

Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Herr Prof. Dr. med. Christian Hagl

**Kurz- und Langzeitergebnisse nach Herztransplantationen (HTx)
im Säuglings- und Kindesalter am Universitätsklinikum LMU
München**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades in der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Linda Haase

aus
Naila

Jahr
2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christian Hagl
Mitberichterstatterin: PD Dr. med. Sieglinde Kofler
Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Lale Hakami
Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung: 05.12.2019

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
2. Klinische Grundlagen und Methoden.....	3
2.1. Klinische Grundlagen.....	3
2.1.1. Indikation	3
2.1.2. Kontraindikation	6
2.1.3. Listungsverfahren, Wartezeit und Organvergabe	6
2.1.4. Mechanische Unterstützungssysteme.....	9
2.1.5. Konservierungslösungen zum Organtransport.....	13
2.1.6. Herz-Lungen-Maschine	14
2.1.7. Operation des Organspenders	15
2.1.8. Operation des Organempfängers.....	16
2.1.8.1. Heterotope Implantationstechnik.....	17
2.1.8.2. Batriale Operationstechnik	19
2.1.8.3. Bikavale Operationstechnik	21
2.1.8.4. Transplantation nach vorheriger Fontan-Operation	22
2.1.8.5. Transplantation bei hypoplastischem Linksherzsyndrom.....	23
2.1.9. Risiken und Komplikationen nach einer Herztransplantation	23
2.1.10. Postoperative Versorgung.....	28
2.1.11. Nachsorge	30
2.2. Statistik und Methoden.....	33
2.2.1. Patientenkollektiv.....	33
2.2.2. Parameter	33
2.2.3. Statistik	34
3. Ergebnisse.....	35
3.1. Transplantationszahlen	35
3.2. Präoperative Ergebnisse.....	37
3.2.1. Organspender	37
3.2.1.1. Geschlecht der Organspender	37
3.2.1.2. Alter der Organspender	37

3.2.1.3. Todesursachen der Organspender.....	38
3.2.1.4. CMV-Serologie der Organspender.....	39
3.2.2. Organempfänger.....	40
3.2.2.1. Geschlecht der Organempfänger	40
3.2.2.2. Alter der Organempfänger	40
3.2.2.3. Blutgruppe der Organempfänger	42
3.2.2.4. Indikation zur Herztransplantation.....	43
3.2.2.5. Kardiale Voroperation der Organempfänger	44
3.2.2.6. Wartezeit zwischen dem Datum der Listung und der Herztransplantation	46
3.2.2.7. Präoperative Virus-Serologie der Organempfänger	48
3.2.3. Vergleich zwischen Organempfängern und Organspendern	49
3.2.3.1. Vergleich der Geschlechter von Organempfängern und Organspendern	49
3.2.3.2. Vergleich der Größe zwischen Organempfänger und Organspender	49
3.2.3.3. Vergleich des Gewichts zwischen Organempfängern und Organspendern	50
3.3. Intraoperative Ergebnisse	52
3.3.1. Operationsmethode.....	52
3.3.2. Operationszeiten.....	53
3.3.2.1. Ischämiezeit	53
3.3.2.2. Bypasszeit	54
3.3.2.3. Aorten-Abklemmzeit.....	54
3.3.2.4. Kreislaufstillstand.....	54
3.3.2.5. Reperfusionszeit	54
3.4. Postoperative Ergebnisse	55
3.4.1. Überleben und Todesursachen.....	55
3.4.1.1. Overall-Survival	55
3.4.1.2. Überleben in Abhängigkeit von der Operationsmethode.....	57
3.4.1.3. Überleben in Abhängigkeit der Indikation	58
3.4.1.4. Überleben in Abhängigkeit der Altersklassen	60
3.4.1.5. Überleben in Abhängigkeit der Ära	62
3.4.1.6. Überleben in Abhängigkeit einer kardialen Voroperation.....	64
3.4.1.7. Überleben in Abhängigkeit des Geschlechts	65

3.4.1.8. Todesursachen	68
3.4.2. Komplikationen.....	69
3.4.2.1. Methodenspezifische Komplikationen.....	69
3.4.2.2. Frühe postoperative Komplikationen	73
3.4.2.3. Diagnose einer behandlungsbedürftigen Abstoßungsreaktion	74
3.4.2.4. Postoperative Implantation einer ECLS	75
3.4.2.5. Auftreten einer Transplantatvaskulopathie	76
3.4.2.6. Auftreten einer Lymphoproliferativen Erkrankung.....	77
3.4.2.7. Indikation zur Implantation eines Herzschrittmachers.....	78
3.4.3. Intensivmedizinische Parameter	78
3.4.3.1. Liegedauer auf der Intensivstation	78
3.4.3.2. Beatmungszeit.....	79
3.4.4. Re-Transplantation	79
3.5. Abhängigkeiten	80
3.5.1. Einfluss präoperativer Faktoren	80
3.5.1.1. Geschlecht des Organempfängers	80
3.5.1.2. Kardiale Voroperation.....	80
3.5.1.3. Indikation zur Herztransplantation	80
3.5.1.4. Implantation eines mechanischen Unterstützungssystems	81
3.5.1.5. Befund der präoperativen EBV-Serologie	81
3.5.1.6. Geschlecht des Organspenders	82
3.5.1.7. Präoperativer Einsatz einer ECLS	82
3.5.1.8. Alter der Organspender	82
3.5.2. Einfluss intraoperativer Faktoren	82
3.5.2.1. Operationsmethode.....	82
3.5.2.2. Ischämiezeit	83
3.5.3. Einfluss postoperativer Faktoren	83
3.5.3.1. Verweildauer auf Intensivstation und Beatmungszeit.....	83
4. Diskussion der Ergebnisse.....	84
5. Zusammenfassung	97

6. Abbildungsverzeichnis	100
7. Tabellenverzeichnis	102
8. Abkürzungsverzeichnis	103
9. Literaturverzeichnis	105
10. Anhang.....	110
11. Danksagung	136
12. Eidesstattliche Versicherung.....	137

1. Einleitung

„Nach unserer Kenntnis ist das Herz nicht Sitz der Seele, auch nicht das Organ, mit dem Sie lieben oder hassen. Es hat nur eine Funktion: Blut pumpen. Wenn wir es verpflanzen, ändern wir keineswegs die Individualität des Menschen [1].“ Dieses Zitat stammt aus einem Interview mit Dr. Christiaan Neethling Barnard auf die Frage, wie er Herztransplantationen ethisch betrachtet sehe. Dr. Christiaan Neethling Barnard ist der Arzt, der mit seinem Team vor gut 50 Jahren am 03. Dezember 1967 im Groote Schuur Hospital zu Kapstadt, Südafrika, die erste erfolgreiche Herztransplantation durchführte. Er kam damit seinen Kollegen um Shumway und Lower, die bereits große Vorarbeit an der Universität in Stanford geleistet hatten, nur weniger Tage zuvor.

Louis Washkansky, ein 54-jähriger Gemüsehändler, der nach dem vierten Herzinfarkt an einer terminalen Herzinsuffizienz litt, wurde als Empfänger der ersten Herztransplantation weltweit ausgewählt. Die Spenderin war eine junge Frau, Denise Darvall, die in der Nacht vom 2. auf den 3. Dezember 1967 aufgrund eines Verkehrsunfalls in die Notaufnahme eingeliefert wurde. Durch die Ärzte der Neurochirurgie wurde ein irreversibler Hirnschaden festgestellt. Zu diesem Zeitpunkt war Südafrika das einzige Land, in dem eine Therapie in dieser Situation abgebrochen werden durfte. In allen anderen Ländern hätte man auf einen Herzstillstand warten müssen. Der Vater von Denise Darvall – Edward Darvall – gab die Organe seiner Tochter frei, und so erhielt Louis Washkansky in einer 13-stündigen Operation ein neues Herz. Dieses begann am Morgen des 3. Dezember 1967 um 6:24 Uhr zu schlagen. Auch postoperativ zeigte sich zunächst ein guter Verlauf, bis er eine Pneumonie entwickelte. Diese wurde jedoch primär als akute Abstoßungsreaktion fehlinterpretiert. Louis Washkansky verstarb am 18. postoperativen Tag. [2]

Die Operation verbreitete sich weltweit, denn sie galt als der größte Durchbruch in der Herz- und Thoraxchirurgie. Nur 3 Tage später, am 6. Dezember 1967, folgte die erste pädiatrische Herztransplantation, durchgeführt von Dr. Adrian Kantrowitz und seinem Team im Maimonides Medical Center in New York. Es handelte sich dabei um ein 19 Tage altes Neugeborenes, welches an einer speziellen Form der Ebstein Anomalie litt. Als Organspender wurde ein anencephal geborenes Kind ausgewählt, welches sechs Monate alt gewesen ist. Das Neugeborene überlebte allerdings nur sechs Stunden. Die Autopsie ergab keinen pathologischen Befund am Herzen, die Nähte waren unauffällig. Es zeigten sich wohl aber pulmonale Atelektasen. [3]

Die erste Herztransplantation in Deutschland wurde 1969 in München durchgeführt. Das implantierte Herz schlug jedoch lediglich 27 Stunden. Unzufrieden mit diesem Ergebnis wurde von neuen Transplantationen Abstand genommen. Erst zwölf Jahre später – 1981 – wurde mit Einführung von Cyclosporin A wieder eine Transplantation durchgeführt. Da diese erfolgreich war, starteten – mit verbesserter Immunsuppression – mehrere Programme zur Herztransplantation deutschlandweit. In Deutschland wurde die erste Transplantation bei einem Kind im März 1985 durchgeführt [4]. Die erste pädiatrische Herztransplantation im Universitätsklinikum der Ludwig-Maximilians-Universität erfolgte 1988. In der folgenden Zeit wurde die Herztransplantation bei Säuglingen und Kindern zu einer anerkannten Therapieform. Während des letzten Jahrzehnts sind die Anzahl an Organspendern und damit auch die Anzahl an Transplantationen in Deutschland allerdings kontinuierlich gesunken. Betrachtet man in den Jahren 2015 und 2016 die von Eurotransplant registriert durchgeführten Herztransplantationen bei Patienten unter 18 Jahren, so zeigt sich auch hier ein Negativtrend. Insgesamt erfolgten im Jahr 2015 64 Transplantationen. Im folgenden Jahr waren es nur noch 56. Das entspricht einem prozentualen Rückgang von 12,5 % [5]. Betrachtet man alle Herztransplantationen, so ist von 2015 auf 2016 eine Unterbrechung dieses Trends zu erkennen. Erstmalig stieg die Zahl wieder leicht von 286 auf 297 durchgeführten Herztransplantationen an. Im Jahr 2011 waren es allerdings noch 366. Dies entspricht einer Reduktion von circa 20 %. Ende 2016 waren in Deutschland insgesamt 725 Patienten für eine solche Operation gelistet. [6]

Ziel dieser Arbeit ist eine retrospektive Analyse aller pädiatrischen Herztransplantationen, die im Zeitraum zwischen dem 20.10.1988 und dem 31.12.2015 am Klinikum der Universität München (Klinikum Großhadern) durchgeführt wurden. Ein Schwerpunkt der Arbeit liegt dabei auf dem Vergleich der bikavalen zur biatrialen Operationsmethode. Im Rahmen dieser Datenanalyse sollen zudem als präoperative Parameter sowohl die Spender- als auch die Organempfängerdaten ausgewertet werden. Bei der postoperativen Analyse liegt ein weiterer Schwerpunkt auf den Überlebenszeiten der Patienten. Neben dem Gesamtüberleben sollen auch Aussagen zu gruppenspezifischem Überleben getroffen werden. Das Patientenkollektiv wurde deswegen in verschiedene Gruppen, z.B. nach Alter oder Geschlecht, eingeteilt, und innerhalb dieser Gruppen vergleichend analysiert. Auch für intraoperative Faktoren wurde die Auswirkung auf den postoperativen Verlauf getestet. Neben den Überlebenszeiten werden außerdem auch die frühen und späten postoperativen Komplikationen erörtert und statistisch untersucht.

2. Klinische Grundlagen und Methoden

2.1. Klinische Grundlagen

2.1.1. Indikation

Die Bundesärztekammer gibt in ihren Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Herz- und Herz-Lungen-Transplantation an, dass eine Herztransplantation dann „*medizinisch indiziert sein [kann], wenn Erkrankungen nicht rückbildungsfähig forschreiten oder durch einen genetischen Defekt bedingt sind und das Leben gefährden oder die Lebensqualität hochgradig einschränken und [die Erkrankungen] durch die Transplantation erfolgreich behandelt werden können*“ [7].

Bei Kindern und Säuglingen sind prinzipiell sowohl nicht rückbildungsfähig forschreitende Erkrankungen als auch genetische Defekte mögliche Gründe, warum die Indikation zu einer Herztransplantation gestellt wird. Prozentual gibt es zwischen den Altersgruppen jedoch Unterschiede. Vor allem bei Säuglingen sind die genetischen und angeborenen Defekte – zusammengefasst unter kongenitaler Herzerkrankung – als Indikation zur Herztransplantation am häufigsten. Diese machen sich meist bemerkbar durch Fehlanlage der Gefäße, Anomalien der Ventrikel oder Fehler an den Herzklappen. Des Weiteren zählen zu den kongenitalen Herzerkrankungen auch das hypoplastische Linksherzsyndrom, Morbus Ebstein, Morbus Fallot und heute seltener eine Transposition der großen Gefäße. In Abbildung 1 bis Abbildung 3 sind als Fotografien einige Beispiele für kongenitale Herz-erkrankungen abgebildet. Abbildung 1 zeigt dabei das explantierte Herz eines Kindes, das an einem hypoplastischem Linksherzsyndrom litt. Dabei sieht man die deutliche Atrophie des linken Ventrikels.



Abbildung 1: Darstellung eines Hypoplastischen Linksherzsyndroms¹

¹ aus dem Archiv der herzchirurgischen bzw. pathologischen Abteilung des Klinikums der Universität München (LMU Großhadern)

Eine eher seltene Indikation zur Herztransplantation ist in Abbildung 2 zu sehen. Hierbei handelt es sich um eine Fibroelastose. Ebenso selten ist Morbus Uhl. Ein Herz mit dieser Erkrankung ist in Abbildung 3 dargestellt.



Abbildung 2: Fibroelastose als seltene Indikation zur Herztransplantation²



Abbildung 3: Morbus Uhl als seltene Indikation zur Herztransplantation³

² aus dem Archiv der herzchirurgischen bzw. pathologischen Abteilung des Klinikums der Universität München (LMU Großhadern)

³ aus dem Archiv der herzchirurgischen bzw. pathologischen Abteilung des Klinikums der Universität München (LMU Großhadern)

Dilatative Kardiomyopathien, die sowohl angeboren als auch erworben sein können, zählen zu den häufigsten Erkrankungen, die eine Indikation zur Transplantation nach sich ziehen. Die Ätiologie der erworbenen Form umfasst unter anderem virale Myokarditiden oder Autoimmunerkrankungen, aber auch toxische Kardiomyopathien – ausgelöst z.B. durch Anthrazykline. Andere Gründe für die Indikationsstellung zur Herztransplantation im Kinder- und Säuglingsalter können zum Beispiel benigne oder maligne Herzturen oder Speicherkrankheiten sein. [8]

In einem jährlich erscheinenden Bericht zeigt die Internationale Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation ISHLT auf, dass die Indikationsformen in den verschiedenen Altersgruppen unterschiedlich stark vertreten sind. Wie in Abbildung 4 zu sehen, ist die kongenitale Herzerkrankung in über der Hälfte aller Fälle (55%) bei den Säuglingen unter einem Jahr der Grund zur Herztransplantation. Dilatative Kardiomyopathien sind in dieser Altersstufe mit 37 % seltener vertreten. Dies ändert sich jedoch schon bei den ein- bis fünfjährigen Kindern. Hier liegen die dilativen Kardiomyopathien mit 44 % etwa gleich auf, eigentlich sogar mengenmäßig vor den kongenitalen Herzerkrankungen mit 41 %. Betrachtet man die – von der ISHLT registrierten – Diagnosen der Organempfänger, stellt man fest, dass der Anteil der dilativen Herzerkrankungen in den Altersgruppen immer mehr zunimmt, je älter die Kinder sind. Bei den elf- bis siebzehnjährigen transplantierten Patienten sind diese in 54 % der Fälle Ursache für eine Herztransplantation. Das Verhältnis hat sich also im Vergleich zu den unter Einjährigen umgekehrt. [8]

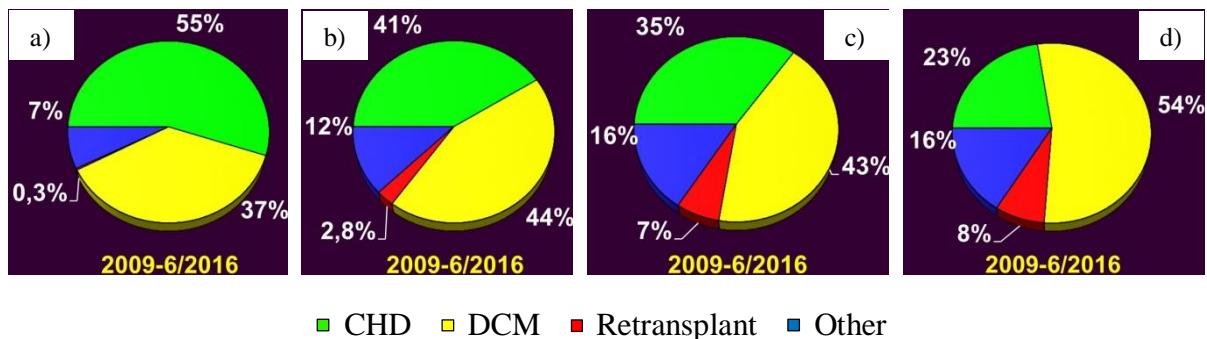


Abbildung 4: Diagnose der Organempfänger (bearbeitete Abbildung); a) < 1 Jahr, b) 1 – 5 Jahre, c) 6 – 10 Jahre, d) 11- 17 Jahre⁴

⁴ <https://www.ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry.29.07.2018>.

2.1.2. Kontraindikation

Als Kontraindikation für eine Herztransplantation bezeichnet man Umstände, die eine Operation nicht empfehlenswert machen, auch wenn der Patient prinzipiell kardial davon profitieren würde. Kontraindikationen können dauerhaft oder nur intermittierend sein. Nicht transplantiert werden dürfen Patienten mit einer nicht kurativ behandelbaren malignen Erkrankung – außer sie sind der Grund für die Transplantation. Außerdem darf der Patient an keiner Infektionskrankheit leiden, die sich durch die dann nötig werdende immunsuppressive Therapie verschlechtern würde. Ein Beispiel hierfür wäre eine aktive Meningitis. Chronischer Drogenabusus stellt ebenfalls eine Kontraindikation dar. Darüber hinaus dürfen die anderen nicht zu transplantierenden Organe nicht schwerwiegend erkrankt sein und es darf keine vorhersehbaren chirurgisch-technischen Probleme geben. Die genannten Kontraindikationen gelten allerdings nur eingeschränkt, vor allem dann, wenn die Transplantation eines zweiten Organes nötig sein sollte. Letztlich gibt es auch psychosoziale Gründe, die eine Kontraindikation für eine Herztransplantation darstellen können. Einer davon stellt eine mangelnde Compliance des Patienten dar. Davon spricht man, wenn man davon ausgehen kann, dass der Patient nicht wie gewünscht an den Vor- und Nachsorgeuntersuchungen mitarbeitet, bzw. regelmäßig seine immunsuppressiven Medikamente einnimmt. Da dies jedoch kein dauerhafter Zustand sein muss, wird diese Kontraindikation regelmäßig neu evaluiert. Sollte die Aufnahme auf die Warteliste aufgrund mangelnder Compliance endgültig abgelehnt werden, so ist zunächst die Zweitmeinung einer weiteren erfahrenen Person einzuholen. [9]

2.1.3. Listungsverfahren, Wartezeit und Organvergabe

Bei der Vergabe und der Suche eines Spenderorgans spielt die Stiftung Eurotransplant (ET) eine wichtige Rolle. Diese hat ihren Hauptsitz in der niederländischen Stadt Leiden und dient als Vermittlungsstelle aller gespendeten Organe aus aktuell sechs europäischen Ländern (Belgien, Deutschland, Kroatien, Luxemburg, Niederlande, Österreich, Slowenien und Ungarn). Zum einen kann durch eine solche zentrale Vergabestelle über mehrere Länder hinweg eine bessere Verträglichkeit der Organe durch Vergrößerung der Spender- und Empfängergruppe bewirkt werden, zum anderen soll die Organvergabe aber auch objektiv gerecht ablaufen. Da die Spenderaten sehr unterschiedlich sind, wird hier auf einen Länderausgleich geachtet. Trotz dieser Bemühung nimmt Deutschland als ein Land mit Organspendermangel wesentlich mehr Organe an, als es explantiert. Die Vergabe der

vermittlungspflichtigen Organe an sich wird jedoch durch das Transplantationsgesetz, bzw. durch die Richtlinien der Bundesärztekammer geregelt. [8, 10, 11]

Die Entscheidung, ob ein Patient auf die Warteliste für eine Transplantation genommen wird, wird im Rahmen einer Transplantationskonferenz in speziellen Transplantationszentren getroffen. Obligatorisch in einer solchen Konferenz anwesend sein müssen ein Herz-Thorax-Chirurg, ein Internist und einem Vertreter der ärztlichen Direktion der Klinik. Diese müssen voneinander unabhängig urteilen und sollten nicht unmittelbar an der Transplantation beteiligt sein. Darüber hinaus können auch Psychiater, Psychotherapeuten und Vertreter der Pflege eine sinnvolle Ergänzung des Gremiums sein. [7]

Soll ein Säugling, ein Kind oder ein Jugendlicher eine Herztransplantation erhalten, muss der Patient bei Eurotransplant angemeldet werden. Für die Anmeldung müssen die jeweiligen Zentren verschiedene Daten angeben, die dann in das Vergabeverfahren einfließen. Neben demographischen Daten zählen vor allem Informationen die allokatationsrelevant sind: Blutgruppe, HLA-Typisierung, Größe, Gewicht und die Indikation zur Transplantation. [7, 9, 10]

Obligatorisch für die Aufnahme auf die Warteliste ist eine Reihe von Untersuchungen. Dazu zählt eine ausführliche Blutuntersuchung (Blutgruppe, Blutbild, Quick, PTT, GPT, GOT; γ -GT, Bilirubin, AP, Lipase, Amylase, Triglyceride, Cholesterin, HDL, LDL, HbA1c, TSH, T3, T4, Harnsäure, Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, GFR), eine mikrobiologische Untersuchung auf Viren und Keime (u.a. EBV, CMV, HIV, Tuberkulose, Toxoplasmose, Pneumocystis jirovecii, Aspergillus) und immunologische Tests (u.a. HLA-Antikörper, Kälteantikörper). Außerdem ist auch die HLA-Bestimmung (HLA: „human leukocyte antigen“) obligat. Ist das Kind schon mehrfach voroperiert worden und hat im Rahmen dieser Operationen Fremdblut erhalten, sollte ein Paneltest auf reaktive Antikörper erfolgen. Zusätzlich müssen auch verschiedene apparative Untersuchungen vorgenommen werden: Echokardiogramm, Abdomen-Sonographie, EKG, CCT, eine Rechtsherzkatheteruntersuchung (wegen des eventuell bestehenden pulmonalen Hypertonus), Lungenfunktion mit Spirometrie, eine arterielle Blutgasanalyse sowie Röntgen-Aufnahmen des Thorax, der Nasennebenhöhlen und der Zähne. Die Ergebnisse aller dieser Untersuchungen werden ebenfalls an Eurotransplant übermittelt. [9]

Bei Aufnahme eines Patienten auf die Warteliste gibt es drei verschiedene Dringlichkeitsstufen, welche in regelmäßigen Abständen neu evaluiert werden müssen: HU, T, NT. Patienten der Hochdringlichkeitsstufe (Eurotransplant-Code: „HU“, high urgent, aus dem Englischen für sehr

dringlich) befinden sich in einer lebensbedrohlichen Situation. Damit ein Patient diesen Status erlangen kann, muss das entsprechende Zentrum einen Antrag stellen und genau begründen, warum er den Status erhalten solle. Dieser Antrag wird zu Eurotransplant geschickt und dort anonymisiert. Anschließend geht er zur Beurteilung durch drei unabhängige Auditoren, welche über die Bewilligung entscheiden. Die Patienten, die für eine HU-Listung in Frage kommen, befinden sich meist auf einer Intensivstation und benötigen hochdosiert kreislaufunterstützende Medikamente wie Katecholamine oder Phosphodiesterase-Hemmer. Alternative Therapie-methoden sind hier bereits ausgeschöpft. Trotz intensivmedizinischer Therapie sind diese Patienten nicht rekompensierbar und zeigen Anzeichen eines beginnenden Organversagens. Schreitet das Organversagen allerdings weiter fort, ist eine Weiterführung des HU-Status nicht mehr möglich. Des Weiteren sind HU-Anträge bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen, bei einer fulminanten Myokarditis oder nach einem großen Myokardinfarkt nicht erlaubt, da diese Patienten eher eine geringe Chance auf erfolgreiche Transplantation haben. Dies gilt auch bei akutem Graftversagen direkt nach der Transplantation. Ein anerkannter HU-Antrag gilt in der Regel acht Wochen. Danach muss er erneut begründet werden. „*Kinder und Jugendliche bis zu einem Alter von 16 Jahren erhalten den HU-Status*“, unabhängig vom Ausmaß ihrer Herzschädigung [7]. Dies gilt auch für Jugendliche über 16 Jahren, die zum Beispiel mit einer Röntgenaufnahme der linken Hand nachweisen können, dass sie sich noch im Wachstum befinden, bzw. deren Knochenalter dem eines unter 16-jährigen entspricht. [7]

Patienten, die die Kriterien für eine Listung erfüllen, jedoch nicht die Kriterien für hohe Dringlichkeit, werden als elektiv transplantabel (Eurotransplant-Code „T“) gelistet. [7]

Patienten, bei denen aktuell eine Kontraindikation vorliegt, werden auf der Warteliste als nicht transplantabel (Eurotransplant-Code: „NT“) geführt. Wird ein Patient aufgrund einer passageren Kontraindikation von einem „HU“- oder „T“-Status auf „NT“ herabgestuft, ist beim Wegfall der Kontraindikation ein neuer Antrag zu stellen. Die Wartezeit gilt dann trotzdem als zusammenhängend, wenn der „NT“-Status eine Dauer von 28 Tagen nicht übersteigt. [7, 9, 10]

Erwachsene Patienten mit mechanischen Unterstützungssystemen werden grundsätzlich auf der elektiven Warteliste geführt. Aufgestuft in die HU-Gruppe werden sie nur, wenn sich Patienten nach der Implantation zunächst erholen, wenn sich ihr Zustand später aber wieder verschlechtert, sodass eine lebensbedrohliche Situation entsteht. [7, 9, 10]

Prinzipiell wird ab dem Status „T“ die Wartezeit mitberücksichtigt. Dabei zählt jeder Tag als ein Punkt. Die berücksichtigte Wartezeit aus dem Status „NT“ wird für maximal 30 Tage berücksichtigt. [7, 9, 10]

Die Organe werden immer nach dem gleichen Schema vergeben. Bei Herztransplantationen erfolgt die primäre Auswahl eines Empfängers zunächst gemäß seiner Wartezeit, Blutgruppe und Größe. Dabei erhalten Kinder unter 16 Jahren und Empfänger von kombinierten Transplantationen den Vorzug. Laut der Richtlinie für die Wartenlistenführung und Organvermittlung der Bundesärztekammer werden auch „*[h]ochimmunisierte Patienten (aktuelle Panel Reactive Antibodies, PRA > 50%) [...] bei der Allokation bevorzugt berücksichtigt. Dazu werden Spenderherzen, bei welchen zum Zeitpunkt der Allokation bereits die HLA-Typisierung vorliegt, zunächst solchen hochimmunisierten Patienten angeboten, die aufgrund der HLA-Analyse für dieses Organ geeignet erscheinen. Die dazu notwendigen immunologischen Untersuchungen (z.B. Crossmatch-Test) erfolgen in jedem Fall entsprechend den Vorgaben in den Richtlinien nach § 16 Abs. 1 S. 1 Nr. 4 TPG. Dazu müssen die Seren der betroffenen Patienten innerhalb Deutschlands verschickt worden sein.*“ [7]. Daraus ergibt sich folgende Vergabereihenfolge: Zuerst werden Patienten der HU-Gruppe berücksichtigt, da ihre Situation aktuell lebensbedrohlich ist. Als nächstes wird die Gruppe der Patienten geprüft, die auf eine kombinierte Transplantation warten. Findet sich auch hier keine Übereinstimmung, wird in der Gruppe der elektiv wartenden Patienten nach einer Übereinstimmung gesucht. [7, 10]

Bei Kindern unter zwei Jahren ist zudem auch eine blutgruppenfremde Organtransplantation möglich. [7, 12-15]

2.1.4. Mechanische Unterstützungssysteme

Die Aufgabe mechanischer Unterstützungssysteme ist es, den Kreislauf mit Hilfe einer mechanischen Pumpe aufrecht zu erhalten. Erste Versuche am Hund wurden dafür bereits 1958 durch Akutsu et al. durchgeführt. Es wird berichtet, dass der Kreislauf für 90 Minuten aufrechterhalten werden konnte. Dieses System wurde jedoch nie am Menschen getestet. [16]

Bei Kindern wurden mechanische Unterstützungssysteme zunächst nur in Form der Herz-Lungen-Maschine angewandt. In den 1970er Jahren kamen dann Membranoxygenatoren dazu. Damit konnte der Kreislauf schon über Tage aufrechterhalten werden. Membranoxygenatoren übernehmen die Funktion der Oxygenierung, der CO₂-Elimination und

des Kreislaufs [17]. Ein korrekter Name wäre also lebenserhaltendes extrakorporales Unterstützungssystem („Extracorporeal Life Support“, ECLS). Im klinischen Sprachgebrauch wurde zunächst aber meist extrakorporale Membranoxygenator („Extracorporeal Membrane Oxygenation“, ECMO) verwendet. Im Folgenden wird der Begriff „ECLS“ für veno-arterielle Unterstützungssysteme verwendet und der Begriff „ECMO“ für veno-venöse Systeme, da sich diese Begriffe auch international so etabliert haben.

Zusammen mit extrakorporalen Zentrifugalpumpen erlauben diese Unterstützungssysteme eine Überbrückungszeit von mehreren Wochen. Die Risiken einer solchen Überbrückungstherapie bestanden vor allem in Blutungen und Hämolyse. Anfang der 1990er Jahre wurde ein System für Kinder angepasst, welches es bisher nur bei Erwachsenen gab: das Berlin Heart EXCOR®. Im Jahr 1992 konnte das erste Mal dieses angepasste System einem Kind eingesetzt werden [18]. Dieses ist bis heute das beste aber auch weltweit einzige Langzeitsystem für Säuglinge und Kleinkinder, da es die Pumpventrikel in verschiedenen Größen gibt. Es handelt sich hierbei um ein pulsatiles, parakorporales Unterstützungssystem. Es kann bei Säuglingen und Kleinkindern je nach Bedarf als Unterstützung für den linken Ventrikel, den rechten Ventrikel oder für beide genutzt werden [19].

Abbildung 5 zeigt einen Säugling im Klinikum Großhadern, das mit einem eben solchen versorgt wird.



Abbildung 5: Säugling am Klinikum Großhadern, versorgt mit einem Berlin Heart (LVAD)⁵

⁵ aus dem Archiv der herzchirurgischen Abteilung des Klinikums der Universität München (LMU Großhadern)

Die Unterstützung kann kurz- oder langfristig sein. Von einer Kurzzeitunterstützung spricht man bei einer Dauer bis zu 30 Tagen. Eine mittelfristige Unterstützung sollte kürzer als ein Jahr sein. Bei einer längeren Dauer spricht man von einer Langzeitunterstützung. Man unterscheidet dabei Systeme, die entweder nur den rechten Kreislauf – also den pulmonalen –, nur den linken – den systemischen –, oder beide Seiten des Kreislaufs unterstützen. Es handelt sich also um rechts-, links- oder biventrikuläre Unterstützungssysteme, bei denen das native Herz im Körper bleibt. Im Gegensatz dazu steht ein weiteres System: das komplette Kunstherz, bei dem das native Herz weitestgehend entfernt wird. [20]

Bei einem linksventrikulären Unterstützungssystem wird das Blut aus dem linken Ventrikel oder Vorhof zur Pumpe und von dort in die Aorta geleitet. Soll dieses System zur Langzeitunterstützung dienen, sollte die Kanülierung an der Ventrikelspitze erfolgen, da so der Ventrikel vollständig entlastet werden kann. Es stehen hierfür spezielle Kanülen zur Verfügung. Das linksventrikuläre Unterstützungssystem („left ventricular assist device“, LVAD) stellt bei Erwachsenen die am häufigsten eingesetzte Form dar. Wird ein System zur Rechtsherzunterstützung implantiert, soll dieses die Aufgabe übernehmen, Blut vom rechten Vorhof oder Ventrikel in die A. pulmonalis zu pumpen („right ventricular assist device“, RVAD). Biventrikuläre Unterstützungssysteme („biventricular assist device“, BIVAD) sollten eine Option sein, wenn der Patient unter einem schweren biventrikulären Herzversagen leidet, das durch konservative Therapieansätze nicht mehr beherrschbar ist. Auch bei beginnendem Multiorganversagen, hohem Katecholaminbedarf oder malignen, therapieresistenten Herzrhythmusstörungen kann ein solches System verwendet werden. Schwerste kongenitale Herzerkrankungen können den Einsatz eines totalen Kunstherzens („total artificial heart“; TAH) bedingen. Bei der Implantation eines solchen werden die nativen Vorhöfe und Ventrikel durch ein 4-Kammer-System ersetzt. Dieses System wird, wenn überhaupt, jedoch eher bei älteren Kindern angewandt, und nicht im Säuglings- oder Kleinkindalter. [20]

Das erste TAH implantierte Cooley im Jahr 1969 zur Überbrückung der Wartezeit für ein neues Herz. Zwei Tage später wurde der Patient transplantiert. Er verstarb jedoch nach weiteren zwei Tagen [21]. Heutzutage können 75% aller Kinder, die ein mechanisches Unterstützungssystem implantiert bekommen haben, erfolgreich transplantiert werden. Dabei haben sie vergleichbare Langzeitergebnisse wie die Kinder ohne Unterstützungssystem. [22, 23]

Die Indikation zur Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung wird bei terminalem Herz- und/oder Lungenversagen sowie beim kardiogenen Schock gestellt. Da es sowohl in Deutschland als auch weltweit einen Mangel an Spenderherzen gibt – im Gegensatz zu Patienten auf der Warteliste –, ist es ein Ziel dieser Therapie, eine Unterstützung bis zur Transplantation bereit zu stellen. Dies nennt man „bridge to transplantation“ (BTT). Sie ist vor allem bei Therapieausschöpfung indiziert, wenn andere Organe sonst Schaden nehmen würden. 1978 wird erstmals über den Einsatz eines ventrikulären Unterstützungssystems („ventricular assist device“, VAD) zur Überbrückung bis zur Herztransplantationen berichtet. Der erste Versuch misslang jedoch, der Patient starb noch vor der Transplantation [24]. Ein zweiter Versuch noch im selben Jahr glückte allerdings [25]. Kann ein Patient nach einer herzchirurgischen Operation nicht von der Herz-Lungen-Maschine entwöhnt werden, besteht die Möglichkeit einer Kreislaufunterstützung zur Überbrückung bis zur Organerholung (BTR: „bridge to recovery“). Auch Patienten, die an einer fulminanten Myokarditis leiden oder eine akute Lungenarterienembolie haben, können in diese Gruppe gehören. Bei Patienten nach einer Herztransplantation kann es ebenfalls zu einer Rechtsherzinsuffizienz kommen, die mit einem Unterstützungssystem überbrückt werden muss, bis diese sich wieder erholt hat. Eine Erholung des Herzens sollte innerhalb von sechs Monaten erfolgen. Bei den Patienten, die ein Unterstützungssystem aufgrund eines Postkardiotomiesyndroms implantiert bekommen haben, sollte dies spätestens nach sieben bis 14 Tagen erfolgen. Häufig muss die Entscheidung zur Implantation in einer Notfallsituation erfolgen. Dies kann ebenfalls im Rahmen einer akuten Myokarditis oder bei ischämischen Ereignissen der Fall sein. Ein kardiogener Schock kann aber auch bei Intoxikationen oder bei jungen Frauen postpartal eintreten. Da man zu diesem Zeitpunkt meist noch nicht abschätzen kann, ob es sich im Anschluss um eine Überbrückung bis zur Organtransplantation handelt oder ob sich das Organ wieder erholt, nennt man diese Therapieform „bridge to bridge“ (BTB), also Überbrückung zur weitergehenden Überbrückung. Sollte ein Patient jedoch über Kontraindikationen für eine Herztransplantation verfügen, kann das mechanische Unterstützungssystem aber auch als definitive Organersatztherapie („destination therapy“, DT) eingesetzt werden. [20]

2.1.5. Konservierungslösungen zum Organtransport

Für die Zeit zwischen Organexplantation und -implantation muss eine sichere Myokardprotektion gewährleistet werden. Diesen Zeitraum bezeichnet man als Ischämiezeit – die Zeit, in der kein Stoffwechsel abläuft. Sie beträgt in Mitteleuropa zirka vier bis sechs Stunden. Eingesetzt werden kann hierfür die HTK-Lösung nach Bretschneider (Custodiol[®], intrazellulär, kristalloid). Diese ist mit Tryptophan und Ketoglutarat versehen und verfügt über Histidin als Puffer. Über eine Absenkung des extrazellulären Natriumgehalts auf den intrazellulären verhindert die Lösung die Membrandepolarisation. Dadurch kommt es zur elektromechanischen Entkopplung, der Stoffwechsel kommt zum Erliegen [26, 27]. Eine weitere intrazelluläre Lösung ist die Standard-University of Wisconsin-(UW)-Lösung. Diese enthält 125 mMol Kalium und führt durch die Hyperpolarisation der Zellmembran zu einer schnell eintretenden Asystolie. Die hohe Kaliumkonzentration führt jedoch zu Endothelzellschäden, die im Langzeitverlauf zur Entstehung von Transplantatvaskulopathien beitragen können [28]. Eine schonendere und extrazellulär wirkende Lösung ist die Celsior[®]-Konservierungslösung. Die Zellmembran wird hierbei langsamer als bei der UW-Lösung depolarisiert. Verwendet man diese, wird das Organ nach der Explantation in ein mit Celsior[®]-Lösung gefülltes Gefäß gegeben und darin gekühlt transportiert [29].

All diese Lösungen weisen in verschiedenen Studien unterschiedliche Vor- und Nachteile auf [30, 31]. Gemeinsam haben sie, dass bei der Implantation weiterhin auf ausreichende extrakardiale Kühlung geachtet werden sollte. Ein weiteres Konzept der Myokardprotektion stellt das Freiburger Konzept zur Implantation dar. Bei diesem erfolgt die Kardioplegie initial mit Bretschneider-Lösung. Vor und während des Einnähens soll laut diesem Protokoll nochmalig kalte Kardioplegelösung retrograd über den Sinus coronarius infundiert werden. Ein letztes Mal wird vor der Freigabe der Blutzirkulation die kardioplege Lösung verabreicht: diesmal warm. [32]

Auch wenn es prinzipiell viele verschiedene Lösungen zur Konservierung während des Organtransports gibt, ist weltweit nur die HTK-Lösung nach Bretschneider (Custodiol[®]) zur Herzkonservierung zugelassen. In einigen wenigen Ländern hat daneben noch die Celsior[®]-Lösung eine Zulassung. [20]

2.1.6. Herz-Lungen-Maschine

Die Herz-Lungen-Maschine ermöglicht Operationen am asystolen Herzen. Sie hält den Kreislauf aufrecht und oxygeniert das Blut. Während der herzchirurgischen Eingriffe steuert ein Kardiotechniker die Maschine.

Der Kreislauf der Herz-Lungen-Maschine ist prinzipiell ähnlich dem natürlichen Kreislauf. Venöses Blut wird vom rechten Vorhof oder den Hohlvenen über eine Kanüle in ein Reservoir gesaugt. Zusätzlich gelangt Blut aus Saugern oder Vents aus dem Operationsgebiet ebenfalls in diesen Behälter. Anschließend wird es durch einen Oxygenator mit frischem Sauerstoff angereichert und wieder in die Aorta gepumpt. Im arteriellen Schenkel ist ein Filter eingebaut, der Mikropartikel oder Luftblasen detektieren und damit embolische Ereignisse verhindern soll. An der Herz-Lungen-Maschine ist außerdem ein weiteres System eingebaut, über das kardioplegische Lösung zugeführt werden kann. Zudem verfügt die Maschine über verschiedene Sensoren, die die Elektrolyte, die Blutgase und die Temperatur messen. So kann auf alle Schwankungen individuell reagiert werden. [33]

Fakultativ kann die Herz-Lungen-Maschine auch genutzt werden, um den Patienten für die Operation abzukühlen, bzw. ihn am Ende wieder zu erwärmen. Dabei wird der Wasserkreislauf gekühlt oder erwärmt, der an den Oxygenator angeschlossen ist. Die zerebrale Perfusion ist zwischen 22 °C und 37 °C relativ konstant. Wird der Patient auf 28 °C abgekühlt, sollte der Fluss der Herz-Lungen-Maschine trotzdem entsprechend reduziert werden. [33]

Da weder das Schlauchsystem noch der Oxygenator oder das Reservoir mit einem Endothel ausgekleidet sind, haben diese Oberflächen grundsätzlich eine thrombogene Wirkung. Um thrombembolische Ereignisse zu verhindern, muss bei Eingriffen unter dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine eine Vollherparinisierung erfolgen. Das bedeutet, dass der Patient 300 – 400 IE/kg KG erhalten muss, bevor die Herz-Lungen-Maschine in Betrieb genommen wird. Intraoperativ kann die Gerinnung dann durch die „activated clotting time“ (ACT) kontrolliert werden. Eine Zeit von 350 s – 450 s wird dabei akzeptiert. [33]

2.1.7. Operation des Organspenders

Grundsätzlich muss vor der Entnahme des Herzens zunächst sichergestellt werden, dass Spender und Empfänger die gleiche oder kompatible Blutgruppe haben. Hierfür führt man vor Ort einen Schnelltest durch. Stimmt die Blutgruppe von Spender und Empfänger überein, beginnt die Organentnahme. Hierfür wird der Körper des Organspenders in Steinschnittlage im Operationssaal gelagert. Es erfolgt die Eröffnung des Thorax über eine mediane Sternotomie und eine Perikardiotomie. Nach der Vollheparinisierung folgt zunächst die Inspektion des Organes. Hierbei werden inspektatorisch und palpatorisch die Koronarien sowie die Kontraktilität beider Ventrikel beurteilt. Ein großer rechter Ventrikel weist dabei auf einen Shunt auf Vorhofs ebene, z.B. einem persistierendes Foramen ovale hin. [20]

Zeigt sich bei der Inspektion alles unauffällig, beginnt die Entnahme des Herzens. Dafür wird zunächst die V. cava superior angeschlungen und die Vollheparinisierung (ca. 300 IE/kg KG) durchgeführt. Beim Absetzen sollte darauf geachtet werden, den Sinusknoten nicht zu beschädigen. Im Anschluss daran erfolgt die Kanülierung an der Aortenwurzel. Sowohl die V. cava superior als auch die Aorta ascendens (vor dem Truncus brachiocephalicus) werden nun abgeklemmt, und 3 – 4 l Kardioplegieflösung (z.B. HTK-Lösung) werden infundiert. Zusätzlich kann das Herz von extern durch kalte Ringerlösung gekühlt werden. Durch Inzision der rechten V. pulmonalis und des linken Herzohres wird eine Entlastung des linken Herzens herbeigeführt. Die vollständige Explantation erfolgt nun von kaudal nach kranial. Sie beginnt mit der Durchtrennung der V. cava inferior. Danach werden zunächst die linken und anschließend die rechten Vv. und Aa. pulmonales durchtrennt. Es folgen die Aorta ascendens und der Truncus pulmonalis. Bei geplanter Implantation in bikavaler Technik ist darauf zu achten, die V. cava superior möglichst weit kranial abzusetzen. [20, 34]

Als Vorbereitung für die Implantation erfolgt zunächst die Inzision des rechten Atriums in Richtung des rechten Herzohres. Danach werden sowohl die Herzkappen als auch das interatriale Septum auf Vitien, bzw. auf ein persistierendes Foramen ovale überprüft. Sollte ein solches vorhanden sein, muss es vor Implantation verschlossen werden. Um den Ischämie- Schaden möglichst gering zu halten, wird das Spenderorgan zum Transport dreifach in sterile, mit Perfusionslösung gefüllte Plastikbeutel verpackt und in eine mit Eiswürfeln gefüllte Kühlbox gegeben. [9, 20]

Abbildung 6 zeigt eine schematische Darstellung eines Spenderherzens mit ausgeführter Präparation, bevor es für den Transport verpackt wird.



Abbildung 6: Schematische Darstellung eines Spenderherzens für die orthotope Technik⁶

2.1.8. Operation des Organempfängers

Generell werden hier orthotope von heterotopen Implantationen unterschieden. Bei der orthotopen Technik gibt es eine nochmalige Unterteilung in die batriale Technik nach Lower und Shumway, bzw. bikavale Technik. Heterotope Implantationen werden heutzutage nur noch sehr selten durchgeführt. Indikation hierfür stellen zum Beispiel fixierte, therapieresistente Pulmonaliswiderstände von 6 – 8 Wood-Einheiten dar. Da sich bei Kindern und Säuglingen die Indikation zur Herztransplantation häufig aus angeborenen Herzfehlern ergibt, muss die Empfängeroperation oft an die im Kindssitus gegebenen Umstände angepasst werden. So gibt es unterschiedliche Techniken, je nachdem, ob das betroffene Kind ein hypoplastisches Linksherzsyndrom hat oder ob bereits z. B. eine Fontan-Operation bereits vorangegangen ist. [20, 34]

⁶ Reichart, B., et al., Herz und Herz-Lungen-Transplantation. S. 84. 1987. Verlag R.S. Schulz.

2.1.8.1. Heterotope Implantationstechnik

Transplantationen nach heterotoper Implantationstechnik erfolgen heute nur noch sehr selten. Eine mögliche Indikation hierfür wären fixierte, therapieresistente Pulmonaliswiderstände von 6 – 8 Wood-Einheiten. Da das Spenderherz meist nur normale Druckverhältnisse gewohnt ist, kann das native Herz dieses vor allem am Anfang unterstützen. Zunächst erfolgt der Zugangsweg analog zur Spenderoperation durch mediane Sternotomie, gefolgt von einer Längsspaltung des Perikards. Nach der Heparinisierung, werden die Vv. cavae superior und inferior angeschlungen sowie die Kanülierung der Aorta vorgenommen. Dabei ist es wichtig, dass die Kanülierung der V. cava superior sehr hoch nahe der V. anonyma liegt. Anschließend erfolgen zwei senkrechte Schnitte am rechten Vorhof auf Höhe der Gefäßeinmündung der Vv. cavae. Es entsteht so eine rechtsseitige perikardiale Tasche, welche als Unterlage für das Spenderherz dient. Nach dem Abkühlen des Patienten wird nun die Aorta in der Nähe des Truncus pulmonalis abgeklemmt und die Kardioplegie-Lösung infundiert. Die Ausrichtung des Spenderherzens erfolgt nun so, dass die Öffnung des linken Vorhofs nach anterior zeigt. Durch dorsale Inzision im Sulcus interatrialis wird eine Anastomosierungsfläche geschaffen. Die Anastomose muss dabei sicher sein, da diese nach Abschluss der Implantation nicht mehr erreichbar ist. Anschließend erfolgt die Inzision des rechten Atriums des Empfängers, welche von der Crista terminalis bis zur V. cava superior verlängert wird. Wiederum erfolgt eine Naht von kaudal nach kranial in fortlaufender Technik, ausgehend vom Ende der Spenderinzision. Es entsteht eine rautenförmige Verbindung, welche eine Kommunikation zwischen den Vorhöfen nicht behindert. Die Aorta wird über eine End-zu-Seit Anastomose mit dem Empfängergefäß verbunden. Deswegen muss schon in der Spenderoperation versucht werden, den Aortenstumpf möglichst lange stehen zu lassen. Die A. pulmonalis des Spenders wird durch ein zusätzliches Interponat ebenfalls mit der des Empfängers verbunden. Diese Verbindung erfolgt allerdings End-zu End. Anschließend werden beide Herzen entlüftet. Da das Spenderherz die rechte Lunge etwas verdrängt, ist eine Embolieprophylaxe nötig. [20, 35]

Abbildung 7 zeigt sowohl die schematische Darstellung einer heterotopen Herztransplantation als auch eine intraoperative Fotografie aus dem Klinikum Großhadern.

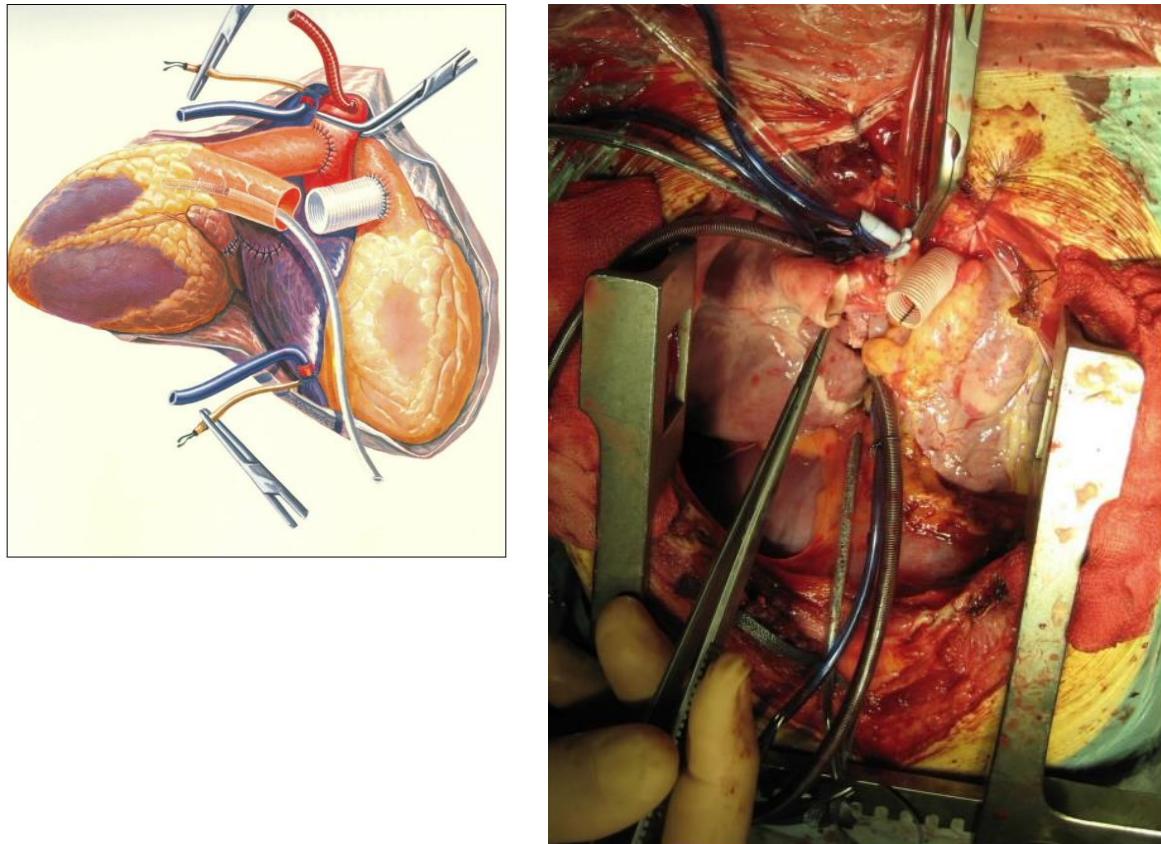


Abbildung 7: Schematische Darstellung (links)⁷ und Fotografie (rechts) von einer heterotopen Herztransplantation⁸

⁷<https://www.medicos.lk/man-gets-two-beating-hearts-successful-heterotopic-transplant-operation/15.07.2018>.

⁸ aus dem Archiv der herzchirurgischen Abteilung des Klinikums der Universität München (LMU Großhadern)

2.1.8.2. Batriale Operationstechnik

Analog zur heterotopen Technik erfolgt auch hier die Eröffnung des Thorax. Nach der Heparin-Gabe erfolgen wiederum das Anschlingen der V. cava superior und inferior sowie die Kanülierung der Aorta (möglichst am rechten Bogen). Anschließend werden die V. cava inferior und V. cava superior durch getrennte Katheter großlumig kanüliert und die Herz-Lungen-Maschine in Betrieb genommen. Dafür wird die Körpertemperatur gesenkt und die Blutzufuhr über die Vv. cavae gestoppt. Wurden schon viele Voroperationen durchgeführt, werden auch die Aa. femorales dargestellt, da diese ebenfalls zur Kanülierung verwendet werden können. Für die Explantation des nativen Herzens gibt es keine vorgeschriebene Vorgehensweise. Es hat sich jedoch durchgesetzt, die Gefäße knapp oberhalb der Klappenebene zu durchtrennen, um je nach Spenderorganggröße noch ausreichend Spielraum zu haben. Entlang der Crista terminales erfolgt die Eröffnung des rechten Atriums. Der Schnitt wird nun weitergeführt entlang des interatrialen Septums, über das Dach des linken Atriums bis hin zur Mitralklappenebene. Der rechte Vorhof wird weiter in Richtung Koronarsinus eröffnet, während das interatriale Septum über die Fossa ovalis hinweg inzidiert wird. Der Koronarsinus verbleibt im Präparat. Es erfolgt nun die komplette Organentnahme durch Absetzen des linken Ventrikels unterhalb der Mitralklappe. [20, 34]

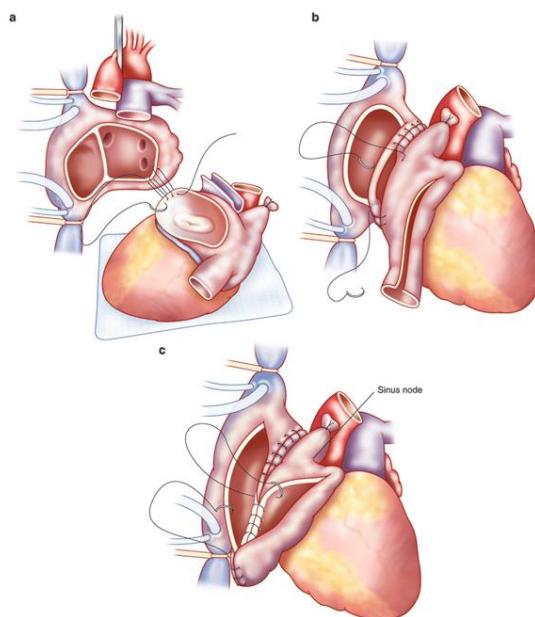


Abbildung 8: Schematische Darstellung der Operationsschritte bei einer Herztransplantation in batrialer Technik⁹

⁹ <https://www.netterimages.com/technique-of-orthotopic-biatrial-cardiac-transplantation-unlabeled-cardiology-hypertension-steve-moon-3285.html>. 29.07.2018.

In Abbildung 9 und Abbildung 10 sind jeweils intraoperative Bilder aus dem Operationssaal im Klinikum Großhadern abgebildet. Sie wurde beide während einer Herztransplantation in batrialer Technik aufgenommen. Abbildung 9 zeigt unter anderem noch die letzte Inspektion und Präparation des Spenderherzens.

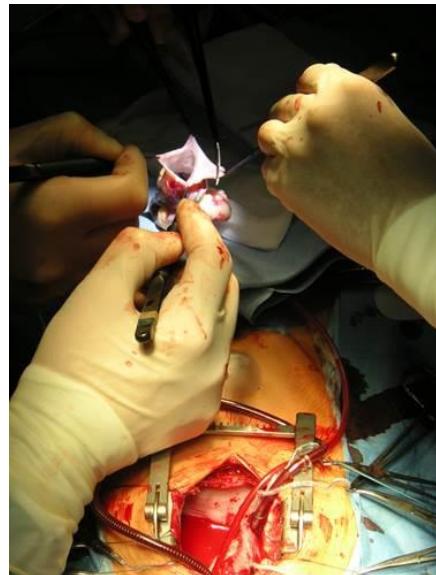


Abbildung 9: Intraoperative Aufnahme eines Operationssitus und Präparation des Spenderherzens¹⁰

Abbildung 10 zeigt den Operationssitus, nachdem das Spenderorgan bereits implantiert wurde.

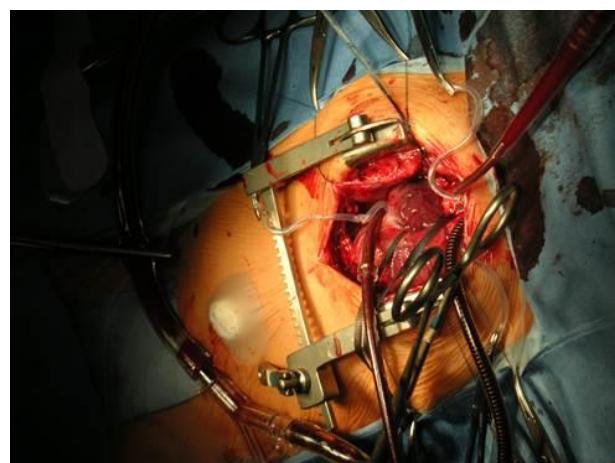


Abbildung 10: Intraoperativer Operationssitus¹¹

¹⁰ aus dem Archiv der herzchirurgischen Abteilung des Klinikums der Universität München (LMU Großhadern)

¹¹ aus dem Archiv der herzchirurgischen Abteilung des Klinikums der Universität München (LMU Großhadern)

Ist das Spenderherz wesentlich größer als das native Herz des Empfängers, kann eine Raffung der Vorhofhinterwände nötig werden. Die Implantation des Spenderherzens beginnt mit einer Anastomosierung durch eine einfach fortlaufende Naht zwischen den beiden linken Vorhöfen. Dabei ist es wichtig, dass sich die Region der linken V. pulmonalis nahe am linken Herzohr befindet. Analog dazu werden die beiden rechten Vorhöfe aneinandergenäht. Beide Nahtreihen begegnen sich in der Mitte des interatrialen Septums. Anschließend erfolgt vor abschließender Knotung die Entlüftung des rechtens Systems. Dafür wird kurzzeitig ein Blutstrom in der V. cava inferior toleriert. Abschließend erfolgt die End-zu-End Anastomose der A. pulmonalis und der Aorta, nachdem beide Gefäße entsprechend der Größe des Spenderorgans angepasst wurden. Nun muss auch das linke System entlüftet werden. Dafür löst man wieder die Drosselung der V. cava inferior. Zeitgleich wird die Drehzahl der Herz-Lungen-Maschine reduziert, und der Anästhesist bläht beide Lungenflügel. Zur endgültigen Entlüftung punktiert man die Herzspitze und bringt eine Entlüftungsnadel mit Verbindung zur Herz-Lungen-Maschine in der Aorta ascendens an. Die Körpertemperatur wird wieder angehoben, vor Freigabe der Koronarperfusion wird Methylprednisolon intravenös verabreicht. Die daraufhin folgende Reperfusionszeit sollte zirka ein Drittel der Bypasszeit betragen. Ist diese vorbei, kann die Dekanüllierung durchgeführt und Protamin als Antagonist zu Heparin gegeben werden. Außerdem werden temporäre Schrittmacherdrähte auf den rechten Vorhof und den rechten Ventrikel genäht. Drainagen werden sowohl in das Perikard als auch thorakal eingebracht. Mit Hilfe von Drahtcerclagen erfolgt der Thoraxverschluss. [9, 20, 36, 37]

Ist ein Abgehen von der Herz-Lungen-Maschine nicht ohne weiteres möglich und werden weiterhin hochdosiert Katecholamine benötigt, sollte frühzeitig über die Installation einer ECLS nachgedacht werden.

2.1.8.3. Bikavale Operationstechnik

1991 wurde eine neue Methode der Herztransplantation entwickelt [38]. Wichtig ist für diese Technik jedoch, dass das Spenderherz nicht zu klein ist und dass bei der Entnahme des Spenderherzens darauf geachtet wurde, die V.cava superior möglichst lang zu lassen. Die Eröffnung des Thorax und die Kanüllierung der Aorta erfolgen in analoger Weise zur batrialen Technik. Die V. cava superior wird direkt kanüliert, während die V. cava inferior weit distal auf Höhe des Zwerchfells kanüliert wird. Das Herz wird anschließend in typischer Weise entfernt, wobei im Gegensatz zur Explantation für eine batriale Transplantation der rechte

Vorhof nicht stehen gelassen wird. Dieser wird hier ebenfalls mit entfernt. Bei der Implantation des Spenderherzens erfolgt zunächst die Anastomosierung der Vv. pulmonales. Anschließend folgt die Verbindung der linken Vorhöfe. Über End-zu-End Anastomosen werden die Vv. cavae inferiores und die Vv. cavae superiores miteinander verbunden. Dabei wird die inferiore Anastomose zuerst genäht. Die Nähte der Aorta und der A. pulmonalis werden dann wieder in typischer Weise durchgeführt. Auch die Reperfusion, das Abgehen von der Herz-Lungen-Maschine und der Thoraxverschluss geschehen in analoger Weise zur bivatrialen Methode. [9, 20, 38-40]

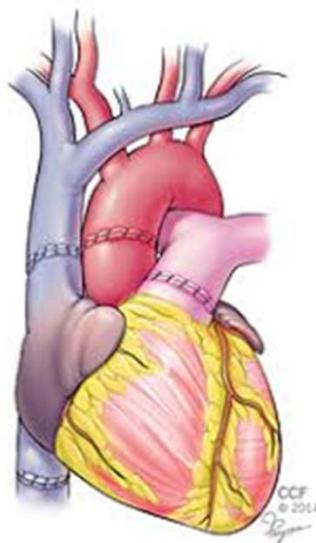


Abbildung 11: Schematische Darstellung nach einer Transplantation in bikavalaler Technik¹²

2.1.8.4. Transplantation nach vorheriger Fontan-Operation

Auch hier erfolgt zunächst der Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine. Dieser wird über die Aorta ascendens oder die A. femoralis, die V. cava inferior und die V. cava superior durchgeführt. Im Anschluss werden die Aorta ascendens quer geklemmt und das Herz explantiert. Eventuell kann es bei diesem Schritt zu Schwierigkeiten aufgrund Verwachsungen durch vorhergehende Operationen kommen. Zunächst werden die Verbindungen der Glenn-Anastomose und des Vorhofdaches von der Seite der A. pulmonalis gelöst. Die eventuell entstandenen Defekte können mit autologem Perikard ausgeglichen werden. Ist ein extrakardialer Tunnel vorhanden, muss auch dieser entfernt und die untere Hohlvene durchtrennt werden. Damit ist die Vorbereitung des Empfänger-Situs abgeschlossen. Die

¹² <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/17087-heart-transplant/surgery-procedure.15.07.2018>.

Implantation des Spenderherzens erfolgt nun nach der schon oben beschriebenen bikavalen Technik. [20, 41]

2.1.8.5. Transplantation bei hypoplastischem Linksherzsyndrom

Bei Säuglingen, die an einem hypoplastischen Linksherzsyndrom leiden, erfolgt der arterielle Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine über den Tricus pulmonalis, der über den Ductus arteriosus Botalli mit der Aorta descendens verbunden ist. Der venöse Anschluss wird im rechten Vorhof platziert. Bei der Explantation des nativen Herzens ist darauf zu achten, dass der Aortenbogen belassen wird, da dieser später die hypoplastische Aorta ascendens ersetzt. Darüber hinaus wird die kleine Kurvatur bis nach distal des Ductus arteriosus Botalli erweitert. Es erfolgt das Abkühlen des Säuglings, sodass in komplettem Kreislaufstillstand die Anastomosen in oben bereits beschriebener batrialen Weise genäht werden können. Aufgrund der verbesserten Norwood-Operationen ist diese Indikation als Grund für eine Herztransplantation zuletzt zurückgegangen. [20, 41]

2.1.9. Risiken und Komplikationen nach einer Herztransplantation

Mögliche Komplikationen können in intraoperative, bzw. in frühe und späte postoperative Komplikationen unterteilt werden.

Bereits beim Eröffnen des Thorax können Komplikationen auftreten. Ist das Kind zum Beispiel schon voroperiert sind Verwachsungen möglich. Je mehr Adhäsionen vorhanden sind, desto aufwendiger sind diese zu lösen. Dabei muss der Chirurg aufpassen, dass keine großen Blutgefäße oder Nerven beschädigt werden. Passiert dies trotzdem, kommt es zu Blutungen, die – je nach Größe des Gefäßes – ausgedehnt sein können, bzw. zu Ausfallerscheinungen in dem Gebiet, das der verletzte Nerv versorgt. Sind die Blutungen so stark ausgeprägt, dass diese nicht gestillt werden können, ist ein Exitus tabula möglich. Intraoperativ werden durch die Anästhesie zudem viele Medikamente verabreicht: zum einen die Anästhetika, zum anderen Medikamente, die den Kreislauf aufrechterhalten. Auf alle Medikamente kann das Kind potentiell allergisch reagieren. Da man am offenen Thorax operiert, kann es – auch wenn wie bei jeder Operation auf absolute Sterilität geachtet wird – zu einer Infektion kommen. [9]

Blutungen: Frühe postoperative Komplikationen stellen zum Beispiel Nahtinsuffizienzen und daraus resultierende Nachblutungen dar. Da an den großen Gefäßen des Körpers, wie der Aorta oder den Vv. Cavae, unter extremer Blutverdünnung – nötig auf Grund der Herz-Lungen-Maschine – operiert wird, treten auch allgemeine Nachblutungen leicht auf. Im besten Falle können diese durch die schon intraoperative Einlage von Drainagesystemen ausreichend versorgt werden. Sollte dies jedoch nicht reichen, kann eine Reoperation nötig werden. Vor allem durch den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine und der Operation an den großen Gefäßen kommt es intraoperativ zu Volumenverschiebungen. Daraus folgend entstehen Ergüsse, welche sich sowohl im Perikard als auch in der Pleura oder andernorts im Körper auftreten können. Sind die Perikard- oder Pleuraergüsse zwar behandlungsbedürftig, jedoch nicht akut, können diese abpunktiert werden. [9]

Herzrhythmusstörungen: Im besonderen Fall der Herztransplantation – unabhängig von der Methode – können unter anderem Herzrhythmusstörungen im frühen postoperativen Verlauf auftreten, da der Sinusknoten während der Operation geschädigt werden kann. Oft sistiert dieses Problem nach einigen Tagen oder Wochen. [42]

Arterielle Hypertonie: Da es im postoperativen Verlauf häufig zu hypertonen Phasen kommt, kann dies in Verbindung mit dem neuen, gut gesteigerten kardialen Output zum Auftreten von zerebralen Krampfanfällen führen. Auch ein hoher Spiegel der Immunsuppressiva kann dafür verantwortlich sein. Daneben können deswegen auch Kopfschmerzen und andere neurologische Symptome auftreten. [43]

Infektionen: Außerdem kann es postoperativ auch zu Infektionen kommen. Neben Infektionen der Wunde selbst, was Wundheilungsstörungen nach sich ziehen kann, können auch systemische Infektionen bis hin zu einer Sepsis vorkommen. Durch die immunsuppressiven Medikamente sind die Kinder anfälliger für Infektionen jeder Art, auch opportunistischer. CMV-, EBV-, Varizellen- oder Pilzinfektionen sind typische Komplikationen nach einer Transplantation im Kindesalter. Deshalb erfolgt direkt postoperativ eine topische Prophylaxe. Die CMV-Prophylaxe nach dem Standard des Klinikums Großhadern sieht bei in Tabelle 1 dargestellten Fällen eine direkt postoperativ verabreichte i.v. Gabe von CMV Hyperimmunglobulin (z.B. CytotectR) vor. Sobald eine Nahrungsaufnahme möglich ist, sollte die Umstellung auf eine orale Therapie erfolgen. Diese Prophylaxe sollte für drei Monate durchgeführt werden. Im Verlauf gilt es dann, eine Balance zwischen kompetenter Immunabwehr und Vermeidung einer Abstoßungsreaktion zu finden. [42]

Tabelle 1: CMV-Prophylaxe nach dem Standard des Klinikums der Universität München (LMU Großhadern)

CMV IgG Spender	CMV IgG Empfänger	CMV-Prophylaxe
+	+	Ja
+	-	Ja
-	+	Ja
-	-	Nein

Abstoßungsreaktionen: Diese können sowohl früh- als auch postoperativ vorkommen. Man unterscheidet hierbei zwischen humoralen und zellulären Abstoßungen. Akute humorale Reaktionen sind Antikörper vermittelt. Die HLA-Antikörper des Empfängers reagieren dabei mit den Endothelzellen des Transplantats und aktivieren damit das Komplementsystem. Innerhalb weniger Minuten können so ischämische Nekrosen am Spenderherz entstehen. Tritt eine solche Reaktion innerhalb von 24 Stunden nach der Transplantation auf, spricht man von einer hyperakuten Abstoßungsreaktion [10]. Fatal kann dies sein, wenn sich innerhalb kürzester Zeit eine Thrombose bildet. Oft kann dem Organ dann nur noch eine Immunadsorptionstherapie helfen [42]. Im Gegensatz dazu wird die zelluläre Abstoßungsreaktion vermittelt durch zytotoxische T-Lymphozyten. Die akute Form ist dabei gekennzeichnet durch die Nekrose von Parenchymzellen. Durch Aktivierung von natürlichen Killerzellen und Makrophagen kommt es zur Zytolyse. Um eine akute Abstoßungsreaktion zu diagnostizieren, sollten bei Symptomen wie Müdigkeit, verringelter Belastbarkeit und schnellerer Herzfrequenz Endomyokardbiopsien entnommen werden. International hat man sich zur Einteilung der Schweregrade auf die Stadieneinteilung der ISHLT, geltend seit 2004, geeinigt [44]. Diese ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Übersetzte Form der Histopathologischen Einteilung der akuten Abstoßung

Histopathologische Einteilung der zellulären Abstoßung nach Billingham (ISHLT-Klassifikation, 2004)	
Grad 1R, mild	Interstitielle und/ oder perivaskuläre Infiltrate mit bis zu 1 Fokus eines myozytären Schadens
Grad 2R, moderat	≥ 2 Infiltrate mit myozytärer Zerstörung
Grad 3R, schwer	Diffuse Infiltrate mit multifokaler myozytärer Zerstörung \pm Ödem \pm Hämorrhagie \pm Vaskulitis

Die Wahrscheinlichkeit, eine akute Abstoßungsreaktion zu erleiden, ist mit 0,66 pro Patient und Jahr eher gering geworden [42, 45]. Das größte Risiko einer akuten Abstoßung besteht in den ersten Monaten nach der Transplantation. Spätestens nach einem Jahr nimmt das Risiko

signifikant ab. Kommen akute Reaktionen nach einem Jahr vor, ist häufig die mangelnde Compliance, z.B. unregelmäßige Medikamenteneinnahme, der Grund. Vor allem Teenager sind davon gefährdet [42, 45]. Akute Abstoßungen können mit einer Hochdosis-Stoßtherapie mit Cortison behandelt werden. Dies sollte jedoch zügig geschehen, da sonst die Mortalität steigt [42, 46].

Transplantatvaskulopathie: Daneben gibt es zudem die chronische Form der Abstoßungsreaktion, im Falle einer Herztransplantation auch Transplantatvaskulopathie genannt. Sie ist gekennzeichnet durch eine diffuse subendotheliale Gefäßwandfibrose, die die Gefäße konzentrisch einengt. Studien haben gezeigt, dass etwa 10 % der Kinder zehn Jahre nach der Transplantation solche Veränderungen der Gefäße aufweisen. Ein Viertel von diesen Kindern verstirbt innerhalb von zwei Jahren nach Diagnosestellung daran. [47]

Operationstechnik-bedingte Komplikationen: Neben diesen eher allgemein gültigen frühen postoperativen Komplikationen kann es auch zu Komplikationen kommen, die sich aus der Operationsmethode ergeben. Da bei der bikavalen Technik das Spenderherz direkt mit den Vv. cavae des Empfängers vernäht wird, ist in diesem Bereich eine Stenosenbildung möglich [48, 49]. Liegt eine solche vor, kann diese endovaskulär durch einen Stent oder offen chirurgisch versorgt werden [50]. Bei batrialen Herztransplantationen kommt es wiederum aufgrund der veränderten Ventrikel- und Atriumgeometrie zu einem Verschieben der Herzklappenebene und daraus folgend zu Insuffizienz der Trikuspidalklappe. Vor allem bei einem Größenmismatch zwischen Spender und Empfänger ist die Gefahr, eine solche zu entwickeln, groß [36]. Eine prophylaktische Trikuspidalvalvuloplastie nach DeVega soll einen positiven Langzeitverlauf bewirken [51]. Ist der Patient trotzdem in seinem Alltag durch die Insuffizienz eingeschränkt, sollte erwogen werden, die Klappe zu ersetzen. [9, 52-56]

Peripher-neurologische Komplikationen: Durch die chirurgische Durchtrennung des vegetativen Nervensystems um das Herz kann es zu einer höheren Ruhefrequenz des Herzens nach der Transplantation kommen. Durch kardiovaskuläres Ausdauertraining kann jedoch eine gute Belastbarkeit erzielt werden. Neben dieser Sinustachykardie können jedoch auch bradykarde oder andere tachykarde Herzrhythmusstörungen auftreten. Ist dies der Fall, sollte immer an eine akute Abstoßung oder eine Transplantatvaskulopathie gedacht werden. Wurden diese beiden Ursachen ausgeschlossen, kann bei bradykarden Rhythmusstörungen die Anlage eines Herzschrittmachers indiziert sein. [57, 58]

„Post transplant lymphoproliferative disease“ (PTLD): Eine weitere Komplikation stellen mit einer Inzidenz von etwa 3,5 % die Lymphoproliferativen Erkrankungen nach Transplantationen („Post transplant lymphoproliferative disease“, PTLD) dar. Diese treten vor allem innerhalb der ersten beiden Jahre nach der Transplantation im Abdomen auf. Beim Auftreten von diesen frühen PTLD wird ein Zusammenhang mit einer EBV-Infektion diskutiert. Kinder und v.a. Säuglinge, die vor der Transplantation seronegativ waren, haben ein erhöhtes Risiko, eine lymphoproliferative Erkrankung zu entwickeln. Studien haben gezeigt, dass nur etwa 5 % der seropositiven Kinder eine frühe PTLD diagnostiziert bekommen. Bei den seronegativen sind es um ein Vielfaches mehr (23 % bei seropositivem Spender, 16% bei seronegativem Spender). PTLD, die erst im Langzeitverlauf auftreten, sind meist nicht mit einer EBV-Infektion assoziiert. [9, 59-62]

Solide Tumore: Neben den PTLD können auch solide Tumore vorkommen. Ihr Anteil ist aber wesentlich geringer als der der PTLD [63]. So besteht eine erhöhte Inzidenz zum Beispiel für Hauttumore oder Tumore der Nieren.

Nierenfunktionsstörungen: Durch die Gabe von nephrotoxischen immunsuppressiven Medikamenten, wie Tacrolimus oder Cyclosporin, kann es im Verlauf durch hohe Spitzenspiegel und die Exposition von Kalzineurin zu einer Schädigung der Nieren bis hin zur Dialysepflicht kommen. [64]

Endokrinologische Komplikationen: Stoffwechselstörungen treten vor allem als Nebenwirkung der Kortisontherapie und der Immunsuppressiva auf. Einige der Patienten entwickeln einen Diabetes mellitus, Ulzera oder Osteoporose. Hypercholesterin-, Hypertriglyceridämien und diabetischer Stoffwechsel treten vor allem im Langzeitverlauf nach Transplantationen auf. [42]

2.1.10. Postoperative Versorgung

Postoperativ wird das Kind bzw. der Säugling auf eine Kinderintensivstation verlegt. Dort wird mittels Monitoring die Herzfrequenz und Atemfrequenz dauerhaft überwacht. Auch Blutdruckmessungen erfolgen regelmäßig über einen arteriellen Zugang.

Über Blutgasanalysen wird der Säure-Basen-Haushalt kontrolliert. Zudem erfolgen zunächst stündlich, im Verlauf täglich Laborkontrollen, die bei unauffälligen Werten auch weiter gestreckt werden können. Neben einem Blutbild werden die Herzenzyme (Troponin T, CK-MB), die Leberwerte (GPT, GOT, γ -GT), die Elektrolyte (Natrium, Kalium, Calcium), die

Entzündungsparameter (CRP, IL-6, Procalcitonin), die Gerinnungsparameter (Quick, PTT) und die Nierenretentionsparameter (GFR, Kreatinin, Harnstoff) mit abgenommen. Außerdem wird bei jeder Blutentnahme auch der Spiegel des Immunsuppressivums überprüft. Dieser muss in einem gewissen Referenzbereich liegen, um eine Abstoßungsreaktion bestmöglich zu verhindern.

Daneben erfolgen auch regelmäßige apparative Untersuchungen. Mittels des Monitorings wird fortlaufend ein EKG mitgeschrieben. Damit wird der Herzrhythmus nach der Operation überwacht. Außerdem erfolgen zunächst täglich – bei Bedarf auch mehrmals am Tag – echokardiographische Untersuchungen, um die Funktion des neuen Herzens zu überprüfen. Zudem können so auch mögliche Komplikationen schnell sichtbar gemacht werden.

Mit Hilfe eines Blasenkatheters kann eine genaue Flüssigkeitsbilanz gezogen werden. Dies ist wichtig, um eine Volumenbelastung des rechten Herzen zu vermeiden, da eine Rechts Herzdekompensation zu einer lebensbedrohlichen Situation führen könnte.

Während der ersten Zeit auf der Intensivstation ist das Kind bzw. der Säugling weiterhin analgosediert. Hat sich der Zustand soweit stabilisiert, erfolgt die Ausleitung der Narkose und die Extubation. Sind weiterhin alle Werte stabil, kann eine Verlegung auf eine Überwachungsstation und später auf die Normalstation veranlasst werden.

Während des gesamten postoperativen Aufenthalts (Dauer zirka drei bis vier Wochen) finden physiotherapeutische Anwendungen statt. Zunächst handelt es sich dabei um vorsichtige Mobilisation und Atemgymnastik. Später soll die vollständige Mobilisation beübt werden. Auch eine psychologische Betreuung ist, sofern dies gewünscht wird, möglich.

Im Anschluss an den stationären Aufenthalt erfolgt eine Rehabilitation. Rehabilitationskliniken verfügen über Programme, die auf Patienten nach Herztransplantationen ausgelegt sind. Es handelt sich dabei sowohl um Einzel- als auch um Gruppentherapien. Die Kinder und deren Eltern lernen dort, mit ihrem neuen Alltag umzugehen. Sie erhalten u.a. Schulungen über ihre immunsuppressive Therapie. Zudem wird die Physiotherapie weiter fortgesetzt. Kardiovaskuläres Ausdauertraining kann nun begonnen werden. Auch in der Rehabilitation wird von ärztlicher Seite die Herzfunktion mittels Blutentnahmen, EKG und Echokardiographien weiter überprüft.

2.1.11. Nachsorge

Nach der Entlassung aus der Rehabilitation darf das Kind mit seinen Eltern nach Hause. Hier ist es vor allem im ersten Jahr nach der Transplantation wichtig, auf Hygiene zu achten. Zudem sollte das Kind an Orten, an denen infektiöse Menschen zu erwarten sind – in Arztpraxen oder Krankenhäusern –, aber beispielsweise auch in U-Bahnen einen Mundschutz tragen. Dies ist eine prophylaktische Maßnahme.

Das am Klinikum Großhadern geltende Schema der ab der Transplantation anstehenden Kontrolluntersuchungen wird im Folgenden dargestellt. In den ersten ein bis zwei Monaten nach der Transplantation sollten wöchentliche Blutabnahmen zur Kontrolle der Medikamentenspiegel erfolgen. Diese werden in der kinderkardiologischen Ambulanz durchgeführt. Im Verlauf werden diese Abstände in den Monaten drei bis fünf vergrößert auf zweiwöchentliche Termine. Diese können abwechselnd beim Kinderarzt und in der Klinik erfolgen. In den Monaten sechs bis zwölf werden die Abstände auf alle vier Wochen ausgeweitet, wobei spätestens alle drei Monate eine Kontrolle in der kinderkardiologischen Ambulanz stattfinden sollte. Ab einem Jahr ist eine Laborkontrolle bei konstanten Medikamentenspiegeln nur noch alle drei Monate nötig. In diesem Intervall sollte alle drei bis sechs Monate die Kontrolle durch die Klinik erfolgen.

Zudem sollten ebenfalls in regelmäßigen Abständen Kontrolluntersuchungen stattfinden. Idealerweise werden diese im Transplantationszentrum durchgeführt. Meist betragen die Abstände hier sechs Monate. Im ersten Jahr nach der Transplantation sind die Intervalle aber auch kürzer sein. Die Kontrolluntersuchungen umfassen ebenfalls eine Blutentnahme, eine Echokardiographie, ein EKG und eine körperliche Untersuchung. Dies alles ist nötig, um frühzeitig auf Komplikationen reagieren zu können. Im Abstand von zwei bis drei Jahren sollte zudem eine Herzkatheteruntersuchung oder ein anderes bildgebendes Verfahren durchgeführt werden. Damit können mögliche Transplantatvaskulopathien ebenfalls frühzeitig detektiert werden. Während einer Herzkatheter-Untersuchung können zudem Biopsien entnommen werden, die dann auf Abstoßungsprozesse hin untersucht werden können. Mittlerweile ist es jedoch in Großhadern zudem üblich, das Auftreten einer Transplantatvaskulopathie mittels optischer Kohärenz-Tomografien (OCT) zu screenen. Dabei handelt es sich um ein Verfahren, das auf Infrarotlicht basiert. Damit können intramurale und luminale Pathologien der Arterien frühzeitig dargestellt werden. Da einige der Immunsuppressiva nephrotoxisch sind, sollten auch die Nieren regelmäßig kontrolliert werden. Sollte sich eine Nierenschädigung zeigen, müsste die immunsuppressive Therapie umgestellt werden [42]. Zudem sollten zu den

Nachsorgerterminen die Abklärung kardiovaskulärer Risikofaktoren (z.B. Hyperlipidämie, Hypertonie) untersucht werden. Die genauen Abstände zwischen den einzelnen Untersuchungen und auch die Festlegung, welche Untersuchungen durchgeführt werden, sind zentrumspezifisch. Eine genaue Aufstellung der im Klinikum Großhadern durchgeführten Nachsorgeuntersuchungen ist in Tabelle 3 dargestellt.

Eine ebenfalls wichtige Komponente stellt zudem die psychosoziale Betreuung der Patienten dar, da gerade bei lebenslanger Medikamenteneinnahme das Problem der Non-Adhärenz eine wichtige Rolle spielt.

Tabelle 3: Nachsorge-Schema am Klinikum Großhadern

Untersuchung	Häufigkeit und Bemerkung
Retentionssparameter	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mindestens bei jeder Kontrolle in unserer Ambulanz ▪ bei Niereninsuffizienz mindestens alle 3 Monate ▪ mindestens alle 12 Monate auch Cystatin C
Sammelurin	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 x / Jahr ▪ am Besten im Rahmen des stationären Aufenthaltes zur Herzkatheterkontrolle ▪ Vorstellung in der Nephro wenn GFR < 70 ml/min/m² ▪ bei Hinweis auf Niereninsuffizienz Kontrolle des BK-Virus
Leberenzyme	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens bei jeder Kontrolle in unserer Ambulanz
Lebersyntheseparameter	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bei Hinweis auf Leberfunktionsstörung
CMV PCR	<ul style="list-style-type: none"> ▪ die ersten 6 Monate alle 4 Wochen ▪ nach mehr als 6 Monate nach HTX alle 3 Monate
EBV PCR	<ul style="list-style-type: none"> ▪ die ersten 6 Monate alle 4 Wochen ▪ nach mehr als 6 Monaten nach HTX alle 3 Monate
Impftiter	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kontrolle nach Impfungen bzw. vor notwendigen Auffrischungsimpfungen
HLA-AK	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Die ersten drei Monate nach HTX alle 4 Wochen ▪ Dann alle 3 Monate und ab 6 Monate nach HTX alle 6 Monate Kontrolle ▪ Bei neu auffälligen Befunden ohne Hinweis auf Abstoßung zunächst monatliche Kontrolle
Iso-Agglutinine (bei Z.n. AB0-ink. HTX)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tag 1-7: täglich ▪ Die ersten 2 Monate nach AB0-ink. HTX wöchentlich ▪ 3 – 6 Monate nach AB0-ink. HTX monatlich ▪ 7 – 24 Monate nach AB0-ink. HTX alle 3 Monate ▪ > 24 Monate nach AB0-ink. HTX jährlich
Lipidprofil	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alle 3 – 6 Monate
Nüchtern Blutzucker	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei jeder Kontrolle in der kinderkardiologischen Ambulanz ▪ Mindestens alle 6 Monate
LZ-RR	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jährlich ▪ Ziel: < 90. Perzentile ▪ Nach Änderung der Medikation Kontrolle nach 6 Wochen
LZ-EKG	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jährlich
Ergometrie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei Koronarveränderungen jährlich
Messung der Intima-Media-Dicke	<ul style="list-style-type: none"> ▪ einmal jährlich
Kontrolle der Endothelfunktion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ einmal jährlich (soweit verfügbar)

2.2. Statistik und Methoden

2.2.1. Patientenkollektiv

Als Grundlage für diese retrograde Single-Center Datenanalyse stand ein Patientenkollektiv von insgesamt 114 Patienten zur Verfügung. Alle Patienten waren unter achtzehn Jahre, als sie sich im Klinikum der Universität München (Klinikum Großhadern) einer Herztransplantation unterzogen. Im Folgenden werden alle Patienten unabhängig ihres Geschlechtes in der maskulinen Form geführt. Die Stammdaten aller Patienten sind tabellarisch dem Anhang zu entnehmen.

2.2.2. Parameter

Für die retrospektive Datenanalyse wurden Parameter erhoben, die sich in prä-, intra- und postoperativ unterteilen lassen. Zu den präoperativen Faktoren zählen verschiedene Daten der Organspender und Empfänger. Epidemiologische Parameter wie Größe, Gewicht, Alter und Geschlecht wurden sowohl für Spender als auch für Empfänger erhoben. Auch die Blutgruppen wurden analysiert. Darüber hinaus flossen auch die Wartezeit, der CMV- und EBV-Status vor der Transplantation, kardiale Voroperationen und, falls vorhanden, die Art eines mechanischen Unterstützungssystems der Organempfänger mit in die Datensammlung ein. Bei den Organspendern war zudem die Todesursache ein weiterer zu analysierender Faktor. Intraoperativ erhobene Parameter sind die Operationstechnik, die Ischämiezeit, die Aortenabklemmzeit, die Bypasszeit, die Reperfusionszeit, die Zeit des Kreislaufstillstands, die minimale Temperatur während der Operation und die Kardioplegie-Lösung. Postoperativ wurde die Beatmungszeit, die Liegedauer auf der Intensivstation und frühe postoperative Komplikationen als Parameter erhoben. Dazu zählen akute postoperative Blutungen, temporäre allerdings behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen (behandelt durch Kardioversion, medikamentös), akutes Graftversagen, Multiorganversagen, Infektionen (laborchemisch, radiologisch oder klinisch nachgewiesen), temporäre zerebrale Komplikationen (Krampfanfälle), Perikardergüsse, Paresen des Diaphragmas, interventionsbedürftige Stenosen der V. cava und akute Abstoßungen. Des Weiteren wurde die Überlebenszeit bzw. die Todesursache nach der Transplantation analysiert. Auch mögliche späte Komplikationen wie Transplantatvaskulopathien und das Auftreten von Lymphoproliferativen Erkrankungen nach Transplantationen (im Folgenden: PTLD) wurden bei der Datenerhebung berücksichtigt. Ebenfalls aufgenommen wurden Implantationen von Herzschrittmachern, Re-Transplantationen und andere Reoperationen. Eine weitere analysierte Komplikation ist die

Trikuspidalklappeninsuffizienz. Hierfür wurde aus Echokardiografie-Berichten die Schweregrade I (leicht) – IV (höchstgradig) analysiert.

2.2.3. Statistik

Für die Datensammlung wurde das Programm Microsoft Excel 2010 verwendet. Die Analyse der Daten erfolgte mit dem Programm SPSS Statistics 24 der Firma IBM.

Als statischer Test zum Vergleich der Häufigkeiten wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Dabei werden zwei kategoriale Variablen in einer Kreuztabelle gegenübergestellt. Allerdings gibt dieser Test lediglich einen Unterschied an, nicht jedoch die Richtung. Voraussetzung für die Gültigkeit ist, dass die erwartete Häufigkeit jeder Zelle größer als fünf sein muss. Konnte diese Bedingung während der Datenanalyse nicht erfüllt werden, wurde der Fisher-Exakt-Test angewandt. Dieser stellt im Gegensatz zum Chi-Quadrat-Test keine Voraussetzung an den Stichprobenumfang.

Für die Analyse der Überlebenszeiten wurden Kaplan-Meier-Kurven verwendet. Wurden die Überlebenszeit zwischen zwei Gruppen verglichen, fand der Log-Rank-Test Anwendung. Für alle Tests wurde eine zweiseitige Signifikanzprüfung durchgeführt, wobei ein p -Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen wurde. [65]

Die metrischen Variablen werden als Mittelwerte und Mediane dargestellt, während die Streumaße als Standardabweichungen angegeben werden. Für den Vergleich der Mittelwerte zwischen verschiedenen Gruppen wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt.

Generell wird im Folgenden „n“ als die Anzahl der Datensätze bezeichnet.

Da alle im folgenden Kapitel beschriebenen Tests innerhalb eines Patientenkollektivs durchgeführt wurden, ist zu beachten, dass eine Alpha-Fehler Kumulierung aufgetreten sein kann.

Details und weitere mathematische Grundlagen zu den in dieser Arbeit verwendeten statistischen Methoden können mit Hilfe des Buchs „Basiswissen Medizinische Statistik“ nachvollzogen werden. [66]

3. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Single-Center Studie aufgeführt.

3.1. Transplantationszahlen

Im Zeitraum zwischen Oktober 1988 und Dezember 2015 wurden am Klinikum der Universität München (LMU Klinikum Großhadern) insgesamt 114 Säuglinge und Kinder herztransplantiert. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Transplantation jünger als 18 Jahre. Das Follow-Up liegt bei $8,9 \pm 6,4$ Jahren. Die Verteilung über die Jahre 1988 bis 2015 ist in Abbildung 12 dargestellt.

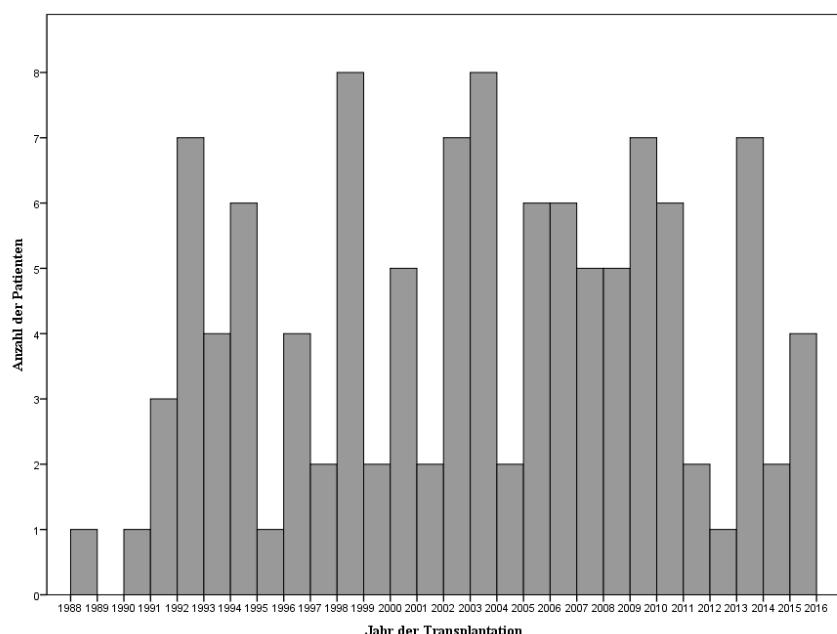


Abbildung 12: Anzahl der Herztransplantationen am Klinikum der Universität München (LMU Klinikum Großhadern) im Zeitraum 1988 bis 2015

In den Jahren 1998 und 2003 fanden mit je acht Transplantationen die meisten Eingriffe pro Jahr statt. Ein eindeutiger Trend in den Transplantationszahlen am Klinikum Großhadern ist dabei allerdings nicht zu erkennen.

Unterteilt man das Patientenkollektiv hinsichtlich der Dekade der Transplantation so fanden am Klinikum Großhadern die meisten Transplantationen zwischen 2000 und 2009 statt. Bei einer Aufteilung der Jahrgänge in zwei Hälften erkennt man, dass zwischen den Jahren 2002 und 2015 mehr transplantiert wurde als zwischen 1988 und 2001. Die genauen Transplantationszahlen sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4: Eigene Darstellung der Anzahl an Herztransplantationen im Säuglings- und Kindesalter am Klinikum Großhadern

Ära	Absolute Anzahl	Prozentualer Anteil
1988 – 1989	1	0,9 %
1990 – 1999	38	33,3 %
2000 – 2009	53	46,5 %
2010 – 2015	22	19,3 %
1988 – 2001	46	40,4 %
2002 – 2015	68	59,6 %

In Abbildung 13 sind die zugehörigen Histogramme der einzelnen Aufteilungen in Jahrzehnte bzw. Dekaden dargestellt. Die Einteilung erfolgte zur zeitlichen Vergleichbarkeit.

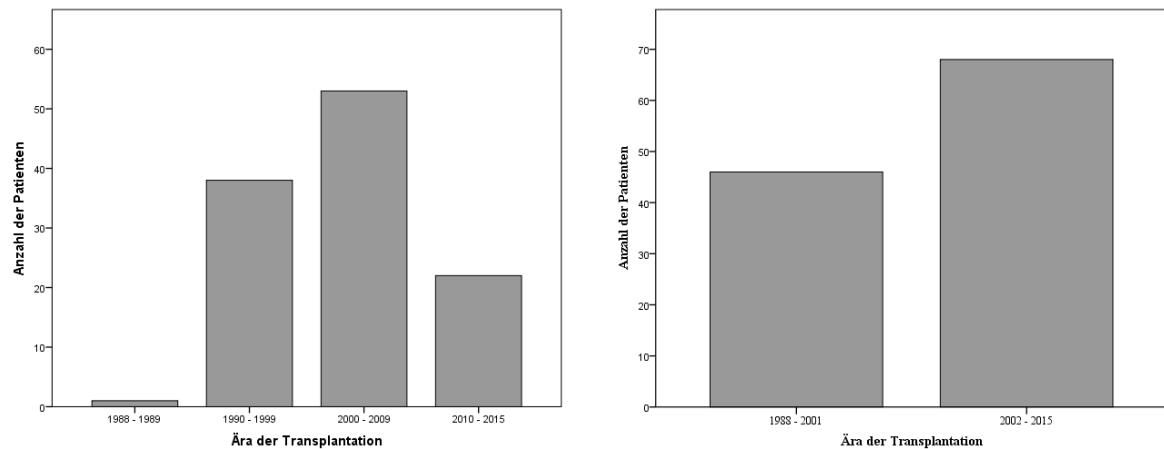


Abbildung 13: Anzahl an Herztransplantationen im Säuglings- und Kindesalter; links: Aufteilung nach Dekaden, rechts: Aufteilung des Beobachtungszeitraums (je 13 Jahre)

3.2. Präoperative Ergebnisse

Im Folgenden wird auf die präoperativen Daten von Organspendern und Empfängern Bezug genommen.

3.2.1. Organspender

Die folgenden Daten der Organspender wurden aus den von Eurotransplant übermittelten Akten entnommen.

3.2.1.1. Geschlecht der Organspender

Unter den Organspendern befinden sich 64 männliche und 49 weibliche Patienten. Das entspricht einer prozentualen Verteilung von 56,1 % zu 43,0 %. Bei einem Spender konnte das Geschlecht nicht eruiert werden (0,9 %). Der Datensatz ist dieses Merkmal betreffend also zu 99,1 % (n = 113) vollständig.

3.2.1.2. Alter der Organspender

Die Altersverteilung der Organspender verhält sich wie in Abbildung 14 dargestellt.

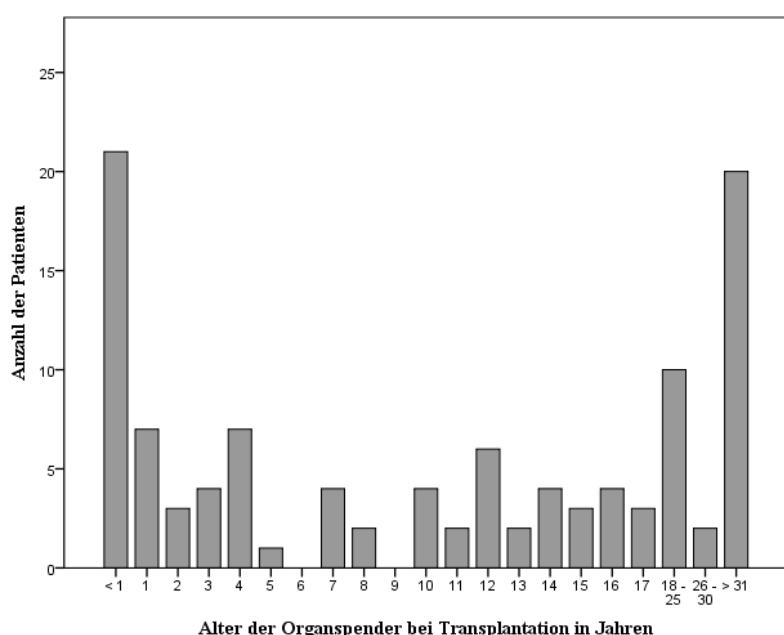


Abbildung 14: Altersverteilung der Organspender

Es ergibt sich dabei ein medianes Alter von 12,3 Jahren (Min.: 1 Tag, Max.: 57 Jahre) bzw. ein mittleres Alter von $15,3 \pm 15,3$ Jahren bei Entnahme der Organe. Den größten Anteil an Spendern haben die Altersgruppen der unter Einjährigen und die der über 31-jährigen. Da von sechs Patienten kein Alter zu ermitteln war, wurden nur 108 Datensätze (94,7 %) ausgewertet.

3.2.1.3. Todesursachen der Organspender

Ein Großteil der Spender verstarb aufgrund traumatischer Ereignisse. Dabei war die häufigste Todesursache das Schädel-Hirn-Trauma. Die zweithäufigste Todesursache waren intrakranielle Blutungen, gefolgt von Polytraumata, Hypoxämie, andere Hirnschädigungen und Infektionen, wie zum Beispiel die Meningitis oder Pneumonien. Als seltenste Ursache wurde der plötzliche Kindstod dokumentiert. Unter „andere Todesursachen“ werden aufgrund geringer Fallzahlen Tod durch Erstechen, Tod durch Schuss, Tod durch Sturz, aber auch Suizide oder das Auftreten eines Hydrozephalus zusammengefasst. Bei vier Organspendern konnte die Todesursache nicht herausgefunden werden, weswegen diese unter der Kategorie „unbekannt“ geführt werden. Die Datenvollständigkeit beträgt demnach 96,5 %. In Abbildung 15 ist die Verteilung des Patientenkollektivs nochmals als Histogramm aufgetragen. Die genaue Darstellung der Zahlen kann Tabelle 5 entnommen werden.

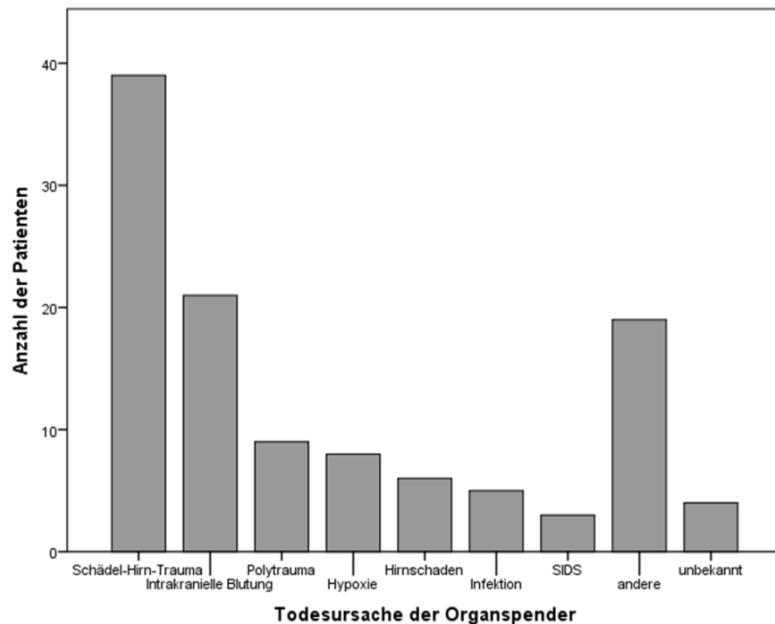


Abbildung 15: Todesursache der Organspender

Tabelle 5: Übersicht über die Todesursachen der Organspender in eigener Darstellung

Todesursache	Absolute Anzahl	Prozentualer Anteil
Schädel-Hirn-Trauma	39	34,2 %
Intrakranielle Blutung	21	18,4 %
Polytrauma	9	7,9 %
Hypoxie	8	7,0 %
Andere Hirnschäden	6	5,3 %
Infektion	5	4,4 %
Plötzlicher Kindstod (SIDS)	3	2,6 %
andere	19	16,7 %
unbekannt*	4	3,5 %

* unbekannt aufgrund fehlender Dokumentation

3.2.1.4. CMV-Serologie der Organspender

Die Analyse der CMV-Serologie der Organspender ergibt, dass je 49,1 % der Organspender ($n = 56$) bei ihrem Tod einen positiven bzw. negativen Befund hatten (siehe Abbildung 16). Bei 1,8 % ($n = 2$) der Spender ist das Ergebnis des Befundes nicht bekannt, sodass keine Aussage dazu getroffen werden kann.

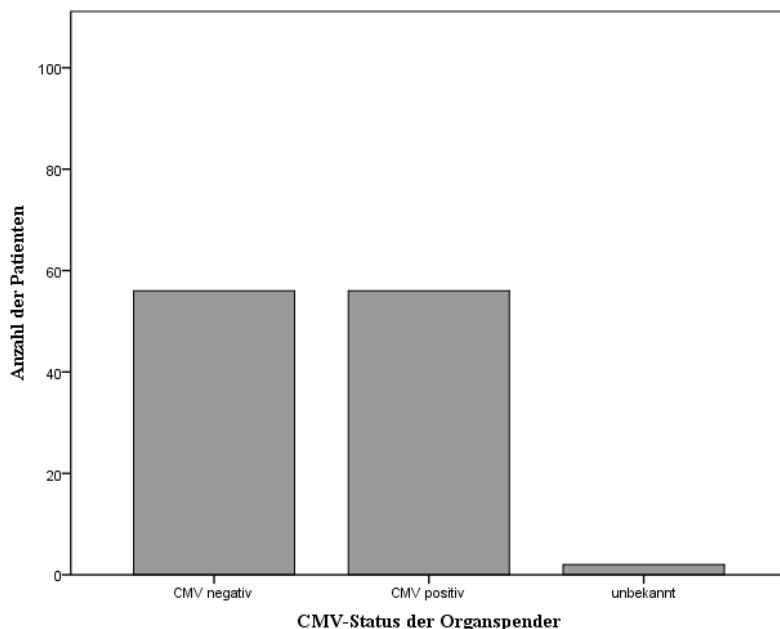


Abbildung 16: Befund der CMV-Serologie zum Zeitpunkt des Todes bei den Organspendern

3.2.2. Organempfänger

Die Organempfänger werden im Folgenden hinsichtlich Geschlecht, Alter, Blutgruppe, Indikation, Voroperation, Wartezeit und präoperativer Virus-Serologie analysiert. Die Daten hierfür wurden aus den Anträgen zur Listung sowie den Krankenakten entnommen.

3.2.2.1. Geschlecht der Organempfänger

Bei den 114 Säuglingen, Kindern und Jugendlichen handelt es sich bei 56,1 % um männliche (n = 64) und bei 43,9 % um weibliche Patienten (n = 50).

3.2.2.2. Alter der Organempfänger

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Transplantation liegt bei 9,0 Jahren (Min.: 42 Tage, Max. 17 Jahre), das mittlere Alter bei $8,4 \pm 6,4$ Jahren.

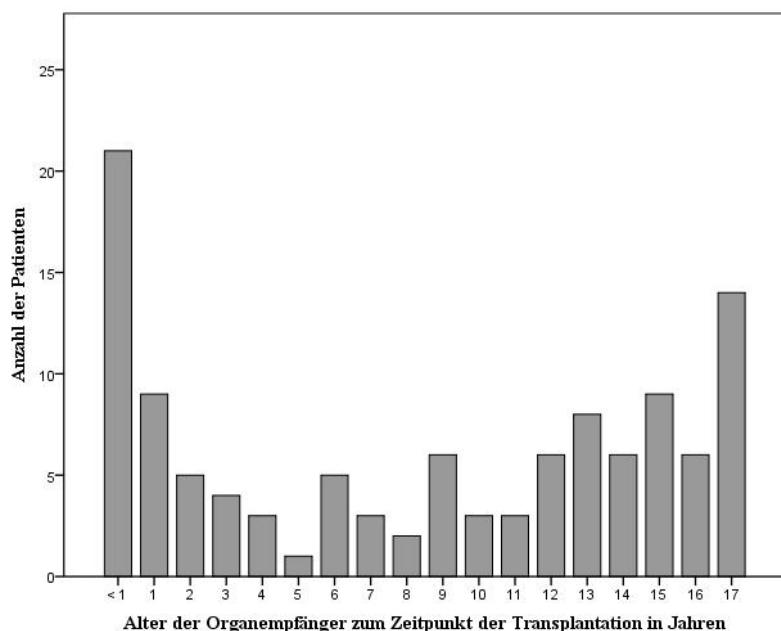


Abbildung 17: Alter der Organempfänger bei Transplantation

Die Altersverteilung ist in Abbildung 17 dargestellt. Dabei ist die Gruppe der Kinder unter einem Jahr am größten. Insgesamt befinden sich darin 21 Kinder, was einem prozentualen Anteil von 18,4 % entspricht. 14 Jugendliche (12,3 %) – und damit die zweitgrößte Alters-

klasse – umfasst die Gruppe der 17-Jährigen, gefolgt von den 9- und 15-Jährigen mit jeweils neun Kindern (7,9 %).

In den folgenden Analysen werden die Organempfänger häufig in Altersgruppen eingeteilt. Dabei wurden alle Säuglinge, die zum Zeitpunkt der Transplantation jünger als drei Monate waren, in die Gruppe „< 3 Monate“ eingeschlossen. Patienten, die älter als 3 Monate aber jünger als ein Jahr waren, sind in die Gruppe „< 1 Jahr“ eingruppiert worden. Die Altersgruppen „< 3 Jahre“ und „> 6 Jahre“ definieren sich aus Kindern mit einem Alter von 1,0 bis 2,9 bzw. 3,0 bis 5,9 Jahre. Schulkinder zwischen 6,0 und 12,9 Jahre, bzw. Teenager zwischen 13,0 und 17,9 Jahre, wurden in die Altersgruppen „< 13 Jahre“ und „< 18 Jahre“ eingeschlossen. Die letztgenannte Gruppe hat dabei mengenmäßig mit 36,8 % (n = 42) den größten Anteil. Die restlichen Patienten verteilen sich wie in Abbildung 18 und Tabelle 6 dargestellt.

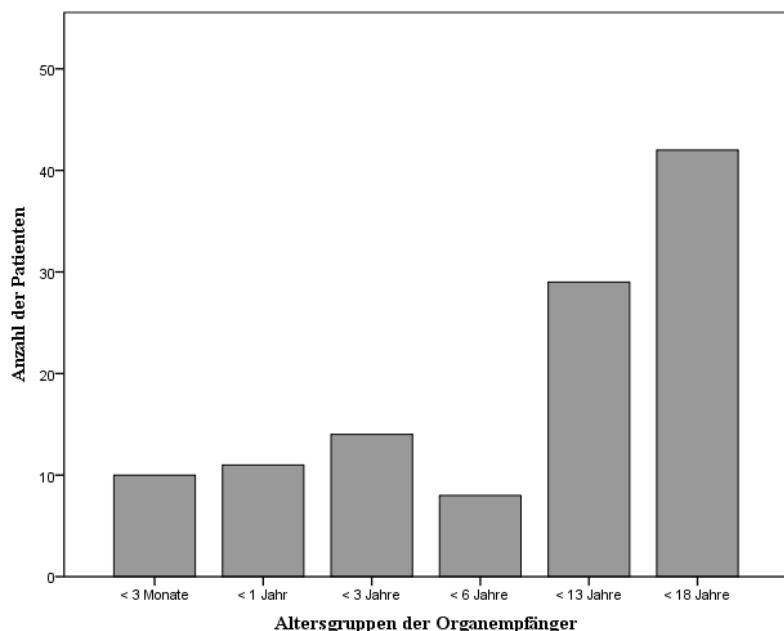


Abbildung 18: Altersgruppen der Organempfänger

Tabelle 6: Eigene Darstellung der Verteilung des Patientenkollektivs auf die verschiedenen Altersklassen

Altersgruppe	Absolute Anzahl	Prozentualer Anteil
< 3 Monate	10	8,8 %
< 1 Jahr	11	9,6 %
< 3 Jahre	14	12,3 %
< 6 Jahre	8	7,0 %
< 13 Jahre	29	25,4 %
< 18 Jahre	42	36,8 %

3.2.2.3. Blutgruppe der Organempfänger

Unter den Organempfängern ist die Blutgruppe A + mit 43,0 % am häufigsten vertreten, gefolgt von den Blutgruppen 0 + mit 29,8 % und B + mit 10,5 %. Die exakten Zahlen und die Verteilung auf die Blutgruppen A -, B -, 0 – und AB + können Tabelle 7 entnommen werden. Blutgruppe AB – war im Patientenkollektiv nicht vertreten und wird deswegen nicht mit aufgeführt. Bei einem Patienten konnte aufgrund der langen Zeitdauer und der Tatsache, dass der Patient bereits verstorben ist, keine Blutgruppe herausgefunden werden. Demnach ist die Vollständigkeit der Daten zu 99,1 % gegeben. Abbildung 19 zeigt die Verteilung der Blutgruppen unter den Organempfängern.

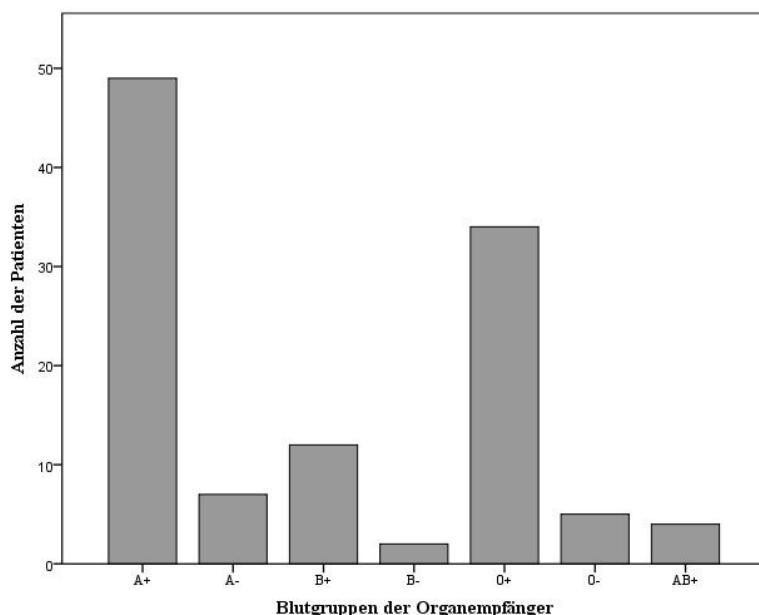


Abbildung 19: Blutgruppen der Organempfänger

Tabelle 7: Übersicht über die Blutgruppen der Organempfänger

Blutgruppe	Absolute Anzahl	Prozentualer Anteil
A +	49	43,0 %
A -	7	6,1 %
B +	12	10,5 %
B -	2	1,8 %
0 +	34	29,8 %
0 -	5	4,4 %
AB +	4	3,5 %
Unbekannt*	1	0,8 %

* unbekannt aufgrund der langen Zeitdauer, der Digitalisierung und dem Tod des Patienten

3.2.2.4. Indikation zur Herztransplantation

Mit 61,4 % (n = 70) stellt die dilatative Kardiomyopathie die häufigste Indikationsstellung für eine Herztransplantation bei Säuglingen und Kindern im Klinikum Großhadern dar. Am zweithäufigsten wurden mit 17,5 % (n = 20) Säuglinge, bzw. Kinder herztransplantiert, die an einem Hypoplastischen Linksherzsyndrom litten, gefolgt von der restriktiven Kardiomyopathie mit 3,6 % (n = 4). Andere Krankheitsbilder wie die toxische, ischämische oder die hypertrophe Kardiomyopathie, die Non-Compaction-Myopathie, die Transposition der großen Gefäße, das Carvajal-Syndrom, das Kawasaki-Syndrom, das Bland-White-Garland-Syndrom, die rechtsventrikuläre Dysplasie, ein totaler AV-Kanal oder eine Myokarditis sind mit eher kleinen Fallzahlen vertreten. Abbildung 20 zeigt die Verteilung der einzelnen Indikationsstellungen. Fasst man alle Kardiomyopathien zusammen, so beträgt deren Anteil allein 71,9 %.

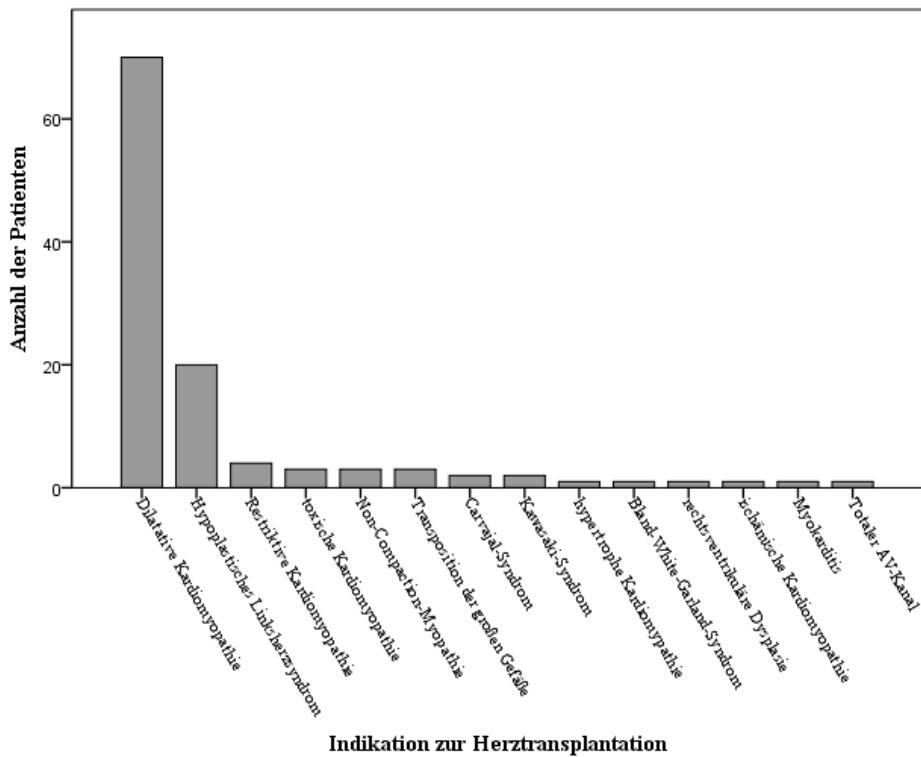


Abbildung 20: Indikation zur Herztransplantation am Klinikum Großhadern

Unterteilt man die in Abbildung 20 dargestellten Indikationen in erworbene und kongenitale Ursachen, ergibt sich eine prozentuale Verteilung von 72,8 % (n = 83) zu 27,2 % (n = 31).

3.2.2.5. Kardiale Voroperation der Organempfänger

Vor allem Säuglinge und Kinder, bei denen die Indikation zur Herztransplantation aufgrund einer kongenitalen Erkrankung gestellt wurde, mussten sich häufig schon vor der Transplantation einer kardialen Operation unterziehen. Unter einer kardialen Operation werden im Rahmen dieser Promotion sowohl korrigierende Eingriffe bei angeborenen Herzfehlern als auch Implantationen von mechanischen Unterstützungssystemen zusammengefasst. Der prozentuale Anteil derer beträgt 40,4 % (n = 46). Bei 58,8 % (n = 67) erfolgte vor der Herztransplantation keine weitere kardiale Operation. In 0,8 % der Fälle konnte aufgrund der fehlenden Datenlage keine Aussage bezüglich einer Voroperation getroffen werden.

Insgesamt wurden bei 21,1 % (n = 24) aller Organempfänger ein kardiales Unterstützungs- system zur Überbrückung bis zur Herztransplantation implantiert. In insgesamt 2,6 % der Fälle kam eine ECLS zum Einsatz (n = 3). Am häufigsten implantiert wurden jedoch bei 7,9 % (n = 9) linksventrikuläre Unterstützungssysteme, gefolgt von biventrikulären Systemen

mit 6,1 % (n = 7). Die restlichen 4,5% verteilen sich auf Kombinationen der genannten Assist Devices. Ein Überblick über den präoperativen Einsatz von mechanischen Kreislaufunterstützungssystemen am Klinikum Großhadern ist in Abbildung 21 zu sehen.

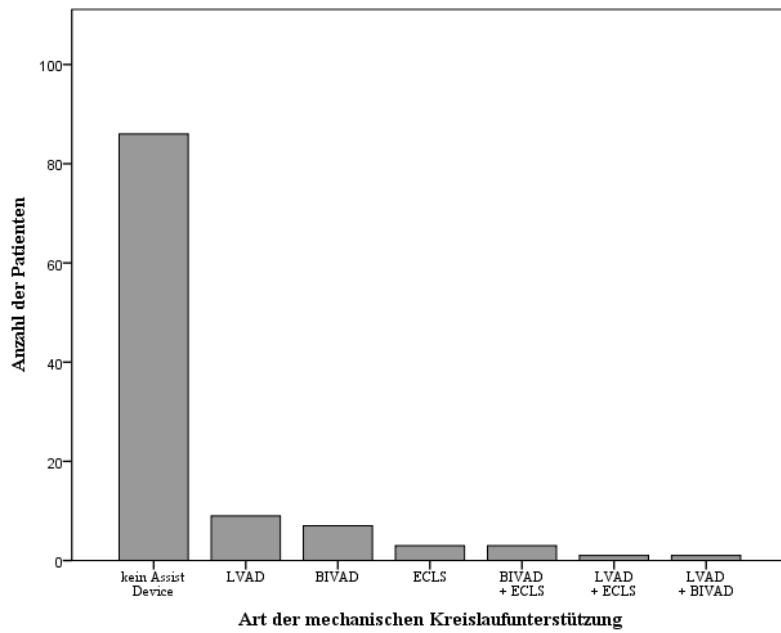


Abbildung 21: Übersicht über den Einsatz von mechanischen Kreislaufunterstützungssystemen vor einer Herztransplantation am Klinikum Großhadern

3.2.2.6. Wartezeit zwischen dem Datum der Listung und der Herztransplantation

Die mittlere Wartezeit über das gesamte Patientenkollektiv des Klinikums Großhadern liegt bei $81,4 \pm 133,2$ Tagen. Minimum und Maximum liegen bei 0 Tagen bzw. 1132 Tagen. Dabei war die Wartezeit bei 41,3 % (n = 45) kürzer als ein Monat. Bei 34,9 % (n = 38) lag die Zeit, in der die Patienten auf ein Organ gewartet haben, zwischen einem Monat und drei Monaten. Drei bis sechs Monate mussten 14,7 % (n = 16) Patienten und sechs Monate bis ein Jahr 5,5 % (n = 6) warten. Bei 3,7 % (n = 4) lag die Wartezeit bei über einem Jahr.

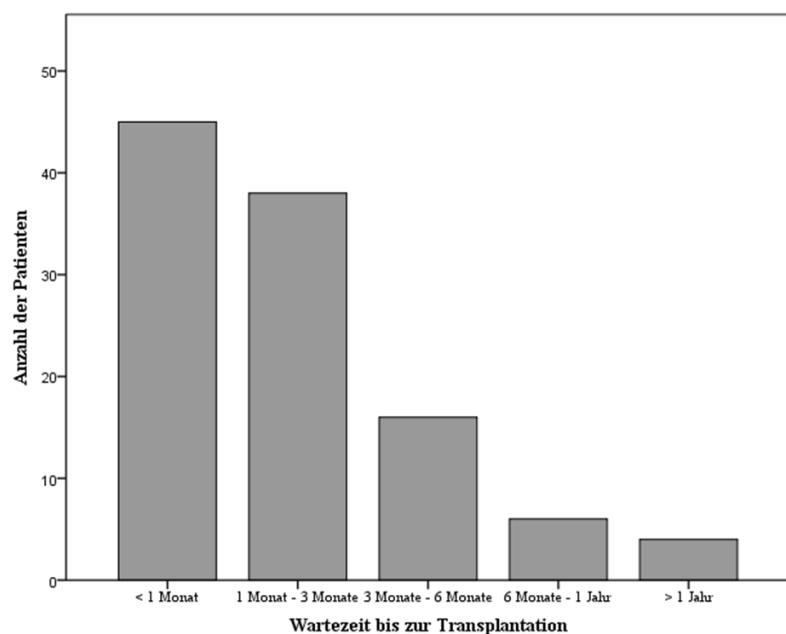


Abbildung 22: Wartezeit der Patienten bis zur Herztransplantation

Empfänger mit der Blutgruppe A – haben eine durchschnittliche Wartezeit von 252,6 Tagen. Die maximale Wartezeit beträgt innerhalb dieser Gruppe sogar 1132 Tage, was gleichzeitig die längste Wartezeit innerhalb des Kollektivs darstellt. Die Universalempfänger der Blutgruppe AB + hatten sowohl im Durchschnitt (25,8 Tage) als auch im Maximum die kürzeste Wartezeit (68 Tage). Alle Wartezeiten, aufgeteilt in die unterschiedlichen Blutgruppen, sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Übersicht über die Wartezeit zwischen dem Datum der Listung und der Herztransplantation dargestellt für die verschiedenen Blutgruppen der Organempfänger in eigener Darstellung

Blutgruppe	Anzahl	Wartezeit in Tagen	
		Mittelwert	Standardabweichung
A +	47	60,85	79,712
A -	7	252,57	408,764
B +	12	37,58	32,920
B -	2	56,00	48,083
0 +	33	99,67	100,775
0 -	4	72,50	48,225
AB +	4	25,75	29,387

Unter der Annahme eines 95 %-Signifikanzniveaus ist der Unterschied zwischen den Gruppen mit $p = 0,014$ als signifikant anzusehen.

3.2.2.7. Präoperative Virus-Serologie der Organempfänger

Vor der Transplantation wurde bei 74,6 % (n = 85) aller Patienten ein negativer Befund der CMV-Serologie dokumentiert. Bei 16,7 % (n = 19) war der Befund positiv und bei 8,8 % (n = 10) konnte das Ergebnis nicht ermittelt werden.

Die Auswertung der Befunde zur präoperativen EBV-Serologie ergibt folgendes Ergebnis: Positiv waren 25,4 % (n = 29) der Patienten, negativ 61,4 % (n = 70). Der Anteil der unbekannten Testergebnisse liegt bei 13,2 % (n = 15). Sowohl der CMV-Status als auch der EBV-Status sind in Abbildung 23 dargestellt.

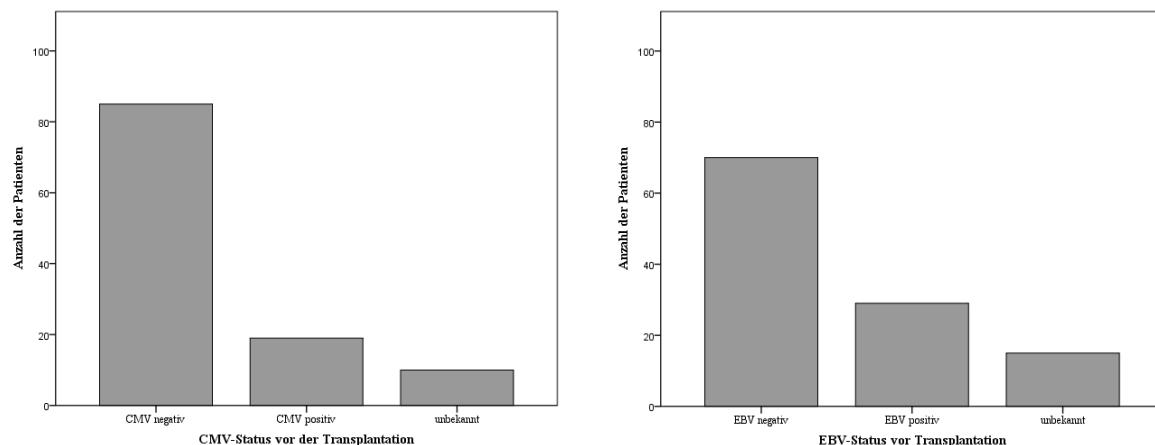


Abbildung 23: Befund der präoperativen Virus-Serologie: CMV (links) und EBV (rechts)

3.2.3. Vergleich zwischen Organempfängern und Organspendern

3.2.3.1. Vergleich der Geschlechter von Organempfängern und Organspendern

Vergleicht man die registrierten Organspender nun mit den Patienten des Klinikums Großhadern, so erhielten 31,6 % (n = 36) der männlichen Empfänger auch ein männliches Spenderherz. Eine gleichgeschlechtlich weibliche Organübertragung fand in 18,4 % (n = 21) der Fälle statt. In jeweils 24,6 % (n = 28) der Transplantationen wurde einem männlichen Patienten ein weibliches Spenderorgan implantiert bzw. einer Patientin ein männliches Herz. Bei einem Spender ist das Geschlecht nicht ermittelbar gewesen, weswegen ein Vergleich mit dem Empfänger nicht möglich ist. Die Vollständigkeit der Daten beträgt demnach 99,1 %. Die genaue Verteilung ist in Abbildung 24 nochmals aufgeführt.

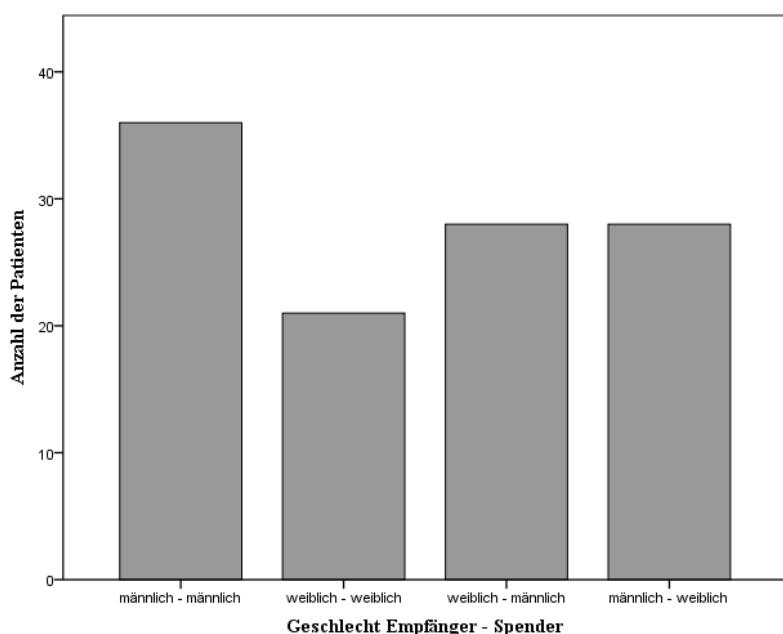


Abbildung 24: Verteilung der Geschlechter zwischen Empfängern und Spendern

3.2.3.2. Vergleich der Größe zwischen Organempfänger und Organspender

Im Durchschnitt waren die Organspender $7,6 \pm 15,2$ cm größer als die Empfänger. Prozentual ergibt dies einen Unterschied von $9,3 \pm 17,4$ %. Der kleinste Organspender war dabei 34 cm (31 %) kleiner als der Empfänger, der größte Organspender 50 cm (63 %) größer.

Einen Überblick über die Größenunterschiede zwischen Organspendern und -empfängern gibt Abbildung 25. Man erkennt daran, dass die meisten Spender gleich groß wie die Empfänger bzw. höchstens 50 % größer waren. Der prozentuale Anteil dieser Gruppe entspricht 62,3 % ($n = 71$). Bis maximal 50 % kleiner waren insgesamt 35 Organspender bzw. 30,7 %. Bei fünf Paaren (4,4 %) war entweder die Größe des Spenders oder die des Empfängers nicht bekannt, sodass keine vergleichende Aussage getroffen werden kann.

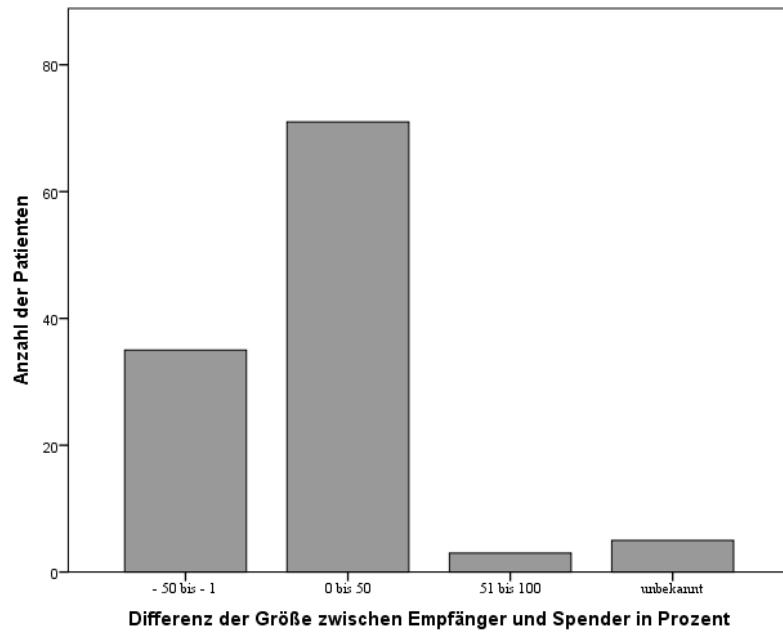


Abbildung 25: Differenz der Größe zwischen Organempfängern und Organspendern

3.2.3.3. Vergleich des Gewichts zwischen Organempfängern und Organspendern

Das Gewicht betreffend, sind die Organspender im Mittel $8,6 \pm 11,7$ kg ($47,1 \pm 59,9$ %) schwerer als die Empfänger. Vergleicht man die einzelnen Paare, so stellt man fest, dass der leichteste Spender 34 kg (47,9 %) weniger wog als sein Organempfänger. Der schwerste Spender war 45 kg schwerer als der Transplantierte, was einem Plus von 328,6% entspricht. Ähnlich wie beim Gewicht ist auch hier die Gruppe der gleich schweren Spender, bzw. bis maximal 50 % schwerer, am größten. 43,9 % ($n = 50$) können einer dieser beiden Gruppen zugeordnet werden. Die zweitgrößte Gruppe besteht aus den Transplantationspaaren, bei denen der Organspender bis maximal 50 % leichter war als der Empfänger (20,2 %, $n = 23$). Im Gegensatz zur Größenverteilung ist beim Vergleich der Spender und Empfänger bezüglich des

Gewichts auffällig, dass 17,5 % (n = 20) der Spender mehr als doppelt so schwer waren als die zugehörigen Empfänger. In Abbildung 26 ist diese Verteilung dargestellt.

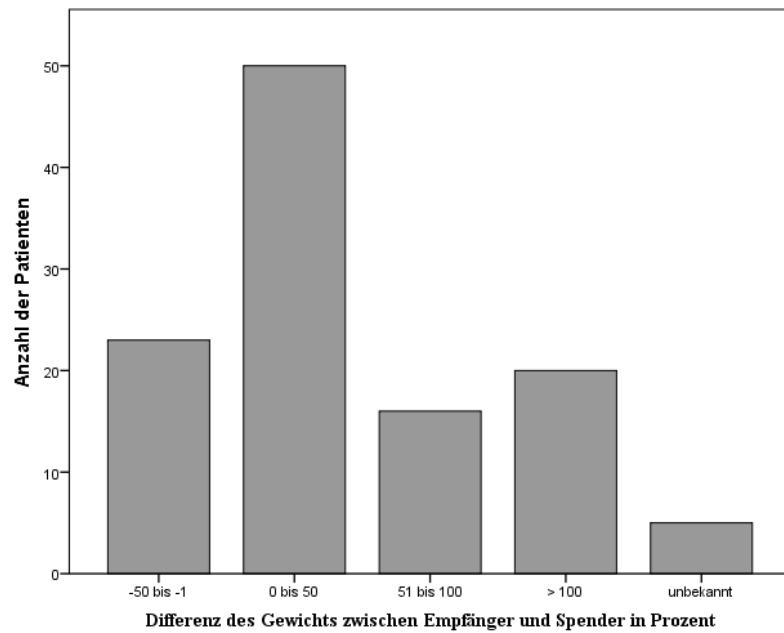


Abbildung 26: Differenz des Gewichts zwischen Organempfänger und Organspendern

Äquivalent zur Auswertung der Größe ist auch beim Gewicht die Vollständigkeit der Daten zu 95,6 % gegeben.

3.3. Intraoperative Ergebnisse

Alle intraoperativen Daten wurden retrospektiv aus den Operationsberichten bzw. dem Programm KardioSoft® entnommen.

3.3.1. Operationsmethode

Zwischen Oktober 1988 und Dezember 2015 wurden am Klinikum der Universität München (Klinikum Großhadern) 114 Transplantationen durchgeführt. 71,9 % (n = 82) davon erfolgten in biatrialer, 23,7 % (n = 27) in bikavaler Technik. Bei insgesamt 4,4 % (fünf Patienten) war es aufgrund lang zurückliegender Operationen und der Tatsache, dass die Akten nicht in digitaler Form vorliegen, nicht möglich, die Operationsmethode zu ermitteln. Die Daten sind demnach über 27 Jahre zu 95,6 % vollständig.

Wie die Abbildung 27 zeigt, wurde in den letzten fünf Jahren hauptsächlich die bikavale Technik verwendet. In den Jahren 2000 bis 2009 fand der Übergang zwischen beiden Methoden statt.

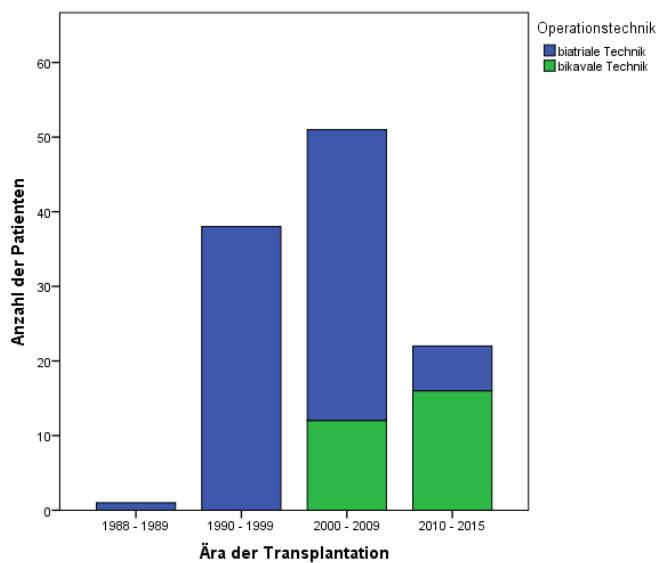


Abbildung 27: Operationsmethode in den verschiedenen Dekaden

Alle Säuglinge < 3 Monaten wurden nach der biatrialen Methode operiert. In allen anderen Altersgruppen wurden beide Techniken angewandt (siehe Abbildung 28).

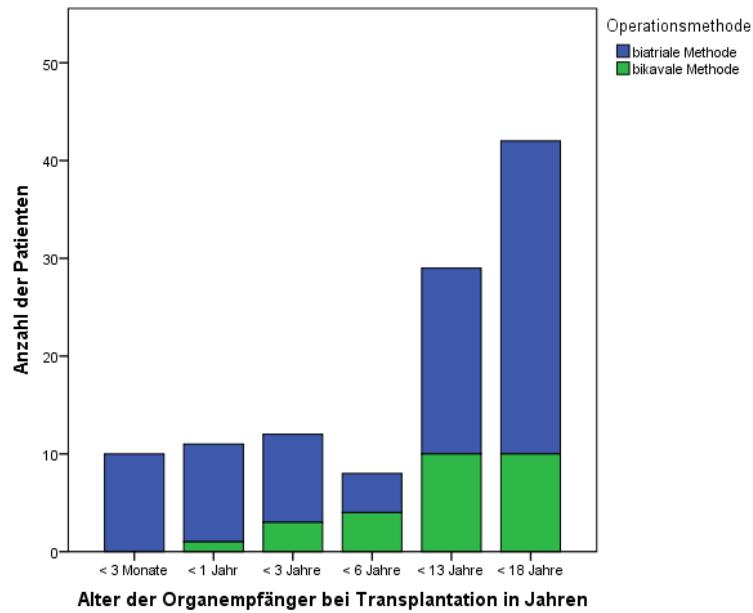


Abbildung 28: Operationsmethoden in den unterschiedlichen Altersgruppen

3.3.2. Operationszeiten

Die im Folgenden aufgeführten Operationszeiten beziehen sich jeweils auf die Gesamtheit aller Patienten sowie auf einen Vergleich der beiden Operationsmethoden. Dafür wurden die Mittelwerte, Standardabweichungen sowie Minimum und Maximum des jeweiligen Parameters ermittelt. Der Unterschied zwischen den Operationsmethoden wurde mit Hilfe einer einfaktoriellen Varianzanalyse getestet.

3.3.2.1. Ischämiezeit

Die durchschnittliche Ischämiezeit betrug im Patientenkollektiv der 114 Transplantationen $230,4 \pm 56,7$ min. Daraus folgt, dass die Spenderherzen im Durchschnitt die kritische Zeit von vier Stunden nicht überschreiten. Dabei war die Zeit bei Operationen nach der batrialen Methode länger als die nach der bikavalen. Im Schnitt betrug die Ischämiezeit bei der batrialen Operationstechnik $233,8 \pm 54,5$ min. Im Gegensatz dazu waren es bei der bikavalen Technik $211,7 \pm 59,6$ min. Mit einem p-Wert von 0,093 ist der Unterschied zwischen beiden Gruppen jedoch nicht signifikant. Der Datensatz war dabei zu 87,7 % vollständig. Bei $n = 14$ war entweder die Ischämiezeit des Spenderorgans oder die Operationsmethode nicht bekannt, sodass diese censiert wurden.

3.3.2.2. Bypasszeit

Das gesamte Patientenkollektiv betrachtend, liegt die durchschnittliche Bypasszeit bei $152,0 \pm 67,6$ min. Vergleicht man wieder die beiden Operationsmethoden, ergibt sich hier ebenfalls eine längere Zeit bei der biatrialen Methode. Mit einem Mittelwert von $153,5 \pm 72,4$ min kann der Unterschied bei $p = 0,678$ ebenfalls als nicht signifikant gewertet werden (bikaval: $147,1 \pm 50,8$ min). In 93,9 % ($n = 107$) der Transplantationen konnte in den Akten die Bypasszeit eruiert werden.

3.3.2.3. Aorten-Abklemmzeit

$73,1 \pm 29,5$ min beträgt die mittlere Abklemmzeit der Aorta über alle Patienten hinweg betrachtet. In diesem Punkt ist die Zeit bei den Operationen nach der bikavalen Methode kürzer als bei jenen nach der biatrialen. Das Abklemmzeiten der Aorta betragen im Schnitt bei bikavalen Transplantationen $71,4 \pm 30,6$ min, wohingegen es bei den biatrialen $73,6 \pm 29,3$ min sind. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p = 0,741$). Die Vollständigkeit der Daten war zu 89,5 % gegeben.

3.3.2.4. Kreislaufstillstand

92,1 % ($n = 105$) der Patienten konnten hinsichtlich des Kreislaufstillstands beurteilt werden. Dabei ergibt sich eine mittlere Dauer von $6,1 \pm 19,1$ min, wobei der Kreislauf bei der biatrialen Methode mit $8,0 \pm 21,4$ min länger stillstand (bikaval: $0,0 \pm 0,0$ min). Die beiden Gruppen unterscheiden sich jedoch mit einem p-Wert von 0,072 nicht signifikant voneinander.

3.3.2.5. Reperfusionszeit

Ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Operationsmethoden ergibt sich hinsichtlich der Reperfusionszeit. Mit $62,8 \pm 17,5$ min ist diese bei der bikavalen Methode im Gegensatz zur biatrialen mit $61,0 \pm 40,2$ min im Durchschnitt wieder länger. Der p-Wert liegt jedoch nur bei 0,847. Über alle Transplantationen hinweg betrachtet, erhält man eine mittlere Reperfusionszeit von $61,4 \pm 36,5$ min. Die Daten waren zu 87,7 % vollständig.

3.4. Postoperative Ergebnisse

Die den postoperativen Ergebnissen zugrundeliegenden Daten wurden ebenfalls retrospektiv durch Aktenstudium erhoben.

Die Darstellung des Überlebens erfolgt mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven. Werden in einem Diagramm mehrere Gruppen miteinander verglichen, so wurde der Log-Rank-Test eingesetzt. Beim Vergleich der Überlebenszeiten der bereits verstorbenen Patienten wurde eine Einfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt. Bei der Aufarbeitung der Daten für die folgenden Kaplan-Meier-Kurven wurden Patienten censiert, die das Follow-Up nicht erreichten, bzw. die re-transplantiert wurden. Als Datum der Zensur wurde deswegen das Datum des Studienendes (31.12.2015) bzw. das jeweilige Datum der Re-Transplantation definiert.

3.4.1. Überleben und Todesursachen

3.4.1.1. Overall-Survival

Das Overall-Survival beträgt 75,4 % (n = 86). Demnach verstarben während des gesamten Beobachtungszeitraums 24,6 % (n = 28) der transplantierten Patienten. Abbildung 29 zeigt die Überlebenszeit aller Patienten in Form einer Kaplan-Meier-Kurve.

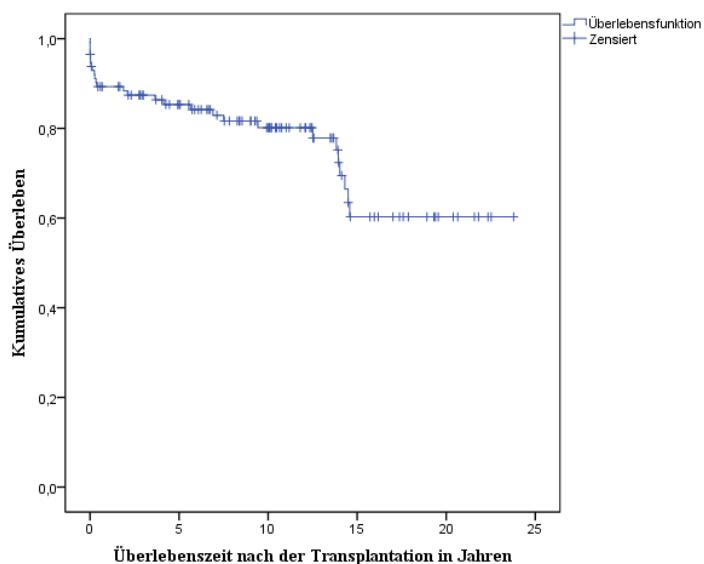


Abbildung 29: Overall-Survival

Betrachtet man die durchschnittliche Überlebenszeit aller bereits verstorbenen Patienten, so ergibt sich ein mittleres Überleben von $5,8 \pm 5,8$ Jahren.

Von 114 transplantierten Kindern am Klinikum Großhadern wurden für die Berechnung der 30-Tage-Überlebensrate drei censiert. Ein Kind hatte zum Zeitpunkt des Studienendes das 30-Tage-Intervall noch nicht erreicht, zwei Kinder wurden innerhalb dieses Zeitraumes bereits re-transplantiert. Ausgehend von der daraus folgenden Grundgesamtheit von 111 Patienten ergibt sich eine 30-Tage-Überlebensrate von 93,7 % (n = 104). 6,3 % (n = 7) verstarben in der früh-postoperativen Phase.

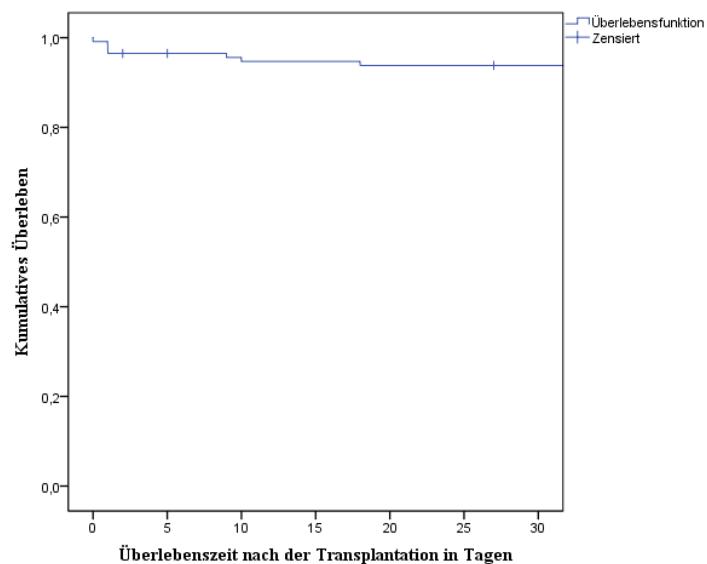


Abbildung 30: 30-Tage-Überlebenszeit

Zum Untersuchungszeitpunkt „1 Jahr nach Transplantation“ beträgt der Anteil der Überlebenden 88,9 %. Censiert wurden wiederum die Patienten, deren Operation kürzer als ein Jahr vor Studienende war (n = 4), bzw. die re-transplantiert wurden (n = 2). Verfolgt man das gleiche Prinzip zu den Zeitpunkten 5, 10, 15 und 20 Jahre nach der Transplantation ergeben sich Überlebensraten von 83,0 %, 78,5 %, 50,0 % und 38,9 %.

3.4.1.2. Überleben in Abhängigkeit von der Operationsmethode

Das mittlere Überleben der Patienten, die nach der biatrialen Methode operiert wurden, liegt bei $9,9 \pm 6,7$ Jahren. Patienten, bei denen die bikavale Methode angewandt wurde, haben ein mittleres Überleben von $5,6 \pm 4,7$ Jahren. Die Overall-Überlebensraten betragen für die bikavale Methode 96,2 % und für die biatriale Methode 67,1 %. Es gilt jedoch zu bedenken, dass die meisten biatrialen Operationen wesentlich früher durchgeführt wurden als die bikavalen.

Abbildung 31 zeigt das Überleben in Abhängigkeit von der Operationsmethode über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg. Vor allem zu Beginn sieht man hier ein stärkeres Abfallen der Kurve der biatrialen Technik.

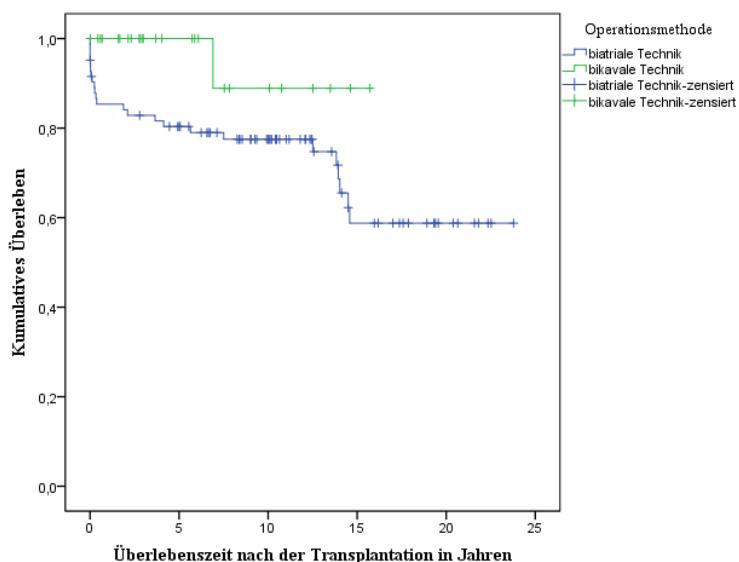


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve nach Operationsmethode

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist als signifikant zu werten ($p = 0,034$). Vergleicht man jedoch die Mittelwerte der Überlebenszeiten der Verstorbenen aus beiden Gruppen miteinander, so ist der Unterschied knapp nicht als signifikant anzusehen. Der p -Wert liegt hier bei 0,051.

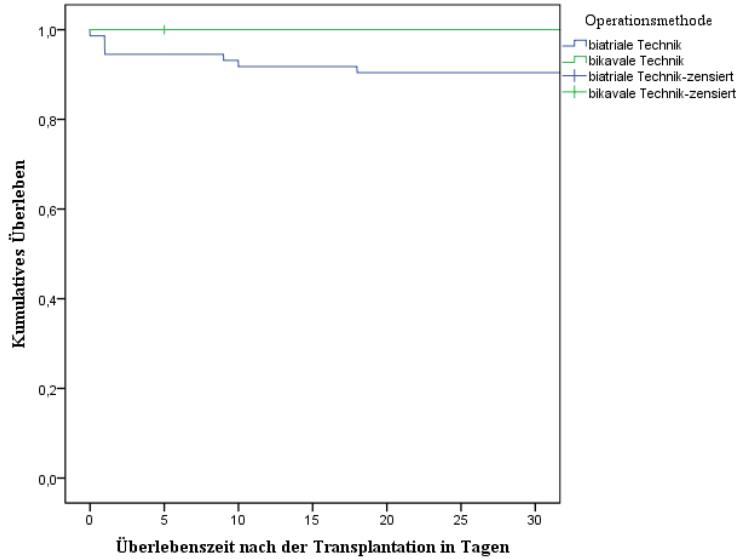


Abbildung 32: 30-Tage-Überleben aufgeteilt nach der Operationsmethode

Abbildung 32 zeigt das Überleben im 30-Tage-Intervall nach der Transplantation. Keines der Kinder, die nach der bikavalen Methode operiert wurden, starb innerhalb dieses Zeitraumes, wohingegen 7 Kinder aus der atrialen Gruppe verstorben sind. Der Log-Rank-Test ergibt hierfür ein signifikantes Ergebnis von $p = 0,007$.

3.4.1.3. Überleben in Abhängigkeit der Indikation

Insgesamt liegt die mittlere Überlebenszeit der erworbenen Indikationen bei $9,3 \pm 6,3$ Jahren. Dem gegenüber steht das durchschnittliche Überleben bei den kongenitalen Erkrankungen bei $8,2 \pm 6,9$ Jahren. Der Unterschied zwischen den Gruppen wird aufgrund eines p -Wertes von 0,055 im Log-Rank-Test als nicht signifikant gewertet. Eine Tendenz für eine höhere Mortalität bei kongenitalen Erkrankungen ist dennoch zu erkennen.

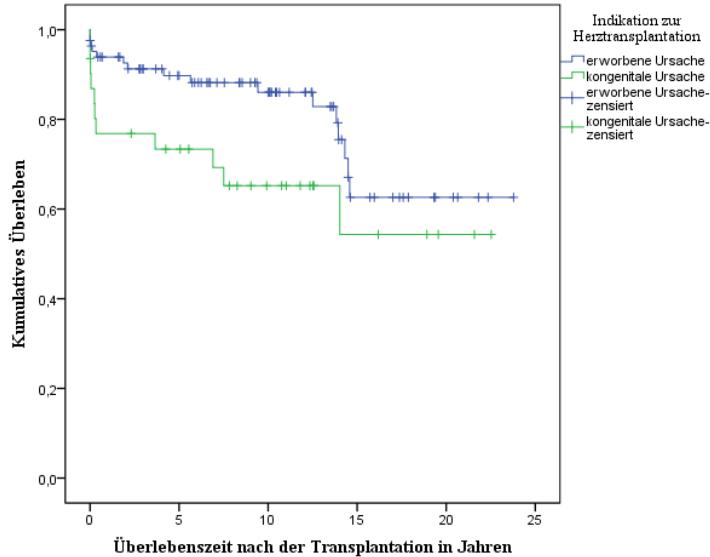


Abbildung 33: Überleben nach Indikation

Dabei beschreibt die Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 33, dass Patienten mit einer kongenitalen Erkrankung vor allem in den ersten Jahren nach der Transplantation verstorben sind, die mit einer erworbenen Erkrankung eher im Langzeitverlauf. Zirka 15 Jahre nach der Transplantation nähern sich beide Kurven wieder einander an.

Vergleicht man das 30-Tage-Überleben zwischen beiden Gruppen (siehe Abbildung 34), so sieht man, dass hier die Patienten mit kongenitalen Ursachen tatsächlich signifikant häufiger verstorben sind ($p = 0,049$).

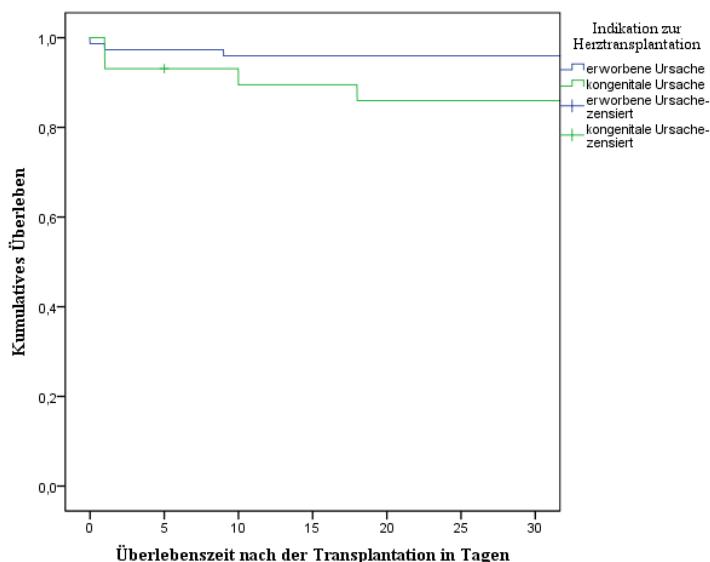


Abbildung 34: 30-Tage-Überleben nach Indikation

Die absoluten Überlebensraten liegen in dieser Kategorie bei 78,4 % (erworbene Ursache) und 62,2 % (kongenitale Ursache).

3.4.1.4. Überleben in Abhängigkeit der Altersklassen

Wie unter Abschnitt 3.2.2 bereits beschrieben, erfolgte eine Aufteilung des Patientenkollektivs in mehrere Altersgruppen. Auch diese wurden hinsichtlich ihres Überlebens analysiert (siehe Abbildung 35).

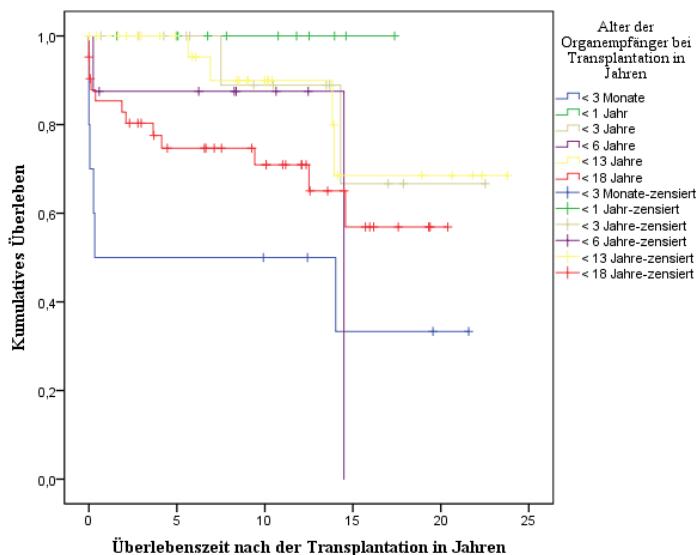


Abbildung 35: Überleben nach Altersgruppen

Tabelle 9: Vergleich der Altersgruppen hinsichtlich des Überlebens in eigener Darstellung

Alter der Organempfänger bei Transplantation in Jahren	Paarweise Vergleiche												
	< 3 Monate		< 1 Jahr		< 3 Jahre		< 6 Jahre		< 13 Jahre		< 18 Jahre		
	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	
Log Rank (Mantel-Cox)	< 3 Monate			7,578	0,006	5,099	0,024	1,274	0,259	7,203	0,007	2,667	0,102
< 1 Jahr		7,578	0,006			1,269	0,260	3,330	0,068	1,531	0,216	3,915	0,048
< 3 Jahre		5,099	0,024	1,269	0,260			0,850	0,356	0,010	0,919	1,637	0,201
< 6 Jahre		1,274	0,259	3,330	0,068	0,850	0,356			1,049	0,306	0,015	0,902
< 13 Jahre		7,203	0,007	1,531	0,216	0,010	0,919	1,049	0,306			2,700	0,100
< 18 Jahre		2,667	0,102	3,915	0,048	1,637	0,201	0,015	0,902	2,700	0,100		

Dabei zeigt sich, dass es mit einem p-Wert von 0,006 einen signifikanten Unterschied im Überleben zwischen den Gruppen < 3 Monate und < 1 Jahr gibt. Die Säuglinge, die zum Zeitpunkt der Transplantation zwischen 3 und 12 Monate alt waren, überlebten häufiger. Ebenfalls ein signifikant höheres Überleben hatten die < 13-jährigen Patienten ($p = 0,007$) und

die < 3-jährigen Patienten ($p = 0,024$) gegenüber den Patienten < 3 Monate. Einen weiteren Überlebensvorteil besaßen die < 1-Jährigen gegenüber den Patienten der Gruppe < 18 Jahre ($p = 0,048$).

Die Berechnung der gruppenweisen Vergleiche erfolgte mit Hilfe des Log-Rank-Tests und das Ergebnis ist in Tabelle 9 dargestellt.

Auch hinsichtlich des 30-Tage-Überlebens, welches in Abbildung 36 dargestellt ist, gibt es zwischen den einzelnen Gruppen signifikante Unterschiede.

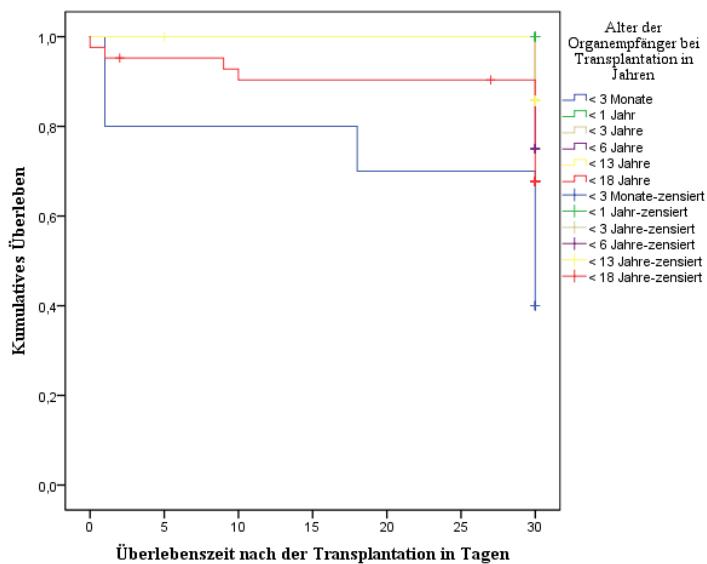


Abbildung 36: 30-Tage-Überleben nach Altersgruppen

Tabelle 10: Paarweiser Vergleich des 30-Tage-Überlebens unter den Altersgruppen (berechnet mit SPSS)

Alter der Organempfänger bei Transplantation in Jahren	Paarweise Vergleiche												
	< 3 Monate		< 1 Jahr		< 3 Jahre		< 6 Jahre		< 13 Jahre		< 18 Jahre		
	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	
Log Rank (Mantel-Cox)	< 3 Monate				8,889	0,003	6,205	0,013	2,635	0,105	10,186	0,001	
	< 1 Jahr	8,889	0,003			1,640	0,200	2,912	0,088	1,706	0,191	4,389	0,036
	< 3 Jahre	6,205	0,013	1,640	0,200			0,375	0,540	0,000	1,000	1,771	0,183
	< 6 Jahre	2,635	0,105	2,912	0,088	0,375	0,540			0,500	0,480	0,246	0,620
	< 13 Jahre	10,186	0,001	1,706	0,191	0,000	1,000	0,500	0,480			3,155	0,076
	< 18 Jahre	3,350	0,067	4,389	0,036	1,771	0,183	0,246	0,620	3,155	0,076		

Die höchste Sterberate in diesem Intervall haben die Säuglinge < 3 Monate. Sie verstarben, wie Tabelle 10 zeigt, signifikant häufiger als die Patienten der Altersgruppen < 6 und < 18 Jahre. Die Jugendlichen < 18 Jahre haben allerdings ihrerseits wieder eine höhere Sterberate als die < 1-jährigen. Zwischen den anderen Altersgruppen ergaben sich keine weiteren signifikanten Unterschiede hinsichtlich des 30-Tage-Überlebens.

3.4.1.5. Überleben in Abhängigkeit der Ära

Des Weiteren wurde eine Unterteilung des Patientenkollektivs, wie in Abschnitt 3.2.2 bereits beschrieben, zur Analyse des Überlebens vorgenommen. Die Patientenzahlen der einzelnen Gruppen können Tabelle 4 entnommen werden.

Das mittlere Überleben der ersten Dekade lag bei $13,8 \pm 0,0$ Jahren, das der zweiten bei $12,1 \pm 8,3$ Jahren, das der dritten bei $9,1 \pm 4,0$ Jahren und das der vierten bei $2,9 \pm 1,9$ Jahren. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist nicht signifikant.

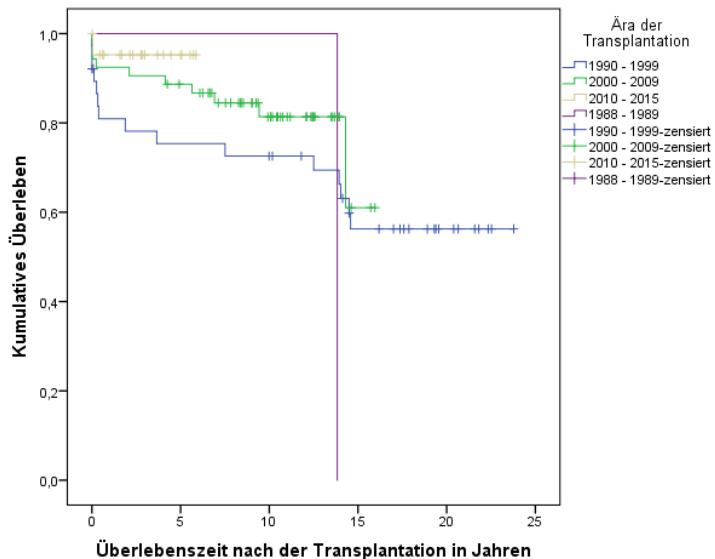


Abbildung 37: Überleben nach Transplantation in den verschiedenen Dekaden

Die absoluten Überlebensraten liegen bei 0 % (1988 – 1989), 60,5 % (1990 – 1999), 81,1 % (2000 – 2009) und 95,5 % (2010 – 2015).

Ebenfalls kein signifikanter Unterschied ergab sich zwischen den einzelnen Dekaden beim 30-Tage-Überleben (Abbildung 38).

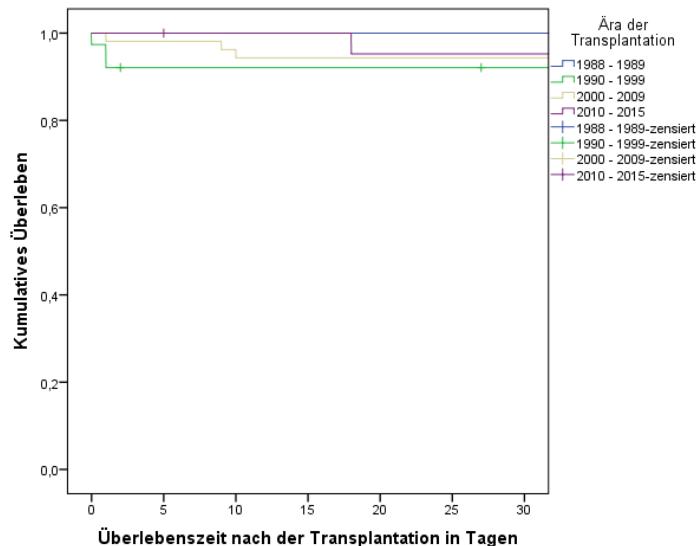


Abbildung 38: 30-Tage-Überleben nach der Transplantation in den verschiedenen Dekaden

Außer der Aufteilung nach Dekaden wurde der Beobachtungszeitraum zudem in zwei gleich lange Intervalle (je 13 Jahre) aufgeteilt, diese wurden miteinander verglichen. Die zugehörigen Patientenzahlen können ebenfalls der Tabelle 4 entnommen werden. Die Überlebenskurven der beiden Gruppen sind in Abbildung 39 dargestellt.

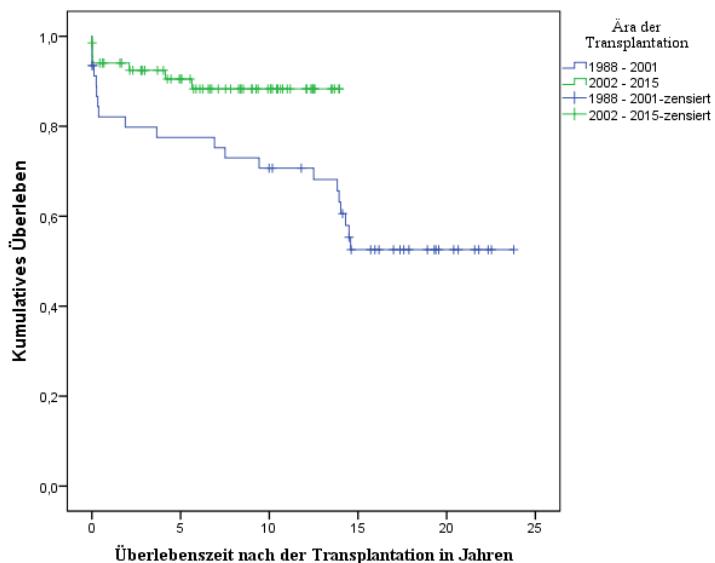


Abbildung 39: Überleben nach der Transplantation aufgeteilt in zwei Gruppen

Beim Vergleich der beiden Kurven stellt man fest, dass die Patienten des ersten Intervalls in den ersten zehn Jahren nach der Transplantation schneller verstarben als die des zweiten

Intervalls. Da der Log-Rank-Test für den Vergleich beider Gruppen einen p-Wert von 0,027 ergibt, kann der Unterschied zwischen den Hälften als signifikant angesehen werden. Die durchschnittliche Überlebenszeit der Kinder, die zwischen 1988 und 2001 operiert wurden, betrug $12,0 \pm 7,8$ Jahre. Bei den Kindern, die zwischen 2002 und 2015 transplantiert wurden, betrug sie $6,9 \pm 4,3$ Jahre. Insgesamt überlebten beim Zeitraum 1988 – 2001 47,4 % aller Patienten, zwischen 2002 und 2015 89,2 %.

3.4.1.6. Überleben in Abhängigkeit einer kardialen Voroperation

Wie unter 3.2.2.5 bereits aufgezeigt, waren 46 Säuglinge bzw. Kinder oder Jugendliche vor der Transplantation schon mindestens einmal am Herzen operiert worden. Es erfolgte deswegen auch eine Unterteilung in zwei Gruppen, deren Überlebenskurven in Abbildung 40 dargestellt sind. Die Kurvenverläufe zeigen, dass die Patienten ohne kardiale Voroperation eine höhere Überlebensrate haben. Der Unterschied zwischen den zwei Gruppen kann als signifikant gewertet werden ($p = 0,047$). Insgesamt überlebten unter den Kindern mit vorangegangener Operation 65,1 %, unter den Kindern ohne Voroperation 81,4 %.

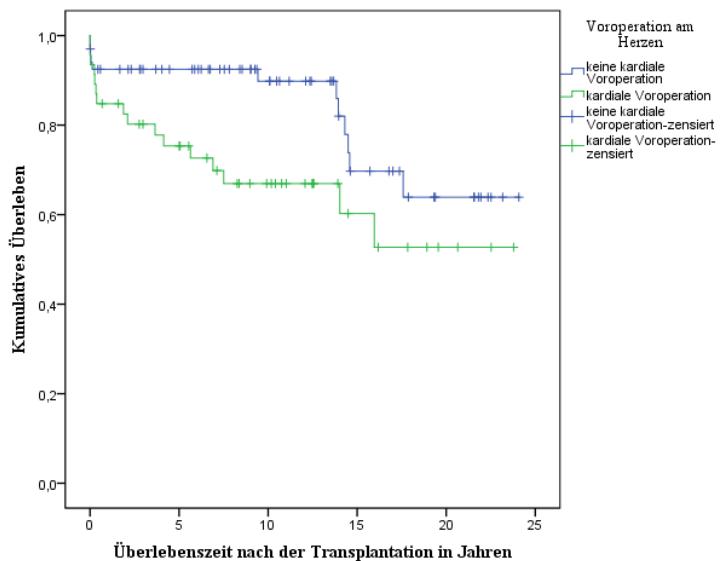


Abbildung 40: Überleben nach kardialer Voroperation

Dabei liegt der Durchschnitt der Überlebenszeit nach einer Herztransplantation am Klinikum Großhadern mit vorheriger kardialen Operation bei $8,4 \pm 6,6$ Jahre (Min.: 0 Tage,

Max.: 23,8 Jahre). Das mittlere Überleben bei den kardial nicht voroperierten Kindern beträgt $9,3 \pm 6,4$ Jahre (Min.: 0 Tage, Max.: 22,3 Jahre).

Vergleicht man das Überleben im Zeitraum von 30 Tagen nach der Transplantation (siehe Abbildung 41), so ergibt sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,071$).

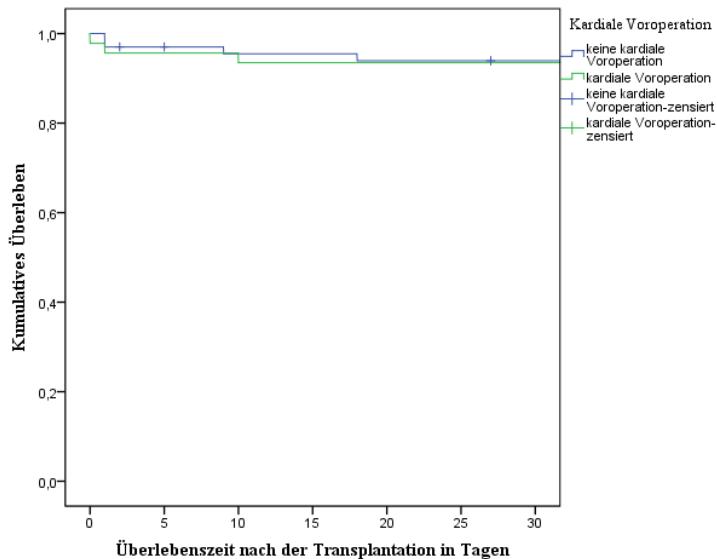


Abbildung 41: 30-Tage-Überleben nach kardialer Voroperation

3.4.1.7. Überleben in Abhängigkeit des Geschlechts

Im Vergleich der Überlebenskurven – dargestellt in Abbildung 42 – abhängig vom Geschlecht des Organempfängers, stellt man fest, dass weibliche Patienten vor allem in den ersten zehn Jahren nach der Transplantation einen Vorteil gegenüber den männlichen zu haben scheinen. Im Log-Rank-Test ergibt sich jedoch kein signifikanter Unterschied ($p = 0,541$) zwischen beiden Gruppen. Insgesamt betrug die Überlebensrate bei den Mädchen 76,6 %, bei den Jungen 71,4 %.

Die mittlere Überlebenszeit bei männlichen Empfängern liegt bei $8,6 \pm 6,5$ Jahren (Min.: 0 Tage, Max.: 21,8 Jahre). Das Überleben bei den Mädchen beträgt im Durchschnitt $9,4 \pm 6,4$ Jahre (Min.: 18 Tage, Max.: 23,8 Jahre).

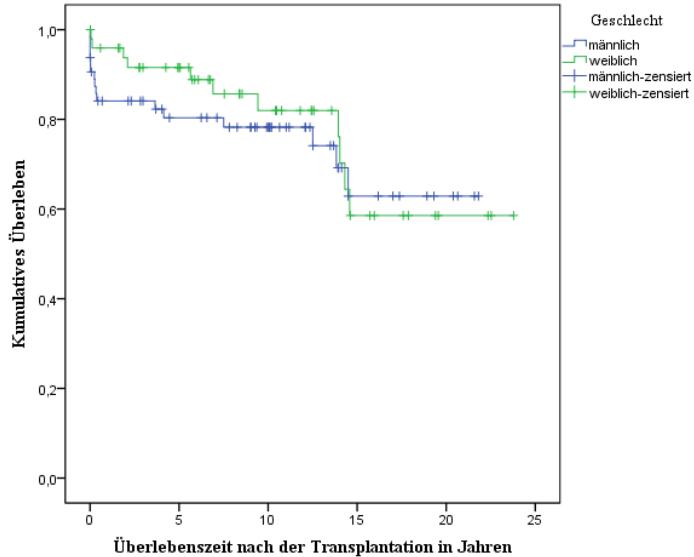


Abbildung 42: Überlebenskurve im Vergleich des Geschlechts der Organempfänger

Die 30-Tage-Überlebenskurve der männlichen Patienten liegt zwar unter der der weiblichen (siehe Abbildung 43), der Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p = 0,568$).

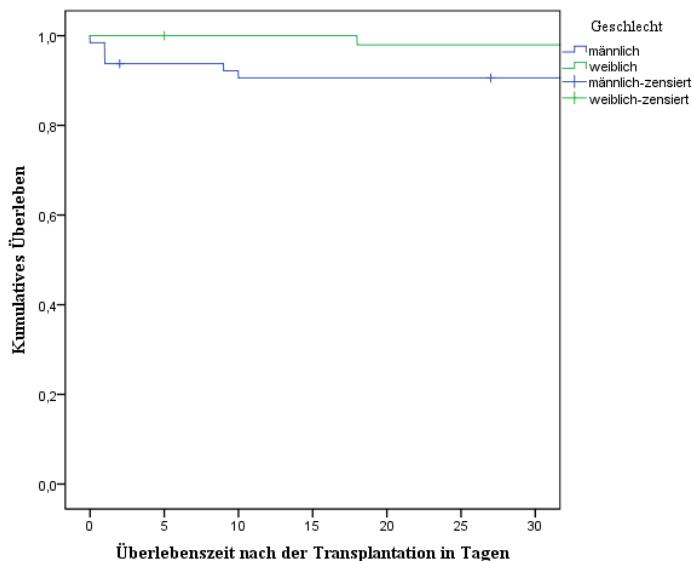


Abbildung 43: 30-Tage-Überleben im Vergleich der Geschlechter der Organempfänger

Abbildung 44 zeigt die Überlebenskurven, aufgetragen nach dem Geschlecht der Empfänger und Spender. Das prozentual niedrigste Überleben haben männliche Patienten, die ein männliches Spenderherz erhielten. Im Langzeit-Follow-Up das höchste Überleben liegt

ebenfalls bei den Jungen vor, allerdings nur, wenn sie ein weibliches Organ implantiert bekamen.

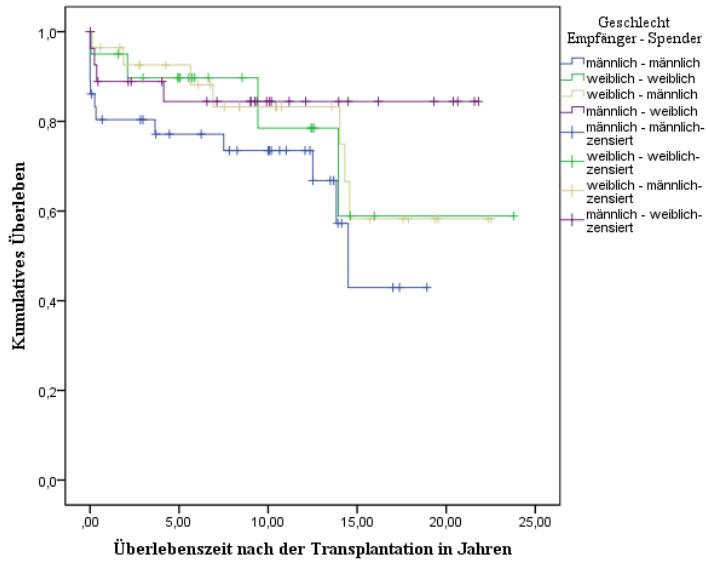


Abbildung 44: Überlebenskurve im Vergleich der Geschlechter von Organempfängern und -spendern

Tabelle 11: Paarweiser Vergleich zwischen dem Überleben der Organempfänger aufgeteilt in Gruppen der verschiedenen Geschlechter (berechnet mit SPSS)

Geschlecht Empfänger - Spender	Paarweise Vergleiche								
	männlich - männlich		weiblich - weiblich		weiblich - männlich				
	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.			
Log Rank (Mantel-Cox)	männlich - männlich			1,082	0,298	1,801	0,180	3,106	0,078
	weiblich - weiblich	1,082	0,298			0,022	0,882	0,245	0,621
	weiblich - männlich	1,801	0,180	0,022	0,882			0,486	0,486
	männlich - weiblich	3,106	0,078	0,245	0,621	0,486	0,486		

Nach dem Log-Rank-Test ist der Unterschied, wie Tabelle 11 zeigt, jedoch zwischen keiner der dargestellten Gruppen als signifikant anzusehen.

Auch hinsichtlich des 30-Tage-Überlebens besteht zwischen den einzelnen Gruppen kein Unterschied (siehe Abbildung 45).

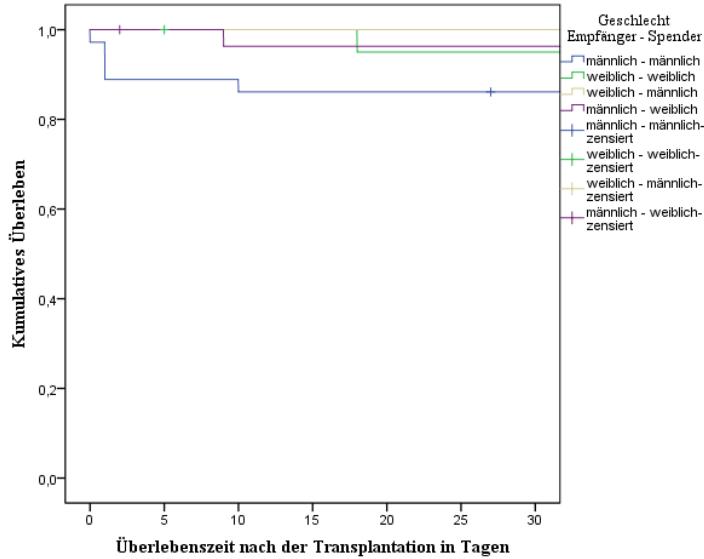


Abbildung 45: 30-Tage-Überlebenskurve im Vergleich der Geschlechter von Organempfängern und -spendern

Tabelle 12: Paarweiser Vergleich des 30-Tage-Überlebens im Vergleich der Geschlechter von Organempfängern und -spendern (berechnet mit SPSS)

Geschlecht Empfänger - Spender	Paarweise Vergleiche								
	männlich - männlich		weiblich - weiblich		weiblich - männlich		männlich - weiblich		
	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	Chi-Quadrat	Sig.	
Log Rank (Mantel-Cox)	männlich - männlich			1,392	0,238	1,019	0,313	3,114	0,078
	weiblich - weiblich	1,392	0,238			0,097	0,756	0,206	0,650
	weiblich - männlich	1,019	0,313	0,097	0,756			0,734	0,392
	männlich - weiblich	3,114	0,078	0,206	0,650	0,734	0,392		

Tendenziell verstarben die männlichen Patienten, die ein männliches Herz erhielten, häufiger als die anderen Gruppen. Dennoch ergab der Log-Rank-Test kein signifikantes Ergebnis (siehe Tabelle 12).

3.4.1.8. Todesursachen

Die Todesursachen, die in Abbildung 46 aufgeführt sind, wurden anhand der Totenscheine der Verstorbenen erhoben. 4,4 % aller Patienten ($n = 5$) verstarben demnach an einem Multiorganversagen. Bei 3,5 % ($n = 4$) der Patienten entwickelte sich ein akutes Graftversagen, das zum Tode führte. Zerebrale Ursachen, z. B. ein Hirnödem bei Hirnblutung, akute Abstoßungsreaktionen, Infektionen und akutes Rechtsherzversagen bildeten mit je 1,8 % ($n = 2$) die darauffolgenden Gruppen. Eine Myokarditis bzw. eine Transplantat-askulopathie waren jeweils einmal Todesursache (entspricht 0,8 %). Unter „andere“ zusammengefasst wurden traumatische Ursachen, wie ein tödlicher Motorradunfall oder Suizide. Bei 6,1 % ($n = 7$) konnte auf Aktenbasis keine Todesursache gefunden werden.

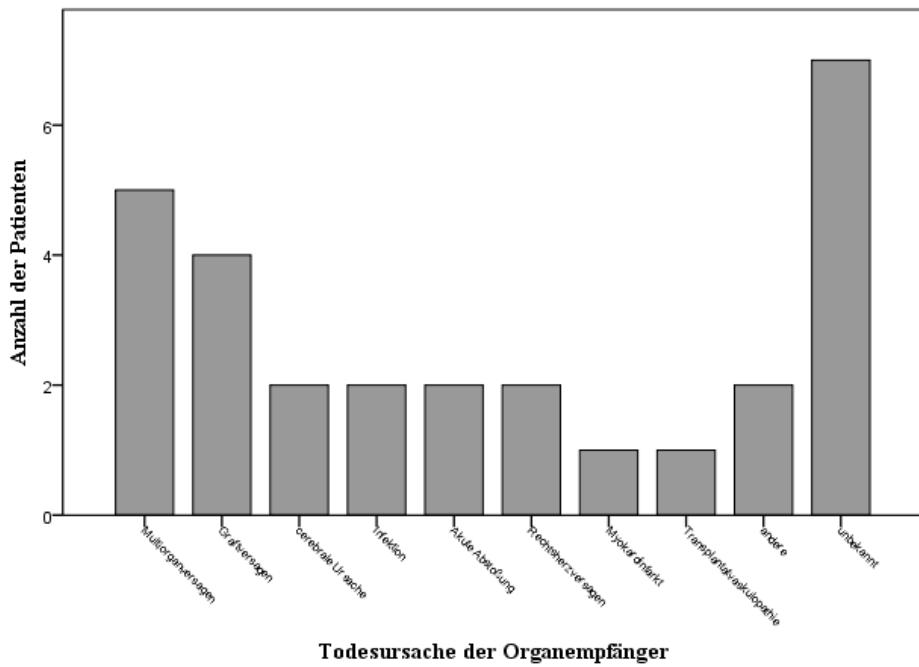


Abbildung 46: Todesursachen der Organempfänger

3.4.2. Komplikationen

Komplikationen können, wie unter Abschnitt 2.1.9 bereits aufgeführt, sowohl direkt im postoperativen Verlauf als auch im Langzeit-Verlauf auftreten. Im Folgenden sollen diese analysiert werden.

3.4.2.1. Methodenspezifische Komplikationen

Wie unter Abschnitt 2.1.9 bereits beschrieben, können je nach Operationsmethode spezifische Komplikationen im postoperativen Verlauf auftreten. Patienten, die nach der bikavalen Technik operiert wurden, haben ein höheres Risiko für Stenosen der Vv. cavae. Im Patientenkollektiv wurden 27 Kinder und Säuglinge nach der bikavalen Methode transplantiert. Bei 7,4 % (n = 2) davon trat postoperativ eine behandlungsbedürftige Stenose auf (siehe Abbildung 47). In 85,2 % (n = 23) ist kein Auftreten dokumentiert, und bei weiteren 7,4 % (n = 2) fehlen die postoperativen Aufzeichnungen von etwaigen Komplikationen. Der Datensatz ist somit zu 92,6 % vollständig.

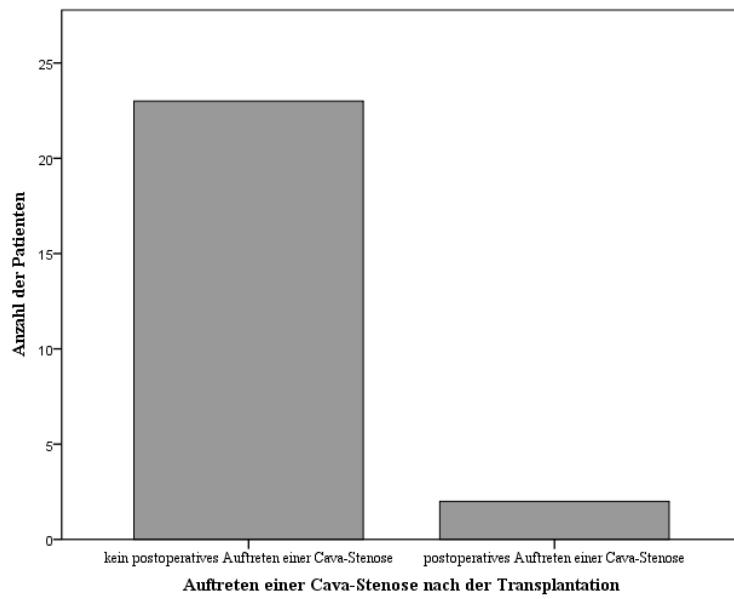


Abbildung 47: Postoperatives Auftreten einer Cava-Stenose bei Patienten nach bikavalter Herztransplantation

In Abbildung 48 sind die Ergebnisse der Analyse der Trikuspidalinsuffizienzen für die Zeitpunkte 1. Tag, 3. Tag, 20 - 30. Tag, 1 Jahr, 5 Jahre, 10 Jahre und 15 Jahre nach der Transplantation dargestellt. Zensiert wurden in den Graphen jeweils die Kinder, die den Zeitpunkt der Analyse nicht erreicht haben, weil sie entweder verstorben sind, der Abstand zur Transplantation kürzer war oder weil sie eine Re-Transplantation erhalten haben. Erhoben wurden die Daten anhand von Echokardiographie-Befunden.

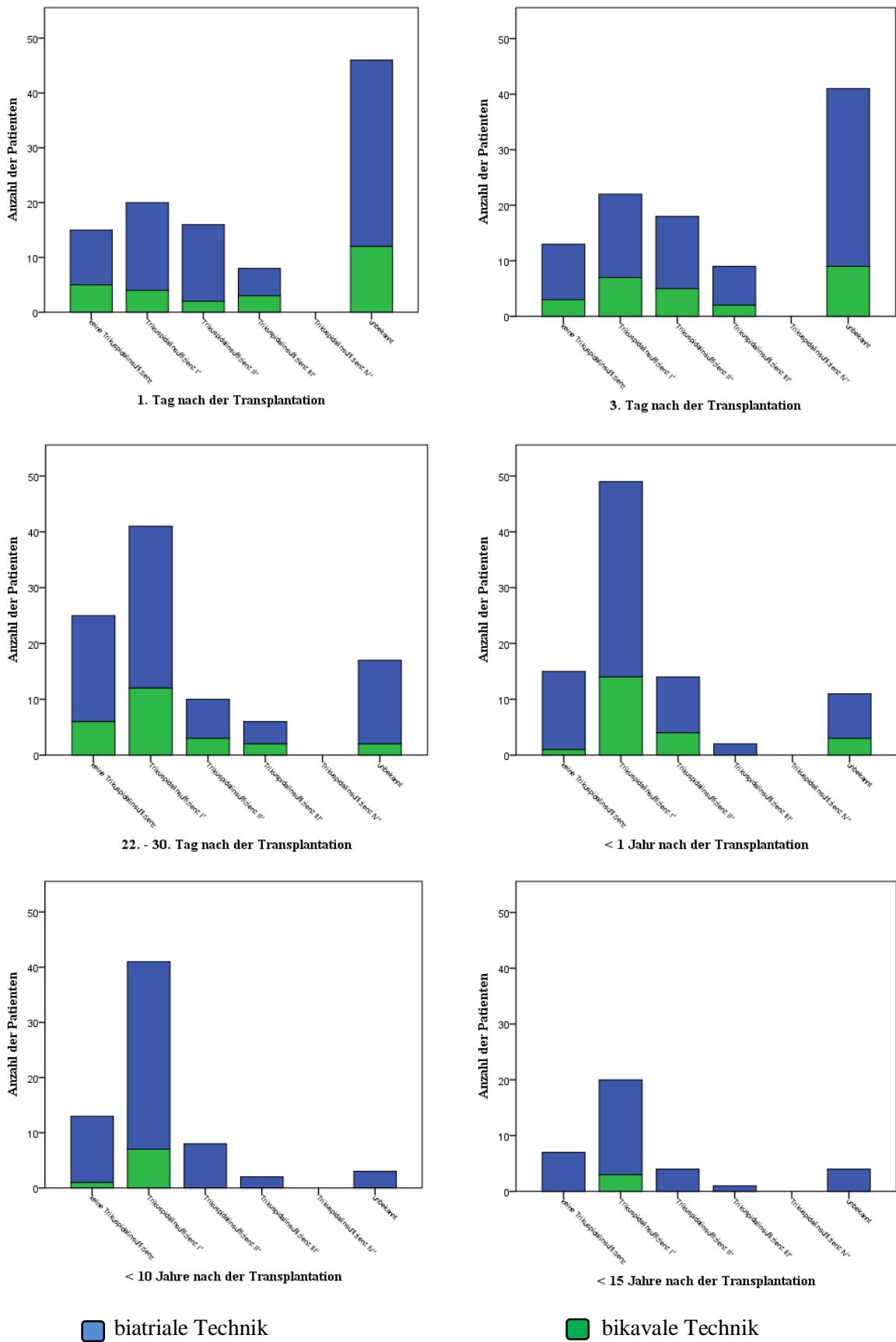


Abbildung 48: Trikuspidalklappeninsuffizienz in Abhängigkeit der Operationsmethode am 1. Tag und 3. Tage bzw. nach 20 - 30 Tagen, 1 Jahr, 10 Jahren und 15 Jahren nach der Transplantation

Die Tabelle 13 und Tabelle 14 zeigen die Verteilung der Trikuspidalinsuffizienzen zu verschiedenen Zeitpunkten. Dabei lässt sich erkennen, dass Insuffizienzen vor allem in den ersten 30 Tagen bei beiden Operationsmethoden auftraten. Tendenziell häufiger kamen diese allerdings bei der bikavalen Methode vor. Im Langzeit-Follow-Up dreht sich das Verhältnis jedoch um und Klappeninsuffizienzen waren häufiger bei den Patienten zu finden, die eine batriale Transplantation erhalten haben. Vor allem schwere Insuffizienzen (Grad III) wurden ausschließlich bei Patienten der batrialen Methode diagnostiziert. Bikaval transplantierte Herzen wiesen ab einem Jahr nach der Transplantation keine höhergradigen Probleme mehr auf.

Zu allen Untersuchungszeitpunkten war bei einem Teil der Patienten die Erhebung einer Trikuspidalklappeninsuffizienz aufgrund fehlender Dokumentation nicht möglich.

Es lässt sich also zusammenfassen, dass Trikuspidalklappeninsuffizienzen bei beiden Operationsmethoden vorkommen, die schweren Fälle jedoch vor allem langfristig ausschließlich bei batrialen Herztransplantationen auftreten.

Tabelle 13: Trikuspidalklappeninsuffizienz am 1. und 3. Tag bzw. 1 Jahr, 10 Jahre und 15 Jahre nach der Transplantation; keine Trikuspidalinsuffizienz (keine TI), Trikuspidalinsuffizienz Grad I (TI I) und Trikuspidalinsuffizienz Grad II (TI II)

Zeitpunkt	Gesamt	keine TI		TI I°		TI II°	
		biatrial	bikaval	biatrial	bikaval	biatrial	bikaval
1. Tag	110	12,7 % (n = 10)	19,2 % (n = 5)	20,3 % (n = 16)	15,4 % (n = 4)	17,7 % (n = 14)	7,7 % (n = 2)
3. Tag	103	13,0 % (n = 10)	11,5 % (n = 3)	19,5 % (n = 15)	26,9 % (n = 7)	16,9 % (n = 13)	19,2 % (n = 5)
20. – 30. Tag	99	25,7 % (n = 19)	24,0 % (n = 6)	39,2 % (n = 29)	48,0 % (n = 12)	9,5 % (n = 7)	12,0 % (n = 3)
1 Jahr	91	20,3 % (n = 14)	4,5 % (n = 1)	50,7 % (n = 35)	63,6 % (n = 14)	14,5 % (n = 10)	18,2 % (n = 4)
10 Jahre	67	20,3 % (n = 12)	12,5 % (n = 1)	57,6 % (n = 34)	87,5 % (n = 7)	13,6 % (n = 8)	0,0 % (n = 0)
15 Jahre	36	21,2 % (n = 7)	0,0 % (n = 0)	51,5 % (n = 17)	100 % (n = 3)	12,1 % (n = 4)	0,0 % (n = 0)

Tabelle 14: Trikuspidalklappeninsuffizienz am 1. und 3. Tag bzw. 1 Jahr, 10 Jahre und 15 Jahre nach der Transplantation; Trikuspidalinsuffizienz Grad III (TI III), Trikuspidalinsuffizienz Grad IV (TI IV) und die Kategorie „unbekannt“

Zeitpunkt	Gesamt	TI III°		TI IV°		Unbekannt*	
		biatrial	bikaval	biatrial	bikaval	biatrial	bikaval
1. Tag	110	6,3 % (n = 5)	11,5 % (n = 3)	0,0 % (n = 0)	0,0 % (n = 0)	43,0 % (n = 34)	46,2 % (n = 12)
3. Tag	103	9,1 % (n = 7)	7,7 % (n = 2)	0,0 % (n = 0)	0,0 % (n = 0)	41,6 % (n = 32)	34,6 % (n = 9)
20. – 30. Tag	99	5,4 % (n = 4)	8,0 % (n = 2)	0,0 % (n = 0)	0,0 % (n = 0)	20,3 % (n = 15)	8,0 % (n = 2)
1 Jahr	91	2,9 % (n = 2)	0,0 % (n = 0)	0,0 % (n = 0)	0,0 % (n = 0)	11,6 % (n = 8)	13,6 % (n = 3)
10 Jahre	67	3,4 % (n = 2)	0,0 % (n = 0)	0,0 % (n = 0)	0,0 % (n = 0)	5,1 % (n = 3)	0,0 % (n = 0)
15 Jahre	36	3,0 % (n = 1)	0,0 % (n = 0)	0,0 % (n = 0)	0,0 % (n = 0)	12,1 % (n = 4)	0,0 % (n = 0)

*unbekannt aufgrund fehlender Dokumentation

3.4.2.2. Frühe postoperative Komplikationen

Wie unter Abschnitt 2.1.9 bereits beschrieben, gibt es einige Komplikationen, die vor allem im frühen postoperativen Verlauf auftreten und die unabhängig von der Operationsmethode sind. Dazu zählen interventionsbedürftige Blutungen, Perikardergüsse, temporäre cerebrale Komplikationen und Herz-Rhythmus-Störungen. Des Weiteren zählen dazu Infektionen, Zwerchfellparesen, akutes Graftversagen und akute Abstoßungsreaktionen. Die im Patientenkollektiv aufgetretenen Komplikationen sind in Tabelle 15 dargestellt. Gewertet wurden dabei die Komplikationen, welche in der Patientenakte klinisch, echokardiografisch, radiologisch oder laborchemisch dokumentiert wurden und die eine Therapie nach sich zogen.

Tabelle 15: Frühe postoperative (innerhalb von 30 Tagen) Komplikationen in eigener Darstellung

Komplikation	Auftreten
Perikarderguss	34 (29,8 %)
Herz-Rhythmus-Störungen	25 (21,9 %)
Blutung	20 (17,5 %)
Zerebrale Komplikation	16 (14,0 %)
Infektion	13 (11,4 %)
Zwerchfellparese	6 (5,3 %)
Akute Abstoßungsreaktion	5 (4,4 %)
Akutes Graftversagen	4 (3,5 %)

Die Daten wurden mit Hilfe der Patientenakten der Intensivstation erhoben und sind zu 78,9 % vollständig. Bei 21,1 % konnte in den entsprechenden Akten weder ein Vermerk für Komplikationen noch für Verlauf ohne Komplikationen gefunden werden.

3.4.2.3. Diagnose einer behandlungsbedürftigen Abstoßungsreaktion

Bei insgesamt 37,7 % (n = 43) der 114 transplantierten Kindern wurde innerhalb des Studienzeitraums eine behandlungsbedürftige Abstoßungsreaktion dokumentiert. Gewertet wurden dabei alle Diagnosen, die eine Therapie nach sich zogen. Dabei war es gleich, ob eine Abstoßung histologisch gesichert wurde, oder sich die Therapie aus einer klinischen Beurteilung ergab.

Zwischen der Transplantation und dem Zeitpunkt der Abstoßungsreaktion lagen im Patientenkollektiv im Durchschnitt bei $4,2 \pm 7,0$ Jahren (Min.: 0 Tage, Max. 23 Jahre).

Abbildung 49 zeigt das Auftreten der ersten behandlungsbedürftigen Abstoßungsreaktion anhand einer Kaplan-Meier-Kurve. Als zensiert gelten wieder die Patienten, die bis zum

Zeitpunkt des Studienendes keine solche Reaktion diagnostiziert bekamen und die, die retransplantiert wurden. Als Endpunkt wurde das Datum des Studienendes bzw. das der Re-Transplantation festgelegt. Anhand der Grafik ist deutlich zu erkennen, dass akute Abstoßungsreaktionen vor allem direkt postoperativ aufgetreten sind. Anschließend stellt sich ein Plateau ein, von dem die Kurve erst circa 15 Jahre nach der Transplantation wieder weiter absinkt. Man kann daraus schließen, dass das Risiko für eine Abstoßung direkt am Anfang und dann erst im Langzeitverlauf am größten ist.

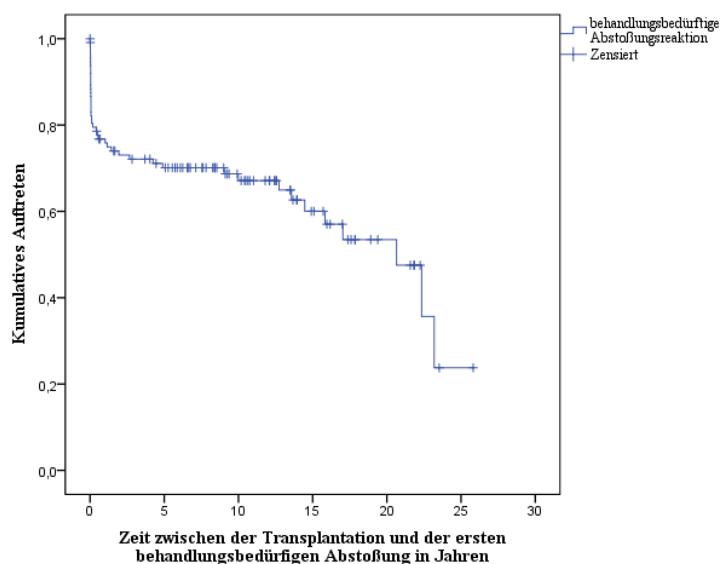


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten der ersten behandlungsbedürftigen Abstoßungsreaktion

3.4.2.4. Postoperative Implantation einer ECLS

Mechanische Unterstützungssysteme wie unter Abschnitt 2.1.4 beschrieben werden nicht nur präoperativ verwendet. Sie können auch postoperativ eingesetzt werden, um das neue Herz zu unterstützen. Eine ECLS wurde bei 15,8 % der Kinder (n = 18) nach der Transplantation implantiert. Dabei wurde nicht unterschieden, ob diese direkt perioperativ oder im Langzeitverlauf eingesetzt wurde. Bei 81,6 % (n = 93) war keine Implantation nötig, und bei 2,6 % (n = 3) ist der postoperative Verlauf für diese Kategorie unbekannt. Der Datensatz ist demnach zu 97,4 % vollständig.

3.4.2.5. Auftreten einer Transplantatvaskulopathie

Für die Analyse des Auftretens einer Transplantatvaskulopathie wurden äquivalent zur Analyse des Überlebens der 31.12.2015 als Endpunkt für die Patienten definiert, bei denen bis zum Studienende keine Transplantatvaskulopathie nachgewiesen wurde. Für die re-transplantierten Patienten wurde wie bereits bei den vorangegangenen Analysen das Datum der Re-Transplantation als Endpunkt festgelegt. Beide Gruppen wurden für die Berechnungen zensiert. Die Vollständigkeit des Datensatzes beträgt 96,5 %.

Chronische Abstoßungsreaktionen im Sinne einer Transplantatvaskulopathie traten innerhalb des Patientenkollektivs des Klinikums Großhadern in 43,0 % (n = 49) der Fälle auf. Abbildung 50 zeigt die Zeit bis zur Diagnosestellung einer solchen in Form einer Kaplan-Meier-Kurve.

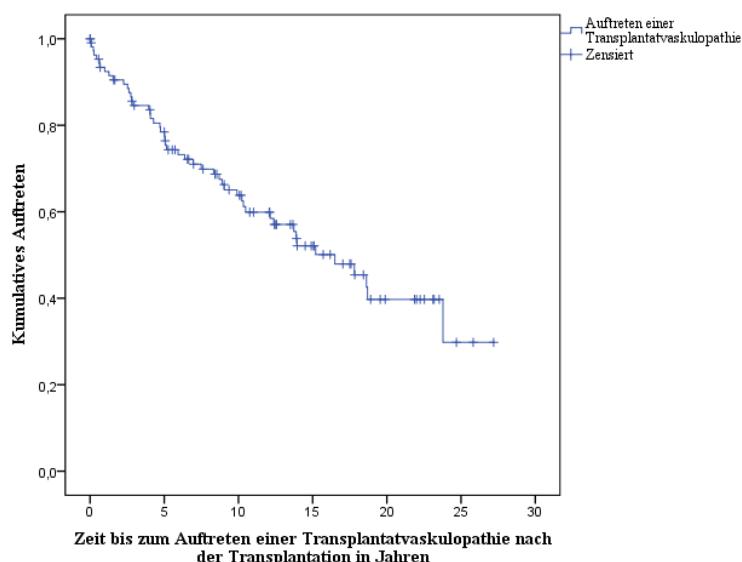


Abbildung 50: Auftreten einer Transplantatvaskulopathie in Abhängigkeit zur Zeit nach der Transplantation am Klinikum der Universität München (LMU Großhadern)

Die mittlere Zeit bis zum Auftreten einer Transplantatvaskulopathie beträgt im Patientenkollektiv des Klinikums Großhadern $7,1 \pm 5,9$ Jahre (Min.: 0,1 Jahre, Max.: 23,8 Jahre).

3.4.2.6. Auftreten einer Lymphoproliferativen Erkrankung

Die Zensuren bei der Analyse des Auftretens von Lymphoproliferativen Erkrankungen erfolgten wie bereits unter Abschnitt 3.4.1 beschrieben. Die Vollständigkeit der Daten ist ebenfalls zu 96,5 % gegeben.

Im Langzeit-Verlauf nach der Transplantation traten bei insgesamt 9,6 % (n = 11) eine Tumorerkrankung auf. Abbildung 51 zeigt das Auftreten mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Kurve.

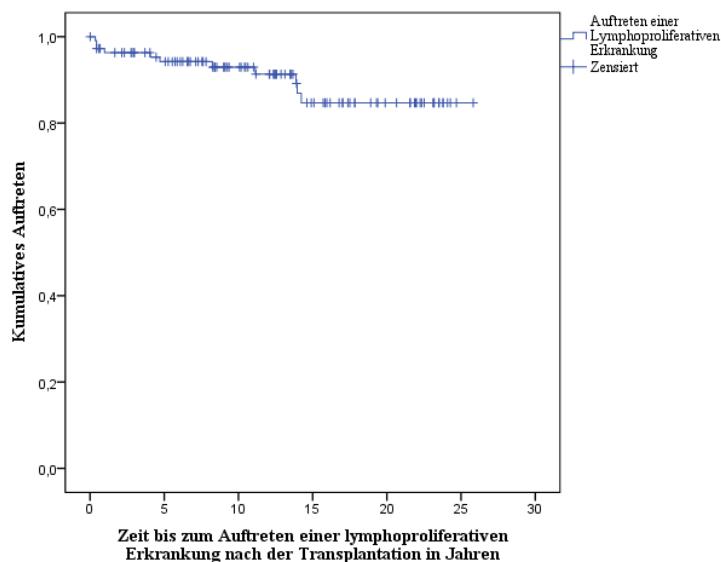


Abbildung 51: Auftreten einer lymphoproliferativen Erkrankung in Abhängigkeit zur Zeit nach der Transplantation am Klinikum der Universität München (LMU Großhadern)

Eine solche Erkrankung wurde im Durchschnitt $6,6 \pm 5,9$ Jahre (Min.: 0,4 Jahre, Max.: 14,2 Jahre) nach der Transplantation diagnostiziert.

Tabelle 16 zeigt, dass 36,4 % der Malignome im ersten Jahr nach der Transplantation aufgetreten sind. Bei 7 % (n = 3) dieser frühen PTLDs handelt es sich um Lymphome. Bei 25 % (n = 1) konnte der Typ des Malignoms nicht herausgefunden werden. Unter den 10-Jahre-Überlebenden wurden insgesamt sechs Tumore diagnostiziert, wobei dies einer Inzidenz von 11,8 % entspricht. Bei 66,6 % davon handelt es sich um Lymphome.

Betrachtet man abschließend alle Patienten bis Studienende, so wurden insgesamt elf maligne Erkrankungen dokumentiert, wobei die späteste nach 14,2 Jahren aufgetreten ist. 7,9 % (n = 9) des gesamten Patientenkollektivs erkrankten an einem Lymphom, bei 1,8 % (n = 2) konnte der Typ nicht festgestellt werden. Demnach sind die Daten zu 100 % vollständig.

Tabelle 16: Lymphoproliferative Erkrankungen nach Herztransplantationen am Klinikum Großhadern

Malignität	Überlebende 1 Jahr nach Transplantation n = 96	Überlebende 5 Jahre nach Transplantation n = 78	Überlebende 10 Jahre nach Transplantation n = 51	Überlebende 15 Jahre nach Transplantation n = 19
Keine Malignität	n = 92 (95,8 %)	n = 72 (92,3 %)	n = 45 (88,2 %)	n = 12 (63,2 %)
Malignität	n = 4 (4,2 %)	n = 6 (7,7 %)	n = 6 (11,8 %)	n = 7 (36,8 %)
Lymphom	n = 3 (3,2 %)	n = 5 (6,4 %)	n = 4 (7,8 %)	n = 5 (26,3 %)
Typ nicht bekannt	n = 1 (1,0 %)	n = 1 (1,3 %)	n = 2 (3,9 %)	n = 2 (10,5 %)

3.4.2.7. Indikation zur Implantation eines Herzschrittmachers

80,7 % (n = 92) der Kinder und Säuglinge, die am Klinikum Großhadern transplantiert wurden, benötigen keinen Herzschrittmacher. Bei 14,9 % der ausgewerteten Patienten (n = 17) wurde im Verlauf ein Schrittmacher implantiert. Die mittlere Zeit bis zur Implantation betrug $3,7 \pm 4,4$ Jahre (Min.: 0,7 Jahre, Max.: 16,5 Jahre). Bei 4,4 % (n = 5) war die Datenlage nicht ausreichend, um eine Aussage treffen zu können. Der Datensatz ist also zu 95,6 % vollständig.

3.4.3. Intensivmedizinische Parameter

Für die Liegedauer auf der Intensivstation und der Beatmungszeit wurden ebenfalls die Akten als Datengrundlage verwendet.

3.4.3.1. Liegedauer auf der Intensivstation

Bei insgesamt 102 Patienten (89,5 %) konnte ein Verlegungsdatum von der Intensivstation auf die Normalstation oder Intermediate Care-Station ermittelt werden. Die mittlere Zeit, die die

Patienten auf der Intensivstation verbrachten, beträgt $21,7 \pm 19,3$ Tage (Min.: 0 Tage, Max.: 121 Tage).

3.4.3.2. Beatmungszeit

Die Beatmungszeit konnte mit Hilfe der Extubationsdaten bei 88,6 % der Patienten (n = 101) ermittelt werden. Sie beträgt durchschnittlich $5,4 \pm 10,1$ Tage (Min.: 0 Tage, Max.: 91 Tage).

3.4.4. Re-Transplantation

Von den insgesamt 114 Säuglingen und Kindern mussten 9,6 % (n = 11) re-transplantiert werden. Eines dieser elf Kinder wurde re-re-transplantiert. Abbildung 52 zeigt anhand einer Kaplan-Meier-Kurve das Auftreten der Re-Transplantationen. Zensiert wurden hierfür Patienten, die bereits ohne Re-Transplantation verstorben sind. Für die ebenfalls zensierten Patienten, die bis zum Studienende keine Re-Transplantation erhalten haben, wurde das Datum des Studienendes als Enddatum festgelegt.

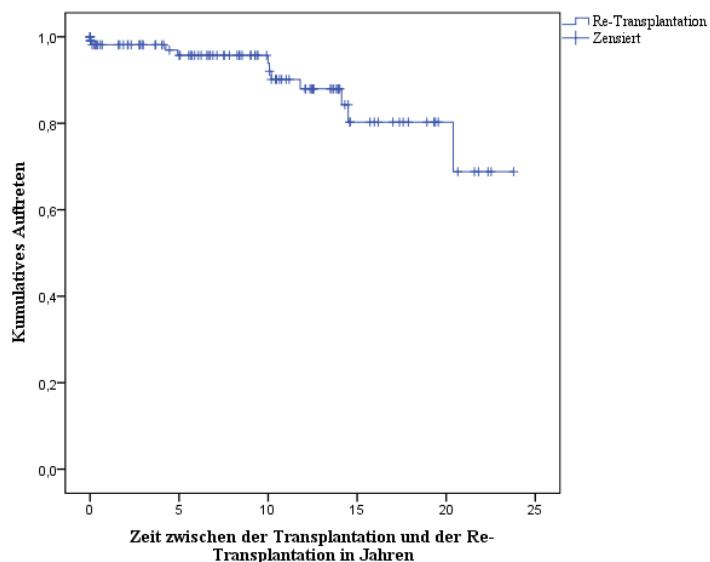


Abbildung 52: Zeitliches Auftreten der Re-Transplantationen in Abhängigkeit zur Zeit nach der Transplantation am Klinikum der Universität München (LMU Großhadern)

Die mittlere Zeit zwischen der Transplantation und der Re-Transplantation liegt bei $9,1 \pm 6,3$ Jahren (Min.: 0,0 Tage, Max.: 20,4 Jahre).

3.5. Abhängigkeiten

Im Folgenden werden Ergebnisse aufgezeigt, die mittels Chi²-Test bzw. Fisher-Exakt-Test und einer Einfaktoriellen Varianzanalyse ermittelt wurden. Es wird damit analysiert, ob gewisse Faktoren (pr-, intra- und postoperativ), bzw. die Operationsmethode Einfluss auf postoperativ auftretende Ereignisse haben. Unter der Annahme eines 95 %-Signifikanzniveaus gelten im Folgenden alle Ergebnisse als signifikant, deren p-Wert kleiner als 0,05 ist (vgl. Abschnitt 2.2.3).

3.5.1. Einfluss präoperativer Faktoren

3.5.1.1. Geschlecht des Organempfanglers

Analysiert man den präoperativen Faktor „Geschlecht des Empfanglers“ hinsichtlich des Eintretens verschiedener Ereignisse, so kommt man zu folgenden Ergebnissen: Das Geschlecht hat keinen signifikanten Einfluss auf das Ereignis „Tod“ ($p = 0,553$) oder auf das Eintreten einer Transplantatvaskulopathie ($p = 0,433$). Es kann ebenfalls kein Einfluss auf die Liegedauer auf der Intensivstation oder die Beatmungszeit festgestellt werden ($p = 0,990$ bzw. $p = 0,949$). Eine signifikant höhere postoperative ECLS-Implantationsrate ist jedoch bei männlichen Patienten dokumentiert ($p = 0,041$).

3.5.1.2. Kardiale Voroperation

Der präoperative Faktor „kardiale Voroperation“ beeinflusst das Ereignis „Tod“ bei $p = 0,063$ nicht. Das Gleiche gilt für die Liegedauer auf der Intensivstation ($p = 0,118$), die Beatmungszeit ($p = 0,074$), das Auftreten von postoperativen Blutungen ($p = 0,092$) oder von Perikardergüssen ($p = 0,230$).

3.5.1.3. Indikation zur Herztransplantation

Auch bei der Analyse des binären Faktors der Indikation (kongenital-erworben) ergaben sich für das Ereignis „Tod“ und für die Liegedauer keine signifikanten Einflusse ($p = 0,91$ und $p = 0,296$). Für die Beatmungszeit ergibt sich jedoch ein signifikantes Ergebnis. Mit einem p-Wert von 0,017 wurden die Kinder, deren Indikation zur Herztransplantation eine kongenitale

Erkrankung war, signifikant länger beatmet. Im Durchschnitt liegt deren Beatmungszeit bei $9,6 \pm 17,7$ Tagen (Min.: 1,0 Tag, Max.: 91,0 Tage). Dem gegenüber beträgt die der Kinder mit erworbenen Erkrankungen nur $4,0 \pm 5,4$ Tage (Min.: 0,0 Tage, Max.: 36,0 Tage).

3.5.1.4. Implantation eines mechanischen Unterstützungssystems

Wie unter Abschnitt 3.2.2 beschrieben, wurden 21,1 % der Kinder (n = 24) ein mechanisches Unterstützungssystem vor der Transplantation zur Überbrückung der Wartezeit implantiert. Im Folgenden soll der Einfluss dieser Systeme auf das postoperative Outcome erörtert werden. In Bezug auf die Mortalität hat die Implantation eines Assist Device keinen signifikanten Einfluss ($p = 0,387$). Dennoch gibt es Auswirkungen auf das Auftreten gewisser postoperativer Komplikationen. Signifikant sind diese zum Beispiel beim Auftreten von Nachblutungen oder cerebralen Komplikationen ($p = 0,014$ bzw. $p = 0,049$). Unterteilt man das Patientenkollektiv wieder in die einzelnen Altersgruppen, so stellt man fest, dass sich der Einfluss vor allem bei den < 13-jährigen Kindern ($p = 0,006$) und bei den Jungen ($p = 0,007$) äußert. Bei den cerebralen Komplikationen ist keine der Altersgruppen besonders betroffen, Jungen hingegen haben auch hier einen Nachteil ($p = 0,022$). Im Gegensatz dazu haben Assist Devices bei den Mädchen weder bei den Blutungen noch bei den cerebralen Komplikationen signifikante Auswirkungen ($p = 0,658$, bzw. $p = 0,704$). Auf postoperative Herz-Rhythmus-Störungen scheint ein präoperatives Unterstützungssystem ebenfalls keinen Einfluss zu haben ($p = 0,308$), genauso wenig wie auf die Liegezeit auf Intensivstation ($p = 0,872$) oder auf die Beatmungszeit ($p = 0,743$).

3.5.1.5. Befund der präoperativen EBV-Serologie

Ebenfalls getestet wurde, ob eine positive EBV-Serologie vor der Transplantation einen Einfluss auf das Auftreten von Lymphoproliferativen Erkrankungen hat. Da die erwartete Häufigkeit hier < 5 war, wurde statt des Chi²-Tests der Exakte Test nach Fisher verwendet, der knapp keinen signifikanten Befund ergibt ($p = 0,054$). Eine positive EBV-Serologie steht somit in keinem Zusammenhang mit dem Auftreten einer Tumorerkrankung nach der Transplantation.

3.5.1.6. Geschlecht des Organspenders

Betrachtet man den Einfluss, den das Geschlecht des Organspenders auf postoperative Faktoren nimmt, so stellt man fest, dass dieser betreffend des Auftretens einer Transplantatvaskulopathie nicht signifikant ist ($p = 0,664$). Auch die Mortalität wird nicht durch das Geschlecht des Organspenders beeinflusst ($p = 0,086$).

3.5.1.7. Präoperativer Einsatz einer ECLS

Ebenfalls keinen Einfluss auf die Mortalität hat die präoperative Implantation einer ECLS beim Organempfänger. Dieser zählt mit $p = 0,507$ als nicht signifikant.

3.5.1.8. Alter der Organspender

Des Weiteren erfolgten Analysen, die das Alter der Spender betreffen. Vergleicht man den Altersmittelwert der Organspender, bei deren Empfänger eine Transplantatvaskulopathie diagnostiziert wurde ($18,3 \pm 17,2$ Jahre), mit dem der Spender, deren Empfänger keine Transplantatvaskulopathie diagnostiziert bekamen ($14,4 \pm 13,9$ Jahre), so stellt man fest, dass die Spender der Patienten mit Transplantatvaskulopathie ältere Spender haben als die ohne. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p = 0,199$). Unterteilt man das Patientenkollektiv in verstorbene und überlebende Patienten auf und vergleicht die Mittelwerte des Spenderalters, so ergibt sich auch hier kein signifikantes Ergebnis ($p = 0,700$).

3.5.2. Einfluss intraoperativer Faktoren

3.5.2.1. Operationsmethode

Vergleicht man den Einfluss der Operationsmethode auf verschiedene postoperative Faktoren, so stellt man fest, dass es keinen signifikanten Unterschied der beiden Methoden hinsichtlich der Ereignisse „Blutung“, „Herz-Rhythmus-Störung“, „zerebrale Komplikation“ oder „Implantation einer ECLS“ gibt ($p = 0,753$, $p = 0,091$, $p = 0,541$, $p = 0,763$). Auch für die Liegezeit auf der Intensivstation bzw. die Beatmungszeit hat die Wahl der Operationstechnik keine Folgen ($p = 0,466$, $p = 0,957$). Ebenfalls keine signifikante Auswirkung hat die Operationsmethode auf die Notwendigkeit eines Herzschrittmachers nach der Transplantation

($p = 0,065$), wobei eine Implantation bei den Patienten, die eine biaurale Operation hatten, häufiger war. Hingegen ergibt die Analyse hinsichtlich der Mortalität einen signifikanten Befund. Mit $p = 0,003$ versterben Patienten, die nach der biauralen Methode operiert wurden, statistisch gesehen häufiger.

3.5.2.2. Ischämiezeit

Teilt man das Patientenkollektiv in zwei Gruppen entsprechend der Ischämiezeit der Organe ein ($< 4\text{h}$, $\geq 4\text{h}$) und analysiert dann, ob diese Einteilung einen Einfluss auf ein postoperatives Versterben hat, so erhält man kein signifikantes Ergebnis ($p = 0,491$). Das heißt, dass auch bei den Patienten, deren Organ eine längere Ischämiezeit hatte als den kritisch gesehenen Punkt von vier Stunden, nicht häufiger versterben als die mit einer kürzeren Ischämiezeit. Auch hinsichtlich des 30-Tage-Überlebens ergibt sich diesbezüglich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,462$).

3.5.3. Einfluss postoperativer Faktoren

3.5.3.1. Verweildauer auf Intensivstation und Beatmungszeit

Im Vergleich der mittleren Verweildauer lagen die Patienten, die eine Infektion bekommen haben, signifikant länger auf der Intensivstation als die ohne Infektion ($p = 0,016$). Die mittlere Verweildauer der erkrankten Patienten auf der Intensivstation liegt bei $36,7 \pm 36,1$ Tagen (Min.: 9,0 Tage, Max.: 121,0 Tage). Der Aufenthalt der Patienten ohne Infektion beträgt bei $20,9 \pm 16,2$ Tage (Min.: 1,0 Tag, Max.: 75,0 Tage). Die Patienten wurden jedoch nicht länger beatmet als die Gruppe, die keine Infektion bekommen hat ($p = 0,825$).

4. Diskussion der Ergebnisse

Um die Ergebnisse nach Herztransplantationen im Kinder- und Säuglingsalter umfassend analysieren zu können, wurden alle Befunde retrospektiv erhoben. Dabei ist die Datenvollständigkeit der einzelnen Analysen zu beachten, da diese stets unterschiedlich ausfällt. Zudem konnten einige Parameter aufgrund mangelnder Dokumentation und dem Verlust von Daten während der Digitalisierung überhaupt nicht ausgewertet werden. Dazu zählen vor allem die immunsuppressive Medikation der Patienten und deren Auswirkungen auf die Organfunktionen. Die laborchemischen Werte der einzelnen Organe sind zwar bekannt, allerdings können diese nicht bewertet werden, da die genaue Medikamentenaufstellung in den meisten Fällen über die Jahre nicht zu eruieren war. Da eine Auswertung dieser nur spärlich vorhandenen Daten nicht aussagekräftig genug erschien, wurden die Ergebnisse im Rahmen der Promotion nicht weitergehend untersucht.

Die Einflussfaktoren auf verschiedene Ereignisse (siehe Abschnitt 3.5) wurden aufgrund klinischer Erfahrungswerte ausgewählt und analysiert.

Anhand verschiedener Studien konnte gezeigt werden, dass sich die Ergebnisse seit der ersten pädiatrischen Herztransplantation im Dezember 1967 kontinuierlich verbessert haben [67, 68]. Auch im Rahmen unserer Studie kann diese schon international publizierte These bestätigt werden.

Wartezeit: Noch immer ist die Herztransplantation in bestimmten Fällen von terminaler Herzinsuffizienz die einzige Therapieoption, auch wenn durch die Einführung von Kreislaufunterstützungssystemen eine vorübergehende Alternative gefunden wurde. Ist der Zustand eines Kindes so gravierend, dass er auf der Warteliste aufgenommen wird, so steigt die Mortalität, je länger es auf der Warteliste ist. Rosenthal et al. aus Stanford haben publiziert, dass diese bei 9 % liegt, wenn ein Kind 30 Tage gelistet ist. Bei Kindern, die 90 Tage lang auf ein Organ gewartet haben, liegt die Mortalität bereits bei 19%. Diese Raten sind unabhängig davon, ob es sich bei der Indikation um eine kongenitale oder eine erworbene Erkrankung handelt [69]. Aufgrund des Anstiegs der Mortalität während der Wartezeit ist es wichtig, möglichst schnell ein Organ zu finden, sobald ein Kind auf die Warteliste aufgenommen wird. Innerhalb dieser Studie konnten insgesamt 76,2 % der Kinder innerhalb dieser ersten drei Monate transplantiert werden. Trotzdem liegt die mittlere Wartezeit bei $81,4 \pm 133,2$ Tagen, da 3,7 % des Kollektivs länger als ein Jahr auf ein passendes Spenderorgan warten mussten. Laut den jährlich erscheinenden Berichten der ISHLT und der DSO herrscht in den letzten Jahren ein Spenderorganmangel, was eine zeitnahe Transplantation häufig

schwierig macht, und in diesem Fall auch die hohe mittlere Wartezeit dieses Kollektivs begründet. [6, 8]

Alter und Patientenzahlen: Im Folgenden werden Studien, die zum Vergleich herangezogen werden, hinsichtlich der Patientenzahlen und des Alters der Organempfänger und der damit verbundenen Vergleichbarkeit analysiert. Ein Teil des Patientenkollektivs des Klinikum Großhaderns wurde bereits in einer Studie von Groetzner et al. zwischen 1988 und 2002 analysiert [67]. Das durchschnittliche Alter lag hier bis zum Ende des Beobachtungszeitraums bei $9,4 \pm 6,9$ Jahren. Damit ist der aktuelle Altersdurchschnitt aller Organempfänger von 1988 bis 2015 leicht gesunken ($8,4 \pm 6,4$ Jahre). Daraus kann man folgern, dass in den auf die Studie folgenden Jahren das Alter zum Zeitpunkt der Transplantation im Schnitt geringer war als am Beginn. Die ISHLT veröffentlicht jährlich eine Präsentation der Ergebnisse aus ihrem Register [8]. Vergleicht man deren Kollektiv stellt man fest, dass das Kollektiv sowohl auf Spender- als auch auf Empfängerseite mit dem der ISHLT grundsätzlich gut vergleichbar ist. Allerdings ist die Anzahl der Patienten im Register der ISHLT wesentlich größer. Zudem wurden gewisse Aufteilungen innerhalb des Patientenkollektivs anders gewählt als in unserem, sodass beide Kollektive nicht in allen Aspekten verglichen werden konnten. Analysiert man beide Gruppen hinsichtlich des Alters der Organempfänger, so stellt man fest, dass die Kinder < 1 Jahr die größte Gruppe innerhalb beider Kollektive darstellen. Ein Unterschied ist jedoch, dass in Großhadern im Verhältnis eine größere Gruppe an 17-Jährigen transplantiert wurde als im Kollektiv der ISHLT. Dieser Unterschied macht sich auch bemerkbar, wenn man das Alter der Organspender vergleicht. Während international auch hier die Säuglinge den größten Anteil haben, sind es im Spenderkollektiv des Klinikums Großhadern die > 31 -Jährigen. Dieser Unterschied ist auf die größere Gruppe an 17-jährigen Empfängern in München begründet. Ebenfalls auf das Kollektiv der ISHLT wurde in einer Studie von Vanderlaan et al. zurückgegriffen [70]. Die Vergleichbarkeit ist daher auch zu dieser Studie gegeben. Eine ebenfalls große Studie mit 169 Patienten und einem Zeitraum von 23 Jahren wurde von Huebler et al. aus dem Herzzentrum Berlin publiziert [71]. Da diese Studie ungefähr den gleichen Beobachtungszeitpunkt aus der gleichen Ära analysiert (1986 – 2010), ist sie gut zum Vergleich geeignet. Zudem wurden ebenfalls nur Patienten < 18 Jahre eingeschlossen. Eine weitere Studie aus Berlin wurde für den Vergleich des Outcomes von Kindern, die vor ihrer Herztransplantation ein mechanisches Unterstützungssystem implantiert bekommen haben, herangezogen. Publiziert wurde diese von Stiller et al. [23]. Das mediane Empfängeralter innerhalb dieses Patientenkollektivs lag bei acht Jahren und war damit nur ein Jahr jünger als das mediane Alter in unserer Studie. Dementsprechend lag auch das mediane Spenderalter unter

dem unseren (9,6 Jahre vs. 12,3 Jahre). Dennoch können beide Kollektive als vergleichbar betrachtet werden. Voeller et al. präsentieren in einer Studie die Ergebnisse einer Single-Center-Studie aus dem St. Louis Children Hospital in St. Louis mit einem Analysezeitraum von 18 Jahren (1986 – 2004) [72]. Allerdings umfasst das Patientenkollektiv mit 307 Patienten knapp das Dreifache der Patientenzahlen des Klinikums Großhadern. Zudem waren die Patienten mit einem mittleren Alter von $6,1 \pm 6,8$ Jahren im Durchschnitt etwa zwei Jahre jünger als die in München ($8,4 \pm 6,4$ Jahre), obwohl in St. Louis alle Patienten unter 21 Jahren eingeschlossen wurden. Alexander et al. veröffentlichten ihre Ergebnisse über pädiatrische Patienten, die in Melbourne transplantiert wurden [73]. Der Analysezeitraum der Studie betrug 21 Jahre und ist damit sechs Jahre kürzer als der unserer Studie. Insgesamt wurden 91 Patienten analysiert. Mit einem medianen Alter von 10,9 Jahren waren die australischen Patienten 1,9 Jahre älter als die Patienten in Großhadern. Dennoch wurden sie zum Vergleich herangezogen. Eine durch Morales et al. publizierte Studie aus dem Jahr 2007 behandelt vor allem das Überleben nach pädiatrischen Herztransplantationen im Texas Children's Hospital [74]. Eingeschlossen in die Studie wurden alle pädiatrischen Patienten, die zwischen 1984 und 2005 transplantiert wurden. Die Studie umfasst also eine Zeitspanne von 21 Jahren. Das Kollektiv aus den USA ist mit einem mittleren Alter von $7,1 \pm 6,0$ Jahren im Schnitt 1,3 Jahre jünger, als das in Großhadern und das obwohl in Texas alle Patienten unter 21 Jahren eingeschlossen wurden. Allerdings waren von den insgesamt 154 Patienten nur vier älter als 18 Jahre, weswegen das Kollektiv dennoch gut vergleichbar mit dem dieser Studie vergleichbar ist. Das Alter der Spender ist mit einem medianen Alter von vier Jahren deutlich unter dem Unseren (medianes Alter: 12,3 Jahre). Dieser Unterschied könnte dadurch erklärt werden, dass der Anteil der alten Organspender (< 31 Jahre) in München sehr hoch war. Auch ältere Studien, wie die Studie von Baum et al. aus Stanford, wurden zum Vergleich herangezogen [75]. Hier wurden die ersten 15 Jahre deren Transplantationsgeschichte mit einem Kollektiv von 53 Patienten analysiert. Der älteste eingeschlossene Patient war zum Zeitpunkt der Transplantation 18 Jahre alt. Somit sind die Einschlusskriterien das Alter betreffend ähnlich zu unserer Studie. Dennoch gilt zu bedenken, dass der Beobachtungszeitraum mit 15 Jahren nur fast der Hälfte des Zeitraums der vorliegenden Studie entspricht. Die absolute Vergleichbarkeit ist also mit Einschränkungen zu sehen. Ebenfalls aus Stanford wurde von Ross et al. publiziert [76]. Dabei handelt es sich um eine Analyse, die vor allem das Follow-Up der Patienten mit einem Überleben von mindestens zehn Jahren thematisiert. Dabei lag das mittlere Alter der Empfänger zum Zeitpunkt der Transplantation bei 9,4 Jahren (in München 8,4 Jahre). Das mediane Alter der Organspender lag bei 15,5 Jahren (München: 12,3 Jahre). Daraus folgt, dass

das Kollektiv unserer Studie war also im Durchschnitt sowohl bei den Spendern als auch bei den Empfängern etwas jünger. Dennoch sind im Allgemeinen beide Gruppen vergleichbar. Ebenfalls verglichen wurden Ergebnisse dieser Studie mit den Ergebnissen einer Studie, die von Davies et al. veröffentlicht wurde [77]. In dieser Arbeit wurden alle Patienten der „United Network for Organ Sharing“ (UNOS) hinsichtlich der Operationsmethode ausgewertet. Damit konnte ein Patientenkollektiv von $n = 20.999$ Patienten (zwischen 1997 und 2007) analysiert werden. Allerdings handelte es sich nicht nur um pädiatrische Patienten, was zu einer Einschränkung in der Vergleichbarkeit führt. Da die Auswirkung der Operationsmethode im pädiatrischen Bereich jedoch international bisher nicht häufig analysiert wurde, soll diese Studie trotzdem zum Vergleich herangezogen werden. Das Gleiche gilt für eine Metaanalyse von Schnoor et al., bei der ebenfalls Erwachsene eingeschlossen wurden [78].

Indikation: Analysiert man die Indikationen, die zu einer pädiatrischen Herztransplantation geführt haben, so zeigt sich, dass es über die Jahrzehnte einen Trend hin zum größeren Anteil an erworbenen Herzerkrankungen gibt. In der Studie von Groetzner et al. [67] lag zwischen 1988 und 2002 der Anteil der Kinder, die aufgrund einer kongenitalen Herzerkrankung transplantiert wurden noch bei 36,2 %. Im erweiterten Untersuchungszeitraum dieser Studie bis 2015 lag der Anteil nur noch bei 27,2 %. Auch Voeller et al. bestätigen diesen Trend [72]. Zwischen 1986 und 1993 betrug der Anteil der Kinder in St. Louis mit einer kongenitalen Herzerkrankung 74 %, zwischen 2002 und 2009 nur noch 48 %. Gründe für diese Entwicklung kann das deutlich verbesserte chirurgische Management der strukturellen Herzerkrankungen sein. Häufig werden Kinder mit kongenitalen Erkrankungen nur noch gelistet, wenn speziellere Verfahren, z.B. eine Fontan- oder Norwood-Operation fehlgeschlagen sind oder nicht ausreichend waren [79, 80]. Betrachtet man die kongenitalen Indikationen genauer, stellt man fest, dass die häufigste Indikation das Hypoplastische Linksherzsyndrom darstellt. Die häufigste kongenitale Erkrankung innerhalb unseres Kollektivs stellt das hypoplastische Linksherzsyndrom (17,5 % des gesamten Kollektivs). Die Datenlage der vorliegenden Studie ist damit vergleichbar mit der anderer großer Studien. Die gleiche Verteilung zeigt sich ebenfalls bei Voeller et al. (65 % der kongenitalen Herzerkrankungen) [72], aber auch bei älteren Studien wie die von Ross et al. [76].

ECLS: Ein Zeichen des technischen Fortschritts zeigt sich bei der Analyse der mengenmäßigen Implantation von Assist Devices. Wurden am Klinikum Großhadern laut Groetzner et al. zwischen 1988 und 2002 lediglich bei 12,8 % der Kinder ein Unterstützungssystem implantiert [67], so ist im erweiterten Beobachtungszeitraum der vorliegenden Studie ein Anstieg auf

21,1 % zu beobachten. Dieses Phänomen lässt sich zum einen durch den technischen Fortschritt und der gesteigerten Lebensqualität mit einem Assist Device erklären, zum anderen ist dieser Anstieg aber auch durch den Organmangel zu erklären. Häufig sind die behandelnden Ärzte gezwungen Unterstützungssysteme zu implantieren, um die Wartezeit auf ein Spenderorgan zu überbrücken [81]. Die Implantation eines solchen Systems hat jedoch weder in den ersten 15 Jahren der pädiatrischen Herztransplantation am Klinikum Großhadern, noch bei der Analyse der kompletten 27 Jahre einen signifikanten Einfluss auf die postoperative Mortalität. Vergleicht man die Implantationsraten mit internationalen Ergebnissen, so stellt man fest, dass diese häufig höher liegen. Dem Bericht der ISHLT kann man eine Rate von 29,5 % entnehmen [8]. Diese ist damit knapp ein Drittel höher als in München. Auffällig ist dabei vor allem, dass mehr LVAD-Implantationen durchgeführt werden als in München (18,0 % zu 7,9 %). Es gibt jedoch auch Vergleichskollektive, bei denen die Implantationsrate deutlich geringer ist. So geben Voeller et al. an, dass innerhalb ihres Kollektivs lediglich 8,5 % ein mechanisches Unterstützungs-system benötigten [72]. Ebenfalls seltener wurden auch in Melbourne Assist Devices implantiert [73]. Die präoperative Implantationsrate liegt hier bei 12 % (München 21,1 %). Auch postoperativ wurde seltener eine ECLS benötigt (12 % zu 15,8 %). Diese zahlenmäßigen Unterschiede könnten laut eigenen Angaben der Autoren daran liegen, dass im Rahmen ihrer Studie erst ab 2009 vermehrt mechanische Unterstützungssysteme eingesetzt wurden. In München wurden diese bereits wesentlich früher verwendet. Eine ebenfalls deutlich geringere Implantationsrate als in München können die Autoren Morales et al. in einer Studie im Texas Children's Hospital dokumentieren [74]. Dort wurden präoperativ lediglich in 8 % der Fälle ein Assist Device nötig (München: 21,1 %). Vergleicht man nun also diese drei Studien aus Melbourne, Texas und St. Louis miteinander, so stellt man fest, dass diese drei Zentren untereinander auf einem vergleichbaren Niveau liegen. Die Implantationsrate im Klinikum Großhadern ist dagegen bedeutend höher. Eine mögliche Erklärung hierfür stellt der Organmangel und der damit verbundene Zwang eine Therapie zur Überbrückung zu finden dar. Das Outcome von Kindern, die vor der Transplantation ein mechanisches Unterstützungssystem implantiert bekommen haben, wurde von Stiller et al. untersucht. Die Autoren konnten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens von passageren zerebralen Komplikationen erkennen [23].

Gesamt-Mortalität: Eine der wichtigsten Aussagen jeder medizinischen Studie stellt die Mortalität dar. Insgesamt verstarben in 27 Jahren Transplantationsgeschichte am Klinikum Großhadern 24,6 % der Patienten. Das bedeutet, dass eine Überlebensrate von 75,4 % angegeben werden kann. Damit liegt das Zentrum vor oder gleichauf mit den meisten großen

Transplantationszentren. Die Raten der anderen großen Zentren variierten. So gaben z. B. Alexander et al. an, dass in Melbourne über 21 Jahre hinweg insgesamt 23 % des Kollektivs verstarben [73]. Diese Zahl ist nur leicht besser, als die der vorliegenden Studie und wird als vergleichbar angesehen. Huebler et al. geben eine Gesamtüberlebensrate über 23 Jahre von 61 % an [71]. Auch die Ergebnisse von Zuppan et al. über die ersten 20 Jahre des „Loma Linda Pediatric Heart Transplant program“ zeigen eine deutlich höhere Mortalität, als in Großhadern. Die Studie gibt ein Gesamtüberleben von 60 % an [82]. Die Studien von Huebler et al. und von Zuppan et al. sind also vergleichbar. Ein genauer Grund für diesen Unterschied zu Großhadern oder Melbourne konnte nicht eruiert werden. Keine exakten Zahlen gibt ISHLT an [8]. Vergleicht man die Kaplan-Meier-Kurve der ISHLT mit der des Klinikums Großhadern, so ist ein deutlich langsameres Absinken der Kurve des Klinikums zu erkennen. Das Klinikum der Universität München liegt in Bezug auf die Mortalität also über dem internationalen Schnitt. Unterteilt man das Langzeit-Überleben in mehrere Zeitpunkte so stellt man fest, dass auch hier das Klinikum Großhadern durchaus vergleichbar oder besser ist mit den anderen großen Zentren. International und auch im Rahmen dieser Studie wurden hier die Zeitpunkte 1 Jahr, 5 Jahre und 10 Jahre nach der Transplantation untersucht. Diese lagen innerhalb dieser Studie bei 88,9 %, 83,0 % und 78,5 %. Vergleichbare Raten konnten Alexander et al. aus Melbourne postulieren: hier überlebten 90 % das erste Jahr bzw. 82 % die ersten fünf Jahre nach der Transplantation [73]. Ebenfalls vergleichbar, aber dennoch leicht niedrigere Überlebensraten konnten von Stiller et al. vermerkt werden [23]. Die Raten dieser Berliner Studie lagen nach einem Jahr bei 82 %, nach fünf Jahren bei 78 %. Man sieht daran, dass die Mortalität nach einem Jahr etwa gleich hoch war wie in Großhadern oder Melbourne. Zu einem späteren Zeitpunkt hatten die Patienten der vorliegenden Studie jedoch klar das bessere Outcome. Ähnliche Raten gingen aus der Single Center Studie von Zuppan et al. hervor. Während die 1-Jahres-Überlebensrate ebenfalls noch vergleichbar ist (85 %), konnte vor allem im Langzeit-Überleben größere Unterschiede festgestellt werden (75 %, 65 %) [82]. Auch bei Morales et al. wurden dieselben Unterschiede gezeigt [74]. Ähnlich wie bei Zuppan et al. und bei Stiller et al. ist auch in Texas die 1 Jahres-Überlebensrate noch vergleichbar Großhadern (82,3 %). Allerdings divergieren auch hier die Zahlen im Anschluss (5- Jahres-Überlebensrate: 65,3 %, 10-Jahres-Überlebensrate: 54,4 %). Ein Grund für bessere Überlebensraten in der vorliegenden Arbeit stellt mit Sicherheit die Zeit dar. Nicht nur das chirurgische Management hat sich verbessert, sondern auch die medikamentöse Therapie nach Transplantation. In den ersten 15 Jahren der pädiatrischen Herztransplantation am Klinikum Großhadern lag die Überlebensrate laut Groetzner et al. nach einem Jahr bei 86 %, nach fünf Jahren bei 80 % und

nach zehn Jahren ebenfalls bei 80 % [67]. Vergleicht man diese mit aktuellen Zahlen über den ganzen Beobachtungszeitraum, so liegen diese nach einem und nach fünf Jahren mit 88,9 % und 83,0 % deutlich darüber. Auch bei Ross et al. spielt der zeitliche Faktor eine Rolle. Hier liegt die 10- Jahres-Überlebensrate nur bei 56 % (in München: 78,5 %) [76]. Dies ist ein Unterschied von über 20 %.

Perioperative Mortalität: Doch nicht nur das Langzeit-Überleben ist wichtig. Auch die perioperative Mortalität spielt eine große Rolle. Innerhalb dieser Studie liegt die 30-Tage-Mortalität bei 6,3 %. In dem verkürzten Beobachtungszeitraum von Groetzner et al. verstarben sechs Kinder im perioperativen Intervall von 30 Tagen. Im erweiterten Zeitraum über 27 Jahre waren es sieben Kinder, was bedeutet, dass nach 2002 in Großhadern lediglich ein weiteres Kind innerhalb von 30 Tagen nach der Transplantation verstarb. Auch hier spielt also die Zeit und die damit verbundene Verbesserung des chirurgischen Wissens, sowie dem Handling von perioperativen Komplikationen eine Rolle. In den internationalen Vergleichsstudien zeigen sich ähnliche Mortalitätsraten: Voeller et al. dokumentierten in St. Louis eine perioperative Mortalität von 6,8 %. Nur leicht höher war die Rate im „Loma Linda Pediatric Heart Transplant program“. Hier betrug die Mortalität 8,3 %. Erheblich höher jedoch war die 30-Tage-Mortalität des Kollektivs, welches von Stiller et al. analysiert wurde (14 %). Da es sich hierbei um ein Kollektiv handelt, bei dem alle Kinder bereits ein Assist Device vor der Transplantation implantiert bekamen, muss die perioperative Mortalität auch im Verhältnis der erhöhten Komplikationsrate bei bereits voroperierten Patienten gesehen werden. Abschließend kann man sagen, dass die perioperative Mortalität im Vergleich zu den Anfängen deutlich abgenommen hat und auf vergleichbarem Niveau mit den anderen Zentren liegt.

Einflussfaktoren auf die Mortalität: Vor allem vor, aber auch nach der Jahrtausendwende, wurden einige Studien publiziert, die aussagen, dass Kinder mit einer kongenitalen Herzerkrankung ein schlechteres Outcome und eine höhere perioperative Mortalität hätten [23, 83-87]. Das liegt vor allem daran, dass bei strukturellen Herzerkrankungen eine komplizierte Anatomie vorliege und dass diese Kinder deswegen schwerer zu operieren seien [88-93]. Im Rahmen unserer Studie konnten wir betreffend des Überlebens knapp keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kindern mit kongenitaler bzw. erworbener Herzerkrankung feststellen ($p = 0,055$). Für das 30-Tage-Überleben konnte jedoch ein Unterschied zwischen beiden Gruppen bewiesen werden. Hier verstarben die Patienten mit einer kongenitalen Erkrankung häufiger als die mit einer erworbenen ($p = 0,049$). In einer Analyse der ISHLT wurden signifikante Unterschiede bezüglich der Mortalität zwischen den Altersgruppen vor

allem zwischen den 1 – 5-Jährigen bzw. den 6 – 10-Jährigen und 11 – 17-Jährigen gefunden. Hier zeigten die jüngeren Kinder das bessere Überleben als die Teenager. Dies ließ sich dies im Patientenkollektiv des Klinikums Großhadern nicht bestätigen. Die höchste Mortalität hatten hier die Patienten < 3 Monate. Diese hatten statistisch gesehen einen Überlebensnachteil gegenüber den < 1-jährigen Kindern, den < 3-jährigen Kindern und den Kindern zwischen sechs und zwölf Jahre. Vergleichbar mit den Patienten der ISHLT überlebten jedoch auch die Kinder, die im Alter zwischen drei Monaten und zwölf Monaten transplantiert wurden, häufiger als die Teenager zwischen 13 und 17 Jahre. Des Weiteren konnte in beiden Kollektiven kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, sowohl beim Vergleich der Mortalität der beiden Geschlechter (ISHLT: $p = 0,1114$; München: 0,541) als auch beim Vergleich der Geschlechter-Konstellation zwischen Empfängern und Spendern. Eine andere Studie von Vanderlaan et al. beschäftigt sich mit den Risikofaktoren für den Tod nach pädiatrischen Herztransplantationen [70]. Dabei nutzten sie die Daten der ISHLT und hatten somit ein großes Patientenkollektiv von 9850 Patienten < 18 Jahren. Die Gruppe um Vanderlaan et al. konnte anhand dieser Studie aufzeigen, dass sowohl der prä- als auch der postoperative Einsatz einer ECLS einen signifikanten Risikofaktor für den Tod nach der Transplantation darstellt. Der präoperative Einsatz konnte durch unsere Studie jedoch nicht bestätigt werden. Innerhalb unseres Kollektivs hatte dies keinen signifikanten Einfluss ($p = 0,507$).

Re-Transplantation: Ein weiterer wichtiger Punkt einer jeden Transplantationsstudie stellt die Rate an Re-Transplantationen dar. Im vorliegenden Kollektiv beträgt diese 9,6 %. Vergleicht man diese mit den Rate mit der Autoren um Baum et al., so stellt man fest, dass diese absolut gesehen gleichauf liegen (8 %) [75]. Allerdings gilt es hierbei zu bedenken, dass der Beobachtungszeitraum dieser Studie aus Stanford lediglich 15 Jahre betrug, der der vorliegenden Studie 27 Jahre. In einer anderen Studie aus Stanford, die die 10- und 20-Jahre-Überlebenden analysiert wird eine Re-Transplantationsrate von 15 % angegeben [76], welche klar über der des Klinikums Großhadern liegt.

Operationsmethode: Am Klinikum der Universität München wurden insgesamt in 71,9 % der Fälle eine bivariale Herztransplantation durchgeführt und in 23,7 % eine bikavale. In der Dekade zwischen 2000 und 2009 fand der Übergang zwischen beiden Methoden statt. Vor 2000 wurden die Kinder in Großhadern ausschließlich nach der bivariaten Methode operiert. Es ist somit ein deutlicher Trend hin zu der bikavalen Methode nach der Jahrtausendwende zu sehen. Der gleiche Trend ist auch bei Huebler et al. aus dem Deutschen Herzzentrum in Berlin zu sehen. Hier erfolgte die Umstellung zu bikavalen Methode 2005 [71]. In der Studie der Autoren wurde

jedoch auf keine Unterschiede zwischen den Methode Bezug genommen. Deswegen wurden aufgrund mangelnder Vergleichsdaten aus dem pädiatrischen Bereich hierfür Zahlen von den Erwachsenen herangezogen. In einer von Davies et al. veröffentlichten Studie wurde der wurden 59,3 % in batrialer, 38,1 % in bikavaler Technik operiert [77]. 2,6 % wurden total orthotop transplantiert (in Großhadern: 0,0 %). Der Trend hin zur bikavalen Transplantation ist dabei auch in dieser Arbeit zu erkennen. Wurden im Jahr 1997 lediglich 0,2 % aller Transplantationen in bikavaler Technik durchgeführt, waren es 2007 bereits 62,0 %. Dadurch, dass in der vorliegenden Studie auch die Jahre zwischen 1988 und 1996 mit eingeschlossen sind, lässt sich auch der prozentuale Unterschied zwischen beiden Zentren erklären. Bezuglich des postoperativen Outcomes konnte in der Studie gezeigt werden, dass den Patienten, welche in batrialer Technik operiert wurden, signifikant häufiger ein Herzschrittmacher implantiert werden musste. Innerhalb unseres Patientenkollektivs konnte dies nur knapp nicht signifikant bestätigt werden ($p = 0,065$). Dennoch kann auch hier eine Tendenz hin zu dieser Intervention beobachtet werden. Der ebenfalls durch die von Davies et al. gezeigte Unterschied im perioperativen Überleben ist vergleichbar mit unserer Studie. Davies et al. konnten zeigen, dass Patienten, die nach batrialer Methode transplantiert wurden, eine höhere perioperative Mortalität hatten, als die nach der bikavalen Methode. Dieser Unterschied ist auch in Großhadern deutlich zu sehen ($p = 0,007$). Dabei ist jedoch keine eindeutige Aussage zu treffen, ob es am allgemein verbesserten perioperativen Management liegt, oder tatsächlich an der Operationsmethode. Ebenfalls ein schlechteres Outcome hatten die Patienten der batrialen Technik in Bezug auf die Verweildauer ($p < 0,0001$). Dies konnte innerhalb dieser Studie zumindest betreffend der Liegedauer auf der Intensivstation nicht bestätigt werden ($p = 0,466$). Abschließend kann also gesagt werden, dass laut Davies et al. die Patienten der bikavalen Methode das bessere postoperative Outcome haben. Fasst man in der vorliegenden Studie das Outcome der Patienten, die in bikavaler Technik transplantiert wurden, zusammen, so stellt man fest, dass sie vor allem eine niedrigere perioperative Mortalität haben. Ebenfalls keine explizit pädiatrische Studie wurde von Schnoor et al. publiziert [78]. Diese zeigte ähnliche Ergebnisse. Einen zusätzlichen Faktor den Schnoor et al. analysiert haben ist die Ischämiezeit. Laut den Autoren, war die Ischämiezeit bei den Patienten mit bikavaler Transplantation länger. Ein signifikanter Unterschied konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden. Bis auf diesen Aspekt sind die Ergebnisse von Schnoor et al. mit denen der vorliegenden Arbeit vergleichbar.

Abstoßung: Eine der Hauptkomplikationen nach einer jeden Transplantation stellen die Abstoßungsreaktionen dar. Innerhalb dieser Studie wurde bei insgesamt 37,7 % eine

behandlungsbedürftige Abstoßung dokumentiert. Huebler et al. geben in ihrer Studie eine wesentlich niedrigere Quote mit 24 % an [71]. Anders als in der vorliegenden Studie wurden Abstoßungen mit Hilfe des IMEG Systems diagnostiziert [94]. Klinische Beobachtungen wurden also nicht mit einbezogen. Somit könnte die niedrigere Rate damit begründet werden. Alexander et al. geben an, dass lediglich 21 ihrer 93 (entsprechen 22,6 %) transplantierten Patienten keine klinisch oder histologisch gesicherte Abstoßung und damit auch keine Therapie hatten [73]. Dies würde eine wesentlich höhere Abstoßungsrate bedeuten als in München. Ein Grund ist bei ähnlichem Zeitintervall und ähnlicher Patientenverteilung nicht ersichtlich. Ross et al. geben den Anteil von histologisch gesicherten Abstoßungsreaktionen mit 27 % an [76]. Damit liegt die Rate innerhalb deren Patientenkollektivs ca. 10 % niedriger als in München. Allerdings gilt hier auch zu bedenken, dass klinische Aspekte nicht berücksichtigt worden, sondern ausschließlich das histologische Ergebnis. Die Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Zentren ist also aufgrund unterschiedlicher Diagnosekriterien schwierig.

Transplantatvaskulopathie: Eine der häufigsten Komplikationen nach Herztransplantationen stellt die Transplantatvaskulopathie, die chronische Abstoßungsreaktion, dar. Die Rate der diagnostizierten Fälle liegt in Großhadern bei 43,0 %. Vergleicht man die beiden Kaplan-Meier-Kurven zum Auftreten einer Transplantatvaskulopathie zwischen der ISHLT und die der vorliegenden Studie, so stellt man fest, dass diese sich im Allgemeinen nicht unterscheiden. Dies ist durchaus als positives Ergebnis zu werten, da in München zur Detektion dieser chronischen Abstoßungsreaktionen seit einiger Zeit Optische Kohärenz –Tomographien (OCT) durchgeführt werden, welche bereits kleinste Veränderungen zeigen. Vergleicht man die aktuellen Zahlen mit denen älterer Transplantationsstudien, so ist der Unterschied in der Diagnostik besonders sichtbar. In einer Studie von Ross et al. wird eine Diagnoserate von 31 % angegeben [76]. Noch deutlicher zeigt sich der Unterschied in der Studie von Baum et al., bei der sogar ein Auftreten von lediglich 15 % angegeben werden [75]. Zum Zeitpunkt der beiden Studien war eine Diagnostik so wie heute nicht möglich, weswegen das verhältnismäßig geringe Auftreten einer Transplantatvaskulopathie relativ betrachtet werden sollte. Vergleicht man die Zeit bis zur Erstdiagnose von Ross et al. mit dem der vorliegenden Studie, bestätigt sich die These, dass heutzutage (z.B. mittels OCT) wesentlich eher kleinste Veränderungen diagnostiziert werden. Dauerte es in der Studie von Ross et al. im Durchschnitt 10,4 Jahre bis zu Erstdiagnose, waren es in München lediglich 7,4 Jahre [76]. Eine ebenfalls niedrigere Rate als die unsere wurde von Huebler et al. publiziert: 27,8 % [71]. Die Autoren räumten jedoch ein, dass die Vollständigkeit der Daten nur bei 61,2 % lag. Die Aussagekraft dieser Komplikation betreffend ist also eingeschränkt. Wie Pahl et al. publizierten, ist vor allem ein

höheres Alter der Organspender ein bedeutender Risikofaktor für die Entwicklung einer Vaskulopathie [47]. Im Vergleich des Alters der Organspender unserer Studie konnte gezeigt werden, dass die Empfänger, denen die Diagnose einer Transplantatvaskulopathie gestellt wurde, tendenziell ältere Spender hatten. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist jedoch nicht signifikant ($p = 0,199$). Ein genauer Unterschied zwischen den einzelnen Altersgruppen der Organspender wurde im Rahmen dieser Studie nicht untersucht.

Herzschriftmacher: Bei insgesamt 14,9 % der Kinder, die zwischen 1988 und 2015 am Klinikum Großhadern herztransplantiert wurden, wurde ein Herzschrittmacher nach der Transplantation implantiert. Analysiert man das Patientenkollektiv bis 2002, so wurden in Großhadern 8,5 % der Kinder mit einem Schrittmacher versorgt [67]. Die Rate der Implantationen hat sich also im erweiterten Beobachtungsraum verdoppelt. Fraglich ist dabei, ob dieses Phänomen am Fortschritt der Technik liegt, da gerade vor 2002 die meisten Kinder in batrialer Technik transplantiert wurden und bei dieser Operationstechnik der Sinusknoten beschädigt werden kann. Eine häufigere Implantationsrate bei Patienten der batrialen Methode konnte jedoch im Rahmen dieser Studie knapp nicht bestätigt werden ($p = 0,065$). Ein Trend dahin ist jedoch sichtbar. Ähnlich zeigt sich dies auch in der Metaanalyse von Schnoor et al. [78]. Auch hier ist eine Tendenz zu erkennen, nach der bei Patienten mit batrialer Herztransplantation eine Herzschrittmacher-Implantation nötig wurde. Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht festgestellt werden.

Trikuspidalklappeninsuffizienz: Die Trikuspidalklappeninsuffizienz ist ebenfalls eine spezifische Komplikation nach batrialer Herztransplantation [9, 36, 52-55]. Wie Abbildung 48, sowie die Tabellen 13 und 14 zeigen, kommen innerhalb des Patientenkollektiv Trikuspidalinsuffizienzen bei Patienten beider Operationsmethoden vor, höhergradige jedoch vor allem langfristig ausschließlich bei Patienten der batrialen Technik. Mit Einschränkungen für den direkt postoperativen Verlauf, können die internationalen Postulierungen also bestätigt werden.

Lymphoproliferative Erkrankung: Eine weitere wichtige, methodenunspezifische Komplikation, die vor allem im Langzeitverlauf auftritt, stellt die Lymphoproliferative Erkrankung dar. Die Prävalenz der Diagnose einer PTLD beträgt in Großhadern 9,6 %. Schubert et al. geben in deren Studie ein Auftreten von 8,2 % an [95]. Damit liegen sie nur knapp unter dem Niveau des Klinikums Großhadern und werden als vergleichbar angesehen. Auch die ISHLT thematisiert in ihrem jährlichen Bericht das Auftreten von malignen Erkrankungen [8]. Vergleicht man diesbezüglich beide Kollektive, so stellt man fest, dass in beiden Gruppen die Lymphome die häufigste Diagnose darstellen. Sowohl das quantitative als auch das zeitliche

Auftreten unterscheiden sich jedoch. Ein Jahr nach der Transplantation wurden am Klinikum Großhadern häufiger maligne Diagnosen gestellt als im Kollektiv der ISHLT (4,2 % zu 1,6 %). Bis auf ein unbekanntes Malignom handelt es sich bei allen Tumorerkrankungen in München zu diesem Zeitpunkt um Lymphome, während es im internationalen Vergleich bereits zirka 9 % andere Tumore waren. Auch unter den Fünf- bzw. Zehn-Jahres-Überlebenden liegt die Inzidenz in München höher als bei der ISHLT (unter den Fünf-Jahres-Überlebenden: München 7,7 %, ISHLT 4,7 %; unter den Zehn-Jahres-Überlebenden: München 11,8 %, ISHLT 9,5 %). Vergleicht man das Auftreten zwischen Ein- und Zehn-Jahres-Überlebenden, so sieht man, dass sich die Malignome in München zwar mehr als verdoppelt haben, im internationalen Vergleich haben sie sich jedoch knapp versechsacht. Abschließend kann man also sagen, dass in München häufiger Malignome im ersten Jahr diagnostiziert wurden, der Anstieg danach jedoch langsamer war als im Kollektiv der ISHLT. Auf einem ähnlichen Niveau wie die unseren, liegen die Diagnoseraten der Studie von Huebler et al. aus dem Deutschen Herzzentrum in Berlin. Diese wird mit 11,8 % angegeben [71]. Auch Zuppan et al. und Alexander et al. liegen mit 10,2 % bzw. 8 % Diagnoserate im gleichen Bereich [73, 82]. Vergleicht man die Studie von Baum et al. mit der unseren hinsichtlich der Diagnoserate von PTLDs, so ist auch hier im Absoluten kaum ein Unterschied zu sehen (11 % vs. 9,6 %) [75]. Hier ist allerdings wieder das Alter der Studie anzuführen. Mittlerweile haben sich die bildgebenden Verfahren stark verbessert, sodass auch Tumore entdeckt werden, die früher unerkannt blieben. Diese Komplikation abschließen kann also gesagt werden, dass das Zentrum in Großhadern im Vergleich mit aktuellen Zahlen gut vergleichbar ist, ältere Studien unter dem Aspekt der besseren diagnostischen Mittel relativ gesehen werden sollten.

Todesursache: Ebenfalls wichtig bei jeder medizinischen Studie sind die Todesursachen. Bei der Analyse derer wurde im Patientenkollektiv des Klinikums Großhadern am häufigsten das Multiorganversagen dokumentiert, gefolgt von akutem Graftversagen. Im Vergleich dazu werden in einer älteren Studie von Ross et al. Transplantatvaskulopathien als häufigste Todesursache angegeben [76]. Diese sind innerhalb des vorliegenden analysierten Patientenkollektivs nur mit einem Todesfall vertreten. Ursächlich für diesen Unterschied könnte vor allem die neueren immunsuppressiven Medikamenten sein, welche gewechselt werden können sollten Anzeichen einer Koronarveränderung bestehen. Allerdings steht bei Ross et al. an zweiter Stelle das unspezifische Graftversagen. In der Studie von Alexander et al. liegt dieses sogar an der Spitze der Todesursachen [73]. Dieses ist in München ebenfalls an zweiter Stelle. In der Vergleichsstudie des „Loma Linda Pediatric Heart Transplant program“ wird dementgegen die Abstoßungsreaktion als häufigste Todesursache (26 %) angegeben [82].

Diese ist innerhalb des analysierten Kollektivs aus München nur in 1,8 % Grund für ein Versterben. Ob ein Grund hierfür, die verbesserten immunsuppressiven Medikamente sind, konnte nicht abschließend geklärt werden. Abschließend kann man also sagen, dass die Todesursachen dennoch von Zentrum zu Zentrum unterschiedlich sind, in einigen Zentren jedoch vergleichbar mit unserem Zentrum das akute Graftversagen eine wichtige Rolle spielt.

5. Zusammenfassung

Am 20.10.1988 erfolgte die erste pädiatrische Herztransplantation am Klinikum der Universität München (LMU Großhadern). Dieser Zeitpunkt lag bereits nach der Entdeckung von Cyclosporin A, sodass sich die anfangs relativ ernüchternden internationalen Ergebnisse in der vorliegenden Studie eher weniger widerspiegeln. Sie sind jedoch mit denen anderer großer Transplantationszentren vergleichbar. In einigen Faktoren zeigten sich sogar bessere Resultate als im internationalen Vergleich.

Bei einem der wichtigsten Parameter – der Mortalität – werden im internationalen Kontext Gesamtüberlebensraten zwischen 25 % und 61 % angegeben [71, 76, 82, 96]. Im Vergleich liegt das Klinikum Großhadern mit 76,3 % diesbezüglich über dem Durchschnitt anderer großer Zentren. Auch hinsichtlich der Überlebensraten zu den Zeitpunkten 5, 10 und 15 Jahre nach Transplantation liegen die vorliegenden Ergebnisse vor denen der Vergleichszentren [23, 73-75, 77, 97]. Andere Publikationen bestätigend, kann jedoch auch unsere Studie aufzeigen (siehe Abschnitt 3.4.1.5), dass das Überleben seit dem Beginn der pädiatrischen Herztransplantation signifikant besser geworden ist [72-74, 98]. Neben diesem zeitlichen Faktor zeigten sich in München vor allem beim perioperativen Überleben Faktoren, die dieses positiv beeinflussen: erworbene Indikation und bikavale Technik. Einen weiteren protektiven Faktor für das Gesamtüberleben stellt es vor allem dar, wenn der Patient kardial nicht voroperiert war. Diese protektiven Faktoren werden ebenfalls international bestätigt [76, 83-87]. Zudem zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass die Kinder im Alter zwischen drei Monaten und einem Jahr das beste Überleben haben. Die entsprechenden Kurven unterscheiden sich vor allem signifikant zu denen der < 3 Monate alten Säuglinge und den Teenagern. Außerdem haben die 3- bis 6-jährigen und die 6- bis 13-jährigen Kinder ebenfalls einen Überlebensvorteil gegenüber den < 3 Monate alten Säuglingen. Keinen Einfluss auf das Überleben haben das Geschlecht und die Geschlechter-Konstellation zwischen Spendern und Empfängern.

Einige Publikationen postulieren ein besseres Outcome bei den Patienten, deren Transplantation in bikavalaler Technik durchgeführt wurde [77, 78, 99, 100]. All diese Studien wurden jedoch bei Kollektiven von erwachsenen Patienten durchgeführt. Dennoch kann auch in der vorliegenden pädiatrischen Studie ein besseres Outcome bezüglich der perioperativen Mortalität und der geringeren Notwendigkeit an Herzschrittmacher-Implantationen nach der Transplantation bestätigt werden. Auch hinsichtlich höhergradiger Trikuspidalinsuffizienzen haben die Patienten der bikavalen Methode einen Vorteil. Allerdings gab es auch mehrere Parameter, bei denen sich kein signifikanter Unterschied zu den Patienten der batrialen

Technik nachweisen ließ: Blutungen, cerebrale Komplikationen, ECLS-Implantationen nach der Transplantation, Herz-Rhythmus-Störungen, Liegedauer auf der Intensivstation oder Beatmungszeit.

Am Klinikum der Universität München (Klinikum Großhadern) lag die Re-Transplantationsrate mit 9,6 % meist unterhalb derer in internationalen Vergleichsstudien oder auf vergleichbarem Niveau [74-76].

Einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Verweildauer auf der Intensivstation konnte bei den Patienten nachgewiesen werden, welche postoperativ eine Infektion hatten (siehe Abschnitt 3.5.3.1). Ob diese Patienten jedoch länger auf der Intensivstation lagen, weil sie eine Infektion hatten, oder ob sie eine Infektion bekamen, weil sie länger dort lagen kann nicht sicher eruiert werden.

Bezüglich der direkt postoperativ auftretenden Komplikationen lässt sich zusammenfassen, dass Perikardergüsse, gefolgt von Herz-Rhythmus-Störungen und Nachblutungen, die am häufigsten vorkommenden Komplikationen darstellen. Methoden-spezifische Komplikationen, wie Cava-Stenosen bei bikavalen Transplantationen, kamen lediglich in 7,4 % der Fälle vor. Höhergradige Triksupidalinsuffizienzen (meist jedoch nicht behandlungsbedürftig) traten ein Jahr nach der Transplantation nur noch bei den biatrial operierten Patienten auf. Dies ist ebenfalls international bestätigt. [101]

Bezüglich Langzeitkomplikationen gilt es zu sagen, dass maligne Erkrankungen in Großhadern bei 9,6 % der Patienten diagnostiziert wurden. Damit liegt das Zentrum im Vergleich zu anderen internationalen Studien meist unter deren Diagnoserate oder auf vergleichbarem Niveau [8, 73, 76, 82, 95]. Eine weitere bedeutende Komplikation im Langzeitverlauf stellt die Transplantatvaskulopathie dar. Diese wurde innerhalb des vorliegenden Kollektivs bei 43,0 % diagnostiziert. Bei großen Vergleichszentren liegt die Rate häufig niedriger [71, 76]. Etwa gleich hoch ist die Rate im Register der ISHLT [8]. Dabei muss allerdings bedacht werden, dass im Klinikum Großhadern zur Detektion von Veränderungen in den Koronararterien die Technik der OCT verwendet wird, sodass bereits kleinste Veränderungen diagnostiziert werden und die Diagnoserate vor allem von der Screening-Methode des Zentrums abhängt [102].

Präoperativ liegt die Rate der Implantation von mechanischen Unterstützungssystemen (21,1%) meist entweder unter [8, 71] oder über [72-74] den nationalen und internationalen Vergleichsstudien. Meist ist dies abhängig von den Grunderkrankungen der Kinder der

betreffenden Studien. Die postoperative Implantationsrate einer ECLS wurde in Großhadern in 15,8% der Fälle nötig. Hier liegt das Zentrum über der Rate anderer Zentren [73, 74].

Abschließend kann somit gesagt werden, dass die Ergebnisse des Klinikums der Universität München mit denen anderer großer Transplantationszentren vergleichbar sind und nur in wenigen Aspekten hinter deren Ergebnissen zurückliegen. Bei gewissen großen Parametern, wie z.B. dem Gesamtüberleben, liegt das Zentrum sogar über dem internationalen Schnitt. Dies könnte unter anderem an der zentralen Lage innerhalb Europas und den damit verbunden kurzen Wegstrecken von Organtransporten liegen. Außerdem könnte ein weiterer Grund sein, dass die Nachbetreuung der Patienten mit aktuellsten Techniken, wie der OCT, geschieht. Damit können Spätkomplikationen früh erkannt und behandelt werden.

Zudem zeigt auch diese Studie, dass die Transplantationszahlen sinken, da in Deutschland ein Organspendermangel vorherrschend ist. Viele Patienten erhalten mittlerweile mechanische Herzunterstützungssysteme zur Überbrückung bis zur Transplantation. Doch trotz dieses technischen Fortschritts und dem verbesserten chirurgischen Management komplexer Herzfehler ist die Herztransplantation in manchen Fällen terminaler Herzinsuffizienz immer noch die Therapie der Wahl. Auch diese Studie zeigt, dass das Langzeit-Outcome der Patienten im Verlauf der Zeit immer besser geworden ist. Heute ist eine Herztransplantation schon lange kein solch großes Risiko mehr wie zu Zeiten von Christian Barnards erster Herztransplantation bei Louis Washkansky. Mittlerweile steht selbst einer sportlichen Teilnahme an Wettkämpfen wie den „Transplant Olympics“ mit einem transplantierten Herzen nichts entgegen [103].

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung eines Hypoplastischen Linksherzsyndroms	3
Abbildung 2: Fibroelastose als seltene Indikation zur Herztransplantation	4
Abbildung 3: Morbus Uhl als seltene Indikation zur Herztransplantation	4
Abbildung 4: Diagnose der Organempfänger (bearbeitete Abbildung); a) < 1 Jahr, b) 1 – 5 Jahre, c) 6 – 10 Jahre, d) 11- 17 Jahre	5
Abbildung 5: Säugling am Klinikum Großhadern, versorgt mit einem Berlin Heart (LVAD).....	10
Abbildung 6: Schematische Darstellung eines Spenderherzens für die orthotope Technik	16
Abbildung 7: Schematische Darstellung (links) und Fotografie (rechts) von einer heterotopen Herztransplantation.....	18
Abbildung 8: Schematische Darstellung der Operationsschritte bei einer Herztransplantation in biatrialer Technik.....	19
Abbildung 9: Intraoperative Aufnahme eines Operationssitus und Präparation des Spenderherzens	20
Abbildung 10: Intraoperativer Operationssitus	20
Abbildung 11: Schematische Darstellung nach einer Transplantation in bikavaler Technik.....	22
Abbildung 12: Anzahl der Herztransplantationen am Klinikum der Universität München (LMU Klinikum Großhadern) im Zeitraum 1988 bis 2015	35
Abbildung 13: Anzahl an Herztransplantationen im Säuglings- und Kindesalter; links: Aufteilung nach Dekaden, rechts: Aufteilung des Beobachtungszeitraums (je 13 Jahre)	36
Abbildung 14: Altersverteilung der Organspender	37
Abbildung 15: Todesursache der Organspender	38
Abbildung 16: Befund der CMV-Serologie zum Zeitpunkt des Todes bei den Organspendern.....	39
Abbildung 17: Alter der Organempfänger bei Transplantation	40
Abbildung 18: Altersgruppen der Organempfänger.....	41
Abbildung 19: Blutgruppen der Organempfänger	42
Abbildung 20: Indikation zur Herztransplantation am Klinikum Großhadern	44
Abbildung 21: Übersicht über den Einsatz von mechanischen Kreislaufunterstützungssystemen vor einer Herztransplantation am Klinikum Großhadern.....	45
Abbildung 22: Wartezeit der Patienten bis zur Herztransplantation	46
Abbildung 23: Befund der präoperativen Virus-Serologie: CMV (links) und EBV (rechts)...	48
Abbildung 24: Verteilung der Geschlechter zwischen Empfängern und Spendern	49
Abbildung 25: Differenz der Größe zwischen Organempfängern und Organspendern	50
Abbildung 26: Differenz des Gewichts zwischen Organempfänger und Organspendern.....	51
Abbildung 27: Operationsmethode in den verschiedenen Dekaden	52
Abbildung 28: Operationsmethoden in den unterschiedlichen Altersgruppen	53
Abbildung 29: Overall-Survival.....	55
Abbildung 30: 30-Tage-Überlebenszeit	56
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve nach Operationsmethode	57

Abbildung 32: 30-Tage-Überleben aufgeteilt nach der Operationsmethode	58
Abbildung 33: Überleben nach Indikation.....	59
Abbildung 34: 30-Tage-Überleben nach Indikation	59
Abbildung 35: Überleben nach Altersgruppen	60
Abbildung 36: 30-Tage-Überleben nach Altersgruppen	61
Abbildung 37: Überleben nach Transplantation in den verschiedenen Dekaden	62
Abbildung 38: 30-Tage-Überleben nach der Transplantation in den verschiedenen Dekaden	63
Abbildung 39: Überleben nach der Transplantation aufgeteilt in zwei Gruppen	63
Abbildung 40: Überleben nach kardialer Voroperation	64
Abbildung 41: 30-Tage-Überleben nach kardialer Voroperation	65
Abbildung 42: Überlebenskurve im Vergleich des Geschlechts der Organempfänger.....	66
Abbildung 43: 30-Tage-Überleben im Vergleich der Geschlechter der Organempfänger.....	66
Abbildung 44: Überlebenskurve im Vergleich der Geschlechter von Organempfängern und -spendern	67
Abbildung 45: 30-Tage-Überlebenskurve im Vergleich der Geschlechter von Organempfängern und -spendern	68
Abbildung 46: Todesursachen der Organempfänger.....	69
Abbildung 47: Postoperatives Auftreten einer Cava-Stenose bei Patienten nach bikavaler Herztransplantation.....	70
Abbildung 48: Trikuspidalklappeninsuffizienz in Abhängigkeit der Operationsmethode am 1. Tag und 3. Tage bzw. nach 20 - 30 Tagen, 1 Jahr, 10 Jahren und 15 Jahren nach der Transplantation	71
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve zum Auftreten der ersten behandlungsbedürftigen Abstoßungsreaktion	75
Abbildung 50: Auftreten einer Transplantatvaskulopathie in Abhängigkeit zur Zeit nach der Transplantation am Klinikum der Universität München (LMU Großhadern) ..	76
Abbildung 51: Auftreten einer lymphoproliferativen Erkrankung in Abhängigkeit zur Zeit nach der Transplantation am Klinikum der Universität München (LMU Großhadern).....	77
Abbildung 52: Zeitliches Auftreten der Re-Transplantationen in Abhängigkeit zur Zeit nach der Transplantation am Klinikum der Universität München (LMU Großhadern).....	79

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: CMV-Prophylaxe nach dem Standard des Klinikums der Universität München (LMU Großhadern)	25
Tabelle 2: Übersetzte Form der Histopathologischen Einteilung der akuten Abstoßung	26
Tabelle 3: Nachsorge-Schema am Klinikum Großhadern	32
Tabelle 4: Eigene Darstellung der Anzahl an Herztransplantationen im Säuglings- und Kindesalter am Klinikum Großhadern	36
Tabelle 5: Übersicht über die Todesursachen der Organspender in eigener Darstellung	39
Tabelle 6: Eigene Darstellung der Verteilung des Patientenkollektivs auf die verschiedenen Altersklassen	42
Tabelle 7: Übersicht über die Blutgruppen der Organempfänger	43
Tabelle 8: Übersicht über die Wartezeit zwischen dem Datum der Listung und der Herztransplantation dargestellt für die verschiedenen Blutgruppen der Organempfänger in eigener Darstellung	47
Tabelle 9: Vergleich der Altersgruppen hinsichtlich des Überlebens in eigener Darstellung ..	60
Tabelle 10: Paarweiser Vergleich des 30-Tage-Überlebens unter den Altersgruppen (berechnet mit SPSS).....	61
Tabelle 11: Paarweiser Vergleich zwischen dem Überleben der Organempfänger aufgeteilt in Gruppen der verschiedenen Geschlechter (berechnet mit SPSS)	67
Tabelle 12: Paarweiser Vergleich des 30-Tage-Überlebens im Vergleich der Geschlechter von Organempfängern und -spendern (berechnet mit SPSS).....	68
Tabelle 13: Trikuspidalklappeninsuffizienz am 1. und 3. Tag bzw. 1 Jahr, 10 Jahre und 15 Jahre nach der Transplantation; keine Trikuspidalinsuffizienz (keine TI), Trikuspidalinsuffizienz Grad I (TI I) und Trikuspidalinsuffizienz Grad II (TI II) ..	72
Tabelle 14: Trikuspidalklappeninsuffizienz am 1. und 3. Tag bzw. 1 Jahr, 10 Jahre und 15 Jahre nach der Transplantation; Trikuspidalinsuffizienz Grad III (TI III), Trikuspidalinsuffizienz Grad IV (TI IV) und die Kategorie „unbekannt“	73
Tabelle 15: Frühe postoperative (innerhalb von 30 Tagen) Komplikationen in eigener Darstellung	74
Tabelle 16: Lymphoproliferative Erkrankungen nach Herztransplantationen am Klinikum Großhadern	78

8. Abkürzungsverzeichnis

A.	„Arteria“: Arterie
Aa.	„Arteriae“: Arterien
Abb.	Abbildung
Abs.	Absatz
ACT	„Activated clotting time“: aktivierte Koagulationszeit
AP	Alkalische Phosphatase
BBT	„bridge to transplantation“: Überbrückung zur Transplantation
BIVAD	„Biventricular Assist Device“ : biventrikuläres Unterstützungssystem
BTR	„bridge to recovery“: Überbrückung zur Organerholung
BTB	„bridge to bridge“: Überbrückung zur weitergehenden Überbrückung
ca.	circa
CCT	Cardio-Computertomographie
CMV	Cytomegalie-Virus
CO₂	Kohlenstoffdioxid
CRP	C-reaktives Protein
d.h.	das heißt
DT	„destination therapy“: definitive Organersatztherapie
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECLS	„Extracorporeal Life Support“: Extrakorporale Lebensunterstützung
ECMO	„Extracorporeal membrane oxygenation“: Extrakorporale Membranoxygenierung
EKG	Elektrokardiogramm
ET	Eurotransplant
GFT	Glomeruläre Filtrationsrate
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
h	„hour“: Stunde
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
HIV	„human immunodeficiency virus“: Humanes Immunodefizienz-Virus
HDL	„High density lipoprotein“
HLA	„Human Leukocyte Antigen“: Humanes Leukozyten-Antigen
HTK	Histidin-Tryptophan-Ketoglutarat
HTx	Herztransplantation
HU	„high urgent“: sehr dringlich
IL-6	Interleukin 6
ISHLT	The International Society for Heart & Lung Transplantation
JÜR	Jahresüberlebensrate
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
l	Liter
LDL	„Low density lipoprotein“
LVAD	„left ventricular assist device“: linksventrikuläres Unterstützungssystem
m	männlich
Max.	Maximum
min.	Minute
Min.	Minimum
ml	Milliliter
mmol	Millimol
n	Anzahl

NT	„not transplantable“: nicht transplantabel
OCT	Optische Kohärenz-Tomografie
PRA	Panel Reactive Antibody
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RVAD	„right ventricular assist device“: rechtsventrikuläres Unterstützungssystem
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
T	„transplantable“: transplantabel
TAH	„total artificial heart“: Totales Kunstherz
TPG	Transplantationsgesetz
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
TX	Transplantation
U	„urgent“: dringlich
u.a.	unter anderem
UNOS	United Network for Organ Sharing
usw.	und so weiter
UW	„University of Wisconsin“
V.	„Vena“: Vene
VAD	„ventricular assist device“: ventrikuläres Unterstützungssystem
Vv.	Venae: Venen
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel
γ-GT	Gamma-Glutamyltransferase

9. Literaturverzeichnis

1. Kulke, U., Design Kind? Warum nicht! 2001: DIE WELT. p. 10-12.
2. Barnard, C., The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J*, 1967. 41(48): p. 1271–1274.
3. Kantrowitz, A., et al., Transplantation of the heart in an infant and an adult. *Am J Cardiol*, 1968. 22(6): p. 782-90.
4. Hetzer, R., Y. Weng, and E.M. Delmo Walter, State of the art in paediatric heart transplantation: the Berlin experience. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013. 43(2): p. 258-67.
5. Eurotransplant, Special request. 2018.
6. Organtransplantation, D.S., Jahresbericht DSO: Organspende und Transplantation in Deutschland. 2016.
7. Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Herz- und Herz-LungenTransplantation. 2013: p. 1-21.
8. Transplantation, T.I.S.f.H.L., Pediatric Heart Transplantation Statistics. 2017: <https://www.ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>. p. 1 - 199.
9. Schmid, C., S. Hirt, and H.H. Scheld, Leitfaden Herztransplantation. 2009, Steinkopff-Verlag Heidelberg. 208.
10. Krukemeyer Manfred, G. and E. Lison Arno, Transplantationsmedizin, Ein Leitfaden für den Praktiker. 2006, Berlin: de Gruyter.
11. https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=pat_germany.
12. Daebritz, S.H., et al., Blood type incompatible cardiac transplantation in young infants. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007. 31(3): p. 339-43; discussion 343.
13. Patel, N.D., et al., ABO-Incompatible Heart Transplantation in Infants: Analysis of the United Network for Organ Sharing Database. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2008. 27(10): p. 1085-1089.
14. Schmoeckel, M., et al., Successful ABO-incompatible heart transplantation in two infants. *Transpl Int*, 2005. 18(10): p. 1210-4.
15. West , L.J., et al., ABO-Incompatible Heart Transplantation in Infants. *New England Journal of Medicine*, 2001. 344(11): p. 793-800.
16. Akutsu, T. and W.J. Kolff, PERMANENT SUBSTITUTES FOR VALVES AND HEARTS. *ASAIO Journal*, 1958. 4(1): p. 230-234.
17. Bartlett, R.H., et al., Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) cardiopulmonary support in infancy. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 1976. 22: p. 80-93.
18. Hetzer, R., et al., Heart transplantation in Berlin--1993 update. *Clin Transpl*, 1993: p. 129-35.
19. Boeken, U., et al., Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung. Vol. 2. 2017, Springer-Verlag Berlin Heidelberg: Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie. 288.
20. Ziemer, G. and A. Haverich, Herzchirurgie: die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen. Vol. 3. 2009: Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York. 889.
21. Cooley, D.A., et al., Orthotopic cardiac prosthesis for two-staged cardiac replacement. *The American Journal of Cardiology*, 1969. 24(5): p. 723-730.
22. Blume, E.D., et al., Outcomes of Children Bridged to Heart Transplantation With Ventricular Assist Devices. A Multi-Institutional Study, 2006. 113(19): p. 2313-2319.
23. Stiller, B., et al., Heart transplantation in children after mechanical circulatory support with pulsatile pneumatic assist device. *J Heart Lung Transplant*, 2003. 22(11): p. 1201-8.

24. Norman, J.C., et al., Total support of the circulation of a patient with post-cardiotomy stroke-heart syndrome by a partial artificial heart (ALVAD) for 5 days followed by heart and kidney transplantation. *The Lancet*, 1978. 311(8074): p. 1125-1127.
25. Reemtsma, K., et al., Cardiac Transplantation for Patients Requiring Mechanical Circulatory Support. *New England Journal of Medicine*, 1978. 298(12): p. 670-671.
26. Bretschneider, H.J., et al., Myocardial resistance and tolerance to ischemia: physiological and biochemical basis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 1975. 16(3): p. 241-60.
27. Holscher, M. and A.F. Groenewoud, Current status of the HTK solution of Bretschneider in organ preservation. *Transplant Proc*, 1991. 23(5): p. 2334-7.
28. Belzer, F.O. and J.H. Southard, Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation*, 1988. 45(4): p. 673-676.
29. Menasche, P., et al., Experimental evaluation of Celsior, a new heart preservation solution. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1994. 8(4): p. 207-13.
30. Kajihara, N., et al., The UW solution has greater potential for longer preservation periods than the Celsior solution: comparative study for ventricular and coronary endothelial function after 24-h heart preservation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006. 29(5): p. 784-9.
31. Michel, P., et al., A comparative study of the most widely used solutions for cardiac graft preservation during hypothermia. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2002. 21(9): p. 1030-1039.
32. Beyersdorf, F., Myocardial and endothelial protection for heart transplantation in the new millennium: lessons learned and future directions. *J Heart Lung Transplant*, 2004. 23(6): p. 657-65.
33. Schmid, C. and A. Philipp, *Leitfaden extrakorporale Zirkulation*. 2011: Springer, Berlin, Heidelberg.
34. Reichart, B., et al., *Herz- und Herz-Lungen-Transplantation*. 1987: Verlag R.S. Schulz.
35. Losman, J.G. and C. Barnard, Hemodynamic evaluation of left ventricular bypass with a homologous cardiac graft. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1977. 74(5): p. 695-708.
36. Lower, R.R. and N.E. Shumway, Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Surg Forum*, 1960. 11: p. 18-9.
37. Lower, R.E., R.C. Stofer, and N.E. Shumway, Homovital transplantation of the heart. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 1961. 28(1): p. 98.
38. Dreyfus, G., et al., Total orthotopic heart transplantation: An alternative to the standard technique. *The Annals of Thoracic Surgery*, 1991. 52(5): p. 1181-1184.
39. Gilles, D., et al., Total Orthotopic Heart Transplantation: An Alternative to the Standard Technique. *Ann Thorac Surg*, 1991. 52(11814): p. 1181 - 1184.
40. Sievers, H.H., et al., An alternative technique for orthotopic cardiac transplantation, with preservation of the normal anatomy of the right atrium. *Thorac Cardiovasc Surg*, 1991. 39(2): p. 70-2.
41. Schmid, C. and B. Asfour, *Leitfaden Kinderherzchirurgie*. Vol. 2. 2009: Steinkopff-Verlag Heidelberg. 196.
42. Kozlik-Feldmann, R., et al., Herz- und Lungentransplantation im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 2012. 4: p. 358-376.
43. Haavisto, A., et al., Neurocognitive function of pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*, 2010. 29(7): p. 764-70.
44. Stewart, S., et al., Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant*, 2005. 24(11): p. 1710-20.

45. Gossett, J.G., et al., Decline in rejection in the first year after pediatric cardiac transplantation: A multi-institutional study. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2010. 29(6): p. 625-632.
46. Chin, C., et al., Risk factors for recurrent rejection in pediatric heart transplantation: a multicenter experience. *J Heart Lung Transplant*, 2004. 23(2): p. 178-85.
47. Pahl, E., et al., The impact and outcome of transplant coronary artery disease in a pediatric population: a 9-year multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant*, 2005. 24(6): p. 645-51.
48. Jacobsohn, E., et al., Case report: inferior vena-cava right atrial anastomotic stenosis after bicaval orthotopic heart transplantation. *Can J Anaesth*, 2006. 53(10): p. 1039-43.
49. Blanche, C., et al., Superior vena cava stenosis after orthotopic heart transplantation: complication of an alternative surgical technique. *Cardiovasc Surg*, 1995. 3(5): p. 549-52.
50. Jayakumar, A., et al., Endovascular stent placement for venous obstruction after cardiac transplantation in children and young adults. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2002. 56(3): p. 383-6.
51. Jeevanandam, V., et al., Donor tricuspid annuloplasty during orthotopic heart transplantation: long-term results of a prospective controlled study. *Ann Thorac Surg*, 2006. 82(6): p. 2089-95; discussion 2095.
52. Lewen, M.K., et al., Tricuspid regurgitation by Doppler echocardiography after orthotopic cardiac transplantation. *Am J Cardiol*, 1987. 59(15): p. 1371-4.
53. Birnbaum, J., et al., Transient severe tricuspid regurgitation after transplantation of an extremely oversized donor heart in a child-Does size matter? A case report. *Pediatr Transplant*, 2017. 21(1).
54. Struck, E., et al., [Heart transplantation: successful treatment of postoperative complications. Case report with 19 months' follow-up]. *Herz*, 1982. 7(6): p. 406-23.
55. Votapka, T.V., R.S. Appleton, and D.G. Pennington, Tricuspid valve replacement after orthotopic heart transplantation. *Ann Thorac Surg*, 1994. 57(3): p. 752-4.
56. Koch, A., et al., Influence of different implantation techniques on AV valve competence after orthotopic heart transplantation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2005. 28(5): p. 717-723.
57. Leyh, R.G., et al., Cardiovascular dynamics and dimensions after bicaval and standard cardiac transplantation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 59(6): p. 1495-1500.
58. Freimark, D., et al., Atrial emptying with orthotopic heart transplantation using bicaval and pulmonary venous anastomoses: A magnetic resonance imaging study. *Journal of the American College of Cardiology*, 1995. 25(4): p. 932-936.
59. Manlhiot, C., et al., Post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*, 2010. 29(6): p. 648-57.
60. Katz, B.Z., et al., Case-control study of risk factors for the development of post-transplant lymphoproliferative disease in a pediatric heart transplant cohort. *Pediatr Transplant*, 2007. 11(1): p. 58-65.
61. Webber, S.A., et al., Lymphoproliferative disorders after paediatric heart transplantation: a multi-institutional study. *Lancet*, 2006. 367(9506): p. 233-9.
62. Mendoza, F., et al., Post-transplant lymphoproliferative disorder following pediatric heart transplantation. *Pediatr Transplant*, 2006. 10(1): p. 60-6.
63. Gajarski, R.J., et al., Infection and malignancy after pediatric heart transplantation: the role of induction therapy. *J Heart Lung Transplant*, 2011. 30(3): p. 299-308.
64. Naesens, M., D.R. Kuypers, and M. Sarwal, Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009. 4(2): p. 481-508.

65. Zwiener, I., M. Blettner, and G. Hommel, Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*, 2011. 108(10): p. 163-9.
66. Weiß, C., *Basiswissen Medizinische Statistik*. Vol. 6. 2013, Springer-Verlag Berlin Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 336.
67. Groetzner, J., et al., Cardiac transplantation in pediatric patients: fifteen-year experience of a single center. *Ann Thorac Surg*, 2005. 79(1): p. 53-60; discussion 61.
68. Smith, R.R., et al., Ten year survival after paediatric heart transplantation: a single centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005. 27(5): p. 790-4.
69. Rosenthal, D.N., et al., Outcome while awaiting heart transplantation in children: a comparison of congenital heart disease and cardiomyopathy. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2000. 19(8): p. 751-755.
70. Vanderlaan RD, M.C., Edwards LB, Conway J, McCrindle BW, Dipchand AI., Risk factors for specific causes of death following pediatric heart transplant: An analysis of the registry of the International Society of Heart and Lung Transplantation. *Pediatr Transplant.*, 2015. Sep 18.
71. Huebler, M., et al., Pediatric heart transplantation: 23-year single-center experience. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011. 39(5): p. e83-9.
72. Voeller RK, E.D., Guthrie TJ, Gandhi SK, Canter CE, Huddleston CB., Trends in the indications and survival in pediatric heart transplants: a 24-year single-center experience in 307 patients. *Ann Thorac Surg.*, 2012. Sep;94((3)): p. 807-15;.
73. Alexander, P.M., et al., Paediatric heart transplantation in Australia comes of age: 21 years of experience in a national centre. *Intern Med J*, 2014. 44(12a): p. 1223-31.
74. Morales, D.L.S., et al., Over two decades of pediatric heart transplantation: How has survival changed? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2007. 133(3): p. 632-639.
75. Baum, D., et al., Pediatric heart transplantation at Stanford: results of a 15-year experience. *Pediatrics*, 1991. 88(2): p. 203-14.
76. Ross, M., et al., Ten- and 20-year survivors of pediatric orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 2006. 25(3): p. 261-70.
77. Davies, R.R., et al., Standard versus bicaval techniques for orthotopic heart transplantation: an analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010. 140(3): p. 700-8, 708.e1-2.
78. Schnoor, M., et al., Bicaval versus standard technique in orthotopic heart transplantation: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2007. 134(5): p. 1322-1331.e7.
79. Alsoufi, B., et al., Outcomes of heart transplantation in children with hypoplastic left heart syndrome previously palliated with the Norwood procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016. 151(1): p. 167-74, 175.e1-2.
80. Bernstein, D., et al., Outcome of listing for cardiac transplantation for failed Fontan: a multi-institutional study. *Circulation*, 2006. 114(4): p. 273-80.
81. Garzon-Rodriguez, J.D., et al., Mechanical circulatory support as bridge therapy for heart transplant: case series report. *BMC Research Notes*, 2018. 11(1): p. 430.
82. Zuppan, C.W., et al., Cause of Death in Pediatric and Infant Heart Transplant Recipients: Review of a 20-year, Single-institution Cohort. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2009. 28(6): p. 579-584.
83. Dipchand, A.I., et al., Outcomes of Children With Cardiomyopathy Listed for Transplant: A Multi-institutional Study. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2009. 28(12): p. 1312-1321.
84. Radley-Smith, R.C. and M.H. Yacoub, Long-term results of pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 1992. 11(4 Pt 2): p. S277-81.

85. Armitage JM, F.F., del Nido P, Starzl TE, Hardesty RL, Griffith BP. , A decade (1982 to 1992) of pediatric cardiac transplantation and the impact of FK 506 immunosuppression. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 1993. Mar;105(3): p. 464-72;discussion 472-3.
86. Hasan, A., et al., Orthotopic heart transplantation for congenital heart disease. Technical considerations. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1993. 7(2): p. 65-70.
87. Trento, A., et al., Lessons learned in pediatric heart transplantation. *The Annals of Thoracic Surgery*, 1989. 48(5): p. 617-623.
88. Mayer, J.E., Jr., et al., Orthotopic heart transplantation for complex congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1990. 99(3): p. 484-91; discussion 491-2.
89. Kanter, K.R., et al., Current results with pediatric heart transplantation. *Ann Thorac Surg*, 1999. 68(2): p. 527-30; discussion 530-1.
90. Bando, K., et al., Improved survival following pediatric cardiac transplantation in high-risk patients. *Circulation*, 1993. 88(5 Pt 2): p. II218-23.
91. Vouhé, P.R., et al., Pediatric cardiac transplantation for congenital heart defects: Surgical considerations and results. *The Annals of Thoracic Surgery*, 1993. 56(6): p. 1239-1247.
92. Hsu, D.T., et al., Heart transplantation in children with congenital heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 1995. 26(3): p. 743-749.
93. Cooper, M.M., et al., Pediatric heart transplantation after operations involving the pulmonary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991. 102(3): p. 386-94; discussion 394-5.
94. Hetzer, R., et al., Daily noninvasive rejection monitoring improves long-term survival in pediatric heart transplantation. *Ann Thorac Surg*, 1998. 66(4): p. 1343-9.
95. Schubert, S., et al., Diagnosis and treatment of post-transplantation lymphoproliferative disorder in pediatric heart transplant patients. *Pediatr Transplant*, 2009. 13(1): p. 54-62.
96. Gambino, A., et al., Outcome after pediatric heart transplantation: two decades of a single center experience. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007. 32(2): p. 220-4.
97. Bauer, J., et al., Heart transplantation in children and infants: Short-term outcome and long-term follow-up. *Pediatric Transplantation*, 2001. 5(6): p. 457-462.
98. Carrel, T., et al., Perioperative Risk and Long-Term Results of Heart Transplantation After Previous Cardiac Operations. *The Annals of Thoracic Surgery*, 1997. 63(4): p. 1133-1137.
99. Blanche, C., et al., Technical considerations of a new technique for orthotopic heart transplantation. Total excision of recipient's atria with bicaval and pulmonary venous anastomoses. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 1994. 35(4): p. 283-7.
100. Blanche, C., et al., Heart transplantation with bicaval and pulmonary venous anastomoses. A hemodynamic analysis of the first 117 patients. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 1997. 38(6): p. 561-6.
101. Sivarajan, V.B., et al., Prevalence and risk factors for tricuspid valve regurgitation after pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 2008. 27(5): p. 494-500.
102. Hiemann, N.E., et al., Prevalence of graft vessel disease after paediatric heart transplantation: a single centre study of 54 patients☆. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, 2005. 4(5): p. 434-439.
103. <https://transdiaev.de/sportveranstaltungen/weltmeisterschaften>.

10. Anhang

Patient	Geburtsdatum	Datum der Transplantation	OP-Methode (1 = biatrial, 0 = bikaval)	Listungsdatum	HU-Listung	Re-Listung
1	02.10.1976	20.10.1988	1	28.08.1988	unbekannt	keine
2	18.04.1973	06.03.1990	1	13.02.1990	13.02.1990	keine
3	28.11.1984	25.04.1991	1	unbekannt	unbekannt	keine
4	08.09.1991	18.09.1991	1	22.08.1991	22.08.1991	keine
5	11.01.1974	01.12.1991	1	23.10.1991	07.11.1991	19.08.2011
6	29.07.1974	18.03.1992	1	13.02.1992	unbekannt	14.08.2006
7	08.11.1984	19.03.1992	1	13.12.1991	13.12.1991	keine
8	30.03.1976	20.06.1992	1	19.06.1992	19.06.1992	keine
9	22.01.1975	01.07.1992	1	18.11.1991	unbekannt	keine
10	03.11.1975	23.10.1992	1	01.10.1992	07.10.1992	keine
11	16.12.1979	29.10.1992	1	08.09.1992	unbekannt	27.12.2002
12	10.12.1974	20.11.1992	1	unbekannt	unbekannt	keine
13	01.10.1991	22.06.1993	1	09.06.1993	09.06.1993	keine
14	31.08.1975	25.06.1993	1	19.10.1992	unbekannt	22.07.1993
15	25.12.1985	27.08.1993	1	11.06.1993	11.06.1993	keine
16	27.07.1993	02.10.1993	1	29.06.1993	29.06.1993	keine
17	12.10.1993	01.01.1994	1	unbekannt	unbekannt	keine
18	15.10.1984	18.01.1994	1	14.01.1994	14.01.1994	31.10.2003
19	30.12.1993	18.02.1994	1	21.01.1994	unbekannt	keine
20	16.01.1881	10.03.1994	1	01.03.1994	01.03.1994	keine
21	20.05.1994	02.06.1994	1	01.06.1994	01.06.1994	keine
22	09.12.1987	14.06.1994	1	20.05.1994	unbekannt	04.06.2008
23	10.12.1985	08.05.1995	1	04.04.1995	unbekannt	keine
24	19.11.1982	11.02.1996	1	19.12.1995	unbekannt	keine
25	28.04.1981	09.08.1996	1	22.05.1996	22.05.1996	keine
26	07.06.1996	12.06.1996	1	12.06.1996	12.06.1996	keine
27	22.03.1981	09.09.1996	1	08.09.1996	08.09.1996	keine
28	12.03.1990	30.01.1997	1	24.01.1997	24.01.1997	keine
29	10.05.1997	28.07.1997	1	16.05.1997	16.05.1997	keine
30	14.11.1996	16.02.1998	1	18.11.1997	18.11.1997	keine
31	03.03.1996	27.02.1998	1	17.12.1997	18.12.1997	19.08.2005
32	11.10.1997	28.02.1998	1	24.10.1997	unbekannt	15.12.2009
33	12.03.1981	01.06.1998	1	unbekannt	unbekannt	keine
34	29.05.1994	01.07.1998	1	25.06.1998	29.06.1998	keine
35	08.04.1998	17.08.1998	1	17.07.1998	17.07.1998	keine
36	27.06.1983	19.12.1998	1	02.12.1998	02.12.1998	keine
37	21.04.1997	29.12.1998	1	17.07.1998	17.07.1998	keine
38	20.09.1981	20.03.1999	1	15.03.1999	15.03.1999	20.03.1999
39	26.07.1983	25.10.1999	1	19.10.1999	21.10.1999	keine
40	05.06.1982	15.01.2000	1	14.01.2000	14.01.2000	keine
41	04.07.1996	28.02.2000	0	25.02.2000	25.02.2000	keine
42	13.10.1986	14.04.2000	0	04.02.2000	04.02.2000	keine
43	11.09.1988	27.11.2000	unbekannt	18.11.2000	18.11.2000	keine
44	26.12.1984	07.12.2000	unbekannt	19.10.2000	01.12.2000	keine
45	25.05.1998	03.02.2001	0	09.11.1999	unbekannt	keine
46	12.08.2000	20.05.2001	unbekannt	20.04.2001	03.05.2001	keine
47	11.03.2001	16.01.2002	1	22.12.2001	24.12.2001	keine
48	21.07.1993	30.01.2002	1	22.01.2002	22.01.2002	keine
49	15.05.1988	06.06.2002	1	10.04.2002	25.04.2002	keine
50	15.03.1988	02.07.2002	0	04.03.2002	04.03.2002	keine
51	12.06.2001	03.07.2002	unbekannt	15.06.2002	19.06.2002	keine
52	14.09.2000	27.04.2002	unbekannt	25.04.2002	25.02.2002	keine
53	08.06.2000	11.11.2002	0	17.08.2002	unbekannt	28.12.2006
54	03.08.1986	16.02.2003	1	05.02.2003	14.02.2003	19.12.2012
55	13.08.1985	06.06.2003	0	01.04.2003	01.04.2003	keine
56	07.02.2003	26.06.2003	1	19.06.2003	19.06.2003	keine
57	28.12.1999	13.07.2003	1	30.06.2003	30.06.2003	keine

Patient	Geburtsdatum	Datum der Transplantation	OP-Methode (1 = biatrial, 0 = bikaval)	Listungsdatum	HU-Listung	Re-Listung
58	15.07.2003	31.07.2003	1	21.07.2003	22.07.2003	keine
59	08.10.1985	26.08.2003	1	13.08.2003	19.08.2003	keine
60	28.05.1989	21.11.2003	1	17.10.2003	17.10.2003	keine
61	29.12.1986	04.12.2003	1	31.10.2003	03.11.2003	keine
62	02.07.1987	26.10.2004	1	19.04.2004	19.10.2004	keine
63	19.10.1989	25.12.2004	0	29.09.2004	27.10.2004	keine
64	23.12.2004	29.03.2005	1	20.01.2005	25.01.2005	keine
65	12.11.2000	11.05.2005	1	06.05.2005	06.05.2005	keine
66	16.10.2003	08.07.2005	1	20.06.2005	22.06.2005	keine
67	29.01.1996	02.08.2005	1	29.06.2005	06.07.2005	keine
68	03.10.1998	26.10.2005	1	02.09.2005	04.09.2005	keine
69	19.01.1991	02.12.2005	1	26.10.2005	04.11.2005	keine
70	11.11.2005	30.01.2006	1	23.11.2005	23.11.2005	keine
71	06.11.2003	19.08.2006	1	16.08.2006	18.08.2006	keine
72	27.12.1992	28.09.2006	1	19.07.2006	19.07.2006	keine
73	15.10.1991	20.11.2006	1	06.11.2006	06.11.2006	keine
74	07.11.1996	18.12.2006	1	27.10.2006	17.11.2006	keine
75	28.04.1994	28.12.2006	1	27.12.2006	27.12.2006	keine
76	21.05.1995	16.06.2007	1	19.04.2007	03.05.2007	keine
77	03.06.1994	01.08.2007	1	14.06.2007	12.07.2007	keine
78	17.12.1995	04.08.2007	1	24.07.2007	24.07.2007	keine
79	12.01.2003	16.08.2007	1	11.07.2007	12.07.2007	keine
80	22.01.2004	26.09.2007	0	23.11.2006	24.11.2006	keine
81	01.07.2007	06.03.2008	1	12.12.2007	12.12.2007	keine
82	20.01.1993	19.05.2008	0	26.11.2007	04.12.2007	keine
83	15.07.1993	17.06.2008	1	21.05.2008	21.05.2008	keine
84	05.02.1996	16.09.2008	1	02.09.2008	08.09.2008	07.08.2013
85	15.11.1991	14.11.2008	1	03.11.2008	03.11.2008	keine
86	04.06.1996	10.01.2009	1	17.07.2008	unbekannt	keine
87	16.10.2008	30.03.2009	1	20.01.2009	20.01.2009	keine
88	18.05.1993	09.05.2009	1	09.02.2009	11.02.2009	keine
89	25.05.1992	09.06.2009	1	29.01.2009	23.03.2009	24.02.2010
90	23.10.1995	09.06.2009	1	09.01.2009	26.01.2009	keine
91	07.02.2006	03.10.2009	0	11.09.2009	14.09.2009	keine
92	14.05.2003	30.11.2009	0	26.02.2009	27.02.2009	keine
93	15.11.1999	15.02.2010	0	21.12.2009	unbekannt	keine
94	23.01.2009	08.04.2010	1	25.08.2009	02.10.2009	keine
95	02.09.2008	16.06.2010	1	26.05.2009	02.06.2009	keine
96	08.08.2010	22.09.2010	1	08.08.2010	13.08.2010	keine
97	01.03.2010	08.12.2010	1	21.09.2010	28.10.2010	keine
98	20.01.2010	31.12.2010	1	16.08.2010	17.09.2010	keine
99	09.08.1995	17.07.2011	0	03.05.2011	03.05.2011	keine
100	21.07.2002	19.12.2011	0	01.12.2011	01.12.2011	keine
101	28.10.1994	20.04.2012	0	03.04.2012	03.04.2012	keine
102	21.07.2003	08.01.2013	0	28.12.2012	28.12.2012	keine
103	03.05.1996	09.01.2013	0	10.08.2012	10.08.2012	keine
104	18.06.2011	02.03.2013	1	20.09.2012	20.09.2012	keine
105	10.08.1998	20.03.2013	0	01.02.2013	01.02.2013	keine
106	02.01.2003	28.03.2013	0	09.12.2012	19.12.2011	keine
107	16.06.1998	08.09.2013	0	16.08.2013	16.08.2013	keine
108	20.08.2002	10.11.2013	0	16.08.2013	16.08.2013	keine
109	12.02.2008	30.04.2014	0	25.11.2013	25.11.2013	keine
110	04.10.2013	30.05.2014	0	25.12.2013	25.12.2013	keine
111	15.10.2012	26.04.2015	0	10.04.2015	10.04.2015	keine
112	22.04.2010	31.05.2015	0	02.05.2014	02.05.2014	keine
113	10.09.2005	22.07.2015	0	15.06.2012	09.06.2015	keine
114	14.11.2007	26.12.2015	0	27.08.2015	27.08.2015	keine

Patient	Post-HTXECMO (1 = Ja, 0 = Nein)	Re-HTx	RE-HTx 2	OP-Technik Re-Transplantation (1 = batrial, 0 = bikaval)	Transplantationsjahr
1	0	keine	keine	keine	1988
2	0	keine	keine	keine	1990
3	0	keine	keine	keine	1991
4	0	keine	keine	keine	1991
5	0	24.04.2012	keine	1	1991
6	1	16.09.2006	keine	keine	1992
7	0	keine	keine	keine	1992
8	unbekannt	keine	keine	keine	1992
9	0	keine	keine	keine	1992
10	0	keine	keine	keine	1992
11	1	03.01.2003	keine	1	1992
12	unbekannt	keine	keine	keine	1992
13	0	keine	keine	keine	1993
14	0	22.07.1993	keine	1	1993
15	0	keine	keine	keine	1993
16	0	keine	keine	keine	1993
17	0	keine	keine	keine	1994
18	0	15.01.2004	22.07.2005	1	1994
19	0	keine	keine	keine	1994
20	0	keine	keine	keine	1994
21	0	keine	keine	keine	1994
22	1	01.08.2008	keine	1	1994
23	0	keine	keine	keine	1995
24	0	keine	keine	keine	1996
25	0	keine	keine	keine	1996
26	0	keine	keine	keine	1996
27	0	keine	keine	keine	1996
28	0	keine	keine	keine	1997
29	0	keine	keine	keine	1997
30	0	keine	keine	keine	1998
31	1	keine	keine	keine	1998
32	1	17.12.2009	keine	0	1998
33	unbekannt	keine	keine	keine	1998
34	1	keine	keine	keine	1998
35	0	keine	keine	keine t	1998
36	0	keine	keine	keine	1998
37	0	keine	keine	keine	1998
38	1	22.03.1999	keine	1	1999
39	0	keine	keine	keine	1999
40	0	keine	keine	keine	2000
41	0	keine	keine	keine	2000
42	0	keine	keine	keine	2000
43	0	keine	keine	keine	2000
44	0	keine	keine	keine	2000
45	0	keine	keine	keine	2001
46	0	keine	keine	keine	2001
47	0	keine	keine	keine	2002
48	0	keine	keine	keine	2002
49	0	keine	keine	keine	2002
50	1	keine	keine	keine	2002
51	0	keine	keine	keine	2002
52	0	keine	keine	keine	2002
53	1	12.02.2007	keine	1	2002
54	1	12.03.2013	keine	0	2003
55	0	keine	keine	keine	2003
56	0	keine	keine	keine	2003
57	0	keine	keine	keine	2003

Patient	Post-HTXECMO (0 = Nein, 1 = Ja)	Re-HTx	RE-HTx 2	OP-Technik Re-Transplantation (1=biatrial, 0=bikaval)	Transplantationsjahr
58	0	keine	keine	keine	2003
59	0	keine	keine	keine	2003
60	0	keine	keine	keine	2003
61	0	keine	keine	keine	2003
62	1	keine	keine	keine	2004
63	1	keine	keine	keine	2004
64	0	keine	keine	keine	2005
65	0	keine	keine	keine	2005
66	0	keine	keine	keine	2005
67	0	keine	keine	keine	2005
68	0	keine	keine	keine	2005
69	0	keine	keine	keine	2005
70	0	keine	keine	keine	2006
71	0	keine	keine	keine	2006
72	0	keine	keine	keine	2006
73	0	keine	keine	keine	2006
74	0	keine	keine	keine	2006
75	0	keine	keine	keine	2006
76	0	keine	keine	keine	2007
77	0	keine	keine	keine	2007
78	0	keine	keine	keine	2007
79	0	keine	keine	keine	2007
80	1	keine	keine	keine	2007
81	1	keine	keine	keine	2008
82	1	keine	keine	keine	2008
83	0	keine	keine	keine	2008
84	0	19.08.2013	keine	keine	2008
85	0	keine	keine	keine	2008
86	0	keine	keine	keine	2009
87	0	keine	keine	keine	2009
88	0	keine	keine	keine	2009
89	1	keine	keine	keine	2009
90	0	keine	keine	keine	2009
91	0	keine	keine	keine	2009
92	0	keine	keine	keine	2009
93	1	keine	keine	keine	2010
94	0	keine	keine	keine	2010
95	0	keine	keine	keine	2010
96	0	keine	keine	keine	2010
97	0	keine	keine	keine	2010
98	0	keine	keine	keine	2010
99	0	keine	keine	keine	2011
100	0	keine	keine	keine	2011
101	0	keine	keine	keine	2012
102	0	keine	keine	keine	2013
103	0	keine	keine	keine	2013
104	0	keine	keine	keine	2013
105	0	keine	keine	keine	2013
106	1	keine	keine	keine	2013
107	0	keine	keine	keine	2013
108	0	keine	keine	keine	2013
109	0	keine	keine	keine	2014
110	0	keine	keine	keine	2014
111	0	keine	keine	keine	2015
112	0	keine	keine	keine	2015
113	0	keine	keine	keine	2015
114	0	keine	keine	keine	2015

Patient	Alter des Empfängers	Geschlecht des Empfängers (0 = m, 1 = w)	Größe des Empfängers in cm	Gewicht des Empfängers in kg
1	12	0	141	27
2	16	1	154	32,3
3	6	1	114	14
4	0	0	55	3,1
5	17	0	170	56
6	17	0	181	64
7	7	1	122	20
8	16	0	unbekannt	unbekannt
9	17	0	168	63
10	16	1	180	79
11	12	0	133	26
12	17	0	unbekannt	unbekannt
13	1	1	66	5,3
14	17	0	177	76
15	7	1	126	24
16	0	0	52	4
17	0	0	58	4,8
18	9	0	127	20
19	0	0	54	3,3
20	13	0	unbekannt	unbekannt
21	0	0	53	3,4
22	6	0	111	17
23	9	0	140	28
24	13	1	141	29
25	15	1	158	39
26	0	1	53	3
27	15	0	180	57
28	6	0	118	19
29	0	1	46	2,1
30	1	1	77	7
31	1	0	78	6,6
32	0	1	61	4,7
33	17	1	unbekannt	unbekannt
34	4	0	96	13,5
35	0	0	60	4,5
36	15	0	158	52
37	1	0	81	8,5
38	17	0	180	57
39	16	0	158	42
40	17	1	184	60
41	3	0	90	11,3
42	13	1	164	47
43	11	1	148	37
44	15	1	162	40
45	2	1	90	10
46	0	1	72	7
47	0	0	75	8,5
48	8	0	130	27
49	13	1	152	30
50	14	0	148	40
51	1	0	72	9,2
52	1	0	88	10,7
53	2	1	83	10
54	16	0	185	73
55	17	1	136	31
56	0	0	60	5,2
57	3	1	91	13

Patient	Alter des Empfängers	Geschlecht des Empfängers (0 = m, 1 = w)	Größe des Empfängers in cm	Gewicht des Empfängers in kg
58	0	1	53	3,5
59	17	0	185	80
60	14	0	172	45,6
61	17	0	182	50
62	17	0	177	48
63	15	0	156	33
64	0	1	50	4
65	4	0	98	13
66	0	1	82	11
67	9	1	138	43,4
68	7	0	122	21
69	14	0	165	50
70	2	0	61	5
71	2	0	93	10
72	13	0	145	30
73	15	0	165	71
74	10	0	137	29
75	12	0	152	29
76	12	1	140	29
77	13	1	145	35,6
78	11	1	155	26,8
79	4	1	105	15
80	3	0	85	11
81	0	0	62,5	5,2
82	15	0	181	55
83	13	1	168	61
84	12	1	166	44
85	14	0	170	42
86	12	1	150	34
87	0	1	61	5,6
88	14	1	162	48
89	17	0	180	66
90	13	0	162	55
91	3	0	95	13,6
92	6	1	111	17
93	10	1	134	36
94	1	1	67	7,2
95	1	1	64	5,5
96	0	1	52	3,3
97	0	1	69	7,1
98	0	1	61	6,6
99	15	0	172	57,4
100	9	0	144	36
101	17	0	172	67,3
102	9	0	145	37
103	16	1	169	59
104	1	0	81	7
105	14	1	178	69
106	10	1	129	22
107	15	0	163	53
108	11	0	154	38
109	6	1	115	19
110	0	1	60	5,1
111	2	0	105	17,5
112	5	1	94	11,9
113	9	0	146	37,8
114	8	1	129	20,7

Patient	Blutgruppe des Empfängers	CMV-Serologie Prä-HTx des Empfängers (0 = negativ, 1 = positiv)	EBV-Serologie Prä-HTx des Empfängers (0 = negativ, 1 = positiv)
1	0+	0	0
2	0-	unbekannt	unbekannt
3	0+	0	0
4	0+	1	0
5	A+	0	0
6	0+	0	1
7	A+	unbekannt	unbekannt
8	A+	unbekannt	unbekannt
9	A+	unbekannt	unbekannt
10	0+	0	1
11	0+	0	0
12	A-	0	0
13	0-	unbekannt	unbekannt
14	A+	0	unbekannt
15	0+	0	0
16	0+	0	0
17	0+	unbekannt	unbekannt
18	A+	0	0
19	0+	0	0
20	AB+	unbekannt	unbekannt
21	0-	0	0
22	A-	0	0
23	0+	0	0
24	0+	0	0
25	0+	0	0
26	0-	0	0
27	A+	1	0
28	0+	0	0
29	A+	0	0
30	B+	0	0
31	0+	0	0
32	unbekannt	1	1
33	A+	unbekannt	unbekannt
34	A+	0	1
35	0+	1	0
36	A+	0	0
37	0+	0	0
38	0+	0	0
39	0+	0	0
40	A+	1	unbekannt
41	A-	0	1
42	0+	0	1
43	A+	0	0
44	A+	0	0
45	0+	1	0
46	0+	0	0
47	A+	0	0
48	0+	0	0
49	0+	0	0
50	B+	0	0
51	0+	0	0
52	A+	0	0
53	0+	0	0
54	A+	1	1
55	0+	0	1
56	0+	0	0
57	A+	0	0
58	A+	0	0
59	A+	0	0

Patient	Blutgruppe des Empfängers	CMV-Serologie Prä-HTx des Empfängers (0 = negativ, 1 = positiv)	EBV-Serologie Prä-HTx des Empfängers (0 = negativ, 1 = positiv)
60	0+	0	0
61	A	0	1
62	0+	1	1
63	A+	0	1
64	0+	0	0
65	A+	0	1
66	A+	1	1
67	0+	0	0
68	0+	0	0
69	A+	1	1
70	0-	0	unbekannt
71	0-	1	1
72	A+	0	1
73	0+	0	1
74	A-	1	1
75	0+	0	0
76	0+	1	1
77	A-	0	1
78	A+	0	0
79	0+	0	0
80	0+	0	0
81	0+	0	0
82	0+	0	0
83	B+	0	0
84	0-	1	0
85	0-	0	0
86	A+	1	0
87	0-	0	0
88	A-	1	0
89	0-	1	1
90	0+	unbekannt	unbekannt
91	0+	0	0
92	0+	0	0
93	A+	0	1
94	0-	0	0
95	A+	0	1
96	0-	unbekannt	unbekannt
97	0+	0	unbekannt
98	0+	1	0
99	0+	0	0
100	0+	0	1
101	A+	0	0
102	A+	0	0
103	0+	0	0
104	A+	0	0
105	B+	0	0
106	0+	1	1
107	A+	0	1
108	0+	0	1
109	A+	0	0
110	A+	0	0
111	0+	0	0
112	A+	0	1
113	A-	0	unbekannt
114	0-	0	1

Patient	Status nach der Transplantation	Sterbedatum bzw. Ende Follow Up der Empfänger	Prä-HTx-BIVAD (0 = Nein, 1 = Ja)	Prä-HTx-LVAD (0 = Nein, 1 = Ja)	Prä-HTx-ECMO (0 = Nein, 1 = Ja)
1	verstorbene	21.08.2002	0	0	0
2	verstorbene	19.04.1990	0	0	0
3	verstorbene	02.04.2005	0	0	0
4	verstorbene	17.01.1992	0	0	0
5	Re-Transplantation	31.12.2015	0	0	0
6	Re-Transplantation	16.09.2006	0	1	0
7	überlebend	31.12.2015	0	0	0
8	verstorbene	20.06.1992	0	1	0
9	verstorbene	26.02.1996	0	0	0
10	verstorbene	09.09.1994	0	0	1
11	Re-Transplantation	31.12.2015	0	0	0
12	verstorbene	24.05.2005	unbekannt	unbekannt	unbekannt
13	überlebend	31.12.2015	0	0	0
14	Re-Transplantation	31.12.2015	0	0	0
15	überlebend	31.12.2015	0	0	0
16	verstorbene	03.10.1993	0	0	0
17	verstorbene	06.04.1994	0	0	0
18	Re-Transplantation	31.12.2015	0	0	0
19	verstorbene	19.02.1994	0	0	0
20	überlebend	31.12.2015	0	0	0
21	überlebend	31.12.2015	0	0	0
22	Re-Transplantation	31.12.2015	0	0	0
23	überlebend	31.12.2015	1	1	0
24	verstorbene	10.09.2010	0	0	0
25	überlebend	31.12.2015	0	0	0
26	überlebend	31.12.2015	0	0	0
27	überlebend	31.12.2015	0	0	0
28	überlebend	31.12.2015	0	0	0
29	verstorbene	08.08.2011	0	0	0
30	überlebend	31.12.2015	0	0	0
31	verstorbene	30.08.2005	0	0	0
32	Re-Transplantation	31.12.2015	0	0	0
33	verstorbene	31.12.2015	unbekannt	unbekannt	unbekannt
34	verstorbene	28.12.2012	0	0	0
35	überlebend	31.12.2015	0	0	0
36	verstorbene	06.05.1999	0	1	0
37	überlebend	31.12.2015	0	0	0
38	überlebend	31.12.2015	0	0	0
39	überlebend	31.12.2015	0	0	0
40	überlebend	31.12.2015	0	0	0
41	verstorbene	29.05.2000	0	0	0
42	überlebend	31.12.2015	0	0	0
43	verstorbene	25.10.2007	0	0	0
44	verstorbene	11.05.2010	unbekannt	unbekannt	unbekannt
45	verstorbene	26.05.2015	0	0	0
46	überlebend	31.12.2015	0	0	0
47	überlebend	31.12.2015	0	0	0
48	überlebend	31.12.2015	0	1	0
49	überlebend	31.12.2015	0	0	0
50	verstorbene	03.07.2002	0	0	0
51	überlebend	31.12.2015	0	0	0
52	überlebend	31.12.2015	unbekannt	unbekannt	unbekannt
53	Re-Transplantation	03.11.2011	0	0	1
54	Re-Transplantation	22.03.2013	0	0	0
55	überlebend	31.12.2015	0	0	0
56	überlebend	31.12.2015	0	0	0
57	überlebend	31.12.2015	1	0	1
58	überlebend	31.12.2015	0	0	0
59	überlebend	31.12.2015	0	0	0

Patient	Status nach der Transplantation	Sterbedatum bzw. Ende Follow Up der Empfänger	Prä-HTx-BIVAD (0 = Nein, 1 = Ja)	Prä-HTx-LVAD (0 = Nein, 1 = Ja)	Prä-HTx-ECMO (0 = Nein, 1 = Ja)
60	überlebend	31.12.2015	0	0	0
61	überlebend	31.12.2015	1	0	0
62	überlebend	31.12.2015	0	0	0
63	überlebend	31.12.2015	0	0	0
64	überlebend	31.12.2015	0	0	0
65	überlebend	31.12.2015	0	0	0
66	überlebend	31.12.2015	0	0	0
67	überlebend	31.12.2015	0	0	0
68	überlebend	31.12.2015	1	0	0
69	überlebend	31.12.2015	0	0	0
70	überlebend	31.12.2015	0	0	0
71	überlebend	31.12.2015	0	0	0
72	überlebend	31.12.2015	0	0	0
73	verstorben	10.01.2011	0	0	0
74	überlebend	31.12.2015	0	0	0
75	überlebend	31.12.2015	0	0	0
76	überlebend	31.12.2015	1	0	0
77	verstorben	07.09.2009	0	0	0
78	überlebend	31.12.2015	0	0	0
79	überlebend	31.12.2015	0	1	0
80	überlebend	31.12.2015	0	0	1
81	überlebend	31.12.2015	0	0	0
82	verstorben	29.05.2008	0	0	0
83	überlebend	31.01.2015	0	0	0
84	Re-Transplantation	31.01.2015	0	0	0
85	überlebend	31.01.2015	1	0	0
86	verstorben	01.09.2014	1	0	0
87	überlebend	31.12.2015	0	0	0
88	überlebend	31.12.2015	0	0	0
89	überlebend	31.12.2015	1	0	0
90	verstorben	18.06.2009	0	0	0
91	überlebend	31.12.2015	0	0	0
92	überlebend	31.12.2015	0	0	0
93	überlebend	31.12.2015	0	0	0
94	überlebend	31.12.2015	0	0	0
95	überlebend	31.12.2015	1	0	1
96	verstorben	10.10.2010	0	0	0
97	überlebend	31.12.2015	1	0	1
98	überlebend	31.12.2015	0	1	0
99	überlebend	31.12.2015	0	0	0
100	überlebend	31.12.2015	0	0	0
101	überlebend	31.12.2015	0	0	0
102	überlebend	31.12.2015	0	1	1
103	überlebend	31.12.2015	0	0	0
104	überlebend	31.12.2015	0	0	0
105	überlebend	31.12.2015	1	0	0
106	überlebend	31.12.2015	0	1	0
107	überlebend	31.12.2015	0	0	0
108	überlebend	31.12.2015	0	0	0
109	überlebend	31.12.2015	0	0	0
110	überlebend	31.12.2015	0	1	0
111	überlebend	31.12.2015	0	1	0
112	überlebend	31.12.2015	0	0	0
113	überlebend	31.12.2015	0	0	0
114	überlebend	31.12.2015	0	0	0

Patient	Assist Device (0 = keine Implantation, 1 = Implantation)	Kardiale Vor- OP	Indikation zur HTx	Indikation (0 = erworben, 1 = kongenital)
1	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
2	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
3	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
4	0	1	Hypoplastisches Linksherzsyndrom	1
5	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
6	1	1	dilatative Kardiomyopathie	0
7	0	1	dilatative Kardiomyopathie	0
8	1	1	dilatative Kardiomyopathie	0
9	0	1	Transposition der großen Gefäße	1
10	1	1	dilatative Kardiomyopathie	0
11	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
12	unbekannt	unbekannt	dilatative Kardiomyopathie	0
13	0	1	Transposition der großen Gefäße	1
14	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
15	0	0	restriktive Kardiomyopathie	0
16	0	0	Hypoplastisches Linksherzsyndrom	1
17	0	1	Hypoplastisches Linksherzsyndrom	1
18	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
19	0	0	Myokarditis	0
20	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
21	0	0	Hypoplastisches Linksherzsyndrom	1
22	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
23	1	1	Kawasaki-Syndrom	0
24	0	0	Toxische Kardiomyopathie	0
25	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
26	0	1	Hypoplastisches Linksherzsyndrom	1
27	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
28	0	1	Hypoplastisches Linksherzsyndrom	1
29	0	1	Hypoplastisches Linksherzsyndrom	1
30	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
31	0	1	Abstoßung	1
32	0	1	Hypoplastisches Linksherzsyndrom	1
33	unbekannt	0	-dilatative Kardiomyopathie	0
34	0	0	Hypertrophe Kardiomyopathie	0
35	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
36	1	1	dilatative Kardiomyopathie	0
37	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
38	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
39	0	1	Transposition der großen Gefäße	1
40	0	1	dilatative Kardiomyopathie	0
41	0	1	Hypoplastisches Linksherzsyndrom	1
42	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
43	0	1	Hypoplastisches Linksherzsyndrom	1
44	unbekannt	0	dilatative Kardiomyopathie	0
45	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
46	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
47	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
48	1	1	dilatative Kardiomyopathie	0
49	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
50	0	1	Hypoplastisches Linksherzsyndrom	1
51	0	0	restriktive Kardiomyopathie	0
52	unbekannt	0	dilatative Kardiomyopathie	0
53	1	1	Hypoplastisches Linksherzsyndrom	1
54	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
55	0	1	Hypoplastisches Linksherzsyndrom	1
56	0	1	Hypoplastisches Linksherzsyndrom	1
57	1	1	dilatative Kardiomyopathie	0

Patient	Assist Device (0 = keine Implantation, 1 = Implantation)	Kardiale Vor- OP	Indikation zur HTx	Indikation (0 = erworben, 1 = kongenital)
58	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
59	0	0	Rechtsventrikuläre Dysplasie	1
60	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
61	1	1	dilatative Kardiomyopathie	0
62	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
63	0	1	Hypoplastisches Linksherzsyndrom	1
64	0	1	Hypoplastisches Linksherzsyndrom	1
65	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
66	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
67	0	1	dilatative Kardiomyopathie	0
68	1	1	dilatative Kardiomyopathie	0
69	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
70	0	1	Hypoplastisches Linksherzsyndrom	1
71	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
72	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
73	0	1	dilatative Kardiomyopathie	0
74	0	0	Carvajal-Syndrom	1
75	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
76	1	0	dilatative Kardiomyopathie	0
77	0	1	dilatative Kardiomyopathie	0
78	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
79	1	1	dilatative Kardiomyopathie	0
80	1	1	Hypoplastisches Linksherzsyndrom	1
81	0	0	Hypoplastisches Linksherzsyndrom	1
82	0	1	Hypoplastisches Linksherzsyndrom	1
83	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
84	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
85	1	1	dilatative Kardiomyopathie	0
86	1	1	dilatative Kardiomyopathie	0
87	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
88	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
89	1	1	dilatative Kardiomyopathie	0
90	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
91	0	0	restriktive Kardiomyopathie	0
92	0	0	restriktive Kardiomyopathie	0
93	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
94	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
95	1	1	Non-Compaction Kardiomyopathie	1
96	0	0	Non-Compaction Kardiomyopathie	1
97	1	1	Bland-White-Garland-Syndrom	0
98	1	1	dilatative Kardiomyopathie	0
99	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
100	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
101	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
102	1	1	dilatative Kardiomyopathie	0
103	0	0	Toxische Kardiomyopathie	0
104	0	0	Ischämische Kardiomyopathie	0
105	1	0	dilatative Kardiomyopathie	0
106	1	1	Toxische Kardiomyopathie	0
107	0	0	Non-Compaction Kardiomyopathie	1
108	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
109	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
110	1	1	dilatative Kardiomyopathie	0
111	1	1	Kawasaki-Syndrom	0
112	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
113	0	0	dilatative Kardiomyopathie	0
114	0	0	Carvajal-Syndrom	1

Patient	Todesursache der Empfänger	Spendergeschlecht (0 = m, 1 = w)	Spendergröße in cm
1	Hirnödem bei Subduralhämatom	0	165
2	Kleinhirnhemisphärenischämie, Hirnödem, Hydrocephalus internus	0	170
3	keine	1	120
4	Herzversagen bei biventrikulärer Hypertrophie, Schock- und Beatmungslungen	0	42
5	keine	1	170
6	Linksventrikulär geführtes Herzversagen, Multiorganversagen, wsl hyperakute humorale Abstoßungsreaktion	1	175
7	keine	1	150
8	myocardiales Pumpversagen nach HTx	0	170
9	keine	0	180
10	kardiogener Schock bei Abstoßung	0	170
11	keine	0	122
12	akutes Linksherzversagen bei TVP	0	175
13	keine	0	80
14	keine	0	175
15	keine	0	120
16	irreversibles Graftversagen	0	85
17	Kreislaufstillstand nach Intubation	0	76
18	keine	0	140
19	Rechtsherzversagen	0	56
20	keine	1	170
21	keine	1	63
22	keine	0	77
23	keine	1	118
24	keine	0	150
25	keine	0	142
26	keine	0	67
27	keine	1	170
28	keine	0	130
29	Multiorganversagen	0	69
30	keine	0	89
31	Multiorganversagen	0	84
32	keine	unbekannt	unbekannt
33	keine	0	190
34	ausgedehnter frischer Myokardinfarkt mit nicht mehr ganz frischem Thrombus in re A. coronaria dexter	0	90
35	keine	0	70
36	hyperakute Abstoßungsreaktion	1	165
37	keine	0	114
38	keine	1	165
39	keine	1	170
40	keine	1	173
41	keine	1	114
42	keine	0	160
43	keine	0	160
44	keine	1	168
45	Mortorradunfall	0	130
46	keine	1	70
47	keine	1	104
48	keine	0	130
49	keine	0	160
50	Rechtsherzversagen und unstillbare Blutung	0	140
51	keine	0	90
52	keine	0	110
53	keine	0	100
54	Multiorganversagen	0	180
55	keine	1	102
56	keine	0	64

Patient	Todesursache der Empfänger	Spendergeschlecht (0 = m, 1 = w)	Spendergröße in cm
57	keine	1	110
58	keine	1	70
59	keine	0	190
60	keine	1	174
61	keine	0	175
62	keine	1	180
63	keine	0	170
64	keine	0	78
65	keine	0	110
66	keine	0	94
67	keine	0	162
68	keine	1	150
69	keine	1	160
70	keine	1	60
71	keine	1	102
72	keine	1	160
73	elektromechanische Entkopplung, TVP, Multiorganversagen	1	175
74	keine	1	158
75	keine	1	146
76	keine	1	159
77	Myokarditis	1	165
78	keine	0	148
79	keine	0	140
80	keine	0	135
81	keine	0	64
82	Multiorganversagen	0	186
83	keine	0	170
84	keine	1	160
85	keine	1	165
86	Pneumozystispneumonie mit ARDS	0	155
87	keine	0	61
88	keine	1	165
89	keine	1	170
90	Multiorganversagen bei persistierender Rechtsherzinsuffizienz und Low Output Syndrom	1	155
91	keine	0	92
92	keine	0	114
93	keine	1	168
94	keine	1	65
95	keine	1	94
96	Herzkreislaufversagen	1	54
97	keine	1	75
98	keine	1	69
99	keine	0	170
100	keine	1	169
101	keine	0	164
102	keine	0	160
103	keine	1	165
104	keine	0	97
105	keine	0	188
106	keine	0	165
107	keine	1	168
108	keine	1	165
109	keine	0	112
110	keine	1	86
111	keine	0	101
112	keine	0	88
113	keine	1	158
114	keine	1	170

Patient	Spendergewicht in kg	Spender Geburtsdatum	Blutgruppe der Spender	CMV-Status der Spender (0 = negativ, 1 = positiv)	Kardioplegie (1 = HTK, 2 = UW, 3 = Celsior, 4 = Andere)
1	55	26.07.1974	0+	1	1
2	70	23.03.1972	0-	0	1
3	30	01.01.1984	0+	0	1
4	2,3	12.09.1991	0+	0	1
5	70	24.03.1974	A+	0	1
6	70	09.03.1940	0+	0	2
7	33	12.02.1980	A+	1	2
8	80	31.03.1940	A+	1	2
9	70	06.04.1973	A+	1	2
10	75	06.07.1961	0+	0	2
11	25	30.05.1978	0+	1	2
12	70	11.06.1975	A-	1	2
13	14	28.10.1989	0-	1	2
14	75	18.03.1977	A+	1	2
15	20	11.08.1988	0	0	2
16	10	20.06.1992	0+	0	2
17	9,3	30.01.1993	0+	0	2
18	35	19.09.1983	A+	0	2
19	4,5	17.01.1994	0+	0	2
20	60	03.08.1977	AB+	0	2
21	3,9	01.04.1994	0-	1	2
22	15	13.06.1994	A-	1	2
23	25	25.04.1988	0+	0	2
24	40	01.01.1985	0+	0	2
25	31	22.02.1988	0+	0	3
26	7	17.08.1995	0-	0	2
27	65	25.08.1976	A+	1	3
28	30	29.12.1986	0+	0	4
29	9	13.09.1996	A+	0	4
30	10	13.06.1996	B+	0	4
31	9,4	10.07.1997	0+	1	4
32	unbekannt	unbekannt	unbekannt	1	unbekannt
33	85	26.04.1978	A+	1	3
34	11	14.11.1996	A+	0	2
35	6,4	05.05.1997	0+	1	2
36	65	13.02.1959	A+	1	2
37	17	09.04.1994	0+	0	2
38	55	07.02.1983	0+	0	2
39	60	25.10.1968	0+	0	2
40	70	18.09.1942	A+	1	2
41	24	14.02.1996	A-	1	2
42	50	12.09.1987	0+	1	2
43	55	05.06.1969	A+	1	2
44	70	01.03.1958	A+	1	2
45	22	28.05.1993	0+	unbekannt	2
46	6	unbekannt	0+	1	2
47	15	16.09.1997	A+	0	2
48	30	17.06.1991	0+	0	unbekannt
49	45	03.12.1989	0+	0	2
50	35	26.07.1990	B+	0	2
51	9,7	27.02.2001	0+	1	2
52	17	02.10.1998	A+	1	2
53	15	07.08.1999	0+	0	2
54	80	28.07.1979	A+	1	2
55	39,5	05.06.1991	0+	1	2
56	6	26.02.2003	0+	1	2
57	14	24.12.1985	A+	0	2
58	9	07.12.2002	A+	0	2
59	95	31.10.1973	A+	0	2

Patient	Spendergewicht in kg	Spender Geburtsdatum	Blutgruppe der Spender	CMV-Status der Spender (0 = negativ, 1 = positiv)	Kardioplegie (1 = HTK, 2 = UW, 3 = Celsior, 4 = Andere)
60	63	08.06.1990	0+	1	2
61	70	19.02.1990	A	0	2
62	55	04.08.1949	0+	0	2
63	65	01.10.1982	A+	1	2
64	9,8	01.04.2004	0+	0	2
65	20	05.10.2000	A+	1	2
66	14	01.07.2003	A+	0	2
67	55	23.03.1989	0+	1	2
68	50	20.04.1965	0+	0	2
69	47	10.01.1958	A+	1	2
70	5,38	05.12.2005	0-	1	2
71	14	12.04.2002	0-	0	2
72	61	22.08.1961	A+	1	4
73	37	04.01.1969	0+	1	2
74	50	05.09.1988	A-	0	2
75	43	unbekannt	0+	1	2
76	55	08.12.1994	0+	1	unbekannt
77	60	05.03.1984	A-	1	1
78	50	09.02.1995	A+	0	unbekannt
79	40	30.10.1995	0+	0	unbekannt
80	25	07.11.1998	0+	0	1
81	6,5	12.11.2007	0+	0	2
82	100	unbekannt	0+	1	2
83	60	30.05.1983	B+	1	2
84	61	31.03.1983	0-	0	2
85	55	16.10.1981	0-	1	2
86	45	unbekannt	A+	0	unbekannt
87	5	29.07.2008	0-	0	2
88	67	23.08.1970	A-	0	2
89	70	12.12.1960	0-	unbekannt	2
90	60	08.03.1970	0+	1	2
91	12	05.05.2008	0+	1	2
92	15	16.07.2002	0+	0	2
93	58	29.08.1994	A+	0	2
94	6	20.10.2009	0-	0	2
95	15	21.05.2007	A+	1	1
96	4,4	30.08.2010	0-	1	2
97	6,3	13.07.2009	0+	1	2
98	7,5	02.07.2010	0+	0	2
99	68	25.10.1995	0+	1	2
100	50	02.12.1997	0+	1	2
101	50	10.04.2002	A+	0	1
102	50	25.09.1990	A+	1	1
103	68	15.02.1960	0+	1	unbekannt
104	16	30.08.2010	A+	1	1
105	90	04.10.1976	B+	0	1
106	50	01.12.1998	0+	0	1
107	50	27.02.1998	A+	1	1
108	40	05.06.1982	0+	1	1
109	21	18.12.2009	A+	1	1
110	12	30.08.2011	A+	1	1
111	15	11.02.2011	0+	0	1
112	12	unbekannt	A+	0	1
113	50	05.10.1974	A-	1	1
114	65	24.05.1980	0-	0	1

Patient	Todesursache Spender	Abstoßung (0 = Nein, 1 = Ja)	Transplantat- vaskulopathie (0 = Nein, 1 = Ja)	Transplantatvaskulopathie Erstdiagnose	Entlassung von Intensivstation
1	SHT	1	0	keine	05.11.1988
2	Polytrauma	0	0	keine	19.04.1990
3	Polytrauma	1	0	keine	07.05.1991
4	andere	1	unbekannt	unbekannt	17.01.1992
5	Hypoxie	1	1	14.12.2000	04.12.1991
6	Hirnblutung	1	0	keine	21.04.1992
7	Polytrauma	1	1	unbekannt	25.03.1992
8	SHT	0	0	keine	20.06.1992
9	SHT	1	unbekannt	unbekannt	14.07.1992
10	Hirnblutung	1	0	keine	unbekannt
11	andere	1	0	keine	23.12.1992
12	Polytrauma	1	0	keine	24.11.1992
13	SHT	1	0	keine	unbekannt
14	andere	1	0	keine	27.06.1993
15	unbekannt	1	1	08.05.2012	16.09.1993
16	Hirnblutung	0	0	keine	03.10.1993
17	Infektion	1	0	keine	unbekannt
18	andere	1	1	10.02.1994	25.01.1994
19	SIDS	0	0	keine	19.02.1994
20	Hirnischämie	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
21	SHT	0	1	15.01.2013	unbekannt
22	Hirnblutung	1	1	10.03.2008	22.06.1994
23	SHT	1	1	01.03.2013	02.06.1995
24	andere	1	1	unbekannt	18.02.1996
25	SHT	0	1	05.02.2013	21.08.1996
26	andere	1	0	keine	02.08.1996
27	SHT	1	1	24.01.2009	17.09.1996
28	Hirnblutung	0	0	keine	27.02.1997
29	andere	1	0	keine	02.09.1997
30	SHT	unbekannt	unbekannt	unbekannt	06.04.1998
31	Infektion	0	0	keine	09.03.1998
32	unbekannt	0	1	13.12.2000	23.03.1998
33	andere	0	0	keine	unbekannt
34	SHT	1	0	keine	07.08.1998
35	Hirnblutung	0	1	29.10.2013	26.08.1998
36	Hirnblutung	1	0	keine	unbekannt
37	SHT	0	1	05.12.2012	18.01.1999
38	SHT	0	0	keine	10.04.1999
39	andere	0	0	keine	23.11.1999
40	Hirnblutung	0	1	10.01.2001	07.02.2000
41	SHT	1	unbekannt	unbekannt	unbekannt
42	SHT	0	0	keine	18.05.2000
43	unbekannt	0	0	keine	unbekannt
44	SHT	1	0	keine	18.12.2000
45	SHT	0	0	keine	22.02.2001
46	SHT	1	1	08.04.2015	26.07.2001
47	SHT	0	0	keine	06.02.2002
48	SHT	0	0	keine	08.04.2002
49	andere	1	1	25.07.2014	17.06.2002
50	SHT	0	0	keine	unbekannt
51	SHT	0	1	02.11.2012	12.07.2002
52	Polytrauma	0	0	keine	28.05.2002
53	Polytrauma	1	1	07.12.2006	27.11.2002
54	Polytrauma	1	0	keine	02.03.2003
55	Infektion	0	0	keine	29.06.2003
56	andere	1	1	17.09.2013	04.07.2003
57	Hypoxie	0	0	keine	06.08.2003

Patient	Todesursache Spender	Abstoßung (0 = Nein, 1 = Ja)	Transplantat- vaskulopathie (0 = Nein, 1 = Ja)	Transplantatvaskulopathie Erstdiagnose	Entlassung von Intensivstation
58	SIDS	0	0	keine	25.08.2003
59	Hirnblutung	1	1	19.02.2014	29.08.2003
60	SHT	0	0	keine	12.12.2003
61	Hypoxie	0	0	keine	19.12.2003
62	Hirnblutung	1	5	15.05.2006	18.11.2004
63	SHT	0	0	keine	10.03.2005
64	Hirnblutung	0	0	keine	13.04.2005
65	SHT	0	1	24.01.2014	19.05.2005
66	SHT	0	1	05.06.2015	unbekannt
67	SHT	0	1	25.06.2014	13.08.2005
68	Polytrauma	0	1	21.02.2014	26.11.2005
69	Hirnblutung	1	1	18.08.2010	14.02.2006
70	Hirnblutung	0	1	26.07.2013	02.03.2006
71	Hypoxie	0	0	keine	24.08.2006
72	Hirnischämie	0	1	14.02.2013	07.10.2006
73	Hirnischämie	0	1	21.09.2009	13.12.2006
74	andere	1	0	keine	17.01.2007
75	Hirnischämie	0	1	04.12.2012	04.01.2007
76	Hirnischämie	0	0	keine	25.06.2007
77	SHT	0	0	keine	12.08.2007
78	Hirnblutung	0	1	18.07.2014	13.08.2007
79	SHT	0	1	31.03.2010	21.09.2007
80	Hirnischämie	0	1	26.10.2012	24.10.2007
81	SIDS	0	1	03.12.2012	16.03.2008
82	SHT	0	0	keine	29.05.2008
83	Polytrauma	0	1	26.09.2012	18.08.2008
84	andere	1	1	31.08.2012	09.10.2008
85	Hirnblutung	0	1	06.12.2012	26.11.2008
86	andere	1	0	keine	21.02.2009
87	Hirnblutung	0	1	11.04.2014	12.04.2009
88	Hirnblutung	0	0	keine	25.05.2009
89	Hirnblutung	0	1	15.11.2009	22.06.2009
90	Hirnblutung	0	0	keine	18.06.2009
91	andere	0	1	15.04.2012	19.10.2009
92	Hypoxie	0	1	09.12.2014	13.12.2009
93	SHT	0	1	14.04.2015	unbekannt
94	SHT	0	0	keine	07.05.2010
95	SHT	0	0	keine	30.06.2010
96	Hypoxie	0	0	keine	10.10.2010
97	Hypoxie	0	0	keine	18.12.2010
98	SHT	1	0	keine	19.01.2011
99	SHT	0	1	17.04.2014	01.08.2011
100	andere	0	0	keine	03.01.2012
101	andere	0	1	12.07.2012	18.06.2012
102	SHT	1	0	keine	21.01.2013
103	Hirnblutung	1	1	14.04.2015	22.01.2013
104	Infektion	0	0	keine	22.04.2013
105	Infektion	1	1	19.04.2013	26.03.2013
106	andere	1	1	16.11.2013	24.04.2013
107	SHT	1	1	17.12.2014	19.09.2013
108	SHT	1	1	04.07.2014	20.11.2013
109	SHT	0	0	keine	06.05.2014
110	andere	0	0	keine	08.06.2014
111	Hypoxie	0	0	keine	13.05.2015
112	SHT	0	0	keine	15.06.2015
113	Hirnblutung	0	1	27.10.2015	31.07.2015
114	unbekannt	0	0	keine	11.01.2016

Patient	Extubation nach Transplantation (Datum)	Schrittmacher Post-HTx (0 = Nein, 1 = Ja)	Datum Schrittmacher	Post TX Bypass-Op (0 = Nein, 1 = Ja)	Post-TX-Bypass- OP-Datum
1	21.10.1988	0	unbekannt	0	keine
2	unbekannt	0	unbekannt	0	keine
3	unbekannt	0	unbekannt	0	keine
4	25.09.1991	0	unbekannt	0	keine
5	02.12.1991	0	unbekannt	1	25.09.2001
6	22.03.1992	0	unbekannt	1	23.11.1998
7	20.03.1992	1	30.08.1999	0	keine
8	20.06.1992	0	unbekannt	0	keine
9	02.07.1992	0	unbekannt	0	keine
10	unbekannt	1	23.11.1992	0	keine
11	29.10.1992	0	unbekannt	0	keine
12	20.11.1992	unbekannt	unbekannt	0	keine
13	28.06.1993	0	unbekannt	0	keine
14	25.06.1993	0	unbekannt	0	keine
15	28.08.1993	0	unbekannt	0	keine
16	unbekannt	0	unbekannt	0	keine
17	07.01.1994	0	unbekannt	0	keine
18	19.01.1994	1	28.12.1995	0	keine
19	19.02.1994	0	unbekannt	0	keine
20	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
21	unbekannt	1	13.05.2003	0	keine
22	15.06.1994	0	unbekannt	0	keine
23	09.05.1995	0	unbekannt	0	keine
24	11.02.1996	unbekannt	unbekannt	0	keine
25	10.08.1996	0	unbekannt	0	keine
26	unbekannt	0	unbekannt	0	keine
27	10.09.1996	1	15.03.2013	0	keine
28	03.02.1997	0	unbekannt	0	keine
29	13.08.1997	0	unbekannt	0	keine
30	17.02.1998	0	unbekannt	0	keine
31	03.03.1998	1	12.02.2003	0	keine
32	12.03.1998	1	10.01.2010	1	14.10.2009
33	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
34	10.07.1998	0	unbekannt	0	keine
35	19.08.1998	0	unbekannt	0	keine
36	19.12.1998	0	unbekannt	0	keine
37	15.01.1999	0	unbekannt	0	keine
38	unbekannt	0	unbekannt	0	keine
39	28.10.1999	0	unbekannt	0	keine
40	24.01.2000	0	unbekannt	0	keine
41	29.05.2000	0	unbekannt	0	keine
42	19.04.2000	0	unbekannt	0	keine
43	06.12.2000	0	unbekannt	0	keine
44	09.12.2000	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
45	08.02.2001	0	unbekannt	0	keine
46	25.06.2001	0	unbekannt	0	keine
47	20.01.2002	0	unbekannt	0	keine
48	20.02.2002	0	unbekannt	0	keine
49	07.06.2002	0	unbekannt	0	keine
50	unbekannt	0	unbekannt	0	keine
51	06.07.2002	0	unbekannt	0	keine
52	02.05.2002	0	unbekannt	0	keine
53	22.11.2002	0	unbekannt	0	keine
54	19.02.2003	0	unbekannt	0	keine
55	13.06.2003	0	unbekannt	0	keine
56	27.06.2003	0	unbekannt	0	keine
57	17.07.2003	0	unbekannt	0	keine
58	06.08.2003	0	unbekannt	0	keine
59	27.08.2003	1	15.12.2002	0	keine

Patient	Extubation nach Transplantation (Datum)	Schrittmacher Post-HTx (0 = Nein, 1 = Ja)	Datum Schrittmacher	Post TX Bypass-Op (0 = Nein, 1 = Ja)	Post-TX-Bypass- OP-Datum
60	22.11.2003	0	unbekannt	0	keine
61	16.12.2003	0	unbekannt	0	keine
62	06.11.2004	1	27.11.2007	1	27.11.2004
63	07.01.2005	0	unbekannt	0	keine
64	06.04.2005	0	unbekannt	0	keine
65	13.05.2005	0	unbekannt	0	keine
66	09.07.2005	0	unbekannt	0	keine
67	07.08.2005	0	unbekannt	0	keine
68	30.10.2005	0	unbekannt	0	keine
69	10.12.2005	1	19.01.2006	0	keine
70	01.02.2006	0	unbekannt	0	keine
71	20.08.2006	0	unbekannt	0	keine
72	30.09.2006	1	09.08.2010	0	keine
73	22.11.2006	0	unbekannt	0	keine
74	19.12.2006	1	15.11.2012	0	keine
75	28.12.2006	0	unbekannt	0	keine
76	19.06.2007	0	unbekannt	0	keine
77	07.08.2007	0	unbekannt	0	keine
78	05.08.2007	0	unbekannt	0	keine
79	18.08.2007	0	unbekannt	0	keine
80	05.10.2007	0	unbekannt	0	keine
81	09.03.2008	0	unbekannt	0	keine
82	unbekannt	0	unbekannt	0	keine
83	18.06.2008	1	10.07.2008	0	keine
84	17.09.2008	1	01.08.2013	0	keine
85	16.11.2008	0	unbekannt	0	keine
86	15.01.2009	1	15.02.2010	0	keine
87	01.04.2009	0	unbekannt	0	keine
88	15.05.2009	0	unbekannt	0	keine
89	unbekannt	1	29.01.2013	0	keine
90	18.06.2009	1	10.06.2009	0	keine
91	08.10.2009	0	unbekannt	0	keine
92	04.12.2009	0	unbekannt	0	keine
93	26.02.2010	0	unbekannt	0	keine
94	08.04.2010	0	unbekannt	0	keine
95	18.06.2010	0	unbekannt	0	keine
96	10.10.2010	1	22.09.2010	0	keine
97	11.12.2010	0	unbekannt	0	keine
98	02.01.2011	0	unbekannt	0	keine
99	19.07.2011	0	unbekannt	0	keine
100	20.12.2011	0	unbekannt	0	keine
101	25.04.2012	0	unbekannt	0	keine
102	10.01.2013	0	unbekannt	0	keine
103	12.01.2013	0	unbekannt	0	keine
104	12.03.2013	0	unbekannt	0	keine
105	24.03.2013	0	unbekannt	0	keine
106	07.04.2013	0	unbekannt	0	keine
107	unbekannt	0	unbekannt	0	keine
108	12.11.2013	0	unbekannt	0	keine
109	01.05.2014	0	unbekannt	0	keine
110	04.06.2014	0	unbekannt	0	keine
111	27.04.2015	0	unbekannt	0	keine
112	02.06.2015	0	unbekannt	0	keine
113	25.07.2015	0	unbekannt	0	keine
114	27.12.2015	0	unbekannt	0	keine

Patient	Post-Tx Stent (0 = Nein, 1 = Ja)	Klappen-Operation (0 = Nein, 1 = Ja)	PTLD (0 = Nein, 1 = Ja)	PTLD: Diagnosedatum oder Ende Follow Up
1	0	0	1	08.12.1999
2	0	0	0	31.12.2015
3	0	0	0	31.12.2015
4	0	0	0	31.12.2015
5	0	0	0	31.12.2015
6	0	0	0	31.12.2015
7	0	0	0	31.12.2015
8	unbekannt	0	0	31.12.2015
9	unbekannt	0	0	31.12.2015
10	unbekannt	0	0	31.12.2015
11	0	0	0	31.12.2015
12	0	0	0	31.12.2015
13	0	0	1	20.09.2001
14	0	0	0	31.12.2015
15	1	0	0	31.12.2015
16	0	0	0	31.12.2015
17	0	0	0	31.12.2015
18	unbekannt	0	0	31.12.2015
19	0	0	0	31.12.2015
20	unbekannt	unbekannt	unbekannt	31.12.2015
21	0	0	0	31.12.2015
22	1	0	0	31.12.2015
23	0	0	0	31.12.2015
24	0	0	0	31.12.2015
25	0	0	0	31.12.2015
26	0	0	1	06.09.2010
27	1	0	0	31.12.2015
28	0	0	0	31.12.2015
29	0	0	1	15.06.2011
30	0	0	unbekannt	31.12.2015
31	0	0	0	31.12.2015
32	1	0	0	31.12.2015
33	unbekannt	unbekannt	unbekannt	31.12.2015
34	0	0	0	31.12.2015
35	0	0	0	31.12.2015
36	0	0	0	31.12.2015
37	0	0	0	31.12.2015
38	0	0	0	31.12.2015
39	0	0	0	31.12.2015
40	0	0	0	31.12.2015
41	0	0	0	31.12.2015
42	0	0	0	31.12.2015
43	0	0	0	31.12.2015
44	0	0	unbekannt	31.12.2015
45	0	0	0	31.12.2015
46	0	0	0	31.12.2015
47	0	0	1	31.12.2015
48	0	0	0	31.12.2015
49	0	0	0	31.12.2015
50	0	0	0	31.12.2015
51	0	0	0	31.12.2015
52	0	0	0	31.12.2015
53	0	0	0	31.12.2015
54	1	0	0	31.12.2015
55	0	0	0	31.12.2015
56	1	0	0	31.12.2015
57	0	0	0	31.12.2015
58	0	0	0	31.12.2015
59	0	0	0	31.12.2015

Patient	Post-Tx Stent (0 = Nein, 1 = Ja)	Klappen-Operation (0 = Nein, 1 = Ja)	PTLD (0 = Nein, 1 = Ja)	PTLD: Diagnosedatum oder Ende Follow Up
60	0	0	0	31.12.2015
61	0	0	0	31.12.2015
62	1	0	0	31.12.2015
63	0	0	0	31.12.2015
64	0	0	1	22.04.2009
65	0	0	0	31.12.2015
66	0	0	0	31.12.2015
67	0	0	0	31.12.2015
68	0	0	0	31.12.2015
69	0	0	0	31.12.2015
70	0	0	1	15.10.2010
71	0	0	0	31.12.2015
72	0	0	0	31.12.2015
73	0	0	0	31.12.2015
74	0	0	0	31.12.2015
75	0	0	0	31.12.2015
76	0	0	0	31.12.2015
77	0	0	0	31.12.2015
78	0	0	0	31.12.2015
79	0	0	0	31.12.2015
80	0	0	0	31.12.2015
81	0	0	0	31.12.2015
82	0	0	0	31.12.2015
83	0	0	0	31.12.2015
84	1	0	0	31.12.2015
85	0	0	0	31.12.2015
86	0	0	1	18.06.2009
87	0	0	0	31.12.2015
88	0	0	0	31.12.2015
89	1	0	0	31.12.2015
90	0	0	0	31.12.2015
91	0	0	0	31.12.2015
92	0	0	0	31.12.2015
93	0	0	0	31.12.2015
94	0	0	0	31.12.2015
95	0	0	0	31.12.2015
96	0	0	0	31.12.2015
97	0	0	0	31.12.2015
98	0	0	1	22.12.2011
99	0	0	0	31.12.2015
100	0	0	0	31.12.2015
101	1	0	0	31.12.2015
102	0	0	0	31.12.2015
103	0	0	0	31.12.2015
104	0	0	0	31.12.2015
105	0	0	1	27.08.2013
106	0	0	0	31.12.2015
107	0	0	0	31.12.2015
108	0	0	0	31.12.2015
109	0	0	0	31.12.2015
110	0	0	1	09.10.2014
111	0	0	0	31.12.2015
112	0	0	0	31.12.2015
113	0	0	0	31.12.2015
114	0	0	0	31.12.2015

Patient	EBV-Serologie nach der Transplantation (0 = negativ, 1 = positiv)	CMV-Serologie nach der Transplantation (0 = negativ, 1 = positiv)	Blutung innerhalb 30 Tage nach der Transplantation (0 = Nein, 1 = Ja)
1	1	1	0
2	0	0	0
3	1	0	0
4	unbekannt	1	0
5	1	0	unbekannt
6	1	0	0
7	0	0	0
8	unbekannt	unbekannt	unbekannt
9	0	0	0
10	0	0	0
11	0	0	0
12	0	0	unbekannt
13	1	0	unbekannt
14	0	0	0
15	0	0	0
16	0	0	0
17	0	0	0
18	0	0	0
19	unbekannt	0	0
20	unbekannt	unbekannt	unbekannt
21	1	0	0
22	1	0	0
23	0	0	unbekannt
24	1	0	unbekannt
25	0	0	0
26	1	1	1
27	1	0	0
28	0	0	0
29	1	0	0
30	0	0	0
31	0	1	0
32	0	0	0
33	unbekannt	unbekannt	unbekannt
34	0	0	0
35	1	0	unbekannt
36	0	0	0
37	1	0	0
38	0	1	1
39	0	0	0
40	0	0	0
41	0	0	0
42	0	0	0
43	0	0	0
44	unbekannt	unbekannt	unbekannt
45	0	0	unbekannt
46	1	1	0
47	1	0	0
48	0	0	1
49	0	0	0
50	0	0	0
51	0	1	unbekannt
52	0	0	unbekannt
53	0	0	0
54	0	0	1
55	0	0	1
56	1	1	0
57	0	0	0
58	1	0	0
59	0	0	unbekannt

Patient	EBV-Serologie nach der Transplantation (0 = negativ, 1 = positiv)	CMV-Serologie nach der Transplantation (0 = negativ, 1 = positiv)	Blutung innerhalb 30 Tage nach der Transplantation (0 = Nein, 1 = Ja)
60	0	0	unbekannt
61	0	0	1
62	0	0	1
63	0	0	1
64	1	1	0
65	0	0	0
66	0	1	unbekannt
67	0	0	unbekannt
68	1	0	0
69	0	0	0
70	0	0	unbekannt
71	1	1	0
72	0	0	0
73	1	0	0
74	0	0	unbekannt
75	1	0	unbekannt
76	0	0	1
77	0	1	0
78	0	0	0
79	0	0	0
80	0	0	1
81	0	0	0
82	0	0	1
83	0	1	0
84	1	0	0
85	unbekannt	1	1
86	1	0	1
87	0	0	0
88	0	0	1
89	0	0	1
90	0	0	1
91	0	0	0
92	0	0	0
93	0	0	1
94	0	0	unbekannt
95	0	1	unbekannt
96	0	0	0
97	0	0	1
98	1	0	0
99	0	0	0
100	0	0	0
101	0	0	0
102	0	0	1
103	0	0	0
104	0	0	0
105	1	0	0
106	0	0	0
107	0	0	0
108	0	0	0
109	0	1	0
110	unbekannt	unbekannt	0
111	0	0	0
112	0	0	1
113	1	1	0
114	1	0	0

Patient	Herz-Rhythmus-Störung innerhalb 30 Tage nach Transplantation (0 = Nein, 1 = Ja)	Cerebrale Komplikation innerhalb 30 Tage nach Transplantation (0 = Nein, 1 = Ja)	Infektion innerhalb 30 Tage nach Transplantation (0 = Nein, 1 = Ja)	Perikarderguss innerhalb 30 Tage nach der Transplantation (0 = Nein, 1 = Ja)
1	0	0	0	1
2	0	1	0	0
3	1	1	1	0
4	0	0	1	1
5	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
6	0	1	0	0
7	1	1	1	0
8	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
9	0	0	0	0
10	0	0	1	1
11	0	0	0	0
12	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
13	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
14	0	0	0	0
15	0	0	0	0
16	0	0	0	0
17	0	0	1	0
18	0	0	0	0
19	0	0	0	0
20	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
21	0	1	0	0
22	0	0	1	0
23	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
24	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
25	0	0	1	0
26	0	0	0	0
27	0	0	0	0
28	1	0	0	0
29	0	0	0	0
30	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
31	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
32	0	0	0	1
33	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
34	0	0	0	0
35	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
36	0	0	0	0
37	0	0	1	0
38	0	0	0	0
39	1	0	0	0
40	0	0	0	0
41	0	0	0	0
42	0	0	1	0
43	0	0	1	1
44	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
45	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
46	0	0	1	1
47	1	0	0	0
48	0	1	0	1
49	0	0	0	0
50	0	0	0	0
51	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
52	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
53	0	0	0	0
54	0	0	1	1
55	1	0	0	0
56	1	0	0	0
57	0	1	0	0

Patient	Herz-Rhythmus-Störung innerhalb 30 Tage nach Transplantation (0 = Nein, 1 = Ja)	Cerebrale Komplikation innerhalb 30 Tage nach Transplantation (0 = Nein, 1 = Ja)	Infektion innerhalb 30 Tage nach Transplantation (0 = Nein, 1 = Ja)	Perikarderguss innerhalb 30 Tage nach der Transplantation (0 = Nein, 1 = Ja)
58	0	0	0	0
59	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
60	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
61	0	1	1	0
62	1	0	1	0
63	1	0	0	0
64	0	0	0	0
65	1	0	1	0
66	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
67	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
68	0	0	0	0
69	1	0	1	0
70	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
71	0	0	1	0
72	0	0	0	0
73	0	0	1	0
74	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
75	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
76	0	0	1	0
77	0	1	0	0
78	1	0	0	0
79	0	1	0	0
80	0	0	1	0
81	0	0	0	1
82	0	0	0	0
83	0	1	0	0
84	0	0	1	0
85	0	0	1	0
86	1	0	1	0
87	1	0	0	0
88	0	0	1	0
89	0	0	0	0
90	0	0	0	0
91	0	0	0	0
92	1	0	1	0
93	0	0	1	0
94	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
95	unbekannt	unbekannt	unbekannt	unbekannt
96	1	1	0	0
97	0	1	0	1
98	1	1	0	0
99	1	0	0	0
100	0	0	1	0
101	0	0	1	0
102	1	0	1	0
103	1	0	0	0
104	1	0	0	1
105	0	0	0	0
106	1	0	0	0
107	0	0	0	0
108	1	0	1	0
109	0	1	1	0
110	0	0	0	1
111	0	0	1	0
112	0	0	1	1
113	1	0	0	0
114	1	1	1	0

11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Hagl, dass ich diese Arbeit in der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Großhadern schreiben durfte. Zudem danke ich ihm für die hilfreichen Gespräche und konstruktive Diskussion der Ergebnisse.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Frau Dr. med. Lale Hakami für die Bereitstellung des interessanten Themas. Außerdem danke ich für das Vertrauen, welches sie mir für mein selbstständiges Arbeiten entgegengebracht hat. Ich bedanke mich zusätzlich für zahlreiche Gespräche, Ideen und Anregungen, ohne die ich diese Arbeit nicht hätte schreiben können.

Weiterer Dank geht an Prof. Dr. med. Robert Dalla Pozza, sowie Dr. med. Sarah Ulrich, die mir aus kinderkardiologischer Sicht mit Rat und Tat beiseite standen.

In besonderem Maße bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Nikolaus Haas und Dr. med. Markus Fischer, welche mir wertvolles kinderkardiologisches Feedback gegeben haben.

Außerdem möchte ich allen danken, die diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht haben: Besonders großer Dank gilt meinen Eltern. Sie begleiteten mich nicht nur in jeder Phase dieser Doktorarbeit, sondern ermöglichten mir überhaupt erst mein Studium der Humanmedizin. Ich bedanke mich für ihren unaufhörlichen Glauben an mich und dass sie immer für mich da sind.

Ein großes Dankeschön gilt auch meinem Bruder Fabian Haase, der ebenfalls, solange ich denken kann, immer für mich da war und ist.

Ich bedanke mich außerdem bei meinen Großeltern, die mir mit ihrem Glauben an mich immer neue Motivation gegeben haben.

Weiterhin bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. Jörg Scheidt, ohne den ich vor allem in den Anfängen der Statistik verzweifelt wäre und der mir diese mit viel Geduld beigebracht hat. Für die grammatischen und sprachlichen Kritik danke ich Christoph Plass.

Zuletzt bedanke ich mich von ganzem Herzen bei meinem Freund Simon Zimmerling, der jederzeit an meiner Seite steht und in allen Höhen und Tiefen die richtigen Worte findet.

12. Eidesstattliche Versicherung

Haase, Linda

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**«Kurz- und Langzeitergebnisse nach Herztransplantationen (HTx) im Säuglings- und
Kindesalter am Universitätsklinikum LMU München»**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Hof, 12.12.2019

Linda Haase

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand