich zu zentrolobulären Nekrosen und fibrotischen Umbauprozessen des Lebergewebes führt⁵².

Neben den Folgen der chronischen Zyanose auf zellulärer Ebene ist die Leber aber auch besonders durch die veränderte Hämodynamik infolge der Fontan-Zirkulation betroffen. Der dauerhaft erhöhte Druck im Systemkreislauf führt zu einer chronischen portalvenösen Stauung, die durch einen konstanten mechanischen Reiz auf die Stellazellen zu deren Transformation in kollagenbildende Myofibroblasten führt und den fibrotischen Umbauprozess der Leber weiter vorantreibt⁵³. Zudem kommt es durch die Lebervenenstauung zu einem reduzierten venösen Blutfluss in der Leber, der zunächst autoregulatorisch mit einer Arterialisierung des Blutflusses kompensiert wird. Lauth et al. beschrieben bereits 1981 die sogenannte „Hepatic Arterial Buffer Response“ (HABR), durch die bei reduziertem portalen Blutfluss die Leberarterie dilatiert und in der Folge vermehrt arterielles Blut durch die Leber fließt⁵⁴. Ein reduziertes Auswaschen des gefäßerweiternden Transmitters Adenosin durch den verminderten portalvenösen Blutfluss wird als wesentlicher pathophysiologischer Erklärungsmechanismus angesehen. 30-60 % des reduzierten portalvenösen Blutflusses können so durch eine Erhöhung des arteriellen Blutflusses kompensiert werden. Bei Patienten mit chronisch erhöhtem systemvenösen Druck, bei allen Fontan-Patienten also, kommt es über die Zeit jedoch zu einer Erschöpfung dieses Systems und damit letztlich zu einer Unterversorgung des Organs^{55,56}.

1.3.3.4 Neurologische Entwicklungsverzögerung

Auf neurologischer Ebene konnten in Folge der erhöhten Blutviskosität eine verminderte zerebrale Gewebedurchblutung, mikro- und makrovaskuläre Verletzungen sowie eine Reduktion der (grauen und weißen) Hirnsubstanz gezeigt werden⁵⁷. Dass Kinder, bei denen es perinatal zu anhaltender Zyanose kam, vermehrt unter Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndromen leiden und sich sprachliche sowie motorisch verzögert entwickeln, wurde anhand neuropsychologischer Tests gezeigt⁵⁸.

1.3.3.5 Verzögertes Knochenwachstum

Auch ein vermindertes Knochenwachstum und eine verzögerte skelettale Entwicklung wurden im Zusammenhang mit chronischer Zyanose beschrieben⁵⁹. Diskutiert wird ein möglicher Zusammenhang zwischen einer reduzierten Konzentration an Insulin Like Growth Factor (IGF 1) und dem verminderten Knochenalter bei Kindern mit chronischem zyanotischen Herzfehler⁶⁰⁻⁶².

1.3.3.6 Herzinsuffizienz und ventrikuläre Hypertrophie

Herzinsuffizienz und ventrikuläre Hypertrophie werden nicht nur auf die veränderte Hämodynamik nach der Fontan-Operation zurückgeführt, vielmehr gibt es bereits auch Ergebnisse experimenteller Tier- und menschlicher Zellmodelle, die einen direkten Einfluss chronischer Zyanose auf Kardiomyozyten belegen. Über eine Down-Regulation des an der mechanischen Stabilisierung des Zellverbandes beteiligten „Zonula-Occludens-Proteins 2“ (ZO-2) erklären zum Beispiel Lenkins et al. den Zusammenhang zwischen Hypoxie und ventrikulärer Dysfunktion bei Kindern mit zyanotischem Herzfehler⁶³. Eine durch Hypoxie induzierte vermehrte Expression des SOCS3-Gens (Suppressor of Cytokine Signaling 3), das eine kardioprotektive Signalkaskade über den JAK-STAT-Signalweg unterdrückt, konnte durch Qiang et al. gezeigt werden⁶⁴. Ein biochemischer Zusammenhang, der den Prozess myokardialer Adaptation an chronische Zyanose beschreibt. Zudem existieren bereits Versuche, die den Einfluss von Hypoxie auf den mitochondrialen Zellstoffwechsel der Kardiomyozyten (auf transkriptioneller und posttranskriptioneller Ebene)⁶⁵ oder auf deren Proliferationsrate⁶⁶ beschreiben.

Nicht zuletzt aufgrund dieser vielfältigen Auswirkungen gilt die Beseitigung der Zyanose als eines der primären Ziele der Fontan-Operation. Doch wie sich mit zunehmender Langzeiterfahrung zeigt, tritt sie häufig wieder auf oder kann erst gar nicht gänzlich beseitigt werden. Viele Studien zu den Langzeitfolgen chronischer Zyanose existieren. Zahlen zu ihrer konkreten Inzidenz und damit zu ihrer klinischen Relevanz als eine der wesentlichsten Komplikationen nach einer Kreislauftrennung mittels Fontan-Operation finden sich jedoch nicht. Vor diesem Hintergrund entwickelte sich die primäre Fragestellung der vorliegenden Arbeit.

2 Fragestellung

Inzidenz

Das initiale Ziel ist es, die konkrete Inzidenz der sekundären Zyanoseentstehung nach Palliation des univentrikulären Herzfehlers mittels Fontan-Operation zu beschreiben. Dabei soll die postoperative Zyanose sowie die im Langzeitverlauf sekundär entstandene Zyanose quantifiziert werden. Zu unterschiedlichen Zeitpunkten soll die SaO₂ betrachtet und longitudinal miteinander verglichen werden.

Ursache

In einem weiteren Schritt sollen mögliche Ursachen für die Zyanose untersucht werden. Der Hypothese, dass intraoperative Fenestrierung sowie die Entstehung von VVK wesentliche Gründe für Zyanoseentstehung sind, soll dabei im Besonderen nachgegangen werden.

Auswirkungen

Zudem soll ein möglicher Zusammenhang zwischen Zyanose und Fontanversagen getestet sowie die Auswirkung chronischer Zyanose anhand einer Mortalitätsanalyse beschrieben werden.

Risikoanalyse

Zuletzt sollen Unterschiede analysiert werden zwischen den zyanotischen und den azyanotischen Patienten mit dem Ziel, eventuelle Prädiktoren für die Entstehung von Zyanose heraus zu arbeiten.

Zusammengefasst ist das Ziel der Arbeit die Beantwortung folgender Fragen:

1. Wie hoch ist die Inzidenz der Zyanose nach Kreislauftrennung mittels Fontan-Operation direkt postoperativ sowie im Langzeitverlauf?
2. Sind Fenestrierung und venovenöse Kollateralen wesentliche Ursachen für Zyanoseentstehung?
3. Welche Auswirkungen chronischer Zyanose ergeben sich in Bezug auf Fontanversagen und Mortalität?
4. Welche weiteren Unterschiede zeigen sich zwischen zyanotischen und azyanotischen Patienten und haben sie prädiktive Bedeutung?

3 Methodik

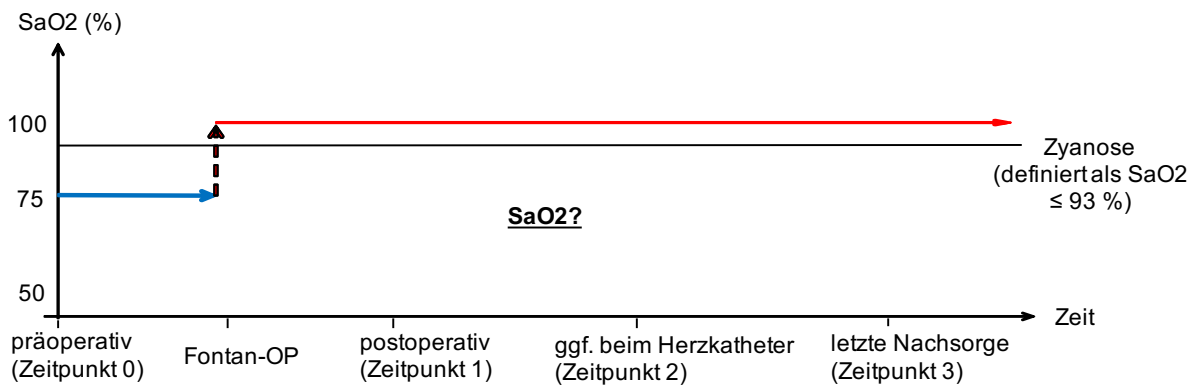
3.1 Studiendesign

350 Patienten mit angeborenem univentrikulären Herzfehler, die zwischen 1985 und 2015 eine Palliation ihres Herzfehlers mittels Fontan-Operation erhalten haben, wurden retrospektiv analysiert. Dabei wurden 272 (78 %) dieser 350 Patienten im Deutschen Herzzentrum (DHZB), weitere 79 (22 %) an anderen Kliniken innerhalb und außerhalb Deutschlands operiert. Alle wurden im Laufe der Nachbetreuung am DHZB vorstellig.

3.1.1 Inzidenz der Zyanose

Die SaO₂ wurde erfasst und zu unterschiedlichen Zeitpunkten longitudinal miteinander verglichen. Sie wurde transkutan mittels Pulsoxymetrie gemessen. Zyanose wurde definiert als SaO₂ ≤ 93 %.

Abbildung 6: Schematische Darstellung des Studiendesigns



Abkürzungen: SaO₂ = arterielle Sauerstoffsättigung.

Definition der Beobachtungszeitpunkte sowie der jeweiligen Gruppengrößen:

Vier Zeitpunkte zur Betrachtung der SaO₂ und Zyanose wurden definiert. Zeitpunkt 0 (t₀) lag vor der Fontan-Operation, die SaO₂ wurde dem Untersuchungsstatus am Tag der stationären Aufnahme entnommen. Zeitpunkt 1 (t₁) beinhaltet die postoperative SaO₂, die dem Untersuchungsstatus am Tag der stationären Entlassung entnommen wurden. Kam es im

Laufe der Nachbetreuung zu einer Herzkatheteruntersuchung (HK), so wurde auch zu diesem Zeitpunkt die SaO₂ erfasst und unter dem Zeitpunkt 2 (t₂) dokumentiert. Als letztes wurde die SaO₂ der letzten Nachsorge erfasst und unter dem Zeitpunkt 3 (t₃) zusammengefasst (Abbildung 7).

Die Patientenzahl unterschied sich innerhalb der vier definierten Zeitpunkte und sei an dieser Stelle bereits erklärt:

Präoperativ (t₀) wurden alle 350 Patienten betrachtet (100 %), die im angegebenen Zeitraum eine Fontan-Operation erhalten haben. Postoperativ (t₁) wurden all diejenigen Patienten weiter betrachtet, die nicht an direkten Operationsfolgen gestorben sind (N = 335; 96 %). Die Frühmortalität belief sich auf 15 Patienten (4 %) und war definiert als Tod innerhalb eines Monats nach der Fontan-Operation. Da dies viel mehr durch postoperative Komplikationen zu erklären war als durch Langzeitkomplikationen nach der Kreislauftrennung, wurden diese Patienten aus den weiteren Betrachtungen ausgeschlossen. Bei 193 Patienten (55 %) kam es im Laufe der Nachbetreuung zu einer HK-Untersuchung (t₂). Das gesamte Patientenkollektiv wurde am DHZB nachbetreut und die SaO₂ gemessen und dokumentiert. Zeitpunkt 3 (t₃) fasst die Befunde der jeweils letzten Nachuntersuchung von allen nicht früh postoperativ verstorbenen Patienten (N = 335, siehe t₁) zusammen (Abbildung 7).

Abbildung 7: Definition der Beobachtungszeitpunkte sowie der jeweiligen Gruppengröße

Zeitpunkt	Definition des Zeitpunkts	Gruppengröße	Definition der Gruppengröße
t0	präoperativ, am Tag der stationären Aufnahme	N = 350 ¹	Gesamtkollektiv
	Fontan-OP		
t1	postoperativ, am Tag der stationären Entlassung	N = 335 ²	Gesamtkollektiv abzüglich 15 früh verstorbener Patienten (innerhalb eines Monats nach Fontan-OP)
t2	beim Herzkatheter, 1,0 [0,1-25,4] Jahre nach Fontan-OP	N = 193 ³	Gesamtkollektiv zu t1 abzüglich 142 Patienten ohne Herzkatheter- Untersuchung in der Nachbetreuung
t3	bei der letzten Nachsorge, 4,6 [0,1-27,8] Jahre nach Fontan-OP	N = 335	entsprechend dem Gesamtkollektiv zu t1

79 der insgesamt 350 Patienten wurden nicht am DHZB, sondern in anderen Kliniken innerhalb oder außerhalb Deutschlands operiert. Daten zur arteriellen Sauerstoffsättigung beziehungsweise zur Zyanose konnten daher nicht zu allen Zeitpunkten vollständig erhoben werden.

¹ Daten von 64 auswärts operierten Patienten fehlend (N in weiteren Betrachtungen bezüglich Zyanose damit = 286)

² Daten von 37 auswärts operierten Patienten fehlend (N in weiteren Betrachtungen bezüglich Zyanose damit = 298)

³ Daten von 13 auswärts operierten Patienten fehlend (N in weiteren Betrachtungen bezüglich Zyanose damit = 180)

3.1.2 Überlaufventile und venovenöse Kollateralen als wesentliche Einflussfaktoren

Zur Beantwortung der Arbeitshypothesen wurden als primäre Einflussfaktoren auf die Entstehung von Zyanose zwei Aspekte genauer betrachtet:

1. Intraoperativ angelegte ÜLV, die durch eine Verbindung zwischen dem Fontan-Konduit (oder dem lateralen Tunnel bei intrakardialen Fontan) und dem Systemvorhof einen erneuten Rechts-Links-Shunt ermöglichen und
2. VVK, die durch eine Verbindung venöser Gefäße mit den Pulmonalvenen (dem Koronarsinus oder dem Atrium) unter Umgehung des Lungenkreislaufs ebenfalls zu einem Rechts-Links-Shunt führen.

Durch eine Auswertung aller erhältlichen Operationsberichte wurde zunächst die Inzidenz an ÜLV, durch eine Auswertung aller HK-Protokolle die Inzidenz der VVK ermittelt.

Sättigungswerte und Zyanoseinzidenz der Patienten mit einem solchen Rechts-Links-Shunt wurden mit Sättigungswerten und Zyanoseinzidenz der Patienten ohne Rechts-Links-Shunt verglichen, um den Einfluss der Shuntverbindung auf die Hämodynamik beurteilen zu können. Kam es im Laufe der Nachsorge zu einem Verschluss der Shuntverbindung, wurden zudem die SaO₂ sowie der PAP prä- und postinterventionell analysiert.

Alle folgenden Aussagen bezüglich der VVK beziehen sich dabei lediglich auf den Zeitpunkt t₂, da sie nur mittels interventioneller Diagnostik sicher diagnostiziert bzw. ausgeschlossen werden konnten.

3.1.3 Auswirkungen chronischer Zyanose auf Fontanversagen und Mortalität

Trotz des verbesserten kurz- und mittelfristigen postoperativen Ergebnisses nach einer Kreislauftrennung mittels Fontan-Operation kommt es im Langzeitverlauf häufig zu einem Funktionsverlust und dem Auftreten relevanter Komplikationen.

Das Krankheitsbild der Eiweißverlustenteropathie (PLE) wurde als wesentliche Komplikation der Fontan-Physiologie stellvertretend für ein Fontanversagen betrachtet und die betroffenen Patienten genauer analysiert. Dabei wurde vor allem nach einem Zusammenhang zwischen chronischer Zyanose und PLE gesucht, indem Patienten mit PLE denen ohne gegenübergestellt wurden. Wie drastisch die Auswirkungen chronischer Zyanose auf den Organismus sein können, soll zuletzt anhand einer Mortalitätsanalyse veranschaulicht werden.

3.1.4 Weitere Risikofaktoren für Zyanoseentstehung

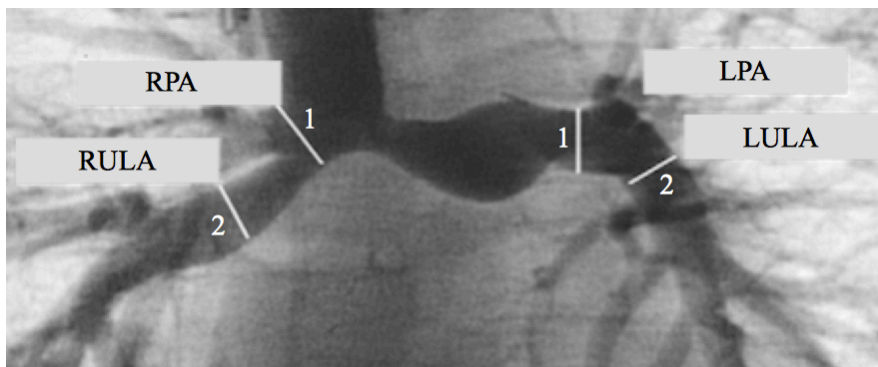
Inwiefern es neben den in der Arbeitshypothese bereits genannten Einflussfaktoren noch weitere Faktoren gibt, die mit einem Verbleiben oder sekundärem Entstehen von Zyanose einhergehen, wurde in einem letzten Schritt getestet. Dabei wurde das Patientenkollektiv eingeteilt in die Gruppen „zyanotische Patienten“ und „azyanotische Patienten“ und anhand verschiedener Parameter miteinander verglichen. Folgende prä- und postoperative Aspekte waren von besonderem Interesse:

- Patientencharakteristika wie Alter, Größe, Gewicht und Körperoberfläche (BSA) zum Zeitpunkt der Fontan-Operation.
- Anatomische Daten wie Morphologie des Systemventrikels (dominanter rechter Ventrikel (RV) oder linker Ventrikel (LV)), Art des angeborenen Herzfehlers

(Einteilung in sechs verschiedene Gruppen, siehe Kollektivbeschreibung) und Heterotaxie.

- Chirurgische Daten wie die Art des Fontan-Typs (intrakardialer versus extrakardialer Fontan).
- Hämodynamische Daten wie der mittlere PAP, Gefäßdiameter der Pulmonalarterien (PAD) sowie die pulmonalarteriellen Indizes PAI und ULAI (Abbildung 8).

Abbildung 8: Pulmonalarterielle Indizes



Definition der pulmonalarteriellen Indizes PAI und ULAI:

1 = Pulmonalarterienindex (PAI) = Quotient aus der Fläche der zentralen Pulmonalarterien (RPA + LPA) und der Körperoberfläche (Norm $330 \pm 50 \text{ mm}^2 / \text{m}^2$).

2 = Unterlappenarterienindex (ULAI) = Quotient aus der Fläche der peripheren Pulmonalarterien (RULA + LULA) und der Körperoberfläche (Norm $120 \pm 30 \text{ mm}^2 / \text{m}^2$).

Abkürzungen: RPA = rechte Pulmonalarterie; LPA = linke Pulmonalarterie; RULA = rechte Unterlappenarterie; LULA = linke Unterlappenarterie.

Modifiziert nach: Ovroutski S, Ewert P, Alexi-Meskishvili V, Holscher K, Miera O, Peters B, Hetzer R, Berger F. Absence of pulmonary artery growth after fontan operation and its possible impact on late outcome. *The Annals of thoracic surgery* 2009;87:826-31.³⁹

3.2 Kollektivbeschreibung

Präoperative Patientencharakteristika

Die Patienten waren mit durchschnittlich 4 [1-40] Jahren zum Zeitpunkt der Fontan-Operation ein insgesamt junges Patientenkollektiv, in etwa zur Hälfte männlich (52 %) wie weiblich (48 %). Das Körpergewicht im gesamten Kollektiv variierte von 5,9 bis 86 kg (Median 14,5 kg), die Körperlänge von 34 bis 190 cm (Median 100 cm). Die Körperoberfläche betrug damit im Median 0,6 [0,3-2,1] m².

Anatomische Daten

Viele angeborene Herzfehler (AHF) setzen sich aus mehreren Defekten zusammen. Für einen besseren Überblick schien eine Zuordnung in wenige Diagnosegruppen sinnvoll. Insgesamt wurden die Patienten in sechs definierte Gruppen eingeteilt, eine siebte Gruppe fasst weitere, seltene Diagnosen zusammen (Tabelle 1).

Die führenden Diagnosen waren (der Häufigkeit nach absteigend): TA mit 104 Patienten (30 %), DILV mit 52 Patienten (15 %), HLHS mit 46 Patienten (13 %), ubAVSD mit 45 Patienten (13 %), DORV mit 34 Patienten (10 %) sowie PA ohne VSD mit 19 Patienten (5 %). 50 Patienten (14 %) mit selteneren AHF wurden in einer siebten Gruppe zusammengefasst.

Tabelle 1: Kardiale Diagnosen

Kardiale Diagnosen	Patientenanzahl (N = 350)
1) Trikuspidalatresie (TA)	104 (30%)
2) Doppelter Einlass linker Ventrikel (DILV)	52 (15%)
3) Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS)	46 (13%)
4) Unbalancierter atrioventrikulärer Septumdefekt (ubAVSD)	45 (13%)
5) Doppelter Auslass rechter Ventrikel (DORV)	34 (10%)
6) Pulmonalatresie ohne Ventrikelseptumdefekt (PA ohne VSD)	19 (5%)
7) Weitere	50 (14%)

Angaben in n (%).

235 Patienten (67 %) hatten einen AHF einhergehend mit einem dominanten LV, bei 115 Patienten (33 %) ging er mit einem dominanten RV einher. 51 Patienten (15 %) hatten zusätzlich zu ihrem Herzfehler ein Heterotaxiesyndrom.

Chirurgische Daten

83 (24 %) der insgesamt 350 Patienten erhielten eine intrakardiale, 267 (76 %) eine extrakardiale Fontan-Operation. Bei insgesamt 162 (46 %) Patienten wurde intraoperativ ein ÜLV angelegt.

Daten zur Mortalität

Insgesamt 15 Patienten (4 %) verstarben innerhalb eines Monats nach der Fontan-Operation und wurden aus den weiteren Betrachtungen ausgeschlossen. Weitere 29 Patienten (8 %) sind nach mehr als einem Monat im Laufe der Nachbetreuung verstorben, sodass sich das Gesamtüberleben auf insgesamt 306 Patienten (88 %) belief.

Alle beschriebenen Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Kollektivbeschreibung

Patientencharakteristika	
Alter bei Fontan-Operation [Jahren]	4,0 [1,2-39,6]
Geschlecht	
männlich / weiblich	182 (52%) / 168 (48%)
Größe bei Fontan-Operation [cm]	100 [34-190]
Gewicht bei Fontan-Operation [kg]	14,5 [5,9-86]
Körperoberfläche bei Fontan-Operation [m ²]	0,6 [0,3-2,1]
Anatomische Daten	
Systemventrikel	
RV / LV	115 (33%) / 235 (67%)
Heterotaxie	51 (15%)
Chirurgische Daten	
Fontantyp	
intrakardial / extrakardial	83 (24%) / 267 (76%)
ÜLV	162 (46%)
Daten zur Mortalität	
Frühmortalität ⁽¹⁾	15 (4%)
Spätmortalität ⁽²⁾	29 (8%)

⁽¹⁾ Tod innerhalb eines Monats nach Fontan-Operation; ⁽²⁾ Tod nach mehr als einem Monat nach Fontan-Operation.
 Abkürzungen: RV = rechter Ventrikel; LV = linker Ventrikel; ÜLV = Überlaufventil.
 Angaben in n (%) bzw. in Median [Range].

3.3 Statistische Analyse

Präoperative, operative und postoperative Daten aller Patienten wurden aus elektronischen sowie archivierten Akten gesammelt. Dabei wurden im Besonderen die Kurvendokumentation, Operationsberichte, stationäre und ambulante Arztbriefe sowie HK-Protokolle gesichtet. Alle Daten wurden tabellarisch in einer SPSS-Datei erfasst und mit dem Programm SPSS Statistics Version 23 für Mac OS ausgewertet.

Die Daten der deskriptiven Statistik sind angegeben im Median mit Range beziehungsweise in der Gesamtanzahl N oder der Anzahl der jeweiligen Merkmalsausprägung n mit dem entsprechenden Prozentwert. Um nominale Variablen zweier unverbundener Gruppen miteinander zu vergleichen, wurde der Chi-Quadrat-Homogenitätstest nach Pearson beziehungsweise, bei kleineren Gruppengrößen (wenn die minimal erwartete Häufigkeit < 5), der Fishers-Exakt-Test verwendet. Metrische Variablen wurden zunächst mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung getestet. Bei gegebener Normalverteilung wurde der T-Test, bei nicht normalverteilten Variablen der Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der Variablen durchgeführt. Um Variablen innerhalb verbundener Gruppen zu vergleichen, wurde der Wilcoxon-Test (zum Vergleich metrischer Variablen) sowie der McNemar-Test (zum Vergleich nominaler Variablen) verwendet. Ein signifikanter Unterschied wurde jeweils bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5 % angenommen ($p < 0,05$) und in der Ergebnisdarstellung mit einem * markiert. Alle p-Werte sind dabei rein deskriptiv zu betrachten. Zur Analyse der Mortalitätsdaten wurde das Kaplan-Meier-Verfahren benutzt. Mit Hilfe des Log-rank-Tests wurden die Überlebenszeiten zwischen den definierten Gruppen miteinander verglichen. Mittels logistischer Regression wurde die Abhängigkeit der nominalen Variable „Zyanose“ von unabhängigen Variablen (Prädiktoren) untersucht. Die nach univariater Analyse signifikanten Prädiktoren wurden durch eine multivariate Analyse geprüft.

4 Ergebnisse

4.1 Inzidenz der Zyanose

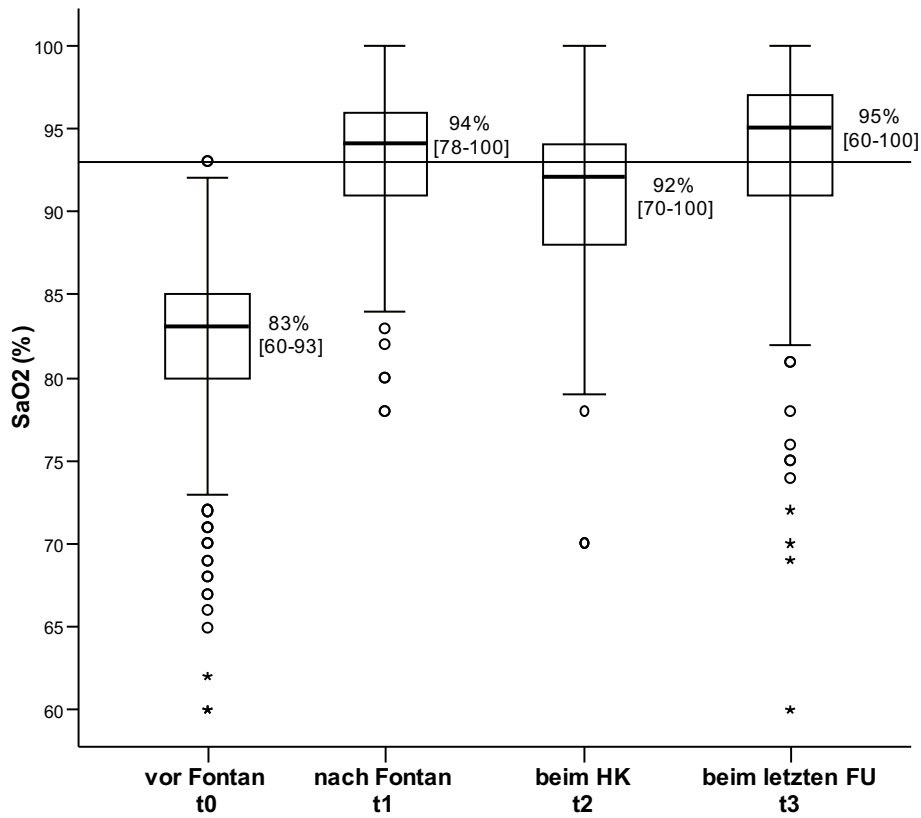
Die transkutan gemessene SaO₂ vor dem letzten Schritt der Fontan-Komplettierung variiert bei allen Patienten zwischen 60 und 93 % (im Median 83 %), die Inzidenz der Zyanose liegt damit bei 100 %. Unmittelbar postoperativ (t1, am Tag der Entlassung) beträgt die SaO₂ 94 [78 -100] %. Im Median führt der letzte Schritt der Fontan-Komplettierung zu einem Anstieg der SaO₂ um 11 % und reduziert die Inzidenz der Zyanose um 50 %.

Zum Zeitpunkt 2 (1 [0,1-25,4] Jahre nach Fontan-Operation) beträgt die SaO₂ im Median 92 [70-100] %, 28% der Patienten sind frei von Zyanose, während 72 % erneut zyanotisch geworden oder dies seit der Operation geblieben sind.

Bei der letzten Nachuntersuchung (4,6 [0,1-27,8] Jahre nach der Fontan-Operation) beträgt die SaO₂ 95 [60-100] %, was im Vergleich zur präoperativen Situation einer Verbesserung der SaO₂ um 12 Prozentpunkte entspricht. 41 % der Patienten zeigen jedoch immer noch arterielle Sättigungswerte im zyanotischen Bereich.

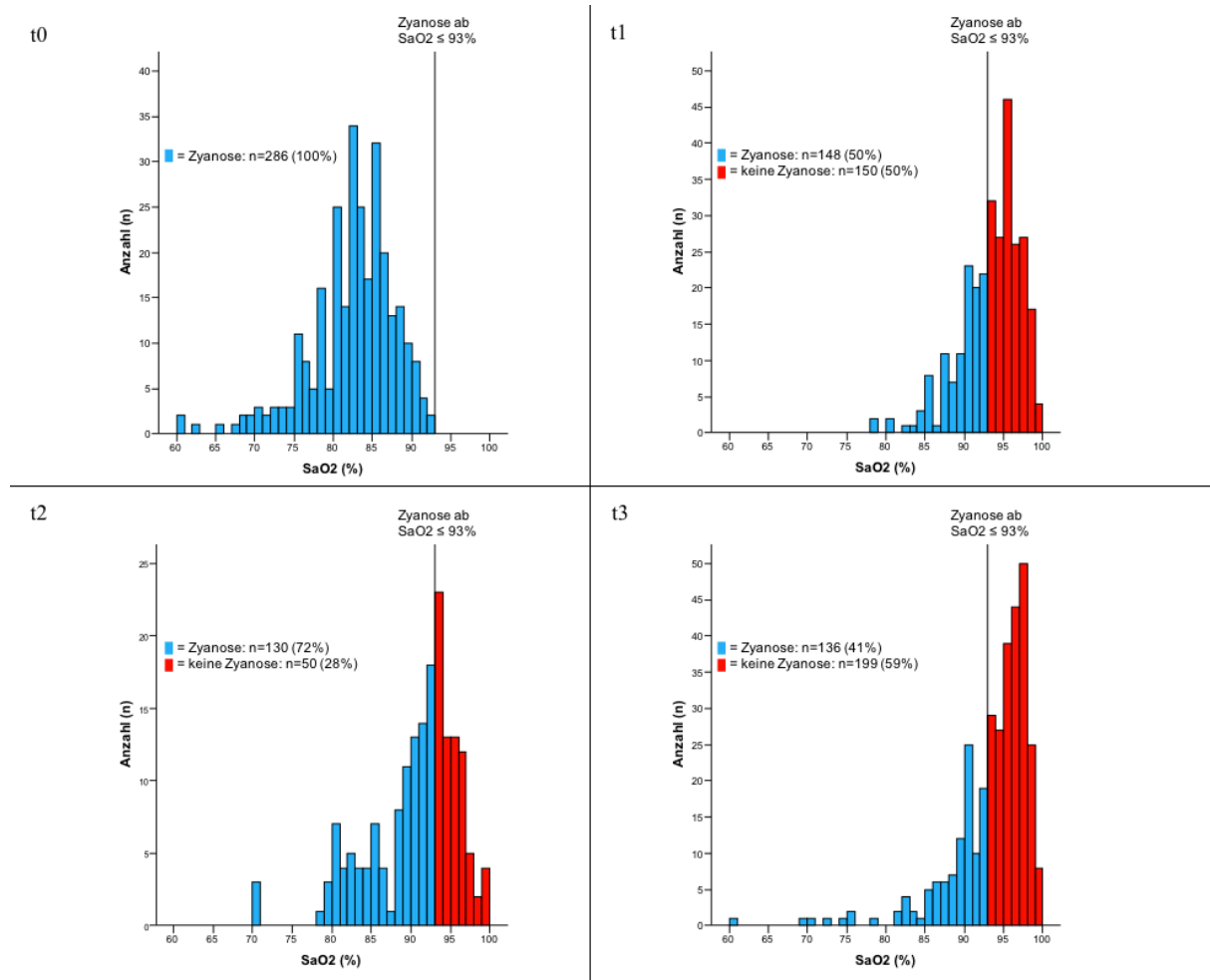
Die Werte der arteriellen Sättigung zu den verschiedenen Zeitpunkten sind dargestellt in Abbildung 9, die entsprechende Inzidenz der Zyanose in Abbildung 10.

Abbildung 9: Arterielle Sauerstoffsättigung im zeitlichen Verlauf



Abkürzungen: t0 – t3 = Zeitpunkt 0 - 3; SaO2 = arterielle Sauerstoffsättigung; HK = Herzkatheter; FU = Follow-Up. Angaben in Median [Range].

Abbildung 10: Zyanose im zeitlichen Verlauf



$N(t_0) = 286$; $N(t_1) = 298$; $N(t_2) = 180$; $N(t_3) = 335$.

Abkürzungen: $t_0 - t_3$ = Zeitpunkt 0 - 3; SaO2 = arterielle Sauerstoffsättigung.

Angaben in n (%).

Zusammenfassung: Es lässt sich zeigen, dass die Inzidenz der Zyanose durch die Fontan-Operation zwar reduziert, zu keinem Zeitpunkt jedoch gänzlich beseitigt wird. Zum Zeitpunkt der HK-Untersuchung zeigen die Ergebnisse mit 130 zyanotischen Patienten (72 %) eine extrem hohe Zyanoseinzidenz und auch bei der letzten Nachuntersuchung (FU) ist mit 41 % noch fast die Hälfte der Patienten zyanotisch.

4.2 Überlaufventile und venovenöse Kollateralen als wesentliche Zyanoseursachen - Hypothesentestung.

4.2.1 Einflussfaktor Überlaufventil

Eine Hypothese zur Ursache der hohen Inzidenz der Zyanose nach TCPC ist die Schaffung eines intraoperativ angelegten ÜLV.

Dieses wurde initial bei 155 der insgesamt 335 Patienten (46 %) intraoperativ angelegt. Im weiteren Verlauf beträgt die Inzidenz an offenen ÜLV 55 % (n / N = 106 / 193) zu t2 sowie 26 % (n / N = 88 / 335) zu t3, nachdem es bei einigen Patienten interventionell verschlossen werden konnte oder sich von selbst verschlossen hat (Tabelle 3).

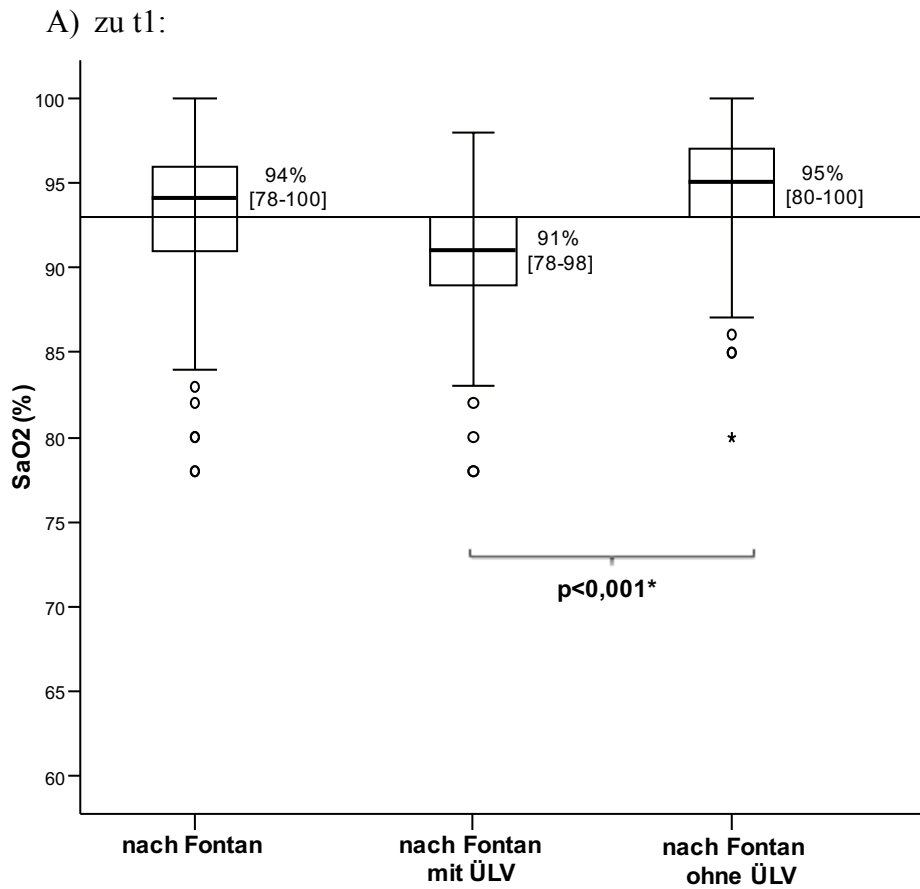
Tabelle 3: Inzidenz des Überlaufventils

ÜLV	Anzahl (n / N)
zu t1 (postoperativ)	155 / 335 (46%)
zu t2 (beim HK)	106 / 193 (55%)
zu t3 (bei der letzten Nachuntersuchung)	88 / 335 (26%)

Abkürzungen: ÜLV = Überlaufventil; t1 - t3 = Zeitpunkt 1 - 3; HK = Herzkatheter.
Angaben in n / N (%).

Die postoperative SaO₂ (Zeitpunkt 1) bei den Patienten mit einem solchen Überlaufventil beträgt im Median 91 [78-98] % im Vergleich zu 95 [80-100] % bei den Patienten ohne angelegtes ÜLV (p < 0,001; siehe Abbildung 11 A).

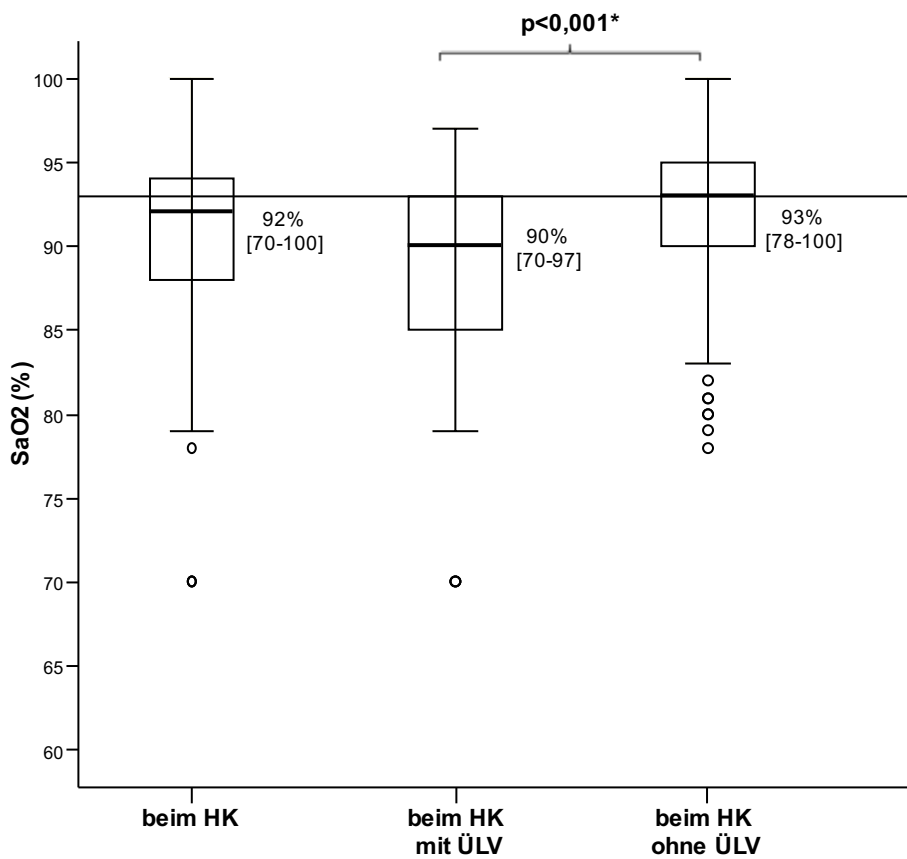
Abbildung 11: Arterielle Sauerstoffsättigung in Abhängigkeit von der Präsenz eines Überlaufventils



Abkürzungen: SaO2 = arterielle Sauerstoffsättigung; ÜLV = Überlaufventil.
Angaben in Median [Range].

Betrachtet man isoliert die Patienten, die im Laufe der Nachsorge eine HK-Untersuchung erhalten haben (Zeitpunkt 2), so zeigt sich eine Differenz der SaO2 von im Median 3 %. Die SaO2 der Patienten mit ÜLV beträgt 90 [70-97] %, die der Patienten ohne ÜLV im Median 93 [78-100] % ($p < 0,001$; Abbildung 11 B).

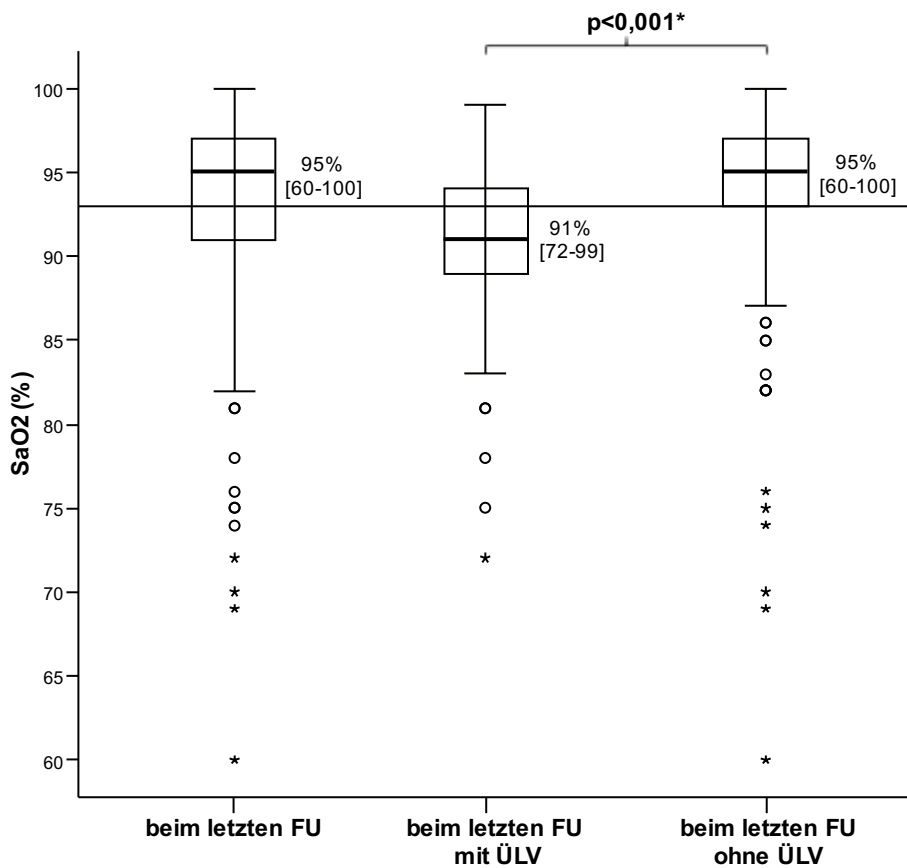
B) zu t2:



Abkürzungen: SaO₂ = arterielle Sauerstoffsättigung; HK = Herzkatheter; ÜLV = Überlaufventil.
Angaben in Median [Range].

Bei der letzten Nachuntersuchung (Zeitpunkt 3) zeigt sich eine um 4 Prozentpunkte geringere SaO₂ bei den Patienten mit ÜLV im Vergleich zu denen ohne (91 [72-99] % bei Patienten mit offenem ÜLV versus 95 [60-100] % bei Patienten ohne ÜLV oder mit Zustand nach Verschluss des ÜLV; $p < 0,001$, siehe Abbildung 11 C).

C) zu t3:



Abkürzungen: SaO2 = arterielle Sauerstoffsättigung; FU = Follow-Up; ÜLV = Überlaufventil.
Angaben in Median [Range].

Tabelle 4: Arterielle Sauerstoffsättigung und Zyanose in Abhängigkeit von der Präsenz eines Überlaufventils

	Patienten mit ÜLV	Patienten ohne ÜLV	p
zu t1 (N = 298)	n = 133	n = 165	
SaO2 (%)	91 [78-98]	95 [80-100]	<0,001*
Zyanose	105 (79%)	43 (26%)	<0,001*
zu t2 (N = 180)	n = 94	n = 86	
SaO2 (%)	90 [70-97]	93 [78-100]	<0,001*
Zyanose	84 (89%)	46 (53%)	<0,001*
zu t3 (N = 335)	n = 88	n = 247	
SaO2 (%)	91 [72-99]	95 [60-100]	<0,001*
Zyanose	63 (72%)	73 (30%)	<0,001*

Abkürzungen: ÜLV = Überlaufventil; p = Irrtumswahrscheinlichkeit; t1 - 3 = Zeitpunkt 1 - 3; SaO2 = arterielle Sauerstoffsättigung.

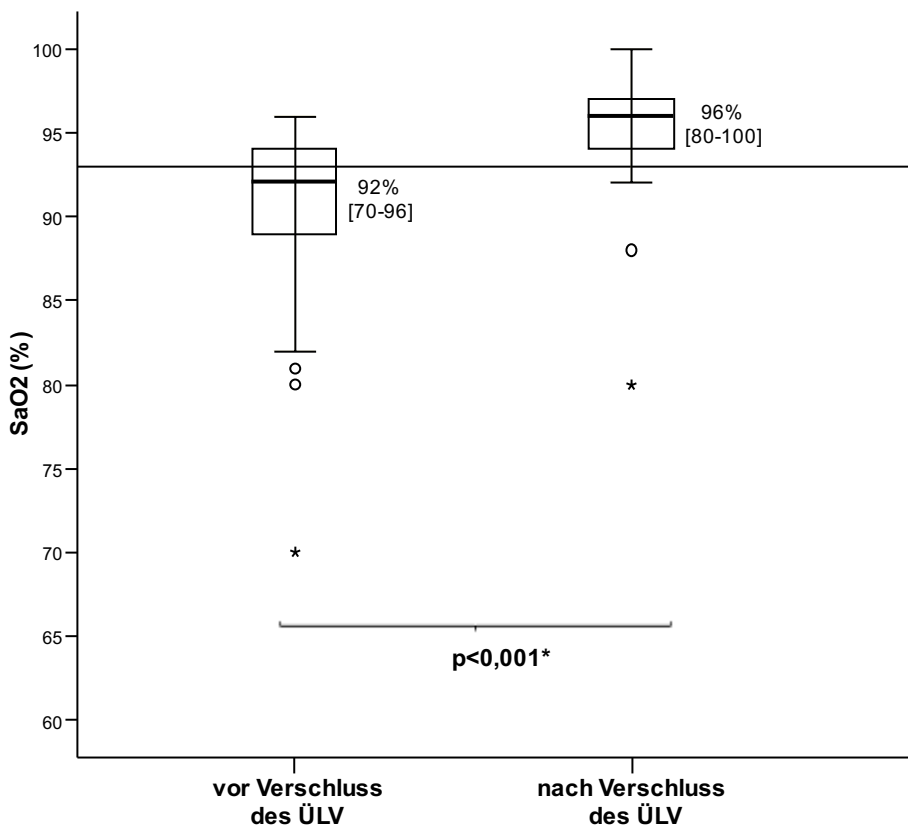
Angaben in Median [Range] bzw. in n (%).

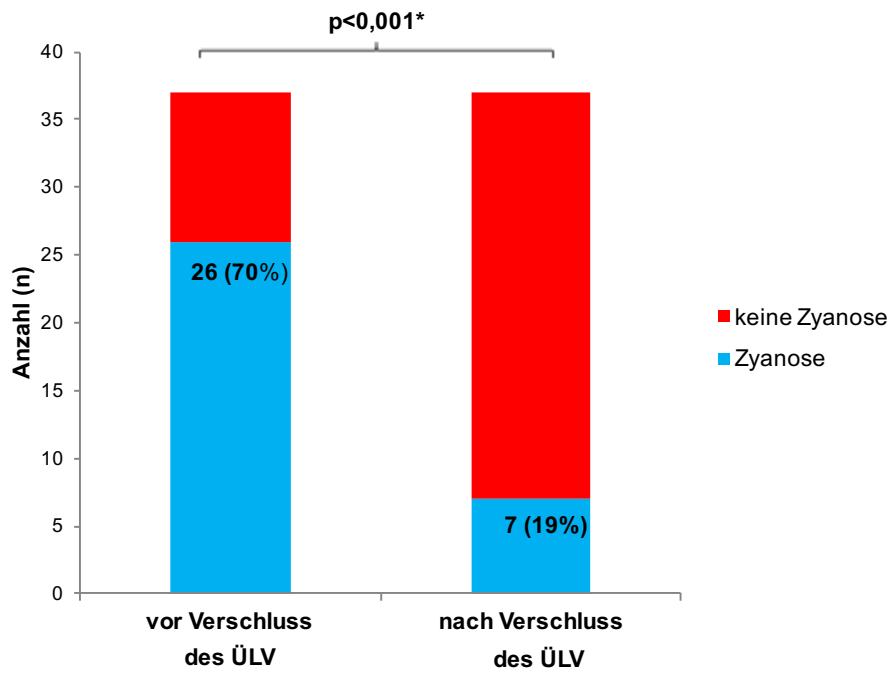
Zusammenfassung: Die Inzidenz eines offenen ÜLV zu den ersten zwei Beobachtungszeitpunkten beträgt in etwa 50 % (46 % zu t1 und 55 % zu t2, Tabelle 3) und ist damit relevant hoch. Dabei lässt sich zeigen, dass ein offenes ÜLV mit einer signifikant geringeren SaO₂ einhergeht (Abbildung 11 A-C) und sich die Zyanoseinzidenz zu jedem Zeitpunkt signifikant unterscheidet (Tabelle 4; $p < 0,001$ zu allen Zeitpunkten).

4.2.1.1 Verschluss des Überlaufventils

Zum letzten Beobachtungszeitpunkt beträgt die Inzidenz eines noch offenen ÜLV 26 % (siehe Tabelle 3). Bei 69 der 155 Patienten mit ÜLV wird es im Laufe der Nachbetreuung (0,9 [0,01 -22,7] Jahre nach Fontan-Operation) wieder verschlossen. Bei 52 Patienten geschieht dies interventionell im Rahmen der HK-Untersuchung zu t2. Die SaO₂ steigt dadurch im Mittel von 92 % auf 96 % ($p < 0,001$) und reduziert die Inzidenz der Zyanose um 51 % (von 70 % vor der Intervention auf 19 % nach der Intervention, $p < 0,001$; Abbildung 12). Bei den restlichen 17 Patienten zeigt sich in der HK-Untersuchung ein bereits verschlossenes ÜLV, sodass von einem Spontanverschluss ausgegangen wird.

Abbildung 12: Arterielle Sauerstoffsättigung und Zyanose vor und nach Verschluss des Überlaufventils





n / N = 37 / 52 (fehlende Daten bei n = 15 Patienten).

Abkürzungen: SaO₂ = arterielle Sauerstoffsättigung; ÜLV = Überlaufventil.

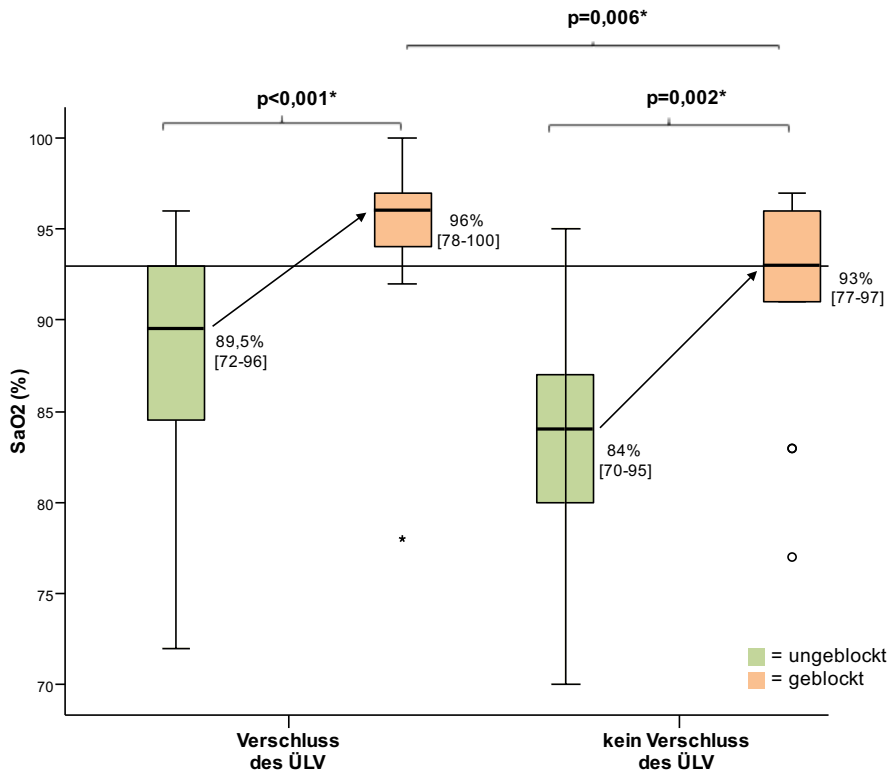
Angaben in Median [Range] bzw. n (%).

4.2.1.2 Kriterien für einen Verschluss

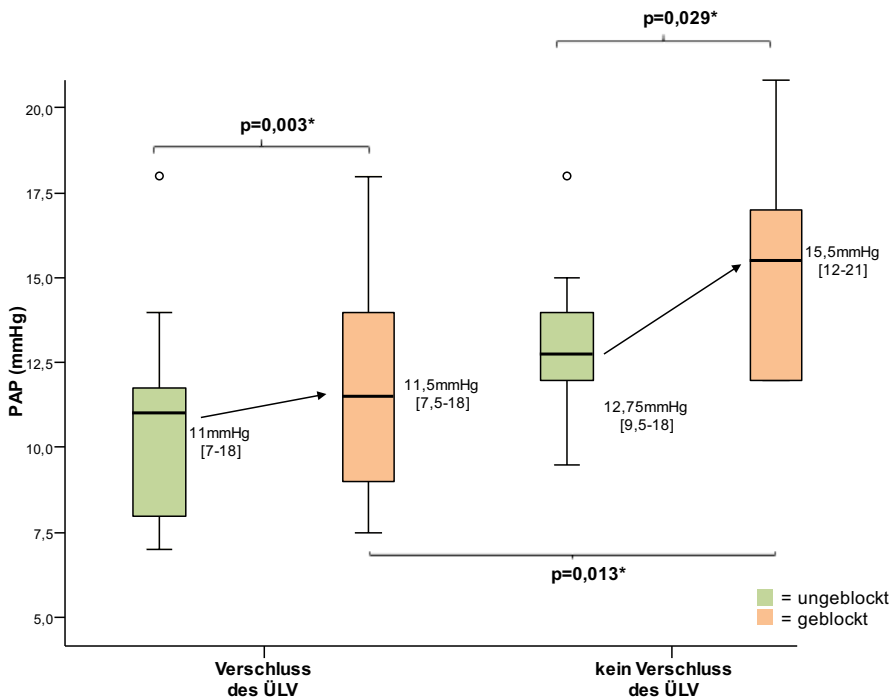
Ob ein ÜLV verschlossen werden kann oder nicht, wird im Rahmen des HK getestet. Dabei wird das ÜLV versuchsweise geblockt und die SaO₂ sowie der mittlere PAP gemessen. Es zeigen sich folgende, in Abbildung 13 dargestellte Werte:

Abbildung 13: Okklusionsversuch des Überlaufventils im Herzkatheter

A) Arterielle Sauerstoffsättigung ungeblockt und geblockt:



B) Pulmonalarterieller Druck ungeblockt und geblockt:



Abkürzungen: SaO2 = arterielle Sauerstoffsättigung; PAP = mittlerer Pulmonalarteriendruck; ÜLV = Überlaufventil.

Angaben in Median [Range].

SaO2 (A) und PAP (B) ungeblockt versus geblockt jeweils dargestellt für die Patienten, bei denen das ÜLV verschlossen werden konnte (links) und für die, bei denen das ÜLV nicht verschlossen werden konnte (rechts).

Die SaO₂ bei den Patienten mit Verschluss beträgt ungeblockt 89,5 [72-96] % und steigt durch die Blockung auf 96 [78-100] % an ($p < 0,001$). Der PAP steigt dabei lediglich um 0,5 mmHg (von 11 auf 11,5 mmHg, $p = 0,003$). Bei den Patienten ohne Verschluss beträgt die SaO₂ 84 [70-95] % ungeblockt und steigt unter Blockung auf 93 [77-97] % ($p = 0,002$). Der PAP steigt jedoch von 12,75 [9,5-18] mmHg auf 15,5 [12-21] mmHg ($p = 0,029$). Die SaO₂ im geblockten Zustand ist höher in der Gruppe mit Verschluss des ÜLV und beträgt hier 96 % im Vergleich zu 93 % in der Gruppe ohne Verschluss des ÜLV ($p = 0,006$). Der PAP ist bei ersteren um 4 mmHg geringer ($p = 0,013$).

Zusammenfassung: Diese Ergebnisse zeigen zum einen, dass die Blockung des ÜLV mit einem signifikanten Anstieg der SaO₂ korreliert und unterstreichen den bereits zuvor gezeigten Einfluss des ÜLV auf Zyanoseentstehung. Zum anderen zeigen sie aber auch, dass mit der Blockung des ÜLV ein Anstieg des PAP einhergeht. Ein Verschluss des ÜLV wird möglich, wenn sich beim Okklusionsversuch ein eindeutiger Anstieg der SaO₂ verbunden mit einem nur moderaten Anstieg des PAP feststellen lässt. (Bei grenzwertigen Ergebnissen wird im Einzelfall individuell entschieden.)

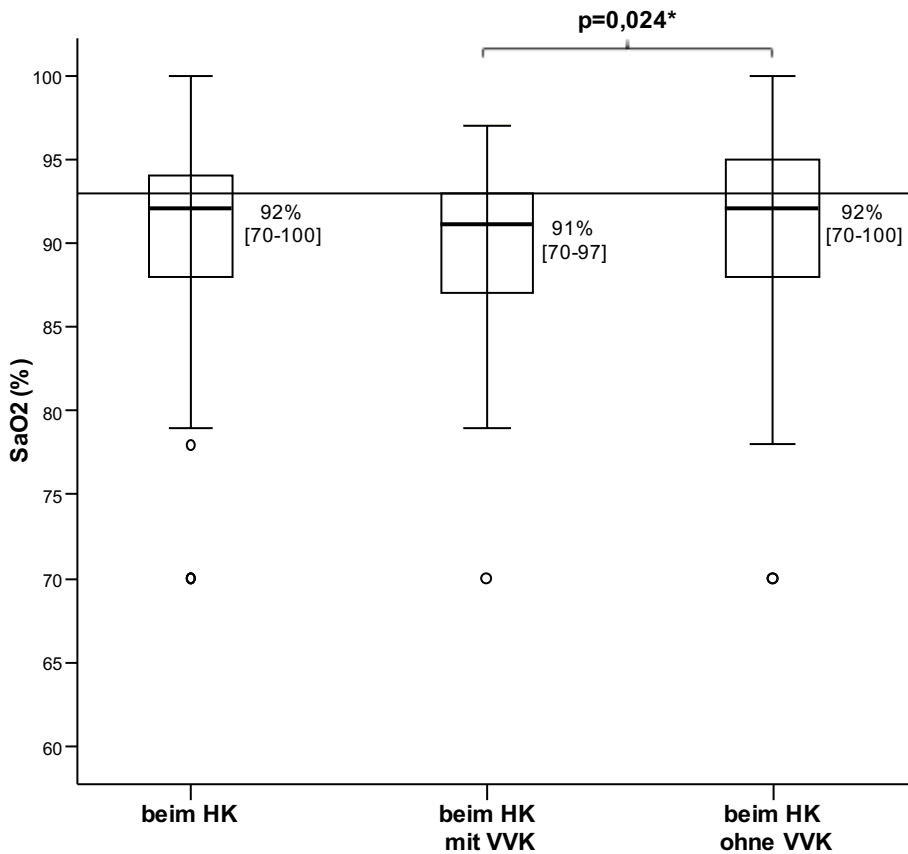
4.2.2 Einflussfaktor venovenöse Kollateralen

Als weitere Ursache für sekundäre Zyanoseentstehung wurden VVK getestet, die durch Gefäßverbindung des venösen Systems mit den Pulmonalvenen (dem Koronarsinus oder dem Vorhof) einen erneuten Rechts-Links-Shunt ermöglichen. Da das Vorhandensein VVK letztlich nur mittels invasiver Diagnostik in Form einer HK-Untersuchung sicher diagnostiziert werden kann, beziehen sich die folgenden Zahlen lediglich auf den Zeitpunkt 2, den Zeitpunkt der HK-Untersuchung bei 193 der 350 Patienten (55 %).

Insgesamt können bei 88 der 193 Patienten (46 %) VVK diagnostiziert werden. Die mediane SaO₂ bei diesen Patienten beträgt 91 [70-97] %, die SaO₂ der Patienten ohne VVK 92 [70 –100] % ($p = 0,024$; Abbildung 14). Die Inzidenz der Zyanose beläuft sich bei den Patienten mit VVK auf 80 % im Vergleich zu 65 % bei den Patienten ohne VVK ($p = 0,031$).

Abbildung 14: Arterielle Sauerstoffsättigung in Abhängigkeit von der Präsenz venovenöser Kollateralen

zu t2:



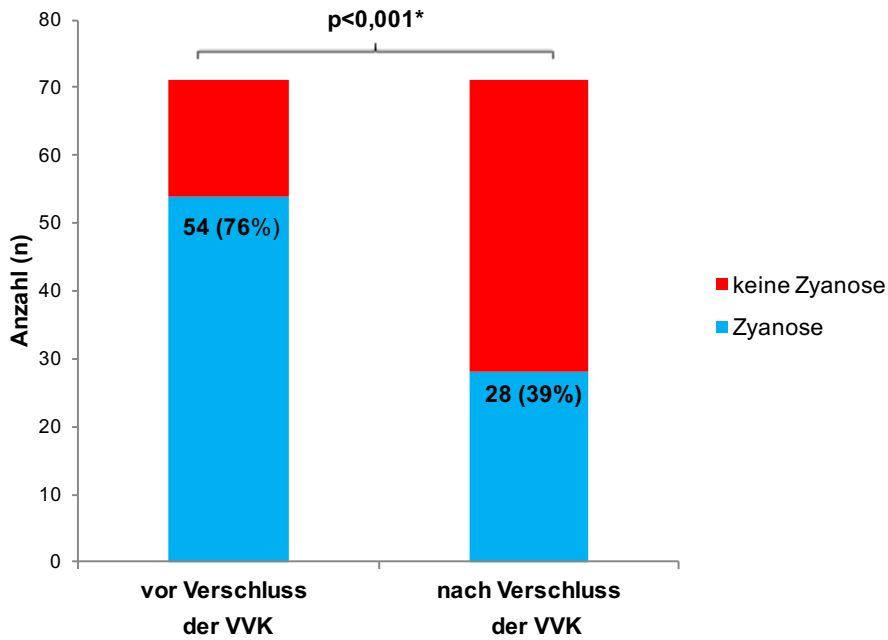
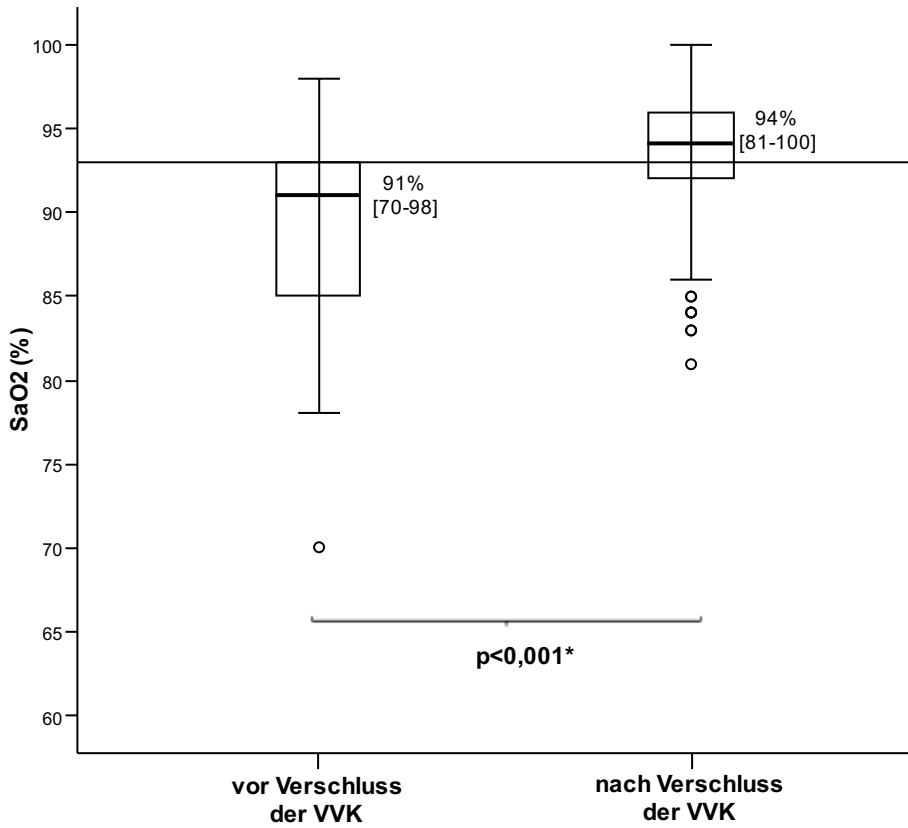
Abkürzungen: SaO2 = arterielle Sauerstoffsättigung; HK = Herzkatheter; VVK = venovenöse Kollateralen.
Angaben in Median [Range].

Zusammenfassung: Es zeigt sich, dass auch die Inzidenz an VVK mit 46 % durchaus relevant ist und sich die Zyanoseinzidenz zwischen Patienten mit und ohne VVK signifikant unterscheidet.

4.2.2.1 Verschluss der venovenösen Kollateralen

Von den 88 Patienten mit VVK werden diese bei 74 Patienten (84 %) in der gleichen HK-Untersuchung verschlossen. Die SaO2 vor Verschluss beträgt 91 [70-98] % und steigt nach dem Verschluss auf 94 [81-100] % an ($p < 0,001$). 54 der 88 Patienten mit VVK (76 %) zeigen vor deren Verschluss Sättigungswerte im zyanotischen Bereich, während es nach dem Verschluss nur noch 28 zyanotische Patienten (39 %) sind ($p < 0,001$; Abbildung 15).

Abbildung 15: Arterielle Sauerstoffsättigung und Zyanose vor und nach Verschluss der venovenösen Kollateralen



n / N = 71 / 74 (fehlende Daten bei n = 3 Patienten).

Abkürzungen: SaO2 = arterielle Sauerstoffsättigung; VVK = venovenöse Kollateralen.

Angaben in Median [Range] bzw. in n (%).

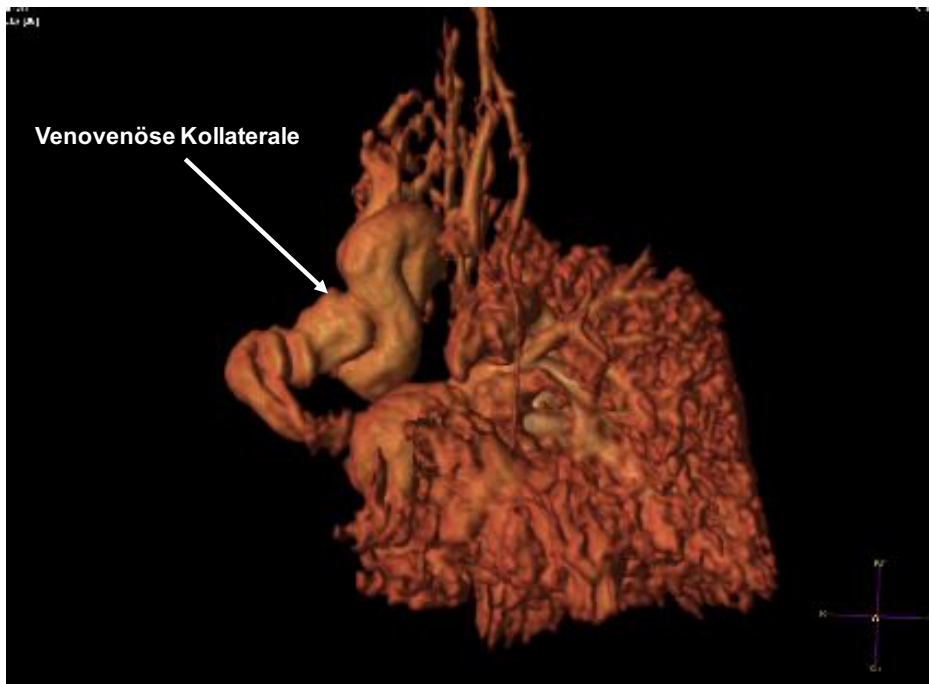
Bei 14 Patienten (16 %) werden die VVK nicht verschlossen, da diese entweder hämodynamisch nicht relevant sind (die SaO₂ bewegt sich im nicht zyanotischen Bereich oder die Patienten verspüren keinerlei Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit; n = 11) oder, da ein Verschluss aus technischen Gründen nicht möglich ist (n = 3). Bei 57 der 88 Patienten mit VVK zu t₂ (65 %) erfolgen weitere HK-Untersuchungen im Langzeitverlauf (im Median 2 [1-16] Untersuchungen pro Patient), häufig mit weiteren Verschlüssen neuer oder erneut eröffneter VVK.

4.2.2.2 Kasuistik

Der Einfluss von VVK sowie vom Kollateralenverschluss auf die SaO₂ soll im Folgenden beispielhaft anhand einer Falldarstellung gezeigt werden:

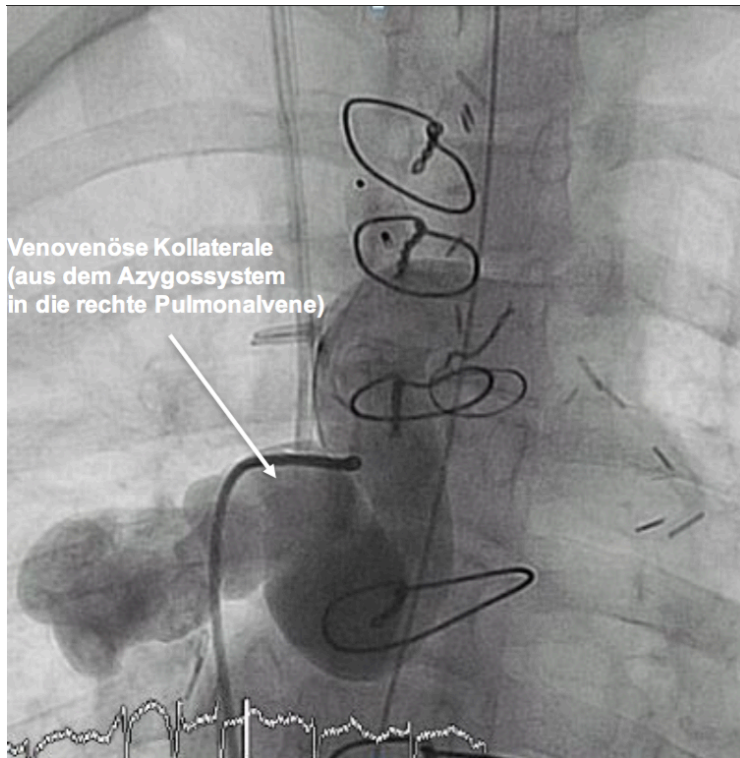
Eine vierjährige Patientin mit TA, ASD vom Secundum-Typ, VSD sowie PA-Stenose erhält eine extrakardiale Fontan-Operation mit Anlage eines ÜLV. Nach der Operation beträgt die SaO₂ 91 %. Damit befindet sie sich im zyanotischen Bereich, der sich zunächst durch die Schaffung der Fenestrierung hinreichend erklären lässt. Knapp ein Jahr nach der Fontan-Operation erfolgt eine diagnostische HK-Untersuchung zur Evaluierung der hämodynamischen Situation bei SaO₂-Werten um 90 %. Das ÜLV kann nicht mehr dargestellt werden, sodass von einem Spontanverschluss ausgegangen wird. Allerdings zeigt sich in der Untersuchung, dass eine geringe Anzahl an Lebervenen in den linken Vorhof mündet. Aufgrund des stabilen klinischen Zustands der Patientin verzichtet man zu diesem Zeitpunkt auf eine Intervention im Sinne einer chirurgischen Korrektur bzw. eines interventionellen Okklusionsversuchs der Lebervenen. Die Patientin entwickelt sich körperlich und neurologisch gut, alle verlaufsbeobachtenden Nachuntersuchungen erbringen zufriedenstellende Ergebnisse. 10 Jahre nach der Fontan-Operation, in einem Alter von 15 Jahren, kommt es jedoch zu einer Reduktion der körperlichen Belastbarkeit und zu zunehmender Zyanose unter Belastung mit Sättigungsabfällen bis auf 73 %. Eine MRT-Untersuchung zur Ursachenfindung der Zyanose zeigt das in Abbildung 16 dargestellte Bild mit einem immensen Konvolut aus VVK. In einer sich anschließenden HK-Untersuchung zur gezielten angiographischen Darstellung des venösen Geflechts mit gleichzeitiger Möglichkeit zum interventionellen Verschluss zeigt sich das in Abbildung 17 dargestellte Bild. Die VVK können mittels spezieller Verschlussysteme („Amplatzer Vascular Plugs“, je 8 bzw. 12 mm) embolisiert werden (Abbildung 18). Die SaO₂ der Patientin steigt durch den Verschluss von 83 % auf 97 % an.

Abbildung 16: Bild einer 3D-MRT rekonstruierten venovenösen Kollaterale



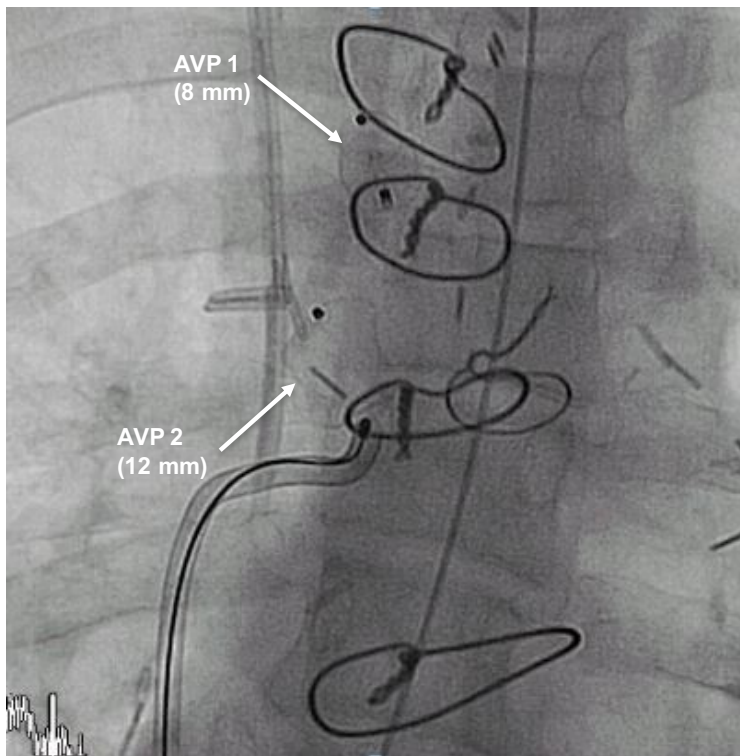
Dargestellt ist ein 3D-MRT morphologisch rekonstruiertes Konvolut venovenöser Kollateralen. Die venovenöse Kollaterale wird von mehreren großkalibrigen Venen gespeist, die zum Teil aus der Vena cava superior, zum Teil auch aus der Vena azygos (bei gegebener Azygoskontinuität der Vena cava inferior) stammen und mündet in die rechte Pulmonalvene.

Abbildung 17: Angiographische Darstellung einer venovenösen Kollaterale



Dargestellt ist die gleiche stark geschlängelte venovenöse Kollaterale nach Kontrastmittelgabe.
Die Punktion eines Gefäßes des Azygossystems erfolgte von dorsal rechts paravertebral unter CT-Kontrolle.

Abbildung 18: Interventioneller Verschluss einer venovenösen Kollaterale



Nach interventionellem Verschluss in der gleichen angiographischen Untersuchung mittels zwei Amplatzer Vascular Plugs (AVP) lässt sich keine weitere Kontrastmittelaufnahme in der venovenösen Kollaterale mehr nachweisen.

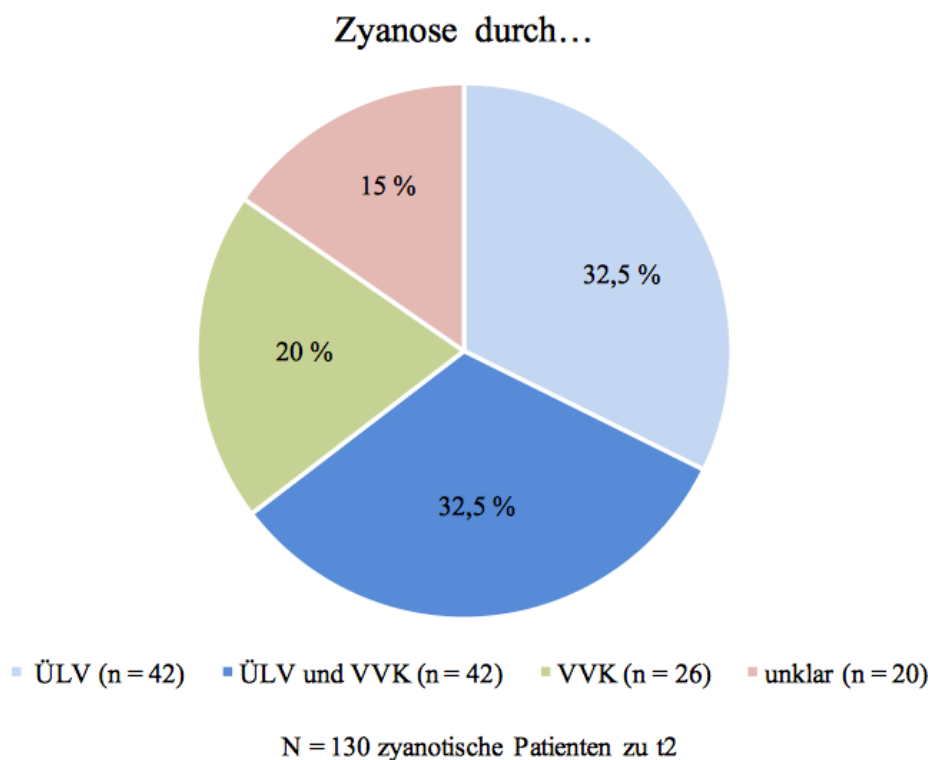
In Zusammenschau aller bereits beschriebenen Ergebnisse lässt sich Folgendes festhalten:

- Die Inzidenz der sekundären Zyanose nach Kreislauftrennung mittels Fontan-Operation ist hoch (50 % zu t1, 72 % zu t2, 41 % zu t3; siehe Abbildung 10).
- Intraoperativ angelegte ÜLV sowie neue Gefäßverbindungen in Form von VVK sind dabei wesentliche Gründe.

4.2.2.3 Überlaufventile und venovenöse Kollateralen

Einige Patienten zeigen sowohl ein offenes ÜLV als auch VVK. Die in Abbildung 19 dargestellte Aufschlüsselung der Zyanoseursachen zum Zeitpunkt der HK-Untersuchung zeigt eine Inzidenz von 32,5 % (n = 42 Patienten), die sowohl ein offenes ÜLV als auch diagnostizierte VVK haben. Bei nur 15 % (n = 20 Patienten) findet sich im HK keine Ursache für die Zyanose.

Abbildung 19: Zyanoseursachen zum Zeitpunkt der Herzkatheteruntersuchung



Abkürzungen: ÜLV = Überlaufventil; VVK = venovenöse Kollateralen.

4.3 Auswirkungen chronischer Zyanose auf Fontanversagen und Mortalität

4.3.1 Chronische Zyanose und Fontanversagen

Die sogenannte Eiweißverlustenteropathie (PLE) ist eine ernst zu nehmende und häufig nicht kurativ zu behandelnde Langzeitkomplikation der Fontan-Physiologie. Sie wird im Folgenden als stellvertretende Erkrankung für das Fontanversagen betrachtet. Ein Vergleich zwischen Patienten mit und ohne PLE in Korrelation zum Auftreten von Zyanose ist in Tabelle 5 dargestellt. Chronische Zyanose (zu t3) zeigt sich dabei signifikant häufiger bei den Patienten mit PLE (68 % der Patienten mit PLE sind zu t3 zyanotisch im Vergleich zu 39 % der Patienten ohne PLE; $p < 0,01$). Die mediane SaO₂ beträgt bei ihnen 92 %, während die Patienten ohne PLE im Median eine SaO₂ von 95 % aufweisen ($p = 0,02$). Nach einer Einteilung der Zyanose in drei Schweregrade (leicht (I) = SaO₂ 87-93 %; moderat (II) = SaO₂ 80-86 %; schwer (III) = SaO₂ < 80 %), zeigt sich dieser signifikante Unterschied in der Kategorie I ($p < 0,01$), nicht aber in den Kategorien II oder III ($p = 0,18$ bzw. $p = 1$). Zwischen postoperativer Zyanose (zu t1) sowie Zyanose zum Zeitpunkt der HK-Untersuchung (t2) und dem Auftreten einer PLE zeigt sich keine signifikante Assoziation ($p = 0,44$ zu t1; $p = 0,34$ zu t2).

Tabelle 5: Zusammenhang zwischen Zyanose und Eiweißverlustenteropathie

	Patienten mit PLE	Patienten ohne PLE	p
zu t1 (N = 293)	n = 16	n = 277	
SaO ₂ (%)	93 [83-98]	94 [78-100]	0,79
Zyanose	9 (56%)	135 (49%)	0,44
I	8 (50%)	118 (43%)	0,56
II	1 (6%)	15 (5%)	0,60
III	0 (0%)	2 (1%)	1
zu t2 (N = 180)	n = 21	n = 159	
SaO ₂ (%)	90 [79-98]	92 [70-100]	0,15
Zyanose	17 (81%)	113 (71%)	0,34
I	11 (52%)	77 (48%)	0,73
II	5 (24%)	30 (19%)	0,57
III	1 (5%)	6 (4%)	0,59
zu t3 (N = 334)	n = 25	n = 309	
SaO ₂ (%)	92 [82-99]	95 [60-100]	0,02*
Zyanose	17 (68%)	119 (39%)	<0,01*
I	14 (56%)	94 (30%)	<0,01*
II	3 (12%)	17 (6%)	0,18
III	0 (0%)	8 (3%)	1

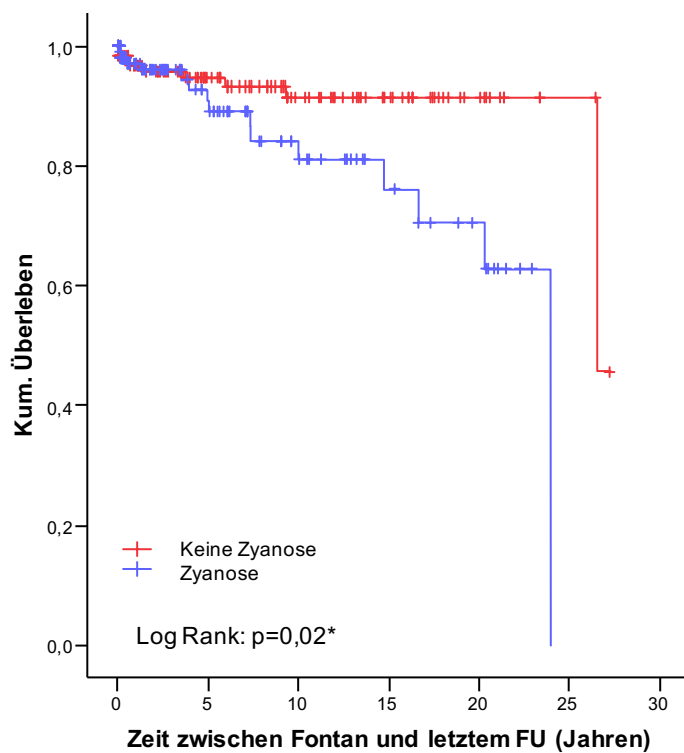
Abkürzungen: PLE = Eiweißverlustenteropathie; p = Irrtumswahrscheinlichkeit; SaO₂ = arterielle Sauerstoffsättigung; I - III = Schweregradeinteilung der Zyanose: I = SaO₂ 87 - 93 %; II = SaO₂ 80 - 86 %; III = SaO₂ < 80 %.

Angaben in Median [Range] bzw. in n (%).

4.3.2 Chronische Zyanose und Mortalität

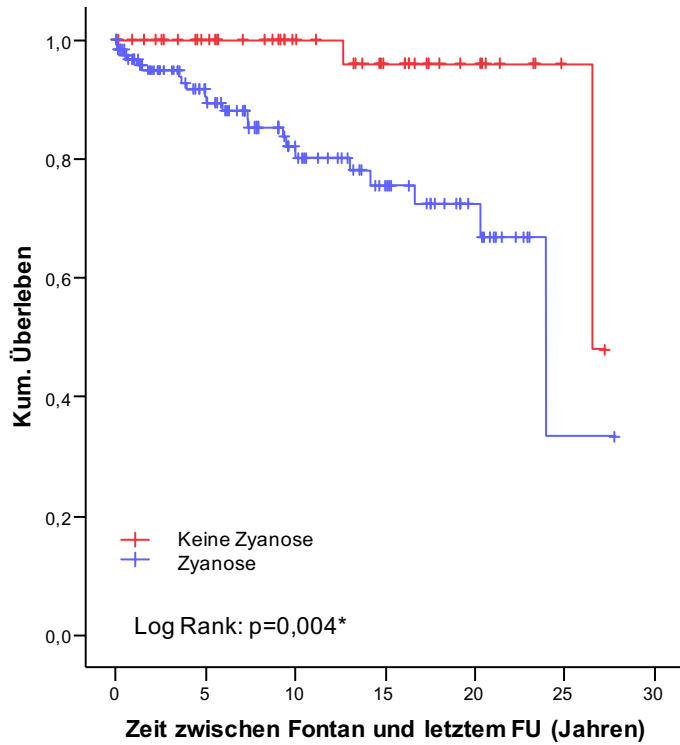
Das Auftreten von Zyanose ist zu allen drei Beobachtungszeitpunkten mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Eine Überlebenszeitanalyse der zyanotischen im Vergleich zu den azyanotischen Patienten ist dargestellt in Abbildung 20-22 und zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen Zyanose und Mortalität ($p = 0,02$ zu t_1 ; $p = 0,004$ zu t_2 ; $p = 0,001$ zu t_3). Dabei ist der Zusammenhang zwischen Mortalität und Zyanose, gemessen am letzten Beobachtungszeitpunkt (t_3), am stärksten.

Abbildung 20: Kaplan-Meyer-Überlebenskurve zu t_1



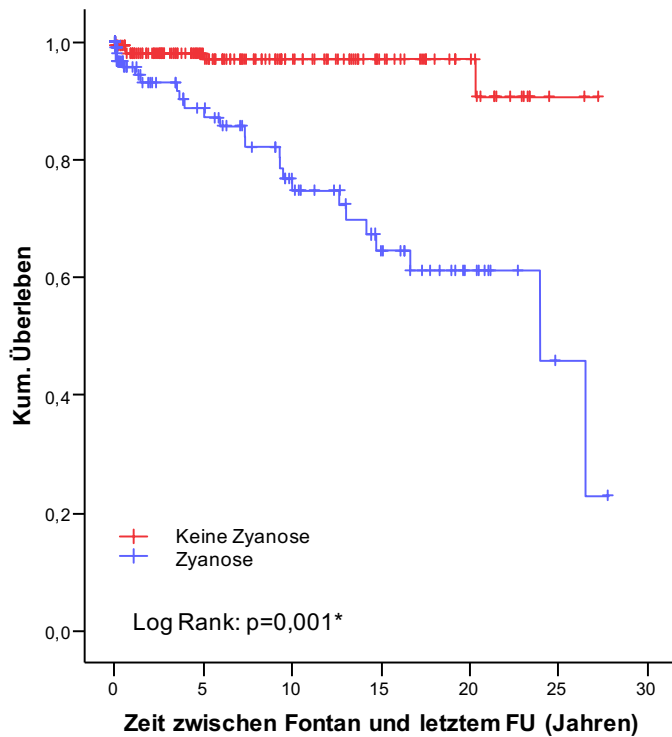
Kaplan-Meyer-Analyse zur Freiheit von Tod in Abhängigkeit von der Zeit nach Fontan-Operation.

Abbildung 21: Kaplan-Meyer-Überlebenskurve zu t2



Kaplan-Meyer-Analyse zur Freiheit von Tod in Abhängigkeit von der Zeit nach Fontan-Operation

Abbildung 22: Kaplan-Meyer-Überlebenskurve zu t3



Kaplan-Meyer-Analyse zur Freiheit von Tod in Abhängigkeit von der Zeit nach Fontan-Operation

4.4 Weitere Risikofaktoren für Zyanoseentstehung

4.4.1 Identifikation weiterer Risikofaktoren durch einen Vergleich zyanotischer versus azyanotischer Patienten

Teilt man die gesamte Studienpopulation ein in „zyanotische Patienten“ und „azyanotische Patienten“ und vergleicht sie jeweils zu den drei definierten Beobachtungszeitpunkten t1-t3, so zeigen sich folgende Gemeinsamkeiten und Unterschiede:

4.4.1.1 Gruppenvergleich zyanotische versus azyanotische Patienten zu t1

Die 148 zyanotischen Patienten (50 %) unterscheiden sich nicht signifikant von den 150 azyanotischen Patienten (50 %) nach Alter, Größe, Gewicht oder BSA. Auch zeigt sich kein Unterschied in der Art des AHF oder der Morphologie des Systemventrikels (37 % der zyanotischen Patienten haben einen rechten Systemventrikel, in der Gruppe der nicht zyanotischen Patienten sind es insgesamt 28 %; $p = 0,9$). Die Patienten mit Zyanose zeigen etwas häufiger das Krankheitsbild der Heterotaxie als genetischen Lateralisationsdefekt, der Unterschied zwischen beiden Gruppen bleibt jedoch ohne statistische Signifikanz (16 % versus 10 % in der Gruppe der nicht zyanotischen Patienten; $p = 0,11$). Ein signifikanter Unterschied zeigt sich aber in der Art der Fontan-Komplettierung: Während in der Gruppe der zyanotischen Patienten bei 27 % die intrakardiale Operationsmethode verwendet wurde, haben in der Gruppe der nicht zyanotischen Patienten nur 15 % einen intrakardialen Fontan ($p = 0,01$). Betrachtet man zusätzlich die präoperativen HK-Daten, so zeigt sich ein etwas geringerer PAD in der Gruppe der zyanotischen Patienten (8 mm versus 9 mm; $p = 0,031$), ein Unterschied im präoperativen PAP zeigt sich nicht (in beiden Gruppen im Median 11 mmHg; $p = 0,17$).

4.4.1.2 Gruppenvergleich zyanotische versus azyanotische Patienten zu t2

Zum Zeitpunkt der HK-Untersuchung (t2) zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den 130 zyanotischen Patienten (72 %) und den 50 nicht zyanotischen Patienten (28 %) in Bezug auf die Patientencharakteristika wie Alter oder BSA. Auch die Inzidenz des dominanten Ventrikels oder die Art der kardialen Diagnose unterscheidet sich nicht. VVK sind dagegen signifikant häufiger in der Gruppe der zyanotischen Patienten ($p = 0,03$). Wie zum Zeitpunkt 1 haben die Patienten mit Zyanose präoperativ einen statistisch signifikant geringeren PAD (8 mm versus 10 mm, $p = 0,004$). Dies zeigt sich nicht im postoperativen HK, hier wird jedoch ein höherer PAP in der Gruppe der zyanotischen Patienten gemessen (12 mmHg versus 10 mmHg, $p = 0,001$).

4.4.1.3 Gruppenvergleich zyanotische versus azyanotische Patienten zu t3

Zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung (t3) sind die zyanotischen Patienten (n = 136; 41 %) mit im Median 4,2 [1,2-39] Jahren etwas älter als die Patienten ohne Zyanose (3,9 [1,4 - 34,9] Jahre; p = 0,03). Alle weiteren Patientencharakteristika unterscheiden sich nicht. Ein signifikanter Unterschied zeigt sich in der Inzidenz des dominanten Systemventrikels: mit 40 % haben die zyanotischen Patienten deutlich häufiger einen rechten Systemventrikel im Vergleich zu 28 % in der nicht zyanotischen Patientengruppe (p = 0,01). Der AHF des ubAVSD findet sich etwas häufiger in der Gruppe der zyanotischen Patienten (17 % versus 9,5 %; p = 0,05), während ein DORV etwas häufiger in der Gruppe der nicht zyanotischen Patienten ist (12,5 % versus 6 %; p = 0,04). In Bezug auf den Typ der Fontan-Operation zeigt sich erneut, dass in der Gruppe der zyanotischen Patienten etwas mehr Patienten mit intrakardialen Fontan sind als in der Gruppe der azyanotischen Patienten (29 % versus 20 %; p = 0,05). Zudem ist bei ihnen der präoperative PAD geringer sowie der präoperative PAP erhöht (8,5 mm versus 9 mm; p = 0,05 und 12 mmHg versus 11 mmHg; p = 0,001). Auch postoperativ zeigt sich ein höherer PAP in der Gruppe der zyanotischen Patienten (13 mmHg versus 11 mmHg; p < 0,001).

Alle Ergebnisse des Gruppenvergleichs sind zusammengefasst in Tabelle 6.

Tabelle 6: Gruppenvergleich zwischen zyanotischen und azyanotischen Patienten

	t1 (1)	ohne Zyanose (n = 150)	mit Zyanose (n = 148)	p	t2 (2)	ohne Zyanose (n = 50)	mit Zyanose (n = 130)	p	t3 (3)	ohne Zyanose (n = 199)	mit Zyanose (n = 136)	p
Patientencharakteristika												
Alter [Jahren]		3,9 [1,4-37,5]	3,9 [1,2-28,9]	0,31		3,9 [2,0-37,5]	4,2 [1,2-39]	0,90		3,9 [1,4-34,9]	4,2 [1,2-39]	0,03*
Größe [cm]		98 [62-185]	100 [34-190]	0,27		98 [77-185]	100 [34-190]	0,82		98 [34-190]	100 [65-182]	0,09
Gewicht [kg]		14,5 [6,5-85,1]	14,4 [5,9-70,7]	0,45		14 [7,2-75,2]	14,5 [5,9-85,1]	0,73		14,5 [6,5-85,1]	14,3 [5,9-75,2]	0,34
Körperoberfläche [m ²]		0,6 [0,3-2,0]	0,6 [0,3-2,0]	0,46		0,6 [0,4-1,9]	0,6 [0,3-2,0]	0,92		0,6 [0,3-2,0]	0,6 [0,3-1,9]	0,14
Anatomische Daten												
Systemventrikel												
RV		42 (28%)	55 (37%)	0,09		14 (28%)	39 (30%)	0,79		55 (28%)	55 (40%)	0,01*
Kardiale Diagnosen												
TA		48 (32%)	42 (29%)	0,50		18 (36%)	38 (29%)	0,38		67 (34%)	35 (25,5%)	0,12
DILV		22 (15%)	21 (14%)	0,91		8 (16%)	25 (19%)	0,62		27 (13,5%)	24 (17,5%)	0,31
HLHS		17 (11%)	25 (17%)	0,17		5 (10%)	16 (12,5%)	0,67		22 (11%)	23 (17%)	0,12
UbAVSD		17 (11%)	21 (14%)	0,46		3 (6%)	17 (13%)	0,18		19 (9,5%)	23 (17%)	0,05
DORV		19 (13%)	9 (6%)	0,05		6 (12%)	7 (5,5%)	0,19		25 (12,5%)	8 (6%)	0,04*
PA (ohne VSD)		8 (5%)	8 (5%)	0,98		3 (6%)	7 (5,5%)	1,00		13 (6,5%)	5 (4%)	0,26
weitere		19 (13%)	22 (15%)	0,58		7 (14%)	20 (15,5%)	0,82		26 (13%)	18 (13%)	0,96
Heterotaxie		15 (10%)	24 (16%)	0,11		4 (8%)	16 (12%)	0,41		22 (11%)	20 (15%)	0,32
VVK						17 (34%)	68 (52%)	0,03*				
Chirurgische Daten												
Fontan-Typ												
intrakardial		22 (15%)	40 (27%)	0,01*		12 (24%)	45 (35%)	0,17		40 (20%)	40 (29%)	0,05
ÜLV		28 (19%)	105 (71%)	<0,01*		11 (22%)	84 (65%)	<0,01*		25 (13%)	63 (46%)	<0,01*
Hämodynamische Daten												
Präoperativ (t0)												
PAP [mmHg]		11 [4-21]	11 [5-22]	0,17		11 [5-20,5]	12 [6-22]	0,07		11 [4-21]	12 [6-22]	0,01*

Fortsetzung Tabelle 6: Gruppenvergleich zwischen zyanotischen und azyanotischen Patienten

	t1 (¹)	ohne Zyanose (n = 150)	mit Zyanose (n = 148)	p	t2 (²)	ohne Zyanose (n = 50)	mit Zyanose (n = 130)	p	t3 (³)	ohne Zyanose (n = 199)	mit Zyanose (n = 136)	p
Hämodynamische Daten												
PAD [mm]		9 [4-31,2]	8 [3,5-26]	0,03*		10 [4,5-31,2]	8 [3,5-29]	<0,01*		9 [3,5-31]	8,5 [4-26]	0,05
PAI [mm ² / m ²]		218 [108-1009]	208 [61-630]	0,21		212 [129-679]	192 [79-460]	0,15		211,5 [79-1009]	216 [61-630]	0,86
ULAI [mm ² / m ²]		143 [65-516]	156 [64-311]	0,87		152 [72-334]	136 [72-516]	0,17		140,5 [65-469]	155 [64-516]	0,13
Postoperativ beim HK (t2)												
PAP [mmHg]						10 [5,5-24,5]	12,0 [6-29]	<0,01*		11 [5,5-26,5]	13 [6-29]	<0,01*
PAD [mm]						12,2 [8,0-19,0]	11,4 [5,5-24,8]	0,47		12 [8-24]	11 [5,5-25]	0,43
PAI [mm ² / m ²]						219 [108-337]	188 [44-399]	0,20		211 [102-440]	194 [44-399]	0,61
ULAI [mm ² / m ²]						150 [82-256]	131 [48-311]	0,48		125 [66-256]	137 [48-311]	0,89
Mortalität												
Spätmortalität		9 (6%)	15 (10%)	0,19		2 (4%)	22 (17%)	0,02*		5 (3%)	24 (18%)	<0,01*

(¹) N (t1) = 298; (²) N (t2) = 180; (³) N (t3) = 335.

Abkürzungen: RV = rechter Ventrikel; TA = Trikuspidalatresie; DILV = Doppelter Einlass linker Ventrikel; HLHS = Hypoplastisches Linksherzsyndrom; ubAVSD = unbalancierter atrioventrikulärer Septumdefekt; DORV = Doppelter Auslass rechter Ventrikel; PA (ohne VSD) = Pulmonalatresie ohne Ventrikelseptumdefekt; VVK = venovenöse Kollateralen; ÜLV = Überlaufventil; PAP = pulmonalarterieller Mitteldruck; PAD = pulmonalarterieller Durchmesser; PAI = Pulmonalarterienindex; ULAI = Unterlappenarterienindex; HK = Herzkatheter.

Angaben in Median [Range] bzw. in n (%).

Zusammenfassung: Neben den bereits beschriebenen Einflussfaktoren ÜLV und VVK sind folgende Merkmale ebenfalls mit dem Auftreten von Zyanose assoziiert:

- ein rechter Systemventrikel,
- die intrakardiale Fontan-Operation,
- geringere pulmonalarterielle Gefäßdiameter sowie erhöhte pulmonalarterielle Druckwerte.

4.4.2 Prädiktive Bedeutung aller Einflussfaktoren

Die wesentlichen aus der vergleichenden Statistik signifikant mit Zyanose assoziierten Faktoren wurden in einem letzten Schritt mittels logistischer Regression uni- sowie multivariat getestet (Tabelle 7).

Ein rechter Systemventrikel sowie die intrakardiale Fontan-Operation zeigen hierbei keinen prädiktiven Wert für die Entstehung von Zyanose. Auch ein geringerer Gefäßdiameter der PA ergibt keinen Hinweis darauf, dass er als isolierter Risikofaktor für die Entstehung von Zyanose angesehen werden kann. Ein erhöhter PAP erweist sich hingegen als geringfügig beeinflussender Risikofaktor.

Die Korrelationen zwischen Zyanose und offenem ÜLV sowie Zyanose und VVK zeigen das stärkste prädiktive Ergebnis. Mit einer 4-10fachen Risikoerhöhung bestätigt sich, dass intraoperative Fenestrierung sowie das Vorhandensein von VVK wesentliche Risikofaktoren für die Entstehung von Zyanose nach Palliation des Univentrikels mittels Fontan-Operation darstellen (Exponente B (Risk-Ratio) für Zyanose bei VVK = 4,33; für Zyanose bei offenem ÜLV zu t1 = 10,81, zu t2 = 6,16 und zu t3 = 4,08; p-Werte jeweils kleiner 0,1).

Tabelle 7: Uni- und multivariate Analyse möglicher Prädiktoren für die Entstehung von Zyanose

Univariat	t1	p	Exp	CI (95%)	t2	p	Exp	CI (95%)	t3	p	Exp	CI (95%)
Anatomische Daten												
RV		0,09	1,52	0,93-2,48		0,79	1,10	0,54-2,27		0,02*	1,78	1,12-2,82
VVK						0,03*	2,13	1,08-4,20				
Chirurgische Daten												
Intrakardialer Fontan		0,01*	2,16	1,21-3,85		0,17	1,68	0,80-3,52		0,05*	1,66	1,00-2,75
ÜLV		0,001*	10,64	6,18-18,31		0,001*	6,47	3,03-13,84		0,001*	6,01	3,51-10,29
Hämodynamische Daten												
Präoperativ (t0)												
PAP		0,16	1,06	0,98-1,14		0,06	1,12	1,00-1,26		0,001*	1,16	1,07-1,26
PAD		0,15	0,95	0,88-1,02		0,05*	0,88	0,78-1,00		0,27	0,96	0,89-1,03
PAI		0,36	1,00	0,99-1,00		0,12	1,00	0,99-1,00		0,76	1,00	1,00-1,01
ULAI		0,59	1,00	0,99-1,00		0,30	1,00	0,99-1,00		0,09	1,00	1,00-1,01
Postoperativ beim HK (t2)												
PAP						0,01*	1,17	1,04-1,31		0,001*	1,19	1,08-1,32
PAD						0,44	0,94	0,81-1,10		0,40	0,94	0,82-1,08
PAI						0,36	1,00	0,99-1,00		0,66	1,00	0,99-1,01
ULAI						0,47	1,00	0,99-1,01		0,83	1,00	0,99-1,01

Fortsetzung Tabelle 7: Uni- und multivariate Analyse möglicher Prädiktoren für die Entstehung von Zyanose

Multivariat	t1	p	Exp	CI (95%)	t2	p	Exp	CI (95%)	t3	p	Exp	CI (95%)
Anatomische Daten												
RV										0,21	1,83	0,71-4,69
VVK						0,01*	4,33	1,41-13,28				
Chirurgische Daten												
Intrakardialer Fontan		0,86	0,94	0,47-1,90						0,39	1,56	0,57-4,23
ÜLV		0,001*	10,81	6,10-19,17		0,003*	6,16	1,87-20,29		0,01*	4,08	1,44-11,58
Hämodynamische Daten												
Präoperativ (t0)												
PAP										0,01*	1,24	1,06-1,45
PAD						0,08	0,82	0,66-1,03				
Postoperativ beim HK (t2)												
PAP						0,05	1,15	1,00-1,33		0,20	1,07	0,96-1,19

Abkürzungen: t1 - t3 = Zeitpunkt 1 - 3; p = Irrtumswahrscheinlichkeit; Exp = Exponente B (Risk Ratio) für logistische Regression; CI (95) = Konfidenzintervall für logistische Regression bei einem Konfidenzniveau von 95 %; RV = rechter Ventrikel; VVK = venovenöse Kollateralen; ÜLV = Überlaufventil; PAP = pulmonalarterieller Mitteldruck; PAD = pulmonalarterieller Durchmesser; PAI = Pulmonalarterienindex; ULAI = Unterlappenarterienindex; HK = Herzkatheter.

4.4.3 Subgruppenanalyse der Patienten mit venovenösen Kollateralen

Eine tabellarische Gegenüberstellung der Patienten mit und ohne VVK findet sich in Tabelle 8. Dabei wurden die gleichen Vergleichsparameter des Gruppenvergleichs zyanotischer versus azyanotischer Patienten angewandt.

Die Patienten, die im Langzeitverlauf VVK entwickelt haben sind präoperativ etwas leichter (im Median 13,4 [5,9-75,2] kg versus 15 [7,2-85,1] kg; $p = 0,02$) und zeigen eine geringere Körperoberfläche (0,60 [0,3-1,9] versus 0,63 [0,3-2,0]; $p = 0,04$). Zudem zeigen sie häufiger das Krankheitsbild der Heterotaxie als genetischen Lateralisationsdefekt (16 % der Patienten mit VVK haben zusätzlich die Diagnose einer Heterotaxie im Vergleich zu 7 % der Patienten ohne VVK; $p = 0,04$).

Tabelle 8: Gruppenvergleich zwischen Patienten mit und ohne venovenösen Kollateralen

	t2 (2)	ohne VVK (n = 105)	mit VVK (n = 88)	p
Patientencharakteristika				
Alter [Jahren]		4,4 [1,2-39]	3,9 [1,5-29]	0,05
Größe [cm]		102 [34-190]	97,5 [65-181]	0,06
Gewicht [kg]		15 [7,2-85,1]	13,4 [5,9-75,2]	0,02*
Körperoberfläche [m ²]		0,63 [0,3-2,0]	0,60 [0,3-1,9]	0,04*
Anatomische Daten				
Systemventrikel RV		36 (34%)	23 (26%)	0,22
Kardiale Diagnosen n (%)				
TA		35 (33,5%)	23 (26%)	0,28
DILV		15 (14%)	21 (24%)	0,09
HLHS		15 (14%)	10 (11%)	0,55
UbAVSD		8 (8%)	13 (15%)	0,11
DORV		12 (11,5%)	4 (4,5%)	0,08
PA (ohne VSD)		3 (3%)	7 (8%)	0,19
weitere		17 (16%)	10 (11,5%)	0,34
Heterotaxie n (%)		7 (7%)	14 (16%)	0,04*
Chirurgische Daten				
Fontan-Typ				
intrakardial		41 (39%)	23 (26%)	0,06
ÜLV		60 (57%)	46 (52%)	0,50

ERGEBNISSE

Fortsetzung Tabelle 8: Gruppenvergleich zwischen Patienten mit und ohne venovenösen Kollateralen

	t2 (²)	ohne VVK (n = 105)	mit VVK (n = 88)	p
Hämodynamische Daten				
Präoperativ (t0)				
PAP [mmHg]		12 [5-22]	11 [6-20,5]	0,92
PAD [mm]		9,2 [6,0-31,8]	9 [3,5-19]	0,26
PAI [mm ² / m ²]		208 [88-679]	192,5 [79-460]	0,93
ULAI [mm ² / m ²]		137,5 [72-298]	137 [72-516]	0,54
Postoperativ beim HK (t2)				
PAP [mmHg]		12 [5,5-29]	11 [6-24]	0,42
PAD [mm]		10,2 [4,5-24]	11,1 [5,2-19]	0,46
PAI [mm ² / m ²]		197,5 [108-395]	200 [44-440]	0,92
ULAI [mm ² / m ²]		143 [48-239]	131 [60-311]	0,70

⁽²⁾N (t2) = 193.

Abkürzungen: VVK = venovenöse Kollateralen; p = Irrtumswahrscheinlichkeit; RV = rechter Ventrikel; TA = Trikuspidalatresie; DILV = Doppelter Einlass linker Ventrikel; HLHS = Hypoplastisches Linksherzsyndrom; ubAVSD = unbalancierter atrioventrikulärer Septumdefekt; DORV = Doppelter Auslass rechter Ventrikel; PA (ohne VSD) = Pulmonalatresie ohne Ventrikelseptumdefekt; ÜLV = Überlaufventil; PAP = pulmonalarterieller Mitteldruck; PAD = pulmonalarterieller Durchmesser; PAI = Pulmonalarterienindex; ULAI = Unterlappenarterienindex; HK = Herzkatheter.

Angaben in Median [Range] bzw. in n (%).

5 Diskussion

5.1 Inzidenz der Zyanose

1. Wie hoch ist die Inzidenz der Zyanose nach Kreislauftrennung mittels Fontan-Operation direkt postoperativ sowie im Langzeitverlauf?

Die Inzidenz der Zyanose ist zu allen Zeitpunkten des postoperativen Verlaufs hoch. Direkt nach der Fontan-Operation (t1) sind noch 50 % der Patienten zyanotisch, zum Zeitpunkt der HK-Untersuchung im Rahmen des Follow-Ups (t2) sind es sogar 72 % und bei der letzten Nachuntersuchung (t3) immer noch 41 % aller Patienten (Abbildung 10). Die Kreislauftrennung nach dem Fontan-Prinzip ist heutzutage etablierte Therapie des angeborenen, univentrikulären und zyanotischen Herzfehlers. Ihr wesentliches Ziel, neben der Volumenentlastung des Univentrikels die Zyanose zu beseitigen, wird jedoch bei einem relevanten Anteil an Patienten nicht erreicht.

Zum Zeitpunkt 1 lässt sich der bedeutendste Anteil der Zyanose durch die Schaffung eines ÜLV erklären. 46 % ($n / N = 155 / 335$) insgesamt und 71 % ($n / N = 105 / 148$) aller zyanotischen Patienten haben intraoperativ ein ÜLV angelegt bekommen (Tabelle 3 und 5). Dass ein solcher Rechts-Links-Shunt mit einer reduzierten SaO₂ einhergeht, lässt sich eindeutig nachweisen (Abbildung 11 A-C und Tabelle 4).

Die Inzidenz an Zyanose zu t2 erscheint extrem hoch. Hier gilt es jedoch zu berücksichtigen, dass lediglich die Patienten, die intraoperativ ein ÜLV angelegt bekommen haben sowie die, die im postoperativen Verlauf klinisch auffällig wurden, eine HK-Untersuchung erhalten haben. Es entsteht ein reduziertes Patientenkollektiv und dadurch eine Fokussierung auf das Problem Zyanose (Selektionsbias). Offene ÜLV (bei $n / N = 84 / 130$ (65 %) der zyanotischen Patienten) oder VVK (bei $n / N = 68 / 130$ (52 %) der zyanotischen Patienten) sind relevante Erklärungen für die hohe Inzidenz (Tabelle 6 und Abbildung 19). Dabei haben einige Patienten beides, ein offenes ÜLV und VVK ($n / N = 42 / 130$ (32,5 %)). Fasst man diese zwei Einflussfaktoren zusammen als Zyanose durch einen Rechts-Links-Shunt, so lassen sich 83 % ($n / N = 110 / 130$) der Zyanoseinzidenz dadurch erklären (Abbildung 19). Über weitere Gründe lässt sich an dieser Stelle nur spekulieren. Respiratorische Infekte, arteriovenöse Malformationen oder intrapulmonale Shunts könnten weitere Ursachen einer reduzierten SaO₂ sein.

Am aussagekräftigsten bleibt die Inzidenz der Zyanose zu t3 (knapp 5 [0,1-27,8] Jahre postoperativ) mit 41 % (n / N = 136 / 335; siehe Abbildung 10). Zu diesem Zeitpunkt wurden viele ÜLV bereits verschlossen, noch 26 % (n / N = 88 / 335) aller Patienten, bzw. 46 % (n / N = 63 / 136) aller zyanotischen Patienten haben zu diesem Zeitpunkt ein offenes ÜLV (Tabelle 3 und 6). Aussagen zur Inzidenz an VVK lassen sich aufgrund fehlender interventioneller Diagnostik an dieser Stelle nicht treffen. Mit 54 % (n / N = 73 / 136) bleibt ein relevanter Anteil an Patienten bestehen, deren Zyanose nicht primär erklärbar ist. Die Diagnostik neu entstandener oder nach interventionellem Verschluss rezidivierender VVK könnte zur Ursachenfindung beitragen.

Ein Vergleich dieser Zahlen mit Ergebnissen anderer fachspezifischer Zentren gestaltet sich schwer. Zyanose als eigenständiges Krankheitsbild ist häufig nicht primärer Gegenstand der Betrachtungen. Viel häufiger werden andere Langzeitfolgen der Fontan-Operation wie Herzinsuffizienz⁶⁷, Rhythmusstörungen⁶⁸, Thrombosen^{69,70} oder PLE^{69,71} untersucht. Viele klinische Studien betrachten die Auswirkungen chronischer Zyanose, keine jedoch die konkrete Inzidenz. Dieser Hintergrund rechtfertigt die Fragestellung der vorliegenden Arbeit. Sie erweitert so die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit der univentrikulären Fontan-Physiologie um einen neuen Aspekt. Dies umso mehr, da sie mit 350 Patienten auf ein relativ großes Patientenkollektiv zurückgreifen kann.

5.2 Überlaufventile und venovenöse Kollateralen als wesentliche Zyanoseursachen – Hypothesenbasierte Ergebnisdiskussion.

2. Sind Fenestrierung und venovenöse Kollateralen wesentliche Ursachen für Zyanoseentstehung?

5.2.1 Einflussfaktor Überlaufventil

Die Inzidenz intraoperativ angelegter ÜLV ist mit 46 % zu t1, 55 % zu t2 und 26 % zu t3 (Tabelle 3) relevant. Lediglich auf die zyanotischen Patienten bezogen beträgt sie 71 % zu t1, 65 % zu t2 und 46 % zu t3 (Tabelle 6). Zu jedem Beobachtungszeitpunkt geht ein angelegtes ÜLV mit einer signifikant höheren Zyanoseinzidenz einher (p (t1-3) < 0,001; Tabelle 4).

Zyanose infolge einer Fenestrierung lässt sich der Zyanose infolge VVK als iatrogen erzeugte Zyanose gegenüberstellen. Durch eine Verbindung zwischen dem lateralen Tunnel (intraatriale

Fontan-Operation) oder dem extrakardialen Konduit (extrakardiale Fontan-Operation) und dem Atrium fließt ein gewisser Teil des Blutes unter Umgehung des Lungenkreislaufs direkt in den Systemventrikel. Ziel ist es, den postoperativ erhöhten PAP zu reduzieren und unter Inkaufnahme einer reduzierten SaO₂ ein ausreichendes HZV aufrechtzuerhalten.

5.2.1.1 Indikation für die Anlage eines Überlaufventils

Die Indikationen zur Schaffung einer solchen Fenestrierung divergieren von Zentrum zu Zentrum. Beschreiben Yasuhiro Kotani et al. in ihrer retrospektiven Studie zum Beispiel ein Studiendesign, in dem alle Patienten, bei denen es technisch möglich war (94 % eines 326 Patienten starken Gesamtkollektivs), eine Fontan-Operation mit gleichzeitiger Anlage eines ÜLV erhalten haben³², so gelten am DHZB diesbezüglich strengere Kriterien. Nur Risikopatienten, bei denen der präoperative PAP zu hoch, die Pulmonalgefäße zu schlecht entwickelt oder aufgrund der Anatomie ein rechter Systemventrikel vorliegt, erhalten hier intraoperativ ein ÜLV.

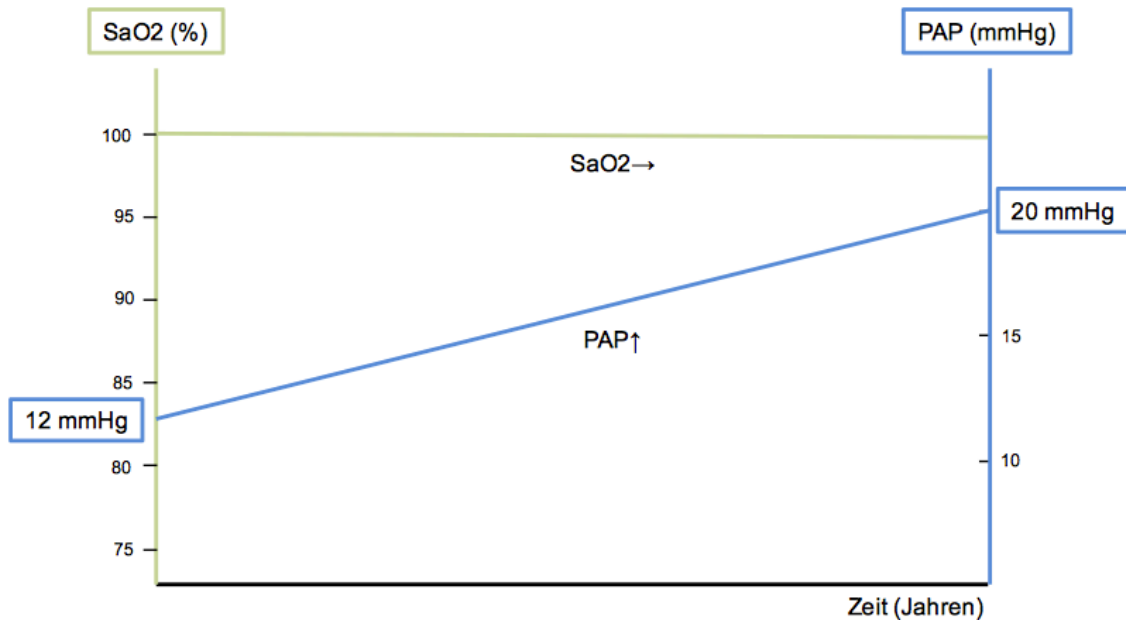
Inwieweit eine solche Fenestrierung die physiologische Anpassung an die neuen Kreislaufverhältnisse erleichtert, ist Gegenstand aktueller Diskussionen⁷². Viele Studien zeigen eine verbesserte postoperative Morbidität sowie eine kürzere Krankenhausliegezeit bei Patienten mit TCPC und zusätzlicher Fenestrierung^{28,29,73}. Durch Verhinderung eines zu starken Anstiegs des systemvenösen Drucks würden Folgeerscheinungen wie Aszites oder Pleuraergüsse reduziert und vor allem die akut postoperative Adaptation erleichtert²⁸. Andere zeigen hingegen ein schlechteres Ergebnis und sogar eine erhöhte Mortalität in Folge einer persistierenden Fenestrierung³². Sie betonen das Risiko paradoxer Embolien, der reduzierten SaO₂ und der durch die Fensteranlage nötigen Reintervention.

An dieser Stelle gilt es jedoch anzumerken, dass sich die zitierten Studien nicht uneingeschränkt miteinander vergleichen lassen. Allein die verschiedenen Indikationen zur Anlage eines ÜLV verzerren den Vergleich. Zudem muss berücksichtigt werden, dass bei strengerer Indikation zur Fensteranlage es gehäuft die Patienten mit schlechterer Hämodynamik (unterentwickeltes Pulmonalgefäßbett, hoher PAP) sind, die eine Fontan-Operation mit Fenestrierung erhalten und dadurch ein Bias entsteht hin zu einem Patientenkollektiv mit ohnehin schon schlechteren präoperativen Bedingungen.

Die Faktoren, die es letztlich gegeneinander abzuwägen gilt, sind der PAP und die SaO₂ (siehe schematische Darstellung in Abbildung 23). In letzter Instanz geht es um die Frage, ob der pulmonalarterielle Hochdruck oder die Zyanose von größerer pathologischer Relevanz ist.

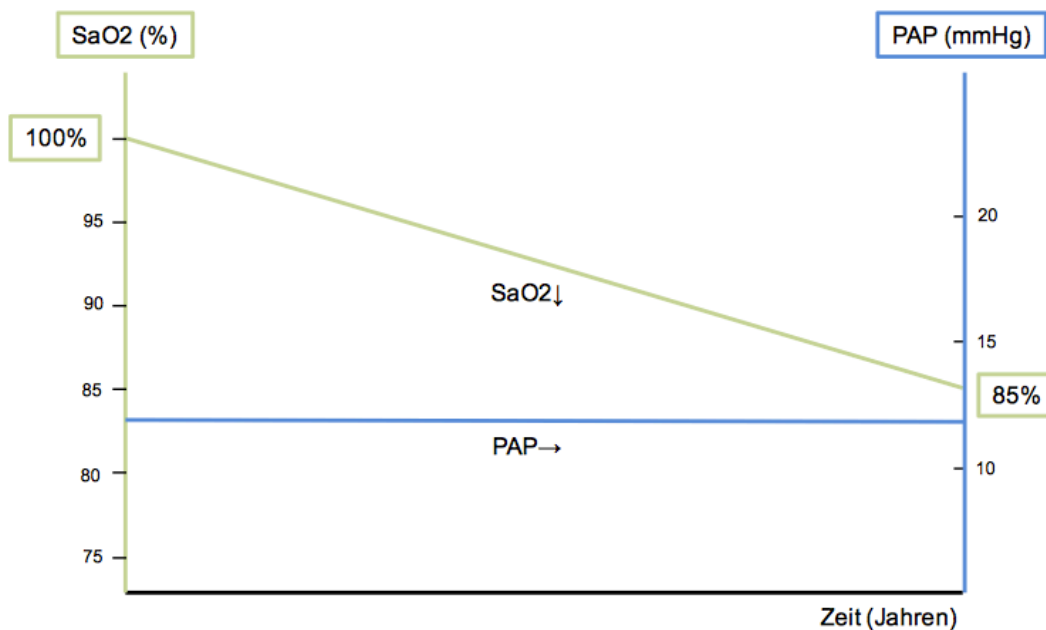
Abbildung 23: Schematische Darstellung der Entwicklung von pulmonalarteriellen Druck und arterieller Sauerstoffsättigung im Laufe der Zeit

A) ohne Rechts-Links-Shunt



Schematische Darstellung der hämodynamischen Entwicklung mit und ohne Rechts-Links-Shunt im Laufe der Zeit.
A) Ohne die Anlage eines Überlaufventils kommt es im Laufe der Zeit zu einer Erhöhung des pulmonalarteriellen Widerstandes und damit des pulmonalarteriellen Drucks (PAP); die arterielle Sauerstoffsättigung (SaO₂) bleibt hingegen konstant.

B) mit Rechts-Links-Shunt



B) Mit Anlage eines Überlaufventils kommt es auf Vorhofebene zu einem Rechts-Links-Shunt und damit zu einer verminderten arteriellen Sauerstoffsättigung (SaO₂); der pulmonalarterielle Druck (PAP) bleibt hingegen konstant.

5.2.1.2 Indikationen für einen Verschluss des Überlaufventils

Einigkeit besteht darüber, dass ein ÜLV, sobald die hämodynamischen Gegebenheiten es zulassen, wieder verschlossen werden sollte. Aktuelle Empfehlungen zufolge wird dies etwa 6-12 Monate postoperativ durch einen Okklusionsversuch interventionell evaluiert. Die konkreten Indikationen für einen Verschluss divergieren ähnlich denen der Anlage eines ÜLV. Verallgemeinernd lässt sich zusammenfassen, dass ein ÜLV als verschließbar gilt, wenn der PAP durch die Okklusion nicht wesentlich ansteigt oder er bereits präinterventionell weniger als 13 mmHg beträgt^{11,43,74}. Gleichzeitig soll sich die SaO₂ durch den Verschluss des ÜLV eindeutig im nicht zyanotischen Bereich bewegen.

Die Ergebnisse der vorliegenden retrospektiven Datenanalyse entsprechen diesen Empfehlungen. Bei den Patienten, bei denen das ÜLV postoperativ wieder verschlossen wird, steigt die SaO₂ im Okklusionsversuch von 89,5 % [72-96] auf 96 [78-100] % an ($p < 0,001$), während sich der PAP lediglich um 0,5 mmHg (von 11 auf 11,5 mmHg, $p = 0,003$) erhöht. Die Patienten, deren ÜLV nicht verschlossen wird, zeigen einen Anstieg der SaO₂ von 84 [70-95] % auf 93 [77-97] % ($p = 0,002$), gleichzeitig jedoch auch einen Anstieg des PAP von 12,75 [9,5 -18] mmHg auf 15,5 [12-21] mmHg ($p = 0,029$). Der Verschluss des ÜLV geht mit einem signifikanten Anstieg

der SaO₂ einher. Steigt dadurch der Druck im Lungenkreislauf jedoch relevant an, wird das ÜLV offen belassen (Abbildung 13).

Die aktuelle Praxis im DHZB sucht zunächst einen zu hohen PAP auch unter Inkaufnahme eines Abfalls der SaO₂ zu vermeiden. Umgekehrt ausgedrückt wird eine temporär schlechtere SaO₂ eher in Kauf genommen als ein postoperativ zu hoher PAP.

5.2.1.3 Spontanverschluss des Überlaufventils

Bei 17 der 69 Patienten (25 %) zeigt sich im HK ein bereits verschlossenes ÜLV, sodass von einem Spontanverschluss ausgegangen wird. Ein Prozentsatz, der sehr vergleichbar ist mit den Ergebnissen anderer großer retrospektiver Studien, in denen die Inzidenz des Spontanverschlusses zwischen 25 und 35 % liegt^{32,35,74,75}. Zu berücksichtigen gilt, dass die 25 % an Spontanverschlüssen den status quo zum Beobachtungszeitpunkt t₂ (der postoperativen HK-Untersuchung) widerspiegeln. Alle Patienten, die erst kurz vor Ende des Studienintervalls operiert wurden und daher noch keine postoperative HK-Evaluierung für einen möglichen Fensterverschluss erhalten haben, sind hier nicht eingeschlossen und würden die Rate an Spontanverschlüssen wahrscheinlich noch etwas erhöhen.

Der Spontanverschluss eines ÜLV gilt als Ausdruck einer guten Adaptation an die neuen hämodynamischen Gegebenheiten. Es wurde gezeigt, dass die regulierenden Faktoren des Blutflusses über das ÜLV der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) sowie die frühe enddiastolische Ventrikelfunktion sind⁷⁶. Die Scherkraft des Blutflusses wirke als wesentlicher mechanischer Reiz, der das ÜLV offen hält. Pihkala et al. spekulieren ebenfalls, dass ein hoher transpulmonaler Gradient (TPG) und damit ein hoher Blutfluss durch das ÜLV den Verschluss desselbigen verhindert⁷⁴.

Es lässt sich also schlussfolgern, dass bei guter hämodynamischer Adaptation, charakterisiert vor allem durch einen abnehmenden PVR und in der Folge einem zunehmenden Blutfluss durch die Lunge, das ÜLV an Bedeutung verliert und sich entweder von selbst verschließt oder interventionell verschlossen werden kann. So verwundert es nicht, dass der Spontanverschluss eines ÜLV mit einem guten Überleben und komplikationsarmen Langzeitverlauf assoziiert ist³².

5.2.2 Einflussfaktor venovenöse Kollateralen

VVK lassen sich dem iatrogen erzeugten Rechts-Links Shunt in Form eines ÜLV als endogener Rechts-Links-Shunt gegenüberstellen. Sie zählen, nach dem ÜLV, zu den häufigsten Gründen für Zyanoseentstehung nach TCPC^{43,77}.

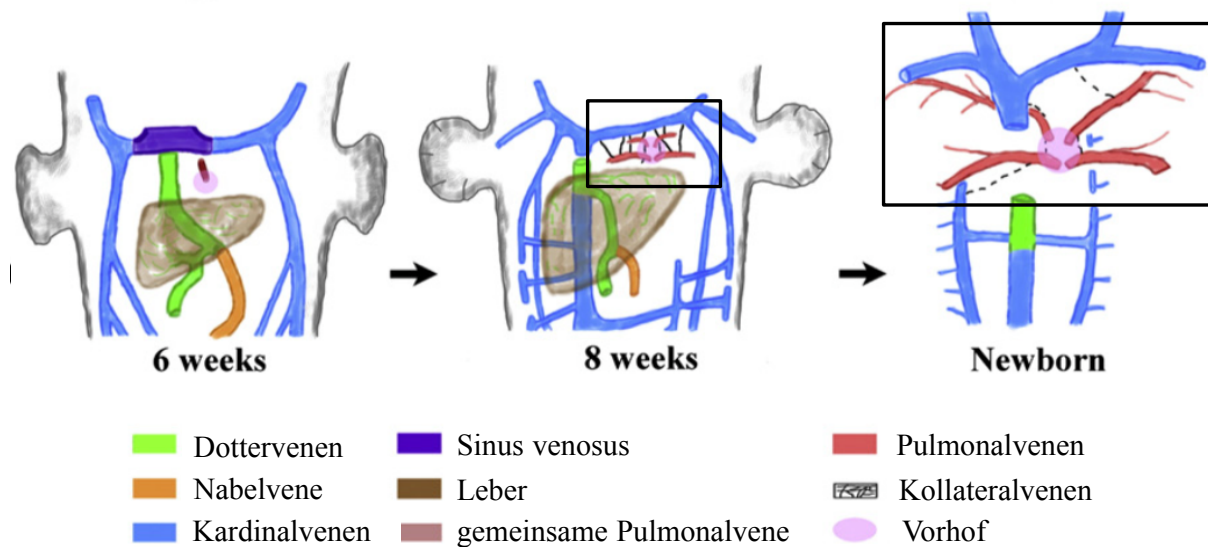
Mit einer Inzidenz von 46 % ($n / N = 88 / 193$ zu t2, Tabelle 6) zeigt die Datenlage dieser Arbeit einen relevanten Prozentsatz an VVK. Im Vergleich zu anderen Publikationen, in denen die Inzidenz zwischen 7 und 31 % rangiert^{43,78-81} ist dies eine relativ hohe Zahl.

Sie bezieht sich auf die Gesamtgröße des Studienkollektivs zu t2 ($N = 193$ Patienten) und damit nur auf die Patienten, die einen HK im postoperativen Verlauf und hierdurch eine sichere Diagnostik der VVK erhalten haben. Da dies vor allem die klinisch auffälligen Patienten waren, liegt sie sicherlich etwas über dem wahren Durchschnitt (Selektionsbias). Zudem wurde bei der von Masura et al. beschriebenen Inzidenz von 7 %⁴³ erst ab einem Gefäßdiameter von > 3 mm von klinisch relevanten VVK gesprochen, was wiederum eine Verzerrung der Inzidenz in einen eher niedrigen Bereich begründen könnte. Sehr repräsentativ erscheint die 2015 veröffentlichte Arbeit von Poterucha et al., in der bei 15 % der insgesamt 496 Patienten, die zwischen 1995 und 2014 an der Mayo Clinic in den USA eine Fontan-Operation mit postoperativer HK-Evaluierung erhalten haben, VVK diagnostiziert werden konnten⁸². Lediglich eine Veröffentlichung mit einer höheren Inzidenz (von 58 %) ließ sich in der Literaturrecherche finden⁴¹.

5.2.2.1 Ätiopathogenese venovenöser Kollateralen – verschiedene Erklärungsansätze

Die Entstehung VVK wird vielfach diskutiert. Aktuelle Erklärungsansätze beziehen sich auf embryologisch bereits angelegte Gefäßverbindungen zwischen den Systemvenen und den Pulmonalgefäßen, die sich in Folge veränderter Druckverhältnisse erneut eröffnen. So existiere bereits ab der achten Entwicklungswoche, in der sich aus einer primär gemeinsamen Pulmonalvene die vier Pulmonalvenen entwickeln, eine Verbindung zwischen Lungen- und Systemvenen. Ein venöses Kollateralengeflecht, das sich zum Zeitpunkt der Geburt wieder zurückgebildet hat, wenn die Lunge des Neugeborenen erstmals belüftet wird und die Oxygenierung des Blutes per Diffusion an der Alveolenmembran stattfindet⁴¹. Erhöhe sich der gesamtsystemvenöse Druck, wie es bei einer Kreislaufftrennung nach TCPC der Fall ist, könne dies zum Wiedereröffnen der bereits in utero angelegten Gefäße führen.

Abbildung 24: Embryonale Gefäßentwicklung



Dargestellt ist die Entwicklung des embryonalen Gefäßsystems unter Fokussierung auf die Interaktion zwischen Pulmonal- und Systemvenen. Durch die schwarze Umrandung hervorgehoben sind Gefäßverbindungen zwischen dem pulmonalen und dem systemischen Venensystem. Links in der 8. Entwicklungswoche mit aktiver Gefäßverbindung in Form venovenöser Kollateralen, rechts nach der Geburt mit bereits obliterierten Kollateralgefäßen.

Modifiziert nach: Lluri G, Levi DS, Aboulhosn J. Systemic to pulmonary venous collaterals in adults with single ventricle physiology after cavopulmonary palliation. *International journal of cardiology* 2015;189:159-63.⁴¹

Auf ähnlichen Vorstellungen beruhen Erklärungsansätze, die sich auf angeborene Gefäß- oder Organanomalien beziehen.

Persistierende linke Vena cava superior:

So prädisponiere eine persistierende, unter normalen Bedingungen jedoch obliterierte linke obere Hohlvene für die Entstehung venöser Kollateralkreisläufe⁸⁰. Während sich normalerweise aus der rechten Vena cardinalis anterior die VCS bildet, bildet sich die linke Vena cardinalis anterior zurück und hinterlässt das Ligamentum obliquum Marshalli. Persistiert jedoch die linke Vena cardinalis anterior, entsteht eine zusätzliche linke VCS⁸³. Verschiedenen Fallberichten zufolge kann eine Kreislauftrennung mittels Fontan-Operation zum Wiedereröffnen einer solch persistierenden linken oberen Hohlvene führen. Man spekuliert, dass der erhöhte systemvenöse Druck zu einer Rekanalisierung dieser persistierenden linken VCS führen kann und so Wege bereitet für einen venösen Blutfluss über den Koronarsinus in den Systemvorhof unter Umgehung des Lungenkreislaufs⁷⁷.

Unterbrochene Vena cava inferior mit Azygos- / Hemiazygoskontinuität:

Bei einer unterbrochenen Vena Cava Inferior ist das Segment zwischen Leber und Nieren hypoplastisch oder gar atretisch. Die Nierenvenen drainieren stattdessen über die Vena azygos oder hemiazygos in die VCS (sogenannte Azygos- oder Hemiazygoskontinuität), die Lebervenen in der Regel direkt in den rechten Vorhof⁸³. Eine solch anatomische Variante kann als alleinige Fehlbildung auftreten, wenn in der Embryonalentwicklung die suprarenalen Kardinalvenen nicht mit der Lebervene anastomosieren oder als Teilbefund eines Linksisomerismus im Rahmen des Heterotaxiesyndroms⁸⁴.

Heterotaxie:

Unter dem Begriff Heterotaxie werden Lageanomalien der thorakoabdominalen Organe und Gefäße entlang der Rechts-Links-Achse des Körpers zusammengefasst. Ein genetischer Lateralisationsdefekt, der mit einer bilateral rechts- oder linksseitigen Anordnung bestimmter Organe und Gefäße einhergeht (sogenannter Rechts- oder Linksisomerismus). Als Situs ambiguus ist er abzugrenzen vom Situs inversus, einem angeborenen Defekt, bei dem alle Organe des thorakoabdominalen Bereichs spiegelbildlich angeordnet sind. Der Situs ambiguus hingegen enthält Komponenten sowohl des Situs solitus als auch des Situs inversus. So zeigen Patienten mit einem Linksisomerismus zum Beispiel beidseits bilobuläre Lungenflügel und / oder eine Polysplenie, während Patienten mit einem Rechtsisomerismus häufig trilobuläre Lungenflügel und / oder eine Asplenie aufweisen. Auch die intrakardialen Strukturen und Verbindungen sind bei einem Heterotaxiesyndrom betroffen. Das Spektrum reicht von Lungenvenenfehlmündungen, über zwei linksanatomische Vorhöfe mit Ventrikelinbalance bis zu einem gemeinsamen Vorhof mit singulärem Ventrikel^{84,85}.

Sowohl das Heterotaxiesyndrom als auch Anomalien der VCI sind mit einem erhöhten Auftreten venovenöser sowie arteriovenöser Kollateralkreisläufe nach Kreislaufftrennung mittels Fontan-Operation assoziiert^{86,87}. Die in dieser Arbeit gezeigte signifikante Assoziation zwischen VVK und Heterotaxie ($p = 0,04$; Tabelle 8) scheint vor diesem Hintergrund plausibel und kongruent mit den Ergebnissen anderer Studien.

Besonders das komplexe intrahepatische Venensystem stelle dabei einen Ausgangspunkt für die Entstehung von VVK dar⁸⁸. Bei unterbrochener VCI mit Azygos- bzw. Hemiazygoskontinuität drainieren diese häufig in den gemeinsamen Systemvorhof⁸⁹. Bereits angelegte Gefäßverbindungen scheinen sich auch hier unter veränderten Druckbedingungen erneut zu eröffnen.

Bereits im Jahre 1984 machten sich Kawashima et al. diese Gefäßverbindung bei Patienten mit unterbrochener VCI zu Nutze und ließen bei Hochrisikopatienten die hepatokardiale Verbindung bestehen. Ähnlich der Funktion eines ÜLV umgeht so ein gewisser Teil des Blutvolumens den Lungenkreislauf, wodurch der PAP reduziert und ein ausreichendes HZV aufrechterhalten werden soll⁹⁰.

Allen Erklärungsansätzen gemein ist die Vorstellung, dass VVK entstehen, wenn der Druck im Lungenkreislauf zu hoch ist. VVK also als autoregulatorischer Mechanismus des Körpers, den erhöhten systemvenösen Druck nach Fontan-Operation zu reduzieren?

Interessanterweise können die Ergebnisse dieser retrospektiven Datenanalyse diese Theorie nicht unterstützen. So zeigt sich in der Subgruppenanalyse der Patienten mit VVK kein signifikanter Unterschied im prä- oder postoperativen PAP im Vergleich zu den Patienten ohne VVK (Tabelle 8). Auch in der Studie von Lluri et al. zeigt sich diesbezügliche keine Signifikanz⁴¹. Es muss also noch weitere Faktoren geben, die zur Entstehung von VVK beitragen.

Die Konsequenz solcher venovenöser Gefäßverbindungen ist eine verminderte SaO₂ (Abbildung 14). So beträgt die mediane SaO₂ bei Patienten mit VVK zum Zeitpunkt der HK-Untersuchung 91 [70-97] % und liegt damit eindeutig im zyanotischen Bereich. Dass die SaO₂ der Vergleichsgruppe ohne VVK zu diesem Zeitpunkt auch nur 92 [70-100] % beträgt, liegt sicher zum Großteil in der Tatsache begründet, dass in diese Gruppe auch viele Patienten mit noch offenem ÜLV fallen (Abbildung 19). Die Inzidenz der Zyanose bei Patienten mit VVK beläuft sich auf 80 %, eine eindeutige Bestätigung der hämodynamischen Relevanz der VVK.

Die Auswirkungen chronischer Zyanose auf den Organismus und die Lebensqualität der Patienten werden im Kapitel 5.3 diskutiert. Dass chronische Zyanose aber auch Anreiz für eine mögliche De Novo Angiogenese sein kann, soll an dieser Stelle als letzter Erklärungsansatz für die Entstehung VVK angebracht werden. Mehrere Untersuchungen an Kindern mit AHF zeigten eine erhöhte Konzentration an Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) bei zyanotischen im Vergleich zu azyanotischen Herzfehlern^{91,92}. Die Annahme ist, dass durch Hypoxie der Transkriptionsfaktor HIF-1 alpha (Hypoxie Induzierter Faktor) hochreguliert wird und in der Folge auch VEGF. Erhöhte HIF-1 und VEGF-Konzentration korrelieren wiederum mit vermehrter Angiogenese^{93,94}.

Demnach wäre es nicht primär der Druck, der zur Entstehung oder der Wiedereröffnung venovenöser Gefäßverbindungen führt, sondern die Zyanose, die für eine De Novo Angiogenese prädisponiert.

5.2.2.2 Indikationen für einen Verschluss der venovenösen Kollateralen

Ähnlich der Diskussion um die Indikationen für den Verschluss des Rechts-Links-Shunts durch ein ÜLV bleibt auch die Diskussion um die Indikationen zum Verschluss der VVK vage. Sind es primär die Konsequenzen der Zyanose durch VVK, die es zu verhindern gilt, so spräche dies für einen Verschluss jedes entstehenden Kollateralkreislaufs. Oder sind die VVK vielmehr Ausdruck eines autoregulatorischen Mechanismus des Körpers als Reaktion auf einen erhöhten Druck im Lungen – bzw. Fontan-Kreislauf, den es primär zu reduzieren gilt, so ließe man sie besser bestehen.

Unter der Vorstellung, dass VVK früher oder später immer hämodynamisch relevant werden und zu einer verminderten SaO₂ führen, wurden und werden am DHZB alle diagnostizierten VVK, sofern technisch möglich, interventionell verschlossen. Der Beseitigung der Zyanose wird eine bevorzugte Bedeutung zuerkannt.

Von den 88 Patienten mit diagnostizierten VVK konnten diese bei 74 Patienten (84 %) mittels verschiedener Occludersysteme interventionell verschlossen werden. Die SaO₂ steigt durch den Verschluss von 91 [70-98] % auf 94 [81-100] % ($p < 0,001$) und reduziert die Inzidenz zyanotischer Patienten um 37 % (von 76 % zyanotischer Patienten vor dem Verschluss auf 39 % nach dem Verschluss; $p < 0,001$; Abbildung 15). Damit lässt sich zeigen, dass ein Verschluss der VVK mit einer eindeutigen Besserung der SaO₂ einhergeht. Weitere Studien bestätigen diesen Zusammenhang^{43,77}.

Dagegen weist eine retrospektive Datenanalyse von Poterucha et al. auf eine erhöhte Mortalität bei Patienten nach Kollateralenverschluss hin. In einem Studiendesign, das Patienten mit Embolisation Patienten ohne Embolisation der VVK gegenüberstellt, zeigte sich ein vermindertes 5-Jahres Überleben bei Zustand nach Kollateralenverschluss. Die verstorbenen Patienten hatten zudem häufiger Fontan-Drücke > 18 mmHg. So wurde spekuliert, dass VVK möglicherweise als „natürliche Fenestrierung“ protektiv wirken, besonders bei Patienten mit drohendem Fontanversagen und erhöhtem PAP. Ein Kollateralenverschluss solle daher kritisch evaluiert und bei Risikopatienten eventuell gänzlich unterlassen werden⁸². Eine erwähnenswerte Studienlimitation ist jedoch die Tatsache, dass die Gruppen nicht uneingeschränkt vergleichbar waren, da ein überdurchschnittlicher Prozentsatz (31 %) an Patienten mit Kollateralenverschluss zusätzlich ein Heterotaxiesyndrom aufwies und die damit einhergehenden Langzeitkomplikationen die Mortalitätsdaten möglicherweise verzerrten.

Zusammenfassung: Die Entstehung der VVK ist insgesamt noch nicht gänzlich geklärt. Der erhöhte systemvenöse Druck nach Kreislauftrennung mittels Fontan-Operation, embryologisch

bereits angelegte Kollateralkreisläufe oder De Novo Angiogenese könnten eine ätiopathogenetische Rolle spielen. Die initial gestellte Arbeitshypothese, dass sowohl offene ÜLV als auch VVK zur Entstehung von Zyanose führen, konnte mit dieser Arbeit bestätigt werden. Ob und wann man den Rechts-Links-Shunt durch ÜLV oder VVK interventionell verschließen sollte, bleibt Gegenstand aktueller Diskussion. Es scheint nicht immer von primärer Bedeutung zu sein, die Zyanose durch eine Unterbindung des Shunts zu beseitigen, wenn in der Konsequenz ein zu hoher Druck im Fontankreislauf bestehen bleibt.

5.3 Auswirkungen chronischer Zyanose auf Fontanversagen und Mortalität

3. Welche Auswirkungen chronischer Zyanose ergeben sich in Bezug auf Fontanversagen und Mortalität?

Chronische Zyanose geht mit einer eingeschränkten körperlichen Belastbarkeit und zunehmend eingeschränkter Lebensqualität einher. Sie wird häufig auch als Symptom eines sich anbahnenden Fontanversagens gewertet, ein nicht mehr reversibler Zustand¹⁵. Als letzte Option bleibt häufig nur die Herztransplantation⁹⁵.

5.3.1 Chronische Zyanose und Fontanversagen

Das Fontanversagen im Allgemeinen lässt sich einteilen in drei Untergruppen:

1. ventrikuläre Dysfunktion,
2. systemische Komplikationen der Fontan-Physiologie sowie
3. chronisches Fontanversagen.

Dabei zählt die PLE zu einer der wesentlichsten Komplikationen der Fontan-Physiologie und damit letztlich zu einem kennzeichnenden Symptom des Fontanversagens⁹⁶. Charakterisiert durch einen chronisch enterischen Proteinverlust mit in der Konsequenz vermindertem onkotischen Druck führt sie zu Ödemen, Aszites, Pleura- oder Perikardergüssen⁹⁷ und, aktuellen Studien zufolge, letztlich zu erhöhter Mortalität im Langzeitverlauf nach Fontan-Operation^{3,15,98}.

Die Pathophysiologie ist bislang nicht gänzlich verstanden. Die univentrikuläre Physiologie mit ihrer für sie typischen chronisch reduzierten kardialen Auswurfleistung, dem erhöhten Gefäßwiderstand sowie dem systemvenösen Hochdruck spielt jedoch eine wesentliche Rolle⁹⁹. Die chronisch reduzierte Ejektionsfraktion wiederum stimuliert wahrscheinlich einen Entzündungsvorgang mit erhöhtem Tumornekrosefaktor-alpha (TNF) Spiegel, der, zusätzlich

zum erhöhten Systemdruck, einen Albuminaustritt durch die Epithelwand ins Interstitium initiiert¹⁰⁰. Sakamoto et al. bezeichnen das Eiweißverlustsyndrom mittlerweile sogar als die wesentliche Langzeitkomplikation nach Kreislauftrennung mittels extrakardialen Fontan (während es beim klassischen Fontan vor allem atriale Arrhythmien und Vorhofdilatation mit erhöhtem Risiko für Thromboembolien waren)²⁶. Vor diesem Hintergrund erwies sich die Suche nach einer Korrelation zwischen Zyanose und PLE als stellvertretendes Krankheitsbild des Fontanversagens als interessant.

Die Ergebnisse der vorliegenden Datenanalyse zeigen einen Zusammenhang zwischen Zyanose beim letzten FU (t3) und der Entwicklung einer PLE (Tabelle 5). Von den 25 Patienten, die im Langzeitverlauf ein Eiweißverlustsyndrom entwickelt haben, sind 68 % zu t3 zyanotisch (im Vergleich zu 39 % der zyanotischen Patienten ohne PLE; $p < 0,01$).

Zyanose ist nicht pathophysiologischer Ausgangspunkt einer PLE, die Ergebnisse zeigen somit keinen Nachweis einer Kausalität. Interpretiert man die gezeigte Korrelation aber dahingehend, dass Patienten mit PLE zusätzlich häufig zyanotisch sind, so unterstreicht dies die Bedeutung von Zyanose als demaskierendem Symptom einer insuffizienten Fontan-Hämodynamik. Die Tatsache, dass Zyanose nur zu t3, nicht aber direkt postoperativ (zu t1) oder zu t2 mit dem Eiweißverlustsyndrom assoziiert ist, könnte für dessen Bedeutung als Spätkomplikation nach Fontan-Operation sprechen.

Bei genauerer Differenzierung der Zyanose (dargestellt durch eine Einteilung der Zyanose in die Schweregrade I = SaO₂ 87-93 %; II = SaO₂ 80-86 % und III = SaO₂ < 80 %) zeigt sich die Assoziation der PLE nur zu leichter Zyanose ($p < 0,01$). Da sich die schwere Zyanose am ehesten durch einen Rechts-Links-Shunt erklären lässt, könnte man spekulieren, dass offene ÜLV oder VVK, die einen solchen Rechts-Links-Shunt erlauben, durch ihre Druckreduktion im Fontankreislauf die Entstehung einer PLE verhindern.

5.3.2 Chronische Zyanose und Mortalität

Bereits in der Einleitung wurden die weitreichenden Auswirkungen chronischer Zyanose auf das Zell- und Organsystem dargelegt. Die klinische Relevanz des Symptoms wird auch durch die dargestellte Mortalitätsanalyse unterstrichen, nach der Zyanose zu allen drei Beobachtungszeitpunkten signifikant mit einer erhöhten Mortalität korreliert (Abbildung 20 - 22). Von insgesamt 29 spätverstorbenen Patienten, waren 24 zum letzten Beobachtungszeitpunkt zyanotisch ($p < 0,01$, Tabelle 6). Diejenigen Patienten, die im unmittelbar postoperativen Verlauf (innerhalb eines Monats nach Fontan-Operation) verstorben

sind, sind aus dieser Betrachtung ausgeschlossen (3.1 Studiendesign), da ihr Tod vielmehr durch akute Operationskomplikationen als durch Langzeitfolgen nach der Kreislaufftrennung angesehen werden muss.

Eine Kausalität zwischen Zyanose und Mortalität lässt sich mit dieser Analyse ebenfalls nicht nachweisen. Auch ist die Fallzahl mit $n = 29$ verstorbener Patienten zu klein, um verallgemeinernde Schlüsse aus dem Ergebnis zu ziehen. Nichts desto trotz könnte Zyanose als diskreter Hinweis auf ein sich anbahnendes oder bereits eingetretenes Fontanversagen gewertet werden, jedenfalls als Ausdruck einer nicht funktionierenden Fontan-Hämodynamik, deren Ursache und weiterer klinischer Verlauf besonderer Aufmerksamkeit bedarf.

Zusammenfassung: Sowohl die Ergebnisse der Mortalitätsanalyse als auch des Zusammenhangs zwischen Zyanose und PLE sind aufgrund der geringen Patientenzahl nur eingeschränkt aussagekräftig und am ehesten als Beschreibung einer Tendenz zu werten. Dennoch unterstreichen sie die klinische Bedeutung von Zyanose als demaskierendem Symptom einer gefährdeten Fontan-Hämodynamik, die mit weitreichenden Auswirkungen einhergeht.

5.4 Weitere Risikofaktoren für Zyanoseentstehung

4. Welche weiteren Unterschiede zeigen sich zwischen zyanotischen und azyanotischen Patienten und haben sie prädiktive Bedeutung?

Um die Frage nach weiteren möglichen Faktoren, die einen Einfluss auf das Verbleiben oder die Entstehung sekundärer Zyanose nach Fontan-Operation haben könnten, beantworten zu können, wurde ein retrospektiver Vergleich zwischen zyanotischen und azyanotischen Patienten angestellt. Präoperative Patientencharakteristika wie Alter, Größe und Gewicht zum Zeitpunkt der Fontan-Operation, der hämodynamische Zustand prä- wie postoperativ, die verwendete chirurgische Technik sowie die anatomischen Gegebenheiten der Patienten wurden dabei im Besonderen beachtet.

Präoperative Patientencharakteristika

Alter, Größe, Gewicht und Körperoberfläche:

Unter der Vorstellung, dass das Alter sowie der körperliche Entwicklungsstand zum Zeitpunkt der Fontan-Operation einen Einfluss auf die Zyanoseentwicklung haben könnten, wurden Patientenalter, Körpergröße, Gewicht und BSA verglichen.

Diejenigen Patienten, die bei der letzten Nachuntersuchung zyanotisch sind, sind etwas älter zum Zeitpunkt der Fontan-Operation (4,2 versus 3,9 Jahre; $p = 0,03$). Größe, Gewicht und BSA unterscheiden sich nicht (Tabelle 6).

Choussat et al. beschrieben bereits im Jahre 1978 zehn Selektionskriterien, nach denen Patienten mit UHF präoperativ evaluiert werden sollten¹⁰¹. Ein Patientenalter von mindestens 4 Jahren war Teil dieser Kriterien. 2007 wurden sie von Hosein et al. im Rahmen einer retrospektiven Studie an 406 Patienten auf ihre aktuelle Gültigkeit überprüft¹⁰². Mit dem Ergebnis, die zehn Kriterien auf zwei wesentliche zu reduzieren: die präoperative Ventrikelfunktion sowie den präoperativen PAP. Alle weiteren Faktoren zeigten sich ohne Einfluss auf das postoperative Langzeitergebnis.

Der in der vorliegenden Datenanalyse beschriebene Zusammenhang zwischen einem höheren Patientenalter und chronischer Zyanose zeigt ein anderes Ergebnis, das sogar den Selektionskriterien von Choussat zu widersprechen scheint. Es suggeriert die Überlegenheit eines eher jungen Patientenalters zum Zeitpunkt der Fontan-Operation. Erklären könnte man dies mit der Idee, den UHF so früh wie möglich zu operieren, um die präoperativ zyanotische Phase möglichst schnell zu beenden. In einer 2009 im „The Annals of Thoracic Surgery“ veröffentlichten Studie, die explizit die Auswirkungen des Alters bei Fontan-Operation auf postoperative Hämodynamik und Ausdauerfähigkeit des Patienten untersucht, wird ebenfalls ein möglichst junges Patientenalter (unter 3 Jahren) favorisiert¹⁰³.

Der in den vorliegenden Daten beschriebene Unterschied des Patientenalters von im Median 0,3 Jahren ist jedoch sehr gering und das Ergebnis daher am ehesten ohne klinische Relevanz.

Anatomische Daten

Auch wurde geschaut, ob die Art des UHF oder die Ventrikelmorphologie in einem Zusammenhang mit Zyanose stehen könnte.

Rechter Ventrikel:

Seit vielen Jahren wird der dominante rechte Ventrikel als Risikofaktor für eine erschwerte Fontan-Physiologie diskutiert. Ein rechter Systemventrikel sei aufgrund seiner morphologischen Gegebenheiten nicht dafür gemacht, den Systemkreislauf zu versorgen. Er sei nicht muskelstark

genug, dilatiere mit der Zeit und werde letztlich insuffizient¹⁰⁴. Ein dilatierter rechter Ventrikel ist ebenfalls risikoerhöhendes Kriterium in der Prä-Fontan Evaluierung nach Choussat¹⁰¹. Julsrud et al. berichteten im Jahre 2000 zudem von einem schlechteren 6 - Monatsüberleben nach Fontan-Operation bei Patienten mit rechtsventrikulärer im Vergleich zur linksventrikulären Dominanz¹⁸. Vor diesem Hintergrund scheint der in dieser retrospektiven Datenanalyse gezeigte Zusammenhang zwischen chronischer Zyanose zu t3 und rechtsventrikulärer Ventrikeldominanz ($p = 0,01$; Tabelle 6) plausibel. Direkt postoperative Zyanose zeigt keine Assoziation zur rechtsventrikulären Anatomie, was den dargelegten pathophysiologischen Erklärungsmechanismus eines mit den Jahren insuffizient werdenden Ventrikelmyokards unterstützt. Nichts desto trotz gibt es auch Studien, die kein schlechteres Langzeitergebnis bei Patienten mit rechtem Systemventrikel nachweisen^{102,105}. Da er zudem vermehrt als Indikation zur Schaffung eines ÜLV gilt, ist der dargestellte Zusammenhang zwischen rechtsventrikulärer Dominanz und Zyanose sicherlich zum Teil etwas verzerrt.

Art des UHF:

Die Frage nach einem potentiellen Einfluss der Art des univentrikulären Herzfehlers auf Zyanoseentstehung geht letztlich auch mit der Ventrikeldominanz einher. Zu keinem Zeitpunkt zeigt sich jedoch eine Assoziation zwischen UHF, die eine rechtsventrikuläre Anatomie bedingen (DORV, HLHS) und chronischer Zyanose. Die Tatsache, dass die Diagnose des DORV sogar häufiger ist innerhalb der Gruppe der azyanotischen Patienten zu t3 ($p = 0,4$; Tabelle 6), stellt den Einfluss des rechten Systemventrikels auf Zyanoseentstehung im Langzeitverlauf ebenfalls in Frage.

Heterotaxie:

Heterotaxie als weitere anatomische Gegebenheit wurde ebenfalls verglichen und zeigt sich vermehrt in der Gruppe der zyanotischen Patienten (zu keinem Beobachtungszeitpunkt erreichte dieser Unterschied jedoch eine statistische Signifikanz; Tabelle 6). Dass der genetische Lateralisationsdefekt mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht, wurde bereits diskutiert^{84,106,107}, auch dass er in einer erhöhten Assoziation zur Entwicklung von VVK steht, konnte gezeigt werden (Tabelle 8). Seine höhere Inzidenz in der Gruppe der zyanotischen Patienten verwundert daher nicht, betrachtet man diese als die gefährdetere Patientengruppe für die Entwicklung einer insuffizienten Fontan-Hämodynamik.

Chirurgische Daten

Intrakardiale versus extrakardiale Operationsmethode:

Wie bereits in der Einleitung dargelegt, zeigt sich in den letzten Jahren eine Entwicklung hin zur extrakardialen Operationsmethode. Der intrakardiale Fontan, mit seiner venösen Blutrückführung durch das rechte Atrium, prädisponiert vermehrt zu Rhythmusstörungen im postoperativen Verlauf. Intraatriale Narbenseitzung, ein Operationsfeld in unmittelbarer Nähe zum Sinusknoten und die Druckbelastung des rechten Vorhofs werden als erklärende Variablen diskutiert^{25,108,109}. Zudem muss für die Eröffnung des Vorhofs das Herz mittels kardiopleger Lösung zum Stehen gebracht werden. Kardioplegie sowie lange kardiopulmonale Bypass-Zeiten gelten als Risikofaktoren für einen komplikationsreicheren postoperativen Verlauf^{3,24-26}. Vergleichende Studien, die die Art der Fontanverbindung (sogenannte „T-Verbindung“, wie sie häufiger angewandt wird bei der intrakardialen Fontan-Operation, im Vergleich zur abgesetzten oder „Y-förmigen“ Verbindung, charakteristischerweise beim extrakardialen Fontan angewandt) mittels flusssdynamischer Modelle genauer analysieren, zeigen außerdem eine verbesserte Hämodynamik nach extrakardialer Fontan-Operation¹⁰⁹⁻¹¹¹. Auf Grundlage dieser beschriebenen Vorteile der extrakardialen Operationsmethode beziehungsweise der dargelegten Risiken einer intrakardialen Fontan-Operation, wurde dieser Parameter ebenfalls retrospektiv getestet und sein Einfluss auf Zyanoseentstehung im postoperativen Verlauf beschrieben. Tatsächlich sind die Patienten, die eine intrakardiale Fontan-Operation erhalten haben häufiger zyanotisch als die Patienten mit extrakardialem Fontan (Tabelle 6). Betrachtet man Zyanose weiterhin als Ausdruck einer insuffizienten Fontan-Hämodynamik, so scheint dieser Zusammenhang nachvollziehbar und kongruent zu den beschriebenen Studien. Ein direkter Zusammenhang zwischen intrakardialer Fontan-Operation und Zyanoseentstehung ließe sich dabei am ehesten über das Auftreten eines sogenannten „Baffle Leaks“, also dem Entstehen einer Undichtigkeit des intraatrial eingenähten Patches erklären. Eine prospektive Studie von Bossers et al. bestätigt diesen Zusammenhang¹¹². Sie testeten die Belastungsfähigkeit von Fontanpatienten in Abhängigkeit von ihrem Fontantyp. Patienten mit intrakardialem Fontan zeigten dabei eine schlechtere Leistungsfähigkeit. Nach einer Subgruppenanalyse, die Patienten mit intrakardialem Fontan und Baffle Leak ausschloss, zeigte sich dieser Unterschied als nicht mehr signifikant. In wie fern die Patienten mit intrakardialem Fontan und Zyanose aus dem Patientenkollektiv der vorliegenden Datenanalyse ebenfalls die Komplikation eines Baffle Leaks entwickelt haben, wurde nicht getestet. Die dargelegten Überlegungen bleiben daher spekulativ. Dass der Zusammenhang zwischen Zyanose und intrakardialer Operationsmethode zu t1 am stärksten ist,

widerspricht der These insofern, als dass sich eine solche Undichtigkeit eher über die Zeit entwickelt und nicht bereits postoperativ hämodynamische Relevanz erreicht.

Nichts desto trotz unterstreichen die beschriebenen Ergebnisse die Überlegenheit der extrakardialen Fontan-Operation. Aktuelle Studien empfehlen sogar, vor allem bei Risikopatienten, eine Fontan-Konversion hin zum extrakardialen Typ²⁶.

Hämodynamische Daten

Entwicklung des Lungengefäßbetts:

Bereits in den 1978 von Choussat et al. beschriebenen Selektionskriterien für die Durchführbarkeit einer Fontankomplettierung spielte die Größe der PA eine wesentliche Rolle¹⁰¹. 1984 beschrieben Nakata et al. eine standardisierte Methode, um die Größe der PA zu quantifizieren und führten den Pulmonalarterienindex (PAI) als Verhältnis der Querschnittsfläche der zentralen PA zur Körperoberfläche ein¹¹³. Ein Wert größer als $250 \text{ mm}^2 / \text{m}^2$ gelte als gute Operationsindikation in der Prä-Fontan Evaluierung, während ein kleinerer Wert das Mortalitätsrisiko erhöhe. Weitere fünf Jahre später beschrieben Fontan et al. das Verhältnis der rechten und linken PA zur Aorta, ausgedrückt durch den McGoon Index, als wesentlichen Risikofaktor für Mortalität und Fontanversagen¹¹⁴. Pathophysiologischer Hintergrund ist die Vorstellung, dass ein ausreichend gut entwickeltes Lungengefäßbett wesentliche Grundvoraussetzung ist für eine suffiziente Fontan-Hämodynamik im Langzeitverlauf. Viele Studien weisen jedoch auf ein fehlendes Wachstum der PA nach Fontankomplettierung hin^{39,115-117}. Gründe seien der nicht pulsatile Blutfluss durch das Fehlen des präpulmonalen Ventrikels und der reduzierte pulmonale Blutfluss nach Fontan-Operation als wesentliche wachstumsstimulierende Faktoren. Die Konsequenzen sind ein stetig steigender PVR und ein steigender PAP (siehe auch schematische Darstellung der Druckentwicklung im Laufe der Zeit, Abbildung 23).

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen diesen hämodynamischen Besonderheiten der Pulmonalgefäßentwicklung und der Entwicklung oder dem Verbleiben von Zyanose nach Fontankomplettierung zu testen, wurden auch prä- und postoperative hämodynamische Parameter in den Vergleich der zyanotischen mit den azyanotischen Patienten integriert und betrachtet. Beantwortet werden sollte die Frage, ob zyanotische Patienten ein schlechter entwickeltes Pulmonalgefäßbett (ausgedrückt durch einen geringeren PAD, höheren PAP, geringere PA-Indizes wie der PAI als relative Größenquantifizierung der zentralen und der ULAI als relative Größenquantifizierung der peripheren PA im Verhältnis zur Körperoberfläche) haben als azyanotische Patienten.

Retrospektiv betrachtet haben alle Patienten, die im postoperativen Verlauf zyanotisch geblieben oder geworden sind, präoperativ geringere Gefäßdiameter der PA ($p(t1) = 0,03$; $p(t2) < 0,1$; $p(t3) = 0,05$). Der PAP ist präoperativ ebenfalls höher bei den zyanotischen Patienten zu $t2$ und $t3$ ($p(t2) = 0,07$; $p(t3) = 0,01$). Ein signifikanter Unterschied in den PA-Indizes zeigt sich nicht. Auch der postoperative PAP ist bei den zyanotischen Patienten signifikant höher als bei den azyanotischen ($p(t2) < 0,01$; $p(t3) < 0,01$), siehe Tabelle 6.

Es zeigt sich eine Assoziation zwischen einem schlechter entwickelten Lungengefäßbett und Zyanose. Ein Ergebnis, das die Bedeutung der Größe der Pulmonalgefäße, des Drucks sowie des Widerstands im Lungenkreislauf sowohl für die Prä-Fontan Evaluierung als auch für den postoperativen Langzeitverlauf unterstützt. So zeigen auch viele Studien die pulmonalvaskuläre Anatomie und Funktion als limitierenden Faktor einer suffizienten Fontan-Hämodynamik¹¹⁸⁻¹²⁰. Kleine PA führen über eine Druckerhöhung im Pulmonalkreislauf zu einem systemvenösen Rückstau mit erhöhtem Druck im zentralvenösen System und einer erhöhten Nachlast des Univentrikels als Konsequenz.

Gewillig et al. gehen sogar soweit, dass sie einem gut entwickelten Lungengefäßbett mehr Bedeutung beimessen als der möglichst frühen Volumenentlastung des Univentrikels zur Vermeidung einer ventrikulären Dysfunktion im Langzeitverlauf⁸⁷. Eine moderate Herzinsuffizienz, resultierend aus einer längeren Volumenbelastung des Univentrikels, toleriere der Körper besser als einen pulmonalen Hochdruck, wie er in der Folge einer zu drastischen oder möglicherweise zu schnellen Volumenentlastung durch die Fontan-Komplettierung häufig entstehe.

In einer Studie von Robbers-Visser et al. dagegen zeigte sich zwar nicht die Größe der PA als wesentliches Kriterium für eine funktionierende Fontan-Hämodynamik, sondern veränderte Flussvariablen wie Elastizität und Scherstress am Endothel der Pulmonalgefäße. Sie legen damit den pathophysiologischen Fokus auf eine vaskuläre Dysfunktion mit verschlechterter Gefäßreagibilität, die besonders unter Belastung bei Patienten mit insuffizienter Fontan-Hämodynamik eine Rolle spiele¹²¹.

Sowohl Anatomie als auch Funktionalität der Pulmonalgefäße spielen demnach eine entscheidende Rolle im komplexen Bedingungsgefüge einer suffizienten Fontan-Hämodynamik. Eine zusätzliche Assoziation zwischen geringerem PAD beziehungsweise erhöhtem PAP im Lungenkreislauf und Zyanose wurde durch die Ergebnisse des Gruppenvergleichs gezeigt. Über die bereits an mehreren Stellen erörterte Beteiligung eines erhöhten Drucks an der Entstehung eines Rechts-Links-Shunts (entweder als Indikation zur Anlage eines ÜLV oder als möglicher

pathophysiologischer Ausgangspunkt in der Entstehung von VVK) ließe sich dieser Zusammenhang vielleicht erklären.

Zusammenfassend zeigen sich neben den in Kapitel 5.2. diskutierten Einflussfaktoren ÜLV und VVK folgende weitere Faktoren in signifikant erhöhter Assoziation zu Zyanose: Ein höheres Patientenalter zum Zeitpunkt der Fontan-Operation, ein rechter Systemventrikel, die intrakardiale Operationsmethode sowie hämodynamische Parameter wie geringere Gefäßdiameter der PA und ein erhöhter PAP.

5.4.1 Prädiktive Bedeutung für Zyanoseentstehung

Ob diese Faktoren auch als prädiktiv und unabhängig für Zyanoseentstehung angesehen werden können, wurde in einem letzten Schritt mittels logistischer Regression getestet. Aufgrund mangelnder klinischer Relevanz des geringen Unterschieds im Patientenalter, wurde dieser Parameter in der weiteren Betrachtung ausgeschlossen.

Regressionsanalyse:

Sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Regressionsanalyse bestätigen sich die Schaffung eines ÜLV sowie das Vorhandensein von VVK als eigenständige und unabhängige Prädiktoren für die Entstehung von Zyanose (Tabelle 7). Die pathophysiologischen Zusammenhänge wurden bereits erörtert und erklären die Zyanose in Folge des Rechts-Links-Shunts. Mit einer 4-10fachen Risikoerhöhung für Zyanoseentstehung (Exponente B bei VVK = 4,3; Exponente B bei offenem ÜLV zu t1 = 10,8; zu t2 = 6,2 und zu t3 = 4,0) bestätigt sich die in der Fragestellung formulierte Arbeitshypothese, dass intraoperative Fenestrierung sowie das Vorhandensein VVK wesentliche Ursachen für die Entstehung von Zyanose nach Palliation des Univentrikels mittels Fontan-Operation darstellen.

Als einziger weiterer Risikofaktor für Zyanoseentstehung bleibt nach multivariater Testung der im Vergleich zu den azyanotischen Patienten präoperativ höhere PAP bestehen. Mit einer Risk-Ratio von 1,2 ist er jedoch als nur schwach risikoerhöhender Faktor einzuordnen, was jedoch seine Bedeutung für die Indikationsstellung zur Fenestrierung bzw. hinsichtlich des wahrscheinlichen Mitwirkens an der Entstehung von VVK nicht mindert.

Ihn zu reduzieren und als einen der wichtigsten therapeutischen Ansatzpunkte in der Langzeitbehandlung UHF zu integrieren, ist jedoch Usus. Phosphodiesterase-5-Hemmer (Sildenafil)^{122,123}, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Bosentan, Ambrisentan, Macitentan)¹²⁴⁻¹²⁶

oder Prostanoiden (inhalatives Iloprost)¹²⁷ sind dabei die wichtigsten medikamentösen Säulen. Aber auch körperliche Belastung in Form von moderatem Ausdauertraining gilt als therapeutische Strategie^{128,129}.

Die Bedeutung eines solchen therapeutischen Vorgehens unterstreichen die dargelegten Ergebnisse.

6 Limitationen

Als wesentliche Limitation dieser Studie ist ihr retrospektives Design zu nennen. Eine langjährige, prospektive Studie wäre wünschenswert.

Zyanose wurde definiert als $\text{SaO}_2 \leq 93\%$ und lediglich unter Ruhebedingungen transkutan gemessen. Eine Messung der Werte unter Belastung wäre interessant und würde die Inzidenz der Zyanose sicherlich noch weiter erhöhen.

Gesucht wurde gezielt nach ÜLV und VVK als Zyanoseursachen. Weitere mögliche Gründe für Zyanose wie intrapulmonale Shunts, arteriovenöse Malformationen oder respiratorische Probleme im Allgemeinen wurden nicht betrachtet und stellen einen interessanten Ausgangspunkt für nachfolgende Analysen dar.

Auch geht das gesamte Studiendesign mit einem Bias im Beobachtungszeitpunkt t_2 einher. Nur die Patienten, die klinisch auffällig geworden sind (beispielsweise durch abnehmende körperliche Belastbarkeit, zunehmende Luftnot oder Zyanose) oder intraoperativ ein ÜLV angelegt bekommen haben, wurden im Langzeitverlauf einer HK-Untersuchung unterzogen. Eine Untersuchung, die bislang nicht zur routinemäßigen Nachsorge nach Kreislauftrennung mittels Fontan-Operation gehört. Aussagen zu den VVK lassen sich demnach nur bei Patienten mit stattgehabter HK-Untersuchung sicher treffen.

Besonders die Subgruppenanalysen bezüglich des Fontanversagens und der Mortalität beruhen auf sehr unterschiedlich großen Vergleichsgruppen, ihre statistische Aussagekraft ist daher am ehesten als Beschreibung von Tendenzen zu werten.

7 Zusammenfassung, Fazit und Ausblick

Zusammenfassung:

Inzidenz

Das primäre Ziel der Fontan-Operation, neben der Volumenentlastung des Univentrikels die Zyanose zu beseitigen, wird häufig nicht erreicht. Die vorliegende Datenanalyse zeigt eine hohe Inzidenz an Zyanose im postoperativen Verlauf.

Ursache

Intraoperativ angelegte ÜLV sowie VVK bestätigen sich als relevante Ursachen und führen über einen hämodynamisch relevanten Rechts-Links-Shunt signifikant häufig zu Zyanose. Während die Indikationen zur Anlage eines ÜLV differieren, ist auch die Ätiopathogenese VVK bislang nicht eindeutig geklärt. Embryologisch bereits angelegte Gefäßverbindungen, die unter erhöhten Druckverhältnissen erneut eröffnen oder De Novo Angiogenese getriggert durch Hypoxie sind wesentliche Erklärungsansätze. Das Beseitigen dieses Rechts-Links-Shunts durch einen interventionellen Verschluss des ÜLV oder der VVK führt zu einer Verbesserung der SaO₂ und ist heutzutage mittels verschiedener Occludersysteme technisch möglich. Wann und ob ein solcher Verschluss durchgeführt werden sollte, ist Gegenstand kontroverser Diskussion. Kernpunkt scheint die Frage zu sein, ob primär die Zyanosebeseitigung oder die Druckreduktion von klinischer Bedeutung ist.

Auswirkungen

Chronische Zyanose hat weitreichende Folgen, sowohl auf das Zell- als auch auf das gesamte Organsystem des Körpers. Sie ist assoziiert mit dem Eiweißverlustsyndrom im Rahmen eines Fontanversagens sowie einer erhöhten Mortalität. Zwar nicht kausal dafür verantwortlich, sollte sie jedoch als demaskierendem Symptom einer gefährdeten Fontan-Hämodynamik ernstgenommen werden.

Risikoanalyse

Ob es noch weitere Risikofaktoren für die Entstehung von Zyanose gibt, wurde durch einen Gruppenvergleich zyanotischer versus azyanotischer Patienten getestet. Ein höheres Patientenalter, ein rechter Systemventrikel, die intrakardiale Operationsmethode sowie geringere Gefäßdiameter der Pulmonalarterien und höhere Druckwerte im Lungenkreislauf sind mit einem

vermehrten Auftreten von Zyanose assoziiert. Nach einer multivariaten Regressionsanalyse bleiben neben offenen ÜLV und VVK nur ein im Vergleich zu den azyanotischen Patienten präoperativ höherer PAP als Risikofaktor für Zyanoseentstehung bestehen.

Fazit:

Zyanose möglichst früh zu identifizieren und ursächlich abzuklären ist von großer klinischer Bedeutung. Diagnostische Mittel wie die Spiroergometrie, durch die eine möglicherweise noch kompensierte Zyanose durch körperliche Belastung aufgedeckt werden kann, das MRT, das mittels spezieller Flussmismatchberechnungen Shuntverbindungen nichtinvasiv identifizieren kann oder die HK-Untersuchung, durch die solche Shuntverbindungen angiographisch nachgewiesen sowie gegebenenfalls direkt interventionell verschlossen werden können, stehen zur Verfügung. Eine routinemäßige Nachsorge nach einheitlichem Protokoll wäre wünschenswert, um möglichst früh therapeutisch reagieren zu können.

Ausblick:

Nichts desto trotz bleibt die Kreislaufftrennung nach Fontan ein palliativer Therapieansatz. Ideen zur Entwicklung eines Fontan-Assist-Devices als Ersatz des präpulmonalen Ventrikels bestehen bereits und sind von vielversprechendem Interesse^{130,131}. Durch einen künstlich erzeugten pulsatilen Blutfluss könnten wesentliche Langzeitkomplikationen der Fontan-Hämodynamik verhindert werden. Ein noch besseres Verständnis dieser Hämodynamik mit all ihren Langzeitfolgen durch weitere große und zentrumsübergreifende Studien ist anzustreben und essentiell sowohl für eine optimierte und individuelle Therapie des UHF als auch für eine mögliche Weiterentwicklung hin zu einer Situation, die sich der Physiologie des biventrikulären Herzens zunehmend annähert.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kardiale Diagnosen.....	26
Tabelle 2: Kollektivbeschreibung	27
Tabelle 3: Inzidenz des Überlaufventils	32
Tabelle 4: Arterielle Sauerstoffsättigung und Zyanose in Abhängigkeit von der Präsenz eines Überlaufventils.....	35
Tabelle 5: Zusammenhang zwischen Zyanose und Eiweißverlustenteropathie	46
Tabelle 6: Gruppenvergleich zwischen zyanotischen und azyanotischen Patienten	51
Tabelle 7: Uni- und multivariate Analyse möglicher Prädiktoren für die Entstehung von Zyanose.....	54
Tabelle 8: Gruppenvergleich zwischen Patienten mit und ohne venovenösen Kollateralen....	56

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomische Verhältnisse am Beispiel verschiedener univentrikulärer Herzfehler	9
Abbildung 2: Originale Fontan-Operation.....	11
Abbildung 3: Intraatrial laterale und extrakardiale Modifikation der originalen Fontan-Operation	12
Abbildung 4: Hämodynamik der biventrikulären und univentrikulären Zirkulation.....	14
Abbildung 5: Univentrikuläre Zirkulation im Laufe der Zeit.....	15
Abbildung 6: Schematische Darstellung des Studiendesigns	21
Abbildung 7: Definition der Beobachtungszeitpunkte sowie der jeweiligen Gruppengröße	23
Abbildung 8: Pulmonalarterielle Indizes	25
Abbildung 9: Arterielle Sauerstoffsättigung im zeitlichen Verlauf	30
Abbildung 10: Zyanose im zeitlichen Verlauf.....	31
Abbildung 11: Arterielle Sauerstoffsättigung in Abhängigkeit von der Präsenz eines Überlaufventils.....	33
Abbildung 12: Arterielle Sauerstoffsättigung und Zyanose vor und nach Verschluss des Überlaufventils.....	36
Abbildung 13: Okklusionsversuch des Überlaufventils im Herzkatheter	38
Abbildung 14: Arterielle Sauerstoffsättigung in Abhängigkeit von der Präsenz venovenöser Kollateralen.....	40
Abbildung 15: Arterielle Sauerstoffsättigung und Zyanose vor und nach Verschluss der venovenösen Kollateralen.....	41
Abbildung 16: Bild einer 3D-MRT rekonstruierten venovenösen Kollaterale.....	43
Abbildung 17: Angiographische Darstellung einer venovenösen Kollaterale.....	44
Abbildung 18: Interventioneller Verschluss einer venovenösen Kollaterale	44
Abbildung 19: Zyanoseursachen zum Zeitpunkt der Herzkatheteruntersuchung.....	45
Abbildung 20: Kaplan-Meyer-Überlebenskurve zu t1	47
Abbildung 21: Kaplan-Meyer-Überlebenskurve zu t2	48
Abbildung 22: Kaplan-Meyer-Überlebenskurve zu t3	48
Abbildung 23: Schematische Darstellung der Entwicklung von pulmonalarteriellen Druck und arterieller Sauerstoffsättigung im Laufe der Zeit	61
Abbildung 24: Embryonale Gefäßentwicklung	65

Literaturverzeichnis

1. Bernier PL, Stefanescu A, Samoukovic G, Tchervenkov CI. The challenge of congenital heart disease worldwide: epidemiologic and demographic facts. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery Pediatric cardiac surgery annual* 2010;13:26-34.
2. Bezuska L, Lebetkevicius V, Sudikiene R, Liekiene D, Tarutis V. 30-year experience of Fontan surgery: single-centre's data. *Journal of cardiothoracic surgery* 2017;12:67.
3. 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. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;66:1700-10.
4. 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. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2017;154:243-53.e2.
5. Van Praagh R, Ongley PA, Swan HJ. Anatomic types of single or common ventricle in man. Morphologic and geometric aspects of 60 necropsied cases. *The American journal of cardiology* 1964;13:367-86.
6. Anderson RH, Becker AE, Wilkinson JL. Proceedings: Morphogenesis and nomenclature of univentricular hearts. *British heart journal* 1975;37:781-2.
7. Haas N, Jux C, Photiadis J, Kramer H. Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS) im Kindes- und Jugendalter. *S2k Leitlinie Pädiatrische Kardiologie* 2013.
8. Tchervenkov CI, Jacobs ML, Tahta SA. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: hypoplastic left heart syndrome. *The Annals of thoracic surgery* 2000;69:170-9.
9. Anderson RH, Macartney FJ, Tynan M, Becker AE, Freedom RM, Godman MJ, Hunter S, Quero-Jimenez M, Rigby ML, Shinebourne EA, et al. Univentricular atrioventricular connection: the single ventricle trap unsprung. *Pediatric cardiology* 1983;4:273-80.

10. Jacobs ML, Mayer JE, Jr. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: single ventricle. *The Annals of thoracic surgery* 2000;69:197-204.
11. Hager A, Ovroutski S, Cesnjevar R. Univentrikuläres Herz im Kindes- und Jugendalter. S2k Leitlinie Pädiatrische Kardiologie 2013.
12. European Registry of Congenital Anomalies (EUROCAT). Congenital heart defects in Europe: Prevalence Data Tables for Single ventricle 2011-2015. (Accessed May 22, 2017, at <http://www.eurocat-network.eu/prevdata/resultsPdf.aspx?title=A5&allanom=false&allregf=true&allrega=true&anomalies=20&winx=1256&winy=624>).
13. Qu Y, Liu X, Zhuang J, Chen G, Mai J, Guo X, Ou Y, Chen J, Gong W, Gao X, Wu Y, Nie Z. Incidence of Congenital Heart Disease: The 9-Year Experience of the Guangdong Registry of Congenital Heart Disease, China. *PloS one* 2016;11:e0159257.
14. Ziemer G, Haverich A. Funktionell singulärer Ventrikel und Fontanoperation. In: *Herzchirurgie Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen*. 3rd ed. Heidelberg: Springer Verlag. 2010:349.
15. Clift P, Celermajer D. Managing adult Fontan patients: where do we stand? *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 2016;25:438-50.
16. Khairy P, Poirier N, Mercier LA. Univentricular heart. *Circulation* 2007;115:800-12.
17. Moodie DS, Ritter DG, Tajik AJ, O'Fallon WM. Long-term follow-up in the unoperated univentricular heart. *The American journal of cardiology* 1984;53:1124-8.
18. Julsrud PR, Weigel TJ, Van Son JA, Edwards WD, Mair DD, Driscoll DJ, Danielson GK, Puga FJ, Offord KP. Influence of ventricular morphology on outcome after the Fontan procedure. *The American journal of cardiology* 2000;86:319-23.
19. Harvey W. *Exsercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus* (1628). *The classics of medicine library* (Birmingham). 1978:29.
20. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971;26:240-8.
21. Kreutzer G, Galindez E, Bono H, De Palma C, Laura JP. An operation for the correction of tricuspid atresia. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1973;66:613-21.

22. de Leval MR, Kilner P, Gewillig M, Bull C. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1988; 96:682-95.
23. Marcelletti C, Corno A, Giannico S, Marino B. Inferior vena cava-pulmonary artery extracardiac conduit. A new form of right heart bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1990;100:228-32.
24. Kogon B. Is the extracardiac conduit the preferred Fontan approach for patients with univentricular hearts? The extracardiac conduit is the preferred Fontan approach for patients with univentricular hearts. *Circulation* 2012;126:2511-5.
25. Ovroutskiy S. Früher und mittelfristiger Verlauf nach Fontan-Operation – Analyse der prä- und intraoperativen Risikofaktoren. Vergleich intraatrialer lateraler Tunnel - extrakardialer Konduit. 2004.
26. Sakamoto T, Nagashima M, Hiramatsu T, Matsumura G, Park IS, Yamazaki K. Fontan circulation over 30 years. What should we learn from those patients? *Asian cardiovascular & thoracic annals* 2016;24:765-71.
27. Bridges ND, Lock JE, Castaneda AR. Baffle fenestration with subsequent transcatheter closure. Modification of the Fontan operation for patients at increased risk. *Circulation* 1990;82:1681-9.
28. Lemler MS, Scott WA, Leonard SR, Stromberg D, Ramaciotti C. Fenestration improves clinical outcome of the fontan procedure: a prospective, randomized study. *Circulation* 2002;105:207-12.
29. Ono M, Boethig D, Goerler H, Lange M, Westhoff-Bleck M, Breymann T. Clinical outcome of patients 20 years after Fontan operation-effect of fenestration on late morbidity. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2006;30:923-9.
30. Salazar JD, Zafar F, Siddiqui K, Coleman RD, Morales DL, Heinle JS, Rossano JW, Mossad EB, Fraser CD, Jr. Fenestration during Fontan palliation: now the exception instead of the rule. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2010;140:129-36.

31. Schreiber C, Horer J, Vogt M, Cleuziou J, Prodan Z, Lange R. Nonfenestrated extracardiac total cavopulmonary connection in 132 consecutive patients. *The Annals of thoracic surgery* 2007;84:894-9.
32. Kotani Y, Chetan D, Saedi A, Zhu J, Grosse-Wortmann L, Coles JG, Caldarone CA, Van Arsdell GS, Honjo O. Persistent fenestration may be a marker for physiologic intolerance after Fontan completion. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2014;148:2532-8.
33. Atz AM, Trivison TG, McCrindle BW, Mahony L, Quartermain M, Williams RV, Breitbart RE, Lu M, Radojewski E, Margossian R, Covitz W, Gersony WM. Late status of Fontan patients with persistent surgical fenestration. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;57:2437-43.
34. Bridges ND, Lock JE, Mayer JE, Jr., Burnett J, Castaneda AR. Cardiac catheterization and test occlusion of the interatrial communication after the fenestrated Fontan operation. *Journal of the American College of Cardiology* 1995;25:1712-7.
35. Pearl JM, Laks H, Barthell S, Drinkwater DC, Jr., Capouya ER, Chang PA. Spontaneous closure of fenestrations in an interatrial Gore-Tex patch: application to the Fontan procedure. *The Annals of thoracic surgery* 1994;57:611-4.
36. Gewillig M, Brown SC. The Fontan circulation after 45 years: update in physiology. *Heart (British Cardiac Society)* 2016;102:1081-6.
37. Gewillig M, Brown SC, Heying R, Eyskens B, Ganame J, Boshoff DE, Budts W, Gorenflo M. Volume load paradox while preparing for the Fontan: not too much for the ventricle, not too little for the lungs. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2010;10:262-5.
38. McRae ME. Long-term issues after the Fontan procedure. *AACN advanced critical care* 2013;24:264-82.
39. Ovroutski S, Ewert P, Alexi-Meskishvili V, Holscher K, Miera O, Peters B, Hetzer R, Berger F. Absence of pulmonary artery growth after fontan operation and its possible impact on late outcome. *The Annals of thoracic surgery* 2009;87:826-31.

40. Mondesert B, Marcotte F, Mongeon FP, Dore A, Mercier LA, Ibrahim R, Asgar A, Miro J, Poirier N, Khairy P. Fontan circulation: success or failure? *The Canadian journal of cardiology* 2013;29:811-20.
41. Lluri G, Levi DS, Aboulhosn J. Systemic to pulmonary venous collaterals in adults with single ventricle physiology after cavopulmonary palliation. *International journal of cardiology* 2015;189:159-63.
42. Bergersen L, Förster S, Marshall A, Meadows J. Device Closure of Fontan Fenestrations. *Congenital Heart Disease: The Catheterization Manual* 2009:111-4.
43. Masura J, Bordacova L, Tittel P, Berden P, Podnar T. Percutaneous management of cyanosis in Fontan patients using Amplatzer occluders. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2008;71:843-9.
44. Franke J, Haas N. Abklärung einer Zyanose im Kindes- und Jugendalter. *S2k Leitlinie Pädiatrische Kardiologie* 2013.
45. Lemus-Varela ML, Flores-Soto ME, Cervantes-Munguia R, Torres-Mendoza BM, Gudino-Cabrera G, Chaparro-Huerta V, Ortuno-Sahagun D, Beas-Zarate C. Expression of HIF-1 alpha, VEGF and EPO in peripheral blood from patients with two cardiac abnormalities associated with hypoxia. *Clinical biochemistry* 2010;43:234-9.
46. Jensen AS, Johansson PI, Idorn L, Sorensen KE, Thilen U, Nagy E, Furenas E, Sondergaard L. The haematocrit--an important factor causing impaired haemostasis in patients with cyanotic congenital heart disease. *International journal of cardiology* 2013;167:1317-21.
47. Tomkiewicz-Pajak L, Hoffman P, Trojnarska O, Lipczynska M, Podolec P, Undas A. Abnormalities in blood coagulation, fibrinolysis, and platelet activation in adult patients after the Fontan procedure. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2014;147:1284-90.
48. McCrindle BW, Manliot C, Cochrane A, Roberts R, Hughes M, Szechtman B, Weintraub R, Andrew M, Monagle P. Factors associated with thrombotic complications after the Fontan procedure: a secondary analysis of a multicenter, randomized trial of primary thromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;61:346-53.

49. Odegard KC, McGowan FX, Jr., Zurakowski D, Dinardo JA, Castro RA, del Nido PJ, Laussen PC. Procoagulant and anticoagulant factor abnormalities following the Fontan procedure: increased factor VIII may predispose to thrombosis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2003;125:1260-7.
50. Cordina RL, Celermajer DS. Chronic cyanosis and vascular function: implications for patients with cyanotic congenital heart disease. *Cardiology in the young* 2010;20:242-53.
51. Gupte PA, Vaideeswar P, Kandalkar BM. Cyanotic nephropathy--a morphometric analysis. *Congenital heart disease* 2014;9:280-5.
52. Kendall TJ, Stedman B, Hacking N, Haw M, Vettukattill JJ, Salmon AP, Cope R, Sheron N, Millward-Sadler H, Veldtman GR, Iredale JP. Hepatic fibrosis and cirrhosis in the Fontan circulation: a detailed morphological study. *Journal of clinical pathology* 2008;61:504-8.
53. Reynaert H, Thompson MG, Thomas T, Geerts A. Hepatic stellate cells: role in microcirculation and pathophysiology of portal hypertension. *Gut* 2002;50:571-81.
54. Lauth W. Role and control of the hepatic artery. In: Lauth WW, editor. *Hepatic circulation in health and disease*. New York: Raven Press, 1981: 203-226.
55. Eipel C, Abshagen K, Vollmar B. Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited. *World journal of gastroenterology* 2010;16:6046-57.
56. Rychik J, Veldtman G, Rand E, Russo P, Rome JJ, Krok K, Goldberg DJ, Cahill AM, Wells RG. The precarious state of the liver after a Fontan operation: summary of a multidisciplinary symposium. *Pediatric cardiology* 2012;33:1001-12.
57. Cordina R, Grieve S, Barnett M, Lagopoulos J, Malitz N, Celermajer DS. Brain volumetric, regional cortical thickness and radiographic findings in adults with cyanotic congenital heart disease. *NeuroImage Clinical* 2014;4:319-25.
58. Perna R, Cooper D. Perinatal cyanosis: long-term cognitive sequelae and behavioral consequences. *Applied neuropsychology Child* 2012;1:48-52.
59. White RI, Jr., Jordan CE, Fischer KC, Dorst JP, Nagy JM, Garn SM, Neill CA. Delayed skeletal growth and maturation in adolescent congenital heart disease. *Investigative radiology* 1971;6:326-32.

60. Samadi M, Rashid RJ, Ghaffari S, Shoaran M. Study on bone age in pediatric patients with congenital heart disease and its relation with cyanosis and pulmonary artery pressure. *Pakistan journal of biological sciences : PJBS* 2009;12:702-6.
61. Dinleyici EC, Kilic Z, Buyukkaragoz B, Ucar B, Alatas O, Aydogdu SD, Dogruel N. Serum IGF-1, IGFBP-3 and growth hormone levels in children with congenital heart disease: relationship with nutritional status, cyanosis and left ventricular functions. *Neuro endocrinology letters* 2007;28:279-83.
62. Dundar B, Akcoral A, Saylam G, Unal N, Mese T, Hudaoglu S, Buyukgebiz B, Bober E, Buyukgebiz A. Chronic hypoxemia leads to reduced serum IGF-I levels in cyanotic congenital heart disease. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* 2000;13:431-6.
63. Jenkins EL, Caputo M, Angelini GD, Ghorbel MT. Chronic hypoxia down-regulates tight junction protein ZO-2 expression in children with cyanotic congenital heart defect. *ESC heart failure* 2016;3:131-7.
64. Gu Q, Kong Y, Yu ZB, Bai L, Xiao YB. Hypoxia-induced SOCS3 is limiting STAT3 phosphorylation and NF-kappaB activation in congenital heart disease. *Biochimie* 2011; 93:909-20.
65. Merante F, Mickle DA, Weisel RD, Li RK, Tumiati LC, Rao V, Williams WG, Robinson BH. Myocardial aerobic metabolism is impaired in a cell culture model of cyanotic heart disease. *The American journal of physiology* 1998;275:H1673-81.
66. Azar N, Nasser M, Sabban ME, Bitar H, Obeid M, Dbaibo GS, Bitar FF. Cardiac growth patterns in response to chronic hypoxia in a neonatal rat model mimicking cyanotic heart disease. *Experimental and clinical cardiology* 2003;8:189-94.
67. Haggerty CM, Whitehead KK, Bethel J, Fogel MA, Yoganathan AP. Relationship of single ventricle filling and preload to total cavopulmonary connection hemodynamics. *The Annals of thoracic surgery* 2015;99:911-7.
68. Heinemann MK, Gass M, Breuer J, Ziemer G. DDD pacemaker implantation after Fontan-type operations. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 2003;26:492-5.

69. 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. *The American journal of cardiology* 2017;119:1866-71.
70. Firdouse M, Agarwal A, Chan AK, Mondal T. Thrombosis and thromboembolic complications in fontan patients: a literature review. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2014;20:484-92.
71. Lenz D, Hamsch J, Schneider P, Tarnok A. Protein-losing enteropathy after fontan surgery: is assessment of risk patients with immunological data possible? *Cytometry Part B, Clinical cytometry* 2003;53:34-9.
72. Fraser CD, Jr. To fenestrate or not: the Fontan debate gets more complicated. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2014;148:2538-9.
73. Airan B, Sharma R, Choudhary SK, Mohanty SR, Bhan A, Chowdhari UK, Juneja R, Kothari SS, Saxena A, Venugopal P. Univentricular repair: is routine fenestration justified? *The Annals of thoracic surgery* 2000;69:1900-6.
74. Pihkala JI, Jarvela M, Boldt T, Jokinen E, Liikanen I, Mattila I, Eerola A. Fate of fenestration in children treated with fontan operation. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2016;87:E233-9.
75. Imielski BR, Woods RK, Mussatto KA, Cao Y, Simpson PM, Tweddell JS. Fontan fenestration closure and event-free survival. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2013;145:183-7.
76. Grosse-Wortmann L, Dragulescu A, Drolet C, Chaturvedi R, Kotani Y, Mertens L, Taylor K, La Rotta G, van Arsdell G, Redington A, Yoo SJ. Determinants and clinical significance of flow via the fenestration in the Fontan pathway: a multimodality study. *International journal of cardiology* 2013;168:811-7.

77. Kusa J, Szydowski L, Nowakowska E, Skierska A. Recanalisation of the left superior caval vein after Fontan procedure: not so rare complication: possibilities of percutaneous closure using various devices. *Cardiology in the young* 2015;25:485-90.
78. Ro PS, Weinberg PM, Delrosario J, Rome JJ. Predicting the identity of decompressing veins after cavopulmonary anastomoses. *The American journal of cardiology* 2001;88:1317-20.
79. Gatzoulis MA, Shinebourne EA, Redington AN, Rigby ML, Ho SY, Shore DF. Increasing cyanosis early after cavopulmonary connection caused by abnormal systemic venous channels. *British heart journal* 1995;73:182-6.
80. Heinemann M, Breuer J, Steger V, Steil E, Sieverding L, Ziemer G. Incidence and impact of systemic venous collateral development after Glenn and Fontan procedures. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 2001;49:172-8.
81. Magee AG, McCrindle BW, Mawson J, Benson LN, Williams WG, Freedom RM. Systemic venous collateral development after the bidirectional cavopulmonary anastomosis. Prevalence and predictors. *Journal of the American College of Cardiology* 1998;32:502-8.
82. Poterucha JT, Johnson JN, Taggart NW, Cabalka AK, Hagler DJ, Driscoll DJ, Cetta F. Embolization of Veno-venous Collaterals after the Fontan Operation Is Associated with Decreased Survival. *Congenital heart disease* 2015;10:E230-6.
83. Zeitler E. Entwicklungsanomalien der Hauptvenenachse. In: *Arterien und Venen: Diagnostik mit bildgebenden Verfahren*. Springer Verlag: Berlin Heidelberg 1997:521-23.
84. Kim SJ. Heterotaxy Syndrome. *Korean Circulation Journal* 2011;41:227-32.
85. van den Berg G, Moorman AF. Development of the pulmonary vein and the systemic venous sinus: an interactive 3D overview. *PloS one* 2011;6:e22055.
86. Kaneko Y, Murakami A, Miyamoto T, Takamoto S. Hepatic vein-to-azygos vein connection in a patient with interrupted inferior vena cava. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2002;21:582-4.

87. Kumar I, Bhatia A, Sodhi KS, Khandelwal N. Partial anomalous hepatic venous drainage into left-sided atrium with right isomerism: A case report with review of literature. *The Indian Journal of Radiology & Imaging* 2017;27:177-80.
88. Erickson LC, Lopez A, Vlahakes GJ, King ME, Doody DP, Lang P. Massive intrahepatic shunting seen as severe cyanosis after the Fontan procedure in heterotaxy syndrome. *American heart journal* 1996;131:608-11.
89. Icardo JM, Garcia Rincon JM, Ros MA. [Congenital heart disease, heterotaxia and laterality]. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:962-74.
90. Kawashima Y, Kitamura S, Matsuda H, Shimazaki Y, Nakano S, Hirose H. Total cavopulmonary shunt operation in complex cardiac anomalies. A new operation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1984;87:74-81.
91. Starnes SL, Duncan BW, Kneebone JM, Rosenthal GL, Jones TK, Grifka RG, Cecchin F, Owens DJ, Fearneyhough C, Lupinetti FM. Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in children with cyanotic congenital heart disease. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2000;119:534-9.
92. Sandeep N, Uchida Y, Ratnayaka K, McCarter R, Hanumanthaiah S, Bangoura A, Zhao Z, Oliver-Danna J, Leatherbury L, Kanter J, Mukouyama YS. Characterizing the angiogenic activity of patients with single ventricle physiology and aortopulmonary collateral vessels. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2016;151:1126-35.e2.
93. Yin HL, Luo CW, Dai ZK, Shaw KP, Chai CY, Wu CC. Hypoxia-inducible factor-1 α , vascular endothelial growth factor, inducible nitric oxide synthase, and endothelin-1 expression correlates with angiogenesis in congenital heart disease. *The Kaohsiung journal of medical sciences* 2016;32:348-55.
94. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 1992;359:843-5.
95. Lin SN, Huang SC, Chen YS, Chih NH, Wang CH, Chou NK, Yu HY, Wu IH, Shun CT, Wang SS. Case Series: Heart Transplantation After Fontan Operation-Single-Center Experience. *Transplantation proceedings* 2016;48:959-64.

96. Goldberg DJ, Shaddy RE, Ravishankar C, Rychik J. The failing Fontan: etiology, diagnosis and management. *Expert review of cardiovascular therapy* 2011;9:785-93.
97. Rychik J. Protein-losing enteropathy after Fontan operation. *Congenital heart disease* 2007;2:288-300.
98. 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. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;64:54-62.
99. Gewillig M, Brown SC, Eyskens B, Heying R, Ganame J, Budts W, La Gerche A, Gorenflo M. The Fontan circulation: who controls cardiac output? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2010;10:428-33.
100. Ostrow AM, Freeze H, Rychik J. Protein-losing enteropathy after fontan operation: investigations into possible pathophysiologic mechanisms. *The Annals of thoracic surgery* 2006;82:695-700.
101. Choussat A FF, Besse P. Selection criteria for Fontan's procedure. In: Anderson RH, Shinebourne EA, editors. *Pediatric cardiology*. Edinburgh: Churchill Livingstone 1978; 559-66.
102. Hosein RB, Clarke AJ, McGuirk SP, Griselli M, Stumper O, De Giovanni JV, Barron DJ, Brawn WJ. Factors influencing early and late outcome following the Fontan procedure in the current era. The 'Two Commandments'? *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2007;31:344-52; discussion 53.
103. Shiraishi S, Yagihara T, Kagisaki K, Hagino I, Ohuchi H, Kobayashi J, Kitamura S. Impact of age at Fontan completion on postoperative hemodynamics and long-term aerobic exercise capacity in patients with dominant left ventricle. *The Annals of thoracic surgery* 2009;87:555-60; discussion 60-1.
104. Piran S, Veldtman G, Siu S, Webb GD, Liu PP. Heart failure and ventricular dysfunction in patients with single or systemic right ventricles. *Circulation* 2002;105:1189-94.
105. Gentles TL, Mayer JE, Jr., Gauvreau K, Newburger JW, Lock JE, Kupferschmid JP, Burnett J, Jonas RA, Castaneda AR, Wernovsky G. Fontan operation in five hundred consecutive

patients: factors influencing early and late outcome. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1997;114:376-91.

106. Escobar-Diaz MC, Friedman K, Salem Y, Marx GR, Kalish BT, Lafranchi T, Rathod RH, Emani S, Geva T, Tworetzky W. Perinatal and infant outcomes of prenatal diagnosis of heterotaxy syndrome (asplenia and polysplenia). *The American journal of cardiology* 2014;114:612-7.

107. Loomba R, Shah PH, Anderson RH. Fetal Magnetic Resonance Imaging of Malformations Associated with Heterotaxy. *Cureus* 2015;7:e269.

108. Robbers-Visser D, Miedema M, Nijveld A, Boersma E, Bogers AJ, Haas F, Helbing WA, Kapusta L. Results of staged total cavopulmonary connection for functionally univentricular hearts; comparison of intra-atrial lateral tunnel and extracardiac conduit. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2010;37:934-41.

109. de Zelicourt DA, Pekkan K, Wills L, Kanter K, Forbess J, Sharma S, Fogel M, Yoganathan AP. In vitro flow analysis of a patient-specific intraatrial total cavopulmonary connection. *The Annals of thoracic surgery* 2005;79:2094-102.

110. Marsden AL, Bernstein AJ, Reddy VM, Shadden SC, Spilker RL, Chan FP, Taylor CA, Feinstein JA. Evaluation of a novel Y-shaped extracardiac Fontan baffle using computational fluid dynamics. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2009;137:394-403.e2.

111. Lardo AC, Webber SA, Friehs I, del Nido PJ, Cape EG. Fluid dynamic comparison of intra-atrial and extracardiac total cavopulmonary connections. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1999;117:697-704.

112. Bossers SS, Helbing WA, Duppen N, Kuipers IM, Schokking M, Hazekamp MG, Bogers AJ, Ten Harkel AD, Takken T. Exercise capacity in children after total cavopulmonary connection: lateral tunnel versus extracardiac conduit technique. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2014;148:1490-7.

113. Nakata S, Imai Y, Takanashi Y, Kurosawa H, Tezuka K, Nakazawa M, Ando M, Takao A. A new method for the quantitative standardization of cross-sectional areas of the pulmonary

arteries in congenital heart diseases with decreased pulmonary blood flow. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1984;88:610-9.

114. Fontan F, Fernandez G, Costa F, Naftel DC, Tritto F, Blackstone EH, Kirklin JW. The size of the pulmonary arteries and the results of the Fontan operation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1989;98:711-9; discussion 9-24.

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

116. Tatum GH, Sigfusson G, Ettetdgui JA, Myers JL, Cyran SE, Weber HS, Webber SA. Pulmonary artery growth fails to match the increase in body surface area after the Fontan operation. *Heart (British Cardiac Society)* 2006;92:511-4.

117. Yoshida M, Yamaguchi M, Yoshimura N, Murakami H, Matsuhisa H, Okita Y. Appropriate additional pulmonary blood flow at the bidirectional Glenn procedure is useful for completion of total cavopulmonary connection. *The Annals of thoracic surgery* 2005;80:976-81.

118. Senzaki H, Isoda T, Ishizawa A, Hishi T. Reconsideration of criteria for the Fontan operation. Influence of pulmonary artery size on postoperative hemodynamics of the Fontan operation. *Circulation* 1994;89:1196-202.

119. Dasi LP, Krishnankuttyrema R, Kitajima HD, Pekkan K, Sundareswaran KS, Fogel M, Sharma S, Whitehead K, Kanter K, Yoganathan AP. Fontan hemodynamics: importance of pulmonary artery diameter. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2009;137:560-4.

120. Kansy A, Brzezinska-Rajszyz G, Zubrzycka M, Mirkowicz-Malek M, Maruszewski P, Manowska M, Maruszewski B. Pulmonary artery growth in univentricular physiology patients. *Kardiologia polska* 2013;71:581-7.

121. Robbers-Visser D, Helderma F, Strengers JL, van Osch-Gevers L, Kapusta L, Pattynama PM, Bogers AJ, Krams R, Helbing WA. Pulmonary artery size and function after Fontan operation at a young age. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 2008; 28:1101-7.

122. Mori H, Park IS, Yamagishi H, Nakamura M, Ishikawa S, Takigiku K, Yasukochi S, Nakayama T, Saji T, Nakanishi T. Sildenafil reduces pulmonary vascular resistance in single ventricular physiology. *International journal of cardiology* 2016;221:122-7.
123. Butts RJ, Chowdhury SM, Baker GH, Bandisode V, Savage AJ, Atz AM. Effect of Sildenafil on Pressure-Volume Loop Measures of Ventricular Function in Fontan Patients. *Pediatric cardiology* 2016;37:184-91.
124. Hebert A, Mikkelsen UR, Thilen U, Idorn L, Jensen AS, Nagy E, Hanseus K, Sorensen KE, Sondergaard L. Bosentan improves exercise capacity in adolescents and adults after Fontan operation: the TEMPO (Treatment With Endothelin Receptor Antagonist in Fontan Patients, a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study Measuring Peak Oxygen Consumption) study. *Circulation* 2014;130:2021-30.
125. Peacock AJ, Zamboni W, Vizza CD. Ambrisentan for the treatment of adults with pulmonary arterial hypertension: a review. *Current medical research and opinion* 2015; 31:1793-807.
126. Clarke M, Walter C, Agarwal R, Kanwar M, Benza RL. Macitentan (Opsumit) for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert review of clinical pharmacology* 2014;7:415-21.
127. Kim YH, Chae MH, Choi DY. Inhaled iloprost for the treatment of patient with Fontan circulation. *Korean journal of pediatrics* 2014;57:461-3.
128. Brassard P, Poirier P, Martin J, Noel M, Nadreau E, Houde C, Cloutier A, Perron J, Jobin J. Impact of exercise training on muscle function and ergoreflex in Fontan patients: a pilot study. *International journal of cardiology* 2006;107:85-94.
129. Opocher F, Varnier M, Sanders SP, Tosoni A, Zaccaria M, Stellin G, Milanesi O. Effects of aerobic exercise training in children after the Fontan operation. *The American journal of cardiology* 2005;95:150-2.
130. Buratto E, Shi WY, Ye XT, Konstantinov IE. Ventricular assist devices for the failing univentricular circulation. *Expert review of medical devices* 2017;14:449-59.

131. Biermann D, Eder A, Arndt F, Seoudy H, Reichenspurner H, Mir T, Riso A, Kozlik-Feldmann R, Peldschus K, Kaul MG, Schuler T, Krasemann S, Hansen A, Eschenhagen T, Sachweh JS. Towards a Tissue-Engineered Contractile Fontan-Conduit: The Fate of Cardiac Myocytes in the Subpulmonary Circulation. PloS one 2016;11:e0166963.

Erklärung an Eides Statt

„Ich, Lisa Marie Schafstedde, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Inzidenz und Ursache der sekundären Zyanoseentstehung nach Palliation des Univentrikels mittels Fontan-Operation“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum

Unterschrift

Publikationsliste

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Lisa Marie Schafstedde hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Kongressbeiträge:

Schafstedde M, Nordmeyer S, Nordmeyer J, Schubert S, Peters B, Berger F, Ovroutski S
Fontan completion – does it really relieve cyanosis?
7th World Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery,
Barcelona, 16.-21.07.2017
(Abstract und Posterbeitrag)

Schafstedde M, Nordmeyer S, Nordmeyer J, Schubert S, Peters B, Berger F, Ovroutski S
Fontan completion – does it really relieve cyanosis?
83. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie,
Mannheim, 19.-22.04.2017
(Abstract und Posterpräsentation)

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

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

Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie das Werk einer einzelnen Person. Am Entstehen dieser Arbeit waren viele Menschen beteiligt, für deren Hilfe und Unterstützung ich mich an dieser Stelle gerne bedanken möchte.

Mein Dank gilt in erster Linie meinem Doktorvater, PD Dr. Stanislav Ovroutski. Mit einem immer offenen Ohr stand er zu jeder Tageszeit mit Rat und Tat zur Seite. Seine Kompetenz und Ideenvielfalt, seine Geduld und seine Impulse haben mir immer wieder wertvolle Hilfestellung und Anregung gegeben.

Besonders danken möchte ich auch meiner Betreuerin Frau Dr. Sarah Nordmeyer für ihr fortwährend kritisches Diskutieren und Hinterfragen der Ergebnisse, für ihre Ehrlichkeit und Kollegialität.

Auch möchte ich mich bei dem gesamten kinder-kardiologischen Team der Station H4 für eine stets freundliche und offene Einarbeitung bedanken. Durch meine Zeit im praktischen Jahr konnte ich die dieser Arbeit zu Grunde liegende Theorie mit klinischer Praxis verbinden.

Die regelmäßig organisierten Doktorandenkolloquien haben mir zudem immer wieder wertvolles Feedback sowie neue Anregungen und Denkanstöße gegeben.

Meiner Cousine Sophia und insbesondere meinen Freundinnen Mirka und Karla danke ich fürs Korrigieren dieser Arbeit. Vor allem aber danke ich ihnen und all meinen Freunden dafür, dass sie mich in jeder Phase dieser Arbeit unterstützt und aufgebaut sowie durch viele Gespräche und nicht minder wichtige Verschnaufpausen zu ihrem Gelingen beigetragen haben.

Und nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, die mir die letzten Jahre über konstant mit Mut und Motivation zur Seite standen. Sie haben diese Arbeit in mehrererlei Dimensionen unterstützt und begleitet. Sie als letzten Notanker im Hintergrund zu wissen, hat mir geholfen, die nötige Stabilität, Unerschrockenheit und Ausdauer zu behalten, die man braucht, um so ein Projekt zu beginnen und auch abzuschließen. Dafür danke ich Euch von ganzem Herzen.