

Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Univentrikuläres Herz
Autoren: A. Hager (München), S. Ovroutski (Berlin), R. Cesnjevar (Erlangen)

Beschlossen vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie am 01.10.2011

1 Geltungsbereich

Univentrikuläres Herz und funktionell univentrikuläres Herz im Kindes- und Jugendalter

2 Definition – Klassifikation - Basisinformationen

Zum univentrikulären Herzen zählt man eine Gruppe von Herzfehlern, bei denen keine zwei Ventrikel mit Einlassteil und Pumpteil vorhanden sind (Double Inlet Left Ventricle, Trikuspidalatresie, Hypoplastisches Linksherzsyndrom). Unter einem funktionell univentrikulären Herzen versteht man zusätzlich Herzfehler, bei denen eine Zweikammer-Korrektur nicht möglich erscheint (z.B. unbalancierte Ventrikel; „straddelnde“, hypoplastische oder schon im Säuglingsalter sehr insuffiziente AV-Klappe; sehr großer Ventrikelseptumdefekt). Wegen der speziellen Problematik ist dem hypoplastischen Linksherzsyndrom eine eigene Leitlinie gewidmet. Für die funktionell univentrikulären Herzen wird für die Primärdiagnostik und die Therapieentscheidung auf die jeweiligen Leitlinien verwiesen (Ventrikelseptumdefekt, Atrioventrikulärer Septumdefekt, Double Outlet Right Ventricle, Ebstein Anomalie, Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum, Aortenstenose). Der Übergang auf diese Leitlinie findet dann erst nach Entscheidung für ein univentrikuläres therapeutisches Vorgehen statt. Im weiteren Text werden univentrikuläres Herz und funktionell univentrikuläres Herz gemeinsam mit UVH abgekürzt. Eine gesonderte Berücksichtigung der Isomerie-Erkrankungen erfolgt nicht.

Pathophysiologie: Beim UVH kommt es auf Vorhof- oder Ventrikelebene zu einer ausgeprägten Vermischung des systemvenösen und des pulmonalvenösen Zuflusses. Andererseits bedient der singuläre Ventrikel sowohl den pulmonalen als auch den Systemkreislauf. Großer und kleiner Kreislauf sind also nicht seriell geschaltet, sondern parallel. Die Differenzierung des UVH orientiert sich an der Morphologie des dominanten Ventrikels. Begleitende Anomalien des pulmonalvenösen und systemvenösen Rückflusses, stenotische oder insuffiziente AV-Klappen, die subaortale oder subpulmonale Stenosisierung beeinflussen die Hämodynamik. Besonderes Augenmerk liegt auf der Verteilung des Herzzeitvolumens auf den kleinen und großen Kreislauf ($\dot{Q}_{\text{Pulmonalkreislauf}} / \dot{Q}_{\text{Systemkreislauf}}$).

3 Klinik und Leitsymptome

3.1 Primärsymptome

Das Verhältnis der Lungen- und Systemdurchblutung bestimmt wesentlich das klinische Bild. Der spontane Verschluss des Ductus arteriosus bewirkt bei der ductusabhängigen Lungendurchblutung eine schwere Hypoxämie, Zyanose und Azidose, bei ductusabhängigem Systemkreislauf einen kardiogenen Schock. Die deutliche Zyanose weist auf eine Flow-Verteilung $\dot{Q}_p < \dot{Q}_s$ hin (hochgradige Pulmonalstenose oder Subpulmonalstenose). Ist $\dot{Q}_p \approx \dot{Q}_s$, kontrolliert eine Pulmonalstenose oder ein restriktiver VSD die Lungendurchblutung. Die Zyanose ist weniger ausgeprägt. Wenn die Lungendurchblutung stark vermehrt ist ($\dot{Q}_p \gg \dot{Q}_s$), sind die Zeichen der Herzinsuffizienz Leitsymptom, insbesondere bei zusätzlichen linksseitigen Obstruktionen im subaortalen Bereich oder als Aortenisthmusstenose. Ein weiterer Grund der Herzinsuffizienz ist eine höhergradige AV-Klappeninsuffizienz. Eine schwerwiegende Stauung im Pulmonalkreislauf besteht bei einer Stenose oder Atresie der linksseitigen AV-Klappe und gleichzeitig restriktiver interatrialer Kommunikation

oder bei den seltenen Lungenvenenstenosen. Eine Atresie der rechtsseitigen AV-Klappe und ein kleiner Vorhofseptumdefekt führen zum Rückstau in die Hohlvenen und zur Hepatomegalie. Herzgeräusche finden sich je nach den morphologischen und funktionellen Gegebenheiten und stellen keine Leitsymptome dar.

3.2 Verlauf

Auch wenn Einzelfälle bekannt sind, bei denen ein Überleben mit UVH dank ausgeglichener Hämodynamik bis ins hohe Erwachsenenalter möglich war, ist dies bei Säuglingen nicht vorhersehbar. Daher werden heute alle Kinder mit diesen Diagnosen schon frühzeitig auf eine Palliation nach dem Fontan-Prinzip vorbereitet.

Durch erweiterte chirurgische, interventionelle und intensivmedizinische Erfahrungen und Erkenntnisse werden zunehmend Patienten mit sehr komplexer Anatomie einer Behandlung nach dem Fontan-Prinzip zugeführt. Die entscheidenden Auswahlkriterien sind der pulmonalarterielle Widerstand und die Funktion des singulären Ventrikels.¹ Die Optimierung der Behandlungsstrategien hat dazu geführt, dass bei der Mehrheit der Kinder mit UVH sowohl die Zyanose bereits im frühen Kindesalter als auch die Volumenbelastung des Ventrikels verringert werden konnte. Falls die Fontan-Voraussetzungen und die korrekten Auswahlkriterien erfüllt sind, werden die chirurgischen Stufen der Kreislauftrennung idealerweise bis zum Alter von 2-4 Jahre abgeschlossen sein und die Mehrheit dieser Patienten wird das Erwachsenenalter erreichen.

Der pulmonalarterielle Widerstand, die systolische und diastolische Funktion des Univentrikels und die Klappenfunktion sind die entscheidenden Determinanten der Fontanzirkulation im Langzeitverlauf.

4 Diagnostik

4.1 Zielsetzung

Darstellung des Herzfehlers, der Begleitfehlbildungen sowie korrekte Beurteilung der Hämodynamik. Einschätzung der Prognose und Planung der Therapie.

4.2 Apparative Diagnostik

EKG, Blutgasanalyse und Pulsoxymetrie (obere/untere Extremität), Echokardiographie, Herzkatheterisierung mit Angiokardiographie, ggf. Kardio-MR-Tomographie / Kardio-Computer-Tomographie, im Langzeitverlauf auch Spiroergometrie.

4.3 Bewertung der einzelnen diagnostischen Verfahren

EKG: gehört zur Basisdiagnostik und dient der Verlaufskontrolle, erlaubt aber keinen sicheren Hinweis auf einen spezifischen Herzfehler.

24-Stunden-EKG: dient zur Evaluation von Rhythmusstörungen im Langzeitverlauf und sollte postoperativ auch ohne anamnestische Hinweise mindestens alle drei Jahre durchgeführt werden.

Pulsoxymetrie: gibt Hinweise auf das Ausmaß der Lungendurchblutung und auf eine Differentialzyanose. Im Verlauf zeigt eine Reduktion der SpO₂ eine Zunahme des rechts-links Shunts an (venovenöse Kollateralen, Fenestrierung, Baffle-Leck).

Echokardiographie:

Primärdiagnostik

Mittels Echokardiographie wird in den meisten Fällen die primäre Diagnose gestellt.

Segmentanalyse für die korrekte Diagnose der univentrikulären Anatomie/Morphologie bezogen bzw. adaptiert auf die Funktionalität und therapeutischen Konsequenzen.

Verlaufsdagnostik

- Beurteilung der Ventrikelfunktion (systolische und diastolische Funktion, ggf. Tissue-Doppler), Abgrenzung zur inadäquaten Füllung
- Entwicklung einer AV-Klappeninsuffizienz
- Entwicklung einer Linksobstruktion (Subaortenstenose, Isthmusstenose)

- Flussprofil in der oberen cavopulmonalen Anastomose bzw. im Fontankonduit und in den Lebervenen (antegrader bzw. retrograder Fluss, Atemabhängigkeit), Vorhandensein eines Überlaufs (bzw. Baffle-Leck)

Wegen einer komplexen und atypischen Anatomie sind die standardisierten Messmethoden wie M-mode Echokardiographie zur Evaluation der Ejektionsfraktion bei Patienten mit univentrikulärer Anatomie nicht applizierbar. Die planimetrische oder dreidimensionale Berechnung der Auswurf Funktion bzw. Tissue-Doppler-Messungen sind hilfreich, jedoch noch nicht ausreichend validiert und in der weiteren Praxis häufig nicht anwendbar.

Rö-Thorax:

Primärdiagnostik

Gleichzeitig mit der Beurteilung von typischen klinisch-radiologischen Zeichen wie Lungentransparenz und Herzgröße sollte auch auf die mögliche Lage- und Strukturanomalien geachtet werden, insbesondere bei den Patienten mit Heterotaxie- assoziierten Herzfehlern.

Verlaufsdagnostik

Ohne spezifische Fragestellung ist eine Rö-Thoraxaufnahme nicht indiziert.

Herzkatheteruntersuchung:

Primärdiagnostik

Die primäre invasive Diagnostik mittels Herzkatheter ist heutzutage selten notwendig, mit der Ausnahme der sehr komplexen univentrikulären Herzfehler mit unklaren Gefäßanomalien, insbesondere Pulmonalarterienhypoplasien und Anomalien der Lungenvenendrainage. Zunehmende Bedeutung bekommt sie jedoch bei Interventionen (Duktusstent, Hybridtherapie bei hypoplastischen Linksherzsyndrom).

Verlaufsdagnostik Prä-PCPC bzw. prä-TCPC

Vor einer bidirektionalen partiellen cavopulmonalen Konnektion (PCPC, bidirektionale Glenn-Anastomose) sowie vor der modifizierten Fontanoperation (z.B. als totale cavopulmonale Anastomose - TCPC) ist eine vollständige invasive Erfassung aller hämodynamischen Parameter sowie noch offener Details der Morphologie notwendig.

Beurteilung der Ventrikelfunktion, Schätzung des pulmonalvaskulären Widerstandes (mittlerer pulmonalarterieller Druck, transpulmonaler Gradient, Gefäßdiameter, Pulmonalarterienindizes). Eventuelle Behandlung von Pulmonalarterienstenosen, einer Aortenisthmusstenose, sowie Verschluss von aortopulmonalen bzw. venovenösen Kollateralen.

Verlaufsdagnostik „Post-Fontan“

Die Herzkatheteruntersuchung, als invasive Untersuchungsmethode, ist unverzichtbar bei einer Verschlechterung der Fontanzirkulation, wie z.B. einer Abnahme der Belastbarkeit, neu aufgetretener Zyanose, Aszites oder Eiweißverlustsyndrom. Gleichzeitig mit den bereits erwähnten interventionellen Therapiemöglichkeiten liefert eine Herzkatheteruntersuchung wichtige Daten der Fontanhämodynamik, wie den mittleren Pulmonalarteriendruck (mPAP), den enddiastolischen Druck im Ventrikel (EDP) und den daraus resultierenden transpulmonalen Gradienten (TPG):

Eine Erhöhung des mPAP und TPG bei niedrigem EDP im Ventrikel weist auf einen Anstieg des pulmonalarteriellen Widerstands (PVR) hin.

Falls ein erhöhter mPAP bei einem niedrigen TPG durch einen erhöhten EDP bedingt ist, spricht dies für eine Verschlechterung der Ventrikelfunktion.

Ein unzureichendes Wachstum der Pulmonalarterien bei einem chronischen, nicht pulsatilen Fluss kann für die gesamte Fontanzirkulation ein limitierender Faktor werden.²

Stenosen im Fontantunnel und den Pulmonalarterien können diagnostiziert und mittel Ballondilatation / Stentimplantation therapiert werden.

Kardio-MRT / Kardio-CT: Die MRT bleibt Goldstandard in der Beurteilung der Ventrikelfunktion und Quantifizierung des Blutflusses, dient jedoch auch zur anatomischen Darstellung von Fontanverbindungen, die echokardiographisch schwer darzustellen sind.³ Stress-MRT Untersuchungen dienen der Beurteilung der Funktion des Ventrikels unter Belastung. Die MRT-

Indikation hängt vom klinischen Verlauf ab. Zum Nutzen einer regelmäßigen MRT-Kontrolluntersuchung liegen noch keine Daten vor.

Die Computertomographie ist nur Ausnahmefällen vorbehalten.

Spiroergometrie: Im Langzeitverlauf bei Patienten mit Fontankreislauf kann sie die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit objektivieren und bei Verschlechterung frühzeitig auf ein beginnendes Versagen des Fontankreislaufes hinweisen. Ferner kann sie Rhythmusstörungen und Rechts-Links-Shunts aufdecken und gibt Hinweise auf ein Ventilations- / Perfusionsmismatch. Die Ergebnisse sind für den weiteren Krankheitsverlauf prädiktiv.⁴ Sie sollte ab dem Alter von 10 Jahren mindestens alle drei Jahre durchgeführt werden.

Labor: Im Langzeitverlauf weist die gamma-GT auf einen erhöhten zentralvenösen Druck hin, das Gesamteiweiß (oder Serum-Albumin) auf eine Eiweißverlustenteropathie, sowie das BNP (oder NT-proBNP) auf eine myokardiale Insuffizienz. Eine Anämie sollte ausgeschlossen werden, da sie die Leistungsfähigkeit des Fontan-Patienten weiter reduziert. Die Laborwerte sollten mindestens jährlich kontrolliert werden.

4.4 Ausschlussdiagnostik

Ausschluss anderer komplexer Herzfehler, die operativ „korrigiert“ werden können.

4.5 Primäre Nachweisdiagnostik

Erfolgt durch die Echokardiographie.

4.6 Durchführung der Diagnostik

Durchführung durch eine Ärztin/Arzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunktbezeichnung Kinderkardiologie.

5 Therapie

Die Therapie des UVH zielt auf die vollständige Trennung der Kreisläufe ab. Es handelt sich dabei um eine definitive Palliation. In Abhängigkeit von Anatomie und Klinik wird ein mehrstufiges Vorgehen angestrebt.

5.1 Stabilisierung des parallelen Kreislaufes (Neugeborenenalter)

Für einen stabilen parallelen Kreislauf im Neugeborenen- und frühen Säuglingsalter sind notwendig:

ausgeglichene oder nur gering vermehrte Lungendurchblutung ($\dot{Q}_p \approx \dot{Q}_s$)

stenosefreier Abfluss aus dem Ventrikel in die Aorta sowie am Aortenisthmus

unrestriktiver system- und pulmonalvenöser Rückfluss (bei seitendifferenz AV-Klappengröße über einen Vorhofseptumdefekt).

5.1.1 Medikamentöse Therapiemaßnahmen

Die konservative Akutbehandlung besteht in der Gabe von Prostaglandin E bei duktusabhängiger Lungendurchblutung oder duktusabhängiger Perfusion des großen Kreislaufes bis zur operativen oder interventionellen Therapie. Eine akute Herzinsuffizienz, die durch eine massive Lungenüberdurchblutung entsteht, muss präoperativ intensivmedizinisch stabilisiert werden. Diese Herzinsuffizienz kann sich in bestimmten Fällen durch Entwicklung einer Subpulmonalstenose spontan bessern.

5.1.2 Interventionelle Therapiemaßnahmen

In Einzelfällen ist eine Ballonatrioseptostomie zur Dekompression eines Vorhofes erforderlich. Die Erfahrungen, die Lungendurchblutung mittels Duktusstent zu stabilisieren, sind noch begrenzt.

5.1.3 Chirurgische Therapiemaßnahmen

Erstes Behandlungsziel ist die Regulierung der Lungendurchblutung. Bei einer Minderperfusion der Lungen ist die Anlage eines aorto-pulmonalen Shunts notwendig. Im Falle einer Überdurchblutung stehen das Absetzen der Pulmonalarterie mit gleichzeitiger Shuntanlage, oder in Ausnahmefällen, das Pulmonalisbanding zur Auswahl. Bei restriktivem ASD erfolgt eine Atrioseptektomie.

Eine höhergradige Aortenisthmusstenose wird so früh wie möglich korrigiert, um eine ventrikuläre Hypertrophie zu vermeiden. Ebenso sollte eine linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion mittels Damus-Kaye-Stansel-Operation umgangen werden.

a) Shunt

Die Shuntanlage erfolgt bei allen Patienten mit einer verminderten oder fehlenden Lungendurchblutung (ductusabhängige Lungenperfusion). Ziel ist das Absichern einer ausreichenden Pulmonalperfusion um eine ausgeprägte Zyanose zu vermeiden und um den Lungenarterien eine postpartale Größenentwicklung zu ermöglichen.

Die Shuntanlage kann dabei ohne Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine (HLM) als modifizierter Blalock-Taussig-Shunt vom Truncus brachiocephalicus zur ipsilateralen Pulmonalarterie erfolgen oder als zentrale Shuntanlage von der Aorta ascendens zum Pulmonalarterienstamm unter kurzzeitigem Einsatz der HLM.

Patienten mit aortopulmonalem Shunt haben ein substantielles Risiko eines oft tödlichen thrombotischen Shuntverschlusses.⁵ Eine Thrombozytenaggregationshemmung (ASS, Clopidogrel) wird empfohlen.^{6,7}

b) Reduktion der pulmonalen Hyperperfusion

Zur Verringerung der pulmonalen Hyperperfusion kann ein Absetzen der Pulmonalarterie mit Shuntanlage oder eine Damus-Kaye-Stansel-Operation (s. u.) erfolgen. Das pulmonalarterielle Banding ist mit einer Zunahme der ventrikulären Masse verbunden ist, und sollte nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden.

c) Aortale Minderperfusion

Bei manifester oder drohender Aortenstenose sollte eine Damus-Kaye-Stansel-Operation durchgeführt werden. Dabei wird die Pulmonalarterie kurz vor der Bifurkation abgesetzt. Der proximale Pulmonalarterienstamm wird End-zu-Seit an die ascendierende Aorta anastomosiert, sodass über die ehemalige Pulmonalklappe ein stenosefreier Fluss zur Aorta gewährleistet wird. Eine dosierte Lungenperfusion wird über einen aortopulmonalen Shunt sichergestellt.

5.2 Partielle cavopulmonale Konnektion (PCPC)

5.2.1 Chirurgisches Prozedere

Eine PCPC sollte nach kompletter Herzkatheteruntersuchung möglichst nicht vor dem 4. Lebensmonat durchgeführt werden. Grundvoraussetzungen sind ein niedriger Lungengefäßwiderstand (abgeschätzt durch PAP, TPG und EDP) und ausreichend große Pulmonalarterien (ideal: Mc-Goon-Ratio > 2; Nakata-Index > 300 mm²/m²).

Die Überführung des parallelen Kreislaufes in die PCPC Zirkulation stellt die Hauptentlastung für das durch den parallelen Kreislauf volumenbelastete Herz dar. Die Zyanose wird dadurch nicht verbessert. Das operative Risiko ist daher mit ca. 0,5-2% Mortalität relativ niedrig, obwohl es sich meistens bereits um eine Reoperation handelt.

Ist eine links persistierende obere Hohlvene ohne Brückenvenenverbindung zur rechten oberen Hohlvene vorhanden, so muss diese über einen weiteren bidirektionalen cavopulmonalen Shunt mit der linken Pulmonalarterie verbunden werden.

Nach Pulmonalarterienbanding wird zusätzlich das Bändchen entfernt und die Pulmonalarterie vom Systemventrikel abgesetzt. Der distale Pulmonalarterienstumpf wird blind verschlossen. Der kardiale Pulmonalarterienstumpf wird nach Übernähen der Pulmonalklappe blind verschlossen oder kann bei möglicher Obstruktion des subaortalen Ventrikels für eine DKS-Anastomose verwendet werden.

Der bidirektionale obere cavopulmonale Shunt (bidirektionale Glenn-Operation, unilateral oder bilateral) wird unter Zuhilfenahme der HLM von anterior am schlagenden Herzen angelegt. Sie beinhaltet die Resektion des aortopulmonalen Shunts an der HLM mit End-zu-Seit-Anastomose der oberen Hohlvene auf die rechte Pulmonalarterie. Ist eine links persistierende obere Hohlvene ohne Brückenvenenverbindung zur rechten oberen Hohlvene vorhanden, so muss diese in gleicher Art und Weise mit der linken Pulmonalarterie anastomosiert werden. Mit der Beating-Heart-Modifikation der Operation kann sichergestellt werden, dass der Sinusknoten beim kardialseitigen Absetzen der Vena cava nicht in Mitleidenschaft gezogen wird. Die Azygosvene wird abgebunden, wenn sie nicht den ausschließlichen Abfluss der unteren Körperhälfte darstellt (Azygoskontinuität bei Heterotaxie mit Agenesie der unteren Hohlvene).

Die Hemi-Fontan-Operation gilt als Vorbereitung auf eine Fontan-Palliation durch einen intraatrialen lateralen Tunnel und ist aufwändiger als der bidirektionale cavopulmonale Shunt. Hierbei muss die Aorta abgeklemmt werden, da der rechte Vorhof eröffnet werden muss. Vergleichbar mit dem bidirektionalen cavopulmonalen Shunt wird eine Verbindung der oberen Hohlvene mit der rechten Pulmonalarterie hergestellt; zusätzlich wird die Mündung der SVC in den RA mit einem Patch verschlossen. Die Physiologie entspricht der des bidirektionalen cavopulmonalen Shuntes. Bei der späteren intrakardialen TCPC Komplettierung braucht lediglich der SVC Patch entfernt und der intrakardiale Tunnel mit einem Patch komplettiert werden.

5.2.2 Interventionelle oder medikamentöse „Interstage“-Therapiemaßnahmen

Dilatation und evtl. Stent-Implantation sind bei Stenosen im Bereich der cavopulmonalen Anastomose oder der PA erforderlich, es sei denn sie können bei der nachfolgenden Operation mitversorgt werden. Ein interventioneller Verschluss von aortopulmonalen Kollateralen, pulmonalen arterio-venösen Fisteln oder erworbenen veno-venösen Kollateralen ist möglich; Rezidive sind jedoch häufig.

Bezüglich einer antithrombotischen Therapie liegen bei Patienten nach PCPC kaum Daten vor, so dass für den jeweiligen Einzelfall entschieden werden muss.⁸⁻¹⁰

5.3 Totale cavopulmonale Konnektion (TCPC)

Die Fontankomplettierung ist die definitive Palliation bei Patienten mit UVH.¹¹ Sie bedeutet die endgültige Kreislauftrennung mit Aufhebung der Zyanose (abgesehen von einem kleinen Restshunt über den Koronarsinus, ggf. über eine Fenestrierung). Sie wird in der Regel nach einer PCPC Operation für das Alter von 18-24 (-36) Monaten geplant.^{2, 12, 13} Die Kinder sollten dabei ein Gewicht von 10 kg erreicht haben. Ein „one-stage-Fontan“ ohne PCPC wird selten durchgeführt und besitzt ein höheres Op-Risiko als die stufenweise Überführung in die Fontan-Physiologie.¹⁴⁻¹⁶

Die klassischen „ten commandments“ nach Fontan und Choussat¹⁷ werden heute nicht mehr eingefordert. Ideale Voraussetzungen sind:¹

Normale Ventrikelfunktion mit normaler AV-Klappenfunktion und freiem Abfluss über den ventrikulären Ausflusstrakt und die Aorta. Die Funktion der AV-Klappe kann chirurgisch in der Regel so verbessert werden, dass eine Fontankomplettierung möglich wird (ggfs. Klappenersatz).

Adäquate Pulmonalarteriengröße (ideal: Mc-Goon-Ratio > 2; Nakata-Index > 300 mm²/m²) mit niedriger Pulmonalarterienmitteldruck (<15 mmHg), einem niedrigen transpulmonalen Gradienten (<5 mmHg) und niedrigem Lungengefäßwiderstand (<4 WE×m², ideal <2-3 WE×m²). Ein niedriger Pulmonalgefäßwiderstand und ein niedriger Pulmonalarteriendruck sind entscheidend für eine erfolgreiche Fontanoperation und können im Bedarfsfall medikamentös beeinflusst werden.

Das Risiko einer Fontankomplettierung wird aktuell nach der EACTS- Datenbank zwischen 3.2 und 5.0% angegeben (www.eactscongenitaldb.org).

Im Wesentlichen werden folgende chirurgische Modifikationen angewandt:

a) extrakardiales Conduit

Für die Anlage eines extrakardialen Conduits wird nach medianer Sternotomie eine Kunststoff-Gefäßprothese zwischen der unteren Hohlvene und der Pulmonalarterie interponiert. Es ist daher sinnvoll diesen Eingriff erst dann vorzunehmen, wenn eine „Erwachsenengröße“ implantiert werden kann. In der Regel ist es ab dem zweiten Lebensjahr mit einem Gewicht von mehr als 10 kg möglich, Prothesen von 18-22 mm Durchmesser zu verwenden. Die Operation wird komplett am schlagenden Herzen, evtl. ohne Herz-Lungen-Maschine ausgeführt und hat den Vorteil, dass mit weniger Nahtreihen weniger arrhythmogenes Substrat vorhanden ist.¹⁸⁻²⁰

b) intraatrialer lateraler Tunnel

Die Konstruktion eines intraatrialen lateralen Tunnels zur Fontankompletzierung erfordert eine Operation an der HLM mit kardioplegischem Herzstillstand oder hypothermem Kammerflimmern, da der Vorhof eröffnet werden muss. Die Anlage des Tunnels erfolgt durch Einnähen eines ggf. fenestrierten Patches zwischen der Mündung der unteren Hohlvene und dem oberen Hohlvenenstumpf, damit ein seitlicher „Halbschalen-Kanal“ entsteht, über den das untere Hohlvenenblut direkt in die Pulmonalarterie ablaufen kann.

Der Vorteil des Verfahrens ist, dass es auch bei kleinen Kindern zur Anwendung kommen kann, da ein potenzielles Wachstum des Tunnels durch die laterale Vorhofwand möglich ist. Als nachteilig wird das Anlegen langer intraatrialer Nahtreihen für die Langzeitprognose angesehen, die später Grundlage für Rhythmusstörungen sein können.

c) extrakardialer Tunnel

Hierfür wird nach medianer Sternotomie an der Außenwand des rechten Vorhofes vorzugsweise mit einem gestielten Pericardflap (ggf. auch bovines Perikard oder PTFE) ein Tunnel von der unteren Hohlvene zur Pulmonalarterie geschaffen.²¹ In Deutschland ist diese Operationstechnik nicht verbreitet.

Der Nutzen einer Fenestrierung wird unterschiedlich beurteilt. Einerseits gibt es eine randomisierte Studie, die die kürzere Ergussdauer und postoperative Krankenhausverweildauer aufzeigt,²² andererseits wird retrospektiv ein gutes Ergebnis ohne Fenestrierung beschrieben.²³ Bei Vorliegen von Risikofaktoren ist sie jedoch dringend zu empfehlen. Bei stabilem postoperativen Verlauf kann die Fenestrierung nach 6-12 Monaten interventionell verschlossen werden.²⁴

Früh-postoperative Komplikationen wie tachykarde Herzrhythmusstörungen und Ergüsse (Pleuraergüsse, Ascites) sind bei TCPC häufig²⁵ und müssen rasch und effektiv behandelt werden, da sie die Fontan-Zirkulation besonders stark beeinträchtigen. Bei klinischen Komplikationen und/oder anhaltendem Überschreitung eines ZVD-Wertes von 15-20 mmHg ist eine Herzkatheterisierung erforderlich, um operativ oder interventionell korrigierbare Ursachen auszuschließen. In seltenen Fällen ist die Aufhebung der TCPC und die Rückführung in einen Kreislauf mit PCPC oder gar in einen parallelen Kreislauf mit aortopulmonalen Shunt erforderlich.

6 Nachsorge, typische Fontan-Komplikationen

Die Überlebensraten nach TCPC-Operation liegen 20 Jahre nach OP bei 87%.²⁶

Negative Prädiktoren für das Überleben sind ein mittlerer Pulmonalarteriendruck >18 mmHg,²⁷ ein rechter Systemventrikel²⁸, eine reduzierte Ventrikelfunktion, eine AV-Klappeninsuffizienz,^{28, 29} das Vorliegen einer Eiweißverlustenteropathie,²⁹ Arrhythmien, eine chronotrope Inkompetenz, die alten Fontanmodifikationen (atriopulmonale und atrioventrikuläre Konnektion)⁴ sowie ein begleitendes Heterotaxiesyndrom.²⁸

Die Betreuung der Patienten muss den zum Teil schwerwiegenden postoperativen Komplikationen im Langzeitverlauf Rechnung tragen. Diese treten u.a. in Abhängigkeit von dem zugrundeliegenden Herzfehler und/oder Modifikationen der Operationstechnik in unterschiedlicher Häufigkeit auf und sind zum Teil als Folge der univentrikulären Zirkulation anzusehen. Die regelmäßige Überwachung im

Langzeitverlauf muss diese Probleme sicher und rechtzeitig erfassen, damit - soweit möglich - eine geeignete Therapie eingesetzt wird.

6.1 Ursachen einer Insuffizienz des Fontan-Kreislaufes

Die Ursachen der Insuffizienz eines Fontan-Kreislaufes können mannigfaltig sein. Erst nach exakter Ursachensuche sollte eine spezifische Therapie eingeleitet werden.

6.1.1 Stenosen am systemvenös-pulmonalarteriellen Übergang

Ein stenosefreier, atemabhängiger und laminarer Fluss von den Hohlvenen zur Pulmonalarterie ist sicherzustellen. Morphologische Stenosen in den Hohlvenen, an der Fontananastomose oder im Fontantunnel, sowie in den Pulmonalarterien müssen mittels Ballondilatation, Stentimplantation oder chirurgisch beseitigt werden (Expertenkonsens!). Die Abwesenheit eines Druckgradienten schließt eine hämodynamische Wirksamkeit der Stenose nicht aus.

6.1.2 Pulmonalvaskulärer Widerstand

Aufgrund des passiven Lungendurchflusses besteht auch bei klinisch gutem Fontankreislauf eine inadäquate diastolische Füllung des Systemventrikels. Selbst wenn der pulmonalvaskuläre Widerstand nicht messbar erhöht ist, ist eine akute Verbesserung der Leistungsfähigkeit bei einmaliger Gabe von pulmonalvaskulären Vasodilatoren wie den PDE-5-Inhibitor Sildenafil beschrieben worden.³⁰ In der Dauertherapie fand sich nur eine Verbesserungen der Ventilation.³¹ Zusätzlich schildern viele Fallberichte die Besserung einer akuten Dekompensation auf Sildenafil bzw. Bosentan.³² Sie sind deshalb nur bei Dekompensation zu erwägen. Bisher sind im Kindesalter Bosentan und Sildenafil nur für die Behandlung der PAH zugelassen, jedoch nicht bei Patienten nach TCPC. Bei ausgeprägter Kreislaufinsuffizienz kann auch eine operative oder interventionelle Fenestrierung erwogen werden. Der Shunt vom TCPC Tunnel oder Conduit zum Vorhof ermöglicht ein höheres Herzzeitvolumen auf Kosten der arteriellen Sauerstoffsättigung.

6.1.3 Stenosen und Klappeninsuffizienzen

Pulmonalvenenstenosen und Funktionsstörungen der AV-Klappe(n) sind nach den üblichen Kriterien schwer zu graduieren, da die passive Lungendurchblutung eine Gradientenbildung oder das klinische Bild eines Lungenödems verhindert. Hingegen entsteht eine globale Insuffizienz des Fontankreislaufes mit erniedrigtem Herzzeitvolumen. Stenosen und Klappeninsuffizienzen müssen daher nicht nur vor Anlage der TCPC, sondern auch im Verlauf akribisch beseitigt werden.

Ähnliches gilt für Stenosen im systemventrikulären Ausflusstrakt einschließlich am Aortenbogen sowie einer Aortenklappeninsuffizienz. Die Indikation zur (Re-) Intervention sollte großzügig gestellt werden, bevor eine systemventrikuläre diastolische Dysfunktion die Sogleistung des singulären Ventrikels behindert und zu einem Versagen des Fontankreislaufes führt.

6.1.4 Myokardiale Insuffizienz

Die echokardiographische Untersuchung, ein erhöhter enddiastolischer Druck sowie ein erhöhter BNP³³ oder NT-proBNP-Wert,^{34, 35} der insbesondere nach TCPC nicht generell erhöht ist, können auf die Myokardinsuffizienz hinweisen. Nur bei einer Einschränkung der Pumpfunktion des systemischen Ventrikels ist eine Behandlung nach den üblichen Empfehlungen sinnvoll. Hierfür wird auf die Leitlinie „Chronische Herzinsuffizienz“ (LL xy) verwiesen. Die pauschale oder gar prophylaktische Herzinsuffizienztherapie z.B. mit Nachlastsenkern ist nicht Erfolg versprechend.^{36, 37}

6.1.5 Zwerchfellparese, Skoliose

Der venöse Rückfluss bei einer Fontanzirkulation ist stark atemabhängig.

Bei Vorliegen einer Zwerchfellparese mit –hochstand mit Auswirkungen auf die Fontanzirkulation ist die Indikation zur Raffung großzügig zu stellen.^{38, 39}

6.2 Folgen einer Insuffizienz des Fontan-Kreislaufs

6.2.1 Körperliche Leistungsfähigkeit

Die körperliche Leistungsfähigkeit von Fontan-/TCPC-Patienten liegt bei 50-60% der Gleichaltrigen⁴⁰ und sinkt überproportional mit zunehmendem Alter.⁴¹ Dies liegt nicht nur an der Hämodynamik, sondern auch an peripheren Faktoren wie einer gestörten Muskeldurchblutung, einer Hypotrophie der Muskulatur und einer gestörten Muskelfunktion.⁴² Aus diesen Gründen soll der TCPC-Patient nach individueller Beratung regelmäßig (z.B. in Kinderherzsportgruppen) Sport treiben!

6.2.2 Shunts / Kollateralen / Zyanose

Bei Patienten mit TCPC besteht ein geringer Rechts-links Shunt, da das Koronarvenenblut in den Systemkreislauf mündet. Venovenöse Fisteln sollen bei entsprechender Indikation verschlossen werden.⁴³ Die Rezidivrate ist hoch.

Bei Azygoskontinuität kann ein diffuser intrapulmonaler Shunt auftreten, wenn das Lebervenenblut nicht auf beide Lungen umgeleitet wurde. Es wird ein hepatischer Faktor postuliert, der die Transitzeit des Blutes durch die Lunge verzögert, um die Oxygenierung sicherzustellen.⁴⁴ Ein Anschluss des Lebervenenblutes ist daher auch indiziert.⁴⁵

Aortopulmonale Fisteln können die Fontanzirkulation beeinträchtigen und sollen verschlossen werden.

6.2.3 Rhythmusstörungen

Multiple OP-Narben und die Dilatation der Vorhöfe sowie eine Verletzung des Sinusknotens führen bei Fontan-Patienten häufig zu atrialen Reentry-Tachykardien und zu einer Sinusknotendysfunktion.⁴⁶ Die TCPC mit extrakardialen Conduit konnte die Inzidenz dieser Rhythmusstörungen reduzieren, aber nicht beseitigen.^{47, 48} Für die Behandlung der Rhythmusstörungen wird auf die Leitlinien „Tachykarde Rhythmusstörungen“ und „Bradykarde Rhythmusstörungen“ verwiesen.

6.2.4 Thrombosen, Embolien

Patienten mit Fontankreislauf haben ein venöses Thromboserisiko von bis zu 23%,⁴⁹⁻⁵¹ auch bei extrakardialen Conduit.⁵² Thromben treten insbesondere im Jahr nach Anlage der TCPC sowie im späteren Langzeitverlauf auf.⁵⁰ Zusätzlich findet man zerebrovaskuläre Ereignisse in bis zu 9%.^{53, 54}

Zur Thrombembolieprophylaxe scheint eine Thrombozytenaggregationshemmung die Inzidenz zerebrovaskulärer Ereignisse zu verhindern.⁵⁴ Symptomatische⁵⁰ und asymptomatische Lungenembolien^{49, 50} waren bei Patienten mit Antikoagulation seltener. Andere Studien fanden keine Unterschiede zwischen einer primärprophylaktischen Antikoagulation (Vitamin K-Antagonisten, Ziel INR 2-3), Thrombozytenaggregationshemmung (ASS 1-5 mg/kg)⁵⁵ oder gar keiner antithrombotischen Prophylaxe.⁵⁶ Eine kürzlich erschienene randomisierte Studie fand ebenso keinen Unterschied zwischen ASS und Warfarin zur Primärprophylaxe in den ersten beiden Jahren bei einer erheblichen Anzahl thromboembolischer Ereignisse.⁵¹ Daher wird weltweit wie auch in Deutschland je nach Zentrum die Thrombembolieprophylaxe sehr unterschiedlich gehandhabt.⁵⁷

Bei zusätzlichen Risikofaktoren wie atrialen Rhythmusstörungen, Azygoskontinuität⁵⁸ oder bereits stattgehabter Thrombose oder Embolie, und eventuell auch einer bilaterale obere cavopulmonale Anastomose, offener Fenestrierung oder venovenösen Fisteln,⁵⁹ Stenosen im Fontantunnel oder grenzwertig kleinen Pulmonalarterien⁶⁰, sowie dem Vorliegen einer Eiweißverlustenteropathie⁶¹ ist eine orale Antikoagulation zu empfehlen.⁶²

Über die Rolle der neuen direkten Thrombininhibitoren oder oralen Faktor Xa-Inhibitoren liegen bei diesen Patienten derzeit noch keine Daten vor.

6.2.5 Leberfunktionsstörungen

Bei der Fontan-Zirkulation kann sich aufgrund des chronisch erhöhten Lebervenenendruckes und einer latenten Herzinsuffizienz eine Leberschädigung als Folge einer Minderperfusion der Lebersinusoide entwickeln, die sich als leichte Erhöhung der Leberenzyme (v. a. γ -GT, alk. Phosphatase) oder Abbauprodukte (Bilirubin) im Plasma, oder als Beeinträchtigung der Lebersyntheseleistungen (Gerinnungsfaktoren, Albumin, Eiweiß) zeigen.

6.2.6 Eiweißverlustenteropathie

Das Eiweißverlust-Syndrom ist gekennzeichnet durch ein erniedrigtes Serumalbumin mit Ödemen, Ergüssen und Aszites. Im Stuhl ist alpha1-Antitrypsin vermehrt nachweisbar. In frühen Studien wird eine kumulative Inzidenz in den ersten 10 Jahren nach Fontanoperation von 13% angegeben.⁶³ Aktuellere Studien sprechen von ca. 4%.⁶⁴ Die 5-Jahres-Letalität liegt auch mit medikamentöser, interventioneller oder chirurgischer Therapie bei 49-59%^{63,64}. Der Grad der Herzinsuffizienz sowie das Serumalbumin sind prädiktiv für das Überleben.⁶⁵

Symptomatisch werden Albumininfusionen, Immunglobuline und Diuretika verabreicht. Ursächlich muss primär die Hämodynamik optimiert werden.⁶⁶ Kurzfristig ist die interventionelle Fenestrierung erfolgversprechend.^{67, 68} Eine Herztransplantation ist bei therapierefraktärem schwerem Eiweiß-Verlust-Syndrom in Einzelfällen zu erwägen.^{68,69}

Alle spezifischen Therapien der Eiweißverlustenteropathie haben sich langfristig als enttäuschend herausgestellt. Sowohl Glucocorticoide, als auch unfraktioniertes Heparin können kurzfristig zur Remission führen. Langfristig stehen jedoch die Nebenwirkungen im Vordergrund.^{70, 71} Auch von Budesonid, einem oralen Steroid mit hohem First-Pass-Effekt in der Leber, sind kurzfristige Verbesserungen aber auch cushingoide Nebenwirkungen beschrieben.^{70, 72} Mittelfristige Daten stehen noch aus. Langfristig ist wie bei der Eiweißverlustenteropathie die anhaltende Verbesserung der Hämodynamik mit Verringerung des zentralvenösen Druckes notwendig. In Einzelfällen bleibt jedoch nur eine Herzlungstransplantation.

6.2.7 Plastische Bronchitis

Die plastische Bronchitis ist eine seltene, aber lebensbedrohliche und schwer zu behandelnde Komplikation des Fontankreislaufes. Pathognomonisch ist das Abhusten von eingedickten bronchialen Ausgusspräparaten.

Da die plastische Bronchitis schubweise verläuft und da wegen des dramatischen klinischen Zustands oft polypragmatisch vorgegangen wird, sind die publizierten Fallberichte nur mit Vorbehalt zu verwerten. Zur Diagnosesicherung und mechanischen Beseitigung der Ausgüsse wird eine Bronchoskopie^{73, 74} empfohlen. In Fallberichten wird ferner intrabronchiales Spülen mit rhDNAse^{75, 76} oder Vernebeln mit TPA⁷⁷⁻⁷⁹ oder Urokinase⁸⁰ beschrieben.

Herztransplantation

Ultima ratio für Fontan-/TCPC-Patienten mit schlechter Ventrikelfunktion ist die Herztransplantation (frühzeitige Listung!). Unter allen Herztransplantierten unter 18 Jahren haben jedoch jugendliche Fontan-Patienten die schlechteste Prognose.⁸¹

6.4 Infektionsprophylaxe

Die RSV-Immunglobulin-Prophylaxe ist zumindest im ersten Lebensjahr indiziert.⁸²

Zusätzlich zum regulären Impfprogramm soll ab einem Alter von 6 Monaten jährlich die Gripeschutzimpfung durchgeführt werden.⁸³ Nach Abschluss der Pneumokokken-Säuglingsimpfung (Konjugatimpfstoff) ist ab dem Alter von 2 Jahren eine Immunisierung mit 23-valentem Polysaccharidimpfstoff zu empfehlen.⁸³ Bei Asplenie/Polysplenie (Heterotaxie Syndrome) oder einem T-Zell-Defekt (Di-George-Syndrom) ist eine detaillierte Absprache mit einer Immundefektambulanz notwendig (Impfungen, Penizillinprophylaxe).

Eine Endokarditisprophylaxe ist nur bei besonderen hämodynamischen Restbefunden empfohlen.⁸⁴

6.5 Entwicklungsneurologische Nachbetreuung

Aufgrund angeborener zentralnervöser Defekte, der mehrjährigen Zyanose, unter Umständen mehrfacher Herzlungenmaschinen-Operationen und der langen Krankenhausaufenthalte ist auch ohne offensichtlichen zentralnervösen Komplikationen eine entwicklungsneurologische Beobachtung in einem sozialpädiatrischen Zentrum indiziert.⁸⁵

6.6 Soziale Aspekte

Bei der Berufswahl ist zu beachten, dass die körperliche Leistungsfähigkeit im Erwachsenenalter schneller abnimmt, als bei Herzgesunden.⁴¹

Mädchen mit Fontan-Zirkulation müssen rechtzeitig bezüglich der Verhütung einer Schwangerschaft beraten werden. Im Falle einer Schwangerschaft ist das Risiko für Mutter und Kind deutlich erhöht. Dennoch ist eine erfolgreiche Schwangerschaft bei intensivierter Überwachung prinzipiell möglich.

Die Patienten bedürfen einer lebenslangen Betreuung auch jenseits des Kindesalters durch einen Spezialisten für angeborene Herzfehler.

7 Prävention

Eine spezifische Prävention gibt es nicht.

Die Möglichkeiten zur genetischen Beratung und zur pränatalen Diagnostik einschließlich fetaler Echokardiographie sollen den betroffenen Familien angeboten werden. Es wird empfohlen, dass die Entbindung des Neugeborenen mit pränatal diagnostiziertem UVH in einer Frauenklinik mit Anbindung an eine kinder-kardiologische Klinik erfolgt.

8 Literatur

1. Hosein RB, Clarke AJ, McGuirk SP et al. Factors influencing early and late outcome following the Fontan procedure in the current era. The 'Two Commandments'? *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 344-352; discussion 353.
2. Ovroutski S, Ewert P, Alexi-Meskishvili V et al. Absence of pulmonary artery growth after fontan operation and its possible impact on late outcome. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 826-831.
3. Fratz S, Hess J, Schwaiger M, Martinoff S, Stern HC. More accurate quantification of pulmonary blood flow by magnetic resonance imaging than by lung perfusion scintigraphy in patients with fontan circulation. *Circulation* 2002; 106: 1510-1513.
4. Diller GP, Giardini A, Dimopoulos K et al. Predictors of morbidity and mortality in contemporary Fontan patients: results from a multicenter study including cardiopulmonary exercise testing in 321 patients. *Eur Heart J* 2010.
5. Wells WJ, Yu RJ, Batra AS, Monforte H, Sintek C, Starnes VA. Obstruction in modified Blalock shunts: a quantitative analysis with clinical correlation. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 2072-2076.
6. Motz R, Wessel A, Ruschewski W, Bursch J. Reduced frequency of occlusion of aorto-pulmonary shunts in infants receiving aspirin. *Cardiol Young* 1999; 9: 474-477.
7. Li JS, Yow E, Berezny KY et al. Clinical outcomes of palliative surgery including a systemic-to-pulmonary artery shunt in infants with cyanotic congenital heart disease: does aspirin make a difference? *Circulation* 2007; 116: 293-297.
8. Honjo O, Tran KC, Hua Z et al. Impact of evolving strategy on clinical outcomes and central pulmonary artery growth in patients with bilateral superior vena cava undergoing a bilateral bidirectional cavopulmonary shunt. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 522-528, 528 e521.
9. Forbes TJ, Rosenthal GL, Reul GR, Jr., Ott DA, Feltes TF. Risk factors for life-threatening cavopulmonary thrombosis in patients undergoing bidirectional superior cavopulmonary shunt: an exploratory study. *Am Heart J* 1997; 134: 865-871.
10. Iyer GK, Van Arsdell GS, Dicke FP, McCrindle BW, Coles JG, Williams WG. Are bilateral superior vena cavae a risk factor for single ventricle palliation? *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 711-716.
11. de Leval MR. The Fontan circulation: a challenge to William Harvey? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2: 202-208.

12. Hofbeck M, Koch A, Buheitel G et al. [Late postoperative cardiac arrhythmias after total cavopulmonary anastomosis and correlation with age of the patients at operation]. *Z Kardiol* 2000; 89: 788-794.
13. Kaulitz R, Luhmer I, Bergmann F, Rodeck B, Hausdorf G. Sequelae after modified Fontan operation: postoperative haemodynamic data and organ function. *Heart* 1997; 78: 154-159.
14. Attanavanich S, Limsuwan A, Vanichkul S, Lertsithichai P, Ngodngamthaweesuk M. Single-stage versus two-stage modified Fontan procedure. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2007; 15: 327-331.
15. Knez I, Dacar D, Machler H et al. The influence of different strategies on clinical outcome in patients undergoing total cavopulmonary connection. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47: 101-105.
16. Norwood WI, Jacobs ML. Fontan's procedure in two stages. *Am J Surg* 1993; 166: 548-551.
17. Choussat A, Fontan F, Besse P, Vallot F, Chauve A, Bricaud H. Selection criteria for Fontan's Procedure. In: Anderson RH, Shinebourne EA (eds.) *Pediatric cardiology*. Churchill Livingstone, Edinburgh 1978, p. 559.
18. Alexi-Meskishvili V, Ovroutski S, Dahnert I, Lange PE, Hetzer R. Early experience with extracardiac Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 71-76; discussion 76-77.
19. Freedom RM, Hamilton R, Yoo SJ et al. The Fontan procedure: analysis of cohorts and late complications. *Cardiol Young* 2000; 10: 307-331.
20. Petrossian E, Reddy VM, Collins KK et al. The extracardiac conduit Fontan operation using minimal approach extracorporeal circulation: early and midterm outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 1054-1063.
21. Park HK, Youn YN, Yang HS, Yoo BW, Choi JY, Park YH. Results of an extracardiac pericardial-flap lateral tunnel Fontan operation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 563-568; discussion 568-569.
22. 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: 207-212.
23. Schreiber C, Horer J, Vogt M, Cleuziou J, Prodan Z, Lange R. Nonfenestrated extracardiac total cavopulmonary connection in 132 consecutive patients. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 894-899.
24. Atz AM, Trivison TG, McCrindle BW et al. Late status of Fontan patients with persistent surgical fenestration. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2437-2443.
25. Gentles TL, Mayer JE, Jr., Gauvreau K et al. Fontan operation in five hundred consecutive patients: factors influencing early and late outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 376-391.
26. 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. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 923-929.
27. Chungsomprasong P, Soongswang J, Nana A et al. Medium and long-term outcomes of Fontan operation. *J Med Assoc Thai* 2011; 94: 323-330.
28. Yoshimura N, Yamaguchi M, Oshima Y et al. Risk factors influencing early and late mortality after total cavopulmonary connection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 598-602.
29. Menon SC, Dearani JA, Cetta F. Long-term outcome after atrioventricular valve surgery following modified Fontan operation. *Cardiol Young* 2011; 21: 83-88.
30. Giardini A, Balducci A, Specchia S, Gargiulo G, Bonvicini M, Picchio FM. Effect of Sildenafil on haemodynamic response to exercise and exercise capacity in Fontan patients. *Eur Heart J* 2008; 29: 1681-1687.
31. Goldberg DJ, French B, McBride MG et al. Impact of Oral Sildenafil on Exercise Performance in Children and Young Adults after the Fontan Operation: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *Circulation* 2011.
32. Ovaert C, Thijs D, Dewolf D et al. The effect of Bosentan in patients with a failing Fontan circulation. *Cardiol Young* 2009: 1-9.

33. Atz AM, Zak V, Breitbart RE et al. Factors Associated with Serum Brain Natriuretic Peptide Levels after the Fontan Procedure. *Congenit Heart Dis* 2011; 6: 313-321.
34. Lechner E, Gitter R, Mair R et al. Aminoterminal brain natriuretic peptide levels in children and adolescents after Fontan operation correlate with congestive heart failure. *Pediatr Cardiol* 2008; 29: 901-905.
35. Koch AM, Zink S, Singer H, Dittrich S. B-type natriuretic peptide levels in patients with functionally univentricular hearts after total cavopulmonary connection. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 60-62.
36. Kouatli AA, Garcia JA, Zellers TM, Weinstein EM, Mahony L. Enalapril does not enhance exercise capacity in patients after Fontan procedure. *Circulation* 1997; 96: 1507-1512.
37. Francois K, Bove T, De Groote K et al. Pleural effusions, water balance mediators and the influence of lisinopril after completion Fontan procedures. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36: 57-62.
38. Ovroutski S, Alexi-Meskishvili V, Stiller B et al. Paralysis of the phrenic nerve as a risk factor for suboptimal Fontan hemodynamics. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 561-565.
39. Hsia TY, Khambadkone S, Bradley SM, de Leval MR. Subdiaphragmatic venous hemodynamics in patients with biventricular and Fontan circulation after diaphragm plication. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 1397-1405; discussion 1405.
40. Muller J, Christov F, Schreiber C, Hess J, Hager A. Exercise capacity, quality of life, and daily activity in the long-term follow-up of patients with univentricular heart and total cavopulmonary connection. *Eur Heart J* 2009; 30: 2915-2920.
41. Giardini A, Hager A, Pace Napoleone C, Picchio FM. Natural history of exercise capacity after the Fontan operation: a longitudinal study. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 818-821.
42. Brassard P, Bedard E, Jobin J, Rodes-Cabau J, Poirier P. Exercise capacity and impact of exercise training in patients after a Fontan procedure: a review. *Can J Cardiol* 2006; 22: 489-495.
43. Kaulitz R, Ziemer G, Paul T, Peuster M, Bertram H, Hausdorf G. Fontan-type procedures: residual lesions and late interventions. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 778-785.
44. Pike NA, Vricella LA, Feinstein JA, Black MD, Reitz BA. Regression of severe pulmonary arteriovenous malformations after Fontan revision and "hepatic factor" rerouting. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 697-699.
45. Kim SJ, Bae EJ, Lee JY, Lim HG, Lee C, Lee CH. Inclusion of hepatic venous drainage in patients with pulmonary arteriovenous fistulas. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 548-553.
46. Stephenson EA, Lu M, Berul CI et al. Arrhythmias in a contemporary Fontan cohort: prevalence and clinical associations in a multicenter cross-sectional study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 890-896.
47. Azakie A, McCrindle BW, Van Arsdell G et al. Extracardiac conduit versus lateral tunnel cavopulmonary connections at a single institution: impact on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 1219-1228.
48. Nurnberg JH, Ovroutski S, Alexi-Meskishvili V, Ewert P, Hetzer R, Lange PE. New onset arrhythmias after the extracardiac conduit Fontan operation compared with the intraatrial lateral tunnel procedure: early and midterm results. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1979-1988; discussion 1988.
49. Varma C, Warr MR, Hendler AL, Paul NS, Webb GD, Therrien J. Prevalence of "silent" pulmonary emboli in adults after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2252-2258.
50. Seipelt RG, Franke A, Vazquez-Jimenez JF et al. Thromboembolic complications after Fontan procedures: comparison of different therapeutic approaches. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 556-562.
51. Monagle P, Cochrane A, Roberts R et al. A Multicenter Randomized Trial Comparing Heparin/Warfarin and Acetylsalicylic Acid as Primary Thromboprophylaxis for 2 Years After the Fontan Procedure in Children. *Journal of the American College of Cardiology* 2011; 58: 645-651.

52. Shirai LK, Rosenthal DN, Reitz BA, Robbins RC, Dubin AM. Arrhythmias and thromboembolic complications after the extracardiac Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 499-505.
53. du Plessis AJ, Chang AC, Wessel DL et al. Cerebrovascular accidents following the Fontan operation. *Pediatr Neurol* 1995; 12: 230-236.
54. Barker PC, Nowak C, King K, Mosca RS, Bove EL, Goldberg CS. Risk factors for cerebrovascular events following Fontan palliation in patients with a functional single ventricle. *Am J Cardiol* 2005; 96: 587-591.
55. Marrone C, Galasso G, Piccolo R et al. Antiplatelet versus anticoagulation therapy after extracardiac conduit Fontan: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Cardiol* 2011; 32: 32-39.
56. Kaulitz R, Ziemer G, Rauch R et al. Prophylaxis of thromboembolic complications after the Fontan operation (total cavopulmonary anastomosis). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 569-575.
57. Anderson PA, Breitbart RE, McCrindle BW et al. The Fontan patient: inconsistencies in medication therapy across seven pediatric heart network centers. *Pediatr Cardiol* 2010; 31: 1219-1228.
58. Konstantinov IE, Puga FJ, Alexi-Meskishvili VV. Thrombosis of intracardiac or extracardiac conduits after modified Fontan operation in patients with azygous continuation of the inferior vena cava. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1641-1644.
59. Day RW, Boyer RS, Tait VF, Ruttenberg HD. Factors associated with stroke following the Fontan procedure. *Pediatr Cardiol* 1995; 16: 270-275.
60. Chowdhury UK, Govindappa RM, Das P, Ray R, Kalaivani M, Reddy SM. Histomorphometric analysis of intrapulmonary vessels in patients undergoing bidirectional Glenn shunt and total cavopulmonary connection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 1251-1256 e1251-1214.
61. Coon PD, Rychik J, Novello RT, Ro PS, Gaynor JW, Spray TL. Thrombus formation after the Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1990-1994.
62. Jacobs ML, Pourmoghadam KK. Thromboembolism and the role of anticoagulation in the Fontan patient. *Pediatr Cardiol* 2007; 28: 457-464.
63. Feldt RH, Driscoll DJ, Offord KP et al. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 672-680.
64. Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, Somerville J, Gewillig M. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study. PLE study group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 1063-1073.
65. Silvilairat S, Cabalka AK, Cetta F, Grogan M, Hagler DJ, O'Leary PW. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: associations and predictors of clinical outcome. *Congenit Heart Dis* 2008; 3: 262-268.
66. Shahda S, Zahra M, Fiore A, Jureidini S. Stents in the successful management of protein-losing enteropathy after Fontan. *J Invasive Cardiol* 2007; 19: 444-446.
67. Vyas H, Driscoll DJ, Cabalka AK, Cetta F, Hagler DJ. Results of transcatheter Fontan fenestration to treat protein losing enteropathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 69: 584-589.
68. Holmgren D, Berggren H, Wahlander H, Hallberg M, Myrdal U. Reversal of protein-losing enteropathy in a child with Fontan circulation is correlated with central venous pressure after heart transplantation. *Pediatr Transplant* 2001; 5: 135-137.
69. Brancaccio G, Carotti A, D'Argenio P, Michielon G, Parisi F. Protein-losing enteropathy after Fontan surgery: resolution after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 484-486.
70. Thacker D, Patel A, Dodds K, Goldberg DJ, Semeao E, Rychik J. Use of oral budesonide in the management of protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 837-842.

71. Ryerson L, Goldberg C, Rosenthal A, Armstrong A. Usefulness of heparin therapy in protein-losing enteropathy associated with single ventricle palliation. *Am J Cardiol* 2008; 101: 248-251.
72. Schumacher KR, Cools M, Goldstein BH et al. Oral Budesonide Treatment for Protein-Losing Enteropathy in Fontan-Palliated Patients. *Pediatr Cardiol* 2011.
73. Hoskison E, Judd O, Dickinson E, Dux A. Plastic bronchitis requiring bronchoscopy. *J Laryngol Otol* 2010; 124: 1321-1324.
74. Dabo L, Qiyi Z, Jianwen Z, Zhenyun H, Lifeng Z. Perioperative management of plastic bronchitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74: 15-21.
75. Kamin W, Klar-Hlawatsch B, Truebel H. Easy removal of a large mucus plug with a flexible pediatric bronchoscope after administration of rhDNAse (Pulmozyme). *Klin Padiatr* 2006; 218: 88-91.
76. Manna SS, Shaw J, Tibby SM, Durward A. Treatment of plastic bronchitis in acute chest syndrome of sickle cell disease with intratracheal rhDNAse. *Arch Dis Child* 2003; 88: 626-627.
77. Do TB, Chu JM, Berdjis F, Anas NG. Fontan patient with plastic bronchitis treated successfully using aerosolized tissue plasminogen activator: a case report and review of the literature. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 352-355.
78. Wakeham MK, Van Bergen AH, Torero LE, Akhter J. Long-term treatment of plastic bronchitis with aerosolized tissue plasminogen activator in a Fontan patient. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 76-78.
79. Costello JM, Steinhorn D, McColley S, Gerber ME, Kumar SP. Treatment of plastic bronchitis in a Fontan patient with tissue plasminogen activator: a case report and review of the literature. *Pediatrics* 2002; 109: e67.
80. Mendoza Soto A, Galletti L, Gomez de Quero P, Ramos Casado MV, Velasco Bayon JM. [Plastic bronchitis. A case report and review of the literature]. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62: 72-75.
81. Lamour JM, Kanter KR, Naftel DC et al. The effect of age, diagnosis, and previous surgery in children and adults undergoing heart transplantation for congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 160-165.
82. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003; 143: 532-540.
83. Ständigen Impfkommission am Robert-Koch-Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut / Stand: Juli 2010. *Epid Bull* 2010; 2010: 279-298.
84. Habib G, Hoen B, Tornos P et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009; 30: 2369-2413.
85. Freedom RM. Neurodevelopmental outcome after the Fontan procedure in children with the hypoplastic left heart syndrome and other forms of single ventricle pathology: challenges unresolved. *J Pediatr* 2000; 137: 602-604.

Randomisierte klinische Studien: 22, 30, 31, 36, 37, 51, 82

Methodisch gut durchgeführte, teils multizentrische Verlaufsbeobachtungsstudien: 1-10, 12-16, 18, 20, 21, 23-27, 29, 32-35, 38-41, 43, 45-50, 53-56, 60, 61, 63-65, 70, 72, 81

Fallberichte: 28, 44, 52, 58, 59, 66-71, 73-80

Übersichtsarbeiten: 11, 17, 19, 42, 57, 62, 85

Leitlinien anderer Fachgesellschaften: 83, 84