



*Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München*

*Langzeitverlauf der Gamma-Glutamyl-Transferase bei Patienten mit
Fontan-Zirkulation*

Natascha Nina Marina Rammensee

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

- 1. apl. Prof. Dr. Alfred Hager*
- 2. Priv.-Doz. Dr. Bernhard Voss*

*Die Dissertation wurde am 24.06.2019 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 01.01.2020 angenommen.*

Inhaltsverzeichnis

1	Überblick	7
2	Einleitung.....	11
3	Hintergrund	13
3.1	<i>Univentrikuläres Herz (UVH)</i>	<i>13</i>
3.1.1	Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS)	13
3.1.2	Trikuspidalatresie (TA).....	13
3.1.3	DILV.....	14
3.1.4	Funktionelle univentrikuläre Herzen	15
3.1.5	Übersicht UVH	16
3.2	<i>Chirurgisches Management</i>	<i>16</i>
3.2.1	First Step – neonatale Palliation	16
3.2.2	Second Step – partielle cavopulmonale Konnektion (PCPC)	18
3.2.3	Third Step – totale cavopulmonale Konnektion (TCPC).....	19
3.2.4	Entwicklung der Fontan-OP	20
3.2.4.1	Fontan et al. (1971).....	20
3.2.4.2	Kreutzer et al. (1973)	21
3.2.4.3	Björk et al. (1979).....	22
3.2.4.4	Lins et al. (1982).....	22
3.2.4.5	DeLeval et al. (1988)	22
3.2.4.6	Marcelletti et al. (1990)	22
3.2.4.7	Bridges et al. (1990)	23
3.2.4.8	Übersicht Fontanmodifikationen	23
3.2.4.9	Risiken und Überleben.....	24
3.3	<i>Fontan Failure</i>	<i>24</i>
3.3.1	Komplikationen Fontan-Zirkulation	25
3.4	<i>Fontan-Zirkulation und Leber.....</i>	<i>27</i>
3.4.1	FALD (Fontan-associated liver disease)	28
3.4.2	Untersuchungsbefunde	28
3.4.2.1	Körperliche Untersuchung	28
3.4.2.2	Labor	28
3.4.2.3	Bildgebung	29
3.4.2.4	Pathologie	29
3.5	<i>GGT und Failing Fontan.....</i>	<i>30</i>
4	Methodik	31
4.1	<i>Patientenkollektiv</i>	<i>31</i>
4.2	<i>First Step</i>	<i>33</i>
4.3	<i>Second Step.....</i>	<i>34</i>
4.4	<i>Third Step (TCPC).....</i>	<i>34</i>
4.5	<i>Datenerhebung</i>	<i>35</i>
4.6	<i>Labor</i>	<i>36</i>
4.7	<i>Statistische Auswertung.....</i>	<i>38</i>
5	Ergebnisse.....	41
5.1	<i>Deskriptive Statistik Labor</i>	<i>41</i>
5.2	<i>Einflussfaktoren auf GGT</i>	<i>41</i>
5.2.1	Einfluss einzelner Variablen auf GGT.....	41
5.2.1.1	Verlauf GGT prä Fontan/post Fontan, GGT nach Geschlecht und Alter bei Fontan-OP.....	41
5.2.1.2	GGT und BNP.....	43
5.2.1.3	GGT und Fontan Typ	43

5.2.1.4	GGT und PCPC.....	43
5.2.1.5	GGT und Ventrikelmorphologie.....	44
5.2.1.6	GGT und Hepatitis.....	45
5.2.2	Variablenselektion.....	45
5.3	<i>Überlebensanalyse</i>	47
5.3.1	Cox Modell mit allen Patienten (Vorliegen und nicht Vorliegen Hepatitis).....	47
5.3.2	Cox Modell mit Patienten ohne vorliegende Hepatitis.....	48
5.3.3	Einfluss von Hepatitis auf Überlebensdauern.....	49
6	Diskussion	51
6.1	<i>GGT und Korrelationen</i>	51
6.2	<i>GGT im Failing Fontan</i>	54
6.3	<i>GGT und Überleben</i>	55
6.4	<i>Leberdiagnostik bei Fontan-Patienten</i>	56
7	Limitationen und Probleme	59
8	Zusammenfassung und Ausblick	61
9	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	63
10	Literaturverzeichnis	65
11	Danksagung	69
12	Eidesstattliche Erklärung	71

Abkürzungsverzeichnis

AoA	Aortenatresie
AP	Alkalische Phosphatase
APC	Atriopulmonale Konnektion
AS	Aortenstenose
ASD	Vorhofseptumdefekt
ASE	Atriosepektomie
AVC	AV Kanal/CAVSD
BAS	Ballon Atriosepektomie
BNP	B-Typ Natriuretisches Peptid
BTS	Blalock-Taussing-Shunt
mBTS	modifizierter Blalock-Taussing-Shunt
CAVSD	Kompletter AV-Septumdefekt
CHD	congenital heart defect/angeborener Herzfehler
CoA	Aortenisthmusstenose
DILV	Doppelter Einlass in den linken Ventrikel
DKS	Damus-Kaye-Stansel
DORV	Ursprung beider Arterien aus dem rechten Ventrikel
FALD	Fontan-associated liver disease
GGT	Gamma Glutamyl Transferase
GOT/AST	Aspartat Aminotransferase
GPT/ALT	Alanin Aminotransferase
Hb	Hämoglobin
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
IVC	Vena cava inferior/Untere Hohlvene
LDH	Laktatdehydrogenase
MA	Mitralatresie
MGA	Malposition der großen Arterien
NT-Pro-BNP	N-terminales Fragment des pro-BNP
PA	Pulmonalatresie
PAPVC	partielle Lungenfehlöffnung

PCPC	Partielle Cavopulmonale Konnektion
PFO	Persistierendes Foramen Ovale
PS	Pulomonalstenose
SD	Standardabweichung
SVC	Vena cava superior/obere Hohlvene
TA	Trikuspidalatresie
TAPVC	Totale Lungenfehlkonnektion
TCPC	Totale cavopulmonale Konnektion
TGA	Transposition der großen Arterien
UVH	Univentrikuläres Herz
VSD	Ventrikelseptumdefekt

1 Überblick

Abriss

Hintergrund: Bis zu 85% aller Patienten mit komplexen kongenitalen Vitien, erreichen heute das Erwachsenenalter. Auch die Lebenserwartung von Patienten mit univentrikulärem Herzen und Fontan-Zirkulation steigt stetig. Im Langzeitverlauf kommt es jedoch zu einem Versagen dieses Kreislaufes, zu dem sogenannten Fontan Failure. Deshalb werden umfassende Nachsorge und ein genaueres Verständnis der Mechanismen, die zum Fontan Failure führen immer bedeutsamer. Eine der wichtigsten Komplikationen, als Teil eines Failing Fontans, ist die Fontan-assoziierte Lebererkrankung (FALD, Fontan associated liver disease).

Methoden: Bei 536 Patienten, die in den Jahren zwischen 1974 und 2016 ihre Fontan-Operation am Deutschen Herzzentrum München erhielten, erfolgt die retrospektive Verlaufsbeobachtung und die Analyse von 2001 prä- und postoperativen Laborwerten.

Ergebnisse: Bei nahezu allen Patienten zeigt sich ein signifikanter Anstieg der GGT Werte im Verlauf. Die GGT ist abhängig von Faktoren wie dem Alter bei Bluttest, der Follow Up Zeit, Geschlecht und Körpergewicht. Genauso scheinen das Alter bei Fontan-Operation, das Vorliegen einer PCPC, die Art der Fontan-Operation, die Ventrikelmorphologie und das Vorliegen einer positiven Hepatitis Serologie den GGT Wert zu beeinflussen. NT-pro BNP und GGT zeigen eine starke Korrelation.

Schlussfolgerung: Im Langzeitverlauf zeigt sich bei Fontan-Patienten ein nicht unerhebliches Risiko für die Entwicklung einer kardialen Hepatopathie und Zirrhose im Rahmen des Fontan Failure. Die GGT ist Zeichen der Leberstauung und steigt kontinuierlich, sie ist jedoch kein Zeichen einer Funktionsstörung, sondern vielmehr als hämodynamischer Parameter zu werten. Die Aussagekraft der GGT als Marker für Kreislaufinsuffizienz ist im Vergleich zum NT-pro BNP dennoch limitiert.

Abstract

Background: *Liver disease is one of the most important complications in patients with Fontan circulation. Since elevated gamma-glutamyl transferase (GGT) activity is a common finding in Fontan patients, we aimed to evaluate the GGT activity in this patient population, its course over time and its prognostic value as a hemodynamic parameter.*

Methods: *Laboratory test including liver enzymes, blood count and hepatitis serology of 536 patients, who underwent Fontan surgery from 1974 to 2016 in our institution, were retrospectively analysed. A total of 2001 laboratory results were evaluated. These included the last preoperative and multiple postoperative follow-up values.*

Results: *GGT level is elevated in Fontan patients and its level increases over time, independently of the type of Fontan circulation. GGT elevation is associated with older age at blood test, a longer follow-up, male sex, fenestration in TCPC tunnel and to a higher NT-proBNP level.*

Conclusion: *GGT is rather a hemodynamic parameter than a liver enzyme reflecting hepatic damage in patients with a Fontan circulation. However, after consideration of NT-proBNP, the prognostic value of GGT as a hemodynamic parameter is limited.*

2 Einleitung

“So in whatsoever creature there is lungs, there is likewise in them two ventricles of the heart, the right and the left.” William Harvey (de Leval 2005)

Die Physiologie der univentrikulären Herzen (UVH) ist hochgradig komplex und ist seit ihrer Entdeckung durch Chemineau (1699) Gegenstand medizinischer Forschung. Diese Beobachtung stellte alle grundlegenden Annahmen, was Anatomie und Physiologie des Herzens (von Säugetieren) angeht in Frage (Khairy et al. 2007). Diagnose, Therapie und postoperatives Management sind bis heute große Herausforderungen der Herzchirurgie, der modernen Medizin und Intensivmedizin (Khairy et al. 2007).

Komplexe kongenitale Vitien, zu denen die univentrikulären Herzen gezählt werden, sind überaus selten. Sie machen etwa 8% aller angeborenen Herzfehler aus und weisen damit eine Inzidenz von 4 - 8 pro 10 000 Neugeborene auf (Marelli et al. 2007).

Pathophysiologisch liegt bei diesen Vitien nur ein Ventrikel vor, der sowohl System- als auch Lungenkreislauf versorgt. Systemvenöse und pulmonalvenöse Zuflüsse vermischen sich auf Ebene der Atrien und Ventrikel, das klinische Bild wird vom Verhältnis zwischen System- und Lungenperfusion geprägt (Davies and Pizarro 2015). Viele UVH Patienten fallen unmittelbar postnatal durch Zyanose auf. Immer mehr dieser Vitien können mittlerweile pränatal diagnostiziert werden, sodass eine frühe und optimale Behandlung erfolgen kann. Therapeutisch wird eine Fontan-Zirkulation in Form der totalen cavopulmonalen Konnektion (TCPC) angestrebt (Nelson et al. 2004).

In der Zeit vor der modernen Kinderherzchirurgie führte ein komplexes kongenitales Vitium mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit zum Tode. Heute erreichen bis zu 85% der Betroffenen das Erwachsenenalter (Warnes et al. 2008). Häufig werden bei Fontan-Patienten fibrotische und zirrhotische Leberveränderungen, Aszites, Veränderungen der Synthesefunktion der Leber, portale Hypertension und hepatozelluläre Karzinome klinisch apparent (Mondesert et al. 2013). Der Funktionsstatus der Leber hat maßgeblich Einfluss auf das Versagen der Fontan-Zirkulation und somit das Überleben der UVH Patienten. Für das

Verständnis dieser FALD (Fontan-associated liver disease) sind deshalb Untersuchungen von Ursachen, Möglichkeiten der Früherkennung und Mechanismen von großer Bedeutung (Fidai et al. 2017). Ein Ansatz könnte die langfristige Verlaufsbeobachtung von Leberenzymen, wie der Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) sein. Der Vergleich der verschiedenen Fontan Typen untereinander in Bezug auf die GGT und die prognostische Bedeutung einer GGT Erhöhung in diesem Patientenkollektiv sind von Interesse und Bedeutung.

3 Hintergrund

3.1 Univentrikuläres Herz (UVH)

Im Folgenden werden einige Herzfehler beschrieben, bei welchen eine Fontan-Zirkulation als Palliation durchgeführt wird.

3.1.1 Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS)

Das **Hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS)**, erstmals beschrieben 1952 von Lev, ist der häufigste Subtyp aus dem Formenkreis der UVH (Yabrodi and Mastropietro 2016).

Das HLHS beinhaltet ein weites und unterschiedlich stark ausgeprägtes Spektrum an strukturellen Fehlbildungen des linken Herzens. Dazu zählen Malformationen im Bereich von Mitralklappe, linkem Ventrikel, Aortenklappe und Aortenbogen. Mit einer Häufigkeit von 0,16 – 0,36 pro 1000 Lebendgeburten macht das HLHS 1,4 – 3,8% aller angeborenen Herzfehler aus (Yabrodi and Mastropietro 2016).

1981 gelang **Norwood et al.** der Durchbruch mit einer dreistufigen chirurgischen Versorgung von HLHS Patienten (Norwood et al. 1981). Hierbei wird im Wesentlichen der vorhandene rechte Ventrikel zum Systemventrikel umfunktioniert. Die Weiterentwicklung der Norwood OP stellt bis heute den Standard der Behandlung von HLHS Patienten dar und war der Beginn der modernen Kinderkardiologischen Intensivmedizin (Yabrodi and Mastropietro 2016).

3.1.2 Trikuspidalatresie (TA)

Die **Trikuspidalatresie (TA)** ist der zweithäufigste Subtyp der univentrikulären Herzen. Beschrieben wurde dieses Vitium erstmals 1817 von Kreysig (Rao 2000).

Die TA zeichnet sich per Definition durch ein Fehlen der rechtsseitigen AV- (Trikuspidal) Klappe aus, hierbei ist diese entweder nur rudimentär angelegt, komplett fibrös oder muskulär verschlossen. Weitere kardiale Fehlbildungen, wie ein vorliegender rechts-links Shunt auf Ebene der Vorhöfe in Form eines Atriumseptumdefekts (ASDs) oder ein

persistierendes Foramen Ovale (PFO) sind häufig damit vergesellschaftet. Zudem muss zur Aufrechterhaltung der Lungenperfusion eine Verbindung zwischen System- und Lungenkreislauf bestehen, zumeist in Form eines Ventrikelseptumdefekt (VSD) und eines persistierenden Ductus Arteriosus Botalli (PDA) (Rao 2000). Die Trikuspidalatresie (TA) wird in Subtypen unterteilt, ausschlaggebend für diese Unterteilung sind die Lage von Aorta und Pulmonalarterien bezüglich des rechten Ventrikels. Die TA macht etwa 1,4% aller zyanotischen kongenitalen Herzfehler aus (Rao 2000).

Den Franzosen **Fontan und Baudet** gelang 1971 die erste erfolgreiche Operation eines Patienten mit TA. Der einzig funktionelle Ventrikel stellt die Versorgung des Körperkreislaufes sicher, während die Lungendurchblutung passiv erfolgt (Fontan and Baudet 1971). Bis heute sind die Fontan-Operation und ihre Modifikationen und Weiterentwicklungen Grundlage für die Behandlung von Patienten mit funktionell singulärem Ventrikel (Fontan and Baudet 1971).

3.1.3 DILV

Der Double Inlet Left Ventricle macht 1% aller angeborenen kardialen Anomalien aus und wird bei 4% aller Neugeborenen mit angeborenen Herzfehlern beobachtet (Gidvani et al. 2011).

Der DILV kennzeichnet sich dadurch, dass beide Atrien in einen Ventrikel münden, den morphologisch linken Ventrikel, während der morphologisch rechte Ventrikel meistens hypoplastisch ist (Meyer et al. 2017). Es handelt sich hierbei um eine sehr heterogene Gruppe kardialer Anomalien, bei der unterschiedliche morphologische und funktionale Variationen der AV Klappen, der AV Verbindungen und des systemischen und pulmonalen Ausflusstraktes vorliegen können (Gidvani et al. 2011), (Fiore et al. 2007).

3.1.4 Funktionelle univentrikuläre Herzen

Als funktionelle univentrikuläre Herzen bezeichnet man Herzfehler, die zwar zwei Ventrikel mit Einstromanteil haben, dennoch aber wegen der Anatomie der AV-Klappen oder anderen anatomischen Eigenheiten nicht für eine biventrikuläre „Korrektur“ geeignet erscheinen.

DORV

Befindet sich der Abgang der Aorta im rechten, statt wie physiologisch normal im linken Ventrikel handelt es sich um einen **Double Outlet Right Ventricle (DORV)**, dieser kann korrigierend operiert werden (Spadotto et al. 2016).

Wenn zusätzlich eine AV-Klappenaufhängung über den Ventrikelseptumdefekt in den anderen Ventrikel „straddelt“, oder der linke Ventrikel hypoplastisch ist, wird eine Fontan-Palliation angestrebt.

CAVSD

Beim CAVSD handelt es sich um einen kompletten AV-Septumdefekt, der prinzipiell mit 2 Ventrikeln korrigierbar ist. Liegt jedoch eine Imbalanz der Ventrikel mit Hypoplasie des rechten oder linken Ventrikel vor, muss univentrikulär palliiert werden 1955 wurde erstmals ein CAVSD erfolgreich chirurgisch versorgt (Lillehei et al. 1955).

UVHs sind komplex und schwierig. Ein genaues Verständnis der Anatomie und der kardiovaskulären Pathophysiologie bei UVH Patienten sind unerlässlich und eine wichtige Grundlage für die operative Therapie dieser Herzfehler.

3.1.5 Übersicht UVH

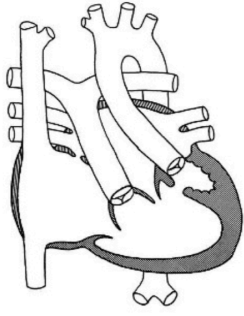
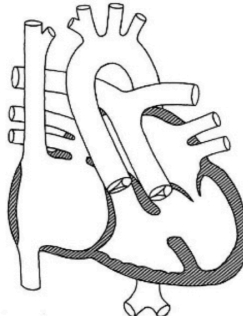
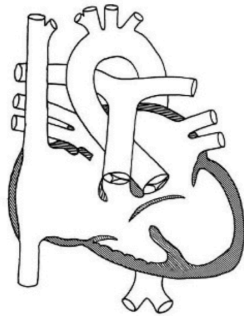
Univentricular AV-connection e.g. DILV, DIRV	Congenital heart defects with absent AV-connection and/or ventricular hypoplasia e.g. TA, PA/IVS, MA, HLHS	Functional univentricular heart e.g. unbalanced AVSD, forms of dTGA/VSD, DORV
 <p style="text-align: center;">DILV</p>	 <p style="text-align: center;">TA with transposed great arteries</p>	 <p style="text-align: center;">Unbalanced AVSD with hypoplastic right ventricle</p>

Abbildung 1: UVH aus (Kaulitz and Hofbeck 2005)

3.2 Chirurgisches Management

Bei Patienten mit UVH pumpt ein Ventrikel arteriell-venöses Mischblut in beide Kreisläufe. Um ein Überleben der UVH Patienten zu ermöglichen ist eine frühzeitige, sehr individuell angepasste operative Behandlung in mehreren Schritten nötig, deren Ziel die Herstellung einer **Fontan-Zirkulation** ist.

3.2.1 First Step – neonatale Palliation

Die Anlage einer cavopulmonalen Anastomose ist in den ersten Lebenstagen aufgrund des erhöhten Widerstandes im Lungengefäßsystem noch nicht möglich. Ziel der initialen Therapie von UVH Neonaten sind die Regulierung der Lungenperfusion und die Beseitigung der Ausflusstenose des Systemventrikels innerhalb der ersten Lebenswoche (Greenleaf et al. 2016). Darüber hinaus ist bei Patienten mit restriktiven ASDs eine Atrioseptektomie (ASE) zur Vermeidung venöser Stauung erforderlich, sowie die Korrektur einer

Aortenisthmusstenose – falls vorhanden, um der Entstehung ventrikulärer Hypertrophie zuvorzukommen (Greenleaf et al. 2016).

Bei Patienten mit **verminderter oder fehlender Lungendurchblutung** ist die Anlage eines Shunts erforderlich. Bis zum Zeitpunkt der Shunt Anlage ist die Lungenperfusion ductusabhängig. Eine Möglichkeit ist der **modifizierte Blalock – Taussing – Shunt (mBTS)**, welcher eine Verbindung zwischen Truncus Brachiocephalicus und ipsilateraler Pulmonalarterie mittels eines Gortex Grafts schafft (Abbildung 2 links). Die Anlage des **Sano Shunts** (Abbildung 2 rechts) ist eine weitere Option, rechter Ventrikel und Pulmonalarterie werden hierfür miteinander verbunden (Greenleaf et al. 2016). Bei pulmonaler Hyperperfusion kann ein pulmonales Banding oder ein Verschluss der Pulmonalarterie mit Anlage eines aortopulmonalen Shunt erforderlich sein (Roeleveld et al. 2018).

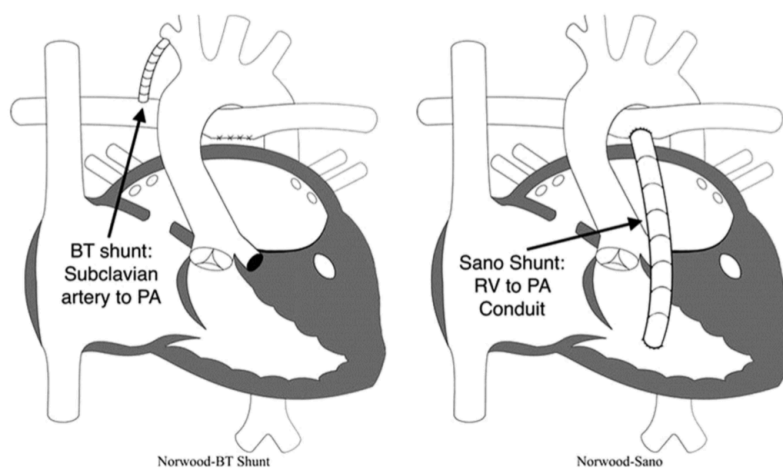


Abbildung 2: aortopulmonale Shunts aus (Roeleveld et al. 2018)

Zeitnah kann eine Operation nach **Damus – Kaye – Stansel (DKS) bei Obstruktion in der systemischen Zirkulation** durchgeführt werden. Hierbei wird die Arteria Pulmonalis vor der Bifurkation abgesetzt und der proximale Pulmonalarterienstamm mit der Aorta ascendens in Form eine End-zu-Seit Anastomose verbunden (Roeleveld et al. 2018). Somit ist ein stenosefreier Fluss zur Aorta möglich, während die Lungenperfusion über einen AP Shunt erfolgt. Eine Stentversorgung des Ductus Arteriosus Botalli stellt eine Alternative dar (Peters et al. 2009) (siehe Abbildung 3). Einige Zentren entwickelten diese Hybridtechnik, bei der chirurgischen Versorgung und Katheterinterventionen kombiniert werden (Caldarone et al.

2007). Dies hat den Vorteil, dass auf den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine in der Neonatalphase verzichtet werden kann und somit schädliche Effekte auf das Myokard und das kindliche Gehirn minimiert werden können (Roeleveld et al. 2018).

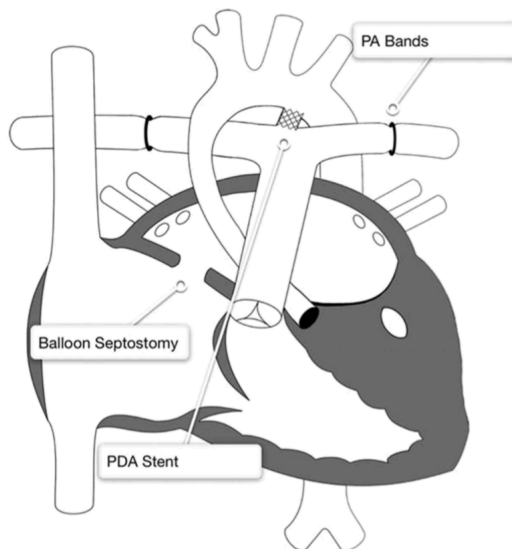


Abbildung 3: HLHS mit Hybrid Palliation (PA Banding und PDA Stent) aus (Roeleveld et al. 2018)

3.2.2 Second Step – partielle cavopulmonale Konnektion (PCPC)

Im Alter von 4 bis 6 Monaten, in wenigen Ausnahmefällen auch früher (Patientenalter 8 bis 10 Wochen), erfolgt die Anlage der oberen partiellen cavopulmonalen Anastomose (PCPC oder oder bidirektionaler Glenn-Shunt) (Roeleveld et al. 2018). Die **PCPC** führt teilweise zu einer Kreislaufftrennung mit Volumenentlastung des Ventrikels. Ursache der Volumenbelastung ist die bisher vorliegende parallele Zirkulation (Berman and Kimball 1993). Eine Verbesserung der Zyanose wird durch die PCPC nicht erreicht, da das venöse Blut der unteren Körperhälfte immer noch ohne Lungenpassage in den jetzt gemeinsamen Vorhof mündet. Allerdings verschafft sie Zeit, Pathologien, wie Insuffizienzen der AV Klappen zu beheben und damit die Chancen einer erfolgreich verlaufenden Fontan-Operation zu optimieren (Davies and Pizarro 2015). Unerlässliche **Voraussetzung** für die PCPC sind ein niedriger Lungengefäßwiderstand und eine ausreichende Größe der Pulmonalarterien (Freedom et al. 1998).

Zeitgleich wird der aortopulmonale Shunt reseziert. Liegt links eine persistierende obere Hohlvene ohne Brückenverbindung zur rechten Vena cava superior vor, wird diese auf die gleiche Art und Weise mit der linken Pulmonalarterie anastomosiert (Van Arsdell et al. 1996).

Die **Hemi-Fontan-Operation** ist aufwändiger und komplexer und bereitet auf eine Fontan Palliation durch intraatrialen lateralen Tunnel vor (Davies and Pizarro 2015). Die Eröffnung des rechten Vorhofs ist nötig, genauso wie das Abklemmen der Aorta. Darüber hinaus wird die Mündung der oberen Hohlvene in das rechte Atrium mit einem Patch verschlossen.

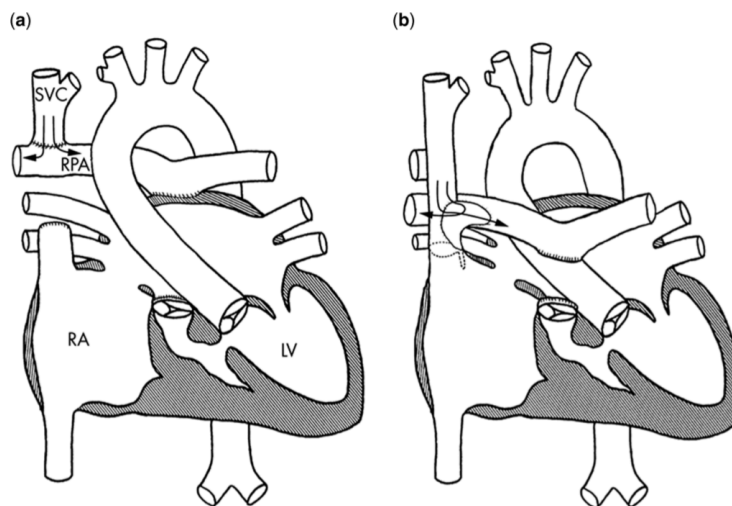


Abbildung 4: a) bidirektionaler Glenn Shunt b) Hemi Fontan aus (Kaulitz and Hofbeck 2005)

3.2.3 Third Step – totale cavopulmonale Konnektion (TCPC)

Die totale cavopulmonale Konnektion (TCPC) ist heutzutage der letzte Schritt in der operativen Behandlung von UVH Patienten. Sie folgt für gewöhnlich im Alter von 18 Monaten und bis 4 Jahren auf eine PCPC und sorgt für eine vollständige Kreislauftrennung und Aufhebung der Zyanose (Roeleveld et al. 2018). Die Fontan-Operation kann auch ohne den Zwischenschritt erfolgen, dies geschieht allerdings selten, aufgrund eines deutlich erhöhten operativen Risikos.

Vorraussetzungen

Ursprünglich beschrieben **Choussat und Fontan (1978)** die sogenannten **„Ten commandments“** als Kriterien für einen geeigneten Fontan-Patienten (Fontan and Baudet 1971). Diese Kriterien sind in Tabelle 2 angegeben.

Original Criteria Proposed for Fontan Completion

Age ≥ 4 years to < 15 years
Normal sinus rhythm
Normal systemic venous return
Normal right atrial volume
Mean pulmonary artery pressure ≤ 15 mm Hg
Pulmonary arteriolar resistance < 4 Wood units/m² body surface area
Pulmonary artery to aortic diameter ratio ≥ 0.75
Left ventricular ejection fraction ≥ 0.60
Competent mitral valve
Absence of pulmonary artery distortion

Tabelle 1: Kriterien für Fontan-Operation nach Choussat und Fontan aus (Khairy et al. 2008)

Diese klassischen Kriterien sind heute nicht mehr zwingend erforderlich. Laut Hosein et al. zeigt sich ein besseres Outcome bei Patienten, die jünger als 4 Jahre sind. Rhythmusstörungen lassen sich durch Schrittmachertherapie oder pharmakologisch therapieren. Eine Stenose der Pulmonalarterie ist dank der Möglichkeit der Stentanlage oder chirurgischer Intervention heute keine Kontraindikation für die TCPC. **Relative Kontraindikationen** der Fontankomplettierung sind präoperativ hohe pulmonalarterielle Drücke und eingeschränkte ventrikuläre Funktion und AV-Klappeninsuffizienz des Systemventrikels (Hosein et al. 2007).

3.2.4 Entwicklung der Fontan-OP

3.2.4.1 Fontan et al. (1971)

Den Franzosen Fontan und Baudet gelingt 1971 zum ersten Mal die Therapie zweier Patienten mit TA, indem Lungen- und Systemkreislauf voneinander getrennt werden. Das Blut aus den beiden Hohlvenen wird in die Lungenarterien geleitet (Abbildung 5).

Die Vena cava superior wird hierfür mit dem distalen Ende der rechten Pulmonalarterie anastomosiert. Das proximale Ende der linken Pulmonalarterie wird mit dem rechten Atrium verbunden, damit nach Verschluss des ASDs das Blut aus der Vena cava inferior in die linke Pulmonalarterie drainieren kann. Des Weiteren werden der Stamm der Pulmonalarterie am Abgang aus dem hypoplastischen rechten Ventrikel durch eine Naht verschlossen und Homografts zur Refluxvermeidung verwendet (Fontan and Baudet 1971). Grundlage hierfür lieferte experimentelle und klinische Forschung aus den 1940er Jahren (de Leval 2005).

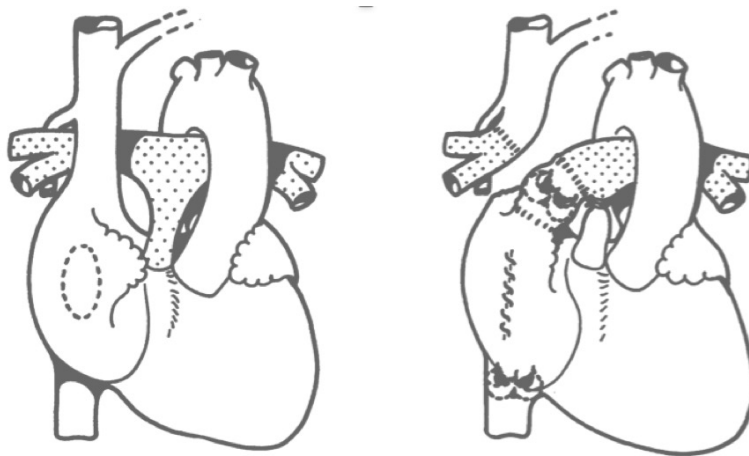


Abbildung 5: Therapie TA (Fontan and Baudet 1971)

3.2.4.2 Kreutzer et al. (1973)

Kreutzer und Kollegen am ‚Ricardo Gutierrez Children’s Hospital‘ in Buenos Aires entwickelten die OP nach Fontan kurze Zeit später weiter. Sie verbinden Pulmonalarterie und rechten Vorhof, direkt oder mittels klappenlosem Conduit. Die Äste der Pulmonalarterie bleiben intakt, da die rechte A. Pulmonalis nicht durchtrennt wird und die Anlage eines Glenn Shunts ausbleibt. Der ASD Verschluss erfolgt auch hier zur Trennung der beiden Kreisläufe (Kreutzer et al. 1973).

3.2.4.3 Björk et al. (1979)

Björk und Kollegen verbinden rechtes Atrium und RV-Ausflusstrakt klappenlos. Der rechte Ventrikel fungiert hier als Pulmonalventrikel, daher darf die Hypoplasie nicht zu sehr ausgeprägt sein, die Pulmonalklappe verbleibt hierbei in ihrer ursprünglichen Position. Verschluss von ASD und VSD sorgen auch hier für die Trennung beider Kreisläufe. (Bjork et al. 1979)

3.2.4.4 Lins et al. (1982)

Lins und Kollegen entwickelten eine weitere Variante der UVH Korrektur und Kreislauftrennung. Durch Umschlagen der Vorhofwand entsteht ein intraatrialer Tunnel, der das rechte Atrium und die Pulmonalarterie verbindet (Lins et al. 1982).

3.2.4.5 DeLeval et al. (1988)

De Leval und Kollegen veränderten die chirurgische Behandlung von UVH Patienten noch einmal grundlegend mit der **lateralen Cavopulmonalen Anastomos (It-TCPC)**. Ihre Variante besteht aus drei Schritten. Zum einen wird die Vena cava superior mit der intakten rechten Pulmonalarterie verbunden. Außerdem wird ein intraatrialer Tunnel aus der Hinterwand des rechten Atriums angelegt und schlussendlich wird mittels Patch aus Fremdmaterial eine Verbindung zwischen Vena cava inferior und abgetrennter Vena cava superior geschaffen (de Leval et al. 1988).

3.2.4.6 Marcelletti et al. (1990)

Marcelletti und Kollegen arbeiten an der TCPC mit einem extrakardialen Conduit (ec-TCPC) und erreichten damit eine komplette Umgehung des rechten Herzens. Eine Prothese in Form eines Rohres verbindet Vena cava inferior mit der Pulmonalarterie. Diese Operation erfolgt ohne kompletten Herzstillstand und ohne Interventionen im Bereich des rechten Vorhofs (Marcelletti et al. 1990).

3.2.4.7 Bridges et al. (1990)

Bei hämodynamischen Hochrisiko Patienten besteht die Möglichkeit einer fenestrierten Fontan-Operation, durch einen künstlich geschaffenen Shunt zwischen umgeleiteten IVC Blut und dem RA, der funktionell das LA ergänzt. Dieses Loch dient als ein „Überlaufventil“, auf diese Weise kann das Blut bei einem Anstieg des pulmonalen Druckes über das bestehende Loch in das rechte Atrium fließen (Bridges et al. 1990). Dadurch ist das Sättigungsniveau tendenziell niedriger als bei einer TCPC ohne Fenster, dennoch haben die Patienten in meisten Fällen eine Sauerstoffsättigung von über 90%. Der kardiale Auswurf bleibt erhalten, bei gleichzeitig gesenktem rechtsatrialen Druck. Wenn die hämodynamischen Verhältnisse es zulassen und sich gebessert haben, können diese Fenster auch katheterinterventionell verschlossen werden (Bridges et al. 1990).

3.2.4.8 Übersicht Fontanmodifikationen

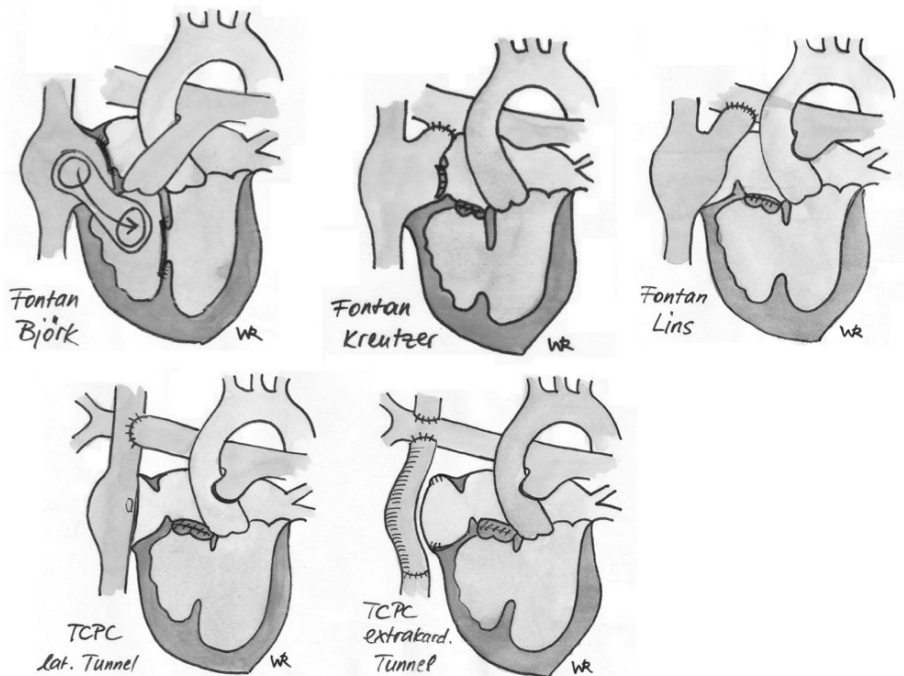


Abbildung 6: Übersicht Fontanmodifikationen aus Weber, Ruth Valerie, Sildenafl zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit bei Patienten mit angeborenem Herzfehler und Fontan-Kreislauf, 2004 (Weber 2004)

3.2.4.9 Risiken und Überleben

Präoperativ hohe pulmonalarterielle Drücke (>15 mmHg) und eingeschränkte ventrikuläre Funktion zählen zu den negativen Prädiktionsfaktoren (Hosein et al. 2007).

Ansonsten nehmen ein rechter Systemventrikel, AV Klappeninsuffizienzen, Arrhythmien und das Heterotaxiesyndrom negativ Einfluss (Yoshimura et al. 2001).

Auf weitere negative Faktoren und die Thematik des Fontan Failure wird im nachfolgenden Kapitel eingegangen. Studien zeigen eine 20 Jahre postoperative Überlebensrate von TCPC Patienten von 87% (Ono et al. 2006).

Abschließend lässt sich sagen, dass auch viele Jahre später UVH Patienten von alten Operationstechniken profitieren und immer mehr das Erwachsenenalter erreichen (Khairy et al. 2008). Kardiologische Nachsorge und Betreuung durch Zentren, die sich auf Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern (EMAH) spezialisiert haben, werden auf lange Sicht immer wichtiger.

3.3 Fontan Failure

„Fontan failure is perhaps best described as a clinical syndrome of circulatory dysfunction involving multiple organ systems“ (Mori et al. 2014)

Die Physiologie der Fontan-Zirkulation ist einzigartig und ein genaues Verständnis absolut unerlässlich, will man die Mechanismen verstehen, die in ihrer Gesamtheit zum **Fontan Failure** führen. Ab dem Zeitpunkt der Fontankomplettierung erfolgt die Lungendurchblutung passiv/non-pulsatil (Rychik et al. 2012). Es kommt zu einer Erhöhung des systemvenösen Drucks und zu einer Umkehr der Druckunterschiede zwischen rechtem und linkem Atrium (Mori et al. 2014). Ventrikelfüllung und kardiale Auswurfleistung werden durch den passiven Lungenfluss limitiert, genauso wie die Fähigkeit die Auswurfleistung des Herzens an veränderte metabolische Anforderungen anzupassen (Sundareswaran et al. 2006). Eine Übersicht der pathophysiologischen Veränderungen findet sich in Abbildung 7.

Bereits Dr. Fontan beobachtete 1990, dass die Fontan-OP “a gradually declining functional

capacity and premature late death after an initial period of often excellent palliation.” (Fontan et al. 1990) zur Folge hat.

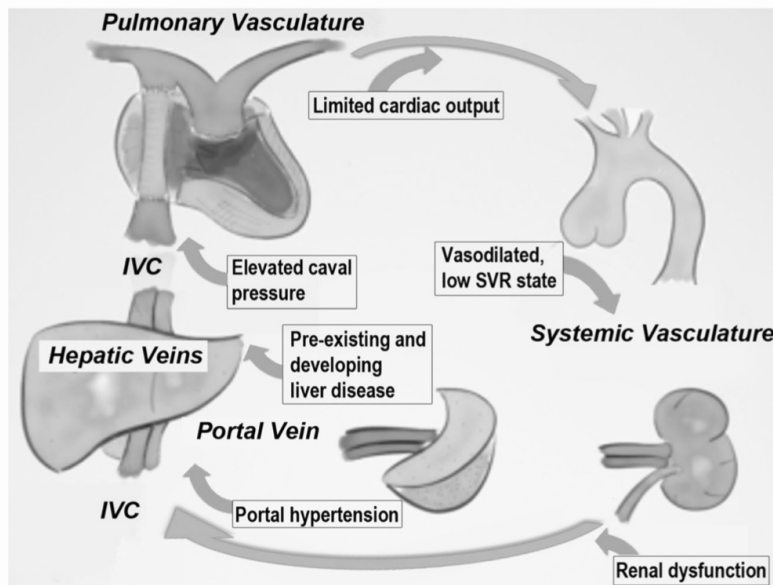


Abbildung 7: Übersicht Fontan Failure aus (Mori et al. 2014)

3.3.1 Komplikationen Fontan-Zirkulation

Arrhythmien

Arrhythmien sind eine mögliche und gefürchtete Komplikation bei früheren Fontanmodifikationen. Häufig liegt eine Sinusknotendysfunktion vor. Außerdem zeigt sich eine erhöhte Prävalenz pharmakologisch schwer therapierbarer atrialer Reentrytachykardien, die zu hämodynamischen Verschlechterungen und nicht selten zu Kreislaufversagen führen (Khairy et al. 2006).

Thromboembolien

Das Risiko venöser Thrombosen ist bei Fontan-Patienten deutlich erhöht. Innerhalb des ersten Jahres nach der TCPC und im späteren Langzeitverlauf ist ein vermehrtes Auftreten thromboembolischer Ereignisse zu beobachten (Seipelt et al. 2002). Zerebrovaskuläre Ereignisse werden ebenfalls beschrieben (du Plessis et al. 1995). Lungenembolien, symptomatische wie asymptomatische sind weitere mögliche und gefürchtete Komplikation

(Varma et al. 2003). Aufgrund dessen, werden alle Patienten mit Fontankreislauf antikoaguliert, in unserer Klinik erfolgt dies mittels Vitamin K Antagonisten.

Zyanose

Auch Zyanose muss im Zusammenhang mit dem Begriff Fontan Failure erwähnt werden. Eine massive Verschlechterung der Ventrikelfunktion mit oder ohne AV-Klappeninsuffizienz, ein noch offenes chirurgisches Fenster oder die Kompression der Pulmonalvenen durch ein stark vergrößertes rechtes Atrium oder die Aorta (Gamillscheg et al. 1998) sorgen für eine Verschlechterung der Zyanose und niedrige arterielle Sauerstoffsättigungen (Khairy et al. 2007). Desweiteren sind die Ausbildung veno-venöser Kollateralen und arteriovenöser Fehlbildungen der Lungengefäße (O'Donnell et al. 2003) neben Pathologien der Lunge weitere Ursachen für eine vermindertes Sauerstoffangebot (Khairy et al. 2007).

Eiweißverlustenteropathie

Die Eiweißverlustenteropathie ist eine weitere Facette des Fontan Failure und geht häufig mit Abgeschlagenheit, Aszites, Pleura-, Perikardergüssen, Ödemen und chronischer Diarrhoe einher (Mertens et al. 1998). Diagnostisch zeigen sich hier erniedrigtes Serumalbumin und erhöhtes alpha1-Antitrypsin im Stuhl. Als mögliche Ursache wird der dauerhaft erhöhte zentralvenöse Druck beschrieben (Khairy et al. 2007). Weitere Risikofaktoren für das Auftreten der Eiweißverlustenteropathie können eine perioperativ lange Bypass-Zeit und rechter Systemventrikel sein (Powell et al. 2001).

Plastische Bronchitis

Eine potentiell lebensbedrohliche und sehr seltene Komplikation der Fontan-Zirkulation ist die plastische Bronchitis. Diese präsentiert sich klinisch in Form von eiweiß- und fibrinreichem Auswurf, der schubweise auftritt. Erhöhte Entzündungszeichen, Fieber, radiologisch nachweisbare Infiltrate im Bereich der Lunge können akzidentell zur Diagnose einer Pneumonie führen. Die pathophysiologischen Mechanismen sind noch nicht vollständig verstanden (Schumacher et al. 2015).

3.4 Fontan-Zirkulation und Leber

Häufig werden bei Fontan-Patienten fibrotische und zirrhotische Leberveränderungen, Aszites, Veränderungen der Synthesefunktion der Leber, portale Hypertension und selten auch ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) beobachtet (Mondesert et al. 2013). Bis heute sind die genauen Mechanismen, die ursächlich für die Schädigung des Leberparenchyms bei Patienten mit Fontan-Zirkulation sind nicht vollständig verstanden. Stimulus für die Entstehung einer Leberfibrose könnten die hämodynamischen Veränderungen sein, die mit der Fontan-Zirkulation einhergehen. Die Erhöhung des zentralvenösen Drucks und die gleichzeitig reduzierte kardiale Auswurfleistung führen zu chronischem Rückstau im Bereich der Leber und damit zur Ischämie der Hepatozyten (Rychik et al. 2012). Abbildung 8 verdeutlicht mögliche Mechanismen der Leberschädigung.

Der Funktionsstatus der Leber hat maßgeblich Einfluss auf das Versagen der Fontan-Zirkulation und somit das Überleben der UVH Patienten.

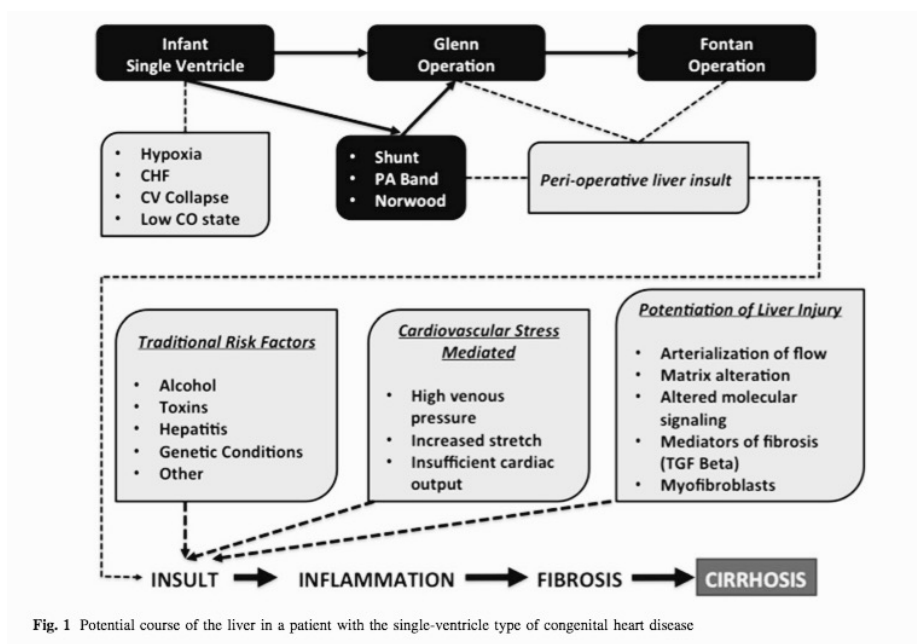


Fig. 1 Potential course of the liver in a patient with the single-ventricle type of congenital heart disease

Abbildung 8: Mechanismen Leberschädigung bei Fontan-Patienten aus (Rychik et al. 2012)

3.4.1 FALD (Fontan-associated liver disease)

Unter Fontan-associated liver disease (FALD) versteht man strukturelle und funktionale Veränderungen der Leber, denen ausschließlich die Fontan-Zirkulation zugrunde liegt, keine anderen pathologischen Prozesse, wie virale Hepatitiden, Medikamente oder Alkohol (Wu et al. 2011).

3.4.2 Untersuchungsbefunde

3.4.2.1 Körperliche Untersuchung

Hepato- und Splenomegalie werden häufig beschrieben. Druckschmerz im rechten oberen Quadranten ist hingegen aufgrund des chronischen Charakters der Lebererkrankung relativ selten. Veränderungen die hin zum Fontan Failure führen, führen zu hohen zentral venösen Drücken, was sich mit epigastrischen oder im rechten oberen Quadranten auftretenden Schmerzen bemerkbar machen kann (Wu et al. 2011).

Aszites kommt bei bis zu 20% der Patienten vor und auch Ödeme im Bereich der unteren Extremitäten sind keine Seltenheit (Mori et al. 2014).

Portale Hypertension hingegen ist relativ selten. Die Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie ist ungewöhnlich, aber wird bei Fontan-Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung häufig verkannt. Bilirubinwerte sind im Regelfall auch leicht erhöht, dennoch liegt selten das klinische Bild eines Ikterus vor und ist Hinweis auf schwere Leberfunktionsstörungen, denen zusätzlichen Pathologien zugrunde liegen (Wu et al. 2011).

3.4.2.2 Labor

Am häufigsten wird eine leichte Erhöhung der Gamma Glutamyl Transferase (GGT) festgestellt, welche bei 40 – 60% der Patienten zu finden ist. (van Nieuwenhuizen et al. 1999) Eine leichte Erhöhung des unkonjugierten Serumbilirubins (meist unter 3mg/dl) findet sich bei bis zu 40% der Patienten. Die Alkalische Phosphatase (AP), ein Cholestaseparameter, ist ähnlich wie die GGT leicht erhöht. Protein und Albuminwerte sind hingegen bei 5-10% der

Patienten erniedrigt (Wu et al. 2016). Auch im Bereich der Blutgerinnungsfaktoren finden sich Veränderungen. Eine verminderte Aktivität des Protein C wird am häufigsten beschrieben, aber auch alle in der Leber synthetisierten Faktoren (Protein S, Faktor II/V/VII/IX und X) sind davon betroffen (Wu et al. 2016). Auch Thrombozyten können zahlenmäßig verändert vorliegen. Auch die Verwendung von Scores, die bisher für zirrhotische Leberveränderungen in anderen Patientenkollektiven entwickelt wurden, wird für Fontan-Patienten diskutiert. (Siehe Kapitel 6.4 Leberdiagnostik bei Fontan -Patienten)

3.4.2.3 Bildgebung

Sonografie, CT und MRT sind wichtige diagnostische Verfahren zur Diagnose von Lebererkrankungen bei Fontan-Patienten. Häufig finden sich hier Hepatomegalie, Splenomegalie und Gefäßkollateralen, wie Ösophagusvarizen. Der Leberrand erscheint unregelmäßig, neben groben Veränderung der Leberarchitektur zeigen sich heterogene Echogenität und dilatierte Lebervenen (Rychik et al. 2012).

Nahezu immer ist abnormales Kontrastmittel Enhancement zu finden. Sowohl ‚Reticular Enhancement‘ (diffuses peripheres Enhancement während der portalvenösen Phase) als auch ‚zonal Enhancement‘ (gesteigertes Enhancement in der Leberperipherie) wird in CT Bildern beschreiben. Auch hypervaskularisierte Knoten (arterielle Phase der Bildgebung) sind in Fontan-Patienten mit hohen Drücken im venösen System zu beobachten (Kiesewetter et al. 2007, Asrani et al. 2012).

3.4.2.4 Pathologie

Histopathologische Veränderungen wurden bisher nur in retrospektiven Studien mit relativ kleinen Fallzahlen untersucht. In Biopsien zeigen sich Atrophien im Bereich des Parenchyms. Eine Dilatation der Sinusoide (bei höheren rechtsatrialen Drücken vorliegend) und Leberfibrose sind ebenfalls typisch (Kiesewetter et al. 2007).

Ghaferi et al. untersuchten in den Jahren zwischen 1983 und 2003 sowohl klinisch als auch unter Berücksichtigung der Pathologie Fontan-Patienten. Im Rahmen der Autopsie wurde festgestellt, dass die chronisch erhöhte Lebervenenendrucke, zu chronischem passivem

Rückstau, kardialer Zirrhose, Leberzelladenomen und hepatozellulären Karzinomen führt (Ghaferi and Hutchins 2005).

3.5 GGT und Failing Fontan

Eine Erhöhung der GGT ist bei vielen Fontan-Patienten im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen zu beobachten (van Nieuwenhuizen et al. 1999).

Die GGT ist ein Enzym, welches sich auf der Außenseite von zellulären Membranen befindet. Die GGT sorgt dafür, dass die physiologischen Konzentrationen von Glutathion und die zellulären Abwehrmechanismen gegenüber oxidativem Stress aufrechterhalten werden. (Ndrepepa and Kastrati 2016). GGT Erhöhungen sind ein Hinweis auf Leberzellschäden und oxidativen Stress. Es scheint einen Zusammenhang zwischen vermehrter GGT Aktivität und einem erhöhten Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen wie der Koronaren Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Schlaganfällen und arteriellem Hypertonus zu geben (Ndrepepa and Kastrati 2016).

Die GGT wird seit vielen Jahren standardmäßig bei Nachsorgeuntersuchungen von Fontan-Patienten zusätzlich zum Blutbild und Standardlaborwerten kontrolliert. Dieses Verfahren ist einfacher, weniger invasiv und kostengünstiger als Leberbiopsien, CT/MRT Untersuchungen und ähnliches. Von daher, würde die Beurteilung der GGT eine interessante Alternative oder Ergänzung bieten, um den Status der Leber und gegebenenfalls der gesamten Fontan-Zirkulation zu beurteilen. Im Rahmen unserer Untersuchungen interessieren uns mehrere Fragestellungen. Zunächst soll geklärt werden welche Korrelationen die GGT hinsichtlich der Fontan-Zirkulation aufweist und welche Faktoren Einfluss auf diesen Wert ausüben. Genauso ist die Frage, welche prognostische Wertigkeit die GGT in diesem Kontext besitzt. Zentrale Fragestellung ist die prognostische Bedeutung der GGT in Bezug auf Leberkomplikationen, Hämodynamik und Überleben der Fontan- Patienten. Der Langzeitverlauf der GGT bei Patienten mit Fontan-Zirkulation wurde bisher in keinem derart großen Patientenkollektiv untersucht.

4 Methodik

4.1 Patientenkollektiv

Hierbei handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. Untersuchungsgegenstand sind die Daten aller Patienten, die zwischen den Jahren 1974 und 2016 eine Fontan-Operation an der *Klinik angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie des Deutschen Herzzentrums Münchens (DHM)* erhielten oder deren Nachsorge in unserer Klinik durchgeführt wurde.

Dabei handelt es sich um ein Kollektiv von insgesamt 536 Patienten, 218 weiblichen und 318 männlichen Geschlechts. Die Informationen bezüglich der Anatomie des zugrundeliegenden Herzfehlers, der verschiedenen Operationen, des prä- und postoperativen Status, die laborchemische Parameter sind Grundlage für eine elektronische Datenbank. Eine Übersicht der Patientencharakteristika ist in der Tabelle 5 gegeben.

Zum Zeitpunkt der letzten Follow-Up Untersuchung waren 481 (89,5%) Patienten am Leben.

<i>Medianes Alter bei Fontan-Zirkulation (Jahre)</i>	<i>3,9 (range 0,5-41,3)</i>
<i>Medianes Gewicht bei Fontan-Zirkulation (kg)</i>	<i>13,2 (range 6-100)</i>
<i>Mediane Körpergröße (cm)</i>	<i>49 (range 63-186)</i>
<i>Weibliches Geschlecht</i>	<i>218</i>
Diagnose	
<i>Trikuspidal Atresie</i>	<i>157 (29,2%)</i>
<i>DILV</i>	<i>121 (22,5%)</i>
<i>HLHS</i>	<i>100 (18,6%)</i>
<i>DORV</i>	<i>50 (9,3%)</i>
<i>CAVSD</i>	<i>35 (6,5%)</i>
<i>andere</i>	<i>73 (13,8%)</i>
Ventrikel Morphologie	
<i>Dominanter rechter Ventrikel</i>	<i>182 (34%)</i>
<i>Dominanter linker Ventrikel</i>	<i>307 (57,3%)</i>

<i>Balanciert</i>	9 (1,7%)
<i>Pulmonalvenen</i>	
<i>Normal</i>	509 (95,5%)
<i>TAPVR</i>	19 (3,5%)
<i>PAPVR</i>	8 (1,5%)
<i>Ausflusstrakt</i>	
<i>CoA</i>	84 (15,7%)
<i>Pulmonalstenose</i>	217 (40,5%)
<i>Second Step</i>	
<i>PCPC</i>	332 (61,9%)
<i>Hemi Fontan</i>	12 (2,2%)
<i>Situs Solitus</i>	471 (87,9%)
<i>Schrittmacher</i>	50 (9%)
<i>Arrhythmien</i>	45 (8,4%)
<i>Katheter Ablation</i>	55 (10,2%)
<i>Fenestrierung</i>	56 (10,4%)
<i>Protein Losing Enteropathy</i>	12 (2,2%)
<i>Hepatitis</i>	33 (6,2%)

Tabelle 2: Patientencharakteristika

Die Follow Up Zeit (Time of lab since Fontan) beträgt im Mittel 9,48 Jahre und in einzelnen Fällen bis zu 35 Jahre.

4.2 First Step

Ziel dieser frühen Operationen im Rahmen des First Step ist die Regulation der Lungendurchblutung oder die Beseitigung einer Ausflusstenose. Häufig erfolgen die Anlage zentraler Shunts, Banding der Pulmonalarterie und die Norwood-Op mit Sano Shunt oder DKS Anastomose.

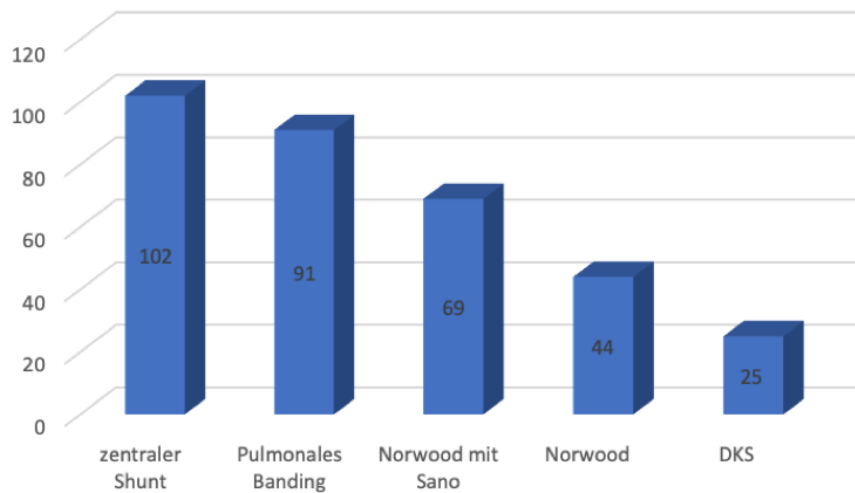


Abbildung 9: Häufigkeit Operationen First Step

4.3 Second Step

Bei dem Großteil der Patienten erfolgte eine PCPC (62,1%), dem gegenüber stehen 35,6% der Patienten, bei denen keine Operation im Sinne eines second Steps erfolgte. Der Hemi Fontan, bei 2,2% der Patienten, wurde in unserem Patientenkollektiv selten durchgeführt.

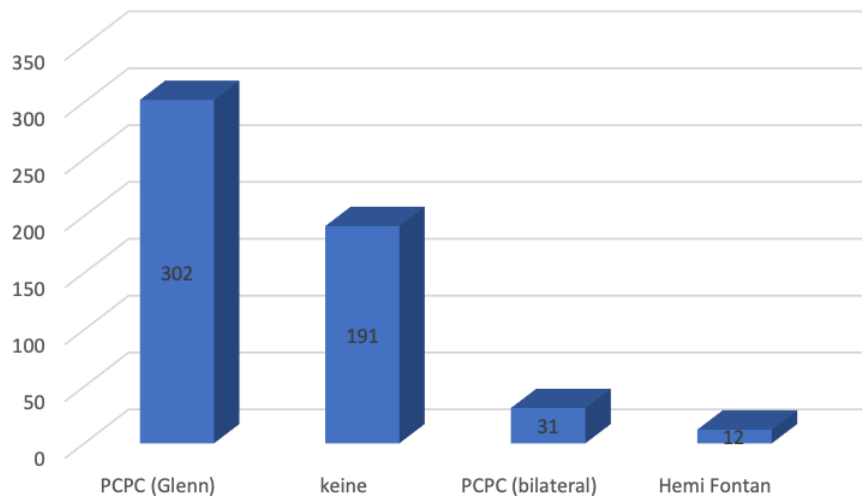


Abbildung 10: Häufigkeit Operationen Second Step

4.4 Third Step (TCPC)

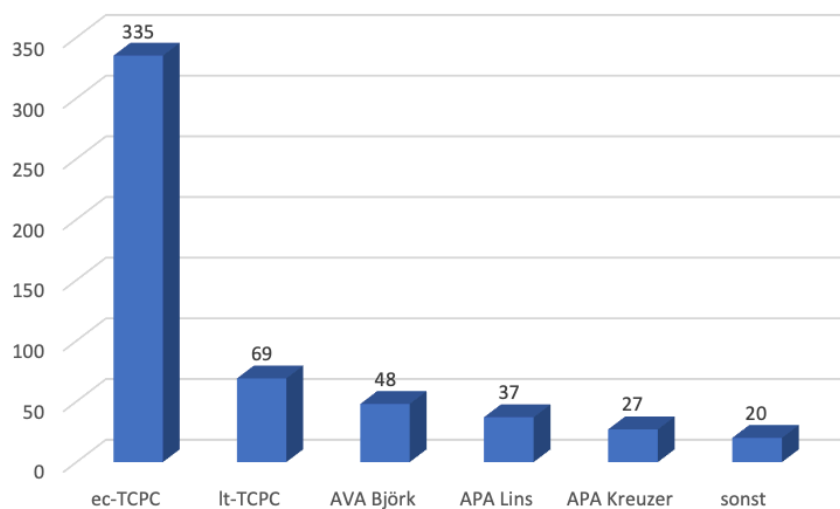


Abbildung 11: Häufigkeit Operationen Third Step

Der am häufigsten vertretene Fontan Typ ist die TCPC bei 404 Patienten, gefolgt von APC bei 64 Patienten und AVC bei 48 Patienten.

Medianes Alter bei Fontan-Zirkulation (Jahre)	3,9 (range 0,5-41,3)
Medianes Gewicht bei Fontan-Zirkulation (kg)	13,2 (range 6-100)
Mediane Körpergröße (cm)	49 (range 63-186)

Tabelle 3: Fontan-OP Konditionen

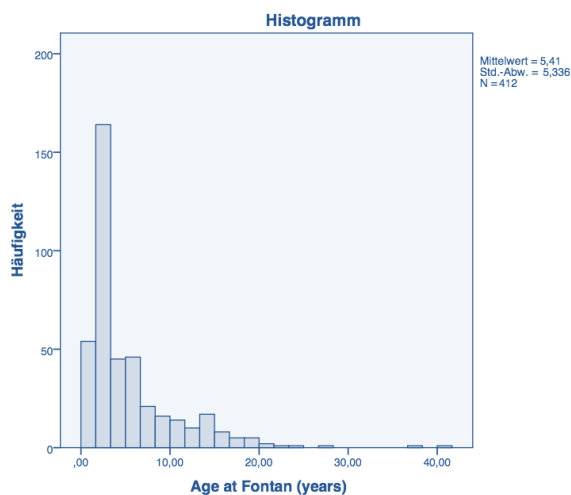


Abbildung 12: Häufigkeit Alter bei Fontan-OP

4.5 Datenerhebung

Retrospektive Datenerhebung aus dem digitalen Archiv des *Deutschen Herzzentrum Münchens*:

- Anatomie und klinischer Status des Patienten zum Zeitpunkt der Geburt
- Mit dem zugrundeliegenden Herzfehler zusätzlich assoziierte Anomalien
- Zahl und Art der chirurgischen Interventionen und Komplikationen bis zur Fontan-Operation
- Präoperativer Zustand des Patienten (Klappeninsuffizienzen Grad und Art)
- Peri- und Postoperativ Komplikationen/Zustand post OP

- Art der Fontan-Operation/Third Step
- Vorrangegangene Operationen mit Komplikationen
- Intervall zwischen PCPC und TCPC
- Präoperativer Zustand des Patienten
- Medianes Alter bei TCPC
- Größe und Gewicht
- Peri- und Postoperative Komplikationen
- Laborparameter, insbesondere Blutbild/GGT/GPT/GOT/NT-ProBNP/Fib-4 Score
- Hepatitis Serologie

4.6 Labor

Daten der Routinelaboruntersuchen von stationären und ambulanten Fontan-Patienten werden gesammelt und ausgewertet. Diese beinhalten ein Labor vor Fontan-Operation und Verlaufswerte postoperativ. Die Laborwerte beinhalten ein komplettes Blutbild, Leberenzyme (GGT, GOT (AST/Aspartat-Aminotransferase), GPT (ALT/Alanin-Aminotransferase), Hepatitis A/B/C Serologie und das NT-proBNP. Außerdem wird der FIB-4 Score ermittelt, welcher sich als sinnvoll erwies, um Leberfibrose in anderen Patientenkollektiven vorherzusagen und sich wie folgt berechnet: $\text{Alter} \times \text{AST/Thrombozyten/ALT}$. INR Werte werden nicht berücksichtigt, da sich die meisten Patienten unter Warfarin oder Phenoprocoumon Therapie befinden.

Methodenänderung

Zu beachten ist, dass zum 31.3.2003 die Temperatur des Messbereichs für Enzymaktivitätsmessungen von 25°C auf 37°C geändert wurde. Dieser Umstellung liegt das Referenzkonzept der International Federation for Clinical Chemistry (IFCC) aus dem Jahre 2002 zugrunde und soll die Messsicherheit und internationale Vergleichbarkeit sicherstellen. Das heißt ab 31.3.2003 beziehen sich alle Messungen des Instituts für Laboratoriumsmedizin am Deutschen Herzzentrum München auf die Messtemperatur von 37°C, auf diese Weise ändern sich die Referenzbereichs- und Entscheidungsgrenzen für folgende Enzyme: ALT (GPT), AST (GOT), CK, γ GT, LDH, CHE, GLDH und Amylase.

Die Berechnung eines Korrekturfaktors ist somit nötig. Für die neuen Referenzwerte und Korrekturfaktoren einiger ausgewählter Werte siehe Tabelle.

**Neue
Referenzwerte**

<i>y</i>-Glutamyltransferase GGT	<i>Geschlecht</i>	<i>Alter</i>	Alt UG	Alt OG	Neue UG	Neue OG	<i>Korrekturfaktor</i>
(U/l)	AL	0-1d	0	133		<170	1,27
	AL	2-90d	0	83		<220	2,65
	AL	4-12m	0	50		<40	0,8
	AL	1-14a	0	17		<20	1,1
	m	15-99a	4	28	8	60	2,14
	w	15-99a	6	18	5	40	2,2
Korrekturfaktor Durchschnitt yGT							1,7

Tabelle 4: neue Referenzwerte und Korrekturfaktor GGT in Rücksprache Dr. Braun, Institut für Laboratoriumsmedizin DHZ, 2016

**Neue
Referenzwerte**

Aspartat Aminotransferase (AST/GOT)	<i>Geschlecht</i>	<i>Alter</i>	Alt UG	Alt OG	Neue UG	Neue OG	<i>Korrekturfaktor</i>
(U/l)	AL	0-30d	6	38		<100	2,6
	AL	1-12m	7	27		<80	2,9
	AL	1-14a	5	22		<40	1,8
	M	15-99a	0	19	10	50	2,6
	w	15-99a	0	15	10	35	2,3
Korrekturfaktor Durchschnitt GOT							2,4

Tabelle 5: neue Referenzwerte und Korrekturfaktor AST/GOT, in Rücksprache Dr. Braun, Institut für Laboratoriumsmedizin DHZ 2016

**Neue
Referenzwerte**

Alanin Aminotransferase (ALT/GPT)	<i>Geschlecht</i>	<i>Alter</i>	<i>Alt UG</i>	<i>Alt OG</i>	<i>Neue UG</i>	<i>Neue OG</i>	<i>Korrekturfaktor</i>
(U/I)	<i>AL</i>	<i>0-1m</i>	<i>4</i>	<i>32</i>		<i><50</i>	<i>1,5</i>
	<i>AL</i>	<i>1-12m</i>	<i>6</i>	<i>36</i>		<i><60</i>	<i>1,6</i>
	<i>AL</i>	<i>1-14a</i>	<i>5</i>	<i>21</i>		<i><30</i>	<i>1,4</i>
	<i>M</i>	<i>15-99a</i>	<i>0</i>	<i>23</i>	<i>10</i>	<i>50</i>	<i>2,2</i>
	<i>w</i>	<i>15-99a</i>	<i>0</i>	<i>19</i>	<i>10</i>	<i>35</i>	<i>1,8</i>
Korrekturfaktor Durchschnitt GPT							1,7

Tabelle 6: neue Referenzwerte und Korrekturfaktor ALT/GPT, in Rücksprache Dr. Braun, Institut für Laboratoriumsmedizin DHZ 2016

4.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgt mittels Statistiksoftware SPSS (Version 22.0.0.0.0) für Windows. Festgelegte Irrtumswahrscheinlichkeit ist $\alpha=5\%$ ($p < 0,05$).

Insgesamt werden 2001 **Laborwerte**, die auf 536 Patienten entfallen ausgewertet. Diese beinhalten 350 präoperative Werte und post OP Werte im Verlauf. Gewählt wird die logarithmierte Form der GGT/GOT/GPT/NT-proBNP, da diese einer Normalverteilung folgen siehe Abbildung 13.

Bei der Betrachtung der Laborwerte ist das Verwenden von Logarithmen hilfreich, denn nur in der logarithmierten Form zeigt sich eine Normalverteilung der Werte und dadurch wird eine zuverlässige statistische Auswertung möglich.

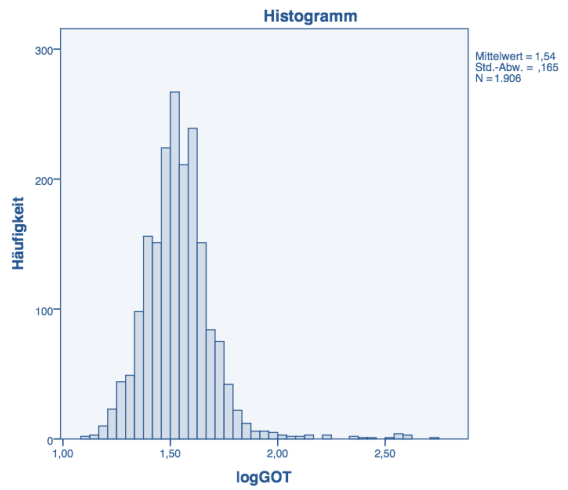
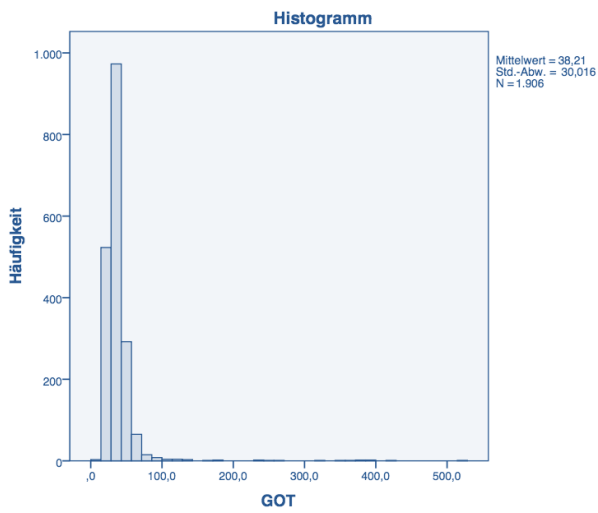
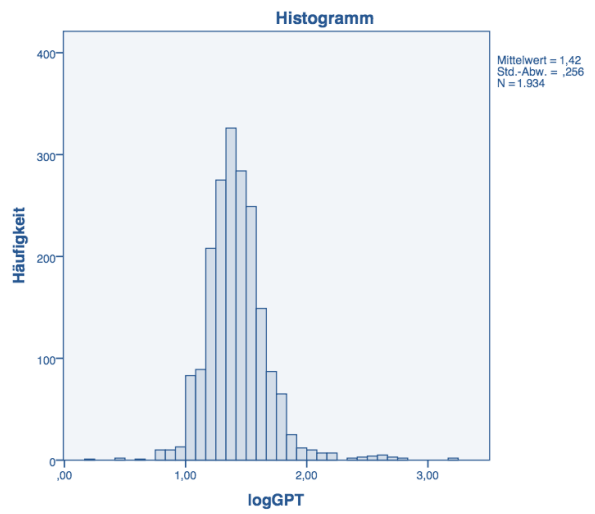
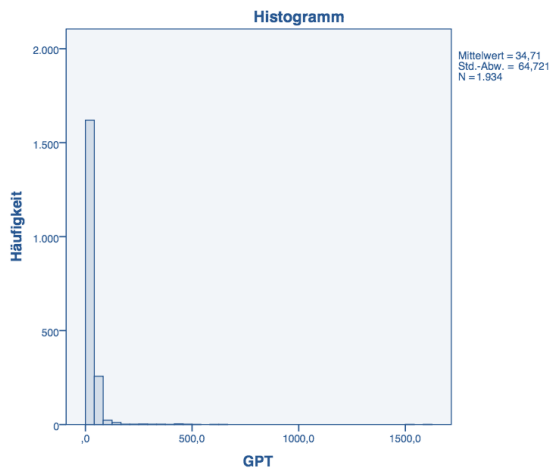
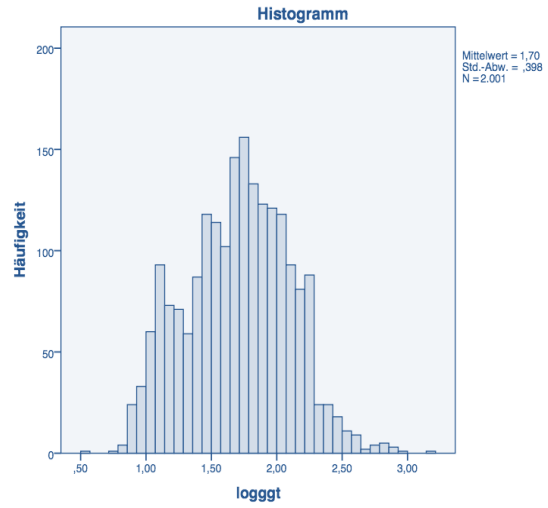
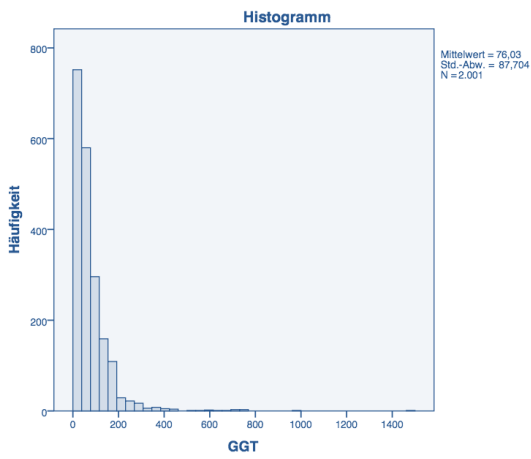


Abbildung 13: Häufigkeit GGT/GOT/GPT und logarithmierte Form

Deskriptive Statistik Patientkollektiv und Labore

Die Darstellung der deskriptiven Daten erfolgt mittels Mittelwerten und Standardabweichungen. Zu Beginn erfolgt die Beschreibung des Patientenkollektivs hinsichtlich Häufigkeit der Erkrankungen und aller bisherigen Interventionen. Im zweiten Schritt werden die Verteilung und Häufigkeit der vorliegenden Labore und LogGGT beschrieben.

Regressionsanalyse LogGGT

Mittels Regressionsanalyse werden Zusammenhänge zwischen LogGGT und Alter bei Fontan-OP, Zeit seit Fontan-OP, der Fontanmodifikation, Fenestrierung, vorangegangene PCPC, Ventrikelmorphologie, Hepatitiserologie und anderen Laborparametern berechnet. Die multiple Regressionsanalyse gibt Aufschlüsse über Gesetzmäßigkeiten, denen die Daten folgen.

Überlebensanalyse

Der Einfluss einzelner Merkmale und prädiktiver Faktoren auf das Überleben werden mittels Cox Regression untersucht. Auch hier wird eine Variablenselektion durchgeführt um die bedeutendsten Einflussfaktoren herauszufinden. Der Einfluss einer vorliegenden Hepatitis auf das Überleben mittels log Rank Test ist weiterer Untersuchungsgegenstand.

5 Ergebnisse

5.1 Deskriptive Statistik Labor

115 Patienten zeigen eine GGT von über 100 U/l. Der GGT Mittelwert beträgt 50,12 U/l (3,38-1479 U/l).

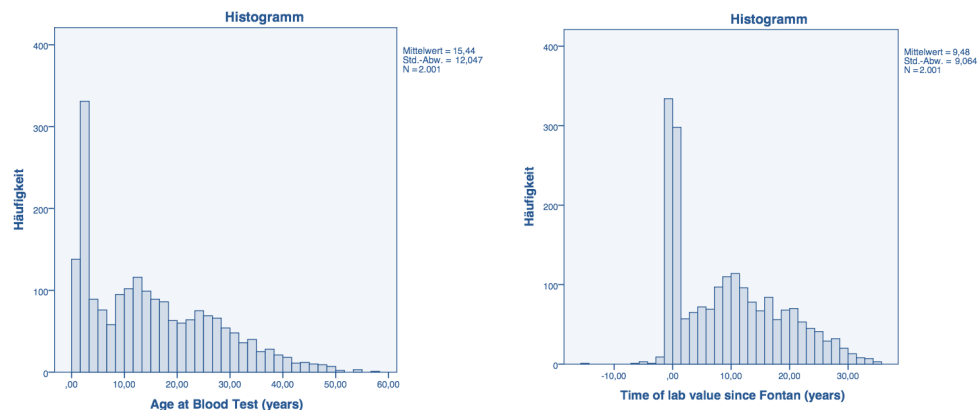


Abbildung 14: Häufigkeit Alter bei Bluttest und Zeit seit Fontan-OP

5.2 Einflussfaktoren auf GGT

5.2.1 Einfluss einzelner Variablen auf GGT

Um den Einfluss der jeweiligen Faktoren auf GGT zu untersuchen wurde deren **Pearson Korrelation** mit GGT verwendet

5.2.1.1 Verlauf GGT prä Fontan/post Fontan, GGT nach Geschlecht und Alter bei Fontan-OP

Nach Fontan-OP zeigt sich bei allen Patienten im Verlauf ein kontinuierlicher Anstieg der GGT Werte. Es zeigen sich signifikante Zusammenhänge zwischen GGT und der Follow Up Zeit ($r=0,504$ und $p<0,001$) und dem Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Laboruntersuchung ($r=0,541$, $p<0,001$). Patienten beider Geschlechter zeigen im Durchschnitt vor Fontan-OP ähnliche GGT Werte mit einer leicht erhöhten Streuung bei

Männern. Männliche Patienten zeigen einen signifikanteren Anstieg von GGT ($p < 0,001$) (siehe Abbildung 15).

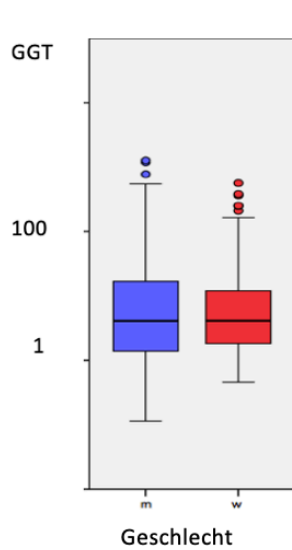


Abbildung 15: GGT prä Fontan-OP

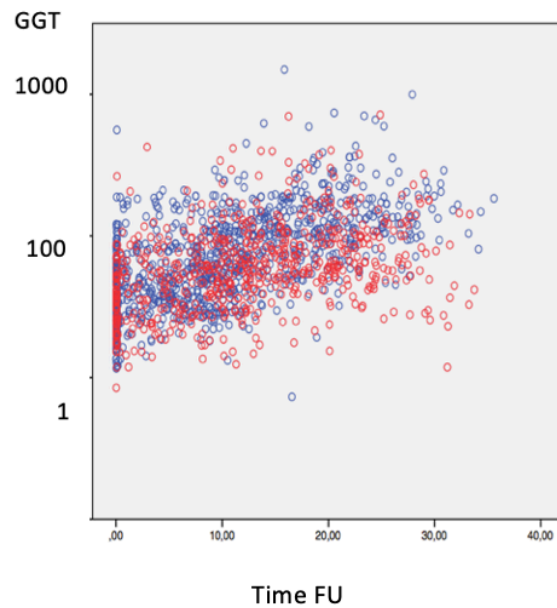


Abbildung 16: GGT post Fontan-OP

Es besteht ein Zusammenhang zwischen GGT und dem Alter des Patienten bei Fontan-OP ($r = 0,343$, $p < 0,001$) (Abbildung 17). Patienten, die ihre Fontan-Operation später erhalten, zeigen niedrigere GGT Werte als Patienten, bei denen die Fontan-Operation in einem früheren Lebensalter erfolgte. Zwischen Körpergröße ($r = 0,357$, $p < 0,001$) und Gewicht ($r = 0,290$, $p < 0,001$) zum Zeitpunkt der Fontan-OP und GGT zeigen sich ebenfalls signifikante Zusammenhänge.

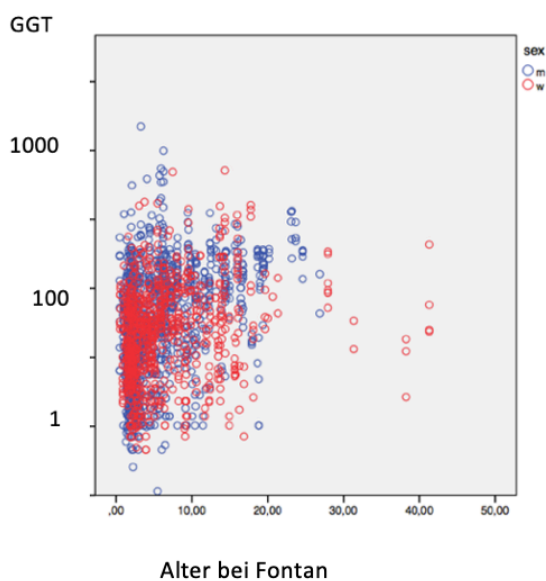


Abbildung 17: GGT und Alter bei Fontan-OP

5.2.1.2 GGT und BNP

GGT Werte zeigen eine signifikante Korrelation mit NT-proBNP Werten ($r=0,251$, $p<0,001$). Der NTpro-BNP Wert beträgt im Mittel 458 pg/ml (Range 13-15000 pg/ml). GOT/AST ($r=0,045$, $p=0,234$) und GPT/ALT ($r=0,046$, $r=0,219$) korrelieren hingegen nicht mit NT-proBN.

5.2.1.3 GGT und Fontan Typ

Patienten mit TCPC zeigen im Vergleich mit Patienten, bei denen andere Fontan-Modifikationen wie AVC oder APC vorliegen, im Verlauf deutlich niedrigere GGT Werte ($r=0,37$, $p<0,001$), siehe Abbildung 18: timeFU nach Third Step. Beim Vorliegen einer Fenestrierung im TCPC Tunnel ist mit höheren GGT Werten im Verlauf zu rechnen ($r=0,07$, $p=0,004$).

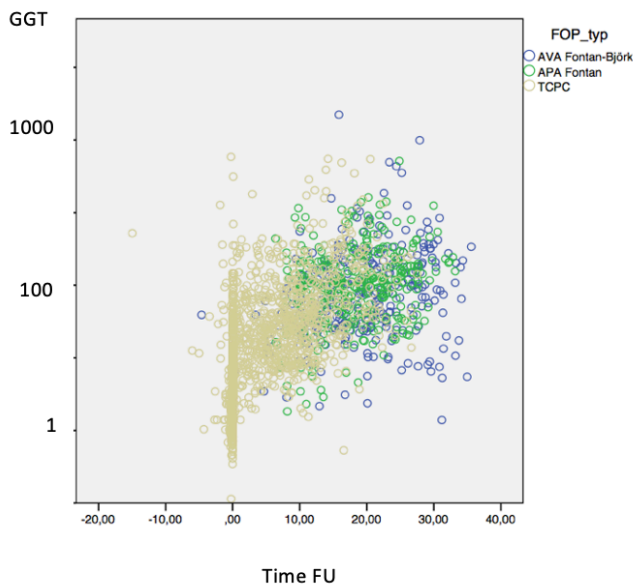


Abbildung 18: timeFU nach Third Step

5.2.1.4 GGT und PCPC

Eine vor Fontan-Operation erfolgte PCPC scheint keinen signifikanten Effekt auf den Verlauf der GGT im Langzeit Follow Up zu haben. Patienten mit PCPC (1) zeigen minimal niedrigere GGT Werte als Ausgangslage für eine Fontan-Operation. Bei Vorliegen einer PCPC beträgt

der Wert für LogGGT $1,17 \pm 0,25$ SD. Dem gegenüber stehen ein LogGGT Mittelwert von $1,25 \pm 0,39$ SD bei nicht erfolgter PCPC (0), siehe Abbildung 19.

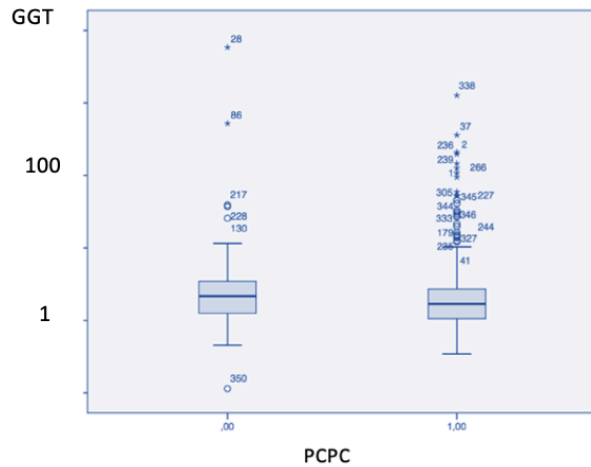


Abbildung 19: GGT und PCP - (1) PCPC liegt vor (0) keine PCPC

5.2.1.5 GGT und Ventrikelmorphologie

Patienten mit dominantem rechten Ventrikel zeigen niedrigere LogGGT Werte ($1,7 \pm 0,31$ SD), als Patienten mit dominantem linken Ventrikel ($1,8 \pm 0,33$ SD). Patienten mit balancierter Ventrikelmorphologie weisen die niedrigsten LogGGT Werte ($1,5 \pm 0,23$ SD) auf ($p < 0,001$), siehe Abbildung 20.

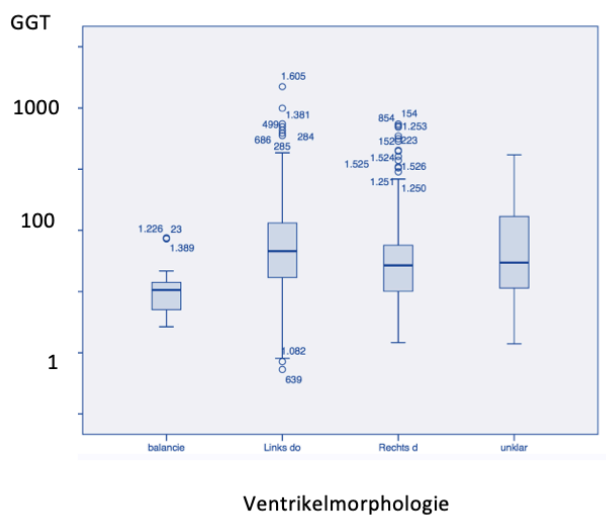


Abbildung 20: GGT und Ventrikelmorphologie

5.2.1.6 GGT und Hepatitis

Bei den 33 Patienten mit positiver Hepatitis Serologie (1) waren die GGT Werte nicht signifikant erhöht. Liegt eine Hepatitis (1) beträgt LogGGT $1,88 \pm 0,31$ SD und ist damit im Vergleich zu Werten bei Patienten, die nicht zusätzlich an einer Hepatitis (0) erkrankt sind leicht, aber nicht signifikant erhöht (LogGGT $1,68 \pm 0,40$ SD), siehe Abbildung 21.

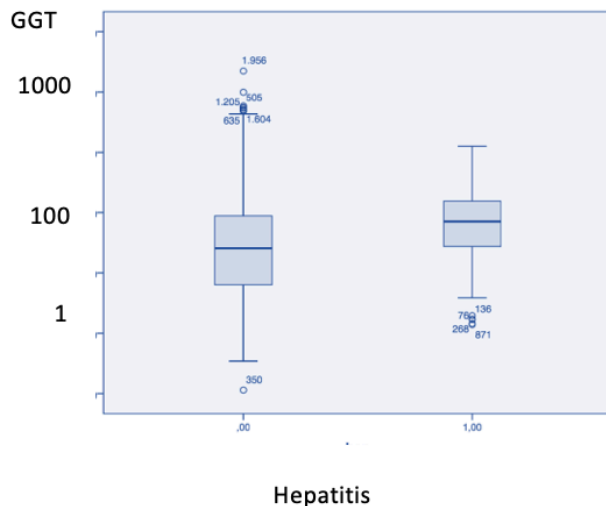


Abbildung 21: GGT und Hepatitis - (1) Hepatitis liegt vor (0) keine Hepatitis liegt vor

5.2.2 Variablenselektion

Da die 12 untersuchten Einflussfaktoren nicht als unabhängig angesehen werden können, empfiehlt sich eine Variablenselektion um GGT bestmöglich zu modellieren. Diesbezüglich wird eine stufenweise Vorwärts-Selektions-Prozedur verwendet, bei der schrittweise diejenige Einflussvariable mit in ein multiples Regressionsmodell mit aufgenommen, die am stärksten zur Erklärung des GGT Wertes beiträgt. Dies wird so lange wiederholt bis keine bedeutsame Verbesserung des Modells erreicht werden kann. Das daraus resultierende Modell wird in Tabelle 7 dargestellt.

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten	Standardisierte Koeffizienten	t	Sig
	<i>B</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>Beta</i>	
Konstante	1,513	,060		25,388 ,000
AgeBlood	,016	,001	,552	12,647 ,000
Test				
Sexcode	-,105	,015	-,157	-6,942 ,000
Fenster	,091	,024	,090	3,744 ,000
TCPC	-,067	,023	-,101	-2,880 ,004
hep	-,092	0,26	-,084	-3,556 ,000
Age Fontan	-,012	,003	-,199	-3,408 ,001
Fontan (Körperlänge Pat)	,002	,001	,133	2,372 ,018

Tabelle 7: Variablenselektion GGT

Die GGT korreliert bzw. ist erhöht bei älteren Patienten und Patienten männlichen Geschlechts. Patienten, die primär ein Fenster benötigten und bei Fontan-OP größer waren zeigen ebenfalls erhöhte GGT Werte. Höheres Alter zum Zeitpunkt der Fontan-Operation und grundsätzlich das Vorhandensein einer TCPC ist beides mit niedrigeren LogGGT Werten vergesellschaftet.

5.3 Überlebensanalyse

Innerhalb des Patientenkollektivs sind zum Zeitpunkt des letzten Follow Up 479 Patienten am Leben. In der statistischen Analyse korrelieren niedrigere GGT Werte mit einem besseren Überleben. Vergleicht man die GGT mit dem NT-pro BNP in Bezug auf das Überleben, spielt die GGT nur noch eine untergeordnete Rolle

5.3.1 Cox Modell mit allen Patienten (Vorliegen und nicht Vorliegen Hepatitis)

In einem Cox-Modell wird angenommen, dass es ein Grundrisiko zu sterben gibt und alle betrachteten Einflussfaktoren dieses Grundrisiko proportional beeinflussen. Um die relevanten Einflüsse herauszufinden wurde (analog zu vorherigem Vorgehen) eine stufenweise Vorwärts-Selektions-Prozedur verwendet, deren Ergebnisse in Tabelle 8 dargestellt sind. Es zeigt sich, dass die Betrachtung von *LogBNP*, *APC* und *LogGOT* im *gesamten Patientenkollektiv* (ohne Ausschluss) die aussagekräftigste Prognose in Bezug auf das Überleben erlauben, denn alle anderen Merkmale/Einflussfaktoren erweisen sich als nicht mehr signifikant nach schrittweise hinzunehmen der oben genannten Variablen.

Variablen in der Gleichung									
		B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
								Untere	Obere
Schritt 1	logBNP	2,920	,311	88,363	1	,000	18,536	10,084	34,073
Schritt 2	APC	1,279	,317	16,252	1	,000	3,593	1,929	6,693
	logBNP	2,741	,331	68,712	1	,000	15,508	8,111	29,653
Schritt 3	APC	1,332	,320	17,339	1	,000	3,787	2,023	7,087
	logGOT	2,256	,916	6,073	1	,014	9,549	1,587	57,454
	logBNP	2,872	,344	69,768	1	,000	17,674	9,008	34,675

Tabelle 8: signifikante Merkmale Überleben alle Patienten

5.3.2 Cox Modell mit Patienten ohne vorliegende Hepatitis

Um die Stabilität der vorherigen Ergebnisse auch ohne den Einfluss von Hepatitis zu überprüfen, wurde dieselbe Analyse auch basierend auf allen Patienten unter Ausschluss derer, die an Hepatitis erkrankt sind, gerechnet. Hier zeigt sich, dass *Patientenalter*, *APC* und *LogGOT*, *LogGGT* und *Thrombozytenzahlen* von größerer prognostischer Bedeutung für das Überleben sind. Alle anderen Faktoren verlieren bei Hinzunahme dieser Merkmale an statistischer Signifikanz (siehe Tabelle 9).

		Variablen in der Gleichung					95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)		
		B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	Untere	Obere
Schritt 1	APC	1,512	,159	90,840	1	,000	4,536	3,324	6,190
Schritt 2	APC	1,089	,172	40,141	1	,000	2,971	2,122	4,162
	Age at Blood Test (years)	,044	,008	29,646	1	,000	1,045	1,029	1,062
Schritt 3	APC	1,215	,175	48,416	1	,000	3,370	2,393	4,744
	logGOT	1,667	,446	13,941	1	,000	5,296	2,208	12,703
	Age at Blood Test (years)	,045	,008	32,233	1	,000	1,046	1,030	1,062
Schritt 4	APC	1,218	,176	47,859	1	,000	3,379	2,393	4,771
	logGOT	1,921	,446	18,511	1	,000	6,827	2,846	16,378
	Thromb	,002	,001	8,873	1	,003	1,002	1,001	1,004
	Age at Blood Test (years)	,051	,008	40,383	1	,000	1,052	1,036	1,069
Schritt 5	logggT	,735	,303	5,898	1	,015	2,086	1,152	3,774
	APC	1,170	,177	43,568	1	,000	3,224	2,277	4,563
	logGOT	1,558	,482	10,468	1	,001	4,750	1,848	12,207
	Thromb	,002	,001	8,597	1	,003	1,002	1,001	1,004
	Age at Blood Test (years)	,041	,009	19,943	1	,000	1,042	1,023	1,061

Tabelle 9: signifikante Merkmale Überleben Patienten ohne Hepatitis

5.3.3 Einfluss von Hepatitis auf Überlebensdauern

Grafisch werden die Überlebenszeiten mittels Kaplan-Maier Kurve dargestellt. Auf der y-Achse findet sich die mit dem Kaplan-Maier Verfahren berechnete Überlebenswahrscheinlichkeit, auf der x-Achse die Überlebenszeit.

Diese berechneten Überlebenswahrscheinlichkeiten für Patienten sowohl mit als auch ohne Hepatitis (siehe Tabelle 10) sind in Abbildung 22 dargestellt und zeigen einen klaren Unterschied.

Hierbei wird deutlich, dass das Vorliegen einer Hepatitis negativen Einfluss auf das Überleben hat und für eine kürzere Überlebenszeit sorgt. Die 10 Jahres Überlebensrate ist bei Patienten ohne Hepatitis beträgt zwischen 80% und 90%, bei Vorliegen lediglich zwischen 70% und 80%. So verhält es sich bei allen untersuchten Zeitpunkten.

Ereignisse

Zusammenfassung der Fallverarbeitung

hep	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
,00	1471	167	1304	88,6%
1,00	152	28	124	81,6%
Gesamt	1623	195	1428	88,0%

Tabelle 10: Hepatitis und Überleben

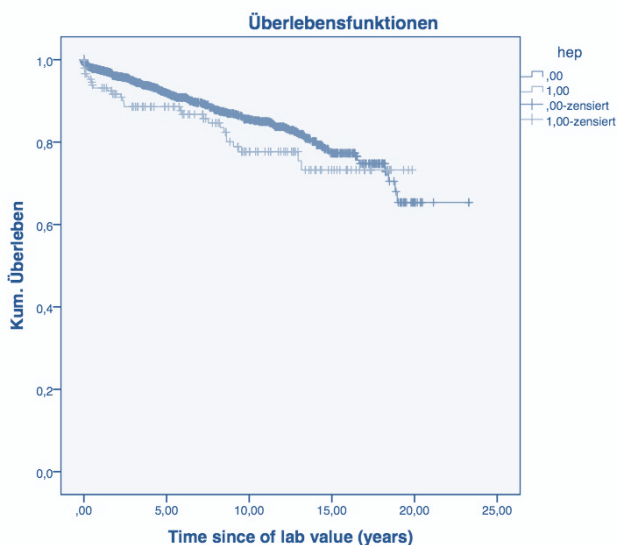


Abbildung 22: Kaplan Maier Kurve Hepatitis

6 Diskussion

6.1 GGT und Korrelationen

Im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen ist bei vielen Fontan-Patienten eine Erhöhung der GGT zu beobachten (van Nieuwenhuizen et al. 1999). Pathophysiologische Prozesse im Bereich der Leber, die zu Fibrose und Zirrhose führen können, sind eine häufige und ernste Komplikation im Rahmen des Failing Fontan (Ono et al. 2016), (Kaulitz et al. 2014), (Fidai et al. 2017).

Mit zunehmender Beobachtungszeit, also längerem Bestehen der Physiologie der Fontan-Zirkulation, ist gleichzeitig auch innerhalb unseres Patientenkollektivs ein stetiges Ansteigen der GGT Werte zu beobachten. Sowohl *Kiesewetter et al.* als auch *Ghaferi et al.*, zeigen im Rahmen ihrer Studien Zusammenhänge zwischen der Dauer der Fontan-Zirkulation und der Schwere und dem Ausmaß der Lebererkrankungen/Leberenzym erhöhungen (Ghaferi and Hutchins 2005, Kiesewetter et al. 2007). *Baek et al.* kommen zu dem Ergebnis, dass neben anderen Faktoren wie Fontan Typ, Abnahme der ventrikulären Funktion, Abwesenheit von Fenestrierung, Thromben, Sinusknotendysfunktion und Arrhythmien die Dauer der Fontan-Zirkulation wesentlich Einfluss auf das Entstehen von Leberkomplikationen zu nehmen scheint (Baek et al. 2010). *Lindsay et al.* beschreiben in einer Studie mit 54 erwachsenen Fontan-Patienten eine vorliegende Leberzirrhose in 55% der Fälle nach 18,4 Jahren nach Fontan-Operation (Lindsay et al. 2015). Ein Anstieg der GGT wird, wie in unseren Ergebnissen ebenfalls beschrieben, sollte laut *Lindsay et al.* allerdings nicht zwingend als Hinweis auf zirrhotische Veränderungen im Bereich der Leber verstanden werden, sondern kann auch als Zeichen einer Leberstauung interpretiert werden. *Kaulitz et al.* zeigen in einer Studie mit 51 Patienten nach TCPC einen signifikanten GGT Anstieg in 80% der Fälle und stellen darüber hinaus eine signifikante Korrelation zwischen GGT Erhöhung und hämodynamischen Parametern wie dem enddiastolischen Druck im Systemventrikel und dem mittleren Pulmonalarteriendruck fest (Kaulitz et al. 2014). Das deckt sich wiederum mit unseren Ergebnissen, welche zum einen, einen GGT Anstieg unabhängig vom Fontan Typ zeigen, zum anderen eine starke Korrelation zwischen GGT und NT- proBNP.

In unserer Studie zeigt sich eine moderate Erhöhung der GGT Werte im Verlauf, die mit einer Erhöhung des **NT-proBNP**, einem Marker für intrakardiale Kreislaufinsuffizienz bei TCPC korreliert. Dies gilt nicht nur für Patienten mit einer vorliegenden TCPC, sondern auch für Patienten mit älteren Fontanmodifikationen, wie einer AVC oder APC. **NT-proBNP** ist ein wichtiger Biomarker für Herzinsuffizienz, der vor allem bei TCPC Patienten mit AV-Klappeninsuffizienzen und ventrikulärer Dysfunktion korreliert (Heck et al. 2013). Die Veränderungen im Bereich der Leber bei Fontan-Patienten sind auf venösen Rückstau, eine verringerte kardiale Auswurfleistung und auf eine portale Hypertension zurückzuführen. Oft liegen bei Fontan-Patienten venöser Rückstau und verringertes Herzzeitvolumen gleichzeitig vor (Hilscher et al. 2017), so lässt sich auch ist die Korrelation zwischen GGT Erhöhung und gleichzeitigem Ansteigen des NT-proBNP erklären. Folglich kann man die GGT bei Fontan-Patienten eher als hämodynamischen Parameter, als Parameter für Pathologien im Bereich der Leber verstehen. Frühere Studien beschreiben in der gesunden Population einen Zusammenhang zwischen erhöhter GGT Aktivität und einem erhöhten Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen wie der Koronaren Herzerkrankung (KHK), Herzinsuffizienz, Schlaganfällen und arteriellem Hypertonus (Ndrepepa and Kastrati 2016). Der GGT Anstieg kann hier auf Cofaktoren, wie einer nicht-alkoholischen Fettleber, Alkoholkonsum oder dem metabolischen Syndrom, die das Entstehen einer KHK begünstigen zurückzuführen sein, aber es ist auch möglich, dass die GGT direkt Einfluss auf das Entstehen von kardiovaskulären Erkrankungen, im Besonderen der Atherosklerose nimmt.

Darüber hinaus scheint die GGT **geschlechtsabhängig** zu sein, weibliche Patienten zeigen im Verlauf niedrigere GGT Werte als männliche, gleiches gilt allerdings auch für die gesunde Referenzpopulation.

Auch scheinen grundsätzlich alle Patienten von einer vorliegenden **TCPC** zu profitieren, Patienten mit TCPC zeigen in unserem Patientenkollektiv niedrigere GGT Werte, was allerdings auch darauf zurückzuführen sein könnte, dass in den letzten Jahren alle HLHS Patienten in unserem Zentrum eine TCPC erhalten haben. Da die GGT Werte mit zunehmender Follow Up Zeit ansteigen, könnten die deutlich höheren GGT Werte bei Patienten mit AVC und APC darauf zurückzuführen sein, dass bei Patienten mit TCPC der Beobachtungszeitraum kürzer ist als bei Patienten mit AVC und APC. Ob Patienten mit TCPC

einen geringeren GGT Anstieg im Langzeit Follow up und eine bessere Prognose im Hinblick auf das Überleben haben, muss in weiteren Langzeitbeobachtungen geklärt werden.

Patienten, bei denen eine **Fenestrierung** erfolgte zeigen erhöhte GGT Werte. In unserem Zentrum erfolgt grundsätzlich eine Fenestrierung bei Patienten mit schlechter hämodynamischer Ausgangslage. So könnte es sein, dass die erhöhten Werte von der Patientenselektion abhängig sind und man die GGT auch als hämodynamischen Verlaufsparemeter werten kann.

Das Vorhandensein einer **PCPC** scheint von Bedeutung zu sein. Eine PCPC sorgt für die Volumenentlastung des Ventrikels. Patienten mit vorliegender PCPC zeigen niedrigere GGT Werte als Ausgangslage für die Fontan-Operation, als solche bei denen keine Operation im Rahmen des ‚second step‘ erfolgte. Patienten scheinen von einer Operationstechnik mit Stufenkonzept zu profitieren (Davies and Pizarro 2015).

In unserer Studie zeigen Patienten mit einem **dominantem rechten Ventrikel** niedrigere GGT Werte, als Patienten mit dominantem linkem Ventrikel. Das könnte damit erklärbar sein, dass das Norwood Programm für HLHS Patienten, die wiederum den Großteil an Patienten mit vorliegendem dominantem rechten Ventrikel ausmachen, 1999 im Deutschen Herzzentrum startete. Daher nehmen wir an, dass der Zusammenhang zwischen rechtsventrikulärer Morphologie und niedrigeren GGT Werten eher eine Frage des Patientenalters, als der ventrikulären Funktion zu sein scheint.

Bei einer vorliegenden **Hepatitis** zeigen sich niedrigere GGT Werte. Erklären lässt sich dies am ehesten damit, dass die GGT Erhöhung Zeichen einer Leberstauung und einer schlechten Hämodynamik ist. Leberzellschädigungen im Rahmen einer Hepatitis scheinen eher durch erhöhte GOT und GPT Werte repräsentiert zu werden.

6.2 GGT im Failing Fontan

Die GGT zeigt eine moderate Erhöhung bei Fontan-Patienten im Verlauf. In wie weit allerdings Aussagen über die Art der Leberschädigung über die GGT möglich ist, ist fraglich und hierüber herrscht in der Literatur Uneinigkeit. (Wu et al. 2011) (Ginde et al. 2012) (Baek et al. 2010).

Laut einer retrospektiven Untersuchung aus dem Jahr 2015 von *Lindsay et al.* scheint keine Korrelation zwischen standardmäßig erfolgter Leberserologie und dem Vorliegen von Leberzirrhose zu bestehen, vielmehr zeigen sich bei fast allen erwachsenen Fontan-Patienten Erhöhungen der GGT und des Gesamtbilirubins. Laut *Lindsay et al.*, sollte dies nicht zwingend als Zeichen fibrotischer Leberveränderungen gedeutet werden, sondern kann genauso als Hinweis auf Rückstau im Bereich der Leber interpretiert werden (Lindsay et al. 2015).

Pundi et al. kommen im Rahmen ihrer Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass basale Leberwerte (GOT/GPT/Bilirubin) allein nicht ausreichen um Risikopatienten für die Entwicklung einer Leberzirrhose rechtzeitig zu erkennen. Oft finden sich in der Bildgebung pathologische/zirrhatische Leberfunde, die sich erst im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf in Form von Veränderungen der Biomarker bemerkbar machen (Pundi et al. 2016). Früherkennung pathologischer Veränderungen der Leber über die GGT scheint folglich schwierig.

Die häufig erhöhten GGT Werte, die bei Fontan-Patienten vorliegen, sind laut *Fidai et al.* Hinweise auf Veränderungen im Bereich der Leber, dennoch ist es mittels nicht invasiver Untersuchungstechniken allein, nicht möglich zu unterscheiden ob die Veränderungen der Laborwerte auf Rückstau im Bereich der Leber oder fibrotische Veränderungen zurück zu führen sind (Fidai et al. 2017).

Andere Gruppen, wie *Ginde et al.* sprechen sich hingegen dafür aus, dass die Leberserologie in Kombination mit der Bildgebung eine gute und nicht invasive Möglichkeit ist, Hinweise auf eine vorliegende Leberzirrhose zu liefern. Die Laboratory Corporation of America, Raritan,

New Jersey, legt in ihren FibroSURE Kriterien grob vereinfacht *Haptoglobin*, *Apolipoprotein A1*, *Bilirubin*, *GGT*, *ALT* und *alpha 2 Macroglobin* als Marker für Leberzirrhose in diesem Patientenkollektiv fest (Ginde et al. 2012).

Auch *Kaulitz et al.* beobachten innerhalb ihres Patientenkollektivs eine Erhöhung der GGT. Es zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen GGT Erhöhung und hämodynamischen Parametern wie dem enddiastolischen Druck im Systemventrikel und dem mittleren Pulmonalarteriendruck (Kaulitz et al. 2014). Strukturveränderungen innerhalb des Leberparenchyms scheinen nicht mit Veränderungen von Leberfunktionstests oder hämodynamischen Parametern korrelieren. Regelmäßige Leberfunktionstests in Kombination mit Sonographie und falls nötig auch MRT oder CT Untersuchungen sollten standardmäßig zur Nachsorge erfolgen (Kaulitz et al. 2014). Bei Patienten mit stetig ansteigenden GGT Werten und Zeichen des Rückstaus im Bereich der Leber sollte frühzeitig an eine genaue Evaluation der Kreislagsituation (Pumpfunktion Systemventrikel, Messung der pulmonalarteriellen Drücke, Widerstand in den Pulmonalgefäßen) gedacht werden.

6.3 GGT und Überleben

In der statistischen Auswertung korrelieren niedrigere GGT Werte signifikant mit dem Überleben, bezieht man allerdings das NT-pro BNP mit in die Betrachtung ein, spielt die GGT nur noch eine untergeordnete Rolle.

Die Herzinsuffizienzmarker **BNP und NT-proBNP** stellen sich gemäß unserer Untersuchung als wichtiger prognostischer Marker heraus, was das Überleben der Fontan-Patienten angeht. *Heck et al.* widmen sich in einer Studie der Untersuchung von NT-proBNP Werten sowie deren Aussagekraft bei Fontan-Patienten. Sie kommen zu der gleichen Interpretation. NT-proBNP Werte scheinen abhängig von der Art der Fontan-Operation zu sein. AVC und APC zeigen höhere Werte als Patienten mit TCPC. Bei Patienten mit AVC und APC zeigt sich keine Korrelation zwischen den BNP Werten und Funktion des Systemventrikels oder AV-Klappeninsuffizienzen. In diesem Fall sollte die Interpretation des NT-proBNP Werts mit Vorsicht erfolgen. Bei Patienten mit TCPC liegen die Werte im Normalbereich und eine Erhöhung dieser korreliert mit einer schlechteren ventrikulären Funktion oder AV-Klappen

Insuffizienzen. Eine positive Korrelation zwischen der Schwere des Rückflusses über die AV-Klappen und dem NT-proBNP Level wird beobachtet. Das wurde auch von *Yoshimura et al.* als wichtiger Risikofaktor für die späte Mortalität bei Patienten nach TCPC Operation beschrieben (Yoshimura et al. 2001).

Ein wichtiger Aspekt ist, dass das BNP (Ausdruck der Herzinsuffizienz) nur mit der GGT korreliert, nicht mit der GOT/GPT, das bedeutet wiederum, dass die GGT Erhöhung, die wir beobachten auch als Zeichen einer Kreislaufinsuffizienz zu verstehen ist.

6.4 Leberdiagnostik bei Fontan-Patienten

Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit Kriterien und Untersuchungstechniken, um Veränderungen im Bereich der Leber bei Fontan-Patienten möglichst rechtzeitig, zuverlässig und genau zu erkennen. Interessant ist hierbei auch die Frage ob der MELD-Score oder die Fibro-Sure Kriterien, die ursprünglich für die Diagnose anderer chronischer Lebererkrankungen entwickelt wurden, auch auf Patienten mit bestehender Fontan-Zirkulation übertragen lassen. Wobei anzumerken ist, dass der MELD-Score den INR-Wert beinhaltet und somit bei Patienten mit Vitamin-K-haltigen Antikoagulantien nicht verwendet werden darf.

Die **Leberbiopsie** wird, was die Diagnose von Leberparenchymveränderungen angeht als Goldstandard betrachtet. Es bestehen allerdings Risiken, wie Blutungskomplikationen oder Fehleranfälligkeiten (Kaulitz et al. 2014). *Rychik et al.* empfehlen ab 10 Jahre post Fontan-OP regelmäßig invasive Leberbiopsien in Kombination mit Herzkatheter Untersuchungen und kardialen MRT zur Beurteilung des Zustandes des Herzkreislaufsystems (Rychik et al. 2012).

Lindsay et al. empfehlen regelmäßige **Bildgebung** ab der Kindheit/Adoleszenz, um Pathologien im Bereich der Leber rechtzeitig zu erkennen. In ihrer retrospektiven Studie, fallen bei den meisten Patienten schwerwiegende Leberveränderungen auf, das bedeutet, dass früh genug mit regelmäßiger Bildgebung begonnen werden sollte. Die Frage nach der

Häufigkeit der Leberbildgebung bleibt offen. Letztendlich wird eine **Kombination aus Bildgebung und Serologie** im Rahmen der Nachsorge empfohlen (Lindsay et al. 2015).

Kaulitz et al. schlagen ebenfalls eine Kombination aus **Biochemischen Markern, Sonografie und bei Bedarf auch CT und MRT** Untersuchungen vor, um ernstzunehmende Lebererkrankungen auszuschließen oder um funktionale und strukturelle Veränderungen zu erkennen (Kaulitz et al. 2014).

Die Betrachtung von **Leberenzymen** bietet eine nicht invasive Möglichkeit, um Veränderung im Leberparenchym/Leberfibrose zu erkennen. Zu dem Ergebnis kommen *Ginde et al.*, die sich für die **FibroSURE Kriterien** (siehe 3.4.2. Untersuchungsbefunde) in Kombination mit Bildgebung mittels CT aussprechen. Untersuchungen nach korrelieren die Ergebnisse des FibroSURE Tests mit dem Grad der Leberfibrose, der mittels Leberbiopsie festgestellt wurde (Ginde et al. 2012).

Auch die Anwendung des **MELD XI Score** (Kreatinin und Gesamtbilirubin) wird von *Assenza et al.* in Zusammenhang mit kardialer Mortalität oder Herztransplantationen in Fontan-Patienten diskutiert (Assenza et al. 2013). Der MELD Score, in den Gesamt-Bilirubin, INR und der Kreatininwert mit einfließen, ist ein Marker für eine fortgeschrittene Leberfunktionsstörung. Dieser Score wurde ursprünglich dazu entwickelt Lebererkrankungen der Schwere nach einzuordnen und dient zur Priorisierung der Organverteilung bei Lebertransplantationen. Der MELD XI Score (beinhaltet nicht INR) lässt sich auch auf Fontan-Patienten anwenden. Patienten mit einem höheren MELD XI erzielten, zeigten ein schlechteres klinisches Outcome und ein höheres Risiko für plötzlichen Herztod und ähnliches (Assenza et al. 2013).

Fidai et al. sprechen sich für eine Kombination aus verschiedenen nicht invasiven Verfahren zur Kontrolle der Leber bei Fontan-Patienten aus. Regelmäßige Basisserologie (großes Blutbild/INR/GGT/AFP) sollte erfolgen. Mittels Leberultraschall lassen sich Veränderungen und Zeichen portaler Hypertension rechtzeitig diagnostizieren. Untersuchungen mittels **FibroScan** (Serielle transiente Elastografie), bieten eine nicht invasive Möglichkeit fibrotische/zirrhatische Veränderungen im Bereich der Leber zu erkennen und könnte sich

auch bei Fontan-Patienten als sinnvoll erweisen. Marker für Leberfibrose, die sich bei Patienten mit viraler Hepatitis bewährt haben (FibroTest) scheinen keine verlässlichen Aussagen bezüglich FALD assoziierter Fibrose zuzulassen. Letztendlich sind einzelne Tests nicht aussagekräftig genug und die Interpretation der Leberuntersuchungsergebnisse sollte immer auch im Kontext der gesamten Hämodynamik erfolgen (Fidai et al. 2017).

Hilscher et al. schlagen sowohl regelmäßige klinische als auch Laboruntersuchungen (direktes und indirektes Bilirubin, ALT/AST, AP, GGT, Albumin, großes Blutbild) vor.

APRI-Score (AST/Thrombozyten-Ratio Index), **FIB-4 score** (Score berücksichtigt Alter AST und ALT Erhöhungen/Thrombozyten) und **Forns-Index** (beinhaltet Thrombozyten, GGT, Alter und Cholesterin) sind weitere Möglichkeiten über Laborwerte einen Überblick über den Status der Leber zu erhalten. Durchführung der Scores sollte alle 2-3 Jahre nach Fontan-Operation erfolgen und ab 10 Jahre Post Fontan einmal jährlich (Asrani et al. 2012). Bei Patienten mit bereits diagnostisch gesicherter Zirrhose sollten zur HCC Früherkennung zweimal jährlich Ultraschalluntersuchungen, AFP Bestimmung und endoskopische Untersuchungen, um Ösophagusvarizen zu erkennen (Hilscher et al. 2017).

Die Betrachtung der GGT, im Rahmen unserer Untersuchung zeigt, dass es viele Korrelationen zwischen diesem Wert und anderen Parametern gibt. Die Betrachtung eines einzelnen Wertes lässt keine konkreten Rückschlüsse über den genauen Zustand der Leber zu. Sicher ist allerdings, dass die GGT Verlaufsbeobachtung und Scores, die diesen Wert beinhalten eine gute Ergänzung zu anderen Verfahren bieten, um sich einen Überblick über den Zustand der Fontan-Zirkulation und mögliche Komplikationen zu verschaffen und diese zu erkennen. Die GGT ist aufgrund ihrer starken Korrelation mit dem NT-proBNP eher als Marker einer Kreislaufinsuffizienz zu sehen, als ein Marker für pathologische Leberveränderungen.

7 Limitationen und Probleme

Eine Limitation der Studie ist, dass das Patientenkollektiv an sich sehr heterogen ist, das heißt die zugrundeliegenden Herzfehler der Fontan-Patienten sind sehr verschieden, genauso wie die individuellen Krankheitsverläufe. Kein Herzfehler gleicht dem anderen, daher stellt sich die Frage, wie vergleichbar die Verläufe sind. Schwache Korrelationen lassen sich aufgrund der geringen Patientenzahlen in den Untergruppen schwer aufzeigen.

Ob andere kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie beispielsweise Alkoholkonsum einen Effekt auf die GGT in unserem Patientenkollektiv haben, bleibt fraglich, diese Daten wurden nicht erhoben.

Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich über einige Jahre von 1974 bis 2016, dh. bei den ersten Fontan-Patienten gibt es viele und vollständige Verlaufsdaten, aber oft sind keine präoperativen GGT Werte auffindbar. Bei einigen Patienten, gerade denjenigen, die aus dem Ausland stammen, gibt es die präoperativen GGT Werte und unmittelbar postoperative. Daraus ergeben sich keine genauen Verläufe. Das heißt die Menge an Daten, pro Patient ist individuell sehr unterschiedlich.

Außerdem verfügen wir bei den ‚älteren‘ Fontan-Modifikationen über viel mehr Verlaufsdaten, das heißt Beobachtung und Aussagen über einige Jahrzehnte ist möglich, wohingegen wir bei den neueren Fontan-Operationstechniken einfach weniger lange Verläufe vorliegen haben. Daher ist ein Bias zu erwarten.

Darüber hinaus konnten wir keine Korrelation zwischen der GGT und anderen Markern für Kreislaufversagen wie Echokardiographie (AV-Klappeninsuffizienzen und ventrikulärer Funktion) oder Daten aus Herzkatheteruntersuchungen (Pulmonalarterielle Drücke und transpulmonaler Gradient) aufzeigen.

8 Zusammenfassung und Ausblick

Bis heute ist die Entstehung von pathologischen Veränderungen und Komplikationen im Bereich der Leber bei erwachsenen Fontan-Patienten nicht vollständig verstanden. Aufgrund der immer größer werdenden Gruppe, von Fontan-Patienten, die das Erwachsenenalter erreichen wird ein Verständnis dieser Mechanismen, die in ihrer Gesamtheit zum Fontan Failure führen immer bedeutsamer und ist daher aktueller und wichtiger Forschungsgegenstand im Bereich der Kinderkardiologie.

Ein möglicher Ansatz, von dem wir uns Rückschlüsse oder eine Aussagekraft, was das Erkennen von pathologischen Leberveränderungen betrifft, erhoffen, ist die Verlaufsbeobachtung der GGT. Im Rahmen unserer Studie ist ein Anstieg der GGT Werte im Verlauf des Lebens von Patienten mit Fontan-Zirkulation ist zu beobachten. Es zeigen sich vielfältige Zusammenhänge und Korrelationen zwischen der GGT und anderen Parametern. Darüber hinaus zeigen NT-proBNP und GGT eine starke Korrelation auf, das bedeutet, dass die GGT Erhöhung, eher als Zeichen einer Kreislaufinsuffizienz, als als Marker einer Leberzellfunktionsstörung zu verstehen ist. Im direkten Vergleich zum NT-pro BNP ist die Aussagekraft der GGT als hämodynamischer Parameter allerdings limitiert.

Grundsätzlich zeigt unsere Verlaufsbeobachtung, genauso wie die zahlreichen Studien unserer Kollegen vor allem eines, die Notwendigkeit einer umfassenden und multidisziplinären Nachsorge für die immer größer werdende Gruppe von Fontan-Patienten. Vielfältige Untersuchungsmöglichkeiten bieten sich, deren Kombination sich in der Nachsorge als sinnvoll erweisen könnte, um rechtzeitig pathologische Veränderungen der Leber und Prozesse des Failing Fontan erkennen zu können.

9 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

Abbildung 1: UVH aus (Kaulitz and Hofbeck 2005)	16
Abbildung 2: aortopulmonale Shunts aus (Roeleveld et al. 2018).....	17
Abbildung 3: HLHS mit Hybrid Palliation (PA Banding und PDA Stent) aus (Roeleveld et al. 2018)	18
Abbildung 4: a) bidirektionaler Glenn Shunt b) Hemi Fontan aus (Kaulitz and Hofbeck 2005).....	19
Abbildung 5: Therapie TA (Fontan and Baudet 1971)	21
Abbildung 6: Übersicht Fontanmodifikationen aus Weber, Ruth Valerie, Sildenafil zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit bei Patienten mit angeborenem Herzfehler und Fontan-Kreislauf, 2004 (Weber 2004)....	23
Abbildung 7: Übersicht Fontan Failure aus (Mori et al. 2014).....	25
Abbildung 8: Mechanismen Leberschädigung bei Fontan-Patienten aus (Rychik et al. 2012).....	27
Abbildung 9: Häufigkeit Operationen First Step.....	33
Abbildung 10: Häufigkeit Operationen Second Step.....	34
Abbildung 11: Häufigkeit Operationen Third Step	34
Abbildung 12: Häufigkeit Alter bei Fontan-OP.....	35
Abbildung 13: Häufigkeit GGT/GOT/GPT und logarithmierte Form.....	39
Abbildung 14: Häufigkeit Alter bei Bluttest und Zeit seit Fontan-OP.....	41
Abbildung 15: GGT prä Fontan-OP Abbildung 16: GGT post Fontan-OP.....	42
Abbildung 17: GGT und Alter bei Fontan-OP.....	42
Abbildung 18: timeFU nach Third Step.....	43
Abbildung 19: GGT und PCP - (1) PCPC liegt vor (0) keine PCPC	44
Abbildung 20: GGT und Ventrikelmorphologie	44
Abbildung 21: GGT und Hepatitis - (1) Hepatitis liegt vor (0) keine Hepatitis liegt vor.....	45
Abbildung 22: Kaplan Maier Kurve Hepatitis	49

Tabellen

Tabelle 1: Kriterien für Fontan-Operation nach Choussat und Fontan aus (Khairy et al. 2008).....	20
Tabelle 2: Patientencharakteristika	32
Tabelle 3: Fontan-OP Konditionen.....	35
Tabelle 4: neue Referenzwerte und Korrekturfaktor GGT in Rücksprache Dr. Braun, Institut für Laboratoriumsmedizin DHZ, 2016.....	37
Tabelle 5: neue Referenzwerte und Korrekturfaktor AST/GOT, in Rücksprache Dr. Braun, Institut für Laboratoriumsmedizin DHZ 2016.....	37
Tabelle 6: neue Referenzwerte und Korrekturfaktor ALT/GPT, in Rücksprache Dr. Braun, Institut für Laboratoriumsmedizin DHZ 2016.....	38
Tabelle 7: Variablenselektion GGT.....	46
Tabelle 8: signifikante Merkmale Überleben alle Patienten.....	47
Tabelle 9: signifikante Merkmale Überleben Patienten ohne Hepatitis.....	48
Tabelle 10: Hepatitis und Überleben.....	49

10 Literaturverzeichnis

1. Asrani, S. K., N. S. Asrani, D. K. Freese, S. D. Phillips, C. A. Warnes, J. Heimbach and P. S. Kamath (2012). "Congenital heart disease and the liver." *Hepatology* **56**(3): 1160-1169.
2. Assenza, G. E., D. A. Graham, M. J. Landzberg, A. M. Valente, M. N. Singh, A. Bashir, S. Fernandes, K. J. Morteale, C. Ukomadu, M. Volpe and F. Wu (2013). "MELD-XI score and cardiac mortality or transplantation in patients after Fontan surgery." *Heart* **99**(7): 491-496.
3. Baek, J. S., E. J. Bae, J. S. Ko, G. B. Kim, B. S. Kwon, S. Y. Lee, C. I. Noh, E. A. Park and W. Lee (2010). "Late hepatic complications after Fontan operation; non-invasive markers of hepatic fibrosis and risk factors." *Heart* **96**(21): 1750-1755.
4. Berman, N. B. and T. R. Kimball (1993). "Systemic ventricular size and performance before and after bidirectional cavopulmonary anastomosis." *J Pediatr* **122**(6): S63-67.
5. Bjork, V. O., C. L. Olin, B. B. Bjarke and C. A. Thoren (1979). "Right atrial-right ventricular anastomosis for correction of tricuspid atresia." *J Thorac Cardiovasc Surg* **77**(3): 452-458.
6. Bridges, N. D., J. E. Lock and A. R. Castaneda (1990). "Baffle fenestration with subsequent transcatheter closure. Modification of the Fontan operation for patients at increased risk." *Circulation* **82**(5): 1681-1689.
7. Caldarone, C. A., L. Benson, H. Holtby, J. Li, A. N. Redington and G. S. Van Arsdell (2007). "Initial experience with hybrid palliation for neonates with single-ventricle physiology." *Ann Thorac Surg* **84**(4): 1294-1300.
8. Davies, R. R. and C. Pizarro (2015). "Decision-Making for Surgery in the Management of Patients with Univentricular Heart." *Front Pediatr* **3**: 61.
9. de Leval, M. R. (2005). "The Fontan circulation: a challenge to William Harvey?" *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* **2**(4): 202-208.
10. de Leval, M. R., P. Kilner, M. Gewillig and C. Bull (1988). "Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience." *J Thorac Cardiovasc Surg* **96**(5): 682-695.
11. du Plessis, A. J., A. C. Chang, D. L. Wessel, J. E. Lock, G. Wernovsky, J. W. Newburger and J. E. Mayer, Jr. (1995). "Cerebrovascular accidents following the Fontan operation." *Pediatr Neurol* **12**(3): 230-236.
12. Fidai, A., F. Dallaire, N. Alvarez, Y. Balon, R. Clegg, M. Connelly, F. Dicke, D. Fruitman, J. Harder, K. Myers, D. J. Patton, T. Prieur, E. Vorhies, R. P. Myers, S. R. Martin and S. C. Greenway (2017). "Non-invasive Investigations for the Diagnosis of Fontan-Associated Liver Disease in Pediatric and Adult Fontan Patients." *Front Cardiovasc Med* **4**: 15.
13. Fiore, A. C., M. Turrentine, M. Rodefeld, P. Vijay, T. L. Schwartz, K. S. Virgo, L. K. Fischer and J. W. Brown (2007). "Fontan operation: a comparison of lateral tunnel with extracardiac conduit." *Ann Thorac Surg* **83**(2): 622-629; discussion 629-630.
14. Fontan, F. and E. Baudet (1971). "Surgical repair of tricuspid atresia." *Thorax* **26**(3): 240-248.
15. Fontan, F., J. W. Kirklin, G. Fernandez, F. Costa, D. C. Naftel, F. Tritto and E. H. Blackstone (1990). "Outcome after a "perfect" Fontan operation." *Circulation* **81**(5): 1520-1536.
16. Freedom, R. M., D. Nykanen and L. N. Benson (1998). "The physiology of the bidirectional cavopulmonary connection." *Ann Thorac Surg* **66**(2): 664-667.
17. Gamillscheg, A., A. Beitzke, J. I. Stein, M. Rupitz, G. Zobel and B. Rigler (1998). "Transcatheter coil occlusion of residual interatrial communications after Fontan procedure." *Heart* **80**(1): 49-53.
18. Ghaferi, A. A. and G. M. Hutchins (2005). "Progression of liver pathology in patients undergoing the Fontan procedure: Chronic passive congestion, cardiac cirrhosis, hepatic adenoma, and hepatocellular carcinoma." *J Thorac Cardiovasc Surg* **129**(6): 1348-1352.
19. Gidvani, M., K. Ramin, E. Gessford, M. Aguilera, L. Giacobbe and S. Sivanandam (2011). "Prenatal diagnosis and outcome of fetuses with double-inlet left ventricle." *AJP Rep* **1**(2): 123-128.

20. Ginde, S., M. D. Hohenwalter, W. D. Foley, J. Sowinski, P. J. Bartz, S. Venkatapuram, C. Weinberg, J. S. Tweddell and M. G. Earing (2012). "Noninvasive assessment of liver fibrosis in adult patients following the Fontan procedure." *Congenit Heart Dis* **7**(3): 235-242.
21. Greenleaf, C. E., J. M. Urencio, J. D. Salazar and A. Dodge-Khatami (2016). "Hypoplastic left heart syndrome: current perspectives." *Transl Pediatr* **5**(3): 142-147.
22. Heck, P. B., J. Muller, R. Weber and A. Hager (2013). "Value of N-terminal pro brain natriuretic peptide levels in different types of Fontan circulation." *Eur J Heart Fail* **15**(6): 644-649.
23. Hilscher, M. B., J. N. Johnson, F. Cetta, D. J. Driscoll, J. J. Poterucha, W. Sanchez, H. M. Connolly and P. S. Kamath (2017). "Surveillance for liver complications after the Fontan procedure." *Congenit Heart Dis* **12**(2): 124-132.
24. Hosein, R. B., A. J. Clarke, S. P. McGuirk, M. Griselli, O. Stumper, J. V. De Giovanni, D. J. Barron and W. J. Brawn (2007). "Factors influencing early and late outcome following the Fontan procedure in the current era. The 'Two Commandments'?" *Eur J Cardiothorac Surg* **31**(3): 344-352; discussion 353.
25. Kaulitz, R., P. Haber, E. Sturm, J. Schafer and M. Hofbeck (2014). "Serial evaluation of hepatic function profile after Fontan operation." *Herz* **39**(1): 98-104.
26. Kaulitz, R. and M. Hofbeck (2005). "Current treatment and prognosis in children with functionally univentricular hearts." *Arch Dis Child* **90**(7): 757-762.
27. Khairy, P., A. Dore, M. Talajic, M. Dubuc, N. Poirier, D. Roy and L. A. Mercier (2006). "Arrhythmias in adult congenital heart disease." *Expert Rev Cardiovasc Ther* **4**(1): 83-95.
28. Khairy, P., S. M. Fernandes, J. E. Mayer, Jr., J. K. Triedman, E. P. Walsh, J. E. Lock and M. J. Landzberg (2008). "Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery." *Circulation* **117**(1): 85-92.
29. Khairy, P., N. Poirier and L. A. Mercier (2007). "Univentricular heart." *Circulation* **115**(6): 800-812.
30. Kiesewetter, C. H., N. Sheron, J. J. Vettukattill, N. Hacking, B. Stedman, H. Millward-Sadler, M. Haw, R. Cope, A. P. Salmon, M. C. Sivaprakasam, T. Kendall, B. R. Keeton, J. P. Iredale and G. R. Veldtman (2007). "Hepatic changes in the failing Fontan circulation." *Heart* **93**(5): 579-584.
31. Kreutzer, G., E. Galindez, H. Bono, C. De Palma and J. P. Laura (1973). "An operation for the correction of tricuspid atresia." *J Thorac Cardiovasc Surg* **66**(4): 613-621.
32. Lillehei, C. W., M. Cohen, H. E. Warden and R. L. Varco (1955). "The direct-vision intracardiac correction of congenital anomalies by controlled cross circulation; results in thirty-two patients with ventricular septal defects, tetralogy of Fallot, and atrioventricularis communis defects." *Surgery* **38**(1): 11-29.
33. Lindsay, I., J. Johnson, M. D. Everitt, J. Hoffman and A. T. Yetman (2015). "Impact of liver disease after the fontan operation." *Am J Cardiol* **115**(2): 249-252.
34. Lins, R. F., M. F. Lins, C. Cavalcanti, R. P. Miranda and J. H. Mota (1982). "Orthoterminal correction of congenital heart disease: double cava-pulmonary anastomosis." *J Thorac Cardiovasc Surg* **84**(4): 633-635.
35. Marcelletti, C., A. Corno, S. Giannico and B. Marino (1990). "Inferior vena cava-pulmonary artery extracardiac conduit. A new form of right heart bypass." *J Thorac Cardiovasc Surg* **100**(2): 228-232.
36. Marelli, A. J., A. S. Mackie, R. Ionescu-Iltu, E. Rahme and L. Pilote (2007). "Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution." *Circulation* **115**(2): 163-172.
37. Mertens, L., D. J. Hagler, U. Sauer, J. Somerville and M. Gewillig (1998). "Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study. PLE study group." *J Thorac Cardiovasc Surg* **115**(5): 1063-1073.
38. Meyer, S. L., M. R. Jongbloed, S. Y. Ho, M. M. Bartelings, K. P. McCarthy, H. Uemura and T. Ebels (2017). "Intracardiac anatomical relationships and potential for streaming in double inlet left ventricles." *PLoS One* **12**(11): e0188048.

39. Mondesert, B., F. Marcotte, F. P. Mongeon, A. Dore, L. A. Mercier, R. Ibrahim, A. Asgar, J. Miro, N. Poirier and P. Khairy (2013). "Fontan circulation: success or failure?" Can J Cardiol **29**(7): 811-820.
40. Mori, M., A. J. Aguirre, R. W. Elder, A. Kashkouli, A. B. Farris, R. M. Ford and W. M. Book (2014). "Beyond a broken heart: circulatory dysfunction in the failing Fontan." Pediatr Cardiol **35**(4): 569-579.
41. Ndrepepa, G. and A. Kastrati (2016). "Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular disease." Ann Transl Med **4**(24): 481.
42. Nelson, D. P., S. M. Schwartz and A. C. Chang (2004). "Neonatal physiology of the functionally univentricular heart." Cardiol Young **14** Suppl 1: 52-60.
43. Norwood, W. I., P. Lang, A. R. Casteneda and D. N. Campbell (1981). "Experience with operations for hypoplastic left heart syndrome." J Thorac Cardiovasc Surg **82**(4): 511-519.
44. O'Donnell, C. P., J. E. Lock, A. J. Powell and S. B. Perry (2003). "Compression of pulmonary veins between the left atrium and the descending aorta." Am J Cardiol **91**(2): 248-251.
45. Ono, M., D. Boethig, H. Goerler, M. Lange, M. Westhoff-Bleck and T. Breyman (2006). "Clinical outcome of patients 20 years after Fontan operation--effect of fenestration on late morbidity." Eur J Cardiothorac Surg **30**(6): 923-929.
46. Ono, M., J. Kasnar-Samprec, A. Hager, J. Cleuziou, M. Burri, C. Langenbach, A. Callegari, M. Strbad, M. Vogt, J. Horer, C. Schreiber and R. Lange (2016). "Clinical outcome following total cavopulmonary connection: a 20-year single-centre experience." Eur J Cardiothorac Surg **50**(4): 632-641.
47. Peters, B., P. Ewert and F. Berger (2009). "The role of stents in the treatment of congenital heart disease: Current status and future perspectives." Ann Pediatr Cardiol **2**(1): 3-23.
48. Powell, A. J., K. Gauvreau, K. J. Jenkins, E. D. Blume, J. E. Mayer and J. E. Lock (2001). "Perioperative risk factors for development of protein-losing enteropathy following a Fontan procedure." Am J Cardiol **88**(10): 1206-1209.
49. Pundi, K., K. N. Pundi, P. S. Kamath, F. Cetta, Z. Li, J. T. Poterucha, D. J. Driscoll and J. N. Johnson (2016). "Liver Disease in Patients After the Fontan Operation." Am J Cardiol **117**(3): 456-460.
50. Rao, P. S. (2000). "Tricuspid Atresia." Curr Treat Options Cardiovasc Med **2**(6): 507-520.
51. Roeleveld, P. P., D. M. Axelrod, D. Klugman, M. B. Jones, N. K. Chanani, J. W. Rossano and J. M. Costello (2018). "Hypoplastic left heart syndrome: from fetus to fontan." Cardiol Young **28**(11): 1275-1288.
52. Rychik, J., G. Veldtman, E. Rand, P. Russo, J. J. Rome, K. Krok, D. J. Goldberg, A. M. Cahill and R. G. Wells (2012). "The precarious state of the liver after a Fontan operation: summary of a multidisciplinary symposium." Pediatr Cardiol **33**(7): 1001-1012.
53. Schumacher, K. R., K. A. Stringer, J. E. Donohue, S. Yu, A. Shaver, R. L. Caruthers, B. J. Zikmund-Fisher, C. Fifer, C. Goldberg and M. W. Russell (2015). "Fontan-associated protein-losing enteropathy and plastic bronchitis." J Pediatr **166**(4): 970-977.
54. Seipelt, R. G., A. Franke, J. F. Vazquez-Jimenez, P. Hanrath, G. von Bernuth, B. J. Messmer and E. G. Muhler (2002). "Thromboembolic complications after Fontan procedures: comparison of different therapeutic approaches." Ann Thorac Surg **74**(2): 556-562.
55. Spadotto, V., C. Frescura, S. Y. Ho and G. Thiene (2016). "The concept of double inlet-double outlet right ventricle: a distinct congenital heart disease." Cardiovasc Pathol **26**: 39-44.
56. Sundareswaran, K. S., K. R. Kanter, H. D. Kitajima, R. Krishnankutty, J. F. Sabatier, W. J. Parks, S. Sharma, A. P. Yoganathan and M. Fogel (2006). "Impaired power output and cardiac index with hypoplastic left heart syndrome: a magnetic resonance imaging study." Ann Thorac Surg **82**(4): 1267-1275; discussion 1275-1267.
57. Van Arsdell, G. S., W. G. Williams, C. M. Maser, K. S. Streitenberger, I. M. Rebeyka, J. G. Coles and R. M. Freedom (1996). "Superior vena cava to pulmonary artery anastomosis: an adjunct to biventricular repair." J Thorac Cardiovasc Surg **112**(5): 1143-1148; discussion 1148-1149.

58. van Nieuwenhuizen, R. C., M. Peters, L. J. Lubbers, M. D. Trip, J. G. Tijssen and B. J. Mulder (1999). "Abnormalities in liver function and coagulation profile following the Fontan procedure." Heart **82**(1): 40-46.
59. Varma, C., M. R. Warr, A. L. Hendler, N. S. Paul, G. D. Webb and J. Therrien (2003). "Prevalence of "silent" pulmonary emboli in adults after the Fontan operation." J Am Coll Cardiol **41**(12): 2252-2258.
60. Warnes, C. A., R. G. Williams, T. M. Bashore, J. S. Child, H. M. Connolly, J. A. Dearani, P. del Nido, J. W. Fasules, T. P. Graham, Jr., Z. M. Hijazi, S. A. Hunt, M. E. King, M. J. Landzberg, P. D. Miner, M. J. Radford, E. P. Walsh, G. D. Webb, S. C. Smith, Jr., A. K. Jacobs, C. D. Adams, J. L. Anderson, E. M. Antman, C. E. Buller, M. A. Creager, S. M. Ettinger, J. L. Halperin, S. A. Hunt, H. M. Krumholz, F. G. Kushner, B. W. Lytle, R. A. Nishimura, R. L. Page, B. Riegel, L. G. Tarkington, C. W. Yancy, C. American College of, G. American Heart Association Task Force on Practice, E. American Society of, S. Heart Rhythm, D. International Society for Adult Congenital Heart, A. Society for Cardiovascular, Interventions and S. Society of Thoracic (2008). "ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons." J Am Coll Cardiol **52**(23): e143-263.
61. Weber, R. (2004). "Sildenafil zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit bei Patienten mit angeborenem Herzfehler und Fontan-Kreislauf."
62. Wu, F. M., M. G. Earing, J. A. Aboulhosn, M. E. Johncilla, M. N. Singh, R. D. Odze, C. Ukomadu, K. Gauvreau, M. J. Landzberg and A. M. Valente (2016). "Predictive value of biomarkers of hepatic fibrosis in adult Fontan patients." J Heart Lung Transplant.
63. Wu, F. M., C. Ukomadu, R. D. Odze, A. M. Valente, J. E. Mayer, Jr. and M. G. Earing (2011). "Liver disease in the patient with Fontan circulation." Congenit Heart Dis **6**(3): 190-201.
64. Yabrodi, M. and C. W. Mastropietro (2016). "Hypoplastic left heart syndrome: from comfort care to long-term survival." Pediatr Res.
65. Yoshimura, N., M. Yamaguchi, Y. Oshima, S. Oka, Y. Ootaki, T. Tei and S. Kido (2001). "Risk factors influencing early and late mortality after total cavopulmonary connection." Eur J Cardiothorac Surg **20**(3): 598-602.

11 Danksagung

Ich möchte mich vor allem bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Alfred Hager und bei meiner Betreuerin Dr. med. Pinar Bambul Heck für die tatkräftige Unterstützung bedanken. Danke für Zeit, Mühe, immer ein offenes Ohr und unglaubliche Geduld bei Fragen und Motivation. Eine so nette, zuverlässige und kompetente Betreuung ist wohl nicht selbstverständlich.

Ein Dank an alle Mitdoktoranden für gemeinsame Stunden beim Datenerheben, Mittags- und Kaffeepausen und Spaß an der Arbeit.

Danke an alle Mensa und Kioskmitarbeiter des Deutschen Herzzentrums, die diese Arbeit dank Kaffee, Schokolade und sonstiger Nervennahrung erst möglich gemacht haben.

Dank, an einen besonderen Platz, mein Dach, das auch zu dieser Arbeit in nicht unerheblichem Umfang beigetragen hat.

Danke, an die großartigsten Freunde und meine Schwester Katharina Rammensee, die Zeit des Studiums und der Promotion zu einer absolut großartigen Zeit gemacht haben.

Ein besonderer Dank zuletzt an meine Familie und Eltern, Marina Rammensee und Dr. med. Rudolf Rammensee für Unterstützung, Ermutigung, Motivation und immer offene Ohren und Herzen.

12 Eidesstattliche Erklärung

Anhang I

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die bei der promotionsführenden Einrichtung
Fakultät für Medizin

der TUM zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel:
Langzeitverlauf der Gamma-Glutamyl-Transferase bei Patienten mit Fontan-Zirkulation

in Fakultät für Medizin, Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie, Deutsches Herzzentrum München
Fakultät, Institut, Lehrstuhl, Klinik, Krankenhaus, Abteilung

unter der Anleitung und Betreuung durch: Prof. Dr. med. Alfred Hager ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung
nur die gemäß § 6 Ab. 6 und 7 Satz 2 angebotenen Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von
Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teil-
weise erledigt.

Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung
vorgelegt.

Die vollständige Dissertation wurde in _____
veröffentlicht. Die promotionsführende Einrichtung
_____ hat der Veröffentlichung zugestimmt.

Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für
den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.

Ich habe bereits am _____ bei der Fakultät für _____
_____ der Hochschule _____
unter Vorlage einer Dissertation mit dem Thema _____
_____ die Zulassung zur Promotion beantragt mit dem Ergebnis: _____

Die öffentlich zugängliche Promotionsordnung der TUM ist mir bekannt, insbesondere habe ich die Bedeutung von § 28
(Nichtigkeit der Promotion) und § 29 (Entzug des Doktorgrades) zur Kenntnis genommen. Ich bin mir der Konsequenzen
einer falschen Eidesstattlichen Erklärung bewusst.

Mit der Aufnahme meiner personenbezogenen Daten in die Alumni-Datei bei der TUM bin ich

einverstanden, nicht einverstanden.

München, 24.06.2019, Unterschrift