

Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler
Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern
Klinik an der technischen Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. Hess, Ph.D.)

Das enterale Eiweißverlustsyndrom nach Fontan Operation

Eine Studie zur Analyse von Risikofaktoren, klinischem Verlauf und
Therapiemöglichkeiten

Ulrike M. Hain

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. J. Hess, Ph.D.
2. Univ.-Prof. Dr. R.M. Oberhoffer

Die Dissertation wurde am 19.12.2000 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.05.2001 angenommen.

Gewidmet meinen Eltern

Erklärung:

Hiermit versichere ich an Eides statt, die vorliegende Arbeit eigenhändig verfaßt und außer den im Literaturverzeichnis vollständig und korrekt angegebenen Quellen keine weiteren Grundlagen oder Hilfsmittel verwendet zu haben.

München, den 19.12.2000

Ulrike M. Hain

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
1 Einleitung	1
1.1 Grundlagen der Fontan Operation	1
1.1.1 Prinzip und Modifikationen der Fontan Operation	1
1.1.2 Indikationen für eine Fontan Operation	2
1.1.3 Voraussetzungen für eine Fontan Operation	3
1.2 Grundlagen des enteralen Eiweißverlustes (PLE)	5
1.2.1 Ätiologie und Prävalenz von PLE	5
1.2.2 Klinik und Therapie von PLE	6
1.3 Fragestellung	7
2 Material und Methode	8
3 Ergebnisse	11
3.1 Gesamtgruppe der Patienten mit Fontan Operation	11
3.1.1 Operationsverfahren und Operationsalter	11
3.1.2 Herz- und Gefäßfehlbildungen	11
3.1.3 Palliativeingriffe vor Fontan Operation	13
3.1.4 Letalität, Todesursachen und Nachbeobachtung	14
3.2 Studiengruppe mit PLE	16
3.2.1 Operationsverfahren und Operationsalter	16
3.2.2 Herz- und Gefäßfehlbildungen	17
3.2.3 Palliativeingriffe vor Fontan Operation	19
3.2.4 Letalität, Todesursachen und Nachbeobachtung	20

3.3	Vergleich der PLE-Patienten mit einer Kontrollgruppe	21
3.3.1	Beschreibung der Kontrollgruppe ohne PLE	21
3.3.2	Symptomatik und Komplikationen nach Fontan Operation	25
3.3.3	Labor vor und nach Fontan Operation	27
3.3.4	Hämodynamik vor und nach Fontan Operation	30
3.4	Therapeutische Möglichkeiten und ihre Effizienz bei PLE	34
3.4.1	Medikamentöse Therapie	34
3.4.2	Effekte der medikamentösen Therapie auf PLE	36
3.4.3	Operative und interventionelle Verfahren	36
3.4.4	Effekte der Operationen und Interventionen auf PLE	38
3.4.5	Therapie mit hochmolekularem Heparin	39
3.4.6	Effekte der Heparinbehandlung	40
3.4.7	Unerwünschte Wirkungen der Heparinbehandlung	45
4	Diskussion	47
4.1	Prävalenz und Letalität des PLE-Syndroms nach Fontan Operation	47
4.2	Prä- und perioperative Risikofaktoren für das Auftreten von PLE	48
4.3	Hämodynamik nach Fontan Operation und Überlegungen zur Pathogenese des PLE-Syndroms	51
4.4	Diagnose, Symptomatik und Komplikationen des PLE-Syndroms	54
4.5	Medikamentöse und operative Behandlungsverfahren bei PLE-Syndrom und ihre Wirksamkeit	59
4.6	Therapie mit hochmolekularem Heparin, Wirksamkeit und Wirkmechanismus bei PLE-Syndrom	64
4.7	Schlußbemerkung	69

5	Zusammenfassung	70
6	Anhang	72
6.1	Literaturverzeichnis	72
6.2	Therapieprotokoll	79
6.3	Teilveröffentlichung	80
7	Danksagung	81
8	Lebenslauf	82

1 Einleitung

1.1 Grundlagen der Fontan Operation

1.1.1 Prinzip und Modifikationen der Fontan Operation

Bereits seit Anfang der 50er Jahre wurden zahlreiche operative Verfahren, zumeist tierexperimentell, zum Teil aber auch klinisch untersucht, deren Ziel es war, den rechten Ventrikel aus der Zirkulation auszuschalten und zu untersuchen, ob die daraus resultierende Hämodynamik, vor allem die pulmonale Perfusion, ausreichend waren. Während die Versuche, den Blutfluß aus der unteren Körperhälfte direkt in die pulmonale Zirkulation zu leiten, in der Regel nicht erfolgreich verliefen, waren Verbindungen der oberen Hohlvene mit der rechten Pulmonalarterie sowohl im Tierexperiment, als auch später klinisch, sehr effektiv. Aus den verschiedenen chirurgischen Methoden zur Durchführung eines solchen partiellen Rechtsherz-Bypass, kristallisierte sich die direkte Verbindung zwischen der oberen Hohlvene und der rechten Pulmonalarterie als Standardverfahren heraus. Obwohl Glenn nicht der erste war, der eine solche Operation durchführte, wird dieses Verfahren in der Literatur dennoch als Glenn Anastomose (Glenn, 1958, S.117) bezeichnet. In den folgenden Jahren wurden verschiedene Methoden erprobt, eine komplette Umgehung des rechten Ventrikels zu realisieren. Wenn dies auch auf der Stufe des Tierexperimentes blieb, so konnte doch gezeigt werden, daß ein kompletter Rechtsherz-Bypass mit einer ausreichenden pulmonalen Perfusion durch einen niedrigen transthorakalen Druckgradienten möglich ist (Robicsek, 1992, S.199-210).

Diese Erfahrungen bildeten die Grundlage auf der Fontan und Baudet ihre Methode einer Umgehung der rechten Herzkammer entwickelten. 1971 publizierten sie die erfolgreiche klinische Anwendung der Operation zur Korrektur der Hämodynamik bei einer Trikuspidalatresie (Fontan, 1971, S.240-248). Das Verfahren bestand aus der Anlage einer Glenn Anastomose zwischen der oberen Hohlvene und der distalen rechten Pulmonalarterie. Außerdem wurde eine Verbindung zwischen dem rechten Vorhofrohr und der proximalen rechten Lungenarterie geschaffen. In diese Anastomose und in die untere Hohlvene wurde je eine homologe Aortenklappe implantiert. Der Hauptstamm der Pulmonalarterie wurde ligiert oder durchtrennt. Ebenso wurde die obere Hohlvene vom rechten Vorhof abgetrennt. Der bestehende Vorhofseptumdefekt (ASD) wurde verschlossen. Dieses Operationsverfahren wurde sowohl von Fontan (Sauer, 1975, S.102), als auch von zahlreichen anderen Autoren in der Folgezeit modifiziert und vereinfacht (siehe Tabelle I), so daß man heute besser von einem Fontan Prinzip spricht, das den verschiedenen Operationsmethoden zugrunde liegt. Dieses Prinzip beinhaltet die Schaffung eines Blutstroms zum Lungenarteriensystem ohne einen dazwischenliegenden kompetenten rechten Ventrikel.

Grundsätzlich stehen vier alternative Methoden einer Verbindung zwischen den Systemvenen und den Lungenarterien zur Verfügung:

- eine Verbindung vom rechten Vorhof (RA) zur Pulmonalarterie (RA-PA).
- eine Anastomose vom rechten Atrium über die rechtsventrikuläre Auslaßkammer (RVOC) zur Lungenarterie (RA-RV).

- eine Verbindung der unteren (IVC) und der oberen Hohlvene (SVC) mit direktem Anschluß an die Pulmonalarterie (TCPC).
- eine extrakardiale Anastomose der Systemvenen über einen Tunnel außerhalb des rechten Vorhofs zur Pulmonalarterie.

Tabelle I: Übersicht über häufig verwendete Fontan Modifikationen

<i>Operationsverfahren</i>	<i>Typ der Anastomose</i>	<i>Autoren</i>	<i>Jahr</i>
Verbindung des RA mit dem Pulmonalarterienhauptstamm unter Verwendung der Pulmonalklappe, kein Glenn	RA-PA	Kreutzer	1973
Verbindung zwischen dem RA und dem rechtsventrikulären Ausflußtrakt, kein Glenn	RA-RV	Björk	1979
Verbindung der Hohlvenen über einen intraatrialen Tunnel mit der, am Dach des RA fixierten, Pulmonalarterie, kein Glenn	RA-PA	Lins	1982
Durchtrennen der SVC und Verbindung beider Enden end-zu-seit mit der RPA. Anschluß der IVC über einen intraatrialen Tunnel an SVC	TCPC	de Leval	1988
wie TCPC, nur mit außerhalb des Vorhofes verlaufendem Tunnel	Extrakardialer Fontan	Marcelletti	1990
Verbindung zwischen systemvenösem und pulmonalvenösem Vorhof	Fenestrierter Fontan	Bridges	1990

Zusätzliche Variationen ergeben sich zum einen durch die Möglichkeit einer Fensterung, zum anderen durch die Verwendung klappentragender Prothesen.

Unter einer Fensterung versteht man die Schaffung einer Verbindung zwischen dem systemvenösen und dem pulmonalvenösen Vorhof. Dies hat eine Verbesserung des Herzminutenvolumens und eine Reduktion des systemvenösen Druckes zum Ziel (Bridges, 1992, S.244-245; Bridges, 1990, S. 1681).

Klappentragende Verbindungen wurden vor allem in der Anfangszeit der Fontan Operationen verwendet. Fontan selbst hatte zunächst Klappen sowohl zwischen dem Ohr des rechten Vorhofes und der Pulmonalarterie, als auch in die untere Hohlvene eingesetzt (Fontan, 1971, S.240-248). Im weiteren Verlauf kamen Allografts in verschiedenen Positionen zum Einsatz, unter anderem in den beiden Hohlvenen oder zwischen dem rechten Vorhof und dem RVOC. Letzteres wurde auch elektiv durchgeführt, wenn nach einer initial klappenlosen Fontan Operation, der RVOC gewachsen war und annähernd die Größe eines normalen rechten Ventrikels erreicht hatte.

1.1.2 Indikationen für eine Fontan Operation

Ursprünglich war die Operationsmethode von Fontan und Baudet zur Kreislauftrennung bei Patienten mit einer Trikuspidalatresie entwickelt worden (Fontan, 1971, S.240-248). Es zeigte sich jedoch rasch, daß das Prinzip einer Lungenperfusion ohne kompletten rechten Ventrikel eine Therapieoption für verschiedene angeborene kardiovaskuläre Malformationen war. Mit Hilfe der, im

obigen Kapitel erwähnten, Modifikationen des Fontan Prinzips konnte die Indikation erweitert werden. Im allgemeinen können heute Herz- und Gefäßfehler mit Hilfe einer Fontan Modifikation operiert werden, die funktionell mit nur einer Herzkammer und/oder nur einer atrioventrikulären Klappe (AV-Klappe) ausgestattet sind.

In diese Gruppe gehören die bereits genannten Patienten mit einer Trikuspidalatresie oder einer ausgeprägten Hypoplasie der rechten AV-Klappe. In diesen Fällen ist die Klappe zwischen dem rechten Vorhof und dem rechten Ventrikel entweder nicht angelegt (Atresie), oder die Verbindung ist zwar vorhanden aber membranös verschlossen oder extrem stenotisch (Hypoplasie). Bei der Trikuspidalhypoplasie zeigt sich häufig ein "straddeling" oder "overriding" der rechten AV-Klappe in den linken Ventrikel. Der rechte Ventrikel ist hypoplastisch und kommuniziert meist über einen Ventrikelseptumdefekt (VSD) mit der linken Herzkammer. Das systemvenöse Blut fließt vom rechten Vorhof über einen Vorhofseptumdefekt (ASD) in den linken Vorhof (LA) und von dort über die linksseitige AV-Klappe in den linken Ventrikel. Ein Teil des Blutes gelangt durch den VSD in die rudimentäre rechte Kammer und erreicht die Pulmonalarterie. Die Größe dieses Anteils ist abhängig von der Größe des VSD und dem Grad der Hypoplasie des rechtsventrikulären Ausflußtraktes. Die großen Gefäße können normal konnektiert sein, oder es besteht eine Malposition. Die anatomische Einteilung der verschiedenen Formen der Trikuspidalatresie erfolgt nach der Klassifikation von Edwards und Burchell (1949) bzw. Tandon (1974) (Sauer, 1975, S.103).

Außerdem gehören in diese Gruppe Patienten, deren singulärer Ventrikel einen doppelten Einlaß hat (double-inlet-left-ventricle, DILV, oder double-inlet-right-ventricle, DIRV). Bei diesem Herzfehler fließt das Blut aus den beiden Vorhöfen über die jeweilige AV-Klappe in einen gemeinsamen Ventrikel mit keinem oder nur mehr einem rudimentären Septum und wird in die beiden großen Gefäße ausgeworfen. Es überwiegen singuläre Ventrikel mit einer linken Morphologie (DILV), gegenüber der rechten (DIRV) und der unbestimmten Morphologie.

Eine weitere Gruppe, die von einer Fontan Operation profitiert, sind Patienten, deren funktionell singuläre Herzkammer einen doppelten Auslaß (double-outlet-left-ventricle, DOLV, oder double-outlet-right-ventricle, DORV) hat und deren andere Kammer hypoplastisch ist. Fast immer entspringen die beiden großen Arterien aus dem morphologisch rechten Ventrikel (DORV), ein doppelter Auslaß aus dem morphologisch linken Ventrikel ist eine Rarität. Zusätzlich ist in der Regel ein VSD vorhanden, über den der hypoplastische zweite Ventrikel Anschluß an die großen Gefäße hat.

Weitere kardiovaskuläre Malformationen, die für eine Fontan Operation in Betracht kommen, sind ein unbalancierter, kompletter atrioventrikulärer Kanal (AVSD) mit Hypoplasie eines Ventrikels und des dazugehörigen AV-Klappenanteils, eine Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum, außerdem die Atresie oder Hypoplasie der linksseitigen AV-Klappe, sowie in jüngerer Zeit das hypoplastische Linksherzsyndrom mit unterentwickelter linker Herzkammer, einschließlich der AV-Klappe, und hypoplastischer Aorta.

1.1.3 Voraussetzungen für eine Fontan Operation

1978 wurden von Choussat et al. zehn präoperative Kriterien definiert, die ein günstiges Ergebnis nach einer Fontan Operation erwarten lassen (Choussat, 1978,

S.559-566). Innerhalb der letzten 20 Jahre hat sich gezeigt, daß ein Großteil dieser Kriterien zuverlässige Prognoseparameter für das postoperative Ergebnisse sind (Driscoll, 1992, S.495). Dennoch haben die zunehmende chirurgische Erfahrung und die publizierten Ergebnisse der kurz- und mittelfristigen postoperativen Verläufe, sowie Kenntnisse der hämodynamischen Veränderungen nach einer Fontan Operation, zu einer neuen Bewertung alter Kriterien und zu verschiedenen Ergänzungen geführt.

Die klassischen zehn Kriterien sind:

- normales Volumen des rechten Vorhofes
- normal konnektierte Systemvenen
- Operationsalter 4-15 Jahre
- stabiler Sinusrhythmus
- Verhältnis des Durchmessers der Pulmonalarterie zur Aorta $> 0,75$
- mittlerer Druck in der Pulmonalarterie < 15 mmHg
- pulmonaler Gefäßwiderstand < 4 E m^2
- keine Beeinträchtigung der Lungengefäße durch vorausgegangene Shuntoperationen
- keine Mitral-Klappen Insuffizienz
- normale ventrikuläre Funktion (EF $> 0,6$)

Die ersten vier Punkte haben sich als nicht so bedeutend erwiesen (Graham, 1992, S.214). Vor allem das Operationsalter ist in jüngere Bereiche verlagert worden, da die Operationsmortalität für Kinder im Vorschulalter deutlich abgenommen hat (Cetta, 1996, S.484-485). Mittlerweile wird ein Operationsalter unter vier Jahren empfohlen (Kirklin, 1986, S.1049; Graham, 1992, S.214).

Die vier Punkte zu Größe, Druck, Widerstand und Stenosefreiheit der Pulmonalarterien sind nach wie vor von Bedeutung, auch wenn die tolerablen Bereiche insgesamt aufgeweitet worden sind. Eine Ausnahme ist der zulässige Lungengefäßwiderstand. Hier sind die Kriterien strenger geworden. Der Wert wurde von 4 auf 2 E m^2 gesenkt, wobei unklar ist, wo exakt das nicht zu überschreitende Limit liegt (Graham 1992, S.214). Um den Einfluß der Gefäßgröße von Lungenarterie und Aorta besser quantifizieren zu können, wurden zwei Indizes in die Bewertung eingeführt. Zum einen der Nakata Index, der die Summe der Flächen der rechten und der linken Pulmonalarterie vor der Abzweigung der Oberlappenarterie zur Körperoberfläche in Beziehung setzt (Nakata, 1984, S.610). Der errechnete Wert sollte bei Patienten, für die eine Fontan Operation geplant ist, nicht unter $250\text{mm}^2/\text{m}^2$ betragen. Ein weiterer Index ist der McGoon Quotient. Dieser beurteilt das Verhältnis der Summe aus den Durchmessern der rechten und linken Pulmonalarterie zum Durchmesser der deszendierenden Aorta in Zwerchfellhöhe (Piehler, 1980, S.552). Für eine beabsichtigte Fontan Operation, wird ein Mindestwert von 1,8 angegeben (Fontan, 1989, S.711).

Auch die beiden letzten Punkte, die AV-Klappen Kompetenz und eine gute Ventrikelfunktion haben weiterhin Einfluß auf das postoperative Ergebnis. Allerdings scheint eine Auswurfraction über 50% ausreichend zu sein, besonders bei Patienten, die vor der Fontan Operation eine erhöhte Nachlast haben. In diesen Fällen kann trotz guter Kontraktilität des Ventrikels die Auswurfraction grenzwertig zu niedrig sein. Da nach der Fontan Operation bei diesen Patienten die Nachlast

sinken kann, können auch sie gute Kandidaten für den Eingriff sein (Graham 1992, S.218). Eine milde AV-Klappen Insuffizienz ist tolerabel, schwerere Formen sollten durch einen Klappenplastik zusammen mit der Fontan Operation behoben werden (Graham, 1992, S.214).

Andererseits sind neue Kriterien hinzugekommen, die ebenfalls einen Einfluß auf das postoperative Ergebnis haben. Dazu gehört eine präoperative höhergradige ventrikuläre Hypertrophie (Kirklin, 1986, S.1049), die ihrerseits wiederum die postoperative, diastolische Funktion als weitere Einflußgröße beeinträchtigt (Malcic, 1995, S.743). Außerdem gelten eine Flußbehinderung im systemischen Ausflußtrakt und eine rechtsventrikuläre Morphologie des singulären Ventrikels als ungünstig (Graham, 1992, S.215; Julsrud, 2000, S.322).

1.2 Grundlagen des enteralen Eiweißverlustes (Protein-losing enteropathy, PLE)

1.2.1 Ätiologie und Prävalenz von PLE

Nach einer Fontan Operation kann es zu einer Reihe von Komplikationen kommen. Die unmittelbar postoperativen Schwierigkeiten ergeben sich in erster Linie aus der Anpassung des funktionell oder anatomisch univentrikulären Herzens an die neuen hämodynamischen Verhältnisse. Ein wesentliches Problem stellen Ödeme und Ergüsse in die verschiedenen Körperhöhlen dar (Fontan, 1990, S.1526; Weipert, 1992, S.246). Zum anderen gibt es Komplikationen, die erst im weiteren postoperativen Verlauf auftreten. Dazu gehören eine eingeschränkte körperliche Belastbarkeit, Arrhythmien und pathologische Veränderungen der Leberenzyme und der Gerinnungsparameter, sowie ein damit verbundenes erhöhtes Risiko für thromboembolische Zwischenfälle (Cromme-Dijkhuis, 1993, S.1126; Bull, 1998, S.214; Rauch, 2000, S.682). Die bevorzugte Lokalisation der Thromben bei Fontan Patienten ist im rechten Atrium (Kaulitz, 1997, S.154; Balling, 2000, S.749). Andere Lokalisationen z.B. im rechtsventrikulären Ausflußtrakt, in der zentralen Pulmonalarterie bzw. in ihrem Stumpf nach distaler Ligatur (Balling, 2000, S.749) werden beschrieben. Außerdem werden embolische Folgekrankheiten wie Lungenembolien, zerebrale Insulte und periphere Embolien bei vorhandenem Rechts-Links Shunt auf Vorhofebene (Driscoll, 1992, S.475; Rosti, 1997, S.159; Balling, 2000, S.749) beschrieben. Seltene Komplikationen nach der Fontan Operation sind Leberzirrhosen und infektiöse Endokarditiden (Driscoll, 1992, S.479).

Eine weitere schwerwiegende Spätkomplikation ist der enterale Eiweißverlust (PLE). PLE als Folge kardiovaskulärer Erkrankungen war zunächst bekannt bei Patienten mit chronischer, globaler Herzinsuffizienz (Davidson, 1961, S.899-902) und konstriktiver Perikarditis (Wilkinson, 1965; S.1178-1180). Im Zusammenhang mit angeborenen Herz- und Gefäßfehlern wurde ein enteraler Eiweißverlust erstmals 1976, als Komplikation nach einer Mustard Operation zur hämodynamischen Korrektur einer Transposition der großen Gefäße, beobachtet (Moodie, 1976, S.379). Es war durch eine Obstruktion des intraatrialen Tunnels zu einer systemvenösen Druckerhöhung gekommen. Ähnliche Situationen, bei denen es nach einem Anstieg des zentralvenösen Druckes zum Auftreten von PLE kam, sind beschrieben, wobei

dem Druckanstieg in der oberen Hohlvene die größere Bedeutung beigemessen wird, da er den Abfluß aus dem Ductus thoracicus behindert (Hess, 1984, S.607). Als Komplikation einer Fontan Operation wurde PLE erstmals 1980 bei Patienten mit Trikuspidalatresie (Crupi, 1980, S.359) und 1984 zusätzlich bei Patienten mit univentrikulärem Herz (Hess, 1984, S.607; Galal, 1984, S.870) beschrieben. Auch in diesen Fällen war der rechtsatriale Mitteldruck erhöht. Vor allem im diastolischen Druckanstieg im rechten Vorhof wird die Ursache für PLE vermutet, da er den systemvenösen Fluß zum rechten Herzen reduziert und in der Folge zu einem Rückstau von Blut in beide Hohlvenen führt (Hess, 1984, S.608).

Die Prävalenz von PLE nach Fontan Operation variiert in den verschiedenen Zentren von 2,5% (Kaulitz, 1997, S.154) bis 12,7% (Malcic, 1995, S.28) und wird in einer Multizenterstudie von Mertens et al. mit 3,8% (Mertens, 1998, S.1064) angegeben. Das kumulative Risiko 10 Jahre nach einer Fontan Operation PLE zu entwickeln, liegt in der Literatur bei 13,4% (Feldt, 1996, S.673).

1.2.2 Klinik und Therapie

Klinisch präsentiert sich die Erkrankung mit peripheren Ödemen, Ascites, Ergüssen in Pleura und Perikard, chronischer Diarrhöe und eingeschränkter immunologischer Kompetenz, bei gleichzeitiger Hypoproteinämie und einer erhöhten Ausscheidung von Alpha-1-Antitrypsin im Stuhl (Mertens, 1998, S.1065). Zusammen mit Rhythmusstörungen ist der enterale Eiweißverlust eine der häufigsten Ursachen der Spätmortalität nach Fontan Operation. Die 5-Jahresüberlebensrate nach Diagnose eines PLE-Syndroms liegt zwischen 46% (Feldt, 1996, S.673) und 59% (Mertens, 1998, S.1066).

In der Behandlung des enteralen Eiweißverlustes gibt es verschiedene Therapieansätze. Zum einen werden chirurgische und interventionelle Maßnahmen beschrieben, um strukturelle Ursachen eines erhöhten systemvenösen Druckes und einer vermehrten Stauung zu beseitigen (Mertens, 1998, S.1069). Zu diesen Ursachen gehören Stenosen in der Fontan Zirkulation, insuffiziente AV-Klappen, turbulente Flüsse in einem hochgradig dilatierten rechten Vorhof und Regurgitation von Blut aus der Fontan Anastomose bis in die Lebervenen. Eine weitere Möglichkeit den Druck im rechten Atrium zu senken und das Herzminutenvolumen zu steigern, ist die Anlage eines sogenannten "Fensters" zwischen dem systemvenösen und dem pulmonalvenösen Vorhof. Dies kann sowohl chirurgisch (Jacobs, 1996, S.206-208; Rychik, 1997, S.33-36), als auch perkutan mittels interventioneller Verfahren (Mertens, 1994, S.591; Warnes, 1996, S.378-379) erfolgen. Als ultima ratio bleibt die Herztransplantation (Feldt, 1996, S.678).

Zum anderen gibt es unterschiedliche medikamentöse Behandlungsschemata. In erster Linie werden symptomatisch Diuretika und eine begleitende eiweißreiche und fettarme Diät eingesetzt (Feldt, 1996, S.675), wobei zum Teil die langkettigen Fettsäuren durch mittelkettige Triglyceride ersetzt werden (Hess, 1984, S.608; Mertens, 1998, S.1068). Zusätzlich werden unterstützend intermittierende Humanalbumininfusionen verabreicht. Daneben gibt es Berichte über eine erfolgreiche Anwendung von intravenösen und oralen Glukokortikoiden (Rychik, 1991, S.819-821, Zellers, 1996, S.115-117, Therrien, 1999, S.241-243).

Das Problem in der Beurteilung der Effizienz der verschiedenen Therapieansätze ist, daß sie jeweils nur bei wenigen Patienten mit PLE angewandt wurden und nur zum Teil zu einer Remission oder Besserung der PLE-Symptomatik führten. Zudem sind chirurgische Maßnahmen mit einem deutlich erhöhten Risiko behaftet (Mertens, 1998, S.1070).

Eine neue medikamentöse Option wurde 1997 von Donnelly et al. beschrieben (Donnelly, 1997, S.474-478). Er konnte sowohl mit intravenöser, als auch mit subkutaner Gabe von hochmolekularem Heparin innerhalb von drei Wochen eine Verbesserung der klinischen Symptomatik, ebenso wie der Serumalbuminwerte und der fäkalen Alpha-1-Antitrypsinausscheidung bei drei PLE-Patienten erreichen. Alle Patienten waren zuvor mit einer proteinreichen und fettarmen Diät und Diuretika erfolglos behandelt worden und hatten wiederholt intravenöse Gaben von Humanalbumin benötigt. Sowohl eine Therapieunterbrechung, als auch ein Umsetzen der Medikation auf subkutan gespritztes, niedermolekulares Heparin führte zu einem Wiederauftreten von PLE. Der mögliche Angriffspunkt des Heparins ist in den sulphatierten Glykosaminoglykanen zu sehen, die eine wichtige Rolle in der Regulation des renalen (Tamsma, 1996, S.182) und enteralen Eiweißverlustes spielen (Murch, 1997, S.424). Ihr Fehlen führt zu einer, dem kardial verursachten PLE-Syndrom, vergleichbaren Symptomatik (Murch, 1996, S.1301). Möglicherweise fehlen diese Moleküle auch bei den Fontan Patienten mit PLE. Durch die Heparinabgaben, die exogene Glykosaminoglykane sind, könnte das Defizit ausgeglichen werden. Hypothetisch würde dadurch sowohl das enterale Epithel, als auch das Gefäßendothel „abgedichtet“ und der Eiweißverlust reduziert (Donnelly, 1997, S.477).

1.3 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in zwei Teile:

In einem retrospektiven Abschnitt werden mögliche präoperative Risikofaktoren für das Auftreten von PLE durch den Vergleich dieser Parameter bei Patienten mit und ohne postoperatives PLE-Syndrom untersucht. Außerdem wird der Langzeitverlauf von maximal 25 Jahren (1974-1999) in beiden Gruppen hinsichtlich der postoperativen Symptome und Komplikationen verglichen.

Der zweite Teil befaßt sich mit den Ergebnissen der unterschiedlichen Therapieansätze bei PLE-Syndrom. Dazu gehört auch eine prospektive Studie über die Anwendbarkeit und die Ergebnisse einer Behandlung des PLE-Syndroms mit subkutan oder intravenös verabreichtem, hochmolekularem Heparin. Das primäre Zielkriterium ist der Verlauf der Serumproteinwerte und der Alpha-1-Antitrypsinausscheidung unter Heparin und nach Abbruch der Therapie. Zusätzlich werden die klinische Symptomatik, Begleitmedikation und mögliche Komplikationen und Nebenwirkungen untersucht.

2 Material und Methode

Diese Studie basiert auf den Daten aller 204 Patienten mit angeborenen Herz- und Gefäßfehlern, die in dem Zeitraum zwischen Juli 1974 und Juli 1994 nach dem Prinzip von Fontan, mit wenigen Ausnahmen (22/204), am Deutschen Herzzentrum München operiert wurden und von der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler des Deutschen Herzzentrums München betreut werden. Die Daten wurden retrospektiv durch Studium der Krankenakten erhoben. Die Datenerhebung war bis Juli 1999 abgeschlossen, der postoperative Studienzeitraum betrug folglich minimal 5 und maximal 25 Jahre.

Aus der Gesamtgruppe (n=204) wurden zwei Subpopulationen gebildet:

Die Studiengruppe umfaßt die 30 Patienten, bei denen im Nachbeobachtungsintervall bis Juli 1999 die Diagnose eines enteralen Eiweißverlustsyndroms gestellt wurde. Diagnosekriterien für PLE waren eine Hypoproteinämie $< 5,5$ g/dl in der laborchemischen Routineuntersuchung und das gleichzeitige Auftreten assoziierter Symptome, wie periphere Ödeme, Ascites, Pleura- und Perikardergüsse, sowie chronische Diarrhöe. Ausgeschlossen wurden Patienten, deren Hypoproteinämie renale oder hepatische Ursachen hatten.

Der Studienpopulation wurde eine Kontrollgruppe gegenübergestellt. Sie wurde aus denjenigen Patienten mit Fontan Operation gebildet, die bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes keinen enteralen Eiweißverlust entwickelt hatten (159/204). Dazu wurden jedem Studienpatienten zwei Vergleichspatienten zugeordnet. Diese sollten hinsichtlich ihrer anatomischen Diagnose, den notwendigen Palliativeingriffen und der Art der Fontan Modifikation, sowie dem Alter bei Fontan Operation mit den entsprechenden Merkmalen des Studienpatienten möglichst übereinstimmen. So entstand eine Kontrollgruppe mit 60 Patienten. Ausgeschlossen von der Auswahl zur Kontrollgruppe waren 15/204 Patienten, bei denen keine Informationen zum Verlauf nach Fontan Operation vorlagen.

Um prä- und postoperative Faktoren zu identifizieren, die mit einer erhöhten Prävalenz von PLE verbunden sind, wurden im ersten Teil der Arbeit zahlreiche Variablen in der PLE-Gruppe (n=30) untersucht und mit den Patienten, die kein PLE-Syndrom entwickelten (n=174), oder mit den Kontrollpatienten (n=60) verglichen:

Die präoperativen Parameter, für die ein Vergleich zwischen den Patienten mit und ohne PLE-Syndrom durchgeführt wurde, umfaßten die kardiovaskulären Malformationen, den Zeitpunkt und die Art möglicher Palliativoperationen, das Alter und die Modifikation der Fontan Operation. Außerdem wurden die Letalität und die Todesursachen in beiden Gruppen verglichen.

Um postoperative Faktoren zu identifizieren, die für die Entwicklung von PLE eine Rolle spielen, aber nicht durch unterschiedliche anatomische Verhältnisse oder differente Operationstechniken und -zeitpunkte bedingt sind, wurde die, bezüglich dieser Punkte ähnliche, Kontrollgruppe definiert und ein Vergleich der Variablen zwischen dieser Gruppe und den PLE-Patienten durchgeführt.

Es wurde die klinische Symptomatik im postoperativen Verlauf, die bei den regelmäßig stattfindenden Kontrolluntersuchungen in der Ambulanz der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler des Deutschen Herzzentrums

München erhoben wurde, aus den entsprechenden Berichten der Krankenakten entnommen und verglichen.

Außerdem wurden die darin aufgeführten Befunde der routinemäßigen prä- und postoperativen Laboranalysen aus dem klinisch-chemischen Labor des deutschen Herzzentrums München sowohl zwischen der Kontroll- und Studiengruppe, als auch mit normalen Meßwerten verglichen. Die Norm wurde entsprechend den vom Labor angegebenen Referenzbereichen definiert. Eine besondere Aufmerksamkeit galt der Entwicklung des Serumeiweißes und der Ausscheidung von Alpha-1-Antitrypsin, dessen Bestimmung nephelometrisch im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Universität München (Dr. med. C. Randak) stattfand. Als Normwert gilt eine Ausscheidung von weniger als 1 mg/g Stuhl (Trockengewicht).

Weitere retrospektiv untersuchte Parameter umfaßten Daten zur kardialen Funktion und zur Entwicklung des Rhythmus, die mittels Elektrokardiogramm und Echokardiogramm erhoben wurden. Zusätzlich wurden die Ergebnisse sowohl der prä-, als auch der postoperativen hämodynamischen Untersuchungen dokumentiert und sowohl zwischen den Gruppen, als auch mit, in der Literatur genannten, Grenzwerten verglichen. Die hämodynamischen Daten stammen aus den Protokollen der in der Klinik durchgeführten Herzkatheteruntersuchungen und Angiographien. Es wurden folgende Meßwerte analysiert: die Druckverhältnisse im rechten Atrium und in der Pulmonalarterie, der enddiastolische Druck des Systemventrikels, der pulmonale Widerstand und das Herzminutenvolumen jeweils bezogen auf die Körperoberfläche. Außerdem wurden die in den Angiographieberichten genannten Veränderungen des Kontrastmittelflusses und die, entsprechend der Literatur durchgeführten, Berechnungen von Nakata Index und McGoon Quotient verglichen.

Der zweite Teil der Arbeit befaßt sich mit den verschiedenen Strategien zur Therapie des enteralen Eiweißverlustsyndroms nach einer Fontan Operation. Zum einen sollen durch den Vergleich der medikamentösen und operativen bzw. interventionellen Ansätze zwischen den PLE-Patienten und der Kontrollgruppe speziell für diese Diagnose angewendete Verfahren herausgearbeitet werden. Zum anderen soll die Effizienz der verschiedenen Methoden auf den weiteren Verlauf der PLE-Erkrankung untersucht werden.

In einem prospektiven Ansatz wurde die, von Donnelly et al. 1997 publizierte, Therapie des PLE-Syndroms mit hochmolekularem Heparin, das sowohl intravenös, als auch subkutan verabreicht wurde, an einem eigenen Patientenkollektiv evaluiert. Der Beginn der prospektiven Studie war im März 1997. Es wurden bis Oktober 1997 10 Patienten, bei denen nach ihrer Fontan Operation die Diagnose eines PLE-Syndroms gestellt worden war, in die Studie aufgenommen. Die Aufnahme erfolgte nach Aufklärung der Patienten und ihrer Eltern über mögliche Nebenwirkungen, Risiken und den Versuchscharakter der Heparinbehandlung und nach Einwilligung in den Therapieversuch. Die Therapiegruppe umfaßte letztlich alle überlebenden PLE-Patienten, die zum Zeitpunkt des Beginns der Therapiestudie eine Hypoproteinämie $< 5,5$ g/dl, damit verbundene Symptome und ein fäkales Alpha-1-Antitrypsin > 1 mg/g aufwiesen. Alle Patienten wurden über die gesamte Therapiedauer, sowie nach Abbruch der Behandlung bis zum Ende des Studienzeitraumes im Juli 1999 nachbeobachtet.

Primäres Zielkriterium war die Entwicklung des Gesamteiweiß im Plasma und der Alpha-1-Antitrypsinausscheidung im Stuhl unter der Behandlung und nach Therapieende.

Das hochmolekulare Heparin wurde subkutan durch die Patienten selbst oder ihre Eltern nach einer Anleitungsphase verabreicht. Eine intravenöse Gabe im Rahmen stationäre Aufenthalte war ebenfalls möglich. Die initiale Einstellung erfolgte stationär. Die weitere Therapie wurde zu Hause unter ambulanter Kontrolle durchgeführt.

Gemäß eines Verlaufsprotokolls (siehe Anhang) wurde zunächst vor Therapiebeginn eine klinische Untersuchung zur Evaluation der vorhandenen mit PLE assoziierten Symptome durchgeführt. Es wurden sämtliche Medikamente dokumentiert. Eine bestehende konservative Therapie, insbesondere eine orale Antikoagulation oder Hemmung der Thrombozytenaggregation, wurde unverändert fortgeführt. Außerdem wurde eine laborchemische Basisuntersuchung veranlaßt. Sie bestand aus der Analyse von Serumeiweiß, Proteinelektrophorese, Elektrolyten, Alpha-1-Antitrypsin im Stuhl und im Serum, Thromboplastinzeit und partieller Thrombinzeit, sowie Fibrinogen und Antithrombin III, großem Blutbild, Cholesterin und Triglyzeriden, sowie Leber- und Nierenwerten. Möglichst initial sollte eine radiologische Bestimmung der Knochendichte erfolgen und bei pathologischen Befunden bzw. klinischer Indikation wiederholt werden.

Im Therapieverlauf erfolgte in etwa monatlichen Abständen, initial wöchentlich, eine Dokumentation der klinischen Entwicklung, der erforderlichen Begleitmedikation, und eine Reevaluation der Laborparameter mit Schwerpunkt auf Gesamteiweiß und Proteinelektrophorese. Außerdem wurden die Patienten hinsichtlich auftretender Nebenwirkungen überwacht. Konnten die Patienten zu den genannten Kontrollterminen nicht ins Deutsche Herzzentrum einbestellt werden, so wurden sie telefonisch kontaktiert und zu klinischem Befinden, Medikamenteneinnahme und Verträglichkeit der Heparintherapie befragt. Zusätzlich wurden ihre Hausärzte, mit Einverständnis der Patienten, gebeten Labor- und Untersuchungsbefunde zu übermitteln.

Auch für diese Therapiealternative wurde die Effizienz bezüglich der PLE-Erkrankung beurteilt und mit den etablierten Methoden verglichen.

Die statistische Auswertung der Daten wurde nach Rücksprache mit Fr. Dipl.-Stat. B. Flatau vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München durchgeführt.

Für stetige Variablen wurde bei unabhängigen Stichproben der Wilcoxon Test und bei abhängigen Stichproben der entsprechend modifizierte Wilcoxon Test angewandt. Qualitative Merkmale wurden mit dem Fisher Exakt Test für kleine Stichproben untersucht. Die Analyse der Überlebenszeiten wurde nach der Methode von Kaplan-Meier durchgeführt. Für den Vergleich der Subgruppen wurde der Mantel-Cox log rank Test verwendet. Der Korrelationskoeffizient für den Zusammenhang zweier Merkmale wurde für nicht normalverteilte Variablen nach Spearman berechnet.

Als unteres Signifikanz Niveau wurde ein p-Wert $\leq 0,05$ angenommen. Die einzelnen Testgrößen wurde mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS für Windows berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtgruppe der Patienten mit Fontan Operation

3.1.1 Operationsverfahren und Operationsalter

In einem Zeitraum von 20 Jahren, von Juli 1974 bis Juli 1994, wurde bei 204 konsekutiven Patienten, die am Deutschen Herzzentrum in Betreuung waren, eine kreislaufftrennende Operation nach Fontan durchgeführt. Bei 89,2% (182/204) fand die Operation am Deutschen Herzzentrum statt, 10,8% (22/204) wurden in anderen Zentren operiert. Es handelte sich um 110/204 (53,9%) Jungen und 94/204 (46,1%) Mädchen. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Operation betrug 6,7 Jahre (min 0,3; max 30,7). Die Hälfte der Eingriffe fand bis Dezember 1987 statt. Die erste Kreislaufftrennung wurde im Juli 1974 vorgenommen, der letzte Patient wurde im März 1994 in die Studie eingeschlossen.

Bei 121/204 (59,3%) Patienten wurde eine Anastomose zwischen dem rechten, systemvenösen Vorhof und der Pulmonalarterie angelegt. In 75/204 (36,8%) Fällen wurde, bei zugrundeliegender Trikuspidalatresie und ventrikuloarterieller Konkordanz, das rechte Atrium mit der rechtsventrikulären Auslaßkammer verbunden. Eine totale cavopulmonale Konnektion (TCPC) erhielten 6/204 (2,9%) Kindern, in drei Fällen mit einer Fensterung des Tunnels zum pulmonalvenösen Vorhof. Bei 2/204 (1%) Patienten konnte die exakte Fontan Modifikation auf Grund fehlender Krankenakten nicht festgestellt werden. Bei 28/204 (13,7%) Patienten wurde in die Fontan Zirkulation eine Klappe implantiert, meistens als klappentragender Konduit vom rechten Vorhof zur Pulmonalarterie (20/28, 71,4%), seltener als Homograft zwischen dem systemvenösen Atrium und der rechtsventrikulären Auslaßkammer bei Trikuspidalatresie (8/28, 28,6%). Wegen einer subaortalen Stenose erhielten 14/204 (6,9%) Patienten eine zusätzliche Damus-Stansel-Kaye Anastomose (DSK). Diese wurde, bis auf wenige Ausnahmen, zusammen mit rechtsatrialen-pulmonalarteriellen Verbindungen angelegt (12/14, 85,7%). Bei je einem Patienten wurde die DSK in Kombination mit einer TCPC bzw. mit einer nicht näher spezifizierten Fontan Modifikation durchgeführt.

3.1.2 Herz- und Gefäßfehlbildungen

Die kardialen Diagnosen lassen sich in drei Hauptgruppen einteilen: die Trikuspidalatresie, Herzfehler mit singulärem Ventrikel und komplexe Vitien (siehe Graphik I).

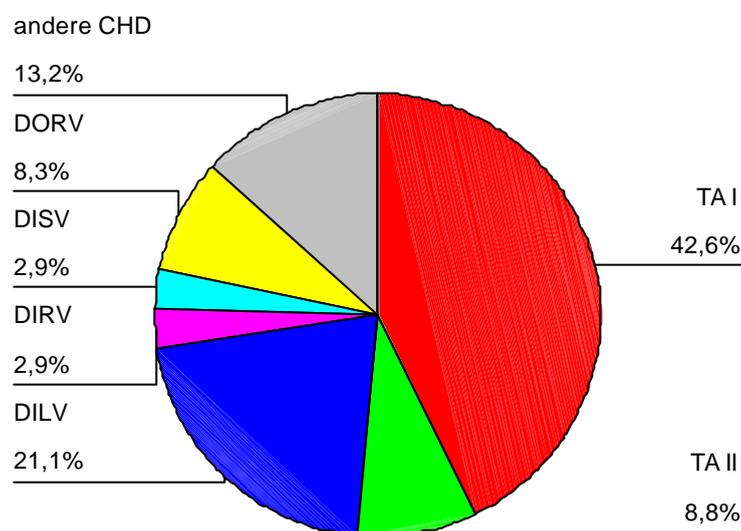
Der größte Anteil entfiel auf die Trikuspidalatresie (TA) mit 51,4% (105/204). In 42,6% (87/204) waren die großen Arterien normal konnektiert (Typ I), wobei in der Mehrzahl der Fälle (70/87, 80,5%) der Subtyp I B nach Edwards und Burchell (1949) vorlag. Diese Form der Trikuspidalatresie ist durch eine verminderte Lungenperfusion auf Grund einer subpulmonalen Stenose und/oder eines restriktiven VSD gekennzeichnet. In 8,8% (18/204) war die Trikuspidalatresie mit einer Transposition der großen Gefäße vergesellschaftet (Typ II).

26,9% (55/204) der Kinder hatten einen singulären Ventrikel. Der sogenannte "double-inlet left ventricle (DILV)" entsprechend der Klassifikation nach Anderson (1979) stellte mit 21,1% (43/204) die häufigste Variante dar. Gleich häufig, mit je

2,9% (6/204), waren Herzfehler mit einem funktionell singulären rechten Ventrikel (DIRV) oder einer Herzkammer, die anatomisch nicht näher definiert werden konnte (DISV).

Die dritte Gruppe, in der die Patienten mit komplexen Herz- und Gefäßfehlbildungen zusammengefaßt wurden, hatte einen Anteil von 21,5% (44/204). Die häufigste Fehlbildung war mit 8,3% (17/204) ein "double-outlet right ventricle" (DORV) mit hypoplastischer linker Herzkammer. Die übrigen 13,2% (27/204) der Fälle schlossen einen (0,5%) double-outlet left ventricle (DOLV), sowie andere (12,7%) Herz- und Gefäßfehler mit Mitralatresie, Pulmonalatresie, atrioventrikulärem Septumdefekt mit unbalancierten Ventrikeln und andere seltene Vitien ein.

Graphik I: Herzfehler bei n=204 Patienten



TA I: Trikuspidalatresie ohne Transposition, TA II: Trikuspidalatresie mit Transposition, DILV: double-inlet left ventricle, DIRV: double-inlet right ventricle, DISV: double-inlet ventricle unbestimmter Morphologie, DORV: double-outlet right ventricle, CHD: komplexe Herzfehler

Neben den kardialen Fehlbildungen gab es in einigen Fällen system- oder pulmonalvenöse Malformationen. Eine links persistierende obere Hohlvene (LPSVC) wurde bei 20/204 (9,8%) der Patienten diagnostiziert, direkt in das rechte Atrium mündende Lebervenen bei 3/204 (1,5%). In 7/204 (3,4%) Fällen stellten sich fehlnkonnektierte Pulmonalvenen dar, die teilweise oder vollständig in die obere Hohlvene drainierten. Bei zwei dieser sieben Patienten war die Lungenvenenanomalie Teil eines Heterotaxie-Syndroms. Bei diesem Syndrom können neben kardiovaskulären Fehlbildungen, eine Malposition abdominalen Organe, Poly- oder Asplenie, und eine Malrotation des Darms, sowie bronchopulmonale Fehlbildungen in unterschiedlicher Ausprägung und Schweregrad auftreten. In der Gesamtgruppe wurde eine Heterotaxie bei 8/204 (3,9%) Patienten festgestellt. 5/8 Patienten hatten eine Polysplenie und 3/8 eine Asplenie. Bei 6/8 Fällen war eine links persistierende obere Hohlvene vorhanden, ebenso häufig eine gemeinsame AV-Klappe. 5/8 Patienten hatten eine Azygos-/Hemiazygoskontinuität.

3.1.3 Palliativeingriffe vor Fontan Operation

Vor der Durchführung des kreislauftrennenden Eingriffs in Form einer Fontan Modifikation wurden 150/204 (73,5%) Patienten mindestens einmal mit palliativer Zielsetzung operiert, einige auch mehrfach. Bei 54/204 (26,5%) Patienten wurde kein Eingriff vor der Fontan Operation durchgeführt. Die Tabelle II zeigt eine Übersicht über die Anzahl der operierten Patienten, das mittlere Operationsalter und die durchgeführten Arten der Palliation. Patienten mit kombinierten Palliativoperationen werden jeweils unter den verschiedenen Einzeleingriffen genannt.

Tabelle II: Palliativeingriffe vor FO bei n=204 Patienten

	Palliation 1	Palliation2	Palliation3	Palliation 4
Anzahl (absolut / % von n=204)	150 / 73,5%	50 / 24,5%	7/ 3,4%	2 / 1,0%
Mittleres OP-Alter (Jahre \pm SD)	1,7 \pm 3,3	3,9 \pm 4,7	8,2 \pm 5,9	6,1 \pm 2,3
Art der Palliation:				
PAB	54	-	-	-
PAB-Erneuerung	-	4	-	-
PAB-Entfernung	-	2	-	-
BTA	48	17	-	-
BTA-Ligatur	-	3	-	-
Zentraler aortopulmonaler Shunt	18	14	2	-
Waterston Anastomose	8	3	-	-
Waterston-Ligatur	-	-	1	-
Glenn Shunt	-	-	1	-
Erweiterung der Pulmonalklappe	11	2	-	1
Subpulmonale Infundibulum-Resektion	5	2	1	1
ASD-Erweiterung	20	6	-	1
VSD-Erweiterung	7	2	1	1
VSD-Verschluss	-	-	1	-
PDA-Ligatur	11	-	-	-
CoA-Resektion/-Dilatation	9	1	-	-
OP nach Rastelli	1	-	-	-
Trennung der Ventrikel	-	1	-	-

FO: Fontan Operation, PAB: Pulmonalarterienbanding, BTA: Blalock-Taussig Shunt, ASD: Vorhofseptumdefekt, VSD: Ventrikelseptumdefekt, PDA: persistierender Ductus arteriosus Botalli, CoA: Aortenisthmusstenose.

Bei 96/204 (47,1%) Patienten war auf Grund der anatomischen Ausgangssituation die pulmonale Durchblutung deutlich reduziert, so daß eine Operation zur Verbesserung der Lungenperfusion notwendig wurde. Dieses Ziel wurde bei 81/96 Patienten (84,4%) durch die Anlage von Shunts zwischen der Aorta oder der Arteria subclavia, und den Pulmonalarterien realisiert. Insgesamt wurden 111 Eingriffe zur Shunt-Anlage durchgeführt. In 26 Fällen wurde ein zweiter und in 2 Fällen ein dritter

Shunt benötigt. Dabei fand am häufigsten (65/111, 58,6%) die Anastomose nach Blalock-Taussig zwischen der Arteria subclavia und der rechten oder linken Pulmonalarterie Verwendung. Eine zentrale Verbindung unter Verwendung einer Prothese zwischen der ascendierenden Aorta und der Pulmonalis wurde in 30,6% (34/111) der Eingriffe angelegt. Eine direkte Waterston Anastomose von der Aorta zur rechten Pulmonalarterie wurde bei 11/111 (9,9%) Eingriffen durchgeführt und eine Glenn Shunt bei 1/111 (0,9%). Bei den restlichen 15/96 Patienten (15,6%) mit pulmonaler Minderperfusion konnte durch die operative Beseitigung von Stenosen im rechtsventrikulären bzw. pulmonalarteriellen Ausflußbereich eine ausreichende Lungendurchblutung erzielt werden.

Im Gegensatz dazu bestand bei 54/204 (26,5%) Patienten eine vermehrte Lungenperfusion mit dem Risiko einer Erhöhung des Lungenarteriolenwiderstandes und Entwicklung einer obstruktiven Lungengefäßveränderung, die die Durchführung einer späteren Fontan Operation unmöglich machen. Deshalb wurde in diesen Fällen die Perfusion durch Anlegen eines Bändchens an die Lungenarterie (PAB) gedrosselt. Vier Mal mußte das Bändchen in einer zweiten Operation stärker eingengt werden. In zwei anderen Fällen war die Lungendurchblutung so stark eingeschränkt war, daß das Bändchen wieder entfernt werden mußte.

Die übrigen 54/204 (26,5%) Patienten hatten eine ausreichende Lungendurchblutung, die keine diesbezüglichen Maßnahmen erforderlich machte.

Bis zur Fontan Operation vergingen nach dem ersten palliativen Eingriff im Mittel noch 7,1 Jahre (min 0,3; max 23,5). Diejenigen Patienten, die eine Waterston oder Blalock-Taussig Anastomose erhalten hatten, warteten im Mittel 10,7 (min 4,1; max 16,4) bzw. 8,2 Jahre (min 0,5; max 23,5) auf die kreislaufftrennende Operation. Dagegen lagen bei einem zentralen aortopulmonalen Shunt im Mittel 4,4 Jahre (min 1,0; max 13,1) zwischen Palliation und Fontan Operation. War eine Reduzierung des pulmonalen Flusses durch ein Bändchen vorausgegangen, fand die Fontan Operation im Mittel 7,0 Jahre (min 0,3; max 18,8) später statt.

3.1.4 Nachbeobachtung, Letalität und Todesursachen

Bei 189/204 (92,6%) Patienten, die nach Fontan operiert worden waren, konnte der weitere Verlauf verfolgt werden. In 15/204 (7,4%) Fällen war keine Information zu postoperativen Ereignissen zu erhalten. Bei der letzten Nachuntersuchung waren 135/204 (66,2%) Patienten am Leben. Für diese 135 Überlebenden wurde das mediane Nachbeobachtungsintervall nach Fontan Operation mit 10,5 Jahren (min 0,1; max 23,0) errechnet. In 81,3% (110/135) der Fälle betrug der Abstand zur Operation mindestens 5 Jahre.

Tabelle III: Verlauf nach FO bei n=204 Patienten

	Anzahl n	% von Gesamt
Kein "follow-up" nach Fontan	15	7,3
Tod nach Fontan	54	26,5
Überleben nach Fontan	135	66,2
Gesamt	204	100

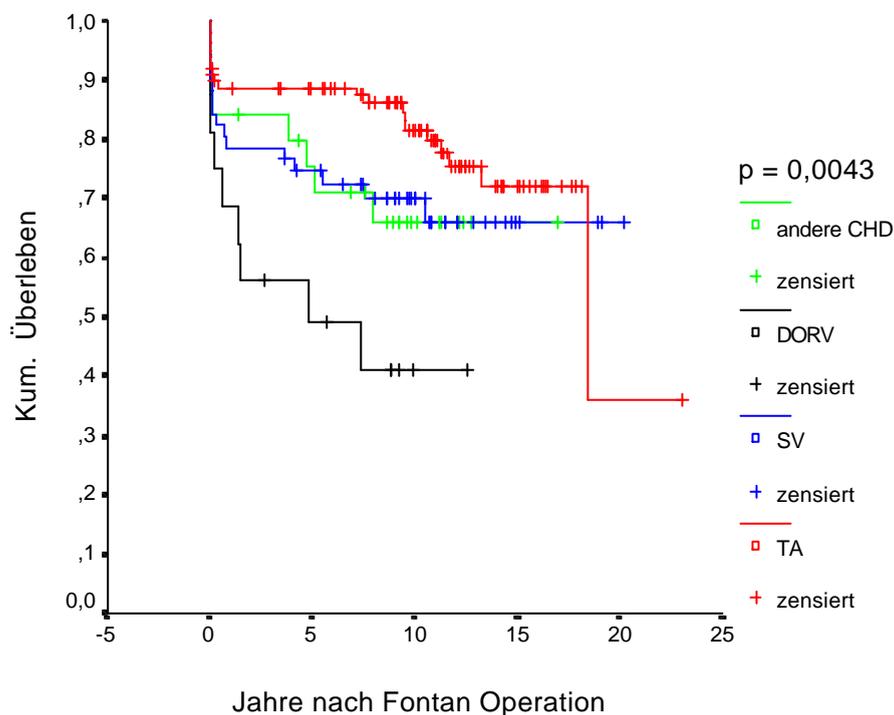
FO: Fontan Operation

Im Beobachtungsintervall waren insgesamt 54/204 Patienten verstorben, was einer Gesamtleletalität nach Fontan Operation von 26,5% entsprach. Die 10-Jahresüberlebensrate nach Kaplan-Meier lag bei 72,8%.

22/54 (40,7%) Todesfällen ereigneten sich bereits innerhalb der ersten 30 Tage nach der Kreislaufftrennung. Dies korrelierte mit einer Frühletalität nach Kaplan-Meier innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ von 11,6%. Im Durchschnitt verstarben die Patienten 3,4 Jahre nach Fontan Operation (min 0,0 (Exitus in tabula); max 18,5), das mediane Intervall betrug 0,3 Jahre.

Betrachtet man die kumulative Letalität nach Kaplan-Meier in Korrelation zu den verschiedenen Gruppen von Herzfehlern, so zeigte sich eine signifikante ($p=0,0043$, log rank Test) Zunahme mit dem Schweregrad der kardialen Fehlbildungen (siehe Graphik II). Nach 10 Jahren lag die Überlebenswahrscheinlichkeit in der Gruppe der Patienten mit Trikuspidalatresie bei 81,6% und mit singulärem Ventrikel bei 70%. In der Gruppe aller komplexen Herzfehler lag die Überlebensrate nach diesem Zeitraum bei 56,2%, wobei sie für die Patienten mit einem "double-outlet right ventricle" (DORV) bei 41% lag, während die anderen Patienten aus dieser Gruppe eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 65,9% hatten, die der der Patienten mit singulärem Ventrikel vergleichbar war.

Graphik II: Letalität in Abhängigkeit von der kardialen Anatomie



TA: Trikuspidalatresie $n=97$, SV: singulärer Ventrikel $n=51$, DORV: double-outlet right ventricle $n=16$, CHD: komplexe Herzfehler $n=25$. Überlebenskurven nach Kaplan-Meier. p -Wert mit log rank Test berechnet. Signifikanz wird angenommen wenn $p \leq 0,05$.

In 18/54 (33,3%) der Fälle wurde die Erlaubnis zu einer Autopsie gegeben, bei 1/18 Patienten handelte es sich lediglich um eine Herzsektion. Daher beruhte die Feststellung der Todesursache in den übrigen Fällen (36/54) auf klinischen Kriterien.

Die häufigste Todesursache (15/54, 27,8%) war die terminale Herzinsuffizienz mit Dilatation und massiver Hypertrophie der Systemkammer, sowie mit pulmonalen und systemischen Stauungszeichen. Bei 5/54 (9,3%) Patienten führten thromboembolische Komplikationen zum Tode. Zwei Patienten starben durch einen thrombotischen Verschluss der oberen Hohlvene. In drei Fällen führte eine Lungenembolie zum Tode. Bei einem dieser Patienten ließ sich als Emboliequelle ein Thrombus in der oberen Hohlvene nachweisen. Daneben traten auch tödlich verlaufende Blutungen (3/54, 5,6%) auf. Zweimal war die Todesursache eine Varizenblutung im Gastrointestinaltrakt, einmal eine Lungenblutung. Tödliche Tachyarrhythmien traten bei 4/54 (7,4%) Patienten auf. In 13/54 (24,1%) Fällen ließ sich die Todesursache nicht ermitteln, zumeist da die Patienten zu Hause verstorben waren. Eine Übersicht über die verschiedenen Todesursachen gibt Tabelle IV. Auf die in dieser Übersicht bereits aufgeführten PLE-Patienten im Vergleich zu Patienten, die kein PLE-Syndrom entwickelten, wird in Kapitel 3.2.4 eingegangen.

Tabelle IV: Todesursachen bei PLE-(n=30) vs. Non-PLE-Patienten (n=174)

Todesursache	Gesamt 54/204	PLE-Gruppe 11/30	Non-PLE-Gruppe 43/174	p-Wert
Terminale Herzinsuffizienz	15 (27,8%)	4 (36,4%)	11 (25,6%)	0,475
Thromboembolische Ereignisse	5 (9,3%)	3 (27,3%)	2 (4,6%)	0,052
Tachyarrhythmien	4 (7,4%)	1 (9,1%)	3 (7,0%)	1,0
Blutungen	3 (5,6%)	-	3 (7,0%)	-
Pneumonie	3 (5,6%)	-	3 (7,0%)	-
Multiorganversagen	3 (5,6%)	1 (9,1%)	2 (4,6%)	0,502
Myokardinfarkt	2 (3,7%)	-	2 (4,6%)	-
Perikardfibrose	1 (1,9%)	-	1 (2,3%)	-
nach Herztransplantation	1 (1,9%)	-	1 (2,3%)	-
andere	4 (7,4%)	-	4 (9,3%)	-
unbekannt	13 (24,1%)	2 (18,2%)	11 (25,6%)	1,0
gesamt	54 (100%)	11 (100%)	43 (100%)	-

p-Werte mit Fisher Exakt Test berechnet, Signifikanz wird angenommen, wenn $p \leq 0,05$.

3.2 Studiengruppe mit PLE

3.2.1 Operationsverfahren und Operationsalter

Bei 30/204 (14,7%) Patienten, 15 Jungen und 15 Mädchen, wurde im Mittel 4,0 Jahre (min 0,15; max 11,9) nach der Fontan Operation ein enterales Eiweißverlustsyndrom (PLE), entsprechend der im Kapitel "Material und Methode" beschriebenen Kriterien, diagnostiziert. Der mediane Abstand zur Operation lag bei 3,3 Jahren.

Das kumulative Risiko der überlebenden Fontan Patienten ein PLE-Syndrom zu entwickeln betrug 5 Jahre nach der Operation 11,6% und 10 Jahre danach 20,4% (nach Kaplan-Meier).

Zum Zeitpunkt der Fontan Operation waren die PLE-Patienten zwischen 1,8 und 20,0 Jahre alt (median: 8,5). 66,7% (20/30) der Patienten erhielten eine Verbindung

zwischen dem rechten Atrium und der Pulmonalarterie. Bei 30 % (9/30) wurde der systemvenöse Vorhof mit der rechtsventrikulären Auslaßkammer bei zugrunde liegender Trikuspidalatresie anastomosiert. Einmal (3,3%) wurde eine totale cavopulmonale Anastomose (TCPC) angelegt (siehe Tabelle V). In 5/30 (16,7%) Fällen wurden im Bereich der Fontan Anastomose Klappen eingesetzt. Knapp die Hälfte der Klappen (2/5) wurde zwischen dem rechten Vorhof und dem rechten Ventrikel implantiert, die andere Hälfte (3/5) als klappentragende Verbindung vom systemvenösen Atrium zur Pulmonalarterie. 4/30 Patienten (13,3%) mit subaortaler Stenose und rechtsatrialer-pulmonalarterieller Konnektion benötigten zusätzlich eine Damus-Stansel-Kaye Anastomose (DSK).

Tabelle V: OP-Alter und OP-Typ bei PLE-(n=30) vs. Non-PLE-Patienten (n=174)

	<i>PLE-Gruppe</i> N = 30	<i>Non-PLE-Gruppe</i> N = 174	<i>p-Wert</i>	<i>Gesamtgruppe</i> N = 204
medianes OP-Alter (J)	8,5	6,6	0,152 ¹	6,7
(min-max)	(1,8-20,0)	(0,3-30,7)		(0,3-30,7)
Art der Fontan Modifikation				
RA-RV	9 (30%)	66 (37,9%)	0,539 ²	75 (36,8%)
RA-PA	20 (66,7%)	101 (58,0%)	0,426 ²	121 (59,3%)
TCPC	1 (3,3%)	5 (2,9%)	1,0 ²	6 (2,9%)
andere Modifikation	0 (0%)	2 (1,1%)	1,0 ²	2 (1,0%)
mit Klappe	5 (16,7%)	23 (13,2%)	0,573 ²	28 (13,7%)
mit DSK	4 (13,3%)	10 (5,7%)	0,131 ²	14 (6,9%)

RA: rechtes Atrium, RV: rechter Ventrikel, TCPC: totale cavopulmonale Anastomose, DSK: Damus-Stansel-Kaye Anastomose. pWerte mit Wilcoxon Test berechnet¹, pWerte mit Fisher Exakt Test berechnet². Signifikanz wird angenommen, wenn $p \leq 0,05$.

3.2.2 Herz- und Gefäßfehlbildungen

In der PLE-Gruppe waren die Malformationen aus den drei Hauptgruppen nahezu gleich verteilt. 11/30 (36,7%) Patienten hatten eine Trikuspidalatresie, im Gegensatz zu 94/174 (54%) Patienten mit diesem Herzfehler, die kein PLE-Syndrom entwickelten. Diese geringere Häufigkeit war nicht statistisch signifikant ($p=0,113$, Fisher Exakt Test). Bei den PLE-Patienten waren in 26,7% (8/30) die großen Gefäße normal konnektiert (Typ I). Bei den übrigen 10% (3/30) bestand eine Transposition der großen Arterien (Typ II).

Ein singulärer Ventrikel wurde bei 11/30 (36,7%) PLE-Patienten diagnostiziert und bei 44/174 (25,3%) Patienten ohne PLE-Syndrom ($p=0,264$, Fisher Exakt Test). In beiden Gruppen war die linksventrikuläre Form (DILV) der häufigste Subtyp des singulären Ventrikels. Diese Variante hatten 19,5% (34/174) der Patienten ohne PLE und 30,0% (9/30) der PLE-Patienten ($p=0,226$, Fisher Exakt Test). Morphologisch rechte, singuläre Ventrikel kamen in der PLE-Gruppe nicht vor. Die übrigen 6,7% (2/30) der PLE-Patienten hatten einen funktionell singulären Ventrikel mit unbestimmter Morphologie, in der Non-PLE-Gruppe waren es 2,3% (4/174).

Tabelle VI: Herzfehler bei PLE-(n=30) vs. Non-PLE-Patienten (n=174)

	<i>PLE-Gruppe</i>	<i>Non-PLE-Gruppe</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Gesamtgruppe</i>
TA	11 (36,7%)	94 (54,0%)	0,113	105 (51,4%)
→ TA I	8 (26,7%)	79 (45,4%)	0,072	87 (42,6%)
→ TA II	3 (10%)	15 (8,6%)	0,773	18 (8,8%)
SV	11 (36,7%)	44 (25,3%)	0,264	55 (26,9%)
→ DILV	9 (30%)	34 (19,5%)	0,226	43 (21,1%)
→ DIRV	0 (0%)	6 (3,4%)	0,595	6 (2,9%)
→ DISV	2 (6,7%)	4 (2,3%)	0,215	6 (2,9%)
CHD	8 (26,6%)	36 (20,7%)	0,475	44 (21,5%)
→ DORV	3 (10,0%)	14 (8,0%)	0,721	17 (8,3%)
→ andere CHD	5 (16,6)	22 (12,7%)	0,561	27 (13,2%)
Gesamt	30 (100%)	174 (100%)		204 (100%)
UVH mit morpholog. LV	12 (40%)	50 (28,7%)	0,282	62 (30,4%)
UVH mit morpholog. RV	5 (16,7%)	22 (12,6%)	0,561	27 (13,2%)

TA: Trikuspidalatresie, SV: Singulärer Ventrikel, DILV: double-inlet left ventricle, DIRV: double-inlet right ventricle, DISV: double-inlet ventricle unbestimmter Morphologie, CHD: komplexer Herzfehler, DORV: double-outlet right ventricle, UVH: univentrikuläres Herz, RV: rechter Ventrikel, LV: linker Ventrikel. p-Werte mit Fisher Exakt Test berechnet. Signifikanz wird angenommen, wenn $p \leq 0,05$.

Ein etwa gleich großer Anteil der PLE-Patienten (26,6%), wie der Patienten ohne PLE (20,7%), hatte einen komplexen Herz- und Gefäßfehler. Die häufigste Fehlbildung in dieser Untergruppe war in beiden Kollektiven (8,0% versus 10%, $p=0,712$, Fisher Exakt Test) der "double-outlet right ventricle" (DORV). Bei den 3 PLE-Patienten wurde diese Fehlbildung durch eine stenotische oder atretische linke AV-Klappe in Kombination mit einer hypoplastischen linken Kammer kompliziert. Außerdem hatte einer dieser Patienten eine partielle Lungenvenenfehlmündung. Die übrigen 5/30 (16,6%) PLE-Patienten hatten andere komplexe Herz- und Gefäßfehler, wie eine Mitralatresie mit linksventrikulärer Hypoplasie (2/30), einen kompletten atrioventrikulären Septumdefekt mit kleinem rechten Ventrikel (1/30), eine hochgradige Trikuspidalstenose mit hypoplastischer rechter Kammer (1/30) und eine Ebstein'sche Anomalie (1/30). Auch für die Herz- und Gefäßfehler aus den beiden letztgenannten Hauptgruppen zeigte sich keine signifikante Häufung in der PLE-Gruppe.

Betrachtet man alle Patienten, bei denen funktionell nur ein Ventrikel (UVH) zur Verfügung steht, so zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für eine rechts- (5/30 vs. 22/174, $p=0,561$, Fisher Exakt Test) oder linksventrikuläre (12/30 vs. 50/174, $p=0,282$, Fisher Exakt Test) Morphologie.

Von den 8/204 (3,9%) Patienten mit einer Heterotaxie aus der Gesamtgruppe zeigten 5/8 im postoperativen Verlauf die Zeichen eines PLE-Syndroms ($p=0,002$, Fisher Exakt Test). In 3/5 Fällen war das Heterotaxie Syndrom mit einer Polysplenie und in 2/5 Fällen mit einer Asplenie assoziiert. Je 3/5 Patienten hatten eine links persistierende obere Hohlvene, eine Azygoskontinuität bzw. eine gemeinsame AV-Klappe. Eine totale Lungenvenenfehlmündung in die obere Hohlvene war in 1/5 Fällen Teil des Heterotaxie Syndroms.

3.2.3 Palliativeingriffe vor Fontan Operation

In der PLE-Gruppe wurden 23/30 (76,7%) Patienten vor der Kreislauftrennung palliativ operiert, im Vergleich zu 127/174 (73,0%) Patienten ohne PLE ($p=0,824$, Fisher Exakt Test). In einigen Fällen gab es zwei oder drei Eingriffe. Im Mittel verstrichen in der PLE-Gruppe 7,9 Jahre (min 1,6; max 15,1) bis zur anschließenden Operation nach Fontan, bei den Non-PLE-Patienten waren es 6,9 Jahre (min 0,3; max 23,5) ($p=0,372$, Wilcoxon). Die Art der Palliation und das Operationsalter zeigt Tabelle VII. Patienten mit kombinierten Palliativoperationen werden jeweils unter den verschiedenen Einzeleingriffen genannt.

Tabelle VII: Palliativeingriffe FO bei n=30 PLE-Patienten

	Palliation 1	Palliation2	Palliation3
Anzahl (absolut / % von n=30)	23 / 76,7%	8 / 26,7%	1 / 3,3%
Mittleres OP-Alter (Jahre \pm SD)	1,4 \pm 1,7	4,4 \pm 3,0	8,4
Art der Palliation:			
PAB	12	1	-
PAB-Erneuerung	-	1	-
BTA	4	3	-
BTA-Ligatur	-	1	-
Zentraler aortopulmonaler Shunt	3	2	-
Erweiterung der Pulmonalklappe	3	-	1
Erweiterung der Mitralklappe	1	-	-
ASD-Erweiterung	5	2	-
VSD-Erweiterung	1	-	-
PDA-Ligatur	1	-	-
CoA-Resektion	2	-	-

FO: Fontan Operation, PAB: Pulmonalarterienbanding, BTA: Blalock-Taussig Shunt, ASD: Vorhofseptumdefekt, VSD: Ventrikelseptumdefekt, PDA: persistierender Ductus arteriosus Botalli, CoA: Aortenisthmusstenose.

Etwa gleich viele PLE-Patienten hatten ursprünglich eine Verbesserung der pulmonalen Perfusion (11/30, 36,7%) oder eine Reduktion des pulmonalen Blutflusses (12/30, 40%) benötigt. In 7/30 (23,3%) Fällen war die Durchblutung der Lunge als ausreichend eingeschätzt worden.

Bei 8/11 (72,7%) Patienten wurde die Lungendurchblutung durch Anlage von Shunts zwischen der Aorta bzw. den Systemarterien und der Pulmonalarterie verbessert. Insgesamt wurden 12 Eingriffe zur Shunt-Anlage durchgeführt. Bei 7/12 (58,3%) Eingriffen wurde eine Blalock-Taussig Anastomose und bei 5/7 (41,7%) ein zentraler aortopulmonaler Prothesen-Shunt angelegt. Eine Waterston Anastomose fand keine Anwendung. Bei 3/11 (27,3%) wurde eine adäquate Lungenperfusion durch die operative Erweiterung stenotischer Pulmonalklappen oder eines restriktiven VSD erreicht. Im Vergleich zu den Patienten ohne PLE waren bei den PLE-Patienten Herz- und Gefäßfehler mit zu geringer pulmonaler Perfusion etwas seltener (36,7%, 11/30 vs. 48,8%, 85/174, $p=0,240$, Fisher Exakt Test). Außerdem schien der

Schweregrad der Obstruktion geringer zu sein, da nur 26,7% (8/30) der PLE-Patienten einen Shunt benötigten im Vergleich zu 41,9% (73/174) in der Non-PLE-Gruppe ($p=0,157$, Fisher Exakt Test). Während Operationen zur Anlage einer Blalock-Taussig Anastomose in beiden Gruppen gleich häufig waren (58,3%, 7/12 vs. 58,6%, 65/111, $p=1,0$, Fisher Exakt Test), wurde ein zentraler aortopulmonaler Shunt bei den PLE-Patienten etwas häufiger angelegt (41,7%, 5/12 vs. 30,6%, 34/111, $p=0,508$, Fisher Exakt Test). Das Intervall zwischen der ersten Shunt-Anlage und der Fontan Operation war in der PLE-Gruppe länger: nach Blalock-Taussig Verbindung durchschnittlich 10,2 Jahre (min 2,9; max 14,0) versus 8,1 Jahre (min 0,5; max 23,5) in der Gruppe ohne PLE ($p=0,465$, Wilcoxon) und nach zentralem aortopulmonalem Shunt 6,8 Jahre (min 1,8; max 13,1) versus 4,3 Jahre (min 1,7; max 7,9) ($p=0,571$, Wilcoxon).

Der geringeren Häufigkeit von Shuntoperationen stand eine deutlich größere Anzahl von pulmonalarteriellen Bändchen gegenüber. In der PLE-Gruppe wurde in 40% (12/30) eine Banding Operation zur Drosselung der Lungendurchblutung durchgeführt, gegenüber 24,1% (42/174) in der Non-PLE-Gruppe ($p=0,077$, Fisher Exakt Test). In einem Fall mußte das Bändchen in einem zweiten Eingriff enger gezogen werden. Die PLE-Patienten hatten bei Banding der Pulmonalarterie mit 1,5 Jahren (min 0,02; max 5,4) ein signifikant ($p=0,04$, Wilcoxon) höheres mittleres OP-Alter als die Non-PLE-Gruppe mit 0,5 Jahren (min 0,02; max 8,7). Nach der Anlage des Pulmonalis-Bändchens vergingen in der PLE-Gruppe im Mittel noch 9,0 Jahre (min 3,3; max 15,1) bis zur kreislaufftrennenden Operation, während der Zeitraum bei den Patienten ohne PLE mit 6,5 Jahren (min 0,3; max 18,8) kürzer war ($p=0,07$, Wilcoxon).

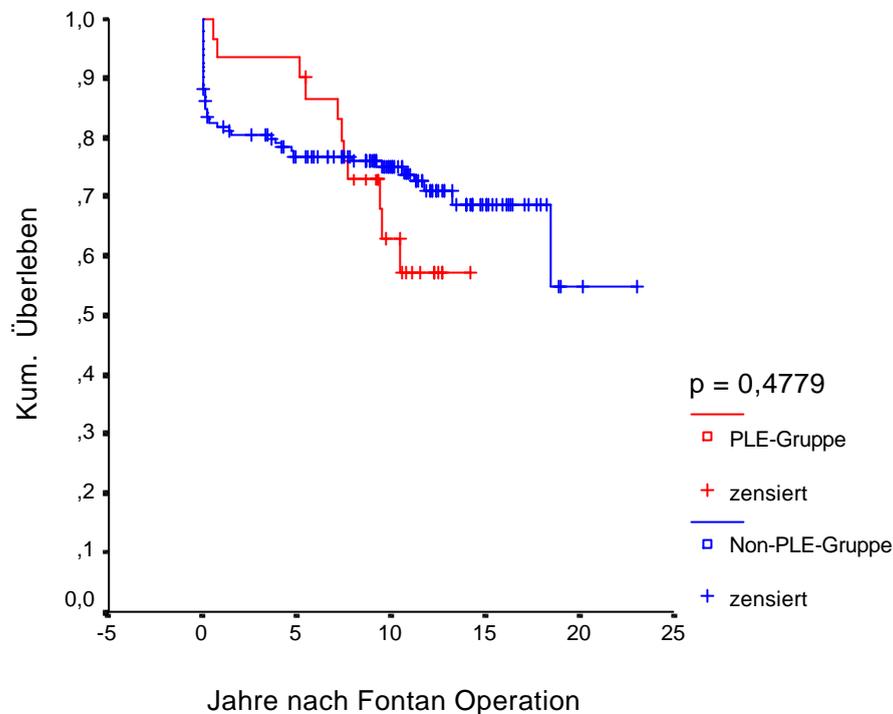
3.2.4 Nachbeobachtung, Letalität und Todesursachen

Alle 30 PLE-Patienten konnten bis zu ihrem Tod oder dem Ende des Beobachtungszeitraums im Juli 1999 verfolgt werden. Zu diesem Zeitpunkt waren 19/30 (63,3%) am Leben. Bei allen Überlebenden lag die Fontan Operation mehr als 5 Jahre zurück. Der mediane Abstand betrug 10,6 Jahre (min 5,4; max 14,6). Das Alter der Patienten bei der letzten Nachuntersuchung war im Mittel 19,1 Jahre (min 13,4; max 25,4).

Im gleichen Zeitraum sind 11/30 (36,7%) PLE-Patienten verstorben. Damit lag die Gesamtletalität etwas höher als bei den Patienten ohne PLE mit 43/174 (24,7%) ($p=0,183$, Fisher Exakt Test). Während die 10-Jahresüberlebensrate nach Fontan Operation in der PLE-Gruppe mit 63% deutlich unter der der Patienten ohne PLE-Syndrom mit 75,2% lag, zeigte sich ein umgekehrtes Bild 5 Jahre postoperativ. Hier lebten in der PLE-Gruppe noch 93,3% der Patienten versus 77,0% in der Non-PLE-Gruppe (siehe Graphik III). Die unterschiedlichen Verläufe der Überlebenskurven waren nicht signifikant ($p=0,478$, log rank Test). In dieser Studie spielte das PLE-Syndrom für die Frühletalität innerhalb der ersten, postoperativen 30 Tage von 11,6% keine Rolle, d.h. es verstarb kein Patient dieser Untergruppe. Vielmehr war der Zeitabstand zur Operation mit durchschnittlich 6,5 Jahren (min 0,5; max 10,5) mehr als doppelt so groß wie in der Gruppe ohne PLE mit 2,5 Jahren (min 0,0 (Exitus in tabula); max 18,5). Noch deutlicher wurde der Unterschied beim Vergleich des medianen Intervalls (7,4 Jahre vs. 0,1 Jahre) zwischen Fontan Operation und Tod: Diese Unterschiede waren statistisch signifikant ($p=0,001$, Wilcoxon). Das kumulative

Risiko nach Kaplan-Meier für PLE-Patienten 5 Jahre nach Erstdiagnose zu versterben berechnete sich mit 33,3%, nach 10 Jahren lag es bei 36,7%.

Graphik III: Letalität in PLE-(n=30) vs. Non-PLE-Gruppe (n=174)



Überlebenskurven nach Kaplan-Meier. p-Wert mit log rank Test berechnet. Signifikanz wird angenommen wenn $p \leq 0,05$.

Der Anteil der obduzierten Patienten war in der PLE-Gruppe (3/11, 27,3%) annähernd gleich groß wie in der Non-PLE-Gruppe (15/43, 34,9%). Auch in Bezug auf die häufigste Todesursache, die terminale Herzinsuffizienz, bestanden keine signifikanten Unterschiede (4/30, 36,4% vs. 11/174, 25,6%, $p=0,475$, Fisher Exakt Test). Auffällig war allerdings die nur knapp nicht signifikant höhere Inzidenz der Todesfälle durch thromboembolische Ereignisse bei den PLE-Patienten (3/30 27,3% vs. 2/174, 4,6%, $p=0,052$, Fisher Exakt Test) (siehe Kap.3.1.4, Tabelle IV).

3.3 Vergleich der PLE-Patienten mit einer Kontrollgruppe

3.3.1 Beschreibung der Kontrollgruppe ohne PLE

Im Vergleich der PLE-Patienten mit der Gruppe der Patienten, die kein PLE-Syndrom entwickelten, zeigten sich als wesentliche Unterschiede komplexere anatomische Verhältnisse, die wiederum unterschiedliche Arten der Fontan Modifikation bedingten. Außerdem gab es Unterschiede hinsichtlich der palliativen Maßnahmen, sowie des Operationsalters und der zeitlichen Abstände zwischen Palliation und Fontan Operation. Um neben diesen Faktoren weitere mögliche Einflußgrößen für die Entwicklung von PLE zu erkennen, wurde eine elektive Kontrollgruppe von 60 Patienten gebildet. Sie sollte hinsichtlich der kardialen Anatomie, der verwendeten Palliativoperationen und der Fontan Modifikation der PLE-Gruppe möglichst

vergleichbar sein. Außerdem wurde auf eine ähnliche Alters- und Geschlechtsverteilung geachtet. Die Kontrollpatienten wurden entsprechend der genannten Kriterien aus den 159 Patienten nach Fontan Operation ausgewählt, bei denen bis zu ihrem Tod oder in einem medianen postoperativen Beobachtungszeitraum von 10,5 Jahren (min 0,1, max 23,0) keine Anzeichen eines enteralen Eiweißverlustes (PLE) festgestellt wurden. Ausgeschlossen wurden 15 (8,6%) von den rechnerisch 174 Patienten ohne PLE, weil in diesen Fällen keinerlei Information zur weiteren Entwicklung nach Fontan Operation vorlag.

Die beabsichtigte Vergleichbarkeit der ausgewählten 60 Kontrollpatienten (32 Jungen und 28 Mädchen) mit der Studiengruppe war hinsichtlich der anatomischen Verhältnisse gegeben (siehe Tabelle VIII):

Tabelle VIII: Herzfehler bei PLE-(n=30) und Kontrollgruppe (n=60)

<i>Anatomie</i>	<i>PLE-Gruppe</i>	<i>Kontrollgruppe</i>
	<i>N = 30</i>	<i>N = 60</i>
TA I b	6 (20%)	12 (20%)
TA I c	2 (6,7%)	4 (6,7%)
TA II b	2 (6,7%)	4 (6,7%)
TA II c	1 (3,3%)	2 (3,3%)
DILV	9 (30%)	18 (30%)
DIV	2 (6,7%)	4 (6,7%)
DORV	3 (10%)	5 (8,3%)
DOLV	0 (0%)	1 (1,7%)
andere CHD	5 (16,7%)	10 (16,7%)

TA I: Trikuspidalatresie ohne Transposition, TA II: Trikuspidalatresie mit Transposition, DILV: double-inlet left ventricle, DIV: double-inlet ventricle unbestimmter Morphologie, DORV: double-outlet right ventricle, DOLV double-outlet left ventricle, CHD: komplexe Herzfehler

Die Anzahl der Patienten in den drei anatomischen Hauptgruppen war für beide Kollektive identisch:

Eine Trikuspidalatresie hatten je 36,7% (11/30 bzw. 22/60) der Patienten aus beiden Gruppen, ebenso hatten je 36,7% (11/30 bzw. 22/60) einen singulären Ventrikel, wobei je 30% der Patienten eine linksventrikuläre Morphologie (9/30 bzw. 18/60) aufwiesen.

In der Gruppe der komplexen Herzfehler lag der Anteil der Patienten in beiden Gruppen bei 26,7% (8/30 bzw. 16/60). Je 10% der Patienten aus beiden Gruppen (3/30 bzw. 6/60) hatten einen Ventrikel mit doppeltem Auslaß in beide großen Arterien. Bei den 3/30 PLE-Patienten war dies der morphologisch rechte Ventrikel (DORV). In der Kontrollgruppe hatten 5/60 ebenfalls einen DORV und 1/60 eine linksventrikuläre Morphologie (DOLV). Die verbliebenen 16,7% (5/30) der PLE-Patienten mit einem anderen komplexen Herzfehler sind bereits in Kapitel 3.2.2 näher beschrieben. Die übrigen 10/60 Patienten (16,7%) aus der Kontrollgruppe hatten sechsmal einen hypoplastischen rechten Ventrikel, der in drei Fällen mit stenotischen AV-Klappen und einmal mit einer atretischen Pulmonalklappe assoziiert war, zweimal eine Mitralatresie bzw. hochgradige -stenose mit kleiner linker Kammer, einmal einen kompletten atrioventrikulären Septumdefekt mit unbalancierten Ventrikeln und einmal einen nicht näher beschriebenen komplexen Herzfehler.

Neben der anatomisch vergleichbaren Ausgangssituation, waren die angewandten Arten der Fontan Modifikation in beiden Gruppen ähnlich (siehe Tabelle IX).

Tabelle IX: OP-Alter und OP-Typ bei PLE-(n=30) vs. Kontrollgruppe (n=60)

	<i>PLE-Gruppe</i> N = 30	<i>Kontroll-Gruppe</i> N = 60	<i>p-Wert</i>
Medianes OP-Alter (min-max)	8,5J (1,8-20,0)	7,2J (1,4-30,7)	0,373 ¹
Art der Fontan Modifikation			
RA-RV	9 (30%)	15 (25,0%)	0,622 ²
RA-PA	20 (66,7%)	42 (70,0%)	0,811 ²
TCPC	1 (3,3%)	2 (3,3%)	1,0 ²
andere Modifikation	0 (0%)	1 (1,7%)	1,0 ²
mit Klappe	5 (16,7%)	9 (15%)	1,0 ²
mit DSK	4 (13,3%)	6 (10%)	0,726 ²

RA: rechtes Atrium, RV: rechter Ventrikel, TCPC: totale cavopulmonale Anastomose, DSK: Damus-Stansel-Kaye Anastomose, pWerte mit Wilcoxon Test berechnet ¹, p-Werte mit Fisher Exakt Test berechnet ². Signifikanz wird angenommen, wenn $p \leq 0,05$.

Ein Kontrollpatient erhielt eine auf Grund der fehlenden Krankenakten nicht näher bekannte Fontan Variante. Die Gruppe der PLE-Patienten war bei der Operation in der Tendenz älter (8,5 vs. 7,2 Jahre, $p=0,373$, Wilcoxon) als die Kontrollgruppe. Klappentragende Verbindungen in der Fontan Zirkulation waren in beiden Gruppen gleich häufig ($p=1,0$, Fisher Exakt Test). 3/30 Patienten aus der PLE-Gruppe und 7/60 Kontrollpatienten hatten eine Klappe in der Anastomose vom rechten Vorhof zur Pulmonalarterie. Bei 2/30 bzw. 2/60 Patienten wurde die Klappe zwischen dem rechten Atrium und der rechtsventrikulären Auslaßkammer eingesetzt. Eine zusätzliche Damus-Stansel-Kaye Anastomose wurde in der PLE-Gruppe (4/30) geringfügig häufiger ($p=0,726$, Fisher Exakt Test) als bei den Kontrollpatienten (6/60) angelegt.

Der Anteil der Kontrollpatienten, bei denen vor der Fontan Operation ein Palliativeingriff durchgeführt worden war, lag bei 48/60 (80%). Bei 21,7% wurde eine zweite Palliativoperation und bei 3,3% eine Dritte durchgeführt.

Eine ausreichende Lungendurchblutung ohne Indikation zu einem Palliativeingriff lag bei 12/60 (20%) Kontrollpatienten versus 7/30 (23,3%) PLE-Patienten vor (siehe Tabelle X).

Die Unterschiede hinsichtlich der Art der Palliation, einerseits operative Maßnahmen zur Verbesserung der Lungendurchblutung, andererseits Banding Operationen der Pulmonalarterie (PAB) zur Minderung der Lungenperfusion, waren zwischen den PLE- und den Kontrollpatienten gering (siehe Tabelle X). Die Verbesserung der Lungendurchblutung wurde auch bei den Kontrollpatienten in erster Linie durch die Anlage von Shunts zwischen den Systemarterien und den Pulmonalarterien gewährleistet. Am häufigsten fand die Blalock-Taussig Anastomose (10/60, 38,5%) Verwendung, gefolgt von zentralen aortopulmonalen Prothesen-Shunts (7/60, 26,9%) und der Waterston Anastomose (4/60, 15,4%). Wie schon in der PLE-Gruppe genügte bei einem kleinen Teil der Patienten (5/60, 19,2%) die Erweiterung einer stenotischen Pulmonalklappe bzw. einer engen subpulmonalen Auslaßkammer oder eine Atriöseptektomie um eine ausreichende Lungenperfusion zu gewährleisten.

Tabelle X: Palliation und OP-Alter bei PLE-(n=30) vs. Kontrollgruppe (n=60)

	<i>PLE-Gruppe</i> <i>N = 30</i>	<i>Kontroll-Gruppe</i> <i>N = 60</i>	<i>p-Wert</i>
Mittleres Alter u. SD bei Pall. 1	1,4 ± 1,7	1,5 ± 2,9	0,236 ¹
Mittleres Alter u. SD bei Pall. 2	4,4 ± 3,0	4,2 ± 5,0	0,346 ¹
Mittleres Alter u. SD bei Pall. 3	8,4 ± 0,0	6,1 ± 0,7	0,221 ¹
Lungenperfusion verbessernde Maßnahmen:	11 (36,7%)	26 (43,3%)	0,651²
BTA	4 (36,4%)	10 (38,5%)	
AP-Shunt	4 (36,4%)	7 (26,9%)	
Waterston Anastomose	0 (0%)	4 (15,4%)	
andere	3 (27,3%)	5 (19,2%)	
Lungenperfusion vermindernde Maßnahmen:	12 (40,0%)	22 (36,7%)	0,820²
PAB			
Lungenperfusion ohne palliative Maßnahmen ausreichend	7 (23,3%)	12 (20%)	0,786²

Pall: Palliation, SD: Standardabweichung, BTA: Blalock-Taussig Anastomose, AP-Shunt: aortopulmonale Prothesen Shunt, PAB: Pulmonalarterienbanding. p-Werte mit Wilcoxon Test berechnet¹, p-Werte mit Fisher Exakt Test berechnet². Signifikanz wird angenommen, wenn $p \leq 0,05$.

Im Mittel wurde die Fontan Operation bei den Kontrollpatienten 7,2 Jahre (min 0,5; max 22,4) nach der ersten Palliation durchgeführt. Dieser Abstand war nicht signifikant ($p=0,531$, Wilcoxon) kürzer als in der PLE-Gruppe mit 7,9 Jahren (min 1,6; max 15,1). Auch für die verschiedenen Arten der Palliativeingriffe gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Zeit, die bis zur Fontan Operation verging. (siehe Tabelle XI). Allenfalls für die Banding Operationen zeigt sich eine Tendenz in der PLE-Gruppe etwas länger zu warten (9,0 vs. 6,9 Jahre, $p=0,160$, Wilcoxon). Die PLE-Patienten waren außerdem zum Zeitpunkt des Bandings etwas älter (1,5 vs. 0,7 Jahre, $p=0,135$, Wilcoxon) als die Kontrollpatienten.

Tabelle XI: Intervall 1. Palliation – FO bei PLE-(n=30) vs. Kontrollgruppe (n=60)

	<i>PLE-Gruppe</i> <i>N = 30</i>	<i>Kontroll-Gruppe</i> <i>N = 60</i>	<i>Signifikanz</i>
gesamt	7,9 (1,6 – 15,1)	7,2 (0,5 – 22,4)	0,531
PAB	9,0 (3,3 – 15,1)	6,9 (2,1 – 18,8)	0,160
BTA	10,2 (2,9 – 14,0)	7,8 (2,0 – 17,6)	0,480
AP-Shunt	6,3 (1,8 – 13,1)	4,9 (1,7 – 7,9)	0,909
Waterston	-	11,5 (4,1 – 16,4)	

Angabe des mittleren Intervalls in Jahren sowie Minimum und Maximum in Jahren. FO: Fontan Operation. p-Werte mit Fisher Exakt Test berechnet. Signifikanz wird angenommen, wenn $p \leq 0,05$.

3.3.2 Symptomatik und Komplikationen nach Fontan Operation

Für alle 60 Kontrollpatienten lagen Informationen über den postoperativen Verlauf bis zum Tod bzw. dem Ende des Beobachtungszeitraumes im Juli 1999 vor. Im Studienzeitraum waren 10/60 (16,7%) Patienten verstorben. Die letzte Nachuntersuchung der 50/60 (83,3%) Überlebenden fand mit einem medianen Abstand von 11,2 Jahre (min 3,5; max 23,0) zur Fontan Operation statt. Die Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt ein mittleres Alter von 20,1 Jahren (min 9,5; max 33,8). Sowohl der Zeitraum des beobachteten, postoperativen Verlaufs der 19/30 überlebenden PLE-Patienten mit einem medianen Intervall nach Fontan Operation von 10,6 Jahre (min 5,4; max 14,6), als auch das mittlere Alter bei der letzten Nachuntersuchung von 19,1 Jahren (min 13,4; max 25,4) waren mit der Kontrollgruppe vergleichbar ($p=0,476$, bzw. $p=0,573$, Wilcoxon). Für die nun folgenden Vergleiche der beiden Gruppen miteinander bezieht sich die Anzahl der Patienten mit einer bestimmten Merkmalsausprägung immer auf die Gesamtheit aller Patienten der jeweiligen Gruppe, die Informationen zu dem untersuchten Merkmal haben. Patienten mit fehlenden Daten zum untersuchten Merkmal werden nicht berücksichtigt.

Die Somatogramme der beiden Gruppen waren in der Nachuntersuchung deutlich unterschiedlich (siehe Tabelle XII).

Tabelle XII: Körpergröße und -gewicht in PLE-(n=30) vs. Kontrollgruppe (n=60)

	PLE-Gruppe		Kontrollgruppe	
	N = 27	N = 28	N = 54	N = 55
Perzentile	Länge	Gewicht	Länge	Gewicht
größer 97.	27 (100%)	28 (100%)	54 (100%)	55 (100%)
≤ 97.	27 (100%)	28 (100%)	51 (94,4%)	53 (96,4%)
≤ 90.	26 (96,3%)	26 (93,0%)	48 (88,9%)	51 (92,7%)
≤ 75.	25 (92,6%)	24 (85,7%)	47 (87,0%)	44 (80,0%)
£ 50.	21 (77,8%)	21 (75,0%)	29 (53,7%)	33 (60,0%)
≤ 25.	18 (66,7%)	14 (50,0%)	19 (35,2%)	16 (29,1%)
≤ 10.	15 (55,6%)	13 (46,45)	11 (20,4%)	9 (16,4%)
≤ 3.	9 (33,3%)	12 (42,9%)	6 (11,1%)	6 (10,9%)
keine Angabe	3/30	2/30	6/60	5/60

Die Tabelle gibt die Anzahl (%) der Patienten auf oder unterhalb der jeweiligen Perzentile an. **Fett:** Der Bereich, in dem ca. 50% der Werte liegen sollten bzw. liegen.

Während bei den PLE-Patienten nur bei 6/27 (22,2%) eine Körperlänge auf oder oberhalb der 50. Perzentile nach Prader et al. gemessen wurde, lag die Körpergröße im Kontrollkollektiv signifikant ($p=0,016$, Fisher Exakt Test) häufiger (28/54, 51,9%) in diesem Meßbereich. Dagegen hatten wesentlich mehr (9/27, 33,3%) PLE-Patienten eine Körperlänge auf oder unterhalb der 3. Perzentile, was nur bei 6/54 (11,1%) der Kontrollpatienten beobachtet wurde ($p=0,031$, Fisher Exakt Test). Eine etwas andere Verteilung fand sich für das Körpergewicht. Es waren nicht signifikant ($p=0,573$, Fisher Exakt Test) weniger PLE-Patienten mit dem Gewicht auf oder oberhalb der 50. Perzentile als Kontrollpatienten (10/28, 35,7% vs. 23/55, 41,8%). Dagegen war

der Anteil der Patienten mit einem Gewicht auf oder unterhalb der 3. Perzentile in der PLE-Gruppe (12/28, 42,9%) signifikant ($p=0,002$, Fisher Exakt Test) größer als in der Kontrollgruppe (6/55, 10,9%).

Ein weiteres Problem im postoperativen Verlauf waren die zumeist durch den enteralen Eiweißverlust verursachten Symptome und Komplikationen, sowie die häufig auftretenden Herzrhythmusstörungen (siehe Tabelle XIII).

Tabelle XIII: Symptome nach FO in PLE-(n=30) vs. Kontrollgruppe (n=60)

<i>Symptome</i>	<i>PLE-Gruppe</i> <i>N = 30</i>	<i>Kontrollgruppe</i> <i>N = 59</i>	<i>p-Wert</i>
Ascites	28 (93,3%)	10 (16,9%)	< 0,0001
Hepatomegalie	25 (83,3%)	16 (27,1%)	< 0,0001
periphere Ödeme	23 (76,7%)	7 (11,9%)	< 0,0001
Ergüsse	17 (56,7%)	9 (15,3%)	< 0,0001
Infektanfälligkeit	10 (33,3%)	0 (0%)	< 0,0001
chronische Diarrhoe	7 (23,3%)	0 (0%)	< 0,0001
Zentrale Thromben	8/30 (26,7%)	11/60 (18,3%)	0,416
Rhythmusstörungen (gesamt)	26 (86,7%)	40 (67,8%)	0,073
Vorhofflattern/-flimmern	14 (46,7%)	17 (28,8%)	0,106
atriale Tachykardie	4 (13,3%)	12 (20,3%)	0,563
WPW-Syndrom	4 (13,3%)	4 (6,8%)	0,435
Bradykardie	3 (10,0%)	5 (8,5%)	1,0
Extrasystolen	1 (3,3%)	2 (3,4%)	1,0
keine Angabe	0/30	1/60	

Die Tabelle zeigt die Anzahl (%) der Patienten mit den jeweiligen Symptomen. FO: Fontan Operation. p-Werte mit Fisher Exakt Test berechnet. Signifikanz wird angenommen, wenn $p \leq 0,05$.

Während ihrer PLE-Erkrankung entwickelten 28/30 (93,3%) der Betroffenen Ascites, das damit das häufigste Symptom in der PLE-Gruppe war. Ergüsse in anderen Körperhöhlen wurden bei 17/30 (56,7%) PLE-Patienten diagnostiziert. Im Gegensatz dazu hatten 10/59 (16,9%) Patienten des Kontrollkollektivs Ascites und 9/59 (15,3%) sonstige Ergüsse. 25/30 (83,3%) PLE-Patienten zeigten eine Hepatomegalie. Die Leber war im Mittel 4,4 cm (min 2 cm; max 8 cm) unter dem rechten Rippenbogen palpabel. Mit 16/59 (27,1%) der Fälle wurde dieser Befund in der Kontrollgruppe seltener erhoben. Der mittlere Abstand zum Rippenbogen betrug 3,2 cm (min 1 cm; max 8 cm). Periphere Ödeme traten in der Studienpopulation bei 23/30 (76,7%) Fällen auf, während 7/59 (11,9%) Kontrollpatienten solche Beschwerden hatten. 7/30 (23,3%) PLE-Patienten zeigten chronisch rezidivierende Diarrhoen. Ein vermehrtes Auftreten von Infekten wurde bei 10/30 (33,3%) PLE-Patienten beobachtet. Beide Symptome traten in der Kontrollgruppe nicht auf.

Neben den genannten, stark auf einen enteralen Eiweißverlust hinweisenden Symptomen ($p<0,0001$, Fisher Exakt Test), waren Herzrhythmusstörungen eine häufige Komplikation nach Fontan Operationen (siehe Tabelle XIII). Die Prävalenz für Rhythmusstörungen insgesamt war in der PLE-Gruppe mit 26/30 (86,7%) Fällen in der Tendenz größer ($p=0,073$, Fisher Exakt Test) als in der Kontrollgruppe mit

40/59 (67,8%) Fällen. Mehrheitlich handelte es sich in beiden Gruppen um Tachyarrhythmien, wobei sie in der PLE-Gruppe etwas häufiger waren: 22/30 (73,3%) PLE-Patienten gegenüber 33/59 (55,9%) Kontrollpatienten ($p=0,166$, Fisher Exakt Test). 14/30 (46,7%) Patienten aus der PLE-Gruppe und 17/59 (28,8%) aus der Kontrollgruppe hatten ein oder mehrere Episoden mit Vorhofflattern bzw. Vorhofflimmern ($p=0,106$, Fisher Exakt Test). Eine Kardioversion war bei 7/30 (23,3%) Patienten aus dem PLE-Kollektiv und bei 10/59 (16,9%) aus der Kontrollgruppe notwendig ($p=0,569$, Fisher Exakt Test). Die restlichen tachykarden Störungen entfielen auf Vorhoftachykardien (4/30, 13,3% vs. 12/59, 20,3%, $p=0,563$, Fisher Exakt Test) und Patienten mit WPW-Syndrom. In beiden Gruppen gab es je vier Patienten mit bekanntem WPW-Syndrom (4/30, 13,3% vs. 4/59, 6,8%, $p=0,435$, Fisher Exakt Test), das bei 1/4 PLE-Patienten und 2/4 Kontrollpatienten mit Reentrytachykardien und Vorhofflattern manifest wurde. In 3/30 (10%) Fällen wurde in der Studiengruppe eine bradykarde Rhythmusstörung erkannt. Dies war bei 5/59 (8,5%) in der Kontrollpopulation der Fall ($p=1,0$, Fisher Exakt Test). Es wurde insgesamt viermal nach der Fontan Operation ein Schrittmacher implantiert. 3/4 Patienten hatten oder entwickelten ein PLE-Syndrom. Extrasystolen traten in der PLE-Gruppe in 1/30 Fällen und bei den Kontrollpatienten in 2/60 Fällen auf ($p=1,0$, Fisher Exakt Test).

Ein anderes Problem nach der Kreislauftrennung waren zentrale Thromben im Bereich der Fontan Zirkulation. Diese Komplikation trat in der PLE-Gruppe mit 8/30 (26,7%) Patienten etwas häufiger ($p=0,416$, Fisher Exakt Test) auf als im Kontrollkollektiv mit 11/60 (18,3%). Die überwiegende Mehrzahl aller Thromben (16/8+11 (84,2%)) war im Bereich der oberen Hohlvenen am Übergang zum rechten Vorhof oder zur rechten Pulmonalarterie lokalisiert. 3/8 PLE-Patienten mit dieser Komplikation verstarben an den Folgen der Thrombosierung. Zweimal wurde durch den Thrombus eine letal verlaufende Lungenembolie ausgelöst. 1/3 Patienten verstarb an dem nicht mehr lysierbaren Verschuß der Glenn Anastomose. In der Kontrollgruppe wurde kein Todesfall in diesem Zusammenhang dokumentiert.

3.3.3 Labor vor und nach Fontan Operation

Das mediane Intervall zwischen präoperativer Laborabnahme und Fontan Operation betrug in der PLE-Gruppe 12 Tage (min 0 Tage; max 1,3 Jahre) und in der Kontrollgruppe 7 Tage (min 1 Tag; max 3,3 Jahre). Daten für die PLE-Patienten lagen in 27/30 (90%) der Fälle vor, für das Kontrollkollektiv in 42/60 (70%).

Der Hämoglobingehalt des Blutes war in beiden Gruppen erhöht (im Mittel 19,3 g/dl vs. 18,8 g/dl, $p=0,328$; Wilcoxon). Das übrige Blutbild entsprach für beide Populationen dem Normbereich. Ebenso waren in beiden Gruppen die Transaminasen, die Nierenwerte und die Serumelektrolyte normal. Die präoperativen Eiweißwerte waren mit im Mittel 7,45 g/dl (min 5,4; max 9,0) versus 7,46 g/dl (min 5,8; max 9,0) nahezu identisch ($p=0,920$; Wilcoxon). Die relative Verteilung in der Proteinelektrophorese entsprach für beide Kollektive der Norm.

Im postoperativen Verlauf zeigten sich erwartungsgemäß zwischen den beiden Gruppen laborchemisch wichtige Unterschiede. Eine erste Dokumentation der Laborparameter erfolgte im Median 51 Tage (min 9 Tage; max 2,0 Jahre) nach der Kreislauftrennung bei 30/30 (100%) PLE-Patienten und 31 Tage (min 2 Tage; max 7,5 Jahre) danach bei 36/60 (60%) Kontrollpatienten. Der zweite Meßzeitpunkt sollte

möglichst spät im postoperativen Verlauf sein um Langzeitveränderungen aufzuzeigen und hatte einen medianen Zeitabstand zur Fontan Operation von 7,2 Jahren (min 0,2; max 11,6 Jahre) für die PLE-Gruppe und 10,8 Jahren (min 1,5; max 22,6 Jahre) für die Kontrollpopulation. Bei den Kontrollpatienten konnten in 48/60 (80%) der Fälle die Daten erhoben werden. Für das PLE-Kollektiv lag der Anteil bei 29/30 (96,7%). Alle Patienten aus dieser Gruppe zeigten zum Zeitpunkt der zweiten Laborabnahme Symptome eines enteralen Proteinverlustes.

Im Blutbild zeigte sich in beiden Subpopulationen nach der Fontan Operation eine Normalisierung des mittleren Hämoglobingehaltes. Für die Kontrollpatienten wurde er mit 15,7 mg/dl (min 11,6; max 22,8) gemessen. In der PLE-Gruppe lag der mittlere Wert bei 15,1 mg/dl (min 8,4; max 18,4). Beide Werte befanden sich im oberen Normbereich ($p=0,947$, Wilcoxon). Die Anzahl der Leukozyten und Thrombozyten war in beiden Gruppen normal. Auffällig war der signifikant ($p<0,0001$, Wilcoxon) niedrigere Lymphozytenanteil bei den PLE-Patienten, mit im Mittel 13,4% (min 6%; max 41%). In der Kontrollgruppe wurde in 22/60 (36,7%) Fällen ein Differentialblutbild dokumentiert. Der Mittelwert lag bei 26,6% (min 7%; max 50%). Dies entsprach dem unteren Normbereich. Von den 17/30 (56,7%) PLE-Patienten, bei denen ein Differentialblutbild vorlag, waren die Lymphozytenwerte in 1/17 (5,9%) Fällen im Normbereich. Bei den Kontrollpatienten waren es 12/22 (54,5%) Fällen. Dieser Unterschied war ebenfalls signifikant ($p=0,002$, Fisher Exakt Test).

Im Vergleich zur präoperativen Diagnostik waren in beiden Gruppen die Transaminasen innerhalb der ersten 30 bis 50 Tage postoperativ angestiegen. Besonders deutlich zeigte sich dies für die Kontrollgruppe mit einem Anstieg der GOT und GPT von im Mittel 17,6 U/l und 20,3 U/l auf 55,9 U/l und 56,6 U/l. Auch die GGT war mit im Mittel 43,7 U/l deutlich erhöht. Dieser Trend war in der PLE-Gruppe nicht so stark ausgeprägt. Hier stieg die GOT von im Mittel 18,7 U/l auf 20,7 U/l und die GPT von 17,9 U/l auf 24,8 U/l. Die GGT war mit im Mittel 45,6 U/l dem Kontrollkollektiv vergleichbar. Im langfristigen Verlauf normalisierten sich in beiden Gruppen GOT und GPT weitestgehend wieder und lagen im oberen Bereich der Norm. Im Gegensatz dazu stiegen die GGT-Werte weiter an. Diese betragen für die Kontrollpatienten im Mittel 53,0 U/l und für die PLE-Patienten 120 U/l ($p=0,651$, Wilcoxon).

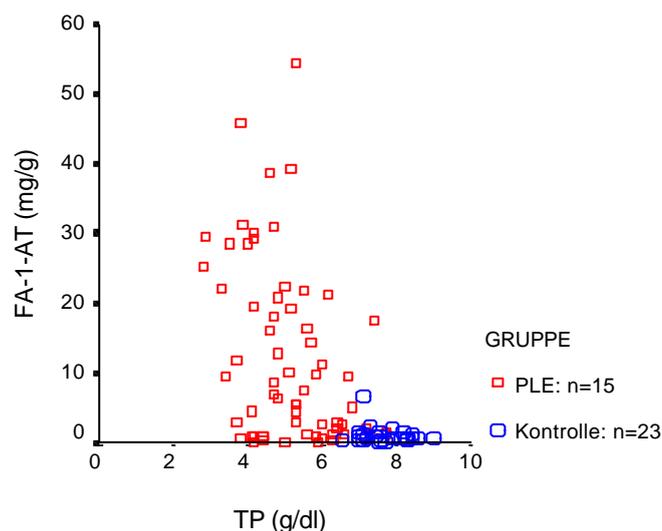
Eine weitere Komplikation in der PLE-Population waren die Hypokalziämien. Der mittlere Wert für das Serumkalzium lag bei diesen Patienten bei 2,0 mmol/l (min 1,5; max 2,3). 14/25 (56%) untersuchten PLE-Patienten wiesen eine Hypokalziämie von $\leq 2,0$ mmol/l auf. In der Kontrollgruppe wurde in keinem untersuchten Fall (0/36) ein zu niedriges Kalzium gemessen ($p<0,0001$, Fisher Exakt Test). Der Mittelwert lag bei 2,5 mmol/l (min 2,1; max 7,2) ($p<0,0001$, Wilcoxon). Die übrigen Serumelektrolyte; Natrium, Kalium und Chlorid waren im Mittel für beide Gruppen im Normbereich. Eine Hyponatriämie unter 130 mmol/l trat lediglich bei 3/26 (11,5%) PLE-Patienten (126-129 mmol/l) und bei 1/43 (2,3%) Kontrollpatienten (125 mmol/l) auf ($p=0,147$; Fisher Exakt Test).

Weitere Auffälligkeiten ergaben sich für das Cholesterin und die Triglyceride. In der Kontrollgruppe lagen für 21 bzw. 23/60 Patienten diesbezüglich Angaben vor. Bei den PLE-Patienten waren es je 18/30. Von den dokumentierten Fällen in der Kontrollgruppe hatten 2/21 (9,5%) erhöhte Werte für Serumcholesterin (>200 mg/dl) und 6/23 (26%) für Triglyceride (>150 mg/dl). Im PLE-Kollektiv lagen die Anteile sowohl für die Hypercholesterinämie mit 8/18 (44,4%), als auch für die Hypertriglyceridämie mit 12/18 (66,7%) signifikant höher ($p=0,025$ bzw. $p=0,013$,

Fisher Exakt Test). Auch die Mittelwerte waren in der PLE-Gruppe signifikant größer. Das mittlere Cholesterin wurde mit 119 mg/dl versus 168,1 mg/dl ($p=0,010$, Wilcoxon) gemessen. Der mittlere Wert für die Triglyceride lag bei 133 mg/dl versus 257 mg/dl ($p=0,002$, Wilcoxon).

Neben der erwartungsgemäßen Hypoproteinämie mit im Mittel 4,4 g/dl (min 3,3; max 5,6), die alle PLE-Patienten entsprechend der Definition von PLE bzw. entsprechend dem Einschlußkriterium zum Zeitpunkt der Laborabnahme aufwiesen, fiel ein pathologisches Verteilungsmuster in der Eiweißelektrophorese auf. Während der relative Albuminanteil (im Mittel 55,6%) der unteren Norm und der relative Alpha-1 Globulinanteil (im Mittel 6,4%) der oberen Norm entsprach, waren die Beta Globuline (im Mittel 14,9%) und noch deutlicher die Alpha-2 Globuline (im Mittel 14,4%) relativ erhöht. Der Gamma Globulin Anteil dagegen war mit im Mittel 9,0% erniedrigt. Bei 4/16 (25%) untersuchten Fällen waren die Alpha-1 Werte zu hoch. Für die Alpha-2 Fraktion lag dieses Verhältnis bei 9/11 (81,8%) und für die Beta Globuline bei 7/11 (63,6%). Relativ zu wenig Gamma Globuline wiesen 21/27 (77,8%) der untersuchten Patienten auf und zu wenig Albumin hatten 12/27 (44,4%) PLE-Patienten. Die aus den prozentualen Anteilen berechneten absoluten, mittleren Konzentrationen der Plasmaproteine ergaben eine ausgeprägte Hypalbuminämie (2,45 g/dl) und stark verminderte Gamma Globuline (0,4 g/dl), bei normalen absoluten Plasmakonzentrationen der Alpha-1 (0,28 g/dl), Alpha-2 (0,63 g/dl) und Beta Globuline (0,66 g/dl). Im Kontrollkollektiv lag der mittlere Eiweißwert bei 7,7 g/dl (min 4; max 9, $p<0,0001$, Wilcoxon). Die Hypoproteinämie in einem Fall (4 g/dl) war auf eine chronisch progrediente Niereninsuffizienz zurückzuführen. Das Verteilungsmuster der Serumproteine entsprach, bis auf die Patientin mit der chronisch progredienten Niereninsuffizienz, der Norm.

Graphik IV: Alpha-1-Antitrypsin/Stuhl in Abhängigkeit vom Serumprotein (n=91)



FA-1AT: Alpha-1-Antitrypsin im Stuhl, TP: Gesamtprotein im Serum. Es wurden n=65 Wertepaare für n=15/30 PLE-Patienten und n=26 Wertepaare für n=23/60 Kontrollpatienten aufgetragen.

Entsprechend dem Eiweißverlust über den Darm wurden deutlich erhöhte Konzentrationen von Alpha-1-Antitrypsin im Stuhl bei den PLE-Patienten gemessen. Der Mittelwert lag bei 24,9 mg/g (min 9,5; max 45,7). Demgegenüber wurden im

Kontrollkollektiv Ausscheidungen dieses Proteins von im Mittel 1,02 mg/g (min 0,15; max 6,5) gefunden ($p < 0,0001$, Wilcoxon). Der Normwert des Labors liegt bei ≤ 1 mg/g. Allerdings ergab sich keine enge Korrelation (nach Spearman: $-0,383$) zwischen dem Schweregrad der Hypoproteinämie und der zeitgleichen Bestimmung der fäkalen Alpha-1-Antitrypsinkonzentrationen bei $n=15$ PLE-Patienten (siehe Graphik IV). Dies zeigte sich vor allem bei den PLE-Patienten, die durch therapeutische Maßnahmen eine Verbesserung oder Normalisierung ihres Proteinniveaus erzielten. Die Alpha-1-Antitrypsinausscheidung blieb oftmals weiterhin pathologisch hoch. Umgekehrt zeigten Patienten mit sehr niedrigem Eiweißgehalt im Serum geringe Mengen von Alpha-1-Antitrypsin in zeitgleich entnommenen Stuhlproben.

In beiden Subpopulationen fanden sich keine pathologischen Veränderungen der Hämostase, sofern sie nicht durch orale Antikoagulantien induziert waren, was zum Zeitpunkt der Laborabnahme bei 8/30 PLE-Patienten und 18/60 Kontrollpatienten der Fall war. Die mittlere Prothrombinzeit (Quick) betrug bei 15/60 nicht antikoagulierten Kontrollpatienten 77% vs. 87% ($p=0,045$, Wilcoxon) bei 11/30 nicht antikoagulierten PLE-Patienten. Auch die partielle Prothrombinzeit (PTT) war für beide Subpopulationen (18/30 PLE- und 30/60 Kontrollpatienten) in der Norm, mit im Mittel 35,7 sek. vs. 35,3 sek ($p=0,537$, Wilcoxon). Ein ähnliches Bild zeigte sich für die Antithrombin III- und Fibrinogenkonzentration. Die Mittelwerte für Antithrombin III lagen in der Kontrollgruppe (20/60) bei 102%, in der PLE-Gruppe (11/30) bei 99% ($p=0,172$, Wilcoxon) und die Mittelwerte für Fibrinogen lagen für die Kontrolle (14/60) bei 227 mg/dl, für das PLE-Kollektiv (7/30) bei 337 mg/dl ($p=0,012$, Wilcoxon). Alle Mittelwerte waren im Normbereich.

3.3.4 Hämodynamik vor und nach Fontan Operation

Bei 47/60 (78,3%) Kontrollpatienten und bei 29/30 (96,7%) PLE-Patienten wurde die hämodynamische Situation vor der Fontan Operation dokumentiert. Die Untersuchung wurde mit einem zeitlichen Abstand zur Kreislaufftrennung von im Mittel 1,2 Jahren (min 0,01; max 5,9) bei den Kontrollpatienten durchgeführt. Für die PLE-Patienten lag das Intervall im Mittel bei 1,4 Jahren (min 0,01; max 8,4).

Beide Untergruppen hatten eine vergleichbare hämodynamische Ausgangsbasis (siehe Tabelle XIVA).

Der rechtsatriale Mitteldruck (RAP m) entsprach sich mit 5,9 mmHg (min 2; max 10) im Kontrollkollektiv zu 5,7 mmHg (min 2; max 13) in der PLE-Gruppe. Der pulmonalarterielle Mitteldruck (PAP m) wurde in der Kontrollgruppe mit im Mittel 12,8 mmHg (min 6; max 20) gemessen und in der PLE-Population mit 14,5 mmHg (min 8; max 25). In beiden Untergruppen zeigte sich ein deutlich pulsatiler Fluß durch das pulmonale Gefäßbett, mit einer mittleren Druckamplitude für die Kontrolle von 10,9 mmHg (min 3; max 52) vs. 11,2 mmHg (min 2; max 27) für die PLE-Patienten, die zwischen beiden Gruppen nicht signifikant ($p=0,372$, Wilcoxon) unterschiedlich war. Auch die Werte für den enddiastolischen Druck (SV enddiastol.) im Systemventrikel waren vergleichbar (6,8 mmHg vs. 7,5 mmHg). Der mittlere Herzindex (Qs), mit im Mittel 4,6 l/min m² (min 1,6; max 10,1) in der Kontrolle und 4,2 l/min m² (min 2,0; max 7,7) bei den PLE-Patienten war fast identisch. Gleiches zeigte sich für den pulmonalen Widerstand (Rp). Hier lagen die Mittelwerte der Kontrollpatienten bei 1,7 E m² (min 0,2; max 4,9) und der PLE-Patienten bei 1,8 E m² (min 0,2; max 3,7). Alle

Unterschiede der Mittelwerte waren zwischen beiden Gruppen statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle XIVa).

Tabelle XIVa: Hämodynamik vor FO bei PLE-(n=30) vs. Kontrollgruppe (n=60)

	<i>PLE</i>	<i>Kontrolle</i>	<i>p-Wert</i>
Anzahl n	29 /30	47/60	
Jahre vor FO	1,4 (0,01-8,4)	1,2(0,01-5,9)	0,358
RAP a (mmHg)	8,9 (5-18)	9,4 (3-17)	0,551
RAP v (mmHg)	7,0 (3-16)	6,5 (2-11)	0,710
RAP m (mmHg)	5,7 (2-13)	5,9 (2-10)	0,468
PAP syst. (mmHg)	21,2 (11-39)	20,2 (10-77)	0,182
PAP diastl. (mmHg)	10,0 (4-18)	9,3 (3-25)	0,402
PAP m (mmHg)	14,5 (8-25)	12,8 (6-20)	0,199
SV endd. (mmHg)	7,5 (2-25)	6,8 (0-25)	0,436
Qs (l/min m ²)	4,2 (2-7,7)	4,6 (1,6-10,1)	0,343
Rp (E m ²)	1,8 (0,2-3,7)	1,9 (0,2-4,9)	0,519
Nakata Index	277 (119-435)	333 (89-531)	0,172
McGoon Index	2,2 (0,9-3,9)	-	-

Angabe der hämodynamischen Parameter mit Mittelwert (min-max). FO: Fontan Operation, RAP: rechtsatrialer Druck, a: a-Welle, v: v-Welle, m: Mitteldruck, PAP: pulmonalarterieller Druck, syst.: systolisch, diast.: diastolisch, m: Mitteldruck, SV endd.: enddiastolischer Druck im Systemventrikel, Qs: Herzindex, Rp: pulmonaler Widerstand. pWerte mit Wilcoxon Test berechnet. Signifikanz wird angenommen, wenn $p \leq 0,05$.

Die von Choussat 1977 definierten Grenzwerte zur Durchführung einer Fontan Operation waren im PLE-Kollektiv in der Tendenz häufiger überschritten als bei den Kontrollpatienten (siehe Graphik XV).

Tabelle XV: Choussat Kriterien in PLE-(n=30) vs. Kontrollgruppe (n=60)

	<i>PLE</i>	<i>Kontrolle</i>	<i>p-Wert</i>
PAP m \geq 15 mmHg	12/25 (48%)	13/39 (33,3%)	0,298
SV endd. > 12 mmHg	2/28 (7,1%)	2/46 (4,3%)	0,631
Qs < 3 l/min m ²	4/20 (20%)	4/27 (14,8%)	0,707
Rp > 2 E/m ²	9/23 (39,1%)	10/29 (34,5%)	0,778
Nakata Index < 250mm ² /m ²	8/17 (47,1%)	1/11 (9,1%)	0,049

PAP m: pulmonalarterieller Mitteldruck, SV endd.: enddiastolischer Druck im Systemventrikel, Qs: Herzindex, Rp: pulmonaler Widerstand, p-Werte mit Fisher Exakt Test berechnet. Signifikanz wird angenommen, wenn $p \leq 0,05$.

So war der pulmonalarterielle Mitteldruck bei 12/25 (48%) untersuchten PLE-Patienten 15 mmHg oder größer. Für die Kontrollgruppe lag der Anteil mit 13/39 (33,3%) etwas niedriger. Ähnliches zeigte sich für den pulmonalen Gefäßwiderstand. 9/23 (39,1%) PLE-Patienten wiesen Werte über 2 Exm² auf. Bei den Kontrollpatienten waren es 10/29 (34,5%) untersuchten Kindern. Einen Herzindex

unterhalb der unteren Normgrenze hatten 4/20 (20%) aus der PLE-Gruppe und 4/27 (14,8%) aus der Kontrollpopulation. In all diesen Fällen waren die Unterschiede zwischen beiden Gruppen nicht signifikant (siehe Tabelle XV). Der Nakata Index vor Fontan Operation wurde bei 17/30 PLE-Patienten mit einem Mittelwert von 277 mm²/m² (min 119; max 435) berechnet und bei 11/60 Kontrollpatienten mit einem Mittelwert von 333 mm²/m² (min 89; max 531). Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant (p=0,172, Wilcoxon). Allerdings hatten 8/17 PLE-Patienten einen Nakata Index unter dem geforderten Mindestmaß von 250 mm²/m². Im Kontrollkollektiv war das bei nur 1/11 Patienten der Fall. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p=0,049, Fisher Exakt Test). Der McGoon Quotient war bei 10/30 PLE-Patienten mit im Mittel 2,2 E x m² (min 0,9; max 3,9) berechnet. 5/10 Patienten wiesen einen Index unter 1,8 E x m² auf.

Die Untersuchung der hämodynamischen Verhältnisse nach der Fontan Operation fand mit einem signifikant größeren mittleren Abstand von 10 Jahren (min 1,0; max 15,5) bei den Kontrollpatienten versus 7,3 Jahren (min 0,1; max 12,0) bei den PLE-Patienten statt (p=0,006, Wilcoxon). Es konnten 38/60 (63,3%) Kontrollpatienten und 26/30 (86,7%) PLE-Patienten nachuntersucht werden. 35/60 Kontrollpatienten hatten sowohl eine prä- als auch eine postoperative Herzkatheteruntersuchung, in der PLE-Gruppe war dies bei 26/30 Patienten der Fall. Wieder war die Hämodynamik in beiden Gruppen vergleichbar (siehe Tabelle XIVb).

Tabelle XIVb: Hämodynamik nach FO in PLE-(n=30) vs. Kontrollgruppe (n=60)

	<i>PLE</i>	<i>Kontrolle</i>	<i>p-Wert</i>
Anzahl n	26/30	38/60	
Jahre	7,3(0,1-12,0)	10,0 (1,0-15,5)	0,006
RAP a (mmHg)	16,7 (10-26)	16,0 (10-28)	0,434
RAP v (mmHg)	15,3 (3-29)	13,2 (7-25)	0,057
RAP m (mmHg)	14,6 (4-30)	13,2(7-23)	0,149
PAP syst. (mmHg)	16,4 (4-31)	15,8 (8-37)	0,419
PAP diastl. (mmHg)	12,6 (2-19)	11,3 (4-22)	0,122
PAP m (mmHg)	14,5 (2-37)	12,7 (7-24)	0,138
SV endd. (mmHg)	8,2 (3-15)	7,9 (2-19)	0,588
Qs (l/min m ²)	2,7 (1,4-4,6)	2,5 (1,2-3,8)	0,401
Rp (E m ²)	2,5 (0,4-11)	2,3 (0,4-7,7)	0,688

Angabe der hämodynamischen Parameter mit Mittelwert (min-max). FO: Fontan Operation, RAP: rechtsatrialer Druck, a: a-Welle, v: v-Welle, m: Mitteldruck, PAP: pulmonalarterieller Druck, syst.: systolisch, diast.: diastolisch, m: Mitteldruck, SV endd.: enddiastolischer Druck im Systemventrikel, Qs: Herzindex, Rp: pulmonaler Widerstand. pWerte mit Wilcoxon Test berechnet. Signifikanz wird angenommen, wenn $p \leq 0,05$.

Der Mitteldruck im rechten Vorhof stieg signifikant ($p < 0,0001$ für beide Gruppen, Wilcoxon für verbundene Stichproben) an, in der Kontrolle von 5,9 mmHg auf 13,2 mmHg, (min 7; max 23) und bei den PLE-Patienten von 5,7 mmHg auf 14,6 mmHg (min 4; max 30). Während die Mitteldrucke (13,2 vs. 14,6 mmHg, $p=0,149$, Wilcoxon) und die systolischen (a-Welle) Vorhofdrucke (16,0 vs. 16,7 mmHg, $p=0,434$, Wilcoxon) nach Fontan Operation in beiden Gruppen ähnlich waren, zeigte sich ein

in der Tendenz höherer Vorhofdruck in der Diastole (v-Welle) bei den PLE-Patienten (15,3 vs. 13,2 mmHg, $p=0,057$, Wilcoxon). Die Druckamplitude im rechten Vorhof war allerdings zwischen beiden Gruppen nicht signifikant ($p=0,098$, Wilcoxon) unterschiedlich (Kontrolle: 2,8 vs. PLE: 1,4 mmHg). In der Arteria pulmonalis wurde für beide Gruppen (Kontrolle: 12,8 vs. 12,7 mmHg, $p=0,789$ und PLE: 14,5 vs. 14,5 mmHg, $p=0,832$, Wilcoxon für verbundene Stichproben) der gleiche Mitteldruck gemessen wie vor der Kreislaufftrennung. Außerdem unterschieden sich die Gruppen (12,8 vs. 14,5 mmHg) nicht signifikant ($p=0,138$) voneinander. Erwartungsgemäß nahm aber der pulsatile Druckverlauf signifikant ($p<0,0001$ für beide Gruppen, Wilcoxon für verbundene Stichproben) ab, von 10,9 auf 4,6 mmHg bei der Kontrolle und von 11,2 auf 3,7 mmHg bei den PLE-Patienten. Der Unterschied zwischen den Gruppen (4,6 vs. 3,7 mmHg) war auch postoperativ statistisch nicht signifikant ($p=0,171$; Wilcoxon). Der mittlere Herzindex fiel nach der Fontan Operation signifikant ab, von 4,6 auf 2,5 l/min m² (min 1,2; max 3,8) in der Kontrollgruppe ($p=0,001$, Wilcoxon für verbundenen Stichproben) und von 4,2 auf 2,7 l/min m² (min 1,4; max 4,6) in der PLE-Gruppe ($p=0,003$, Wilcoxon für verbundene Stichproben). Damit lagen die Mittelwerte unter dem Normbereich von 3-5 l/min m². Sie unterschieden sich in beiden Gruppen (2,5 vs. 2,7 l/min m²) nicht signifikant voneinander ($p=0,401$). Gleichzeitig nahm der pulmonale Gefäßwiderstand leicht zu. In der Kontrolle stieg der Wert von 1,7 auf 2,3 E m² (min 0,4; max 7,7) und bei den PLE-Patienten von 1,8 auf 2,5 E m² (min 0,4; max 11). Die Zunahme war jeweils statistisch nicht signifikant ($p=0,554$ bzw. $p=0,586$, Wilcoxon für verbundene Stichproben), ebenso der Unterschied zwischen den Gruppen (2,3 vs. 2,5 E m², $p=0,688$).

In den postoperativen Angiographien (siehe Tabelle XVI) lag die Inzidenz für Stenosen in der Fontan Zirkulation im PLE-Kollektiv bei 17/26 (65,4%) Patienten, in der Kontrollgruppe bei 15/38 (39,5%). Die Mehrzahl der Stenosen war in beiden Gruppen im Bereich der Fontan Anastomose (30,8% vs. 26,3%) oder an den Abgängen der zentralen Pulmonalarterien (23,1% vs. 21,1%) lokalisiert. Auffällig war das signifikant ($p=0,036$, Fisher Exakt Test) häufigere Auftreten (19,2% vs. 2,6%) von Stenosen bzw. hypoplastisch ausgebildeten oder rarefizierten Gefäßen in der Lungenperipherie bei den PLE-Patienten. Insuffiziente atrioventrikuläre Klappen wurden nach Fontan Operation bei 13/26 (50%) PLE-Patienten und bei 10/38 (26,3%) Kontrollpatienten diagnostiziert ($p=0,067$; Fisher Exakt Test). Wobei die PLE-Patienten häufiger eine schwere Insuffizienz (Grad III°) aufwiesen (6/26 vs. 2/38, $p=0,054$, Fisher Exakt Test), während eine leichte Form (Grad I°) in beiden Gruppen gleich oft vorlag (3/26 vs. 5/38, $p=1,0$, Fisher Exakt Test). Zeichen für eine systemvenöse Stauung fanden sich postoperativ in beiden Gruppen. Das rechte Atrium war bei 14/26 (53,8%) PLE- und 20/38 (52,6%) Kontrollpatienten vergrößert. Eine Dilatation der Vena cava inferior hatten 7/26 (26,9%) der PLE-Patienten und 5/38 (13,2%) der Kontrollpatienten. Eine ähnlich Häufigkeit zeigte sich für die Dilatation der hepatischen Venen. Sie trat bei 8/26 (30,8%) der PLE-Patienten und bei 6/38 (15,8%) der Kontrollpatienten auf. Sämtliche Unterschiede waren nicht signifikant (siehe Tabelle XVI). Angiographisch war die Auswurfraction des Systemventrikels nach der Fontan Operation auf weniger als 60% bei 18/26 (69,2%) PLE-Patienten und bei 17/38 (44,7%) Kontrollpatienten reduziert. Damit war eine niedrige Auswurfleistung bei den PLE-Patienten in der Tendenz ($p=0,074$, Fisher

Exakt Test) häufiger. Der Mittelwert betrug in der PLE-Gruppe 45,7% (min 26; max 61) und in der Kontrollgruppe 50% (min 39; max 60) ($p=0,844$, Wilcoxon).

Tabelle XVI: Angiographie nach FO bei PLE-(n=30) vs. Kontrollgruppe (n=60)

	<i>PLE</i> <i>n=26/30</i>	<i>Kontrolle</i> <i>n=38/60</i>	<i>p-Wert</i>
Stenose	17 (65,4%)	15 (39,5%)	0,074¹
in der Fontan Anastomose	8 (30,8%)	10 (26,3%)	0,780 ¹
in den zentrale Pulmonalarterien	6 (23,1%)	7 (21,1%)	0,755 ¹
in der Lungenperipherie	5 (19,2%)	1 (2,6%)	0,036 ¹
an anderer Lokalisation	1 (3,8%)	3 (7,9%)	0,640 ¹
AV-Klappen Insuffizienz	13 (50,0%)	10 (26,3%)	0,067¹
I°	3 (11,5%)	5 (13,2%)	1,0 ¹
II°	4 (15,4%)	3 (7,9%)	0,428 ¹
III°	6(23,1%)	2 (5,3%)	0,054 ¹
Systemvenöser Rückstau	14 (53,8%)	20 (52,6%)	1,0¹
Dilatation des RA	14 (53,8%)	20 (52,6%)	1,0 ¹
Dilatation der V. cava	7 (26,9%)	5 (13,2%)	0,202 ¹
Dilatation der Lebervenen	8 (30,8%)	6 (15,8%)	0,220 ¹
Dilatation des Koronarsinus	6 (23,1%)	5 (13,2%)	0,331 ¹
Reduzierte SVEF (≤ 60%)	18 (69,2%)	17 (44,7%)	0,074¹
Mittlere SVEF (%; min-max)	45,7% (26-61)	50 % (39-60)	0,844 ²

FO: Fontan Operation, AV-Klappen: atrioventrikuläre Klappen; RA: rechter Vorhof; V. cava: obere Hohlvene; SVEF: Auswurffraktion des Systemventrikels; p-Werte mit Fisher Exakt Test berechnet¹. p-Werte mit Wilcoxon Test berechnet². Signifikanz wird angenommen, wenn $p \leq 0,05$.

Echokardiographisch wurde die ventrikuläre Auswurffraktion bei 29/30 (96,7%) Patienten aus der PLE-Gruppe und bei 56/60 (93,3%) Patienten aus der Kontrollgruppe während der letzten Nachuntersuchung bestimmt. Sie wurde in der PLE-Gruppe im Mittel mit 52,5% (min 21; max 70) gemessen und bei den Kontrollpatienten im Mittel mit 56,9% (min 20; max 70). Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,414$, Wilcoxon). 14/29 (48,3%) PLE-Patienten und 26/56 (46,4%) Kontrollpatienten hatten eine echokardiographische Auswurffraktion unter 60% ($p=1,0$, Fisher Exakt Test).

3.4 Therapeutische Möglichkeiten und ihre Effizienz bei PLE

3.4.1 Medikamentöse Therapie

Es ließen sich einige Medikamentengruppen unterscheiden, die im Verlauf nach Fontan Operation sowohl in der PLE-Gruppe, als auch bei den Kontrollpatienten eingesetzt wurden (siehe Tabelle XVII). Bei 4/60 Kontrollpatienten lagen keine Angaben zu einer medikamentösen Behandlung vor.

Sowohl bei der Nachlastsenkung (14/30, 46,7% vs. 26/56, 46,4%), als auch bei der Prävention von thrombotischen Ereignissen (19/30, 63,3% vs. 27/56, 48,2%), waren

die Anteile der therapierten Patienten in beiden Gruppen vergleichbar ($p=1,0$ bzw. $p=0,257$, Fisher Exakt Test). Zur "Afterload"-Reduktion wurden ausschließlich ACE-Hemmer eingesetzt. Die Thromboseprophylaxe erfolgte in erster Linie mit oralen Cumarin-Derivaten bei 16/30 PLE-Patienten und bei 24/56 Kontrollpatienten. Je drei Patienten aus jeder Gruppe erhielten Acetylsalicylsäure. Für die Anwendung von positiv inotropen Substanzen (18/30, 60% vs. 24/56, 42,9%) und die Durchführung einer antiarrhythmischen Therapie (18/30, 60% vs. 23/56, 41,1%) bestanden geringe Unterschiede zwischen den Gruppen. Beide Behandlungsindikationen wurden in der PLE-Gruppe in der Tendenz ($p=0,175$ bzw. $p=0,116$, Fisher Exakt Test) häufiger gestellt. In beiden Populationen kam mit Sotalol ein Antiarrhythmikum hauptsächlich zum Einsatz, das gegen ventrikuläre und supraventrikuläre Tachyarrhythmien gerichtet ist (10/30, 33,3% vs. 10/56, 17,9%).

Tabelle XVII: Medikamente in PLE-(n=30) vs. Kontrollgruppe (n=60)

	<i>PLE</i> <i>n=30/30</i>	<i>Kontrolle</i> <i>n=56/60</i>	<i>P-Wert</i>
Diuretika	29 (96,7%)	16 (28,6%)	< 0,0001
Monotherapie	4	7	1,0
Zweifachkombination	16	7	<0,0001
Mehrfachkombination	9	2	0,001
Positiv inotrope Medikamente	18 (60%)	24 (42,9%)	0,175
Digitalis	18	24	
Dopamin	1	-	
Nachlastsenker	14 (46,7%)	26 (46,4%)	1,0
ACE-Hemmer	14	26	
Antiarrhythmika (gesamt)	18 (60%)	23 (41,1%)	0,116
β-Blocker	12	15	
Amiodaron	3	8	
Kalzium-Antagonist	0	2	
andere	5	2	
Thromboseprophylaxe	19 (63,3%)	27 (48,2%)	0,257
Cumarin-Derivate	16	24	
Aspirin	3	3	
Diät	25 (83,3%)	0 (0%)	< 0,0001
eiweißreich + fettarm	25	0	
Protein-Präparate	19	0	
Protein-Infusion	20 (66,7%)	0(0%)	< 0,0001
Albumin	18	0	
Plasma	5	0	

Die Tabelle zeigt die Anzahl (%) der Patienten aus beiden Gruppen, die die jeweiligen Medikamente erhalten. ACE: "Angiotensin-converting-enzyme". p-Werte mit Fisher Exakt Test berechnet. Signifikanz wird angenommen, wenn $p \leq 0,05$.

Die ausgeprägtesten Unterschiede in den Behandlungskonzepten zeigten sich erwartungsgemäß für den Einsatz von Diuretika und die Substitution von Proteinen. Eine diuretische Therapie erhielten 29/30 (96,7%) Patienten aus der PLE-Gruppe, im Unterschied zu 16/56 (28,6%) Patienten aus der Kontrollgruppe ($p < 0,0001$; Fisher Exakt Test). Während knapp die Hälfte der behandelten Kontrollpatienten (7/16, 43,8%) mit einer Monotherapie auskam, wurden in der PLE-Gruppe hauptsächlich Zwei- und Mehrfachkombinationen verordnet (25/29, 86,2%), deren Hauptbestandteil Schleifendiuretika und Aldosteronantagonisten (20/29) waren. Sowohl die Zwei-, als auch die Mehrfachkombination kam bei den PLE-Patienten signifikant ($p < 0,0001$ bzw. $p = 0,001$, Fisher Exakt Test) häufiger zum Einsatz.

Neben der Gabe von Medikamenten spielte eine eiweißreichen Nahrung, teilweise in Kombination mit Proteinpräparaten in der Behandlung der PLE-Patienten eine wichtige Rolle. 25/30 (83,3%) der Patienten erhielten eine Diät mit einem hohen Protein- und einem niedrigen Fettgehalt. Der Lipidanteil sollte vor allem aus mittelkettigen Triglyceriden bestehen. Zusätzlich wurde in 19/30 (63,3%) Fällen Eiweiß mittels proteinhaltiger Kapseln eingesetzt. Allerdings wurden diese Präparate nicht von allen Patienten gut vertragen. 3/19 (15,8%) Patienten setzten die Substanzen wieder ab, da sie mit gastrointestinalen Beschwerden reagierten. Bei 20/30 (66,7%) Patienten mußte der Proteingehalt im Serum durch intravenöse Substitution von Eiweiß angehoben werden. Es kam vor allem (18/20) Humanalbumin zum Einsatz.

Bei 6/30 PLE-Patienten wurde auf Grund der Hypokalziämien Kalzium oral substituiert, in vier Fällen in Kombination mit Vitamin-D Präparaten.

3.4.2 Effekte der medikamentösen Therapie auf PLE

Eine Behandlung des PLE-Syndroms ausschließlich mit konservativen Methoden wurde bei 13/30 Patienten (43,3%) durchgeführt. Bei den übrigen 17/30 Patienten wurde nach einer vergeblichen medikamentösen Phase nach anderen Therapieoptionen gesucht. (siehe Kap. 3.4.3 und 3.4.5).

Von den 13/30 ausschließlich medikamentös behandelten PLE-Patienten zeigten 5/13 (38,5%) eine Normalisierung ihrer Serumeiweißwerte, der elektrophoretischen Verteilung und der Serumkalziumkonzentration, bei gleichzeitiger Beseitigung ihrer klinischen Symptome. Der Lymphozytenanteil im Differentialblutbild normalisierte sich bei 2/5 Patienten, die übrigen drei hatten subnormale Werte. Das fäkale Alpha-1-Antitrypsin war im Mittel 1,4 mg/g (min 0,8; max 2,0) noch gering erhöht. In 4/5 Fällen scheint die Kombination aus Medikamenten, vor allem aus Diuretika, und diätetischen Maßnahmen erfolgreich gewesen zu sein. Bei 1/5 Patienten waren die Krankheitssymptome nach einigen Gaben von intravenösem Humanalbumin nicht mehr nachweisbar. Die mittlere Dauer von der Erstdiagnose bis zur Beseitigung der PLE-Symptomatik unter konservativen Maßnahmen betrug 48 Monate (min 10, max 121). Die Patienten waren bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes symptomfrei, im Mittel seit 5,8 Jahren (min 1; max 13,6). 4/13 (30,8%) waren unter alleiniger Medikamentengabe weiterhin an PLE erkrankt und 4/13 (30,8%) waren verstorben.

3.4.3 Operative und interventionelle Verfahren

Während in der Kontrollgruppe bei 15/60 (25%) Patienten mindestens einmal ein erneuter operativer Eingriff oder eine Katheter Intervention durchgeführt wurde, lag

dieser Anteil bei den PLE-Patienten bei 19/30 (63,3%) und damit signifikant ($p=0,001$, Fisher Exakt Test) höher (siehe Tabelle XVIII).

Tabelle XVIII: Re-Operationen nach FO in PLE-($n=30$) vs. Kontrollgruppe ($n=60$)

	1. Intervention		2. Intervention		3. Intervention	
	PLE $n=30$	Kontrolle $n=60$	PLE $n=30$	Kontrolle $n=60$	PLE $n=30$	Kontrolle $n=60$
Mittleres Intervall \pm SD nach FO (J)	5,1 \pm 3,5	3,2 \pm 2,8	6,9 \pm 3,1	11,9 \pm 4,6	6,8 \pm 0	6,3 \pm 0
Revision der Fontan Operation	11 (36,7%)	7 (11,7%)	5 (16,7%)	3 (5%)	-	-
Implantation von Klappen	3 (10%)	1 (1,7%)	-	-	-	-
Erneuerung von Klappen	2 (6,7%)	-	2 (6,7%)	1 (1,7%)	-	-
Explantation von Klappen	-	-	1 (3,3%)	-	-	-
ASD/VSD-Verschluß	3 (10%)	2 (3,3%)	2 (6,7%)	-	-	-
Revision der Anastomose	3 (10%)	4 (6,7%)	-	2 (3,3%)	-	-
Konversion der Fontan Operation	7 (23,3%)	1 (1,6%)	1 (3,3%)	1 (1,6%)	1 (3,3%)	1 (1,6%)
RA-PA \rightarrow RA-PA+Fenster	2 (6,7%)	-	-	-	-	1 (1,7%)
RA-RV \rightarrow TCPC+Fenster	-	-	-	1 (1,7%)	-	-
RA-PA \rightarrow TCPC+Fenster	3 (10%)	1 (1,7%)	1 (3,3%)	-	1 (3,3%)	-
RA-PA \rightarrow RA-PA + BDG+ Fenster	1 (3,3%)	-	-	-	-	-
RA-RV \rightarrow RA-RV + BDG+	1 (3,3%)	-	-	-	-	-
Implantation einer Klappe						
Katheter-Interventionen	1 (3,3%)	3 (5%)	1 (3,3%)	3 (5%)	-	-
Ballon-Dilatation	1 (3,3%)	1 (1,7%)	1 (3,3%)	1 (1,7%)	-	-
Stent-Implantation	-	2 (3,3%)	-	1 (1,7%)	-	-
Schirmverschluß LPSVC	-	-	-	1 (1,7%)	-	-
andere, nicht kardial relevante Eingriffe	-	4 (6,7%)	3 (10%)	-	-	-
Gesamt (%)	19 (63,3%)	15 (25%)	10 (33,3%)	7 (11,7%)	1 (3,3%)	1 (1,7%)

FO: Fontan Operation, ASD: Vorhofseptumdefekt, VSD: Ventrikelseptumdefekt, RA-PA: Verbindung des rechten Atriums mit der Pulmonalarterie, RA-RV: Verbindung des rechten Atriums mit dem rechten Ventrikel, TCPC: totale cavopulmonale Anastomose, BDG: bidirektionaler Glenn

Am häufigsten handelte es sich um eine Revision der Fontan Operation. Dies war bei 11/30 (36,7%) PLE-Patienten und 7/60 (11,7%) Kontrollpatienten notwendig ($p=0,01$, Fisher Exakt Test). Es wurden bei 3 Patienten mit PLE Klappen in die bisher klappenlose Fontan Verbindung zwischen rechtem Vorhof und rechtsventrikulärer Auslaßkammer implantiert, in der Kontrollgruppe nur in einem Fall. Damit stieg der

Anteil der klappentragenden Fontan Anastomosen in der PLE-Population auf 26,7% (8/30) und bei den Kontrollpatienten auf 16,7% (10/60).

Eine Umwandlung der ursprünglichen Fontan Situation in einen anderen Typ, eine sogenannte Konversion, wurde insgesamt bei 9/30 (30%) PLE-Patienten durchgeführt. Demgegenüber standen 3/60 (5%) Patienten aus der Kontrollgruppe, deren Fontan Typ verändert wurde ($p=0,002$, Fisher Exakt Test). Eine totale cavopulmonale Anastomose (TCPC) wurde im Kontrollkollektiv zweimal (2/3) durchgeführt und in der PLE-Gruppe fünfmal (5/9), 2/9 PLE-Patienten erhielten eine zusätzliche bidirektionale Glenn Anastomose. Bei weiteren 2/9 PLE-Patienten und bei 1/3 Kontrollpatienten bestand die Konversion aus einer chirurgischen Fensterung des Vorhofseptums unter Beibehaltung der atriopulmonalen (RA-PA) Anastomose.

Im Gegensatz dazu fanden interventionelle Verfahren geringfügig häufiger bei den Kontrollpatienten Anwendung (10% vs. 6,7%, $p=0,714$, Fisher Exakt Test). Bei den restlichen Operationen, die an der kardialen Situation nichts veränderten, handelte es sich um Wundrevisionen, Perikardfensterungen und Pleurodesen.

3.4.4 Effekte der Operationen und Interventionen auf PLE

In der PLE-Gruppe war bei 13 Patienten zum Zeitpunkt ihrer Re-Operation bzw. Intervention die Diagnose eines enteralen Eiweißverlustes bekannt. Die mittlere Dauer der PLE-Erkrankung betrug zu diesem Zeitpunkt 2,7 Jahre (min 0,15; max 8,0). Bei 2 weiteren Patienten lagen gleichzeitig bereits die typischen Symptome für PLE vor, bei noch normalen Laborwerten. Damit konnte bei 15 Patienten der insgesamt 19/30 aus der PLE-Gruppe operierten Patienten ein möglicher Effekt der Interventionen auf den Eiweißverlust untersucht werden. Die übrigen 4/19 Patienten entwickelten erst einige Zeit nach den jeweiligen Eingriffen das Eiweißverlustsyndrom, in einem Fall trat es nach Umwandlung in eine TCPC auf.

Eine Heilung, im Sinne von Normalisierung der pathologischen Laborparameter und klinischer Symptoffreiheit, konnte bei 3/15 (20%) Patienten erzielt werden. In 2/3 Fällen wurden Stenosen in der Fontan Zirkulation beseitigt. Einmal zeigte die Umwandlung in eine TCPC Erfolg. Die Dauer der Remission betrug im Mittel 5 Jahre (min 1,5; max 11,5). Zwei dieser Patienten waren bereits zuvor schon einmal operiert worden um Stenosen zu beseitigen. Auch diese Eingriffe besserten die PLE-Symptomatik, allerdings nur vorübergehend. Die Symptoffreiheit betrug nach diesen Operationen 3 und 4,5 Jahre. Parallel zur Rückbildung der typischen PLE-Symptome, zeigte sich mit ansteigenden Eiweißwerten eine zunehmende Normalverteilung der Proteinfractionen in der Elektrophorese. Vor allem der Gamma Globulinanteil war deutlich angestiegen. Die erhöhte Ausscheidung von Alpha-1-Antitrypsin bildete sich sehr langsam zurück. Der mittlere Wert lag bei 1,0 mg/g (min 0,1; max 2,6). Außerdem erreichten die Serumkalziumkonzentrationen den Normbereich. Der Lymphozytenanteil im Differentialblutbild blieb allerdings an der unteren Normgrenze mit im Mittel 20% (min 17%; max 25%). Bei einem weiteren Patienten (1/15, 6,7%) erbrachte die Konversion in eine TCPC zwar eine Normalisierung des Serumeiweißes, der Elektrophorese und der Kalziumwerte, bei gleichzeitigem Rückgang der Alpha-1-Antitrypsinausscheidung im Stuhl. Die Symptomatik, Ascites und Diarrhoe, aber persistierte. Auch in diesem Fall blieben die Lymphozyten mit 22% an der unteren Normgrenze. Von den übrigen 11/15 Patienten, die unter der Diagnose PLE bzw. mit entsprechenden Symptomen operiert wurden, waren 5/15 (33,3%) unverändert an PLE erkrankt und die restlichen 6/15

(40%) verstorben. Die Letalität nach Re-Operation lag in der Kontrollgruppe bei 20% ($p=0,427$, Fisher Exakt Test).

3.4.5 Therapie mit hochmolekularem Heparin

Bei 10/30 Patienten mit enteralem Eiweißverlust wurde eine Therapie mit hochmolekularem Heparin, das subkutan verabreicht wurde, durchgeführt. Je drei Patienten hatten einen DILV (3/10) oder eine Mitralatresie bzw. höchstgradige Mitralstenose (3/10). Zweimal wurden ein DORV mit hypoplastischem linken Ventrikel (2/10) und zweimal eine Trikuspidalatresie (2/10) diagnostiziert. Die Tabelle XIX zeigt wichtige laborchemische und hämodynamische Parameter vor Behandlungsbeginn. Die mittlere Erkrankungsdauer an PLE lag bei 4,4 Jahren (min 1,5; max 8,9).

Tabelle XIX: Labor + Hämodynamik vor Heparintherapie bei n=10 Patienten

	<i>Mittelwert</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
Intervall PLE-Diag. bis Therapiebeginn	4,4 Jahre	1,5 Jahre	8,9Jahre
Therapie-Dauer	11 Monate	10 Tage	27 Monate
TP (g/dl)	4,2	3,3	5,1
Albumin (g/dl)	2,2	1,4	3,2
FA1AT (mg/g)	27,4	9,5	45,7
RAP m (mmHg)	15,1	11,0	18,0
SV endd. (mmHg)	7,2	4,0	11,0
Qs (l/min m ²)	2,9	2,0	3,5
EF(%)	52,8	30	66
Rp (U m ²)	1,9	1,0	3,1

TP: Serumeiweiß, FA1AT: fäkales Alpha-1-Antitrypsin, RAP m: rechtsatrialer Mitteldruck, SV endd.: enddiastolischer Druck im Systemventrikel, Qs: Herzindex, EF: Auswurffraktion im Echo, Rp: pulmonaler Gefäßwiderstand

Alle Patienten erhielten bereits eine konventionelle, medikamentöse Therapie, die in erster Linie aus diätetischen Maßnahmen und dem Einsatz von Diuretika bestand. In 9/10 Fällen waren außerdem intravenöse Substitutionen von Humanalbumin intermittierend erfolgt. Diese Behandlung wurde initial unverändert fortgeführt. Bei 6/10 Patienten war bereits durch eine Re-Operation versucht worden die PLE-Symptomatik zu bessern. In 2/6 Fällen gelang dies zumindest vorübergehend (siehe Punkt 3.4.4). In der restlichen Gruppe (4/6) persistierten die Beschwerden. Davon waren auch die beiden Patienten, die eine Konversion in eine totale cavopulmonale Anastomose erhalten hatten, betroffen.

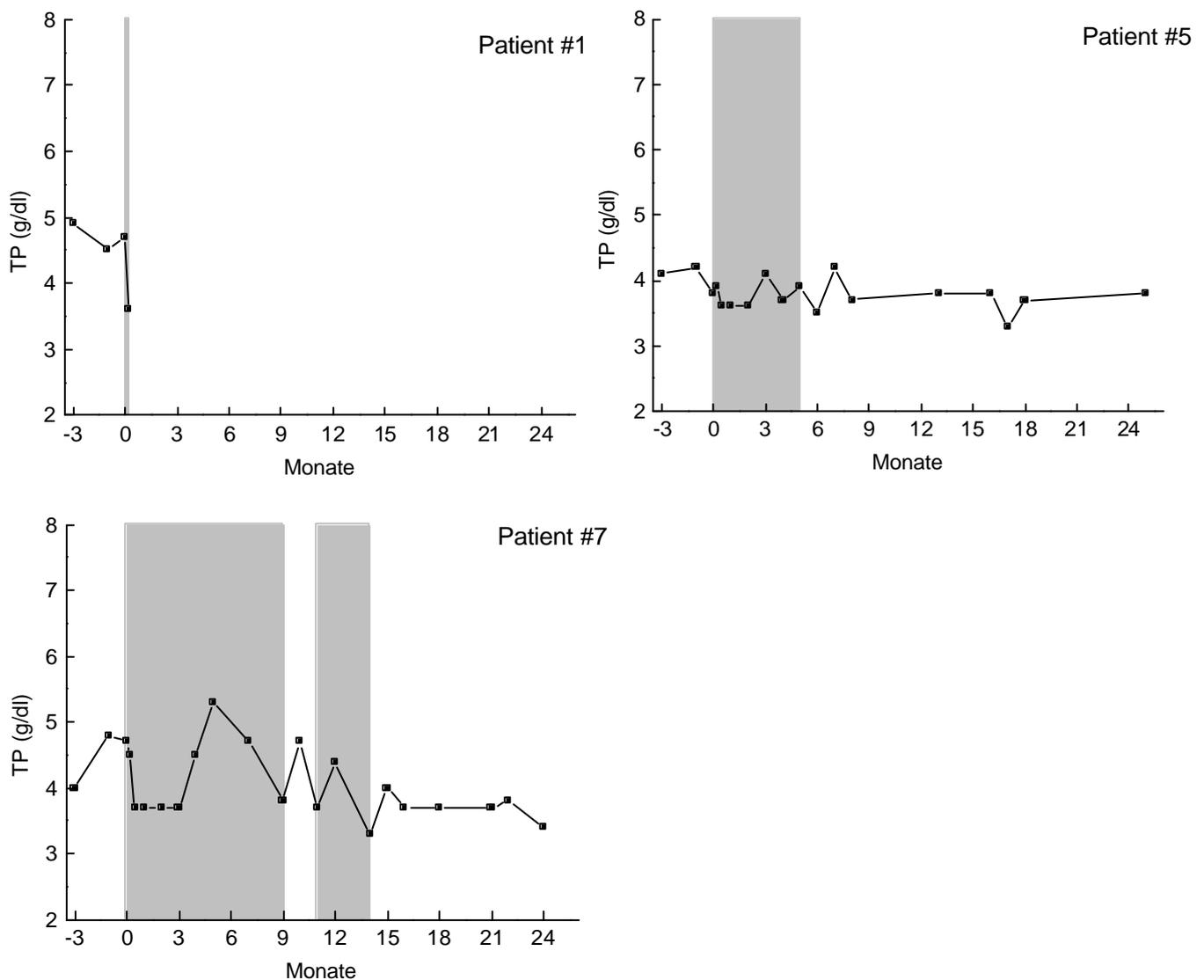
Die gesamte Dauer der Heparinbehandlung lag im Mittel bei 10,7 Monaten (min 10 Tage; max 27,1 Monate). 9/10 Patienten wurden am Deutschen Herzzentrum behandelt, 1/10 Patienten wurde nach Rücksprache in einem anderen Zentrum behandelt. Die initiale Dosis für subkutanes Heparin lag zwischen 3000 IE/m²d und 6000 IE/m²d (Mittel: 4400 IE/m²d). Bei 2/10 Patienten wurde eine intravenöse Vorphase mit 10000 IE/m²d gegeben und dann auf die genannten subkutanen Mengen umgestellt. Im Verlauf wurde bei allen Patienten die Dosis gesteigert, bis auf Maximalwerte von 5000 IE/m²d bis 10000 IE/m²d (Mittel: 7000 IE/m²d). In 2/10 Fällen

wurde das Heparin als ultima ratio mit 10000 IE/m²d und 15000 IE/m²d intravenös appliziert. Eine vorbestehende orale Antikoagulation wurde unverändert unter engmaschiger Kontrolle der Gerinnungsparameter (siehe Kap. 3.4.7) fortgesetzt.

3.4.6 Effekte der Heparinbehandlung

Es ließen sich zwei Gruppen unterscheiden: "Non-Responder" und "Responder". Die "Non-Responder" zeigten unter Heparinabgabe keinen Anstieg ihrer Eiweißwerte im Serum über 5 g/dl. Dieses Kollektiv umfaßte 4/10 (40%) Patienten. Die Verteilung Jungen zu Mädchen war 3 zu 1. Die Entwicklung der Eiweißwerte im Serum unter Heparintherapie zeigt die Graphik V.

Graphik V: Protein-Verlauf bei 3/10 "Non-Respondern"



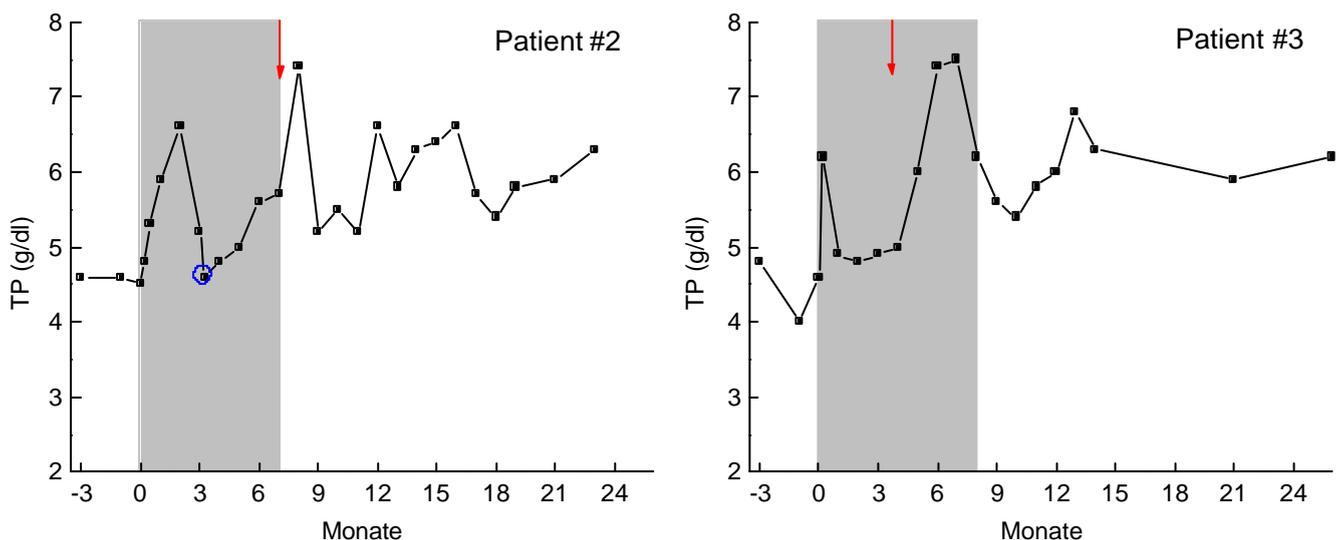
Verlauf des Serumproteins über 24 Monate bei den Patienten #1, #5, #7. Grau unterlegt die Phasen der Therapie mit hochmolekularem Heparin.

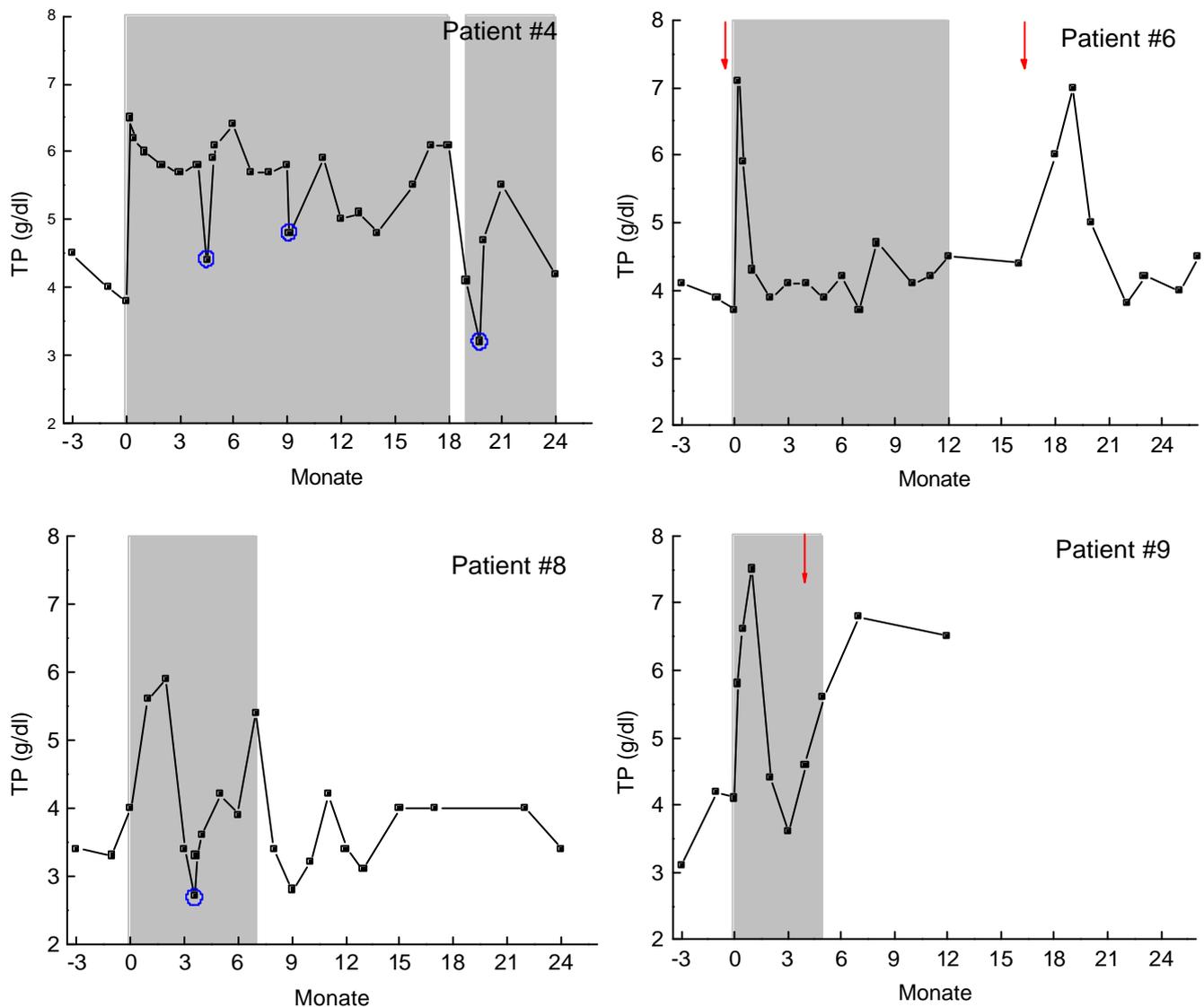
Patient #1 verstarb neun Tage nach Beginn der Heparinbehandlung, ohne daß in dieser Zeit ein Anstieg des Serumproteins zu sehen war, trotz Erhöhung der Heparindosis von 3500 IE/m² auf 5000 IE/m². Parallel war eine progrediente klinische Verschlechterung mit vermehrtem Ascites und Ergüssen sowie Diarrhoen zu beobachten. Die vor Heparinisierung begonnene tägliche Gabe von Humanalbumin wurde unverändert fortgeführt.

Die Patienten #5 und #7 berichteten über ein subjektiv besseres Befinden in der Initialphase. Dies korrelierte mit einem deutlich besseren Allgemeinzustand bei den klinischen Nachuntersuchungen, während die PLE-typischen Symptome, wie Ödeme oder Ascites, leicht rückläufig waren, und die Menge der Diuretika vorübergehend, geringfügig reduziert werden konnte. Die Eiweißwerte im Serum bewegten sich um das Ausgangsniveau von 3,8 g/dl (Pat. #5) bzw. 4,7 g/dl (Pat. #7). Die Minimalwerte unter Therapie lagen bei 3,6 g/dl bzw. 3,7 g/dl und stiegen maximal auf 4,1 g/dl bzw. 5,3 g/dl an. Im weiteren Verlauf persistierte der enterale Eiweißverlust, und die konventionelle medikamentöse Therapie mußte unverändert fortgeführt werden. Nachdem eine Erhöhung der Heparindosis von 3500 IE/m² schrittweise auf 6500 IE/m² bei Patient #5 zu keiner Verbesserung geführt hatte, wurde die Therapie nach 5 Monaten abgebrochen. Zwischenzeitlich wurde Humanalbumin substituiert, ohne einen Anstieg des Serumproteins zu erzielen. Bei Patient #7 wurde die Therapie nach 9 Monaten zunächst unterbrochen. Die Anfangsmenge von 5000 IE/m² war auf 10000 IE/m² gesteigert worden und dann mit 7500 IE/m² fortgesetzt worden. Da sich in den folgenden 8 Wochen eine starke Zunahme des Ascites bei reduziertem Allgemeinbefinden zeigte, wurde erneut ein Versuch mit subkutanem Heparin in der letzten Dosierung unternommen und bei unverändertem Zustand nach 3 Monaten wieder beendet. Eine Substitution von Humanalbumin unter Heparinisierung erfolgte nicht. Auch bei Patient #10 war die Verbesserung des Serumproteins nur gering, von initial 3,5 g/dl auf maximal 4,5 g/dl unter täglich 6000 IE/m². Die PLE-Symptomatik rezidierte bei gleichbleibend hohem Diuretikabedarf. Da er nicht im Deutschen Herzzentrum behandelt wurde, lagen keine weiterreichenden Daten vor (nicht in Graphik V beschrieben). Die Therapie wurde nach 19 Monaten abgebrochen.

Die verbleibenden 6/10 (60%) Patienten bildeten die Gruppe der "Responder". Es handelte sich um 4 Jungen und 2 Mädchen. Die Entwicklung des Serumproteins in dieser Gruppe ist in Graphik VI dargestellt.

Graphik VI: Protein-Verlauf bei 6/10 "Respondern"





Verlauf des Serumproteins über 24 Monate bei den Patienten #2, #3, #4, #6, #8, #9. Grau unterlegt die Phasen der Therapie mit hochmolekularem Heparin. Roter Pfeil bedeutet Re-Operation. Blauer Kreis bedeutet Gastroenteritis.

Der Ausgangswert des Serumproteins lag im Mittel bei 4,1 g/dl (min 3,7 g/dl; max 4,6 g/dl). Unter subkutanem Heparin stiegen die Eiweißwerte auf maximal im Mittel 6,6 g/dl (min 5,9 g/dl; max 7,5 g/dl). Der Anstieg war signifikant ($p=0,031$, Wilcoxon für verbundene Stichproben). Bei Patient #6 trat dieser Effekt in Verbindung mit der Implantation einer Klappe zwischen dem rechten Vorhof und der rechtsventrikulären Auslaßkammer zur Verbesserung der Hämodynamik auf, an den sich unmittelbar die Heparintherapie anschloß. Damit wurde in allen Fällen eine Normalisierung des Serumproteins erreicht. (Normbereich 5,5–8,0 g/dl).

Die Latenz bis zum Wirkungseintritt war sehr unterschiedlich. Die Patienten #3, #4, #6 und #9 zeigten eine sehr schnelle Antwort auf die Heparinabgaben mit einem deutlichen Anstieg des Gesamteiweiß im Serum am Tag 6 auf Werte zwischen 5,8 g/dl und 7,1 g/dl. In den beiden übrigen Fällen (Pat. #2 und Pat. #8) wurden am Tag 30 normale Werte für das Serumprotein gemessen. Auch die Dauer des Therapieerfolges wies interindividuell große Unterschiede auf. Die Eiweißwerte

wurden im Mittel 3,7 Monate (min 1; max 12 Monate) nach Therapiebeginn erneut unterhalb der unteren Normgrenze von 5,5 g/dl gemessen. Berücksichtigt man Patient #4 wegen seines protrahierten Verlaufes nicht, so hatte der Behandlungserfolg nur eine mittlere Dauer von 2 Monaten (min 1; max 3 Monate). In keinem Fall konnten durch subkutane Heparinungen die Werte anhaltend im Normbereich stabilisiert werden.

Die Therapieverläufe der verschiedenen Patienten im Detail:

Bei Patient #4 wurde während des ersten Jahres unter Heparin eine Art Plateau zwischen 5,5 g/dl und 6,0 g/dl erreicht. Die Dosis wurde von anfangs täglich 4000 IE/m² auf 5500 IE/m² erhöht. Im Verlauf sanken die Werte zunehmend unter 5 g/dl. Durch eine erneute Steigerung des Heparins auf 7140 IE/m², stieg das Eiweiß bis maximal 6,1 g/dl. Auf eine Unterbrechung der Therapie von 9 Tagen reagierte der Patient mit einem Abfall des Serumproteins von 6,1 g/dl auf 4,1 g/dl. Im Anschluß wurde die Behandlung mit gleicher Menge bis zum Ende des Beobachtungszeitraums fortgeführt. Das Serumprotein wurde zumeist unter 5 g/dl gemessen. Über den gesamten Zeitraum von 2,3 Jahren nahmen die Eiweißwerte im Serum in der Tendenz kontinuierlich ab. (Der Patient hat kurz nach Abschluß der Studie die Therapie ebenfalls beendet.)

Nach zunächst verzögertem Ansprechen auf die Behandlung mit täglich 5000 IE/m² Heparin, zeigte Patient #8 einen Abfall des Proteins von 5,9 g/dl auf 3,4 g/dl binnen weniger Tage. Zeitgleich wurde eine Salmonellenenteritis nachgewiesen. Nach Abklingen der Symptomatik stieg das Eiweiß trotz einer Humanalbumin Gabe und schrittweiser Erhöhung der täglichen Heparin-Dosis bis auf 7500 IE/m² nur auf Werte unter 5 g/dl an. Erst durch die tägliche intravenöse Applikation von 15000 und später 7500 IE/m² Heparin über 14 Tage wurden vorübergehend Werte über 5 g/dl erreicht. Bei persistierender PLE-Symptomatik wurde die Therapie nach 7 Monaten beendet.

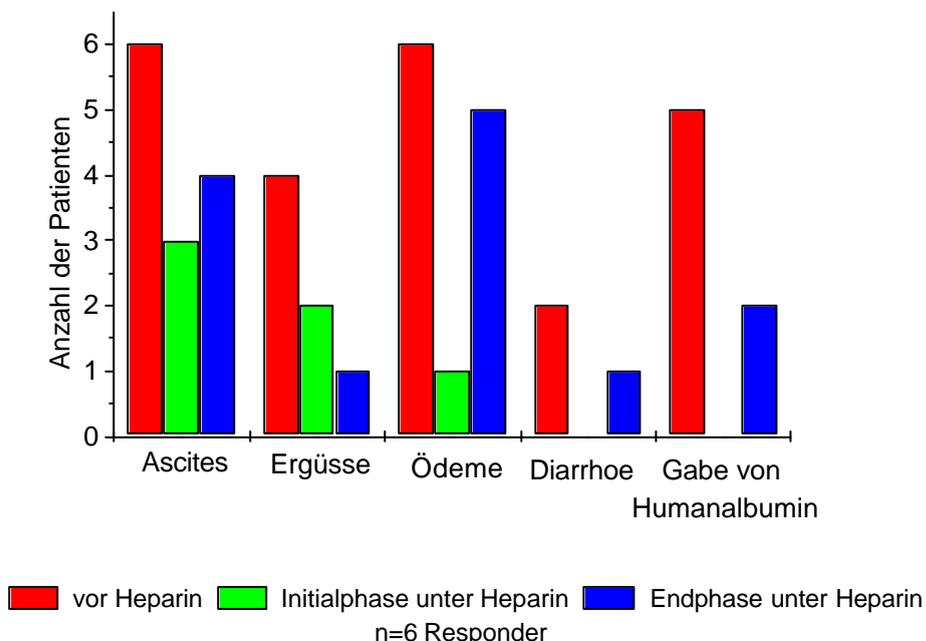
Die Patienten #2, #3, #6 und #9 wurden während oder nach Beendigung der Heparinbehandlung im Bereich ihrer Fontan Modifikation reoperiert (siehe Pfeile in Graphik VI). In 2/4 Fällen handelte es sich um eine Konversion in eine totale cavopulmonale Anastomose (Pat. #2 und Pat. #3). Die beiden anderen Patienten erhielten eine Erneuerung ihrer stenotischen (Pat. #9) bzw. insuffizienten (Pat. #6) klappentragenden Verbindungen zwischen rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel. Bei Patient #6 lag die Beendigung der Heparintherapie zum Zeitpunkt der zweiten Re-Operation bereits 5 Monate zurück. Die Eiweißwerte im Serum zeigten nach Erneuerung der Klappe dennoch in etwa den selben Verlauf wie nach der ersten Re-Operation mit unmittelbar anschließender subkutaner Heparinbehandlung über 12 Monate: Es fand sich auch nach der zweiten Re-Operation ohne begleitende Heparintherapie eine vorübergehende Normalisierung des Gesamteiweiß mit Maximalwerten bis 7,0 g/dl. Drei Monate später bestand jedoch erneut die bekannte Hypoproteinämie um 4,0 g/dl. Nach dem ersten Eingriff mit anschließender Heparintherapie dauerte die Phase mit normalen Proteinwerten einen Monat. Auch eine Steigerung der Heparindosis von 5000 IE/m² auf 6000 IE/m² brachte keinen Erfolg und die Therapie wurde nach einem Jahr beendet. Bei den Patienten #2, #3 und #9 sanken die Eiweißwerte unter alleiniger Heparintherapie nach dem initialen Gipfel binnen 2-3 Monaten trotz Dosiserhöhungen auf bis zu 10000 IE/m² intravenös, zunächst auf das niedrige Ausgangsniveau (3,6-4,9 g/dl) zurück. Erst nach der Operation stabilisierten sich die Proteinwerte in einem Bereich zwischen 5,0 und 7,5 g/dl. Im Mittel wurde ein Wert von 6,3 g/dl im Verlauf gemessen. Bis zum

Ende des Beobachtungszeitraumes, von im Mittel noch 15,6 Monate (min 8; max 23 Monate) trat kein Rückfall auf. Bei Patient #2 wurde die Heparintherapie mit der Re-Operation beendet, die Patienten #9 und #3 wurden noch für einen bzw. fünf Monate postoperativ weiter behandelt. Der Therapieabbruch zeigte keine negativen Auswirkungen auf das erreichte Proteinniveau. Die gesamte Behandlungsdauer betrug zwischen 5 und 9 Monaten.

Bei 3/6 "Respondern" (Pat. #2, #4 und #8) zeigte sich eine Beeinflussbarkeit des unter Heparin erreichten Proteinniveaus durch interkurrente Infekte des Gastrointestinaltraktes (siehe mit Stern markierte Punkte in Graphik VI). In 1/3 Fällen (Pat. #8) wurden Salmonellen nachgewiesen, bei den Patienten #2 und #4 blieb der Erreger unklar. Die Infekte äußerten sich klinisch unter dem Bild einer Gastroenteritis mit Erbrechen und Diarrhoe. Die drei Patienten hatten zusammen fünf solcher Episoden. Jedesmal fiel der Eiweißwert rasch ab, von im Mittel 5,4 g/dl (min 4,3; max 5,9) auf im Mittel 3,9 g/dl (min 2,7; max 4,8). Bei allen drei Patienten wurde die subkutane Heparin-gabe fortgesetzt. Zweimal war der Infekt Anlaß zur Erhöhung der Heparindosis, bei gleichzeitiger Substitution von intravenösem Humanalbumin. Die Eiweißwerte erreichten nach Abklingen der Infekte in 4/5 Fällen wieder das Ausgangsniveau (Pat. #2 und #4). Bei Patient #8 stiegen sie nur geringfügig auf Werte um 5 g/dl an (siehe oben).

Neben dem Parameter des Gesamteiweißes im Serum, wurde auch die klinische Symptomatik und ihre Beeinflussbarkeit durch hochmolekulares Heparin in der Gruppe der 6/10 Responder (Pat. #2, #3, #4, #6, #8 und #9) untersucht (siehe Graphik VII).

Graphik VII: Klinische Symptomatik vor und unter Heparin



Parallel zu der anfänglichen Normalisierung der Serumproteinwerte, zeigte sich ein Verbesserung des klinischen Bildes. In allen 6 Fällen (Pat. #2, #3, #4, #6, #8 und #9) waren die Ausgangssymptome nicht mehr oder in deutlich schwächerer Ausprägung

nachweisbar (siehe Graphik VII). Dieser Effekt war, wie schon der Anstieg des Eiweißes nicht von Dauer. Es prägte sich im Verlauf zunehmend wieder die bekannte Symptomatik der exsudativen Enteropathie aus. Eine anhaltende Remission konnte nur bei den Patienten #3 und #9 erreicht werden, die eine operative Verbesserung der Hämodynamik unter Heparintherapie erhalten hatten. Diese Remission bestand auch nach Absetzen des subkutanen Heparins fort. Die Proteinwerte im Serum lagen bei Patient #3 postoperativ im Mittel bei 6,2 g/dl (min 5,3; max 7,5), bei Patient #9 im Mittel bei 6,7 g/dl (min 6,5; max 6,8 g/dl). Das fäkale Alpha-1-Antitrypsin sank postoperativ bei Patient #3 binnen 11 Monaten von 4,9 mg/g auf 0,1 mg/g und bei Patient #9 betrug es 2,6 mg/g 7 Monate nach Re-Operation. Der ebenfalls operierte Patient #2 zeigte trotz normaler postoperativer Proteinwerte mit im Mittel 5,9 g/dl (min 5,1; max 7,4 g/dl) und postoperativ abnehmender Alpha-1-Antitrypsinausscheidung im Stuhl binnen 11 Monaten von 17,6 mg/g auf 0,3 mg/g, weiterhin Ascites und Diarrhoen. Bei den Patienten #8 und #6 wurden nach Beendigung der Heparinbehandlung, die konventionelle medikamentöse Therapie fortgesetzt. Die PLE-Symptomatik persistierte. Lediglich die Neigung zu Diarrhoen bei Patient #8 war nicht mehr vorhanden, was mit einer besseren Verträglichkeit von Milchprodukten einherging. Der Patient #4 wurde bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes mit subkutanem Heparin behandelt. Nach dem initialen Ansprechen auf Heparin präsentierten sich zunehmend die PLE-typischen Symptome wieder. Ein Auslaßversuch führte jedoch zu einer deutlichen klinischen Verschlechterung mit massivem Ascites, deshalb wurde die Heparinisierung zunächst fortgesetzt.

5/6 Patienten aus der Gruppe der "Responder" (Pat. #2, #3, #4, #6 und #8) wurden vor der Behandlung mit subkutanem Heparin intermittierend mit intravenösem Humanalbumin substituiert. Unter der Heparinisierung war eine solche Substitution in der Initialphase in keinem Fall und im weiteren Verlauf bei 2/6 Patienten (Pat. #4 und #8) je zweimal notwendig. Nach Beendigung der Heparinabgabe erhielt Patient #8 wiederholt Immunglobuline um sowohl das Proteinniveau, als auch die Immunantwort zu verbessern. Da bei Patient #2 das klinische Bild trotz normalisierter Eiweißwerte unverändert war wurde einmalig Humanalbumin nach Abschluß der Heparinbehandlung gegeben.

3.4.7 Unerwünschte Wirkungen der Heparinbehandlung

Die partielle Thromboplastinzeit, als Indikator einer durch Heparin veränderten Hämostase, war im Dosisbereich von 3500 bis 10.000 IE/m²d subkutan verabreichtem hochmolekularem Heparin bei den 10/10 behandelten Patienten immer im Normbereich. Die mittlere PTT lag bei 35,0 sek. (min 26,6; max 46,1). In 2 Fällen kam es bei intravenösen Gaben von 10.000 bzw. 15.000 IE/m²d zu einer Verlängerung der PTT auf 73 bzw. 90 sek. Nach Dosisreduktion normalisierte sich die PTT wieder. Blutungszeichen traten währenddessen keine auf.

Bei 9/10 Patienten blieben die Thrombozytenwerte unter Heparinisierung auf dem Ausgangsniveau stabil. Der Mittelwert lag bei 337.000/ μ l (min 187.000; max 798.000). Bei 1/10 Patienten (Pat. #1) fielen die Thrombozytenzahlen acht Tage nach Beginn der Heparintherapie von Werten um 200.000/ μ l auf 90.000/ μ l ab. Zwei Tage später verstarb der Patient. Blutungskomplikationen oder klinische Anzeichen für eine Thrombose wurden nicht beobachtet. Einer Obduktion stimmten die Eltern nicht zu.

3/10 mit subkutanem Heparin behandelte Patienten (Pat. #4, #6 und #7) entwickelten im Verlauf schmerzhaftes Hämatome im Bereich der Injektionsstellen an beiden Oberschenkeln. In einem Fall (Pat. #6) wurde die Therapie bei fehlender Wirksamkeit (siehe oben) daraufhin beendet, bei einem anderen Patienten (Pat. #7) unterbrochen. Einmal wurde zeitgleich ein Cumarin-Derivat zur oralen Antikoagulation (Pat. #4) verabreicht. Der Patient #7 erhielt Acetylsalicylsäure zur Hemmung der Thrombozytenaggregation. Er berichtete neben dem Auftreten von Hämatomen über Nachblutungen aus dem Stichkanal. Die Gerinnungsdiagnostik zeigte außer einer Verkürzung der Thromboplastinzeit (Quick) bei Patient #4 mit oraler Antikoagulation keine Auffälligkeiten. Insbesondere die partielle Thromboplastinzeit (PTT) war mit im Mittel 27,7 Sekunden (min 20,0; max 36,6) bei keinem der 3 Betroffenen verlängert. Auch die Thrombozytenzahl war in allen Fällen im Normbereich, ebenso das Fibrinogen und das Antithrombin III.

Bei den Patienten #2, #4 und #8 wurde während der Heparinbehandlung die Knochendichte radiologisch bestimmt. Die Untersuchung zeigte bei allen drei Patienten eine deutliche Osteopenie. Da unterschiedliche Meßgeräte zum Einsatz kamen ist ein Vergleich der verschiedenen Werte nicht sinnvoll. Es ist unklar ob die Osteopenie bereits vor Therapiebeginn bestand oder sich unter der Heparinisierung verschlechtert hat, da keine vergleichbaren Messungen der Knochendichte vor Behandlung noch Verlaufsuntersuchungen unter Therapie durchgeführt wurden. Klinisch zeigten sich keine progredienten Knochenschmerzen oder pathologische Frakturen, die einen Hinweis auf eine zunehmende Osteopenie geben könnten.

4 Diskussion

4.1 Prävalenz und Letalität des PLE-Syndroms nach Fontan Operation

Das enterale Eiweißverlustsyndrom ist, mit einer Prävalenz von 14,7%, in dem untersuchten Kollektiv eine relativ häufige Komplikation nach einer Fontan Operation. In der Multizenterstudie von Mertens et al. wird die Prävalenz mit nur 3,8% bezogen auf alle Fontan Patienten angegeben. Allerdings schwankt die Häufigkeit innerhalb der verschiedenen Zentren zwischen 0% und 25%, wobei sie nicht von der Anzahl der durchgeführten Fontan Operationen abhängt (Mertens, 1998, S.1064). Feldt et al. zeigten in ihrer Studie eine Häufigkeit von 11%. In dieser Studie wurde mit 427 Patienten das größte Kollektiv aus einem Zentrum analysiert (Feldt, 1996, S.673). Diese Gruppe stellte auch den größten Anteil in der Multizenterstudie von Mertens et al., in der auch die eigenen Patienten berücksichtigt wurden. Das kumulative Risiko innerhalb von 10 Jahren an PLE zu erkranken wurde von Feldt et al. mit 13,4% für alle Patienten angegeben. Die bei den eigenen Patienten geschätzte 10-Jahres-Erkrankungsrate von 20,4% liegt ebenso wie die PLE-Prävalenz etwas höher. In allen drei Arbeiten ist der Operationszeitpunkt und das Intervall der Nachbeobachtung vergleichbar. Feldt et al. betrachten eine Gruppe, die zwischen 1973 und 1987 operiert wurde (Feldt, 1996, S.672). Die maximale Nachbeobachtungszeit betrug damit 23 Jahre. Bei Mertens et al., wie auch in dieser Studie erstreckt sich der Operationszeitraum von Mitte der 70er bis Mitte der 90er Jahre, die Patienten konnten maximal über 21 Jahre (Mertens, 1998, S.1064) bzw. 23 Jahre (eigen Patienten) verfolgt werden. Damit können die Unterschiede in der PLE-Häufigkeit auch nicht mit einer "veralteten" Operationstechnik oder zu kurzen Nachbeobachtungsperioden erklärt werden. Zudem wird in der Studie von Feldt et al. gezeigt, daß das Kalenderjahr der Fontan Operation keinen Einfluß auf die Entwicklung von PLE hat (Feldt, 1996, S.675). Mehr als die Hälfte der PLE-Erkrankungen tritt innerhalb der ersten drei bis vier Jahre nach der Kreislaufftrennung auf. Dennoch sollten die Patienten im Langzeitverlauf sorgfältig nachkontrolliert werden, da auch mehr als 10 Jahre nach der Fontan Operation der Beginn einer Eiweißverlustenteropathie beschrieben ist (Feldt, 1996, S.677; Mertens, 1998, S.1065). Im eigenen Patientengut beträgt der maximale Abstand zur Operation 11,9 Jahre.

Das enterale Eiweißverlustsyndrom ist eine schwerwiegende Komplikation nach Fontan Operation. Die Gesamtlealität beträgt in dieser Studie 36,7%. Sie wird in der Literatur mit bis 57% angegeben (Feldt, 1996, S.673). Es ergibt sich für die eigenen Patienten eine Sterberate 5 Jahre nach Diagnosestellung von 33,3%. Auch diese Angabe ist etwas besser als in der Literatur, wo die 5-Jahresletalität zwischen 41% (Mertens, 1998, S.1066) und 54% (Feldt 1996, S.677) schwankt. Im Vergleich zu Fontan Patienten ohne PLE sinkt die Wahrscheinlichkeit für das 10-Jahresüberleben nach Operation von 75,2% auf 63% für das PLE-Kollektiv. Interessant ist, daß innerhalb der ersten 5 Jahre nach Fontan Operation das Überleben der PLE-Patienten besser ist als in der Gruppe ohne PLE (93,3% vs. 77%). Diese Tatsache erklärt sich durch die postoperative Frühletalität (innerhalb der ersten 30 Tage nach Fontan Operation) von 11,6% für alle Fontan Patienten, für die PLE als Ursache keine Rolle spielt. Auch versterben in den ersten fünf postoperativen Jahren kaum Patienten, die an dieser Komplikation leiden. Damit stellt sich die PLE-Erkrankung in der Regel als eine Komplikation der mittel- und langfristigen Nachsorge nach Fontan

dar, während sie früh postoperativ eine sehr seltene Komplikation ist (Davis, 1994, S.114).

4.2 Prä- und perioperative Risikofaktoren für das Auftreten von PLE

Die anatomische Ausgangssituation bei den PLE-Patienten ist verglichen mit allen Fontan Patienten in der Tendenz komplexer (siehe Kap. 3.2.1, Tabelle VI). Die Dominanz der Trikuspidalatresie, als dem klassischen Vitium für eine Fontan Operation, ist geringer (36,7% vs. 54,0%, $p=0,113$), zudem ist sie bei den PLE-Fällen etwas häufiger mit einer ventrikulo-arteriellen Diskordanz vergesellschaftet. Statt dessen findet man einen etwas größeren Anteil von Patienten mit einem singulären Ventrikel (36,7% vs. 25,3%, $p=0,264$), und anderen komplexen Herzfehlern (26,6% vs. 20,7%, $p=0,475$), wie dem DORV. Diese Beobachtung stimmt mit der Literatur überein (Feldt, 1996, S.675). Allerdings ist kein Herzfehler in der PLE-Gruppe signifikant häufiger aufgetreten als bei den Fontan Patienten, die im weiteren Verlauf kein PLE-Syndrom entwickelt haben. Insbesondere eine rechtsventrikuläre Morphologie der funktionellen Systemkammer (UVH mit morpholog. RV) war nicht signifikant (16,7% vs. 12,6%, $p=0,561$) häufiger. Dies steht im Widerspruch zur Literatur. Malcic et al. beschreiben in ihrem "Abstract" das Vorliegen eines singulären Ventrikels als signifikant mit dem Auftreten von PLE assoziiert (Malcic, 1995, S.28), während in der Arbeit von Feldt et al. eine rechtsventrikuläre Morphologie des Systemventrikels als ein signifikanter Risikofaktor für PLE genannt wird (Feldt, 1996, S.675).

Ein anderer mit der Entwicklung von PLE verbundener Risikofaktor ist das Vorliegen eines Heterotaxie Syndroms. Dieser Parameter erweist sich sowohl in der Literatur (Driscoll, 1992, S.478), als auch bei den eigenen Patienten ($p=0,002$) als signifikant. Außerdem wird beschrieben, daß das Heterotaxie-Syndrom auch mit der Inzidenz von anderen postoperativen Komplikationen, wie AV-Klappen Insuffizienz oder Tachyarrhythmien, signifikant assoziiert ist (Cetta, 1996, S.483).

Die Komplexität des Vitiums scheint aber nicht nur ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von PLE zu bedeuten, sondern erweist sich bei den eigenen Patienten als ein prognostischer Parameter für die spätere Morbidität im allgemeinen. Dies wird illustriert durch die signifikante ($p=0,0175$) Zunahme der Letalität nach Fontan Operation in Abhängigkeit von dem zugrunde liegenden Herzfehler (siehe Kap. 3.2.1, Graphik II). Besonders zu beachten ist die extrem schlechte Prognose bei Patienten mit DORV, die den Hauptteil (17/27) der Patienten mit funktionell univentrikulärem Herzen und rechtsventrikulärer Morphologie stellen. Hier zeigt sich in erster Linie eine hohe Letalität von 31,2% im ersten postoperativen Jahr. Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach 10 Jahren liegt bei 41%. Dieser Befund wird in der Arbeit von Julsrud et al. bestätigt, die ein signifikant schlechteres Überleben innerhalb der ersten 6 Monate nach Fontan Operation bei Patienten mit einer rechtsventrikulären Morphologie fanden. Im weiteren Verlauf beeinflußt die Ventrikel Morphologie die Überlebenswahrscheinlichkeit nicht signifikant (Julsrud, 2000, S.322). Dies ist vor allem im Hinblick auf aktuelle Diskussionen um die Operabilität des hypoplastischen Linksherz von Interesse.

Es ist immer wieder diskutiert worden, ob das Alter bei Fontan Operationen einen Einfluß auf den postoperativen Verlauf hat. Während in der Anfangsphase nach Einführung der Fontan Operation die Letalität sowohl bei Patienten jungen Alters, als auch bei Patienten höheren Alters zunimmt (Fontan, 1983, S.647), zeigt sich in

späteren Arbeiten, daß nur noch junge (≤ 4 Jahre) und sehr junge (≤ 2 Jahre) Patienten ein signifikant erhöhtes Letalitätsrisiko haben, wobei die Signifikanz mit einem späteren Operationstermin abnimmt (Kirklin, 1986, S.1062, Fontan, 1989, S.716). In anderen Arbeiten fand sich keine Korrelation mehr zwischen Operationsalter und Letalität sowie postoperativen Komplikationen (Cetta, 1996, S.483). Der Trend geht dahin die Kreislauftrennung zwischen dem zweiten und vierten Lebensjahr durchzuführen (Kirklin, 1986, S.1049). Dies wird begünstigt durch eine in den letzten 20 Jahren gesenkte Frühletalität (auf 13% für < 4 Jahre, auf 9% für < 3 Jahre) speziell für junge Patienten (Cetta, 1996, S.484-485). Während also für die meisten postoperativen Komplikationen eher ein niedriges Operationsalter einen Risikofaktor darstellt, geben Malcic et al. ein hohes Operationsalter als signifikant begünstigend für die Entwicklung von PLE an (Malcic, 1995, S.28). In dem eigenen Patientengut kann diese Beobachtung nicht bestätigt werden. Zwar ist das Operationsalter (median 8,5; min 1,8; max 20 Jahre) eher hoch, aber der Altersunterschied zu den Patienten, die kein PLE-Syndrom entwickelt haben, nicht signifikant ($p=0,152$). Damit scheint das Alter bei Fontan Operation keinen Einfluß auf die Prävalenz von PLE zu haben. Zumal auch junge (< 4 Jahre) Patienten kein signifikant erhöhtes Risiko für PLE haben (Feldt, 1996, S.676).

Die eigenen PLE-Patienten sind annähernd doppelt so häufig (40% vs. 24,1%, $p=0,077$) einer pulmonalen Hyperperfusion ausgesetzt wie die Patienten ohne PLE. Zudem wird mit der Anlage eines Bändchens (PAB) signifikant ($p=0,04$) länger, (im Mittel 1,5 vs. 0,5 Jahre) gewartet. Damit ist das Risiko für beginnende, irreversible pulmonalvaskuläre Schäden im Sinne einer Eisenmenger Reaktion größer als in der Gruppe ohne PLE. Zwar gibt es einen Patienten, der mehr als acht Jahre einer erhöhten Lungendurchblutung ausgesetzt war und keinen enteralen Eiweißverlust entwickelte, dennoch ist das Operationsalter bei den Patienten ohne PLE, die ein Banding erhalten haben, signifikant ($p=0,01$) häufiger unter einem Jahr als in der PLE-Gruppe (92,9% vs. 58,3%). Damit scheint ein frühzeitiger wirksamer Schutz des pulmonalen Gefäßbetts vor Hyperperfusion eine wichtige Rolle zu spielen. Dies wird in der Arbeit von Mertens et al. bestätigt (Mertens, 1998, S.1069). Gleichzeitig ist es wichtig nach Anlage des Bändchens nicht zu lange mit der endgültigen Kreislauftrennung zu warten. In der Literatur hat ein Banding das mehr als 5,5 Jahre besteht ein signifikant erhöhtes Risiko für einen ungünstigen Verlauf nach Fontan Operation (Malcic, 1992, S.746). Bei den eigenen PLE-Patienten ist die mittlere PAB-Dauer mit 9 Jahren (min 3,3; max 15,1) deutlich länger. Auch im Vergleich zu den eigenen Patienten, die kein PLE-Syndrom entwickelten, zeigt sich die Tendenz länger mit der Kreislauftrennung zu warten (6,5 Jahre, $p=0,07$). Der bereits vermehrt volumenbelastete Systemventrikel wird durch das Banding einer zusätzlichen Druckbelastung ausgesetzt. Dies wiederum führt zu einer Zunahme der ventrikulären Masse. Diese Hypertrophie ist um so stärker ausgeprägt je länger das pulmonalarterielle Bändchen bestehen bleibt (Malcic, 1992, S.747). Daraus resultiert eine eingeschränkte diastolische Funktion des Systemventrikels. Der diastolischen "Compliance" des funktionell singulären Ventrikels kommt nach der Fontan Operation die entscheidende Bedeutung für den Aufbau des transthorakalen Druckgradienten als treibende Kraft der Fontan Zirkulation zu. Weitere Komplikationen der ventrikulären Hypertrophie sind das Auftreten von AV-Klappen Insuffizienzen und die Ausbildung subaortaler Stenosen. Insuffiziente AV-Klappen sind bei den eigenen PLE-Patienten (50%) etwas häufiger ($p=0,067$) als in der Kontrollgruppe (26,3%) und von einem größeren Schweregrad. Außerdem erhalten

die eigenen PLE-Patienten bei der Fontan Operation in der Tendenz ($p=0,131$) häufiger DSK Anastomosen (13,3% vs. 5,7%) zur Korrektur bestehender Subaortenstenosen. Die ventrikuläre Hypertrophie und ihre Komplikationen beeinflussen wiederum den Verlauf nach der Fontan Operation negativ (Fontan, 1989, S.711). In der Arbeit von Malcic zeigt sich zwar keine höhere Prävalenz von PLE-Erkrankungen, jedoch berichtet er von einer Zunahme postoperativer Ergüsse, die in der Regel langdauernd sind (Malcic, 1992, S.746). Möglicherweise ist der Nachbeobachtungszeitraum nach Fontan in seiner Studie von im Mittel 2,7 Jahren zu kurz, um die zusätzliche Entwicklung von PLE zu dokumentieren.

Im Gegensatz zur pulmonalen Hyperperfusion scheint die Minderdurchblutung der Lunge kein Risikofaktor für die Entwicklung von PLE zu sein. Eine Stenose in der pulmonalen Ausflußbahn ist in der PLE-Gruppe (36,7%) etwas seltener ($p=0,240$) als bei den Patienten ohne PLE (48,8%). Auch der Schweregrad einer möglichen Obstruktion ist in der Tendenz geringer, da seltener die Anlage eines Shunts indiziert ist (26,7% vs. 41,9%, $p=0,157$). Allerdings sollte auch bei diesen Palliativeingriffen die Dauer bis zur Kreislauftrennung beachtet werden. Denn im Vergleich zu den Patienten ohne enteralen Eiweißverlust wurde bei den PLE-Patienten im Mittel jeweils 2 Jahre länger gewartet (10,2 Jahre vs. 8,1 Jahre, $p=0,465$ für BTA-Shunt bzw. 6,8 Jahre vs. 4,3 Jahre, $p=0,571$ für AP-Shunt). Möglicherweise wird dadurch die Entwicklung von Stenosierungen der Pulmonalishauptäste begünstigt.

Im Gegensatz zur Literatur, die einen signifikanten Einfluß des präoperativen pulmonalen Widerstandes und des enddiastolischen Drucks im Systemventrikel auf die Entstehung von PLE diskutiert (Feldt, 1996, S.675, Driscoll, 1992, S.479), ist die hämodynamische Situation vor der Fontan Operation in der eigenen PLE-Gruppe mit der in der eigenen Kontrollgruppe vergleichbar. Die Mittelwerte für den rechtsatrialen und den pulmonalarteriellen Mitteldruck, den enddiastolischen Druck im Systemventrikel, den Herzindex, den pulmonalen Widerstand und den Nakata Index (siehe Ergebnisse, Kap. 3.2.1 Tabelle XIVA) unterscheiden sich zwischen beiden Untergruppen nicht signifikant. Zusätzlich sind sie für die eigenen PLE-Patienten vergleichbar mit Angaben aus der Literatur (Mertens, 1998, S.1064).

Es fällt jedoch auf, daß ein größerer Anteil (siehe Kap. 3.2.1 Tabelle XV) von PLE-Patienten präoperativ hämodynamische Parameter aufweist, die jenseits der von Choussat und anderen definierten Idealbereiche liegen (Choussat, 1977, S.559-566; Graham, 1992, S.214-218; Nakata, 1984, S.610). Über solche Extremwerte wird auch in anderen Arbeiten berichtet (Mertens, 1998, S.1069), allerdings ohne eine Kontrollgruppe zum Vergleich heranzuziehen. In der vorliegenden Arbeit ist ein solcher Vergleich möglich. Ein mittlerer Druck über 15mmHg in der Pulmonalarterie, ein enddiastolischer Druck im Systemventrikel über 12mmHg, ein erhöhter pulmonaler Widerstand über 2 Exm^2 , und ein reduzierter Herzindex unter 3 l/min m^2 ist etwas häufiger bei Patienten, die im postoperativen Verlauf PLE entwickeln sollten, als bei denjenigen ohne enteralen Eiweißverlust. Allerdings sind die Unterschiede in der vorliegenden Arbeit zwischen den beiden Gruppen statistisch nicht signifikant. Damit zeigt sich, daß die oben genannten Folgen ("diastolische Compliance") des späteren und längeren Bandings und der länger bestehenden Shunts bei den PLE-Patienten in den präoperativ gemessenen hämodynamischen Parametern nicht oder unvollständig erfaßt werden. Etwa die Hälfte der eigenen Fontan Kandidaten, die später PLE entwickeln sollten, hatte präoperativ zu kleine zentrale Pulmonalgefäße (siehe Kap. 3.2.1 Tabelle XIVA und XV), was sich in einem zu niedrigen Nakata Index bei 47,1% der PLE-Patienten und in einem zu niedrigen

McGoon Quotienten bei 50% der PLE-Patienten ausdrückt. Zu kleine zentrale Pulmonalarterien gelten in der Literatur als ein wesentlicher Risikofaktor für einen ungünstigen postoperativen Verlauf (Fontan, 1989, S.718). Daten für die Kontrollgruppe sind nur für den Nakata Index bei 11/60 Patienten vorhanden. Dieser ist in der PLE-Gruppe (47,1% vs. 9,1%, $p=0,049$) signifikant häufiger kleiner als $250 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ als bei den Kontrollpatienten. Allerdings muß einschränkend auf den kleinen Anteil von Kontrollpatienten (11/60), bei denen der Nakata Index dokumentiert war, hingewiesen werden. Für andere als ungünstig geltende Parameter, wie die präoperative Auswurfraction des Systemventrikels, konnte kein Unterschied nachgewiesen werden oder sie wurden nicht dokumentiert. Dennoch zeigt sich die Bedeutung einer sorgfältigen Auswahl der Patienten für eine Fontan Operation unter Berücksichtigung der traditionellen Kriterien, wenngleich sie keine absoluten Kontraindikationen darstellen (Cetta, 1996, S.484).

Neben den bisher genannten präoperativen Faktoren, die ein Auftreten von PLE zumindest begünstigen können, gibt es Arbeiten, die eine Reihe von perioperativen Ereignissen untersucht haben, die mit einem späteren enteralen Eiweißverlust assoziiert sind. Dazu gehören die lange Dauer des kardiopulmonalen Bypass, ein unmittelbar postoperativ erhöhter linksatrialer Druck, die Länge des postoperativen Krankenhausaufenthaltes, als Ausdruck eines komplizierten postoperativen Verlaufes und das Auftreten eines dialysepflichtigen Nierenversagens. Präoperativ vorhandene Arrhythmien sind interessanterweise nicht mit einer höheren Prävalenz von PLE assoziiert (Feldt, 1996, S.675). Bei den eigenen Patienten liegen zu dieser Fragestellung keine Daten vor. Das Auftreten der oben genannten Kriterien sollte ein besonderes Augenmerk auf ein möglicherweise erhöhtes PLE-Risiko in der weiteren Nachsorge richten lassen.

4.3 Hämodynamik nach Fontan Operation und Überlegungen zur Pathogenese des PLE-Syndroms

Bei kardialen Erkrankungen wurde ein Eiweißverlust über den Darm stets im Zusammenhang mit chronisch gesteigerten systemvenösen Drücken beschrieben (Hess, 1984, S.607). Zunächst fiel diese Komplikation bei Erwachsenen mit dilatativer Herzerkrankung (Davidson, 1961, S.899) oder im Rahmen einer konstriktiven Perikarditis (Wilkinson, 1965, S.1178) auf. Im Jahre 1980 und 1984 werden erste Fälle von PLE nach einer Fontan Operation veröffentlicht (Crupi, 1980, S.359; Hess 1984, S.607). In einer neueren Arbeit wird gezeigt, daß es zu einer erhöhten Ausscheidung von Alpha-1-Antitrypsin, als Indikator für einen enteralen Eiweißverlust, nicht nur bei Fontan Patienten, sondern auch bei Patienten mit anderen Vitien kommen kann, die klinisch einen erhöhten zentralvenösen Druck (ZVD) haben (Thorne, 1998, S.515-516). Zwei mögliche Effekte der ZVD-Erhöhung werden diskutiert. Zum einen wird angenommen, daß der erhöhte Druck in der unteren Hohlvene und im Portalsystem zu einer gesteigerten Lymphproduktion führt. Zum anderen behindert eine Druckerhöhung in der Vena cava superior den Lymphabfluß über den Ductus thoracicus. Als Folge entsteht eine Stauung des intestinalen Lymphgefäßsystems mit Verlust von Proteinen, vor allem Albumin und Immunglobulinen in das Darmlumen. Der letztgenannte Mechanismus scheint dabei die Hauptrolle zu spielen.(Hess, 1984, S.607). Das histopathologische Äquivalent der Stauung könnte eine intestinale Lymphangiektasie sein, die sich in Biopsaten aus unterschiedlichen Darmabschnitten bei PLE-Patienten zeigte (Hess, 1984,

S.607, Rychik, 1991, S. 820). Es ist jedoch bei allen Fontan Patienten in der postoperativen hämodynamischen Evaluation eine Druckzunahme im rechten Vorhof zu verzeichnen. Da der systemvenöse Druck die treibende Kraft für die pulmonale Perfusion ist, muß diese Tatsache gewissermaßen als "physiologisch" nach Fontan bezeichnet werden (Mertens, 1998, S.1070, Rychik, 1991, S.821). Daraus ergibt sich die Frage, warum nur knapp 15% der untersuchten eigenen Patienten tatsächlich einen enteralen Eiweißverlust entwickelten: Vergleicht man die bei der postoperativen Herzkatheteruntersuchung gemessenen Parameter für die eigene PLE-Gruppe mit denen der Kontrollpatienten, so zeigen sich keine signifikanten Unterschiede (Kap. 3.2.1 Tabelle XIVb). Zwar verdoppeln sich erwartungsgemäß die Drucke im rechten Vorhof (von 5,7 auf 14,6 mmHg vs. von 5,9 auf 13,2 mmHg), jedoch ist das Druckniveau der PLE-Patienten nur geringfügig höher ($p=0,149$). Die gemessenen Mittelwerte für den rechtsatrialen und den pulmonalarteriellen Druck, den enddiastolischen Druck im Systemventrikel, den pulmonalen Widerstand und den Herzindex bewegen sich für beide Gruppen in den in der Literatur genannten Bereichen (Mertens, 1998, S.1066; Feldt, S.674-675; Hess, 1984, S.607). Die Arbeit von Hess ist bisher die einzige, die eine PLE-Population ($n=3$) mit einer Kontrollgruppe ($n=18$) vergleicht, wenn auch die Fallzahlen sehr viel kleiner sind. Auch hier sind die rechtsatrialen Mitteldrucke (12,6 vs. 11,1 mmHg) fast identisch. Jedoch können die Autoren einen Unterschied in der Pulsatilität des Druckverlaufes zeigen. In der PLE-Gruppe ist die Druckkurve (RAP a 14; RAP v 8 mmHg) im Vergleich zu den Kontrollpatienten (RAP a 18; RAP v 4 mmHg) deutlich abgeflacht. Die Autoren ziehen daraus den Schluß, daß die Entwicklung von PLE vor allem mit dem erhöhten diastolischen Druck zusammenhängt, der den systemischen Rückfluß zum Herzen behindert und so zu einer stärkeren Stauung im enteralen Lymphsystem führt. (Hess, 1984, S.608). Bei den eigenen PLE-Patienten ist die durchschnittliche Druckamplitude im rechten Vorhof (RAP a 17; RAP v 15 mmHg) kleiner als bei den von Hess et al. geschilderten Fällen ($n=3$), da der diastolische Druck (v-Welle) stärker erhöht ist. Diese Beobachtung zeigt sich auch bei den Kontrollpatienten (RAP a 16; RAP v 13 mmHg). Weder die Unterschiede im diastolischen Druck ($p=0,057$), noch in der Druckamplitude ($p=0,098$) sind, im Gegensatz zu den Ergebnissen von Hess et al. statistisch signifikant. Damit erscheint der systemvenöse Rückfluß in der PLE-Gruppe nicht deutlich stärker behindert als in der Kontrollgruppe. Daraus läßt sich der Schluß ziehen, daß ein hoher diastolischer Druck im rechten Vorhof, ebenso wie ein hoher systemvenöser Mitteldruck zwar zur Pathogenese des PLE-Syndroms beitragen, jedoch nicht die alleinige Ursache für das Auftreten von PLE nach Fontan sein können. Zumal sowohl alle von Hess berichteten Fälle (3/3), als auch mehr als die Hälfte (14/26) der eigenen PLE-Patienten einen rechtsatrialen Mitteldruck unter 15mmHg haben, was in der Literatur als eine hämodynamisch günstige Situation nach Fontan Operation eingeschätzt wird (Mertens, 1998, S.1070).

Der Mitteldruck in der Arteria pulmonalis bleibt nach der Fontan Operation auf dem präoperativen, für beide Gruppen fast identischen Ausgangsniveau von 14,5 vs.14,5 mmHg ($p=0,832$) bei den PLE-Patienten und 12,8 vs. 12,7 mmHg ($p=0,789$) bei den Kontrollpatienten. Die gemessenen Werte unterscheiden sich zwischen den Gruppen nicht signifikant ($p=0,138$) und stimmen ebenfalls mit den Literaturangaben überein (PAP m: 16,3 mmHg, Mertens, 1998, S.1064+1066; PAP m: 12,0 mmHg, Thorne, 1998, S.516). Erwartungsgemäß nimmt im Vergleich zur hämodynamischen Situation vor der Fontan Operation in beiden Gruppen die Druckamplitude zwischen

systolischem und diastolischem Pulmonalarterien Druck signifikant ($p < 0,0001$) ab. Ein normaler pulsatiler Fluß gilt jedoch als eine wichtige Voraussetzung für die normale Entwicklung der Lungenarterien. Möglicherweise spielt dies eine Rolle für die signifikant höhere Prävalenz von Stenosen bzw. Hypoplasien in den peripheren Pulmonalgefäßen in den nach Fontan durchgeführten Angiographien bei den PLE-Patienten (19,2% vs. 2,6% $p = 0,036$). Andererseits sind die Hälfte der Patienten zum Zeitpunkt der Fontan Operation 8,5 Jahre oder älter. Die Entwicklung des Pulmonalgefäßsystems findet jedoch hauptsächlich innerhalb der ersten 4 Lebensjahre statt. (Haworth, 1983 S.578). Somit sind diese Hypoplasien wahrscheinlich schon präoperativ angelegt. Außerdem sind die Kontrollpatienten in gleichem Umfang ($p = 0,171$) von der Abnahme der Druckamplitude betroffen.

Die Funktion des Systemventrikels ist in beiden Gruppe reduziert. Der mittlere Herzindex ($2,7 \text{ l/min m}^2$ vs. $2,5 \text{ l/min/m}^2$, $p = 0,401$) liegt unter dem Normalwert von 3 l/min m^2 . Sowohl echokardiographisch ($p = 0,414$), als auch angiographisch ($p = 0,844$) liegt die mittlere Auswurffraktion retrospektiv in der PLE-Gruppe (Echo: 52,5% bzw. Angio: 45,7%) und in der Kontrollgruppe (Echo: 56,9% bzw. Angio: 50%) unter der Norm ($66\% \pm 6\%$). Angiographisch hat ein deutlich größerer Anteil der PLE-Patienten (69,2% vs. 44,7%, $p = 0,074$) Werte unter 60%. Dieser Unterschied zeigt sich beim Vergleich der echokardiographisch bestimmten Werte nicht. Hier hat ein etwa gleich großer Anteil in beiden Gruppen (48,3% vs. 46,4%, $p = 1,0$) eine reduzierte Auswurffraktion ($< 60\%$). Diese Diskrepanz der Meßverfahren könnte zum einen am unterschiedlichen Meßzeitpunkt liegen. Die postoperative Herzkatheter Untersuchung wurde 7,3 bzw. 10 Jahre nach der Fontan Operation durchgeführt, während der Abstand der echokardiographischen Untersuchung zur Kreislauftrennung 10,6 bzw. 11,2 Jahre betrug. Zum anderen ist die Bestimmung der Auswurffraktion mittels Echokardiographie stark vom jeweiligen Untersucher abhängig und gilt für singuläre Ventrikel als nicht verlässlich (Graham, 1992, S.218). Während eine reduzierte systolische Funktion in den postoperativen hämodynamischen Variablen erfaßt wird, ist der enddiastolische Druck als ein Indikator für die diastolische "Compliance" der Kammer in beiden Gruppen normal ($8,2 \text{ mmHg}$ vs. $7,9 \text{ mmHg}$, $p = 0,588$). Erstaunlicherweise kommt somit die, in der Literatur (Feldt, 1996, S.675) als bedeutend für die Entstehung von PLE bzw. das "Nicht-Funktionieren" der Fontan Zirkulation beschriebene, diastolische Funktionseinschränkung des funktionell singulären Ventrikels in den postoperativ erhobenen hämodynamischen Parametern nicht zum Ausdruck.

In der Zusammenschau aller erhobenen Meßwerte findet sich keine Korrelation eines speziellen hämodynamischen Parameters mit der Inzidenz von PLE (vgl. Feldt, 1996, S.678). Vielmehr scheint es sich um ein komplexes multifaktorielles Geschehen zu handeln (Masetti, 1999, S.236). Zu diesem Schluß kommt auch die Multizenterstudie von Mertens et al. (Mertens, 1998, S.1070). Sie vermutet, daß nach einer Fontan Operation das intestinales Lymphsystem an den Grenzen seiner Kapazität arbeitet. Ob es zur Ausprägung eines enteralen Eiweißverlustes kommt oder nicht, könnte zum einen an physiologischerweise vorkommenden, angeborenen Unterschieden des Lymphsystems zwischen den Individuen liegen (Mertens, 1998, S.1070). Zum anderen könnte es durch zusätzlich auftretende Faktoren verursacht werden. So ist die Prävalenz von Stenosen, die in erster Linie im Bereich der Fontan Anastomose und der Pulmonalarterie lokalisiert sind (siehe Kap. 3.2.1, Tabelle XVI) in der PLE-Gruppe größer (65,4% vs. 39,5%, $p = 0,074$), vor allem in der Lungenperipherie sind die Stenosen bzw. Hypoplasien signifikant häufiger ($p = 0,036$).

Zusätzlich treten häufiger höhergradige Insuffizienzen der AV-Klappen (23,1% vs. 5,3%, $p=0,054$), sowie etwas vermehrt zentrale Thrombosen (26,7% vs. 18,3%, $p=0,416$) auf. Daß sich diese Hindernisse in der Fontan Zirkulation nicht in hämodynamisch faßbaren Unterschieden zwischen den Gruppen manifestieren, kann mehrere Gründe haben: Der Fluß in der Fontan Zirkulation ist extrem langsam. Das trifft zwar auf beide Gruppen zu, jedoch kommen bei den PLE-Patienten weitere ungünstige Faktoren hinzu. So findet sich ein deutlich höherer Einsatz von Diuretika (96,7% vs. 28,6%, $p<0,0001$). Außerdem ist bei ihnen das venöse System in einem stärkeren Maße dilatiert (siehe Kap. 3.2.1, Tabelle XVI) und zusätzlich verlieren sie durch die Hypoproteinämie vermehrt Flüssigkeit in den extravasalen Raum. Das erschwert die Interpretation der bei der Herzkatheter Untersuchung erhobenen Meßwerte. Möglicherweise erscheint durch das verbleibende, geringere intravasale Volumen die hämodynamische Situation besser, als es in der Realität tatsächlich ist. Dies könnte auch erklären, warum zwar gleich viele Patienten in beiden Gruppen ein vergrößertes rechtes Atrium (53,8% vs. 52,6%, $p=1,0$) haben, die Dilatation der vorgeschalteten Gefäßabschnitte, Venae cavae (26,9% vs. 13,2%, $p=0,202$) und hepatische Venen (30,8% vs. 15,8%, $p=0,220$), aber vermehrt in der PLE-Population vorkommt. Das spricht für einen erhöhten zentralvenösen Druck und ein größeres Ausmaß der Stauung, obwohl die gemessenen Drucke im rechten Vorhof einander in den beiden Gruppen entsprechen. Ein anderer Parameter, der unter den gegebenen Bedingungen ebenfalls schlecht zu beurteilen ist, ist der pulmonale Widerstand (Mertens, 1998, S.1070). Denn auch diese Meßgröße hängt wesentlich vom Fluß in der Fontan Zirkulation ab.

Ein weiterer Störfaktor könnte in den bei PLE vermehrt beobachteten postoperativen Arrhythmien liegen (86,7% vs. 67,8%, $p=0,073$). Diese reduzieren nochmals die eingeschränkte ventrikuläre Funktion. Auf der anderen Seite muß sich das nicht unbedingt in einem reduzierten Herzindex oder einem vergrößerten enddiastolischen Druck im Systemventrikel bemerkbar machen, da die Mehrzahl der Rhythmusstörungen intermittierend vorkommt. Somit kann der Patient während der Herzkatheteruntersuchung im Sinusrhythmus sein und die erhobenen Drucke sind niedriger als in den arrhythmischen Phasen.

Zusammenfassend spielt die postoperative Hämodynamik in der Pathogenese des PLE-Syndroms sicherlich eine wichtige Rolle, auch wenn anhand der erhobenen Meßwerte dies nicht unbedingt erkennbar ist. So wird das intestinale Lymphgefäßsystem durch den chronisch erhöhten systemvenösen Druck geschädigt (Hess, 1984, S.607). Dafür spricht auch die Beobachtung eines subklinischen Eiweißverlustes bei Patienten mit erhöhten zentralvenösen Drucken (Thorne 1998, S.519) unabhängig davon ob sie eine Fontan Operation erhalten hatten. Klinisch als PLE-Syndrom manifest wird die Schädigung erst, wenn im Krankheitsverlauf weitere ungünstige Faktoren hinzutreten. Die Ausprägung des Krankheitsverlaufes wird zusätzlich durch interindividuell unterschiedliche bisher unbekannte Eigenschaften des lymphatischen Systems moduliert (Mertens, 1998, S.1070).

4.4 Diagnose, Symptomatik und Komplikationen des PLE-Syndroms

Als klassische Symptomatik einer PLE-Erkrankung ist die Kombination aus generalisierten, peripheren Ödemen (76,7%) und Ergüssen in Körperhöhlen zu bezeichnen, wobei in der eigenen Studiengruppe das Leitsymptom der Ascites (93,3%) ist. Weitere mit einem Eiweißverlust assoziierte Befunde sind die deutliche

Hepatomegalie (83,3%), eine stärkere Infektanfälligkeit (33,3%) und chronische Diarrhoen (23,3%), sowie Wachstumsretardierung (siehe Kap. 3.3.2, Tabelle XII) und fehlender Eintritt der Pubertät. Alle genannten Symptome sind in der PLE-Gruppe signifikant häufiger, so daß bei ihrem Auftreten an einen enteralen Eiweißverlust als Ursache zu denken ist. Das geschilderte klinische Bild stimmt mit den Beschreibungen in der Literatur überein (Hess, 1984, S.607; Feldt, 1996, S.677; Mertens, 1998, S.1065; Thorne, 1998, S.517). Unterschiede gibt es bezüglich der Häufigkeiten. In der Arbeit von Mertens sind periphere Ödeme das Leitsymptom, während Ascites und Ergüsse deutlich seltener vorkommen (Mertens, 1998, S.1065). Dieser Unterschied kann durch den Zeitpunkt der Datenerhebung erklärt werden. Die Multizenterstudie beschreibt das klinische Bild bei Diagnosestellung, wohingegen in der eigenen Arbeit der gesamte Krankheitsverlauf berücksichtigt ist. In einer anderen Studie werden gastrointestinale Symptome, wie chronische Diarrhoe, als ungewöhnlich im Zusammenhang mit PLE nach Fontan beschrieben, im Gegensatz zu einem Eiweißverlust bei primär enteralen Erkrankungen (Feldt, 1996, S.677). Dieser Beurteilung kann in der vorliegenden Studie nicht entsprochen werden, da in 23,3% der PLE-Fälle nach Fontan chronische Diarrhoen auftraten, während dies bei den Kontrollpatienten nicht der Fall war ($p < 0,001$). Zur Diagnosestellung eines PLE-Syndroms gehört neben der Klinik eine laborchemische Untersuchung. Hier gilt es in erster Linie die Hypoproteinämie nachzuweisen. Sie war bei allen PLE-Patienten definitionsgemäß mit im Mittel 4,4 g/dl (min 3,3; max 5,6) vorhanden. Eine Messung des absoluten Serumalbumins, als dem für den intravasalen kolloidosmotischen Druck hauptsächlich verantwortlichen Protein, wurde nicht durchgeführt. Die Berechnung aus den Mittelwerten der Elektrophorese ergab für das Albumin mit 2,45 g/dl, der Literatur vergleichbar niedrige Werte (Mertens, 1998, S.1065; Feldt, 1996, S.674). Damit entspricht der Schweregrad des Eiweißmangels den in der Literatur beschriebenen Fällen. Betrachtet man die Fraktionen der Proteinelektrophorese, so fällt ein pathologisches Verteilungsmuster auf. Die relativen Anteile von Albumin (im Mittel 55,6%) bewegen sich im unteren Normbereich und die daraus errechneten Absolutwerte (im Mittel 2,45 g/dl) sind erwartungsgemäß zu niedrig (im Mittel 4,4 g/dl). Im Gegensatz dazu sind die Fraktionen der Beta- (im Mittel 14,9%) und Alpha-2-Globuline (im Mittel 14,4%) erhöht. Besonders deutlich ist die Zunahme der Alpha-2-Fraktion. Der relative Anteil der Alpha-1-Globuline (im Mittel 6,4%) liegt im oberen Normbereich. Bei der Berechnung der Absolutwerte zeigt sich umgekehrt, daß die Konzentration der in diesen drei Fraktionen wandernden Proteine normal ist. Damit scheinen diese nicht oder in geringerem Maße über den Darm verloren zu werden. Die Immunglobuline hingegen sind relativ (im Mittel 9%) und absolut (im Mittel 0,4 g/dl) vermindert. Insgesamt erinnert die Verteilung der Eiweißfraktionen an das Elektrophorese-Diagramm von Patienten mit einem nephrotischen Syndrom (Rick, 1990, S.268). Dies erlaubt den Schluß, daß im Bereich des Darmepithels ähnliche Filtermechanismen bestehen wie an den Glomerula. Initial werden vor allem Albumin und Immunglobuline verloren. Erst mit steigendem Grad der Schädigung werden auch höhermolekulare Proteine ausgeschieden. Interessant in diesem Zusammenhang ist, daß eine Nierenvenenthrombose mit konsekutiver renaler Stauung als ein möglicher ätiologischer Faktor eines nephrotischen Syndroms gilt. In Analogie wird die venöse Stauung bei Fontan Zirkulation in der Pathogenese des PLE-Syndroms diskutiert (Hess, 1984, S.608; Thorne, 1998, S.519).

Die Diagnose eines enteralen Eiweißverlustes wird gestellt, wenn die typischen klinischen Symptome auftreten und gleichzeitig ein niedriges Serumprotein

vorhanden ist. Außerdem muß als Ursache der Proteinverlust über das Darmlumen nachgewiesen werden. Daraus folgt zum einen, daß eine renale und hepatische Ätiologie laborchemisch auszuschließen sind. Zum anderen sollte im Idealfall auch der tatsächliche Eiweißverlust über den Darm gezeigt werden. In der Literatur wird die Bestimmung von Alpha-1-Antitrypsin aus dem Stuhl als zuverlässiges Standardverfahren genannt. (Feldt, 1996, S.677; Thorne 1998, S.514). Besser als die absolute Messung der ausgeschiedenen Menge erscheint die Bestimmung der "Clearance", da diese den Serumspiegel mitberücksichtigt (Davis, 1994, S.114). In der hier untersuchten Gruppe wurde in der Regel die Menge des fäkalen Alpha-1-Antitrypsins bestimmt. In Einzelfällen durchgeführte Messungen der Serumkonzentration (Norm: 90-200 mg/dl) dieses Enzyms erbrachten in beiden Untergruppen immer normale Ergebnisse (im Mittel 194 mg/dl), so daß nicht von einer Beeinflussbarkeit der Ausscheidung allein durch die Serumkonzentration ausgegangen werden kann. Die signifikant erhöhte Alpha-1-Antitrypsin-Ausscheidung in der PLE-Gruppe (24,9 mg/g vs. 1,02 mg/g, $p < 0,0001$) unterstreicht die Bedeutung dieses Parameters in der Diagnostik des PLE-Syndroms. Andererseits gibt es auch in der Kontrollgruppe vereinzelt ($n=3$) Patienten mit erhöhten Werten (2,0-6,5 mg/g) Eine begleitende primäre Darmerkrankung ist in keinem Fall bekannt. Zu diskutieren ist eine mögliche Interferenz mit Infekten, die zu einem transitorischen enteralen Eiweißverlust geführt haben könnten. In der Studie von Thorne galt dies als Auschlusskriterium (Thorne, 1998, S.515). Ein anderer Erklärungsansatz ist die in derselben Arbeit angesprochene subklinische Form (Thorne, 1998, S.519), die erst im weiteren Verlauf zum Vollbild PLE wird. In der vorliegenden Studie konnte dies exemplarisch in einem Fall beobachtet werden. Weitere Daten liegen zu diesem Punkt nicht vor, da erst in den letzten zwei Jahren eine systematische Bestimmung des fäkalen Alpha-1-Antitrypsins im Stuhl erfolgte, und somit der Beobachtungszeitraum zu kurz ist. Setzt man die Höhe der Alpha-1-Antitrypsin-Ausscheidung zum zeitgleich gemessenen Serumprotein in Beziehung, so zeigt sich keine bedeutende Korrelation (Korrelationskoeffizient -0,383). Es gibt sowohl Patienten mit einer erhöhten Ausscheidung von Alpha-1-Antitrypsin bei normalen Werten für das Serumprotein (Thorne, 1998, S.516), als auch Patienten mit Hypoproteinämie und Normwerten für das fäkale Alpha-1-Antitrypsin (Davis, 1994, S.114). Damit eignet sich das Alpha-1-Antitrypsin im Stuhl nicht zur Bestimmung des Schweregrades der Hypoproteinämie. Der Wert reagiert auch sehr träge, wenn durch therapeutische Maßnahmen Verbesserungen oder gar Remissionen von PLE eintreten, so daß er sich nicht zur Verlaufsbeobachtung unter Therapie eignet. Die von Thorne gefundene Korrelation zwischen dem zentralvenösen Druck (ZVD) und der ausgeschiedenen Alpha-1-Antitrypsinmenge sowie die Korrelation mit der Serum-Aspartat-Transaminase (AST = GOT) (Thorne, 1998, S.516) können in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Es wurde zwar nicht der ZVD bestimmt, aber bei den mittels Herzkatheter nachuntersuchten Patienten war der Druckverlauf im rechten Atrium, von dem der ZVD abhängt, in beiden Untergruppen vergleichbar. Ebenso fanden sich nahezu identische Werte für die GOT. Da der Großteil der Patienten mit erhöhter Alpha-1-Antitrypsin-Ausscheidung zum PLE-Kollektiv gehört, würde man entsprechende Unterschiede im Vergleich mit der Kontrolle erwarten.

Die Entwicklung der Transaminasen zeigt überraschenderweise im frühen postoperativen Verlauf eine stärkere Zunahme in der Kontrollgruppe, auf fast das Dreifache der im PLE-Kollektiv gemessenen Werte (56 vs. 21 U/l bzw. 57 vs. 25 U/l).

Jedoch ist der Zeitabstand zur Operation bei den PLE-Patienten fast doppelt so groß (51 Tage vs. 31 Tage), so daß hier die, im weiteren postoperativen Verlauf auch in den Kontrollfällen, beobachtete Normalisierung der Werte schon eingesetzt hat. Denn 7 bis 10 Jahre nach der Kreislaufftrennung liegen GOT und GPT im oberen Normbereich. Ein anderer Verlauf zeigt sich für die GGT. Dieses Leberenzym steigt mit dem Abstand zur Fontan Operation weiter an. In diesem Fall ist der Wert für die PLE-Gruppe doppelt so hoch wie für die Kontrolle (120 vs. 53 U/l, $p=0,651$). Zusammen mit der häufigeren und ausgeprägteren Hepatomegalie und der höheren Rate an angiographisch beschriebenen Dilatationen im Bereich der Hohlvenen und der Lebervenen (siehe Kap. 3.2.1, Tabelle XVI), läßt dieser Befund den Schluß zu, daß der zentralvenöse Druck und damit der Rückstau des Blutes vor dem rechten Herzen bei den PLE-Patienten stärker ist und in der Folge die Erhöhung der GGT verursacht. Eine andere Komplikationen sind die in 56% der PLE-Fälle beobachteten Hypokalziämien unter 2 mmol/l. Bei den Kontrollpatienten war das Serumkalzium stets im Normbereich ($p<0,0001$). Da Albumin das hauptsächliche Trägerprotein für Kalzium im Blut ist und gerade dieses Protein bei PLE-Patienten in das Darmlumen verloren wird, sinkt der Kalziumspiegel im Blut. Klinisch manifeste Symptome, wie karpopedale Spasmen (Mertens, 1998, S.1065), entwickelte keiner der Betroffenen. Allerdings wurde relativ rasch Kalzium und Vitamin D oral substituiert. Zudem bezieht sich der gemessene Wert auf das Gesamtkalzium im Blut. Für die klinische Symptomatik verantwortlich ist aber das freie, ionisierte Kalzium, und dieser Anteil ist bei Hypalbuminämie größer. Ein weiteres Problem bei den PLE-Patienten sind die in das Darmlumen sezernierten Lymphozyten. Ihr Anteil von im Mittel 13,4% (min 6%; max 41%) im Differentialblutbild entspricht dem in der Literatur gefundenen Mittelwert 15% (Feldt, 1996, S.674). Die Lymphopenie ist im PLE-Kollektiv (94,1%) signifikant häufiger ($p=0,002$), als bei den Kontrollpatienten (45,5%). Dies reduziert, zusammen mit dem oben erwähnten ausgeprägten Verlust von Gamma Globulinen, den Immunstatus der Patienten und erklärt die signifikant höhere Prävalenz ($p<0,001$) von Infekten. Trotz der eingeschränkten Infektabwehr wurden keine schweren Infektionen, wie septische Ereignisse, bei den Studienpatienten gesehen. Auch Feldt et al. fanden dafür keine erhöhte Prävalenz (Feldt 1996, S.677).

Über Rhythmusstörungen als Mitauslöser eines enteralen Eiweißverlustes wird immer wieder diskutiert. Es handelt sich um eine typische Komplikation nach Fontan Operation. Die Prävalenz der Tachyarrhythmien lag sowohl für die Kontrolle (55,9%), als auch für die PLE-Patienten (73,3%) im Vergleich zur Literatur eher hoch. Sie wird dort mit 32% bis 44% für alle Fontan Patienten (Cromme-Dijkhuis, 1993, S.1129, Driscoll, 1992, S.476, Cetta, 1996, S.483) und mit 21% bei PLE-Patienten (Mertens, 1998, S.1065) für tachykarde Rhythmusstörungen angegeben. Die höhere Prävalenz der Tachyarrhythmien bei den eigenen Fontan Patienten könnte mit der langen Nachbeobachtung bis zu 23 Jahre nach der Kreislaufftrennung zusammenhängen, da über eine Zunahme der Prävalenz mit der Länge des postoperativen Verlauf berichtet wird (Cromme-Dijkhuis, 1993, S.1129). Die bradykarden Rhythmusstörungen waren in beiden Gruppen sehr viel seltener (10% vs. 8,5%). Die Häufigkeiten waren sowohl für die PLE-Gruppe (7%, Mertens, 1998, S.1065), als auch für die Kontrollpatienten (7%, Cetta, 1996, S.483) mit Angaben in der Literatur vergleichbar. Es ist von einem Fall berichtet worden, in dem durch atrioventrikuläre Schrittmacherstimulation eine Remission des PLE-Syndroms erzielt wurde. Gleichzeitig erwähnt der Autor auch Fälle in denen PLE trotz einer Schrittmacherstimulation auftrat (Feldt, 1996, S.677). Im vorliegenden Kollektiv kann

nur die letztere Beobachtung bestätigt werden. Drei der vier Patienten, die einen Schrittmacher erhielten, entwickelten im weiteren Verlauf PLE. Im Vergleich der Gruppen untereinander fällt neben der etwas höheren Prävalenz der Rhythmusstörungen bei den PLE-Patienten (86,7% vs. 67,8%, $p=0,073$) auch ein höherer Schweregrad der Arrhythmien auf. So war in dieser Gruppe der Einsatz einer Kardioversion geringfügig häufiger (23,3% vs. 16,7%, $p=0,569$). Die Rolle der Rhythmusstörungen bei der Entstehung von PLE ist in einer Verschlechterung der ventrikulären Pumpfunktion zu sehen. Da nur ein Ventrikel zur Verfügung steht, muß dieser bereits Mehrarbeit leisten. Treten Arrhythmien hinzu, dekompensiert das System und die als wichtiger ätiologischer Faktor postulierte systemvenöse Druckerhöhung (Hess, 1984, S.607) nimmt weiter zu. Umgekehrt würde eine Rhythmisierung die Hämodynamik verbessern. So wurde von einem PLE-Patienten berichtet, bei dem durch Wiedereinsetzen eines Sinusrhythmus während der Herzkatheteruntersuchung der Druck im rechten Vorhof und in den beiden Hohlvenen abnahm (persönliche Mitteilung).

Bereits im Kapitel 4.1.1 wird die hohe Letalität nach PLE (36,7%) erwähnt. Die führende Todesursache ist in der PLE-Gruppe, wie bei den Fontan Patienten ohne PLE die terminale Herzinsuffizienz (36,4% vs. 25,6%, $p=0,475$). Im Unterschied dazu stehen an zweiter Stelle in der Todesursachenstatistik der eigenen PLE-Patienten thromboembolische Ereignisse (27,3% vs. 4,6%, $p=0,052$). Dies paßt zu der, verglichen mit der Kontrollgruppe, etwas höheren Prävalenz von zentralen Thromben in der Fontan Zirkulation im postoperativen Verlauf (26,7% vs. 18,3%, $p=0,416$). Die Viskosität des Blutes ist in beiden Gruppen vergleichbar, da Hämoglobingehalt und Thrombozytenzahlen jeweils der Norm entsprechen. Ebenso sind in den globalen Tests der Gerinnung keine pathologischen Veränderungen feststellbar. Somit wäre die Pathogenese der vermehrten Thrombenbildung in den beiden anderen Faktoren der Virchow'schen Trias zu suchen. Eine Störung der Hämodynamik durch Verlangsamung des venösen Rückstromes ist vorhanden. Dies trifft aber für beide Gruppen zu. Das Ausmaß der Stase in der PLE-Gruppe scheint allenfalls in der Tendenz stärker zu sein. Dies wird belegt durch den bereits beschriebenen etwas größeren Anteil von Dilatationen im Bereich der unteren Hohlvene und der Lebervenen, und die nicht signifikant höheren Drucke im rechten Vorhof und in der Arteria pulmonalis. Damit käme der dritten Einflußgröße, den Alterationen der Gefäßwände, eine entscheidende Bedeutung zu. Im venösen Bereich könnten die Wandveränderungen durch eine mehr als doppelt so hohe Rate an Re-Operationen in der PLE-Gruppe im Gegensatz zu den Kontrollpatienten (63,3% vs. 25%, $p=0,001$) erklärt werden. In der Folge treten bei den PLE-Patienten häufiger Narben im rechten Vorhof oder im Fontan Tunnel auf. Besonders in diesem Bereich sind Stase und Wirbelbildung des Blutstromes am ausgeprägtesten und der Großteil aller Thromben lokalisiert. Im arteriellen Schenkel könnte im Langzeitverlauf eine vermehrte Alteration der Gefäßwand durch eine höhere Atherosklerosegefahr in der PLE-Gruppe eine Rolle spielen, da Hypercholesterinämien (44,4% vs. 9,5%, $p=0,025$) und Hypertriglyceridämien (66,7% vs. 26%, $p=0,013$) signifikant häufiger bei den PLE-Patienten beobachtet werden konnten. Erhöhte Blutfettwerte gelten als mitverantwortlich für eine Atherosklerose und Endothelläsionen. Geht man ferner von einem Einfluß sulphatierter Glykosaminoglykane auf die Ätiologie von PLE aus, was unter dem Punkt 4.3.3 diskutiert wird, so ergibt sich ein weiterer Grund für die erhöhte Thromboserate. Die Substanzen erhöhen die Aktivität von Antithrombin III und verhindern durch negative Ladung des Endothels die Anlagerung von

Thrombozyten (Murch, 1993, S.714). Ein postulierter Mangel bei den PLE-Patienten würde diese Schutzfunktionen reduzieren und das Risiko für Thrombosen steigern.

4.5 Medikamentöse und operative Behandlungsverfahren bei PLE-Syndrom und ihre Wirksamkeit

Im Vergleich der medikamentösen Therapiestrategien der PLE-Gruppe mit der Kontrollgruppe kristallisieren sich in Übereinstimmung mit der Literatur drei wesentliche Behandlungsprinzipien heraus. Der erste Baustein in der Therapie sind diätetische Maßnahmen. Vor allem die Beschränkung der Fettzufuhr wird erwähnt. Wobei der Ersatz der langkettigen Fettsäuren durch mittelkettige Moleküle, die intestinale Lymphproduktion reduzieren soll (Hess, 1984, S.608, Feldt 1996, S.675). Zusätzlich verwenden viele Zentren eine proteinreiche Ernährung (Mertens, 1998, S.1068). Außerdem soll der Eiweißverlust durch die intravenöse Infusion von Albumin- und Plasmapräparaten ausgeglichen werden. In Einzelfällen wird auch die Gabe von Immunglobulinen beschrieben (Mertens, 1998, S.1068). Dies könnte neben dem Gesamtprotein die immunologische Situation der Patienten verbessern. Zweitens werden zu einem hohen Prozentsatz Diuretika angewendet (Mertens, 1998, S.1068). Sie haben zum einen den Effekt, daß durch die Reduktion der Vorlast die venöse Stauung vermindert wird. Zum anderen bewirken sie in Kombination mit wiederholten intravenösen Albuminsubstitutionen eine gesteigerte intravasale Rückresorption und renale Elimination der Flüssigkeit. Dadurch lassen sich die peripheren Ödeme und die Ergüsse reduzieren (Feldt, 1996, S.675). Ein dritter Punkt ist die Verbesserung der kardialen Funktion. Therapiestrategien, die diesem Ziel dienen, sind die Anwendung positiv inotroper Substanzen, der Einsatz von Nachlastsenkern, Beta-Blockern (Buchhorn, 1998, S.1367) und eine antiarrhythmische Behandlung. Die Hoffnung ist, durch Unterstützung der Myokardfunktion die post-Fontan Hämodynamik zu verbessern (Mertens, 1998, S.1070).

Ein anderer medikamentöser Therapieansatz, der mit unterschiedlichen Erfolgen in der Literatur diskutiert wird, ist der Einsatz von Steroiden. Diese Behandlungsoption wurde jedoch bei den eigenen PLE-Patienten nicht eingesetzt. Da sich Steroide bei anderen Formen des enteralen Eiweißverlustes als erfolgreich erwiesen hatten (Silverman, 1983, S.304), wurde Prednison erstmals 1991 bei einzelnen Patienten (n=3) eingesetzt, die ein PLE-Syndrom nach Fontan Operation entwickelt hatten (Rothman, 1991, S.619, Rychik, 1991, S.821). Alle drei Patienten zeigten eine Remission der PLE-Symptomatik 2-3 Wochen nach oralem bzw. intravenösem Therapiebeginn mit 1,5 bis 2 mg/kg d Prednison. Bei zwei Patienten hielt die Remission nach langsamem Ausschleichen (über 6 Monate) von Prednison an. Ein Patient blieb unter einer oralen Erhaltungstherapie mit 0,5 mg/kg d PLE-frei. Alle Patienten zeigten bis zum Ende der Beobachtung (6-24 Monate) keine Anzeichen eines erneuten Eiweißverlustes. Auch in der neueren Literatur gibt es Fallbeschreibungen, die über einen erfolgreichen Einsatz der Steroide bei PLE-Patienten (n=2) berichten (Zellers, 1996, S.116, Therrien, 1999, S.241-242). In beiden Fällen waren die Patienten unter einer oralen Erhaltungstherapie nach verzögertem Ausschleichen bis zum Ende der Beobachtung (2-18 Monate nach Therapiebeginn) ohne klinische oder laborchemische Anzeichen für PLE. Andere Studien, die unterschiedliche Behandlungskonzepte bei größeren PLE-Kollektiven (n=47, Feldt, 1996, S.673; n=114, Mertens, 1998, S.1064) analysierten, zeigen

weniger positive Ergebnisse. Bei Feldt et al. haben drei PLE-Patienten eine Prednisontherapie erhalten ohne eine Verbesserung der Symptomatik zu zeigen (Feldt, 1996, S.675). In der Multizenterstudie von Mertens et al. waren es 16/114 PLE-Patienten. 5/16 waren danach in anhaltender Remission, wobei in 4 Fällen eine orale Erhaltungstherapie nötig war. 7/16 zeigten lediglich eine subjektive symptomatische Verbesserung und 4/16 waren unverändert an PLE erkrankt (Mertens, 1998, S.1068). In der Arbeit von Therrien et al. werden sämtliche PLE-Patienten (n=30), die eine Steroidbehandlung erhalten haben und bisher in der Literatur veröffentlicht worden sind, zusammengefaßt (Therrien, 1999, S.242). Eine Langzeitremission hatten 10/30, eine nur partielle Verbesserung 11/30 und ein Therapieversagen zeigten 9/30. 9/21 Fällen, die auf die Behandlung ansprachen hatten nach Absetzen von Prednison einen Rückfall. Bei 5 dieser Patienten konnten die Steroide nicht völlig abgesetzt werden ohne einen Rückfall zu provozieren. Es werden verschiedene Wirkungsmechanismus des systemisch verabreichten Prednisons diskutiert. Zum einen wird ein stabilisierender Effekt auf die Kapillaren und Lymphgefäße der Darmwand (Rothman, 1991, S.619) angenommen, da sich vor Therapiebeginn bioptisch nachgewiesene Lymphangiectasien in der Darmwand unter Prednison zurückbildeten (Zellers, 1996, S.117). Daneben wird eine Wirkung über das antiinflammatorische Potential der Steroide vermutet, da Entzündungsmediatoren oder Autoimmunprozesse eine Rolle in der Pathogenese von PLE spielen könnten (Rychik, 1991, S.821). Diese Annahme wird unterstützt durch die Beschreibung eines enteralen Eiweißverlustes im Rahmen von autoimmunen und allergischen Erkrankungen (Therrien, 1999, S.242). Andererseits konnten keine Anzeichen für entzündlichen Infiltration der Darmwand in den biopsierten Fällen (n=3) gezeigt werden (Rothman, 1991, S.618; Rychik, 1991, S.819; Zellers, 1996, S.117). Eine dritte Hypothese diskutiert einen anabolen Effekt der Steroide auf den Zellstoffwechsel (Therrien, 1999, S.243), der die Produktion von unter PLE reduzierten, bisher unbekanntem Metaboliten anregen könnte, die zur Abdichtung der Darmmukosa dienen (Rychik, 1991, S.821). In Anbetracht ihrer positiven Ergebnisse empfehlen einige Autoren vor der Durchführung invasiver Maßnahmen (Therrien, 1999, S.243) einen Versuch mit Steroiden zur Behandlung von PLE zu unternehmen (Rychik, 1991, S.821). Dies scheint auch vor dem Hintergrund der Ergebnisse in größeren Kollektiven gerechtfertigt zu sein, da etwa 30% eine anhaltende Remission der PLE-Symptomatik zeigten und weitere 40% zumindest eine partielle oder temporäre Besserung erfuhren (Mertens, 1998, S.1068; Therrien, 1999, S.242). Rothman et al. warnen zugleich vor der immunsuppressiven Wirkung von Steroiden, die das bereits bestehende Infektionsrisiko der PLE-Patienten wegen ihrer Lymphopenie und Hypogammaglobulinämie weiter erhöhen könnten (Rothman, 1991, S.619).

Bis auf die eben dargestellte Anwendung von Steroiden, konnten alle anderen Therapieoptionen in einem hohen Prozentsatz bei den eigenen PLE-Patienten analysiert werden. Die Ergebnisse hinsichtlich einer Heilung sind jedoch enttäuschend. Von den ausschließlich medikamentös behandelten Patienten (n=13) zeigten lediglich 38,5% (n=5) eine anhaltende Remission, die übrigen waren weiterhin an PLE erkrankt (n=4) oder verstorben (n=4). In der Mehrzahl der Fälle ließ sich durch medikamentöse Maßnahmen nur eine vorübergehende symptomatische Verbesserung erzielen, wobei die Dauer sowohl intra- als auch interindividuell unterschiedlich war. Zudem sind gerade die diätetischen Maßnahmen für viele Patienten auf Grund ihrer Appetitlosigkeit schwer zu befolgen und schränken ihre

Lebensqualität weiter ein. Betrachtet man das gesamte PLE-Kollektiv, so ist die Effektivität des konservativen Therapieansatzes deutlich schlechter. Denn in allen Fällen (n=30) war zunächst versucht worden die Erkrankung mit konservativen Maßnahmen zu beherrschen. Erst als dies mißlang, wurden andere Alternativen, wo es möglich war, eingesetzt. Damit ist der Anteil der Therapieversager noch wesentlich größer, nämlich 25/30 (83,3%) der Fälle. Ein ähnliches Bild zeichnet auch die Literatur. Abgesehen von Fallbeschreibungen, die über eine PLE-Remission bis zu 3,5 Jahren durch die initiale Kombination von Diuretika mit einer Elementardiät und anschließender Umstellung auf proteinreiche Ernährung und mittelkettige Triglyceride berichten (Guariso, 2000, S.292), wird mehrheitlich von lediglich vorübergehenden symptomatischen Erfolgen berichtet (Feldt, 1996, S.675). In der Multizenterstudie von Mertens et al., die bisher das größte PLE-Kollektiv ausgewertet hat, wird eine Heilungsrate nach einer konservativen Therapie von 25% angegeben. Dem gegenüber steht eine Letalität der konservativ Behandelten von 46,2% (Mertens, 1998, S.1070). Diese Daten beziehen sich aber ebenfalls auf die selektierte Gruppe von ausschließlich medikamentös Behandelten, während der Anteil der Patienten, die nach vergeblicher konservativer Therapie anderen Optionen zugeführt wurden, nicht berücksichtigt ist. Daraus läßt sich die Schlußfolgerung ziehen, daß der medikamentöse Ansatz eher eine symptomatische Therapie darstellt, die den Allgemeinzustand und die klinischen Symptome der PLE-Patienten verbessern kann, während nur eine geringe Aussicht auf eine komplette Remission der Erkrankung besteht.

Ausgehend von diesen Tatsachen muß nach anderen Behandlungsmöglichkeiten gesucht werden. Eine Therapiealternative sind operative Verfahren, die die Hämodynamik der PLE-Patienten verbessern könnten. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe (25%) wurden Re-Operationen signifikant ($p=0,001$) häufiger bei den PLE-Patienten (63,3%) durchgeführt. Bei 15/19 der aus der PLE-Gruppe operierten Patienten bestand zum Zeitpunkt des Eingriffs bereits der enterale Eiweißverlust, so daß in dieser Teilgruppe ein möglicher Effekt der Operation auf die PLE-Erkrankung untersucht werden konnte. Eine permanente Rückbildung sämtlicher klinischer Symptome, sowie eine Normalisierung der pathologischen Laborparameter, wurde lediglich bei 20% (3/15) erreicht. Ein Patient zeigte zusätzlich eine laborchemische Remission, bei persistierenden klinischen Symptomen. Demgegenüber standen 33,3% (5/15) bei denen die Operation keinerlei Veränderung von PLE erbrachte und 40% (6/15), die im weiteren Verlauf verstorben sind. Ein ähnliches Ergebnis wird von Mertens et al. berichtet (Mertens, 1998, S.1070). Diese Studie vermutet die Ursache für das enttäuschende Ergebnis in einer zu geringen Veränderung hämodynamischer Variablen, die mehrheitlich klinisch nicht manifest wird. Außerdem zeigt die vorliegende Arbeit, daß die Ätiologie von PLE nicht allein auf die postoperative Hämodynamik zurückzuführen ist, sondern ein Zusammenspiel von mehreren ungünstigen Faktoren darstellt. Daß es trotz einer operativen Beseitigung von Obstruktionen in der Fontan Zirkulation, die sich als solche ungünstigen Parameter herausgestellt haben, nicht unbedingt zu einer Remission von PLE kommt, kann an einer bereits irreversibel gewordenen Schädigung des intestinalen Lymphsystems liegen. Ein solcher Zusammenhang wird auch in der Literatur diskutiert (Mertens, 1998, S.1071). Die hohe Letalität nach Re-Operation bei den eigenen PLE-Patienten (40%) und in der Literatur von 61,6% kann vor allem auf die reduzierte kardiale Funktion und die PLE-bedingten Komplikationen zurückgeführt werden (Mertens, 1998, S.1067).

Wie es verschiedene Modifikationen der ursprünglichen Fontan Operation gibt, so gibt es auch eine Vielfalt von operativen Maßnahmen zur Verbesserung der Fontan Hämodynamik. Die totale cavopulmonale Anastomose (TCPC) gilt als eine Variante mit deutlich verbesserter Hämodynamik (de Leval, 1988, S.682). Der Vorteil dabei liegt in einem laminaren Fluß mit weniger Energieverlusten und folglich einem geringeren Druck und Widerstand und einer geringeren Stauung im venösen System, was sich auch in einer niedrigen PLE-Prävalenz von 3% nach Primäroperation zeigte, bei allerdings relativ kurzem (48 Monate) Nachbeobachtungsintervall (Kaulitz, 1996, S.660, 663). Bei den eigenen Patienten wurde eine TCPC als primäre Fontan Variante bei 6/204 Patienten angelegt. 1/6 (16,7%) entwickelte im postoperativen Verlauf ein PLE-Syndrom. Zwar wird in der eigenen Arbeit mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10,5 Jahren der Langzeitverlauf beurteilt, jedoch ist die Fallzahl von 6 Patienten mit primärer TCPC zu klein, um eine Aussage über die PLE-Prävalenz nach dieser Modifikation zu treffen. Die Umwandlung einer klassischen Fontan Verbindung vom rechten Vorhof zur Pulmonalarterie in eine TCPC als Therapieoption bei PLE-Erkrankung scheint bei den eigenen Patienten (n=5) jedoch keine Vorteile zu bieten. Zwar kam es in 1/5 Fällen nach einer TCPC zu einer anhaltenden Remission der PLE-Symptomatik und in 1/5 Fällen zu einer vorübergehenden Normalisierung der Eiweißwerte. Bei den übrigen Patienten mit diesem Eingriff jedoch persistierte die Erkrankung (2/5) oder trat erst nach der Konversion neu auf (1/5). In der Literatur sind nur wenige Fälle beschrieben, bei denen der Effekt der Umwandlung einer klassischen Fontan Operation in eine TCPC auf das PLE-Syndrom untersucht wurde. Es gibt Arbeiten, die durch eine Umwandlung in eine TCPC Patienten mit PLE-Syndrom (3/4) oder chronischen Ergüssen (9/10) erfolgreich therapieren konnten (Stafanger, 1997, S.345; Marcelletti, 1999, S.340). Dieser positiven Beurteilung einer Konversion zur Behandlung von PLE widersprechen die Ergebnisse anderer Studien. Kreutzer et al. konnten keinen konstant positiven Effekt einer Konversion in eine TCPC für PLE-Patienten (0/2) und Patienten mit chronischen Ergüssen (1/4) nachweisen (Kreutzer, 1996, S.1169). In der Arbeit von Conte et al. (Conte, 1999, S.653) hatte 1/7 beschriebenen Patienten mit Umwandlung in eine TCPC ein PLE-Syndrom. Dieser Patient verstarb kurz nach der Konversion.

Als möglicherweise bessere Alternative wird eine Herztransplantation diskutiert (Conte, 1999, S.653). Diese Form der Konversion der ursprünglichen Fontan Situation wurde bei den eigenen Patienten nicht durchgeführt. Die Ergebnisse einer Herztransplantation bezüglich der PLE-Problematik in der Literatur sind kontrovers. Sierra et al. berichten von einer Remission des PLE-Syndroms nach einer Herztransplantation (Sierra, 1997, S.229). Mertens et al. beschreiben fünf PLE-Patienten, die eine Herztransplantation erhalten hatten, mit anhaltender Remission bei 2/5 Patienten und mit temporärer Besserung der PLE-Symptomatik 1/5 Patienten. Die übrigen 2/5 verstarben nach Transplantation (Mertens, 1998, S.1071). In der Literatur wird ferner diskutiert, ob durch den Einsatz von klappentragenden Anastomosen zwischen rechtem Vorhof und rechtsventrikulärem Ausflußtrakt bzw. Pulmonalarterie eine bessere Hämodynamik erzielt wird, die ein bestehendes PLE-Syndrom günstig beeinflussen kann. Es gibt einen Fallbericht über ein Sistieren des enteralen Eiweißverlustes nach Einsetzen einer Klappe in die proximale Anastomose zwischen rechtem Vorhof und rechtsventrikulärem Ausflußtrakt bei einem Patienten mit Trikuspidalatresie (Crupi, 1980, S.359). Von den eigenen PLE-Patienten haben drei eine Klappen zwischen dem rechten Atrium und dem rechtsventrikulären

Ausflußtrakt erhalten und ein Patient zusätzlich zu einer bereits initial implantierten Klappe in der atriopulmonalen Anastomose eine Klappe zwischen unterer Hohlvene und rechtem Vorhof. Viermal wurden insuffiziente Klappen in der Position zwischen rechtem Atrium und rechtem Ausflußtrakt ausgetauscht. In keinem Fall resultierte aus dieser Modifikation eine Verbesserung der klinischen Symptomatik. Von Hess et al. wird als therapeutische Option die Implantation von Klappen in die Einflußbahn der beiden Hohlvenen diskutiert. Die Überlegung ist, den während der Vorhofsystole ausgeprägten Rückfluß in die Systemvenen zu verhindern und einen dadurch erhöhten diastolischen Druck im rechten Atrium und in der Folge eine chronische, venöse Stauung als Auslöser des PLE-Syndroms zu reduzieren. Allerdings ist diese Therapieoption bei keinem der drei in der Arbeit beschriebenen PLE-Patienten umgesetzt worden (Hess, 1984, S.608). In der eigenen PLE-Gruppe hat ein Patient, wie oben beschrieben, eine solche Klappe in der unteren Hohlvenen erhalten und keine Verbesserung des PLE-Syndroms gezeigt.

Eine andere operative Maßnahme um bei bestehendem PLE-Syndrom den hohen Druck im rechten Vorhof nach der Fontan Operation zu senken und das Herzzeitvolumen zu erhöhen, ist die Schaffung eines Rechts-Links-Shunts über ein Fenster im interatrialen Septum (Mertens, 1994, S.591). Es liegen positive Publikationen hinsichtlich einer Remission oder zumindest Verbesserung der PLE-Symptomatik vor, sowohl nach chirurgischer (Jacobs, 1996, S.206-208; Rychik, 1997, S.33-36), als auch nach interventioneller Fensterung (Mertens, 1994, S.591; Warnes, 1996, S.378-379; Mertens, 1998, S.1071, Lemes, 1998, S.356) vor. Während in der Literatur die chirurgische Methode der Fensterung eher bei jüngeren PLE-Patienten (mittleres Alter: 5 Jahre), die noch keine langanhaltende PLE-Symptomatik entwickelt hatten, erfolgreich angewandt wurde (Jacobs, 1996, S.206; Rychik, 1997, S.33), scheint die interventionelle Fensterung auch bei älteren Patienten (mittleres Alter: 17,9 Jahre) mit länger dauernder (im Mittel 1,6 Jahre) PLE-Erkrankung erfolgreich (n=5/5) zu sein (Mertens, 1998, S.1067). In der eigenen Arbeit erhielten insgesamt 8/30 PLE-Patienten mit einem mittleren Operationsalter von 15,9 Jahren (min 10,8; max 24,4) eine chirurgische Umwandlung ihres initialen Fontan Typs in eine gefensterte Variante. 7/8 Patienten waren zum Zeitpunkt der Re-Operation manifest an PLE erkrankt, ein Patient entwickelte den enteralen Eiweißverlust erst später. Die Dauer der PLE-Erkrankung lag im Mittel bei 4,4 Jahren (min 1,1; max 7,3). Die interventionelle Methode fand keine Anwendung. Eine Rückbildung der PLE-Symptomatik wurde in 1/7 Fällen nach einer Kombination von interatrialer Fensterung mit TCPC beobachtet. Es bleibt in diesem Fall zu diskutieren inwieweit die Druckentlastung über das Fenster und die dadurch bedingte vermehrte Vorlast des singulären Ventrikels ausschlaggebend waren, oder aber die verbesserte Hämodynamik durch den weniger turbulenten Fluß in der TCPC. Die übrigen 6/7 PLE-Patienten, bei denen das interatriale Septum gefenstert wurde, zeigten weiterhin die PLE-Symptomatik.

Die Möglichkeit interventioneller Maßnahmen zur Verbesserung der Hämodynamik ist besonders wichtig vor dem Hintergrund der bereits erwähnten, hohen, mit chirurgischen Eingriffen assoziierten, Letalität. Neben der interventionellen Fensterung bietet der Einsatz von Ballon-Dilatation mit oder ohne Stent-Implantation eine Methode zur Beseitigung von Stenosen in der Fontan Zirkulation. Aussagen zur Effizienz dieser Maßnahmen bezüglich der PLE-Problematik können aus der eigenen Studie keine gemacht werden. Die eine Patientin, bei der wiederholt eine Angioplastie der Pulmonalishauptäste durchgeführt wurde, zeigte keine Veränderung

ihrer PLE-Symptomatik. Jedoch wurden vereinzelt erfolgreiche Verläufe mit anhaltender Remission (n=1/8) und vorübergehender Besserung (n=4/8) nach Ballon-Dilatation von Obstruktionen in der Fontan Zirkulation bei PLE-Patienten beschrieben (Mertens, 1998, S.1067). Insgesamt zeigen die interventionellen Verfahren in der Multizenterstudie von Mertens et al. im Vergleich zu den konservativen (46,2%) und chirurgischen (61,6%) Maßnahmen eine geringere (10%) Letalität. Da auch der Anteil geheilter PLE-Patienten bei den interventionellen Verfahren (40%) im Vergleich zu konservativen (25%) und chirurgischen (19,2%) Therapieoptionen relativ hoch ist, sollten interventionelle Methoden in die Überlegung therapeutischer Alternativen stärker einbezogen werden. Allerdings wird von einem hohen Risiko für zerebrale Insulte bei Patienten nach interatrialer Fensterung berichtet, insbesondere wenn dabei ein Stent verwendet wurde (Lemes, 1998, S.356). Einschränkend für eine abschließende Beurteilung muß die kleine Fallzahl genannt werden, die weitere Untersuchungen nötig macht.

4.6 Therapie mit hochmolekularem Heparin, Wirksamkeit und Wirkmechanismus bei PLE-Syndrom

Da die bisher diskutierten Therapieansätze für einen Großteil der PLE-Kranken keine Lösung bieten und auf Grund der Schwere des Krankheitsbildes, versuchten wir bei einer kleinen, ausgesuchten Patientengruppe (n=10) die in der Literatur aktuell beschriebene Variante mit subkutan oder intravenös verabreichtem, hochmolekularem Heparin (Donnelly, 1997, S.475-476). In unserem Kollektiv kam es bei 60% (6/10) der so Behandelten initial zu einem Anstieg des Serumeiweißes von im Mittel 4,1 g/dl auf im Mittel 6,6 g/dl zusammen mit einer Rückbildung der peripheren Ödeme und Ergüsse bei zugleich reduzierter Diuretikamenge und Verzicht auf Albumininfusionen. Demgegenüber standen 40% (4/10), die auf das subkutane Heparin nicht mit einer Normalisierung des Serumproteins reagierten (maximaler Mittelwert unter Heparintherapie 4,5 g/dl), während Donnelly et al. bei allen Patienten (n=3) von einem positiven Effekt berichten (Donnelly, 1997, S.477). Die eigene Patientengruppe ist hinsichtlich der hämodynamischen Daten (RAP m: 11-18 mmHg vs. 10,5-14 mmHg), dem Grad der Hypalbuminämie (1,4-3,2 g/dl vs. 1,8-2,6 g/dl), der erhöhten Alpha-1-Antitrypsinausscheidung im Stuhl (9,5-45,7 mg/g, Norm: <1 mg/g vs. 469-508 mg/dl, Norm: <54 mg/dl) und der Dauer der PLE-Erkrankung (1,5-8,9 Jahre vs. 1-„einige“ Jahre) den von Donnelly beschriebenen Patienten vergleichbar (Donnelly, 1997, S.475-477). Somit läßt sich die schlechtere Ansprechrate der Behandlung bei den eigenen Patienten nicht mit längeren oder schwerwiegenderen Krankheitsverläufen assoziieren.

In beiden Untersuchungen ähnlich ist die Latenz bis zum Wirkungseintritt. In der Arbeit von Donnelly werden 3 Wochen genannt (Donnelly, 1997, S.477). Bei den eigenen 6/10 Patienten, die ein Ansprechen zeigten, stellen sich Zeitabstände von 1 bis 4 Wochen heraus. In einer Studie zur Beeinflußbarkeit der diabetischen Albuminurie durch Heparin (n=6) wird eine Reduktion der Albuminausscheidung binnen eines Monats beschrieben. Im Unterschied zu den PLE-Patienten (Donnelly, 1997, S.476), gelingt die Reduktion der diabetischen Albuminurie mit 4000 IE/d subkutanem, niedermolekularem Heparin (Tamsma, 1996, S.183). Ein weiterer Fallbericht über die erfolgreiche Behandlung von PLE nach Fontan Operation mit hochmolekularem Heparin subkutan verabreicht, weist auf die Möglichkeit eines verzögerten Ansprechens hin. Das Serumeiweiß und die klinische Symptomatik

besserten sich bei diesem Patienten erst nach 6-monatiger Heparintherapie (Kelly, 1998, S.777). Diese Frist ist jedoch auch bei den eigenen 4/10 Therapieversagern mit einer mittleren Behandlungsdauer von 9,6 Monaten (min 10 Tage; max 18,6 Monate) gewahrt.

Der weitere Therapieverlauf der eigenen 10 Patienten und der in der Literatur beschriebenen Fällen ist allerdings unterschiedlich. Während bei Donnelly et al. alle drei Patienten für die restliche Dauer der Behandlung und Beobachtung (1-6 Monate) Normwerte für ihre Albuminspiegel und fäkalen Alpha-1-Antitrypsinwerte aufwiesen (Donnelly, 1997, S.477), konnte bei keinem der eigenen Fälle eine anhaltende Stabilisierung der Werte erreicht werden. Bis auf einen protrahierten Verlauf mit langsam fallenden Proteinwerten bis zum Therapieabbruch nach 27 Monaten, zeigten die übrigen 5/6 Patienten mit Therapieansprechen innerhalb von durchschnittlich 2 Monaten erneut die bekannte Hypoproteinämie. Gleichzeitig traten die klassischen Symptome des enteralen Eiweißverlustes wieder auf. Die beschriebenen Rückfälle ließen sich auch durch sukzessive Dosissteigerungen (bis zu 15000IE/m²d) und intermittierende intravenöse Gaben in keinem Fall aufhalten.

Im Gegensatz dazu gelang Donnelly et al. eine Dosisreduktion beim ersten Patienten von 14250 IE/m²d intravenös auf 5000 IE/m²d subkutan bei anhaltender Symptombefreiheit. Die beiden anderen Patienten erhielten bereits initial nur 5000 IE/m²d, und die Dosis wurde im Verlauf erfolgreich auf 3725 IE/m²d gesenkt, so daß die Autoren von einer noch nicht definierten minimalen therapeutischen Dosis zur Behandlung von PLE sprechen (Donnelly, 1997, S.477). Im zweiten Fallbericht zur Heparintherapie von Kelly et al. bewirkt die absolute Gabe von 5000 IE/d subkutan nach dem verzögerten Ansprechen (siehe oben) eine Rückbildung der PLE-Symptomatik und Normalisierung der Eiweißwerte über den anschließenden, beschriebenen Zeitraum von 6 Monaten. Eine Dosisreduktion ist nicht erfolgt (Kelly, 1998, S.777). Keine der genannten Arbeiten hat PLE-Patienten unter hochmolekularer Heparintherapie über einen Zeitraum länger als 6 (Donnelly, 1997, S.476) oder 12 (Kelly, 1998, S.777) Monate behandelt bzw. nachbeobachtet. Die eigenen Patienten wurden im Mittel 11 Monate (min 10 Tage; max 27 Monate) mit Heparin behandelt, und der Verlauf während und nach Abbruch der Therapie bei den Überlebenden über einen Gesamtzeitraum von im Mittel 2,2 Jahren (min 1,8; max 2,4) verfolgt. Möglicherweise ist die kürzere Beobachtungsdauer (1-6 Monate) bei Donnelly et al. eine Ursache, daß noch kein Patient unter Heparintherapie einen Rückfall erlitten hat. Bei den eigenen Patienten zeigte sich, daß mit einem Wiederauftreten von PLE nach initialem Ansprechen 2-3 Monate nach Therapiebeginn zu rechnen ist. Somit ist in den Fallberichten von Donnelly et al. dieser kritische Zeitraum bei 2 Patienten noch nicht erreicht und das möglicherweise drohende Therapieversagen noch nicht eingetreten. Gegen diese These spricht allerdings, daß es in allen Fällen von Donnelly et al. gelang, die Anfangsdosis zu reduzieren bei anhaltender PLE-Freiheit (Donnelly, 1997, S.475-477), was bei den eigenen Patienten unmöglich war. Im Gegenteil konnte das PLE-Rezidiv auch durch Dosiserhöhungen und intravenöse Gaben nicht verhindert werden. Ein weiterer abweichender Punkt ist die Entwicklung des fäkalen Alpha-1-Antitrypsins. Während sowohl bei Donnelly et al., als auch bei Kelly et al. die Normalisierung des Albumins bzw. des Gesamtproteins stets mit einem Rückgang dieses Markers für den enteralen Eiweißverlust einhergeht, besteht in der eigenen Studie, wie schon in Kapitel 4.2.1 gezeigt, kein enger Zusammenhang mit der Höhe des Serumproteins. Dies bestätigt sich auch bei den Patienten, die initial auf die Heparintherapie

ansprechen. Sie scheiden mehrheitlich trotz Normalisierung der Proteinkonzentration weiterhin pathologisch erhöhte Mengen von Alpha-1-Antitrypsin aus. Nur für die drei zusätzlich reoperierten Patienten, die danach eine anhaltende PLE-Freiheit (über 17 – 24 Monate) bis zum Studienende im Juli 99 zeigten, zeichnet sich postoperativ eine langsame Reduktion des fäkalen Alpha-1-Antitrypsins ab. Der zeitliche Abstand der Normalisierung der Alpha-1-Antitrypsinausscheidung zur Remission der PLE-Symptomatik und Normalisierung der Hypoproteinämie bei den eigenen PLE-Patienten beträgt aber mehrere Monate (7-11 Monate).

Insgesamt erscheint die niedrig dosierte, subkutane, hochmolekulare Heparintherapie von ca. 5000IE/m²d relativ nebenwirkungsarm. In der Literatur wird von kleinen Hämatomen im Bereich der Einstichstelle und einem diskreten Transaminasenanstieg berichtet. Blutbildveränderungen treten in der Regel nicht auf, vor allem die Thrombozyten bleiben im Normbereich (Tamsma, 1996, S.183), ebenso die Parameter der Hämostase (Donnelly, 1997, S.477). Insbesondere die partielle Thromboplastinzeit (PTT) als Indikator der antikoagulativen Wirkung von Heparin bleibt unter Behandlung bei den vier in der Literatur genannten PLE-Patienten im Normbereich (Donnelly, 1997, S.477; Kelly, 1998, S.778). Die gute Verträglichkeit kann bei den eigenen Patienten bestätigt werden. Es treten keine schweren Blutungskomplikationen auf, lediglich kutane Hämatome im Injektionsbereich und Nachblutungen aus der Einstichstelle werden beobachtet. Die Gerinnungsparameter, insbesondere die partielle Thromboplastinzeit (PTT) ist bei Dosierungen bis 10.000 IE/m²d stets normal (im Mittel 35 sek.). Eine Verlängerung der PTT (bis max 90 sek.) wird erst ab 10.000 bis 15.000 IE/m²d gesehen. Auch hierbei treten keine Blutungszwischenfälle auf. Zu einem Abfall der Blutplättchen von 200.000/µl auf 90.000/µl kam es in einem Fall (Patient #1) nach acht Tagen unter Behandlung mit 3500 bis 5000 IE/m²d Heparin. Zwei Tage später verstarb die Patientin. Dennoch bestehen keine Hinweise, daß es sich hierbei um eine fatal verlaufene heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) handelte. Nach Lehrbuchmeinung (Herold, 1996, S.649) käme von der zeitlichen Abfolge nur der Typ II einer heparininduzierten Thrombozytopenie in Betracht, der dosisunabhängig und allergisch bzw. Antikörper vermittelt auftritt. Diese Form manifestiert sich ein bis zwei Wochen nach Therapiebeginn mit einem Abfall der Thrombozytenzahlen und dem Auftreten von Thrombosen in bis zu 20% der Fälle. Allerdings ist die Thrombozytopenie in diesen Fällen wesentlich ausgeprägter mit Werten um 50.000/µl (Herold, 1996, S.649; Saxon,1999, S.1076). Zudem sind bei der eigenen betroffenen Patientin klinisch weder Blutungskomplikationen noch Anzeichen für Thrombosen aufgetreten, so daß der Todesfall nicht mit der Heparinbehandlung assoziiert zu sein scheint. Vielmehr wird als Todesursache die progrediente kardiale Funktionseinschränkung in Betracht gezogen. Eine weitere Abklärung der Todesursache war nicht möglich, da keine Erlaubnis für die Durchführung einer Obduktion erteilt wurde.

In der Literatur wird von einem Fall mit PLE-Syndrom nach Fontan Operation berichtet, bei dem nach einer 4-monatigen Behandlung mit intravenösem, hochmolekularem Heparin in einer Dosierung von 14250 IE/m²d eine Wirbelkörperkompressionsfraktur auftrat (Donnelly, 1997, S.476). Eine Osteoporose gilt als bekannte Nebenwirkung einer Langzeitbehandlung mit Heparin, die vor allem nach der Anwendung hochmolekularer Formen auftritt. Obwohl einige (3/10) unserer Patienten eine radiologisch nachgewiesene Osteopenie unter Therapie hatten, erlitt keiner einen solchen Zwischenfall. Eine hohe intravenöse Dosis (15000 IE/m²d)

wurde allerdings nur bei einem dieser drei Patienten über einen Zeitraum von 6 Tagen gegeben. Inwieweit die niedrig dosierte langfristige Behandlung mit hochmolekularem Heparin in einer subkutanen Dosis von 3000 bis 10000 IE/m²d eine bereits vorhandene Osteopenie verschlechtert oder zum Neuauftreten führt, kann aus den vorliegenden Daten nicht ermittelt werden, da keine Verlaufsbeobachtung der Knochendichte vor und unter der Therapie bei allen 10 Patienten durchgeführt wurde. In der Literatur ist für den niedrigen Dosisbereich von 5000 IE/m²d und darunter weder eine Fraktur noch der Nachweis einer Osteopenie beschrieben (Donnelly, 1997, S.477; Kelly, 1998, S.778). Somit erscheint die hochmolekulare Heparintherapie als alleinige Ursache für die nachgewiesene Osteopenie eher unwahrscheinlich. Vielmehr könnte ein sekundärer Hyperparathyreoidismus, ausgelöst durch die in der PLE-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (14/25 vs. 0/36) signifikant ($p < 0,0001$) häufigeren Hypokalziämien (im Mittel 2,0 mmol/l vs. 2,5 mmol/l, $p < 0,0001$) eine Rolle spielen. Alle betroffenen Patienten erhielten eine Substitutionsbehandlung mit Vitamin-D3 und oralem Kalzium.

Zwar ist in der eigenen Untersuchung der positive Effekt einer hochmolekularen Heparinbehandlung auf PLE nicht gleichbleibend und anhaltend, jedoch scheint eine Beeinflussbarkeit sowohl des enteralen, wie auch des renalen Proteinverlustes durch Heparin eine Tatsache zu sein. Erstaunlicherweise wirkt bei der diabetisch verursachten Albuminurie niedermolekulares Heparin (Tamsma, 1996, S.184) während bei PLE nur mit hochmolekularem Heparin Symptombefreiheit und normale Albumin- bzw. Proteinspiegel im Serum erreicht werden (Kelly, 1998, S.778; Donnelly, 1997, S.477). Damit stellt sich die Frage nach dem möglichen Wirkmechanismus. Für das spezielle Kollektiv von Patienten mit angeborenen Herzfehlern und dem Auftreten von PLE nach Fontan Operation gibt es keine Studien. Es konnte jedoch für andere Patientengruppen mit sekretorischer Diarrhoe und enteralem Eiweißverlust an Hand von Dünndarm-biopsischen Untersuchungen ein Mangel an Glykosaminoglykanen, speziell des Heparansulfates, als pathogenetische Basis für die Entstehung von PLE gezeigt werden (Murch, 1997, S.424). Sämtliche Glykosaminoglykane sind wichtige Bestandteile der epithelialen Zell- und Basalmembranen, sowie der extrazellulären Matrix (Donnelly, 1997, S.477). Sowohl an der glomerulären (Tamsma, 1996, S.182), als auch an der intestinalen Basalmembran (Murch, 1993, S.713) macht das Heparansulfat den Hauptanteil der Glykosaminoglykane aus. Im Bereich des Gefäßendothels (Murch, 1993, S.713) und am enteralen Epithel (Murch, 1996, S.1301) sind sie das einzige Glykosaminoglykan. Ihre Funktion üben diese Substanzen über ihre negative Oberflächenladung aus. Sie stellen eine Permeabilitätsbarriere dar, die für negativ geladene Partikel deutlich größer ist als für neutrale oder positiv geladenen Moleküle. Gerade das Albumin unterliegt mit seiner negativen Ladung insbesondere dieser elektrostatischen Barriere (Murch, 1993, S.711). Außerdem sorgt diese negative Ladung im Bereich der interzellulären Spalten des Darmepithels für die zur Wasserresorption nötige lokale Hyperosmolalität (Murch, 1996, S.1301). Kommt es nun zu einem reduzierten Gehalt an Heparansulfat in verschiedenen Organen, so resultiert im Bereich der Glomerula eine Albuminurie (Tamsma, 1996, S.182) und am Darm der enterale Eiweißverlust mit den klassischen Symptomen (Murch, 1993, S.714; Murch 1996, S.1300). Wenn dieser Pathomechanismus bisher auch nur für Patienten mit PLE im Rahmen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (Murch, 1993, S.713) oder mit

kongenitalem Heparansulfatmangel der Enterozyten (Murch, 1996, S.1301) beschrieben ist, so könnte dieser die Heparin Wirkung bei PLE-Syndrom nach Fontan Operation erklären. Denn das exogene Heparin ähnelt in seiner Struktur und Funktion deutlich der endogenen Form. Das trifft sowohl für das hochmolekulare Heparin, als auch für die niedermolekulare Variante zu (Tamsma, 1996, S.182). Es wurde dennoch die hochmolekulare Form verwendet, da nur diese in der Literatur bei PLE nach Fontan Operation erfolgreich war (Kelly, 1998, S.778; Donnelly, 1997, S.476). Als Begründung für die fehlende Wirksamkeit von niedermolekularem Heparin wird die zunehmend schlechtere Aufnahme in das Endothel bei abnehmendem Molekulargewicht genannt (Donnelly, 1997, S.477). Ein weiterer Grund könnte der geringere Gehalt von Heparansulfat in den niedermolekularen Präparationen sein. Das intravenös oder subkutan zugeführte hochmolekulare Heparin könnte nun seinerseits die undicht gewordenen Schranken zwischen Endothel und Interstitium und zwischen Mukosa und Darmlumen wieder aufbauen. Gleichzeitig wird eine Stabilisierung des perivaskulären Raumes diskutiert, die eine bessere Drainage von Proteinen und Flüssigkeit über das Lymphsystem zur Folge hat (Donnelly, 1997, S.478). Damit ist zwar nicht die chronisch venöse Drucksteigerung, die bei allen kardial bedingten PLE-Fällen zu finden ist (Thorne, 1997, S.517; Hess, 1984, S.607), beseitigt. Aber möglicherweise wird dem Eiweißverlust ein größerer Widerstand entgegengesetzt. Die persistierende, venöse Stauung als eine wesentliche Bedingung für die Entstehung des PLE-Syndroms, könnte gleichzeitig die Ursache sein, daß der Kompensationsmechanismus nach einiger Zeit wieder seine Grenzen erreicht, und der enterale Eiweißverlust erneut auftritt. Möglicherweise verändert aber auch der erhöhte venöse Druck die Konformation der Glykosaminoglykane und behindert deren Funktion als Permeabilitätsbarriere und Stabilisatoren des perivaskulären Raumes. Von dieser Funktionseinschränkung könnten nach einiger Zeit auch die exogen zugeführten Heparin Moleküle betroffen sein, und der Verlust von Eiweiß in das Darmlumen nimmt wieder zu. Dies alles sind jedoch Hypothesen. Es müßte zunächst die Verteilung und Aufgabe der Glykosaminoglykane bei den nach Fontan Operation diagnostizierten PLE-Fällen durch histologische und immunhistologische Untersuchung der Darmwand geklärt werden. Es wäre dann zu hoffen, daß sich daraus neue therapeutische Strategien zur Wiederherstellung der physiologischen Verteilung der Glykosaminoglykane entwickeln könnten.

Zusammenfassend läßt die Beurteilung sämtlicher in dieser Arbeit berücksichtigter Therapiestrategien zur Behandlung des PLE-Syndroms keine deutlich überlegene Methode erkennen. Die klassischen, medikamentösen Behandlungsansätze mit Diuretika, eiweißreicher und fettarmer Diät und Steroiden zeigen nur in Einzelfällen eine anhaltende Remission des PLE-Syndroms und bewirken meist nur temporär begrenzte, symptomatische Erfolge (Guariso, 2000, S.292, Mertens, 1998, S.1070). Noch schlechter ist das eigene Ergebnis für die Anwendung von hochmolekularem Heparin. Hier wird allenfalls eine vorübergehende Befundbesserung (60% der eigenen Fälle) erzielt, während eine anhaltende Remission nicht auftritt. Ein eventuelles Einsatzgebiet für diese Therapieoption könnten PLE-Patienten mit akuter Verschlechterung der Eiweißwerte und massiven Ödemen und Ergüssen sein, die auf alleinige Gabe von Humanalbumin und Diuretika nicht ausreichend ansprechen. In solchen Fällen könnte mit der Gabe von hochmolekularem Heparin, gleichsam als ultima ratio, eine Chance bestehen, die drohende Dekompensation für

einen beschränkten Zeitraum zu verhindern und den Allgemeinzustand des Patienten für weitere Maßnahmen zu verbessern. In der Zwischenzeit besteht die Möglichkeit, den Einsatz von operativen oder interventionellen Methoden zur Beseitigung von Stenosen und Turbulenzen in der Fontan Zirkulation oder eine Druckentlastung über eine interatriale Fensterung zu überprüfen, was eine PLE-Erkrankung günstig beeinflussen könnte. Bei den eigenen Patienten zeigt sich zwar keine operative oder interventionelle Methode mit einem konstant positiven Effekt auf das PLE-Syndrom. Auch in der Literatur handelt es sich vorwiegend um Einzelfälle, die nach Konversion in eine TCPC (Marcelletti, 1999, S.340; Stafanger 1997, S.345), nach Ligatur eines Shunts zwischen Arteria subclavia und rechter Pulmonalarterie (Masetti, 1998, S.235) oder nach einer Herztransplantation (Sierra, 1997, S.229) eine Remission von PLE erreichten. Auffällig häufig sind allerdings Berichte über einen positiven Effekt einer Fensterung des interatrialen Septums (Lemes, 1998, S.356; Rychik, 1997, S.36; Jacobs, 1996, S.207; Warnes, 1996, S.379; Mertens, 1994, S.591). Auch in der Multizenterstudie von Mertens et al. ist diese Maßnahme als einzige mit einem konstant positiven Ergebnis (5/5) verbunden (Mertens, 1998, S.1071). Da die Fensterung auch als interventionelles Verfahren möglich ist, stellt sie in Anbetracht der mit operativen Methoden verbundenen hohen Letalität von 40% bei den eigenen Patienten und 61,6 % in der Literatur (Mertens, 1998, S.1070) eine sinnvolle Alternative dar, die vor einer geplanten Konversion der primären Fontan Operation oder einer Herztransplantation erwogen werden sollte (Mertens, 1994, S.591).

4.7 Schlußbemerkung

Die in dieser Studie getroffenen Aussagen werden erstens durch die, für die Fülle der statistisch analysierten Parameter, zu kleine Fallzahl eingeschränkt. Das übliche Signifikanz Niveau von $p=0,05$ ist als zu hoch anzusehen, da sich mit der Anzahl der statistischen Vergleich am selben Kollektiv die Irrtumswahrscheinlichkeiten multiplizieren. Somit ist in der vorliegenden Arbeit eher von Tendenzen, als von statistisch gesicherten Unterschieden auszugehen. Die zweite Limitation ist durch das retrospektive Studiendesign bedingt. Die retrospektive Datenerhebung aus den Krankenakten beinhaltet interindividuelle Unterschiede in der Beurteilung der einzelnen Meßwerte durch den jeweiligen Untersucher. Dies trifft besonders für die, mittels Herzkatheter und Angiographie bzw. Echokardiographie gewonnenen, hämodynamischen und strukturellen Parameter zu, aber auch für die klinische Beurteilung im Langzeitverlauf. Zudem liegen die Daten jeweils nicht für alle Patienten vor, und es ist nicht möglich die Untersuchungen hinsichtlich bestimmter Fragestellungen einheitlich zu reevaluieren und zu korrelieren. Die Unterschiede in der klinischen Verlaufsbeurteilung werden zum Teil dadurch kompensiert, daß der einzelne Patient in der Regel von demselben Arzt in der Ambulanz beurteilt wurde. Zum anderen erfolgte der Vergleich der Daten der PLE-Patienten mit denen einer Kontrollgruppe, deren Parameter mit der gleichen Methode erhoben wurden. Somit unterliegen beide Gruppen dem gleichen systematischen Fehler und Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht allein durch die retrospektive Datenerfassung zu erklären.

5 Zusammenfassung

Zwischen 7/74 und 7/94 wurden 204 Patienten (110 Jungen / 94 Mädchen) mit einem medianen Operationsalter von 6,7 Jahren (0,3-30,7 Jahre) am deutschen Herzzentrum München (182/204) und anderen Zentren (22/204) nach Fontan operiert. Die 10-Jahresüberlebensrate lag bei 72,8%. Diese nahm mit zunehmender anatomischer Komplexität des Herz- und Gefäßfehlers signifikant ($p=0,0043$) ab.

30/204 (14,7%) entwickelten im Mittel 4,0 Jahre (0,15-11,9 Jahre) nach der Fontan Operation ein PLE-Syndrom (15 Jungen/15 Mädchen). 11/30 (36,7%) verstarben im Mittel 6,5 Jahre (0,5-10,5 Jahre) nach der Kreislauftrennung. Damit zeigt sich PLE als eine Komplikation des mittel- und langfristigen postoperativen Verlaufs ($p=0,001$). Die PLE-Patienten wurden bezüglich der präoperativen Parameter einerseits mit allen Non-PLE-Patienten (174/204) verglichen. Andererseits wurde der Vergleich des postoperativen Verlaufs mit einer hinsichtlich Anatomie, Palliation und Fontan Modifikation, sowie Alter und Geschlecht ähnlichen, elektiven Kontrollgruppe von 60 Patienten, die aus der Non-PLE-Gruppe mit follow-up bis zum Ende der Studie oder Tod ($n=159$) ausgewählt wurde, durchgeführt.

Als klassische PLE-Symptome zeigten sich Ascites, periphere Ödeme, Ergüsse, Hepatomegalie und chronische Diarrhoe bei gleichzeitiger Hypoproteinämie und Hypalbuminämie ($p<0,0001$). Das fäkale Alpha-1-Antitrypsin war signifikant ($p<0,0001$) erhöht, wobei es nicht sehr eng mit dem Schweregrad der Hypoproteinämie korrelierte (Korrelationskoeffizient=-0,383). Komplikationen, die vermehrt bei PLE-Patienten nach Fontan auftraten, waren Wachstumsretardierung mit Länge ($p=0,031$) und Gewicht ($p=0,002$) unter der 3. Perzentile, Arrhythmien ($p=0,073$), Hypokalziämien ($p<0,0001$) und eine gesteigerte Infektanfälligkeit ($p<0,0001$). Letztere war mit einer signifikanten Lymphopenie ($p<0,0001$) und einem Gamma Globulinmangel ($p<0,0001$) assoziiert.

Die Häufung tödlicher thromboembolischer Ereignisse ($p=0,052$), korrelierte mit einer gering erhöhten Prävalenz von Thromben in der Fontan Zirkulation ($p=0,416$) und einer möglicherweise verstärkten Schädigung der Gefäßwände durch die höhere Rate an Re-Operationen ($p=0,001$) und die signifikante Hypercholesterin- ($p=0,010$) und Hypertriglyceridämie ($p=0,002$) im Langzeitverlauf.

Die Ätiologie des PLE-Syndroms war multifaktoriell. Der postoperative Anstieg des diastolischen Vorhofdrucks ($p=0,057$) schien eine Rolle zu spielen, zusammen mit vermehrten und höhergradigen AV-Klappen Insuffizienzen ($p=0,054$), Stenosen in der Lungenperipherie ($p=0,036$), einer reduzierten Ventrikelfunktion ($p=0,074$) und zunehmender Häufigkeit von Rhythmusstörungen ($p=0,073$).

Als bereits präoperativ vorhandene Risikofaktoren für die spätere Inzidenz von PLE konnten nachgewiesen werden: eine komplexere Anatomie als eine Trikuspidalatresie vom Typ I ($p=0,072$), das Heterotaxie-Syndrom ($p=0,002$) und ein Nakata Index unter $250 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ ($p=0,049$). Eine rechtsventrikuläre Morphologie bei funktionell singulärem Ventrikel war bemerkenswerterweise nicht signifikant mit PLE assoziiert ($p=0,561$). Außerdem war ein Pulmonalarterien-Banding (PAB) bei PLE-Patienten häufiger ($p=0,077$) aber auch später ($p=0,040$) durchgeführt worden und blieb bis zur Fontan Operation länger bestehen ($p=0,070$).

Die Therapie des PLE-Syndroms ist schwierig. Die Basis bilden konservative Maßnahmen zur Verbesserung der kardialen Funktion, zur Reduktion der extravasalen Flüssigkeit und zum Ausgleich des Proteindefizits mit zusätzlicher Kalzium und Vitamin-D Gabe. Damit ließ sich zwar nur bei einem kleinen Teil eine

anhaltende Remission erzielen (5/30), es konnte jedoch der Allgemeinzustand stabilisiert und eine kardiale Dekompensation gebessert oder zumindest verzögert werden.

In therapieresistenten Fällen erscheint der Einsatz der hochmolekularen Heparintherapie gerechtfertigt zu sein. Bei 6/10 Patienten kam es für im Mittel 3,7 Monate (1-12 Monate) zu einer Verbesserung der Symptomatik. Die Nebenwirkungen blieben auch unter langfristiger Gabe auf lokale Hämatome beschränkt.

Gleichzeitig sollte durch eine umfassende kardiale Evaluation nach chirurgischen und interventionellen Möglichkeiten gesucht werden, um die hämodynamische Situation in der Fontan Zirkulation zu optimieren. Die chirurgischen Maßnahmen umfassten die Revision der bestehenden Fontan Anastomose zur Beseitigung von Stenosen oder rechtsatrialen Dilatationen, sowie Plastiken zum Ersatz hochgradig insuffizienter AV-Klappen oder die Umwandlung in einen anderen Fontan Typ, wie die totale cavopulmonale Anastomose.

Eine besondere Berücksichtigung sollte die Fensterung des interatrialen Septums finden, da sich in der Literatur in mehreren Fällen ein positiver Effekt auf PLE (Mertens, 1998, S.1071) dokumentieren ließ. Ein weiterer Vorteil ist, daß diese Maßnahme unter bestimmten Voraussetzungen mittels Herzkatheter durchgeführt werden kann, was vor dem Hintergrund einer hohen Letalität nach Re-Operation bei PLE-Patienten (40%) wichtig ist.

6 Anhang

6.1 Literaturverzeichnis

1. Balling G., Vogt M., Kaemmerer H., Eicken A., Meisner H., Hess J.
Intracardiac thrombus formation after the Fontan Operation.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 119(2000) 754-752
2. Björk V.O., Olin C.L., Bjarke B.B., Thoren C.A.
Right atrial-right ventricular anastomosis for correction of tricuspid atresia.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 77(1979) 452-458
3. Bridges N.D., Lock J.E., Castaneda A.R.
Baffle Fenestration with subsequent transcatheter closure. Modification of the
Fontan operation for patients at increased risk.
Circulation 82(1990) 1681-1689
4. Bridges N.D., Castaneda A.R.
The fenestrated Fontan procedure.
Herz 4(1992) 242-245
5. Buchhorn R., Bartmus D., Siekmeyer W., Hulpke-Wette M., Schulz R., Bursch J.
Beta-blocker therapy of severe congestive heart failure in infants with left to right
shunts.
Am.J.Cardiol 81(1998) 1366-1368
6. Bull K.
The Fontan procedure: lessons from the past.
Heart 79(1998) 213-214
7. Cetta F., Feldt R.H., O'Leary P.W., Mair D.D., Warnes C.A., Driscoll D.J., Hagler
D.J., Porter C.J., Offord K.P., Schaff H.V., Puga F.J., Danielson G.K.
Improved early morbidity and mortality after Fontan operation: the Mayo Clinic
experience, 1987 to 1992.
J.Am.Coll.Cardiol. 28(1996) 480-486
8. Choussat A., Fontan F., Besse P., Vallot F., Chauve A., Bricaud H.
Selection criteria for Fontan´s procedure.
In: "Pediatric Cardiology 1977",
Anderson, R.H., Shinebourne, E.A. (Ed.), Livingstone,
Edinburgh, 1978, 559-566
9. Conte S., Gewilligt M., Eyskenst b., Dumoulin M., Daenen W.
Management of late complications after classic Fontan procedure by conversion
tototal cavopulmonary connection.
Cardiovasc. Surg. 7(1999) 651-655

10. Cromme-Dijkhuis A.H., Hess J., Hählen K., Henkens C.M.A., Bink-Boelkens M.Th.E., Eygelaar A.A., Bos E.
Specific sequelae after Fontan operation at mid- and long-term follow-up.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 106(1993) 1126-1132
11. Crupi G., Locatelli G., Tiraboschi R., Villani M., De Tommasi M., Parenzan L.
Protein-losing Enteropathy after Fontan Operation for Tricuspid Atresia
(Imperforate Tricuspid Valve).
Thorac. Cardiovasc. Surgeon 28(1980) 359-363
12. Davis C.A., Driscoll D.J., Perrault J., Greenwood D.H., Schaff H.V., Puga F.J.,
Danielson G.K., Feldt R.H.
Enteric Protein Loss After the Fontan Operation.
Mayo Clin Proc 69(1994) 112-114
13. Davidson J.D., Waldmann T.A., Goodman D.S., Gordon R.S.
Protein-losing gastroenteropathy in congestive heart failure.
Lancet 1(1961) 899-902
14. de Leval M., Dubini G., Migliavacca F.
Total cavopulmonary connection: a logical alternativ to atriopulmonary
connection for complex Fontan operations.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 96(1988) 682-695
15. Donnelly J.P., Rosenthal A., Castle V.P., Holmes R.D.
Reversal of protein-losing enteropathy with heparin therapy in three patients with
univentricular hearts and Fontan palliation.
J.Pediatr. 130(1997) 474-478
16. Driscoll D.J., Offord K.P., Feldt R.H., Schaff H.V., Puga F.J., Danielson G.K.
Five to Fifteen-Year Follow-up After Fontan Operation.
Circulation 85(1992) 469-496
17. Feldt R.H., Driscoll D.J., Offord K.P., Cha R.H., Perrault J., Schaff H.V., Puga
F.J., Danielson G.K.
Protein-losing enteropathy after the Fontan operation.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 112(1996) 672-680
18. Fontan F., Baudet E.
Surgical repair of tricuspid atresia.
Thorax 26(1971) 240-248
19. Fontan F., Deville C., Qaegebeur J., Ottenkamp J., Sourdille N., Choussat A.,
Brom G.A.
Repair of tricuspid atresia in 100 patients.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 85(1983) 647-660
20. Fontan F., Fernandez G., Costa F., Naftel D.C., Tritto F., Blackstone E.H., Kirklin
J.W.
The size of the pulomary arteries and the results of the Fontan operation.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 98(1989) 711-724

21. Fontan F., Kriklin J.W., Fernandez G., Costa F., Naftel D.C., Titto F., Blackstone E.H.
Outcome After a "Perfect" Fontan Operation.
Circulation 81(1990) 1520-1536
22. Galal O., Kersten J., Götze H., Stoermer J..
Proteinverlierende Enteropathie nach Fontanscher Operation eines komplexen Herzfehlers.
Monatsschr.Kinderheilkd. 132(1984) 870-872
23. Glenn, W.W.L.
Circulatory bypass of the right side of the heart. Shunt between the superior vena cava and distal right pulmonary artery: report of clinical application.
New Engl.J.Med. 259(1958) 117-117
24. Graham T.P., Johns J.A.
Pre-operative assessment of ventricular function in patients considered for fontan procedure.
Herz 4(1992) 213-219
25. Guariso G., Cerutti A., Moreolo G.S., Milanese O.
Protein-Losing Enteropathy After Fontan Operation: Treatment with Elementary Diet in One Case.
Pediatr.Cardiol. 21(2000) 292
26. Haworth S.G., Hislop A.A.
Pulmonary vascular development: normal values of peripheral vascular structure.
Am.J.Cardiol. 52(1983) 578-583
27. Herold G.
Innere Medizin.
1996, 649
28. Hess J., Kruizinga K., Bijleveld C.M.A., Hardjowijono R., Eygelaar A.
Protein-losing enteropathy after Fontan operation.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 88(1984) 606-609
29. Jacobs M.L., Rychik J., Byrum C.J., Norwood W.I.
Protein-losing enteropathy after Fontan operation: resolution after baffle fenestration.
Ann.Thorac.Surg. 61(1996) 206-208
30. Julsrud P.R., Weigel T.J., Van Son J.A., Edwards W.D., Mair D.D., Driscoll D.J., Danielson G.K., Puga F.J., Offord K.P.
Influence of Ventricular Morphology on Outcome After the Fontan Procedure.
Am.J.Cardiol. 86(2000) 319-323
31. Kaulitz R., Ziemer G., Luhmer I., Kallfelz H.C.
Modified Fontan operation in functionally univentricular hearts: preoperative risk factors and intermediate results.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 112(1996) 658-664

32. Kaulitz R., Luhmer I., Bergmann F., Rodeck B., Hausdorf G.
Sequelae after modified Fontan operation: postoperative haemodynamic data and organ function.
Heart 78(1997) 154-159
33. Kelly A.M., Feldt R.H., Driscoll D.J., Danielson G.K.
Use of Heparin in the Treatment of Protein-Losing Enteropathy After Fontan Operation for Complex Congenital Heart Disease.
Mayo Clin.Proc. 73(1998) 777-779
34. Kirklin J.K., Blachstone E.H, Kirklin J.W., Pacifico A.D., Bargeron L.M.
The Fontan operation: ventricular hypertrophy, age, and date of operation as risk factors.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 92(1986) 1049-1064
35. Kreutzer G., Galindez E., Bono H., de Palma C., Laura J.P.
An operation for the correction of tricuspid atresia.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 66(1973) 105-111
36. Kreutzer J., Keane J.F., Lock J.E., Walsh e.P., Jonas R.A., Castaneda A.R., Mayer J.E.
Conversion of modified Fontan procedure to lateral atrial tunnel cavopulmonary anastomosis.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 111(1996) 1169-1176
37. Lemes V., Murphy A.M., Osterman F.A., Laschinger J.C., Kann J.S.
Fenestration of Extracardiac Fontan and Reversal of Protein-Losing Enteropathy: Case Report.
Pediatr.Cardiol. 19(1998) 355-357
38. Lins R.F.A., Lins M.F.A., Cavalcanti C., Miranda R.P., Mota J.H.
Orthoterminal correction of congenital heart disease: Double cava-pulmonary anastomosis.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 84(1982) 633
39. Malcic I., Sauer U., Stern H., Kellerer M., Kühlein B., Locher D., Buehlmeyer K., Sebening F.
The influence of pulmonary artery banding on outcome after the Fontan operation.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 104(1992) 743-747
40. Malcic I., Sauer U., Brodherr S., Eicken A., Genz T., Greil G., Kirchner K., Sebening W., Soppa C., Vogt M., Buehlmeyer K.
Protein-losing enteropathy after Fontan operation.
Cardiol.Young 6(1995) 28
41. Marcelletti C., Corno A., GiannicoS., Marino B.
Inferior vena cava-pulmonary artery extracardiac conduit. A new form of right heart bypass.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 100(1990) 228-232

42. Marcelletti C.F., Hanley F.I., Mavroudis C., McElhinney D.B., Abella R.F., Marianeschi S.M., Seddio F., Mohan Reddy V., Petrossian E., de la Torre T., Colagrande I., Backer C.L., Cipriani A., Iorio F.S., Fontan F.
Revision of previous Fontan connection to total extracardiac cavopulmonary anastomosis: a multicenter experience.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg 119(2000) 340-248
43. Masetti P., Marianeschi S.M., Cpriani A., Iorio F.S., Marcelletti C.F.
Reversal of Protein-Losing Enteropathy After Ligation of Systemic-Pulmonary Shunt.
Ann.Thorac.Surg. 67(1999) 235-236
44. Mertens L., Hagler D.J., Sauer U., Somerville J., Gewillig M.
Protein-losing enteropathy after the Fontan Operation: An international multicenter study.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 115(1998) 1063-1073
45. Mertens L., Gewillig M.
Effect of percutaneous fenestration of the atrial septum on protein-losing enteropathy after the Fontan operation [comment].
Br.Heart J. 76(1996) 90-91
46. Mertens L., Dumoulin M., Gewillig M.
Effect of percutaneous fenestration of the atrial septum on protein-losing enteropathy after the Fontan operation [see comments].
Br.Heart J. 72(1994) 591-592
47. Moodie D.S, Feldt R.H., Wallace R.B.
Transient protein-losing enteropathy secondary in elevated caval pressures and caval obstruction after the Mustard procedure.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 72(1976) 379-382
48. Murch S.H., Macdonald T.T., Walker S.J.A., Levine M., Lionetti P., Klein N.J.
Disruption of sulphated glycosaminoglycans in intestinal inflammation.
Lancet 341(1993) 711-714
49. Murch S.H., Winyard P.J., Koletzko S., Wehner B., Cheema H.A., Risdon R.A., Phillips A.D., Meadows N., Klein N.J., Walker, S.J.
Congenital enterocyte heparan sulphate deficiency with massive albumin loss, secretory diarrhoea, and malnutrition.
Lancet 347(1996) 1299-1301
50. Murch S.H.
The molecular basis of intractable diarrhoe of infancy.
In: "Bailliere´s Clinical Gastroenterology",
MacDonald T.T., Walker-Smith J.A. (eds.), Bailliere Tindall
London, 1997, 413-440

51. 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 disease with decreased pulmonary blood flow.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 88(1984) 610-619
52. Piehler M.J., Danielson G.K., McGoon D.C., Wallace R.B., Fulton R.E., Mair D.D.
Management of pulmonary atresia with ventricular septal defect and hypoplastic pulmonary arteries by right ventricular outflow construction.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 80(1980) 552-567
53. Rauch R., Ries M., Hofbeck M., Buheitel G., Singer H., Klinge J.
Hemostatic Changes following the Modified Fontan Operation (Total Cavopulmonary Connection).
Thromb.Haemost. 83(2000) 678-682
54. Rick W.
Klinische Chemie und Mikroskopie.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1990, 5.Auflage, 263-269
55. Robicsek F.
The history of right heart bypass before Fontan.
Herz 4(1992) 199-212
56. Rosti L., Colli A.M., Frigiola A.
Stroke and the Fontan Procedure.
Pediatr.Cardiol. 18(1997) 159
57. Rothman A., Snyder J.
Protein-losing enteropathy following the Fontan operation: resolution with prednisone therapy.
Am.Heart J. 121(1991) 618-619
58. Rychik J., Piccoli D.A., Barber G.
Usefulness of corticosteroid therapy for protein-losing enteropathy after the Fontan procedure.
Am.J.Cardiol. 68(1991) 819-821
59. Rychik J., Rome J.J., Jacobs M.L.
Late surgical fenestration for complications after the Fontan operation.
Circulation 96(1997) 33-36
60. Sauer U., Tacke E., Jeske V., Bühlmeier K.
Therapieproblem Trikuspidalatresie. Die Indikation zur Fontan Operation.
In: "Ein Jahr Deutsches Herzzentrum",
Bühlmeier, K., Rudolph, W., Sebening, F. (Hrsg.), Werk-Verlag Banaschewski,
München, 1975, 101-103

61. Saxon B.R., Black M.D., Edgell D., Noel D., Leaker M.T.
Pediatric Heparin-Induced Thrombocytopenie: Management with Danaparoid (Orgaran).
Ann.Thorac.Surg. 68(1999) 1076-1078
62. Sierra C., Calleja F., Picazo B., Martinez V.A.
Protein-losing enteropathy secondary to Fontan procedure resolved after cardiac transplantation.
J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr. 24(1997) 229-230
63. Silverman A., Roy C.C.
Protein-losing enteropathy.
In: "Pediatric clinical gastroenterology",
Silverman A., Roy C.C. (Eds.), The CV Mosby Co,
St. Louis, 1983, third edition, 304-323
64. Stafanger G., Pettersson G., Jacobsen J.R.
Conversion of the modified Fontan operation to total cavopulmonary connection: a treatment for protein-losing enteropathy.
Cardiol.Young 7(1997) 344-346
65. Tamsma J.T., van der Woude F.J., Lemkes H.H.P.J.
Effect of sulphated glycosaminoglycans on albuminuria in patients with overt diabetic (type 1) nephropathy.
Nephrol.Dial.Transplant. 11(1996) 182-185
66. Therrien J., Webb G.D., Gatzoulis M.A.
Reversal of protein losing enteropathy with prednison in adults with modified Fontan operations: long term palliation or a bridge to cardiac transplantation?
Heart 82(1999) 241-243
67. Thorne S.A., Hooper J., Kemp M., Somerville J.
Gastro-intestinal protein loss in late survivors of Fontan surgery and other congenital heart disease.
Europ.Heart J. 19(1998) 514-520
68. Warnes C.A., Feldt R.H., Hagler D.J.
Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: successful treatment by percutaneous fenestration of the atrial septum.
Mayo Clin.Proc. 71(1996) 378-379
69. Weipert J., Meisner H., Haehnel C., Paek S.U., Sebening F.
Surgical evaluation of the modified Fontan procedure.
Herz 4(1992) 246-253
70. Wilkinson P., Pinto R., Senior J.R.
Reversible protein-losing enteropathy with intestinal lymphangiectasia secondary to chronic constrictive pericarditis.
New Engl.J.Med. 273(1965) 1178-1180

71. Zellers T.M., Brown K.
Protein-losing enteropathy after the modified fontan operation: oral prednisone treatment with biopsy and laboratory proved improvement.
Pediatr.Cardiol. 17(1996) 115-117

6.2 Therapieprotokoll

Therapie-Schema zur Anwendung von hochmolekularem Heparin bei PLE-Syndrom

(in Anlehnung an J.P.Donnelly, J.Pediatr. 130(1997) 474-478)
U.Hain, U.Sauer, M.Hauser, M.Tollens, S.Brodherr-Heberlein

Indikation zur Heparin-Therapie:

1. Klinische Symptome: Ascites
periphere Ödeme
Diarrhoe
Pleura-, Perikardergüsse
2. Laborparameter: Serum-Albumin < 3,0 g/dl
Gesamtprotein < 5,0 g/dl
fäkales Alpha 1-Antitrypsin > 1 mg/g Stuhl

Dosierung:

Start mit 5000-6000 IE/m² d s.c.

ständige Kontrolle des Therapie-Erfolges erforderlich und in Abhängigkeit davon schrittweise

Reduktion der Dosis evtl. möglich

Eine minimale therapeutische Dosis ist bisher nicht bekannt!

Verabreichung sowohl intravenös, als auch subkutan möglich.

zu kontrollierende Parameter:

1. Gesamtprotein im Serum
2. Elektrophorese-Fractionen
3. E-lyte v.a. Ca⁺
4. α-1-Antitrypsin im Stuhl und im Serum
5. Gerinnungsparameter
6. Blutbild v.a. **Lymphozyten**
7. Cholesterin + Triglyceride
8. Leberwerte
9. Nierenwerte
10. Knochendichte + Alkal. Phosphatase

Zeitplan für Kontrolluntersuchungen:

vor Therapie komplettes Meßset

1.-6.

zunächst nach ca. 2 Wo.,dann
mind. 1x pro Monat

7.-8.

alle 3 Monate

Bei niedrigen Eiweißwerten oder klinischer Verschlechterung wöchentliche Kontrollen,ebenso bei **Änderungen der Heparindosis**.

Gerinnungsparameter sollten im Bereich der Norm bleiben, da Heparin deutlich unter einer für die Antikoagulation notwendigen Dosis verwandt wird.

Eine bestehende Antikoagulation ist fortzuführen.

6.3 Teilveröffentlichungen

Vortrag auf der 29. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie in Tübingen

Hochmolekulares Heparin bei Eiweißverlustsyndrom nach Fontan

U. Hain, U. Sauer, M. Hauser, M. Tollens, S. Brodherr-Heberlein, I. Malcic, C.

Randak, K. Bühlmeier

Z.Kardiol. 86(1997) 750

Vortrag auf dem 33th Annual General Meeting of the Association for European Paediatric Cardiology in Dublin

High molecular weight heparin for Protein-losing Enteropathy (PLE) after Fontan operation

U. Hain, U. Sauer, M. Hauser, S. Brodherr-Heberlein, J. Hess, W. Heimisch, C.

Randak, I. Malcic

Cardiol.Young 9(1998) 14

7 Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. J. Hess für die unproblematische Übernahme des Themas von seinem Vorgänger Herrn Prof. Dr. med. K. Bühlmeier und die Unterstützung während der Kongreßaufenthalte,

meiner Betreuerin Fr. Dr. med. U. Sauer für die Vergabe der Arbeit, die geduldige Beantwortung meiner Fragen zu fachlichen Hintergründen und die stete Diskussionsbereitschaft bei der Interpretation der Ergebnisse,

sämtlichen Kollegen und Mitarbeitern der kinder-kardiologischen Abteilung, des Katheterlabors und des Krankenblattarchivs für ihre unermüdliche Hilfe bei der Suche nach verschollen geglaubten Krankenakten und Katheterprotokollen,

Herrn Dr. med. A. Braun für die unbürokratische Unterstützung bei der Suche nach fehlenden Laborparametern und die Bereitstellung der laboreigenen Normwerte,

Herrn Dr. med. C. Randak für die zuverlässige Bestimmung der fäkalen Alpha-1-Antitrypsin Konzentrationen,

Herrn Dr. rer. nat. W. Heimisch für die tatkräftige Unterstützung und die wertvollen Tips bei der technischen Erstellung der Graphiken,

Herrn Dipl.-Psych. W. Stamm für die Hilfe bei den technischen Tücken und Feinheiten beim Ausdruck der Arbeit,

Fr Dipl.-Stat. B. Flatau für die kompetente Beratung bei statistischen Problemen

Und meinen Eltern, die mir dieses Studium ermöglicht haben und sämtlich Höhen und Tiefen mit mir durchlebt haben.

8 Lebenslauf

02.08.1972	geboren in München
1979-1983	Besuch der Grundschule in Egmating
1983-1992	Besuch des Heinrich-Heine-Gymnasiums in München
1992	Abitur
1992-1999	Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians Universität München
1994	Physikum
1995	I. Staatsexamen
1998	II. Staatsexamen
1999	III. Staatsexamen
1999-2001	Arzt im Praktikum in der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital