

Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Herr Prof. Dr. med. Christian Hagl

**Einfluss des Alters zum Zeitpunkt der Korrekturoperation
mit transanulärem Patch bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie
auf die früh- und spätoperative Herzfunktion.**

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

vorgelegt von
Simon Schnizer
aus Bremen

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Christian Hagl
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. R. Della Pozza
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. L. Lily Rosenthal (L. Hakami)
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	24.06.2021

Widmung

Meiner Familie.

Inhaltsverzeichnis

Widmung	I
Inhaltsverzeichnis	II
Abkürzungsverzeichnis:	IV
1. Einleitung	5
1.1. Historie	5
1.2. Epidemiologie	7
1.3. Morphologie und assoziierte Fehlbildung	7
1.4. Klinisches Bild	9
1.5. Diagnostik	10
1.5.1. Pränataldiagnostik	10
1.5.2. Postnatale Diagnostik	10
1.6. Therapie	12
1.7. Technik der Korrekturoperation mit TAP	15
1.8. Komplikationen der chirurgischen Therapie	16
1.9. Fragestellung und Zielsetzung	16
2. Methodik	18
2.1.1. Patientenkollektiv	18
2.1.2. Datenerhebung	18
2.1.3. Verwendete Daten	19
2.1.4. Statistik	20
3. Ergebnisse	22
3.1. Patientenkollektiv	22
3.1.1. Aufteilung nach Alter	22
3.1.2. Aufteilung nach zusätzlicher Fehlbildung des Herzens	23
3.1.3. Aufteilung nach vorhergehender Palliation	26
3.2. Präoperativ	27
3.2.1. Klinik	27
3.2.2. Echokardiographie	30
3.3. Perioperativ	33
3.4. Frühpostoperativ	38
3.5. Spätpostoperativ	45
3.5.1. Follow-Up Zeitraum	45
3.5.2. Echokardiographie	46
3.5.2.1. Funktion der Herzklappe	46
3.5.2.2. Herzfunktion und -morphologie	52
3.5.3. Reoperation und Reintervention	57
3.5.4. Eventfree Survival und Mortalität	60
4. Diskussion	63
4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse	63
4.2. Diskussion der Methodik	63
4.3. Diskussion der Ergebnisse	64
4.3.1. Patientenkollektiv	64
4.3.2. Präoperativ	65
4.3.3. Perioperativ	65
4.3.4. Frühpostoperativ	66
4.3.5. Spätpostoperativ	70
4.3.6. Mortalität	76
4.3.7. Reoperation	78
4.4. Ausblick in die Zukunft	83
5. Zusammenfassung	85
Glossar	87

Danksagung	90
Anhang	91
Anschreiben weiterbehandelnde Ärzte	91
Literaturverzeichnis	92

Abkürzungsverzeichnis:

AI – Aortenklappeninsuffizienz
 APV – Absent Pulmonary Valve-Syndrom
 ASD – Vorhofseptumdefekt
 AVSD - Atrioventrikulärer Septumdefekt
 d – Tag
 DGPK – Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie
 DORV – Double Outlet Right Ventricle
 ECMO – Extrakorporale Membranoxygenierung
 EKG – Elektrokardiogramm
 EKZ – Extrakorporale Zirkulation
 FS – Fractional Shortening
 GGT – Gamma-Glutamyltransferase
 GOT – Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
 GPT – Glutamat-Pyruvat-Transaminase
 HLM – Herz-Lungen-Maschine
 HRST – Herzrhythmusstörung
 ICU-Stay – Intensivstationsaufenthalt
 ICR - Interkostalraum
 LPA – Linke Pulmonalarterie
 BT-Shunt –Blalock-Taussig-Shunt
 MAPCA – Major Aortopulmonary Collateral Arteries
 MI - Mitralklappeninsuffizienz
 MRT – Magnetresonanztomographie
 nTAP – nicht-Transanulärer Patch, klappenerhaltende Operation
 OP – Operation
 PA – Pulmonalatresie
 PAS – Pulmonalarterienstamm
 PI – Pulmonalklappeninsuffizienz
 p.m. – punctum maximum
 PK – Pulmonalklappe
 PS – Pulmonalstenose
 RPA – Rechte Pulmonalarterie
 RV-Dilatation – Rechtsventrikuläre Dilatation
 RV-Hypertrophie – Rechtsventrikuläre Hypertrophie
 RVOT – Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
 RVOTO – rechtsventrikuläre Ausflusstraktsobstruktion
 SD - Standardabweichung
 SpO2 – periphere transkutane Sauerstoffsättigung
 SR – Sinusrhythmus
 STS – Society of Thoracic Surgeons
 SSW – Schwangerschaftswoche
 TAP – Transanulärer Patch
 TI – Trikuspidalklappeninsuffizienz
 TOF – Tetralogy of Fallot
 VSD – Ventrikelseptumdefekt
 ZVD – zentralvenöser Druck

1. Einleitung

1.1. Historie

Die Fallot'schen Tetralogie ist ein angeborener Herzfehler und wurde erstmals im Jahr 1671 von Niels Steensen beschrieben (2). In den darauffolgenden zwei Jahrhunderten wurden die Beobachtungen von weiteren Forschern, u.a. von Eduard Sandifort und William Hunter ergänzt und der Wissenstand erweitert (3). Der spätere Namensgeber Etienne-Louis Fallot schaffte es, in seinem 1888 erschienen Paper eine detaillierte Darstellung der Pathologie aufzuzeigen und erstmals Möglichkeiten zu beschreiben, den Herzfehler vor dem Tod des Patienten zu diagnostizieren (4). Seine Angaben zur Inzidenz entsprachen in etwa der heutigen Inzidenzrate, die in diesem Ausmaß vorher nicht vermutet worden war. Fallot nahm an, dass sich die Fehlbildung in Folge der Stenose entwickelt. Er beschrieb die vier Komponenten der Tetralogie – Pulmonalstenose (PS), Ventrikelseptumdefekt (VSD), dextrovertierte, über dem VSD-„reitende“ Aorta und Hypertrophie des rechten Ventrikels - der nach der Zyanose benannten „Maladie bleue“ allerdings schon sehr detailliert. Die Krankheit wurde in den darauffolgenden Jahren nicht weiter klassifiziert und war unter der Bezeichnung Morbus caeruleus bekannt (5-7).

Erst als sich knapp 100 Jahre später eine Behandlungsmöglichkeit ergab, tauchte der Begriff Fallot'sche Tetralogie auf. Durch die enorme Bedeutung, die man Fallots Beschreibungen beimisst, spricht man noch heute von der Fallot'schen Tetralogie (bzw. Tetralogy of Fallot, TOF) (3).

Alfred Blalock und Helen Brooke Taussig entwickelten 1944 den nach ihnen benannten Blalock-Taussig-Shunt zwischen der Arteria Subclavia und der Arteria Pulmonalis (8). Durch diese Anastomose wird die Lunge besser durchblutet und mehr Blut oxygeniert, die Sauerstoffsättigung im Blut steigt an (7, 9, 10). Die modifizierte Version des Blalock-Taussig-Shunts (BT-Shunt) wird auch heute noch verwendet, um ein symptomatisches Neugeborenes palliativ vor der Korrekturoperation zu operieren (11, 12).

In diesen Jahren begann die Ära der kinderherzchirurgischen Eingriffe und es wurde stetig nach neuen Möglichkeiten für Korrekturoperationen gesucht. Nach der palliativen Pulmonalstenosensprengung 1948 durch Sellors (13) und Brock

(14) waren es Walten C. Lillehei und Richard L. Varco, die 1954 die erste Korrekturoperation in Minnesota durchführten (15-17). Im Gegensatz zu der genutzten „Cross-Circulation“ Technik in Hypothermie, bei der der Blutkreislauf des Patienten an den eines nahen Verwandten angeschlossen wurde, nutzte Kirklin ein Jahr später erstmals die Herz-Lungen-Maschine erfolgreich bei diesem Eingriff, bei der über einen extrakorporalen Kreislauf eine Membranoxygenierung erfolgt (18).

In Deutschland wurde die erste erfolgreiche Operation mit einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) 1958 durch Rudolf Zenker zunächst in Marburg durchgeführt (19). Noch im selben Jahr wurde Zenker nach München berufen und setzte dort seine Arbeit fort. Bis 1964 wurden hier insgesamt mehr als 1000 Patienten mit einer HLM operiert. Im ersten Jahrzehnt war die Indikation der herzchirurgischen Patienten mehrheitlich ein angeborener Herzfehler. Die Fallot'sche Tetralogie machte einen großen Teil der Fälle aus (367 von insgesamt 1456 operierten herzchirurgischen Patienten) (17).

Die stetige Verbesserung der medizinischen Versorgung in den nachfolgenden Jahrzehnten zeigte sich an der Mortalitätsrate. Während die frühpostoperative Sterblichkeitsrate in den 1950er Jahren noch bei etwa 50% lag, lag sie zum Jahrtausendwechsel nur noch bei 2% (20, 21). Bis zu den 1980er Jahren wurde meist eine zweistufige Korrektur angestrebt, zunächst ein aortopulmonaler Shunt und in einer Folgeoperation die eigentliche Korrekturoperation. Nach einer frühzeitigen palliativen Operation betrug das Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Korrekturoperation bis zu 5 Jahre (22). Die Korrekturoperation als Primäroperation wurde von Castañeda und Barrat-Boyes in den darauffolgenden Jahren etabliert (23, 24).

Im Laufe der vergangenen Jahrzehnte wurde immer früher operiert. Während um 1980 noch der Großteil der Patienten über 12 Monate zum Zeitpunkt der Operation alt waren, waren es um 2001 nur noch etwa ein Viertel (25). Auch die Operationstechnik unterlag einem stetigen Wandel. In den 1970er Jahren setzte sich zunächst der transinfundibuläre Zugang durch (24). Bei steigender Reoperationsrate kam die transatriale/transpulmonale Korrektur als weitere Operationsmethode hinzu. Hierbei wird der VSD über einen transatrialen Zugang verschlossen und der Zugang durch den RVOT kann kleiner gehalten werden (17, 26).

Ab dem Jahr 2011 wurde eine von der Deutschen Gesellschaft für pädiatrischen

Kardiologie erarbeitete Leitlinie veröffentlicht. (27).

1.2. Epidemiologie

Mit 2,5%-10% aller angeborenen Herzfehler ist die Fallot'sche Tetralogie die häufigste zyanotische Fehlbildung (28) und tritt mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 1:3.500 bei Lebendgeburten auf (29).

Ätiologisch ist die Fallot'sche Tetralogie mit genetischen Faktoren assoziiert. So zeigt sich ein gehäuftes Auftreten familiär (30) sowie bei genetischen Syndromen oder Chromosomenaberrationen, wie zum Beispiel bei Trisomie 21(Down Syndrom) und Mikrodilatation 22q11 (Di-George Syndrom) (31, 32).

1.3. Morphologie und assoziierte Fehlbildung

Aufgrund eines Fehlers in der Embryonalentwicklung kommt es zu folgenden vier Fehlbildungen, welche unterschiedlich stark ausgeprägt sein können:

1. Durch eine ausbleibende Konusdrehung bleibt ein Verschluss der Ventrikelsepten aus, es kommt zu einem **Malalignment- Ventrikelseptumdefekt** (VSD),
2. eine nach rechts verlagerte über dem VSD **reitende Aorta** und,
3. einer rechtsventrikulären Ausflusstraktsobstruktion (RVOTO), meist in Form einer **Pulmonalstenose** (PS).
4. Aufgrund des konsekutiv erhöhten Drucks kommt es zu einer **Hypertrophie des rechten Ventrikels**.

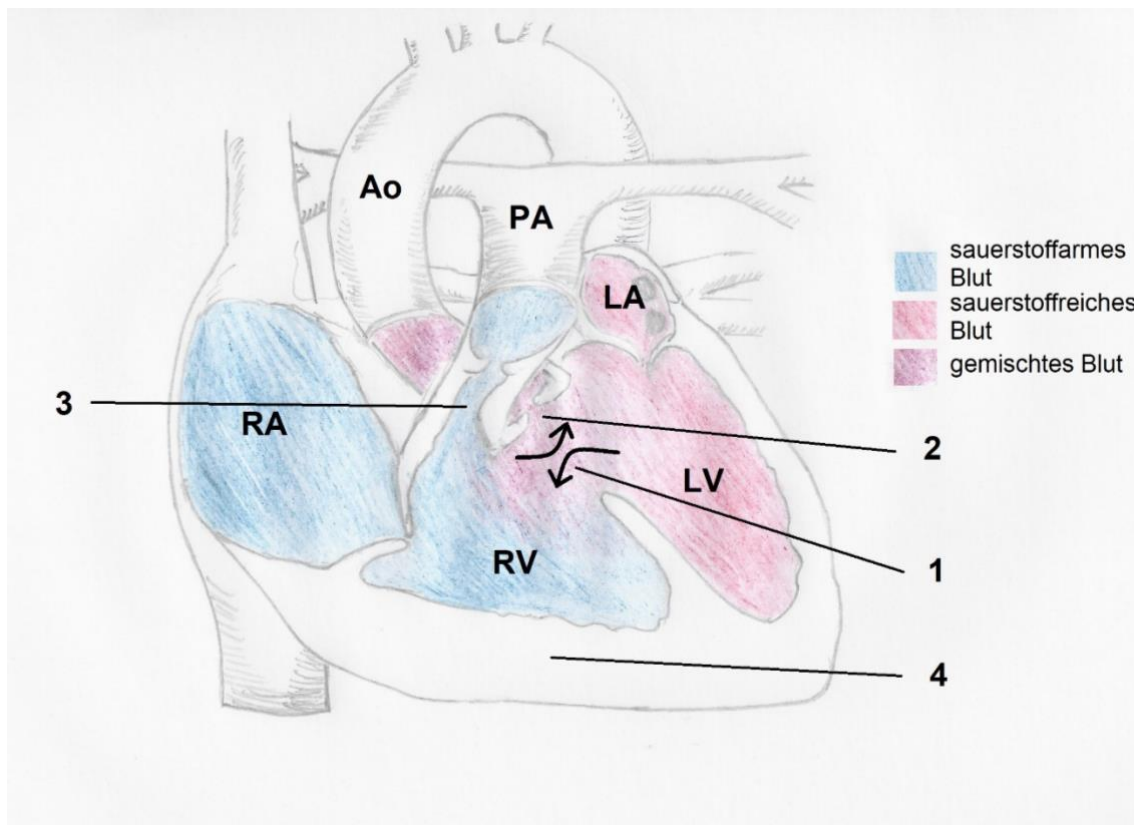


Abbildung 1: Morphologie der Fallot'schen Tetralogie (1 – VSD, 2 – überreitende Aorta, 3 – Pulmonalstenose, 4 – hypertropher rechter Ventrikel, Ao – Aorta, LA – linker Vorhof, LV – linker Ventrikel, PA – Pulmonalarterie, RA – rechter Vorhof, RV – rechter Ventrikel, Pfeile – möglich Flussrichtungen des Blutes) (Quelle: eigene Abbildung)

Embryonal kommt es zu einer fehler- oder mangelhaften Rotation des infundibulären Konus gegenüber dem Ventrikel. Dadurch entsteht ein Malalignment-VSD, da sich die Septen durch die fehlende Rotation nicht aufeinander lagern können und sich nicht verschließen. Dieser VSD reicht je nach Größe vom Trikuspidalanulus bis nach kranial zum Konusseptum und dem dahinterliegenden Aortenklappenanulus. Über dieser Lücke kommt die Aortenklappe überreitend zu liegen. Liegt die Aortenklappe zu mehr als 50% auf der Seite des rechten Ventrikels, wird zusätzlich von einem Double Outlet Right Ventricle (DORV) gesprochen (33). Die fehlerhafte Rotation sowie der biventrikuläre Zustrom zur Aorta haben zur Folge, dass die Pulmonalklappe zu klein ausgebildet und stenotisch wird. In einigen Fällen kommt es zu dem Maximalbild der Tetralogie einer Pulmonalatresie (PA) oder bei 3-6% der Patienten zu einem Absent Pulmonary Valve-Syndrom (APV) (34). Das Infundibulum ist verkleinert und hat seine engste Stelle in dem „Os infundibuli“, einem Muskelring aus der Trabecula septomarginales. Als Folge des erhöhten Drucks im rechten Ventrikel wird das Myokard des rechten Ventrikels hypertroph,

so dass sich der Muskelring weiter verengt. Charakteristisch ist ein kleineres Volumen des Infundibulums, ein kleinerer Pulmonalisstamm und eine größere Aorta ascendens im Vergleich zu einem normalen Herzen (35).

Weitere kardiovaskuläre Sonderformen sind eine rechts deszendierende Aorta, ein zusätzlicher Vorhofseptumdefekt (ASD) (bekannt als Fallot'sche Pentalogie), Koronaranomalien, aortopulmonale Kollateralen oder ein persistierender Ductus arteriosus Botalli. Dies ist aus chirurgischer Sicht wichtig, da beispielsweise Koronargefäße vor dem Infundibulum kreuzen können und somit einen transinfundibulären Zugang erschweren oder unmöglich machen können (36).

1.4. Klinisches Bild

Symptomatische Neugeborene und Säuglinge fallen durch eine mehr oder weniger ausgeprägte Zyanose und ein lautes Systolikum mit p.m. über dem 2. bis 3. ICR links auf. Das Systolikum entsteht durch den Shunt im VSD. Die Sauerstoffsättigung bei Raumluft liegt bei den meisten Patienten zwischen 85-90%. Das Ausmaß der klinischen Symptome wird durch den Schweregrad der PS bestimmt. Je ausgeprägter die PS, desto stärker ist der Rechts-Links-Shunt und auch die Zyanose.

Zu einer typischen Hockstellung kommt es heutzutage aufgrund einer frühen Diagnostik und Einleitung einer Therapie nur noch selten. In der Hockstellung kommt es zu einer Erhöhung des peripheren Widerstands und damit zu einem verminderten Rechts-Links-Shunt. Ein weiteres klinisches Bild der Uhrglasnägel als Folge einer chronischen Hypoxie ist heutzutage bei TOF Patienten ebenfalls nur noch selten zu sehen.

Eine schwerwiegende Folge eines bestehenden Rechts-Links-Shunts können Hirnabszesse sein (27).

Zusätzlich zur ohnehin schon erniedrigten Sauerstoffsättigung kann es bei den Patienten zu zyanotischen Krisen mit Sättigungsabfällen kommen. Diese hypoxischen Anfälle können durch Stress, Hypovolämie oder Fieber ausgelöst werden. Diese verursachen eine vorübergehende Zunahme der RVOTO durch eine Hyperkontraktion des Infundibulums. Gleichzeitig nimmt durch Gefäßweitstellung der periphere Widerstand ab und der Rechts-Links-Shunt wird

verstärkt. Ohne eine sofortige Therapie kann ein hypoxischer Anfall lebensbedrohlich sein (17).

1.5. Diagnostik

1.5.1. Pränataldiagnostik

Während der Schwangerschaft kann mithilfe der Echokardiographie ab der 13-14. Schwangerschaftswoche die Diagnose der Fallot'schen Tetralogie gestellt werden. In der Echokardiographie lassen sich der VSD, die überreitende Aorta sowie kleine Pulmonalarterien darstellen. Die Schwere der Erkrankung kann anhand des Durchmessers der Pulmonalarterie und mit einem Blick auf den Ductus arteriosus abgeschätzt werden. Zeigt sich ein Links-Rechts-Fluss über dem Ductus arteriosus, ist dies mit einer erheblich stärkeren Klinik postnatal verbunden. Im weiteren Verlauf kann über die Echokardiographie die Entwicklung der RVOTO verfolgt werden (35, 37).

1.5.2. Postnatale Diagnostik

Bei fehlender Zyanose entsteht der Verdacht auf den angeborenen Herzfehler vorwiegend aus den ersten Kontrolluntersuchungen U1-U3. Der Patient fällt auskultatorisch mit einem ausgeprägten Systolikum oder einer verringerten Sauerstoffsättigung auf (27).

Bei Diagnosestellung und in der Nachsorge kommt der transthorakalen Echokardiographie eine besondere Bedeutung zu. In verschiedenen 2D-Schnittbildern und Farb- und Spectraldopplersonographie-Darstellungen, lassen sich genaue Erkenntnisse über Anatomie, Funktion und Ausmaß der Einschränkung erzielen (38). Zudem können in der Untersuchung Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden (39).

In den Basisschnittebenen, den parasternalen langen sowie kurzen Achsen und dem Vierkammerblick, können die folgenden Strukturen dargestellt werden:

- in der parasternalen langen Achse der linke Ventrikel, die Mitralklappe, ggf. ein VSD und die reitende Aorta ascendens,

- in der parasternalen kurzen Achse der hypertrophe rechte Ventrikel, der VSD, die hypoplastische und stenotische Pulmonalklappe mit Pulmonalklappenannulus, die Pulmonalarterie und die Koronararterien.
- in dem subkostalen/apikalen Vierkammerblick die Mitralklappe und Trikuspidalklappe, der VSD und ein möglicher ASD. Diese Schnittebene dient vor allem zum Ausschluss von Differentialdiagnosen (39, 40).

Außerdem wird präoperativ ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) geschrieben, um einen Ausgangsbefund zu erhalten. Zur weiteren Differentialdiagnostik der Zyanose kann ein Röntgen-Thorax durchgeführt werden. Bei eindeutigem echokardiographischen Befund kann jedoch darauf verzichtet werden (27).

Falls der Goldstandard mit Echokardiographie, EKG und Röntgen-Thorax noch keine lückenlose Darstellung der Morphologie und Ausprägung der Vitien ermöglicht, kann eine Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt werden. Die MRT gibt präoperativ Aufschluss über die genauen anatomischen Verhältnisse und ermöglicht eine bessere Planung der Operation insbesondere bei zusätzlichen Fehlbildungen, wie Aortenbogenanomalien oder Pulmonalatresie. Nachteile der MRT sind jedoch die begrenzte Verfügbarkeit und eine die Notwendigkeit einer weiteren Narkose der Kinder (41).

Eine Alternative zur MRT ist die Computertomographie, welche ebenfalls eine sehr gute Auflösung hat und deutlich schneller durchzuführen ist, jedoch mit einer Strahlenbelastung verbunden ist und somit sehr restriktiv eingesetzt werden sollte.

Ein Herzkatheter wird in der Regel präoperativ nicht durchgeführt. In Ausnahmefällen kann jedoch ein Herzkatheter zur Vervollständigung der Diagnostik oder für eine palliative Intervention durchgeführt werden. Bei Verdacht auf aortopulmonale Kollateralen oder bei vorausgegangener Palliation ist diese Untersuchung indiziert. Interventionell kann entweder ein Verschluss der aortopulmonalen Kollateralen oder eine Verbesserung der Lungenperfusion angestrebt werden.

Zur Beurteilung des Lungengefäßwachstums werden im Herzkatheter vor allem die McGoon Ratio ($\frac{\text{Durchmesser LPA} + \text{Durchmesser RPA}}{\text{Durchmesser deszendierender Aorta auf Zwerchfellhöhe}}$) (42) sowie der

Nakata-Index ($\frac{\text{Fläche LPA} + \text{Fläche RPA}}{\text{Körperoberfläche}}$) (43) bestimmt.

1.6. Therapie

Bei einem Neugeborenen mit Fallot'scher Tetralogie gibt es verschiedene Behandlungspfade, an deren Ende immer eine Korrekturoperation mit dem Ziel der Herstellung einer physiologischen Hämodynamik steht. Ausschlaggebend für die Auswahl eines Behandlungspfades ist die Ausprägung der Klinik des Patienten und die anatomischen Verhältnisse.

Sofern es klinisch vertretbar ist, ist eine elektive Primärkorrektur anzustreben. Das optimale Timing der elektiven Korrekturoperation wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Die Leitlinie (Stand 08.03.2013) der DGPK (27) empfiehlt einen Eingriff zwischen dem 4. und 12. Lebensmonat, da eine Frühkorrektur vor Erreichen des 4. Lebensmonates mit einer deutlich erhöhten Frühmortalität einhergeht (7,8% bei Neugeborenen gegenüber 0,9% bei Säuglingen in einer amerikanischen Studie (12), bzw. 10% vs. 1,6% in einer europäischen Studie (27, 44).

Bei Patienten, bei denen aufgrund von hypoxischen Anfällen nicht bis zu einer elektiven Operation ab dem 4. Lebensmonat abgewartet werden kann oder aus einem anderen Grund eine Primärkorrektur nicht möglich ist, werden zunächst palliative Maßnahmen erwogen. Prinzipiell teilen sich die Therapieoptionen in drei Gruppen auf: medikamentös, Katheter-interventionell und offen chirurgisch. Das Ziel dieser Maßnahmen ist, eine Verbesserung der Lungendurchblutung und Oxygenierung sicherzustellen, somit eine frühzeitige Korrekturoperation zu verhindern und Zeit bis zu einer elektiven Korrekturoperation zu gewinnen.

Bei einem klinisch auffälligen Neugeborenen, d.h. spätestens bei Kindern mit SpO₂-Werten von unter 80% in Raumluft, wird zunächst ein Therapieversuch mit einer Prostaglandindauerinfusion (Prostin®) gestartet, um den Ductus arteriosus offen zu halten.

Um die hypoxischen Anfälle bei rechtsventrikulärer Ausflusstraktstenose mit zunehmender infundibulären Stenose zu vermindern, kann eine β -Blocker-Therapie mit Propranolol durchgeführt werden (45-48).

Bei weiterhin auftretenden Sättigungsabfällen kann ein Patient von einem Herzkathetereingriff profitieren. Die PS wird mit einer Ballonvalvuloplastie dilatiert und die Lungendurchblutung somit gesteigert. Auch Stentimplantationen in den RVOT oder in den Ductus arteriosus Botalli sind möglich. Nachteil einer Katheterintervention ist eine erhöhte Strahlenbelastung. Das Outcome im Vergleich zu einer Frühkorrektur ist jedoch ähnlich (49).

Die chirurgische Therapie kann nochmals in Palliation mit in der Regel einem modifiziertem BT-Shunt und verschiedenen Korrekturoperationen unterteilt werden.

Der modifizierte BT-Shunt ist eine Seit-zu-Seit-Anastomose mit einer Rohprothese (GoreTex®) zwischen Truncus brachiocephalicus und rechter oder linker Arteria pulmonalis und wird am schlagenden Herzen implantiert. Diese Option wird nur in Ausnahmefällen vorgenommen, wenn es zu einer schweren Kreislaufdekompensation gekommen ist und eine Operation mit einer Herz-Lungen-Maschine, also eine Frühkorrektur, ein zu großes Risiko darstellt. Die operative Palliation ermöglicht es dem Patienten, sich metabolisch und gegebenenfalls neurologisch bis zu einer Korrekturoperation zu erholen. Nachteile dieser Methode sind eine zusätzliche operative Belastung des Herzens, eine mediane Sternotomie und eine weitere Narkose (11, 12).

Bezüglich der chirurgischen Korrekturoperationen gibt es drei Möglichkeiten:

1. Pulmonalklappenerhaltende Korrekturoperation mit einer Kommissurotomie der Pulmonalklappe mit oder ohne supra- oder subvalvulärer Patcherweiterungsplastik. Der Vorteil dieser Methode besteht in der Erhalt der Pulmonalklappe, sodass das Auftreten einer durch die Operation bedingten Pulmonalinsuffizienz geringer ist. Ein Nachteil ist, dass bei präoperativ ausgeprägter PS diese nicht ausreichend behoben wird. Die Größe der Pulmonalklappe muss präoperativ ausreichend groß sein, damit in der Folge keine Pulmonalstenose bestehen bleibt (50).
2. Implantation eines klappentragenden RV-PA-Conduits. Dies kann entweder eine Contegra®-Klappe oder eine andere biologische

Herzklappe sein. Nachteile sind notwendige Re-Operationen bei Degeneration der biologischen Prothese (51, 52).

3. Erweiterung des Pulmonalklappenanulus mit Hilfe eines transanulären Patches (TAP) aus Goretex®, Homograft oder Rinderperikard. Diese Operation kann auch bei stark ausgeprägter PS durchgeführt werden, allerdings hat ein TAP durch die Inzision auf Höhe des Pulmonalklappe eine Pulmonalinsuffizienz zur Folge, welche im weiteren Verlauf zu einer rechtsventrikulären Dilatation führt. Folglich wird bei nahezu jedem Patienten ein Pulmonalklappenersatz erforderlich (53-55).

Der VSD-Verschluss kann mittels einem GoreTex®-, Dacron®- oder mit einem Perikard-Patch durchgeführt werden. Der ggf. vorhandene BT- oder AP-Shunt wird verschlossen.

Die Wahl der Operationsmethode ist abhängig von der Größe des Pulmonalklappenanulus, der Morphologie der Pulmonalklappe und der Koronaranatomie. Ist in der Echokardiographie die PS zu stark ausgeprägt, wird eine Korrektur mittels TAP durchgeführt. Diese wird mit der Standardabweichung des Durchmessers, also der Z-Wert des Pulmonalklappenanulus angegeben. Ist der Z-Wert kleiner als zwei negative Standardabweichungen, erfolgt eine Korrektur mit TAP. Bei einem Durchmesser größer als zwei negative Standardabweichungen kann eine klappenerhaltende Korrektur durchgeführt werden. Letztendlich entscheidet aber der Chirurg mit seiner Expertise und Erfahrung die Art der Operation und orientiert sich dabei an den genannten Richtwerten. Das Ziel der Korrekturoperation ist ein Pulmonalklappenanulus mit dem Z-Wert zwischen 0 und +2. Bei den aufgeführten Vor- und Nachteilen besteht bei den Eingriffen allerdings kein Unterschied hinsichtlich des Überlebens (21, 53, 56).

Im postoperativen Verlauf werden dem schmale Grades zwischen zu starker Pulmonalstenose und zu großer Pulmonalinsuffizienz sowie der Gefahr von narben- und volumenbedingten Rhythmusstörungen eine besondere Bedeutung beigemessen. Die Nachsorge sollte mindestens einmal pro Jahr erfolgen und umfasst EKG, Echokardiografie, Langzeit-EKG, Laborkontrolle und bei

zunehmender rechtsventrikulärer Dilatation eine MRT sowie eine Spirometrie ab ca. zehn Jahren postoperativ (27).

1.7. Technik der Korrekturoperation mit TAP

Diese Arbeit analysiert Patienten, die mit einem transanulärem Patch operiert worden sind. Patienten mit einer klappenerhaltenden Operation (nTAP) oder einem RV-PA-Conduit wurden ausgeschlossen.

Nach medianer Sternotomie und Perikarderöffnung wird unter systemischer Heparinisierung eine extrakorporale Zirkulation (EKZ) über die Aorta ascendens und den beiden Hohlvenen angeschlossen. Mit eiskalter Breitschneider-Kardioplegielösung werden die Kontraktionen des Myokards gehemmt und es erfolgt ein transatrialer Zugang über den rechten Vorhof. Von hier aus wurde ein linksventrikulärer Vent über einen bestehenden oder iatrogen erschaffenen Atrium-Septum-Defekt (ASD) gelegt.

Nach Inspektion der anatomischen Gegebenheiten wird der VSD dargestellt und mit einem passend zugeschnittenen Patch in fortlaufender Nahttechnik verschlossen. Wenn notwendig werden die Muskelbündeln aus dem RV reseziert.

Anschließend werden der Pulmonalstamm, die Pulmonalklappe und der RVOT mit einer Längsinzision eröffnet. Folgend wird der RVOT mit einer transanulären Patchplastik (Homograftpatch, Rinderperikardpatch) verschlossen. Der ASD wird mit einer direkten Naht verschlossen.

Der linke Ventrikel wird über den zuvor gelegten Vent entlüftet und die Koronarperfusion freigegeben. Anschließend wird die Vorhofinzision in fortlaufender Nahttechnik verschlossen.

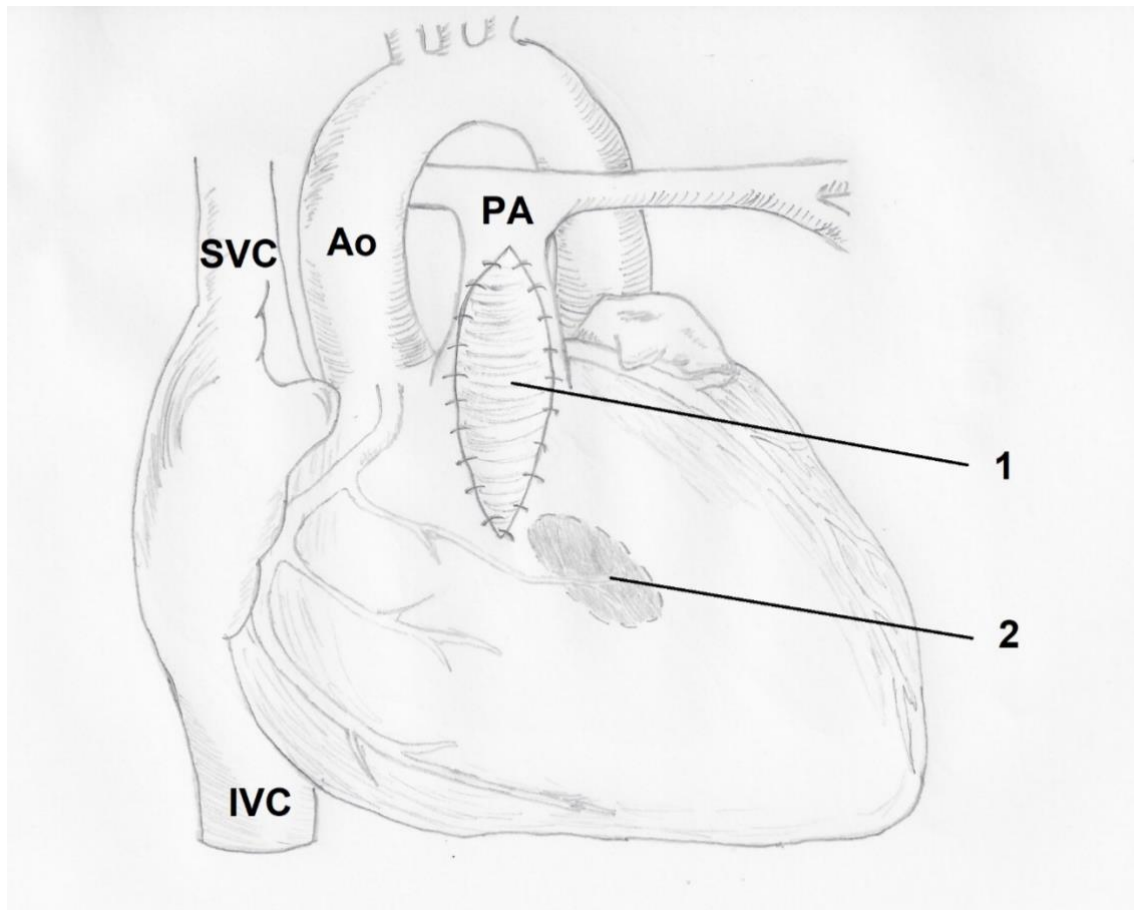


Abbildung 2: Korrekturoperation mit transanulärem Patch (1 – transanulärer Patch, 2 – VSD-Patch, Ao – Aorta, PA – Pulmonalarterie, IVC – Vena cava inferior, SVC – Vena cava superior) (Quelle: eigene Abbildung)

1.8. Komplikationen der chirurgischen Therapie

Eine Korrekturoperation mit transanulärem Patch hat oft eine im Verlauf progrediente Pulmonalinsuffizienz zur Folge. Daraus folgend kommt es zu einer Dilatation des rechten Ventrikels, des rechten Vorhofs und zu einer Dyssynchronität zwischen rechtem und linkem Herzen und kann damit zu Herzrhythmusstörungen und plötzlichem Herztod kommen (26, 29).

1.9. Fragestellung und Zielsetzung

Trotz wachsender Erkenntnisse und Erfahrungen in den letzten sieben Jahrzehnten und einer daraus resultierenden Leitlinie der DGPK (27) ist es heutzutage immer noch schwierig, eine Behandlungsmethode als einheitlichen Standard zur bestmöglichen Behandlung festzulegen. Zum einen ist die Wahl der

Operationsmethode nicht abschließend geklärt und zum anderen wird das Alter des Kindes für eine elektive Korrekturoperation weiterhin kontrovers diskutiert (57). Der in der Leitlinie empfohlene Operationszeitpunkt zwischen dem 4. und 11. Lebensmonat bildet den breiten Stand der Literatur ab. Trotzdem wird die Indikationsstellung zur Korrekturoperation an den Kliniken weiterhin unterschiedlich gehandhabt und die Wahl des richtigen Behandlungspfades bedarf eine, stetig an aktuellen Ergebnissen wachsende, Datenbank.

In dieser Arbeit wurden das früh- und spät-postoperative Outcome der Patienten mit Fallot'scher Tetralogie nach einer Korrektur mit einem transanulärem Patch im Zeitraum 2002 bis 2013 am Klinikum der Universität Großhadern, München untersucht.

Ziel dieser retrospektiven Studie war es innerhalb des 10-Jahres Follow-Up, neben der Frage nach Mortalität und Reoperationsraten, vor allem mit Hilfe der Echokardiographie die Herzfunktion der Patienten zu beurteilen und damit Rückschlüsse auf die richtige Wahl des Operationszeitpunktes zum Ersatz der Pulmonalklappe ziehen zu können.

2. Methodik

2.1.1. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasste 69 Patienten, die im Zeitraum von 2002 bis 2013 am Klinikum der Universität München, Großhadern eine Primärkorrektur mit transanulärem Patch erhielten. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 114 Patienten mit der Diagnose TOF operiert, davon 34 mit klappenerhaltender Technik und 80 mit transanulärem Patch. Patienten mit einem Alter über 4 Jahre zum Zeitpunkt der Korrekturoperation wurden ausgeschlossen. Die anatomische Begleiterscheinungen waren DORV, PA, Koronaranomalie sowie APV.

2.1.2. Datenerhebung

Die Daten der Patienten wurden zum einen aus den digitalen Patientendaten in den Kliniksystemen (SAP, KAS und Cardiosoft) und zum anderen aus den im Archiv gelagerten Patientenakten erhoben. Zur Ergänzung der aktuellen Daten wurden die behandelten Kinderkardiologen bzw. die Kinderärzte angeschrieben und die notwendigen Daten angefordert.

Abschluss der Datenerhebung war der 01.08.2017.

Der Parameter Z-Wert des Pulmonalklappenanulus wurde für alle Patienten mit Hilfe der Website <http://parameterz.blogspot.de/> berechnet (58)

Die Literaturrecherche fand mit www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/, Endnote X7 und www.google.de statt.

2.1.3. Verwendete Daten

Stammdaten/ präoperativ	Geschlecht (männlich/weiblich) Alter in Jahren Gewicht in Kg Diagnose Palliation Hypoxie bei Aufnahme (Ja/Nein) Hypoxische Anfälle in Anamnese (Ja/Nein) Z-Wert Pulmonalklappe
Intraoperativ	Herz-Lungen-Maschinen-Zeit (HLM) in Minuten Ischämie-/ Aortenabklemmzeit in Minuten Reperusionszeit in Minuten
Post-OP- Aufenthalt	Intubation in Tagen Intensivstationsaufenthalt (ICU-Stay) in Tagen Sekundäre ECMO (Ja/Nein, Zeitpunkt) ECMO nach OP belassen (Ja/Nein) Sekundärer Thoraxverschluss Schrittmacherimplantation (Passager/Dauerhaft/Nein) Pleuraerguss (Ja/Nein) Aszites (Ja/Nein) Dialyse (Ja/Nein)
Verlauf	Intervall der Kontrolle Reintervention (Ja/Nein, Zeitpunkt) Reoperation (Ja/Nein, Zeitpunkt) Tod (Ja/Nein, Zeitpunkt) Herzrhythmusstörung im EKG (Sinusrhythmus Ja/Nein)
Zeitlich unabhängig:	
Echokardiographie	Pulmonalklappeninsuffizienz (PI) Pulmonalklappendurchmesser in mm Z-Wert Pulmonalklappe Pulmonalstenose (PS) Gradient über RVOT Flussgeschwindigkeit über RVOT Pulmonalarterienstamm (PAS) in mm Rechtsventrikuläre Dilatation (RVD) Rechtsventrikuläre Hypertrophie (RVH) Ventrikelseptumdefekt (VSD) (Ja/Nein) VSD in mm Atriumseptumdefekt (ASD) (Ja/Nein) ASD in mm Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) Aortenklappeninsuffizienz (AOI) (Ja/Nein) Mitralklappeninsuffizienz (MI) Fractional Shortening (FS) in %
Laborwerte	Kreatinin Kalium Harnstoff GOT GPT y-GT

Tabelle 1: erhobene Daten

2.1.4. Statistik

Nachdem die Datenerhebung mit Excel abgeschlossen war, wurden die Daten mit IBM Statistics SPSS 23, 24 und 25 (SPSS, Inc., USA) ausgewertet. Die Daten wurden mit Angabe der Häufigkeiten oder prozentualen Anteilen zusammengefasst. Es wurde, wenn möglich, der Durchschnitt und der Median mit Minimum und Maximum und der Range berechnet. Dafür wurde zunächst ein Test auf Normalverteilung mit dem Kolmogorow-Smirnow-Test durchgeführt. Bei Normalverteilung wurde der Durchschnitt und der Median angegeben, ohne Normalverteilung der Median.

Bei dem Vergleich von quantitativen Merkmalen bei zwei Gruppen wurde der Mittelwert bei verbundenen und unverbundenen Gruppen mit dem t-Test verglichen, die Ränge bei unverbundenen Gruppen mit dem Mann-Whitney-U Test sowie bei verbundenen Gruppen mit dem Wilcoxon-Test verglichen. Beim Vergleich von mehr als zwei Gruppen ohne Normalverteilung wurde bei unverbundenen Gruppen der Kruskal-Wallis-Test und bei verbundenen Gruppen der Friedman-Test durchgeführt.

Im Gegensatz zu den quantitativen Merkmalen wurden qualitative Merkmale von unverbundenen Gruppen mit Normalverteilung mit dem χ^2 -Test, ohne Normalverteilung mit dem Exakten Fisher Test untersucht.

Das statistische Signifikanzniveau α für den P-Wert wurde auf $<0,05$ festgelegt. Wenn $p < 0,05$ war, wurde die Nullhypothese abgelehnt und das Ergebnis als signifikant, also überzufällig, angesehen. Ein signifikantes Ergebnis bedeutete nicht zwangsläufig einen tatsächlichen erheblichen Unterschied, aber je kleiner der P-Wert war, desto unwahrscheinlicher war ein zufälliges Ergebnis. Auf der anderen Seite bedeutete ein nicht signifikantes Ergebnis nicht, dass es keinen Unterschied geben könnte.

Da zum Zeitpunkt unserer Arbeit die wissenschaftliche Nutzung des P-Werts und eine mögliche Anpassung kontrovers diskutiert wurden, habe ich im Abschnitt 3 darauf hingewiesen, wenn der P-Wert $<0,005$ war (59).

Bei einem statistisch signifikanten Wert wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt, um einen Einfluss möglicher Confounder auf die abhängige Variable zu bestimmen bzw. auszuschließen. So konnte eine Aussage getroffen werden, ob das zuvor statistisch signifikante Ergebnis einen direkten Einfluss auf die abhängige Variable hatte.

Für die Variablen „Arrhythmien“, „Tod“ und „Reoperation“ wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt.

Die statistische Auswertung und die Interpretation der Ergebnisse fanden in Rücksprache mit der statistischen Beratung des Instituts für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der Ludwig-Maximilians-Universität München statt.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

Wie in 2.3.1. dargestellt, setzte sich das Patientenkollektiv aus 69 Patienten mit der Diagnose Fallot'sche Tetralogie zusammen, die im Zeitraum 2002-2013 am Klinikum Großhadern eine Korrekturoperation mit transanulärem Patch bekamen.

Das Patientenkollektiv gliederte sich dabei in 42 (61%) männliche und 27 (39%) weibliche Patienten. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Korrekturoperation war 4,5 Monate (Range: 5 Tage - 42 Monate). Das Gewicht (Median 5,9 kg, Range 2,45-13 kg) korrelierte mit dem Alter. Daher wurde auf eine zusätzliche Einteilung nach Gewicht verzichtet. In Abbildung 3 wurde die Verteilung von Gewicht und Alter graphisch dargestellt. Das Gewicht in kg auf der y-Achse wurde gegen das Alter in Jahren aufgetragen. Ein Großteil der Patienten wog zum Zeitpunkt der Operation weniger als 10 kg und war jünger als ein Jahr.

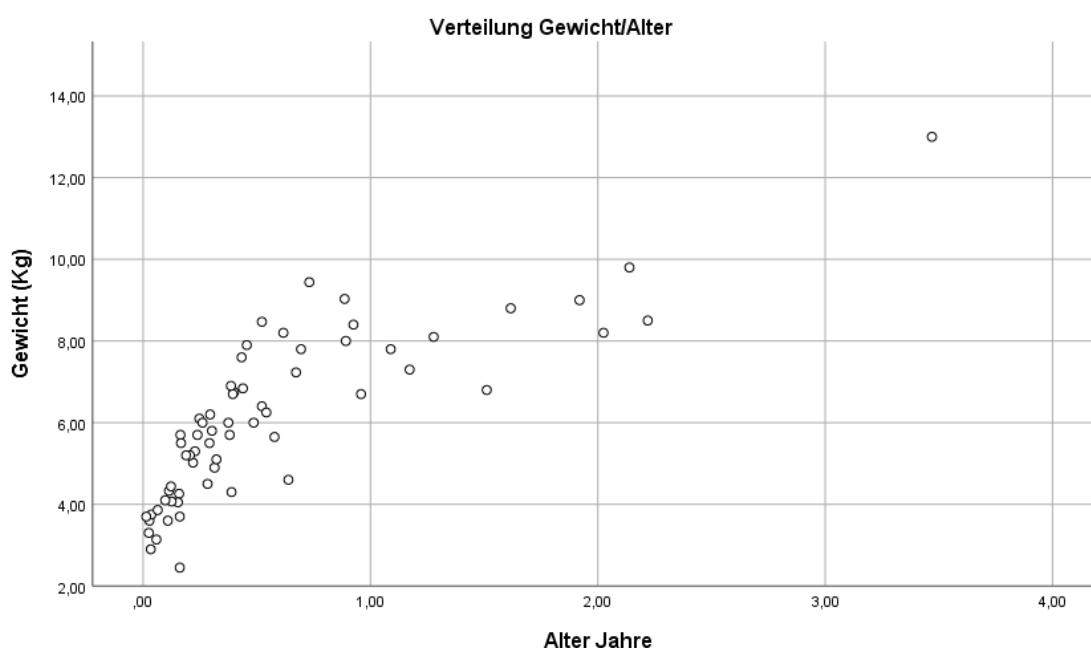


Abbildung 3: Graph Verteilung Gewicht/Alter. Auf der y-Achse ist das Gewicht der Patienten zum Zeitpunkt der Korrekturoperation gegen das Alter auf der x-Achse aufgetragen.

3.1.1. Aufteilung nach Alter

Für die statistische Ausarbeitung wurden die Patienten nach dem Alter in

folgende Gruppen aufgeteilt:

Gruppe 1: jünger als 3 Monate, umfasste 26 Patienten (Median: 1,7 Monate, Range: 0,1 – 3 Monate)

Gruppe 2: 3-6 Monate, umfasste 18 Patienten (Median: 4,5 Monate, Range: 3,1 – 5,9 Monate)

Gruppe 3: älter als 6 Monate, umfasste 25 Patienten (Median: 11,1 Monate, Range: 6,2 – 41,6 Monate)

Die Altersgrenzen der Gruppen ergaben sich aus den in der Literatur diskutierten Grenzen für ein optimales Timing der Korrekturoperation. (12, 60, 61)

Wie in Tabelle 2 dargestellt, unterschied sich die Aufteilung der Gruppen im Hinblick auf das Geschlecht zwar, allerdings gab es in diversen Tests keinen signifikanten Unterschied zwischen männlich und weiblich, sodass diese etwas unregelmäßige Verteilung in der weiteren Auswertung vernachlässigt wurde.

Geschlecht * Alter Kreuztabelle					
Anzahl					
		Alter			Gesamt
		<3M	3-6M	>6M	
Geschlecht	männlich	12	13	17	42
	weiblich	14	5	8	27
Gesamt		26	18	25	69

Tabelle 2: Kreuztabelle Geschlecht/Alter. Dargestellt ist die Aufteilung nach Geschlecht auf die Altersgruppen (M – Monate)

3.1.2. Aufteilung nach zusätzlicher Fehlbildung des Herzens

Wie in der Einleitung beschrieben, gab es Patienten mit einer zusätzlichen Fehlbildung am Herzen. In Abbildung 4 werden die absoluten und die prozentualen Häufigkeiten der Diagnose TOF bzw. der zusätzlichen Fehlbildungen dargestellt. Sämtliche Patienten des Kollektivs hatten die Diagnose TOF, 41 Patienten hatten keine der oben angeführten zusätzlichen Fehlbildungen des Herzens.

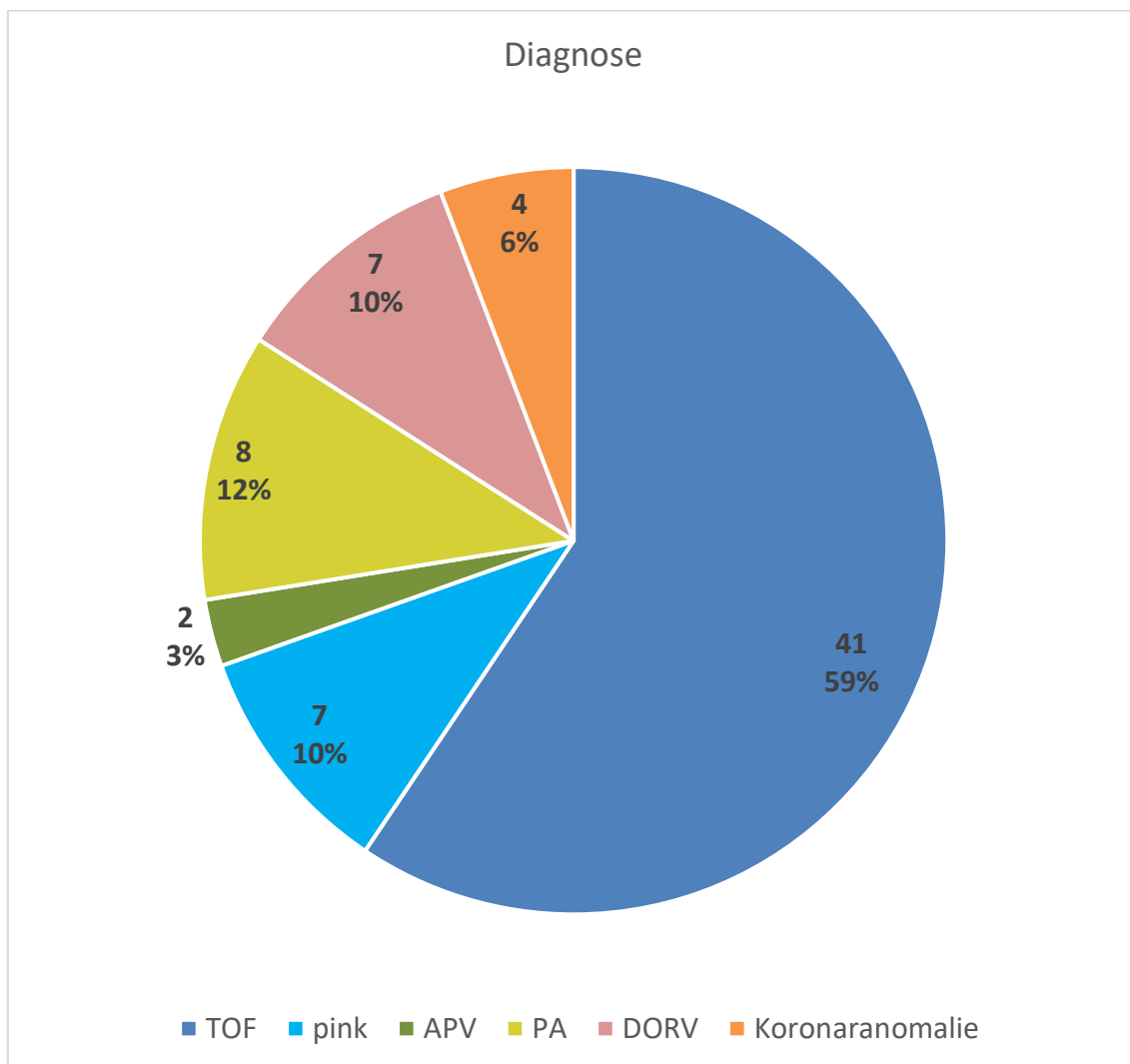


Abbildung 4: Kreisdiagramm mit Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten der Diagnosen, bzw. der zusätzlichen Diagnosen. Allen Gruppen ist gemein, dass eine TOF vorliegt. Bei APV, PA, DORV oder Koronaranomalie liegt diese Diagnose zusätzlich vor. (TOF – Tetralogy of Fallot; pink – Pink Fallot'sche Tetralogy; APV - Absent Pulmonary Valve; PA - Pulmonalatresie; DORV – Double Outlet Right Ventricle)

In einem weiteren Schritt wurden die zusätzlichen Fehlbildungen auf die drei Altersgruppen aufgeteilt, wie es in Tabelle 3 dargestellt ist. Aufgrund der geringen Fallzahl wurden die Diagnosen im Folgendem vereinfacht in zwei Gruppen aufgeteilt:

Gruppe 1 - Referenzgruppe: 48 Patienten mit der Diagnose Fallot Tetralogie und Patienten mit der zusätzlichen Diagnose Pink Fallot (medianes Alter: 4,0 Monate, Range: 0,2 – 41,6 Monate).

Gruppe 2 - Gruppe mit zusätzlichen Fehlbildungen (Gruppe MZF): 21 Patienten mit der Diagnose Fallot Tetralogie und zusätzlich PA, DORV, APV oder Koronaranomalie (medianes Alter: 6,2 Monate, Range: 0,5 – 25,7 Monate).

Diagnose * Alter Kreuztabelle					
Anzahl					
		ALTER: 1=<3M; 2=3-6M; 3=>6M			Gesamt
		<3M	3-6M	>6M	
Diagnose	TOF	16	12	13	41
	TOF pink	4	2	1	7
	TOF + APV	0	0	2	2
	TOF + PA	2	2	4	8
	TOF + DORV	2	1	4	7
	TOF + Koronaranomalie	2	1	1	4
Gesamt		26	18	25	69

Tabelle 3: Kreuztabelle Diagnose/Alter. Dargestellt ist die Aufteilung von den Diagnosen auf die Altersgruppen. (TOF – Tetralogy of Fallot; pink – Pink Fallot'sche Tetralogie APV - Absent Pulmonary Valve; PA - Pulmonalatresie; DORV – Double Outlet Right Ventricle; M - Monat)

Die Gruppe 2, im Folgenden Gruppe MZF genannt, beinhaltete die Patienten, bei denen die Operation möglicherweise durch die zusätzliche Fehlbildung des Herzens erschwert war und das Outcome dadurch hätte beeinflusst sein können. Die Gruppe 1 umfasste die Patienten mit der klassischen und der Pink Fallot'schen Tetralogie. Zur weiteren Untersuchung, ob ein Ergebnis der drei Altersgruppen möglicherweise durch die hohe Anzahl an Patienten aus Gruppe MZF extremer erschien, wurde in der weiteren Auswertung die Gruppe 1 als Referenzgruppe genutzt. Mit Hilfe der Referenzgruppe ließ sich darstellen, ob sich das Ergebnis des Gesamtkollektivs mit dem Ergebnis der klassischen Fallot'schen Tetralogie ohne zusätzliche Fehlbildungen deckte oder es zu unterschiedlichen Ergebnissen kam. In Tabelle 4 und Abbildungen 5 und 6 sind diese beiden Gruppen auf die drei Altersgruppen aufgeteilt. Bei Patienten mit zusätzlicher Fehlbildung war der Anteil in der Gruppe über sechs Monate höher als bei Patienten ohne zusätzliche Fehlbildung.

Zusätzliche Fehlbildung des Herzens * Alter Kreuztabelle					
Anzahl					
		Alter			Gesamt
		<3M	3-6M	>6M	
Zusätzliche Fehlbildung des Herzens?	Nein	20	14	14	47
	Ja	6	4	11	22
Gesamt		26	18	25	69

Tabelle 4: Kreuztabelle zusätzliche Fehlbildung des Herzens/Alter. Dargestellt ist die Aufteilung der zusätzlichen Fehlbildung auf die Altersgruppen. (M - Monat)

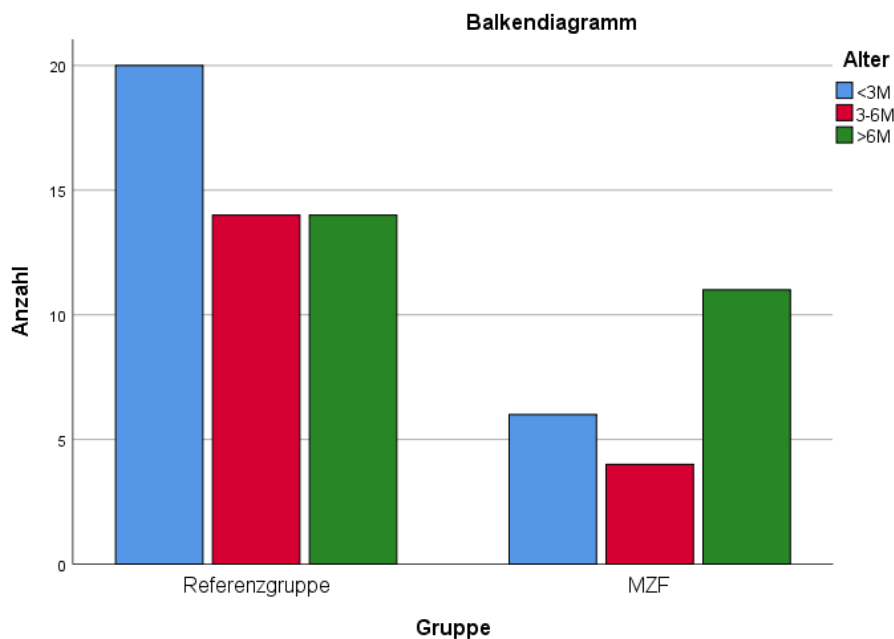


Abbildung 5: Balkendiagramm zur Gegenüberstellung der Referenzgruppe zur Gruppe mit zusätzlicher Fehlbildung des Herzens (MZF) aufgeteilt nach Alter. Während bei der Referenzgruppe die Altersgruppe <3 Monate den größten Anteil hat, überwiegt bei Gruppe MZF die Altersgruppe >6 Monate.

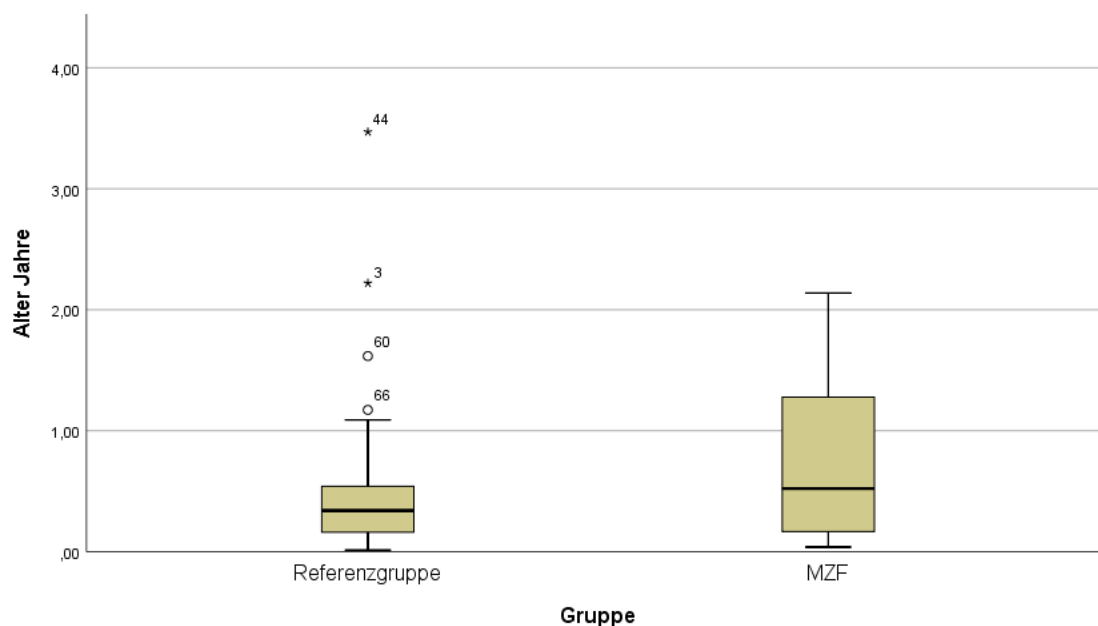


Abbildung 6: Boxplot der Altersverteilung unterteilt in Referenzgruppe und Gruppe mit zusätzlicher Fehlbildung des Herzens (MZF).

3.1.3. Aufteilung nach vorhergehender Palliation

Von den 69 Patienten erhielten 11 (16%) Patienten vor der Korrekturoperation eine palliative Behandlung in Form einer Ballondilatation (n=5, 45%) oder eines mBT-Shunts (n=6, 55%). Eine eventuell erfolgte medikamentöse Palliation wurde in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Das mediane Alter der 58 Patienten ohne Palliation zum Zeitpunkt der Korrekturoperation betrug 3,8 Monate (Range: 0-42

Monate), der Patienten mit mBT-Shunt 9,2 Monate (Range: 5-23 Monate) und der Patienten mit Ballondilatation 2,7 Monate (Range: 2-23). Wie in Abbildung 7 dargestellt, gab es einen deutlichen Altersunterschied, sodass der Einfluss einer Palliation auf die Altersgruppen diskutiert werden muss.

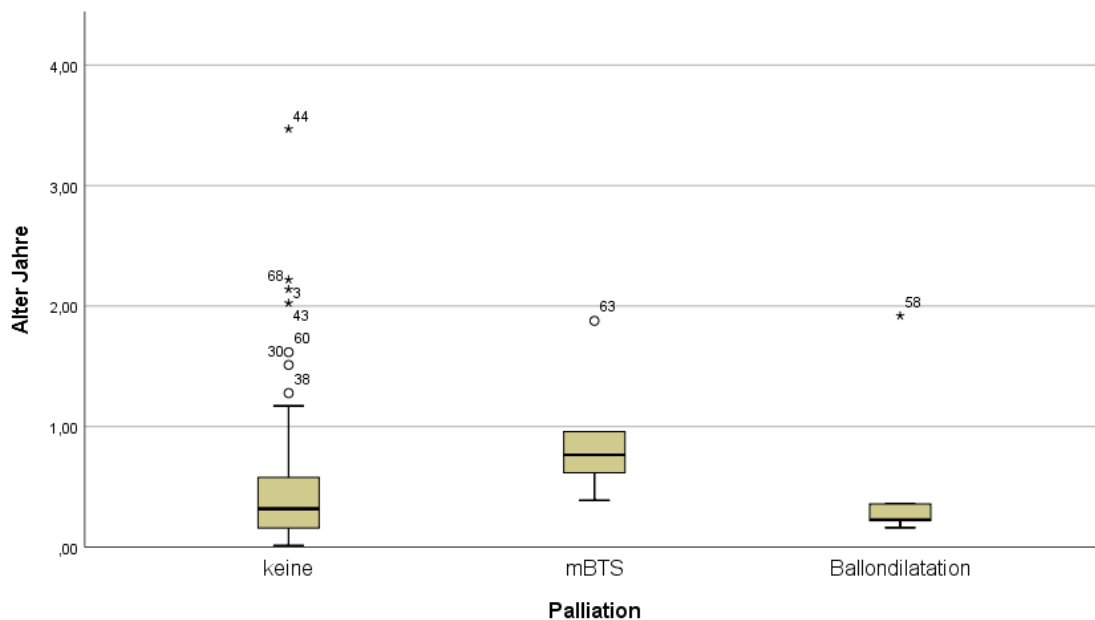


Abbildung 7: Boxplot der Altersverteilung unterteilt nach Art der vorherigen Palliation im Vergleich zu der Gruppe ohne vorherige Palliation. (mBTS – modifizierter Blalock-Taussig-Shunt)

3.2. Präoperativ

3.2.1. Klinik

Die beiden Parameter „Hypoxisch bei Aufnahme“ und „Hypoxische Anfälle in der Anamnese“ standen für die präoperative klinische Auffälligkeit der Patienten. Sie wurden definiert als Sauerstoffsättigung (SpO₂) unter 90% in Raumluft zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Klinikum Großhadern bzw. in der Anamnese durch die Eltern beschrieben. Insgesamt wurde bei 34 (49%) Patienten eine Hypoxie bei Aufnahme erhoben und bei 34 (49%) ein hypoxischer Anfall in der Anamnese beschrieben. 27 (39%) Patienten hatten sowohl zum Zeitpunkt der Aufnahme als auch in der Anamnese eine SpO₂ von unter 90%.

Aufgeteilt nach dem Alter hatten 14 (64%) Patienten unter drei Monaten, 9 (60%) Patienten zwischen drei und sechs Monaten und 11 (50%) Patienten über sechs Monate eine SpO₂ von unter 90 % zum Zeitpunkt der Aufnahme (Tabelle 5).

Bei den hypoxischen Anfällen in der Anamnese waren es 14 (64%) unter drei Monaten, 9 (56%) zwischen drei und sechs Monaten und 11 (52%) Patienten

über sechs Monaten (Tabelle 6).

Aus Tabelle 7 wurde deutlich, dass bei Patienten aus der Gruppe MZF vermehrt eine SpO₂ von unter 90% zum Zeitpunkt der Aufnahme aufgetreten war und diese Patienten damit vermehrt klinisch auffällig gewesen waren. In der Gruppe MZF traf dies auf 14 (67%), bei Patienten aus der Referenzgruppe auf 20 (53%) Patienten zu. In den Abbildungen 8 und 9 wurden die Verteilungen graphisch dargestellt.

Alter * Hypoxisch bei Aufnahme Kreuztabelle				
Anzahl				
		Hypoxisch bei Aufnahme SpO ₂ < 90%		Gesamt
		Nein	Ja	
Alter	<3M	8	14	22
	3-6M	6	9	15
	>6M	11	11	22
Gesamt		25	34	59

Tabelle 5: Kreuztabelle Alter/Hypoxisch bei Aufnahme. Dargestellt ist die Verteilung der Altersgruppen auf den Parameter Hypoxisch bei Aufnahme. (M- Monate; SpO₂ – Sauerstoffsättigung)

Alter * Hypoxische Anfälle in Anamnese Kreuztabelle				
Anzahl				
		Hypoxische Anfälle in Anamnese		Gesamt
		Nein	Ja	
Alter	<3M	8	14	22
	3-6M	7	9	16
	>6M	10	11	21
Gesamt		25	34	59

Tabelle 6: Kreuztabelle Alter/Hypoxisch in Anamnese. Dargestellt ist die Verteilung der Altersgruppen auf den Parameter Hypoxische Anfälle in Anamnese (M – Monate)

Zusätzliche Fehlbildung des Herzens? * Hypoxisch bei Aufnahme				
Kreuztabelle				
Anzahl				
		Hypoxisch bei Aufnahme SpO2 <90%		Gesamt
		Nein	Ja	
Zusätzliche Fehlbildung des Herzens?	Nein	18	20	38
	Ja	7	14	21
Gesamt		25	34	59

Tabelle 7: Kreuztabelle zusätzliche Fehlbildung des Herzens/Hypoxisch bei Aufnahme. Dargestellt ist die Verteilung der zusätzlichen Fehlbildung des Herzens auf den Parameter Hypoxisch bei Aufnahme. (M-Monate; SpO2 – Sauerstoffsättigung)

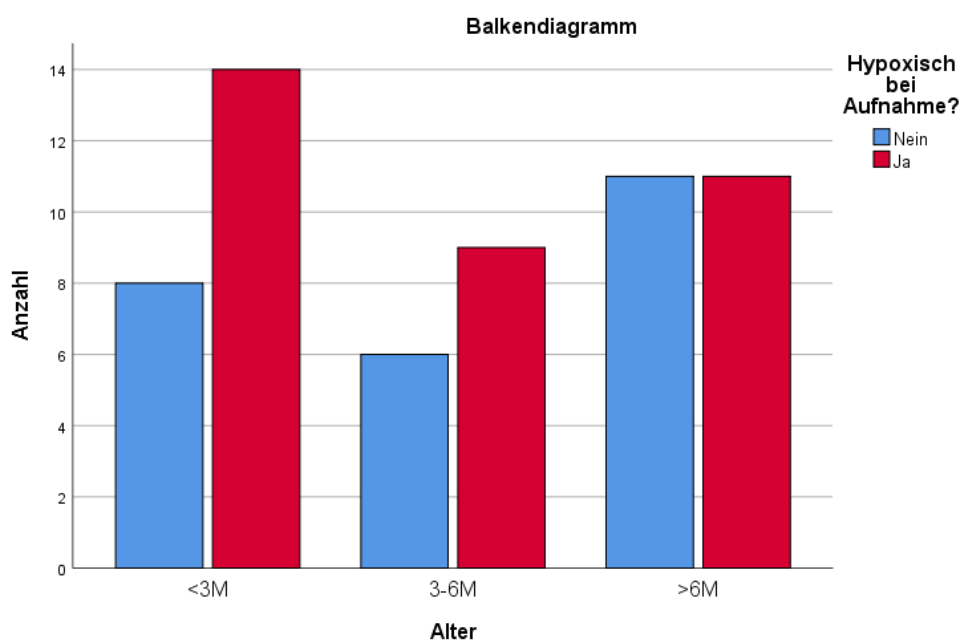


Abbildung 8: Balkendiagramm mit Darstellung der Aufteilung der Altersgruppen mit dem Parameter Hypoxisch bei Aufnahme (M – Monate)

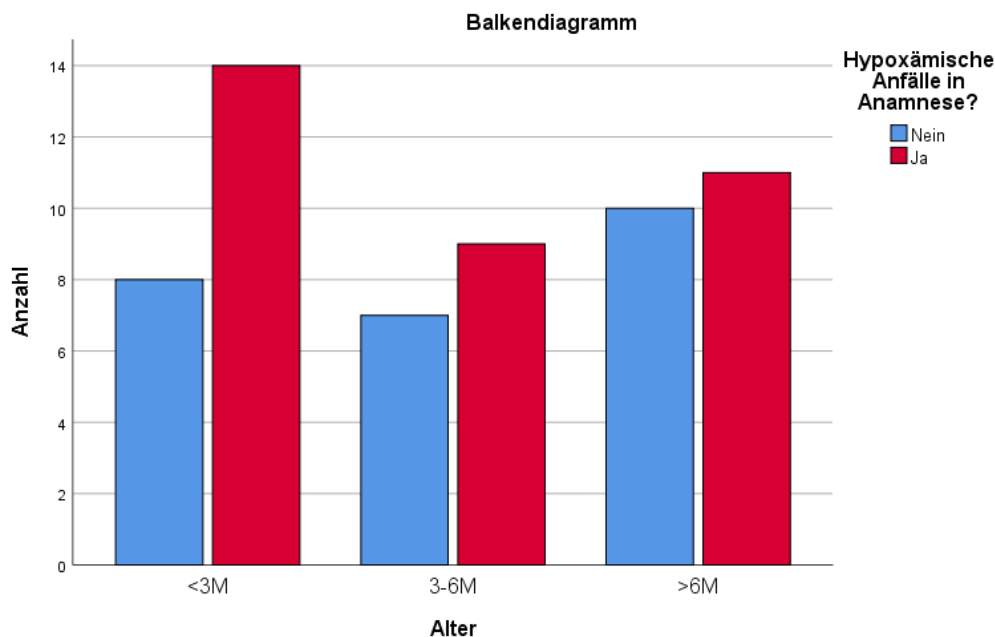


Abbildung 9: Balkendiagramm mit Darstellung der Aufteilung der Altersgruppen mit dem Parameter Hypoxische Anfälle in Anamnese. (M – Monate)

3.2.2. Echokardiographie

Ein in der Klinik und der Literatur gern verwendeter Parameter zur Beurteilung der Herzmorphologie ist der präoperative Z-Wert des Durchmessers des Pulmonalklappenannulus, welcher in der Echokardiographie bestimmt wird. Der Z-Wert gibt die Standardabweichung zu einer Referenzgruppe an und wurde für diese Arbeit mit der Website <http://parameterz.blogspot.de/> berechnet (58). Für die Berechnung gibt es keinen internationalen Standard für eine Referenzgruppe. Kliniken nutzen hierfür unterschiedliche Referenzgruppen. Da diese Gruppen aber jeweils der Standardpopulationen entsprechen sollen, ist ein Vergleich möglich, die Werte weichen aber eventuell ab. Gemäß der Gaußschen Normalverteilung haben bei einem Z-Wert von -1 84%, bei -2 98% und bei -3 99,87% der Personen einer Referenzgruppe einen gleichen oder höheren Wert. Je kleiner der Z-Wert, desto kleiner ist der Durchmesser der Pulmonalklappe und desto seltener tritt dieser Wert in einer Normalverteilung auf.

Der Median des präoperativen Z-Wertes des gesamten Kollektivs betrug -3 (Range: -14 bis 2,1), vergleichbar hierzu waren die Mediane für <3 Monate -2,9 (Range: -6,3 bis -1,1) und für 3-6 Monate -2,9 (Range: -7 bis 2,1). Etwas niedriger als der Median für das gesamte Kollektiv war der Median der Gruppe >6 Monate -3,5 (Range: -14 bis 1,7) (Tabelle 8; Abbildung 10). Mit dem Kruskal-Wallis-Test ergab sich zwischen diesen Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied

(P-Wert: 0,214; Tabelle 9).

Die Einteilung der Patienten nach Diagnosen ergab ebenfalls einen Unterschied. Der Z-Wert der Referenzgruppe war im Median (-3; Range: -7 bis 0) etwas kleiner als der der Gruppe MZF (-2,7; Range: -14 bis 2,1) (Abbildung 11). Auch dieser Unterschied war im Kruskal-Wallis-Test nicht statistisch signifikant (P-Wert: 0,469; Tabelle 10).

In der Unterteilung nach Palliation zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen den drei Gruppen. Während der Median der Gruppe ohne Palliation mit -3 (Range -8,3 bis 2,1) den gleichen Wert hatte wie der der Referenzgruppe und des Gesamtkollektivs, war der Median der Gruppe mit mBT-Shunt deutlich kleiner mit -8,8 (Range: -14 bis -3,6) und der Median der Gruppe mit Ballondilatation etwas größer mit -2,3 (Range: -4 bis -1,1) als der der Gruppe ohne Palliation (Abbildung 12). Da die Mediane der Referenzgruppe, der Gruppe ohne Palliation und des Gesamtkollektivs den gleichen Wert hatten, konnte in Hinblick auf die Herzmorphologie auf eine zufriedenstellende Aussagekraft des Gesamtkollektivs geschlossen werden.

Z-Wert des Pulmonalklappenanulus präoperativ					
	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
gesamt	-3,2	2,3	-3	-14	2,1
<3 Monate	-3	1,8	-2,9	-6,3	-1,1
3-6 Monate	-2,5	2,2	-2,9	-7	2,1
>6 Monate	-4,5	3,4	-3,5	-14	-1,7
Referenzgruppe	-3,2	1,6	-3	-7	0
MZF	-3,4	2,7	-2,7	-14	2,1
keine Palliation	-3	1,8	-3	-8,3	2,1
mBT-Shunt	-8,8	7,4	-8,8	-14	-3,6
Ballondilatation	-2,5	1,5	-2,3	-4	-1,1

Tabelle 8: Deskriptive Statistik präoperativ. Dargestellt ist die deskriptive Statistik des präoperativen Z-Werts in verschiedenen Unterteilungen. (MZF – Mit zusätzlicher Fehlbildung; mBTS – modifizierter Blalock-Taussig-Shunt; SD – Standardabweichung)

Statistik für Test ^{a,b}	
	Z-Wert prä-OP
Chi-Quadrat	3,083
df	2
P-Wert	0,214

a. Kruskal-Wallis-Test

b. Gruppenvariable: ALTER: 1=<3M; 2=3-6M; 3=>6M

Tabelle 9: Kruskal-Wallis-Test: Z-Wert prä-OP/Alter

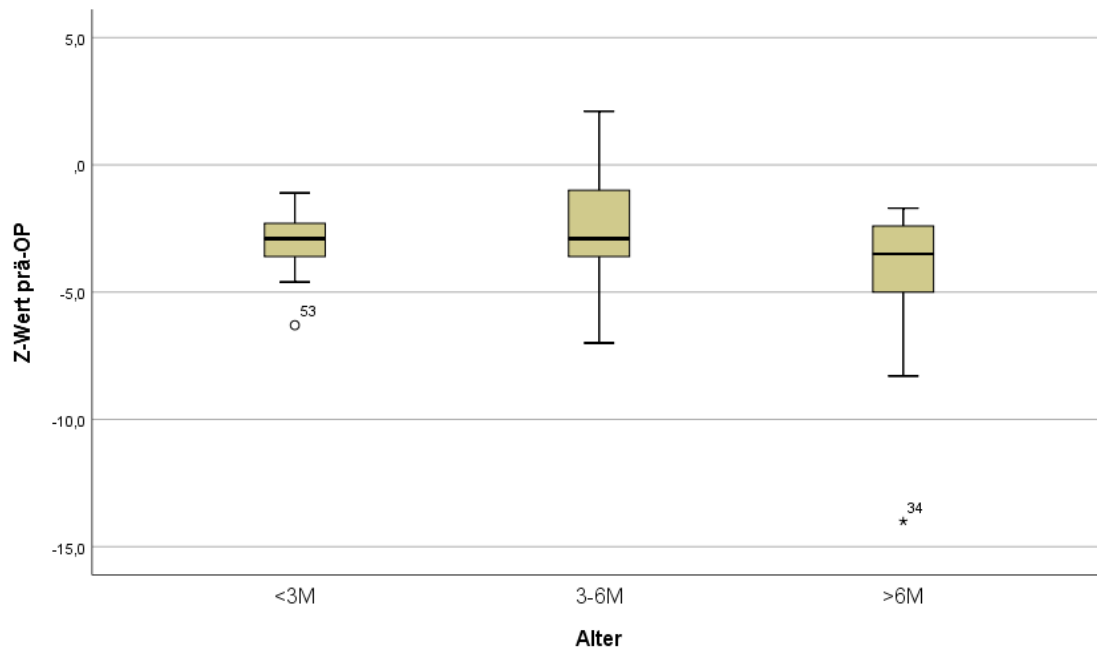


Abbildung 10: Boxplot Z-Wert prä-OP/Alter. Der präoperative Z-Wert ist unterteilt in die Altersgruppen. (M – Monate)

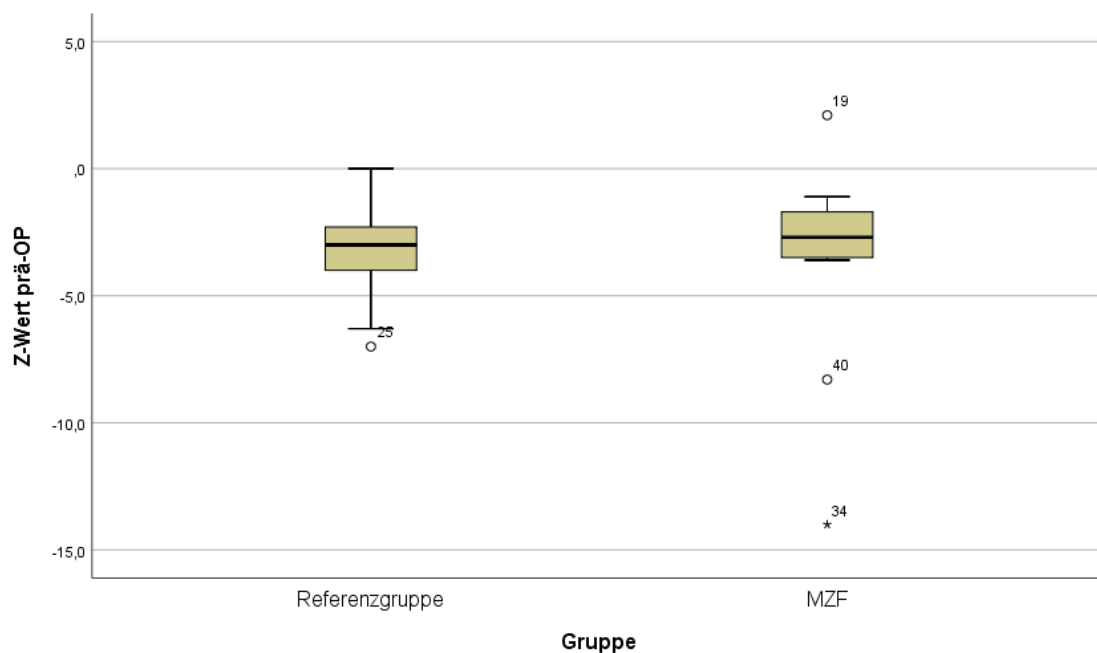


Abbildung 11: Z-Wert prä-OP/zusätzliche Fehlbildung des Herzens. Der präoperative Z-Wert ist unterteilt in Referenzgruppe und die Gruppe mit zusätzlicher Fehlbildung (MZF)

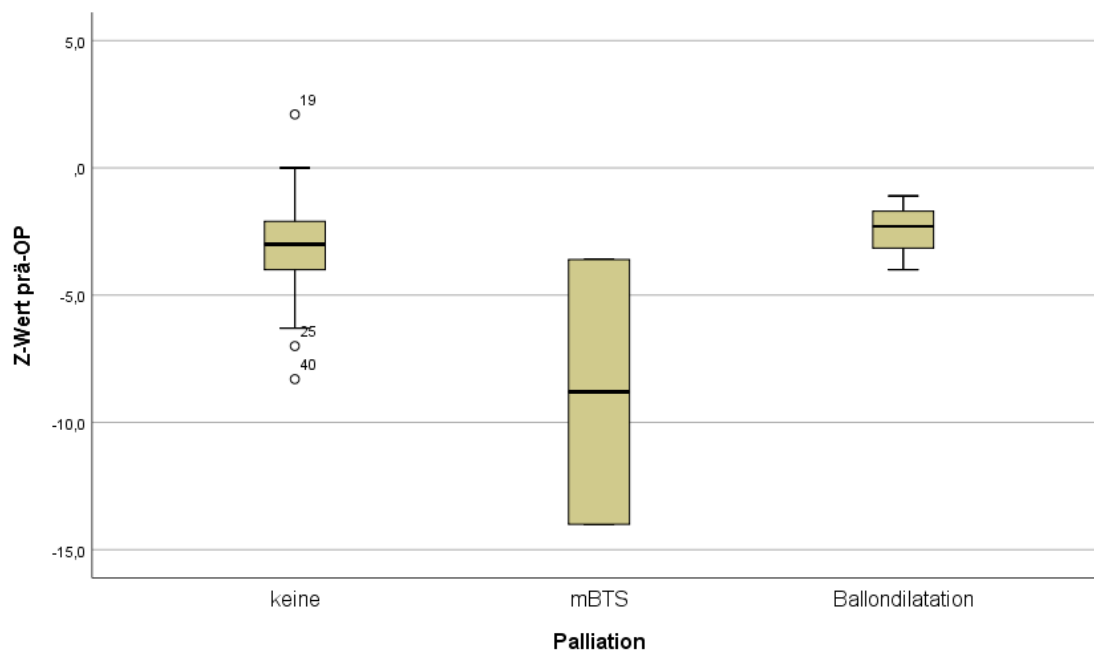


Abbildung 12: Boxplot Z-Wert prä-OP/Palliation. Der präoperative Z-Wert ist unterteilt nach Art der Palliation. (mBTS – modifizierter Blalock-Taussig-Shunt)

Statistik für Test ^a	
	Z-Wert prä-OP
Mann-Whitney-U	231,000
Wilcoxon-W	972,000
Z	-0,724
P-Wert	0,469

a. Gruppenvariable: zusätzliche Fehlbildung des Herzens?

Tabelle 10: Mann-Whitney-U: Z-Wert prä-OP/ zusätzliche Fehlbildung des Herzens

3.3. Perioperativ

Perioperativ wurden die folgenden Daten zur Dauer der Operation (jeweils angegeben in Minuten) erhoben: Herz-Lungen-Maschinen-Zeit (HLM-Zeit), Ischämie-Zeit und die Reperfusionzeit.

Wie in Tabelle 11 und Abbildungen 13 - 15 gezeigt, unterschied sich die mediane Länge innerhalb der drei Altersgruppen, sodass dieser Unterschied mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests auf statistische Signifikanz untersucht wurde. Mit einem P-Wert von 0,275 für die HLM-Zeit, 0,363 für die Ischämie-Zeit und 0,494 für die

Reperusionszeit zeigte sich kein signifikanter Unterschied dieser drei Parameter bezogen auf die Altersgruppen.

HLM-Zeit (in Minuten)					
	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
gesamt	126,0	51	121,5	42	274
<3 Monate	121,2	49	123,5	49	274
3-6 Monate	139,8	53	138	62	249
>6 Monate	121,6	50	117	42	251
Ischämie-Zeit (in Minuten)					
	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
gesamt	78,0	35	75	23	174
<3 Monate	74,6	30	78	27	126
3-6 Monate	89,3	41	82	30	174
>6 Monate	73,8	36	69	23	174
Reperusionszeit (in Minuten)					
	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
gesamt	38,8	21	33	13	129
<3 Monate	39,3	28	31	16	129
3-6 Monate	39,8	14	39	18	66
>6 Monate	37,4	18	34	13	78

Tabelle 11: Deskriptive Statistik intraoperativ. Für die intraoperativen Parameter Herz-Lungen-Maschinen-Zeit (HLM), Ischämie-Zeit und Reperusionszeit ist die deskriptive Statistik in der Aufteilung nach Alter dargestellt. (SD – Standardabweichung)

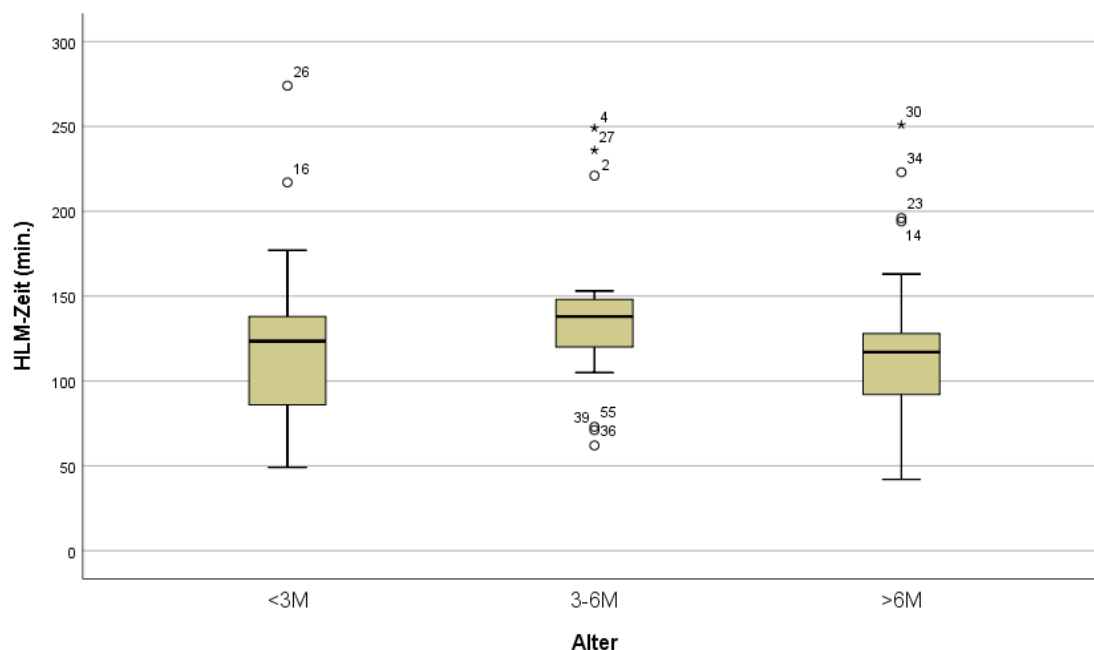


Abbildung 13: Boxplot HLM-Zeit/Alter. Die Herz-Lungen-Maschinen (HLM)-Zeit ist aufgeteilt in die Altersgruppen dargestellt. (M- Monate; min - Minuten)

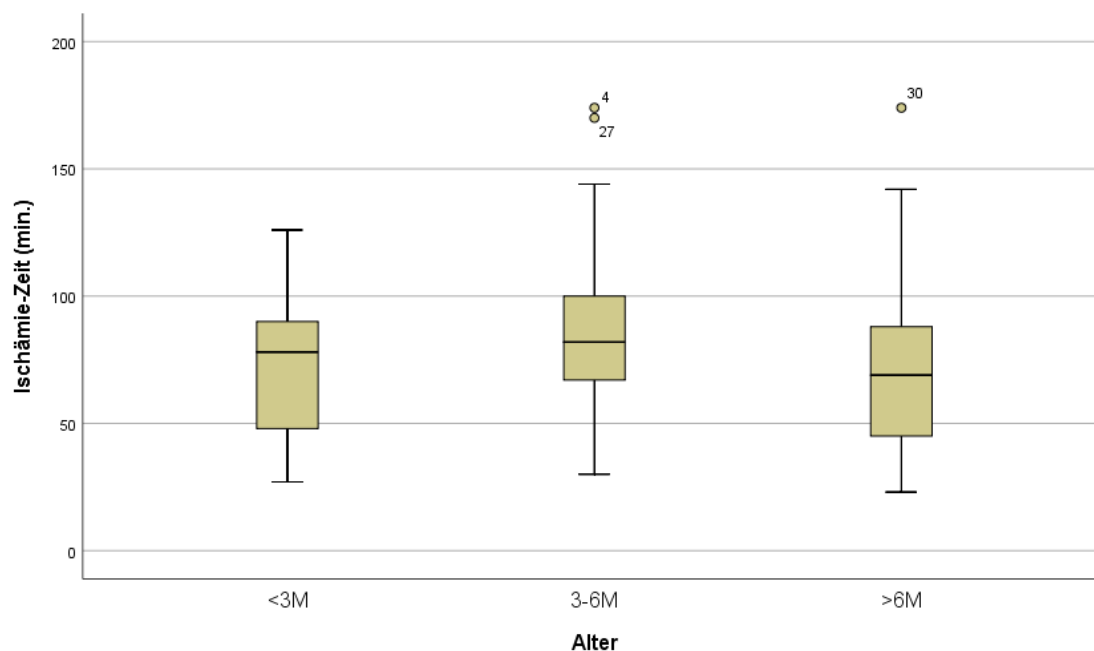


Abbildung 14: Boxplot Ischämie-Zeit/Alter. Die Ischämie-Zeit ist aufgeteilt in die Altersgruppen dargestellt. (M- Monate; min - Minuten)

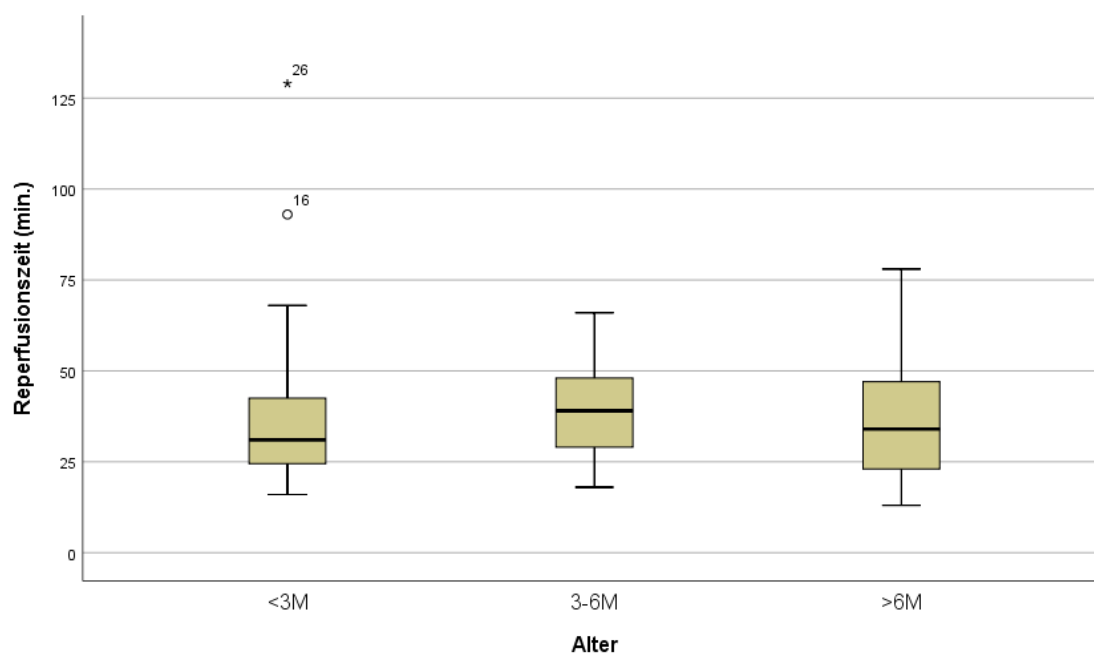


Abbildung 15: Boxplot Reperfusionzeit/Alter. Die Reperfusionzeit ist aufgeteilt in die Altersgruppen dargestellt. (M- Monate; min - Minuten)

Der Vergleich der zwei Diagnosegruppen zeigte einen Unterschied zwischen der Referenzgruppe und der Gruppe MZF (Tabelle 12 und Abbildungen 16 - 18). Die HLM-Zeit und die Ischämie-Zeit waren in der Gruppe MZF im Median kürzer als bei der Referenzgruppe, die Reperfusionzeit war jedoch länger als bei der Referenzgruppe. Der gezeigte Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (Mann-Whitney-U; Tabelle 13).

Der Vergleich zwischen der Referenzgruppe (Tabelle 12) und des Gesamtkollektivs (Tabelle 11) zeigte im Median kürzere Zeiten der Referenzgruppe. Diese beiden Vergleiche widerlegten die Annahme, dass Patienten mit einer schwerwiegenderen Diagnose an unserer Klinik länger operiert werden müssten.

HLM-Zeit (in Minuten)					
	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
Referenzgruppe	125,7	44	123	62	274
MZF	126,6	64	107	42	251
Ischämiezeit (in Minuten)					
	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
Referenzgruppe	78,3	30	86,5	30	170
MZF	77,4	47	67	23	174
Reperusionszeit (in Minuten)					
	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
Referenzgruppe	39	32	31,5	16	129
MZF	38,4	19	35	13	78

Tabelle 12: Deskriptive Statistik intraoperativ – Referenzgruppe/zusätzliche Diagnose. Für die intraoperativen Parameter Herz-Lungen-Maschinen-Zeit (HLM), Ischämiezeit und Reperusionszeit ist die deskriptive Statistik in der Aufteilung in Referenzgruppe und MZF dargestellt. (SD – Standardabweichung; MZF – mit zusätzlicher Fehlbildung)

Statistik für Test^a			
	HLM-Zeit (min.)	Ischämiezeit (min.)	Reperusionszeit (min.)
Mann-Whitney-U	448,500	406,000	302,000
Wilcoxon-W	679,500	616,000	968,000
Z	-0,597	-0,877	-0,076
P-Wert	0,550	0,380	0,939

a. Gruppenvariable: zusätzliche Fehlbildung des Herzens?

Tabelle 13: Mann-Whitney-U Test: HLM-Zeit, Ischämiezeit, Reperusionszeit

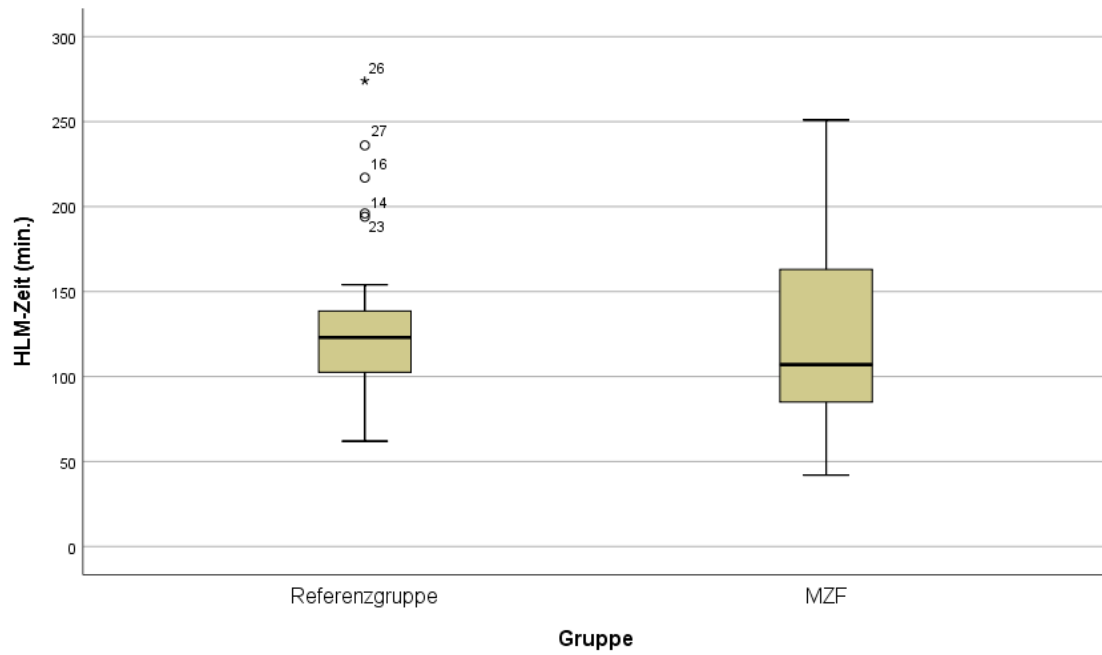


Abbildung 16: Boxplot HLM-Zeit/zusätzliche Fehlbildung des Herzens. Die Herz-Lungen-Maschinen (HLM)-Zeit ist aufgeteilt nach Referenzgruppe und MZF dargestellt. (MZF – mit zusätzlicher Fehlbildung; M - Monate; min - Minuten)

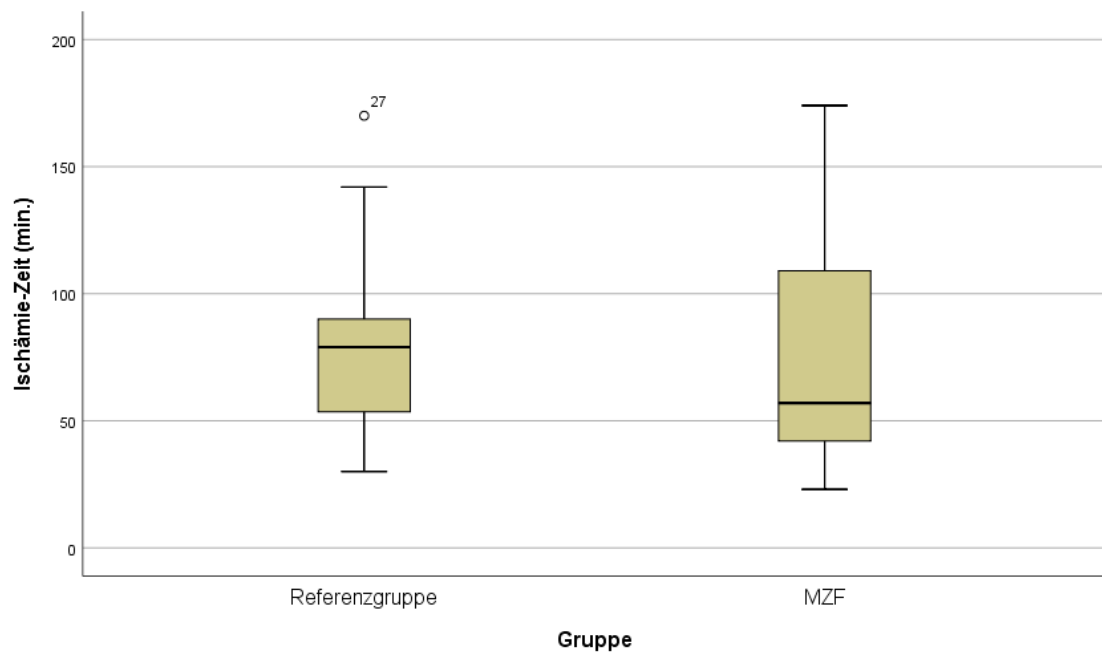


Abbildung 17: Boxplot Ischämie-Zeit/zusätzliche Fehlbildung des Herzens. Die Ischämie-Zeit ist aufgeteilt nach Referenzgruppe und MZF dargestellt. (MZF – mit zusätzlicher Fehlbildung; M - Monate; min - Minuten)

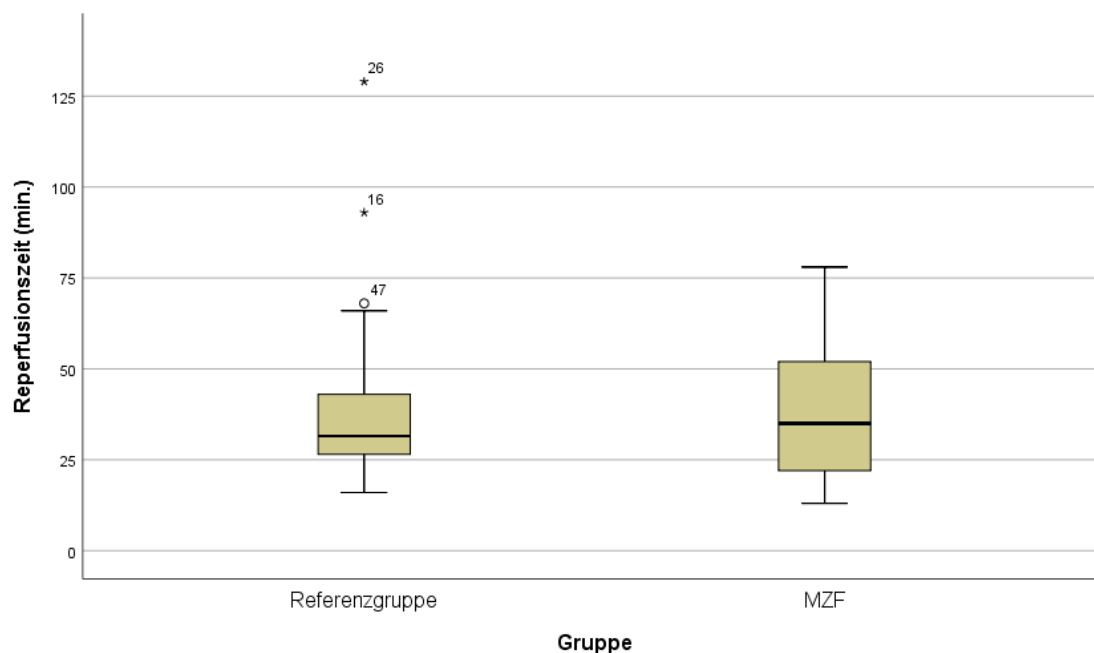


Abbildung 19: Boxplot Reperfusionszeit/zusätzliche Fehlbildung des Herzens. Die Reperfusionszeit ist aufgeteilt nach Referenzgruppe und MZF dargestellt. (MZF – mit zusätzlicher Fehlbildung; M - Monate; min - Minuten)

3.4. Frühpostoperativ

Im frühpostoperativen Verlauf, d.h. in den ersten 30 Tagen nach der Korrekturoperation, kam es zu den in Tabelle 14 dargestellten Komplikationen.

Frühpostoperative Komplikationen (innerhalb der ersten 30 Tage nach der Korrekturoperation)			
	n	gesamt	%
Sekundäre ECMO	1	69	1,4
ECMO nach OP belassen	3	69	4,3
Sekundärer Thoraxverschluss	9	69	13,0
Schrittmacherimplantation passager	15	47	31,9
Schrittmacherimplantation dauerhaft	1	47	2,1
Pleuraerguss	31	55	56,3
Aszites	17	54	31,5
Dialyse	3	55	5,5
anurisches Nierenversagen mit Peritonealdialyse	1	69	1,4
Zwerchfellparese mit spontaner Erholung	2	69	2,8
Intrakranielle Blutung	1	69	1,4

Tabelle 14: Deskriptive Statistik Häufigkeiten frühpostoperativer Komplikationen. (n – Anzahl; ECMO – Extrakorporale Membranoxygenierung)

Um bewerten zu können, wie die Patienten die Korrekturoperation verkraftet hatten, wurde die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivmedizinischen Station (ICU) sowie die Dauer der Intubation untersucht (Tabelle 15 und Abbildungen 19 - 20). Bei dem ICU Aufenthalt zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Altersgruppen. Während Patienten unter drei Monaten im Median 9,1 Tage (Range: 0-69) auf der ICU lagen, waren es bei Patienten zwischen drei und sechs Monaten 4,5 Tage (Range: 0-12) und bei Patienten über sechs Monaten nur noch 3 Tage (Range: 0-31). Bei der Dauer der Intubation fiel der Unterschied ähnlich deutlich aus. Patienten unter drei Monaten waren im Median 3,5 Tage (Range: 0-21), Patienten zwischen drei und sechs Monaten 2 Tage (Range: 0-8) und Patienten über sechs Monaten 1 Tag (Range: 0-9) intubiert.

ICU-Aufenthalt (Tage)					
	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
gesamt	7,6	10,5	6,1	0,0	68,9
<3 Monate	11,4	14,1	9,1	0,0	68,9
3-6 Monate	4,2	3,9	4,6	0,0	12,2
>6 Monate	5,9	7,8	3,0	0,0	31,4
Dauer der Intubation (Tage)					
	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
gesamt	3,1	3,9	2,0	0,0	21,3
<3 Monate	4,9	4,9	3,5	0,0	21,3
3-6 Monate	2,7	2,5	2,0	0,0	8,1
>6 Monate	1,4	2,3	1,0	0,0	9,0

Tabelle 15: Deskriptive Statistik ICU- Aufenthalt und Dauer der Intubation. Für die Parameter ICU-Aufenthalt und Dauer der Intubation ist aufgeteilt nach dem Alter die deskriptive Statistik angegeben. (ICU – Intensivstation; SD – Standardabweichung)

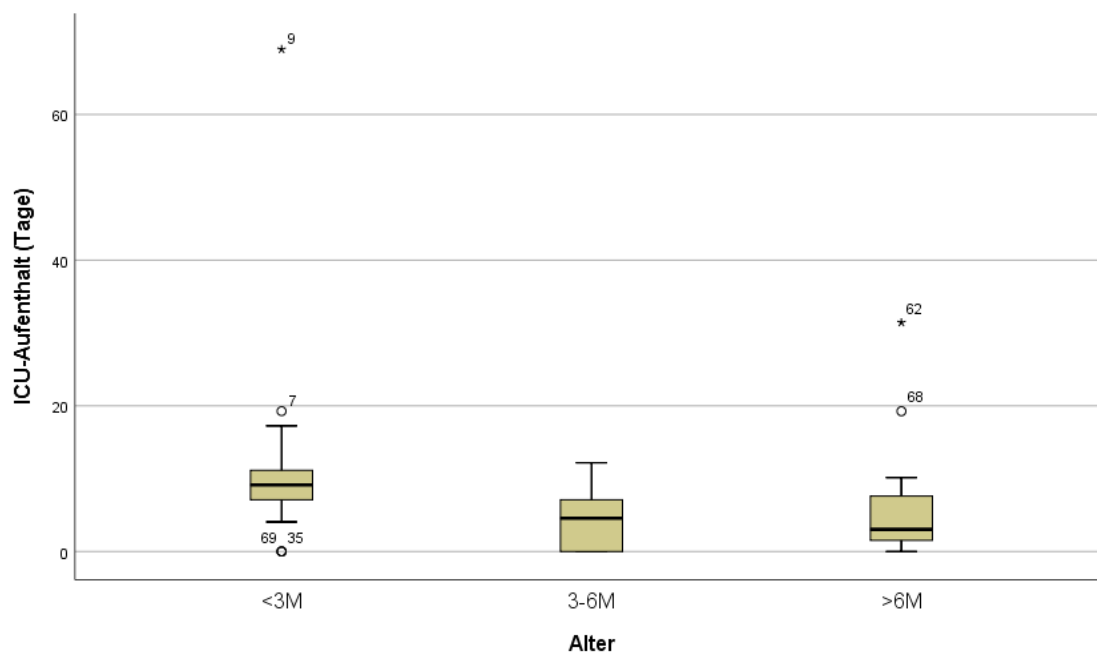


Abbildung 19: Boxplot ICU-Aufenthalt/Alter. Der ICU-Aufenthalt ist aufgeteilt auf das Alter dargestellt. (ICU – Intensivstation; M – Monate)

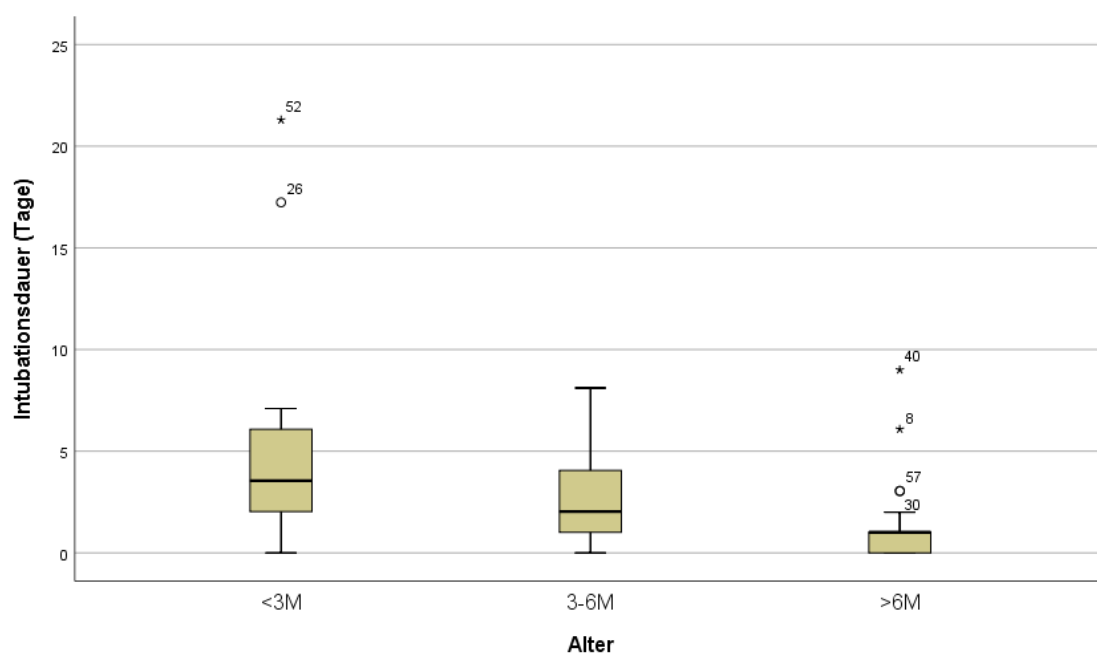


Abbildung 20: Boxplot Dauer Intubation/Alter. Die Intubationsdauer ist aufgeteilt auf das Alter dargestellt. (M – Monate)

Die Unterschiede wurden mit dem Kruskal-Wallis Test, wie in Tabelle 16 dargestellt, auf ihre statistische Signifikanz geprüft. Der ICU Aufenthalt ist mit einem P-Wert von 0,01 unter dem 5-Prozent-Niveau und die Dauer der Intubation ist mit 0,0003 auch unter dem in Abschnitt 2.4. beschriebenen 5-Promille-Niveau, somit sind beide Werte als statistisch signifikant anzusehen.

Statistik für Test ^{a,b}		
	ICU-Aufenthalt (Tage)	Dauer der Intubation (Tage)
Chi-Quadrat	9,106	15,996
df	2	2
P-Wert	,011	,000336

a. Kruskal-Wallis-Test

b. Gruppenvariable: ALTER: 1=<3M; 2=3-6M; 3=>6M

Tabelle 16: Kruskal-Wallis-Test: ICU- Aufenthalt und Dauer der Intubation

Da der Unterschied sowohl für den ICU Aufenthalt als auch die Dauer der Intubation signifikant war, wurde im nächsten Schritt eine multiple lineare Regressionsanalyse angefertigt. Die Regressionsanalyse diente dazu, mögliche Confounder zu ermitteln bzw. auszuschließen. Es wurde geprüft, ob der signifikante Unterschied tatsächlich von der Altersgruppierung abhängig war oder ob der Unterschied möglicherweise durch einen anderen Einflussfaktor hervorgerufen wurde.

Für die Regressionsanalyse wurden verschiedene Aspekte berücksichtigt. Um zu überprüfen, ob die Morphologie des Herzens ausschlaggebend für den Unterschied war, wurden die Parameter Z-Wert der Pulmonalklappe präoperativ, Gradient über dem RVOT und die Größe des VSD präoperativ eingeschlossen. Weitere eingeschlossene Parameter waren die Gruppierung nach Diagnose und Durchführung sowie Art der Palliation. Sie gaben darüber Aufschluss, inwiefern der Schweregrad der Erkrankung bzw. eine vorherige palliative Behandlung den oben gezeigten Unterschied beeinflussten. Außerdem wurde der Parameter Hypoxisch bei Aufnahme (SpO₂ <90%) eingeschlossen. Dieser stand für die klinische Auffälligkeit des Patienten. Tabelle 17 gibt einen Überblick über die eingeschlossenen Variablen.

Aufgenommene Variablen (abhängige Variablen: ICU-Aufenthalt (Tage) /Dauer der Intubation (Tage))

Zusätzliche Fehlbildung des Herzens

Z-Wert PK präOp

Größe VSD mm präOp

Palliation (Nein/Ja/Art)

Gradient RVOT in mmHg präOp

Altersgruppen (<3/3-6/>6 Monate)

Hypoxisch bei Aufnahme (SpO2 <90%)

Tabelle 17: Aufgenommene Variablen Regressionsanalyse Modell 1 und 2 (ICU -Intensivstation; PK – Pulmonalklappe; VSD – Ventrikel-Septum-Defekt; RVOT – Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt; SpO2 – Sauerstoffsättigung)

In der Regressionsanalyse mit dem ICU-Aufenthalt als abhängige Variable (Modell 1) ergab sich ein P-Wert für die Gruppierung nach dem Alter von 0,01, sodass dieser als signifikant anzusehen war. Die übrigen eingeschlossenen Parameter hatten bei einem P-Wert >0,05 keinen signifikanten Einfluss auf den ICU-Aufenthalt (Tabelle 18). Die Wahrscheinlichkeit, dass die Nullhypothese, das Alter aufgeteilt in den Gruppen habe keinen Einfluss auf den ICU-Aufenthalt, fälschlicherweise abgelehnt wurde, betrug 1,3%.

Die Aussagekraft des Regressionsmodells konnte mit R-Quadrat aus Tabelle 19 beurteilt werden. Bestenfalls sollte dieser Wert über 0,8 liegen, unter 0,2 wäre das Modell verworfen worden. Aufgrund der geringen Fallzahl, war ein Wert von 0,496 akzeptabel und wurde als ausreichend bewertet. Die Regressionsanalyse wurde damit als Modell angenommen und die P-Werte waren aussagekräftig.

Regressionsanalyse Modell 1 ^a					
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	P-Wert
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta	
1	(Konstante)	2,394	7,438		0,322
	Alter	-4,761	1,634	-0,727	0,013
	Palliation	-1,089	2,400	-0,098	0,658
	Hypoxisch bei Aufnahme	-2,884	2,812	-0,270	0,325
	Z-Wert PK	-0,778	1,007	-0,217	0,455
	Gradient RVOT	0,071	0,060	0,287	0,257
	VSD	0,911	0,554	0,365	0,126
	Zusätzliche Fehlbildung des Herzens	-3,222	3,511	-0,216	0,377

a. Abhängige Variable: ICU-Aufenthalt (Tage)

Tabelle 18: Regressionsanalyse Modell 1: abhängige Variable: ICU-Aufenthalt (ICU -Intensivstation; PK – Pulmonalklappe; VSD – Ventrikel-Septum-Defekt; RVOT – Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt)

Modellzusammenfassung					
Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes Quadrat	R- Standardfehler des Schätzers	
1	,704a	0,496	0,202	4,87493	

Tabelle 19: Modellzusammenfassung: Modell 1

In Modell 2 der Regressionsanalyse war die Dauer der Intubation die abhängige Variable (Tabelle 20 - 21). Auch hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Einfluss der Altersgruppierung auf die Dauer der Intubation. Der P-Wert von 0,0003 lag unter dem 5-Promille-Signifikanzniveau und hatte als einziger Parameter aus diesem Modell einen statistisch signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable. Die Nullhypothese, das Alter aufgeteilt in den Gruppen habe keinen Einfluss auf die Dauer der Intubation, wurde in Modell 2 abgelehnt. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Nullhypothese fälschlicherweise abgelehnt wurde, lag bei 0,4%.

Das R-Quadrat in diesem Modell war mit 0,503 geringfügig höher als in Modell 1. Wie in Modell 1 wurde das R-Quadrat von 0,503 aufgrund der geringen Fallzahl akzeptiert und die Regressionsanalyse als gültig angenommen.

Regressionsanalyse Modell 2^a						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	P-Wert
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
2	(Konstante)	3,096	2,685		1,153	0,267
	Alter	-1,933	0,564	-0,747	-3,425	0,004
	Palliation	0,123	0,683	0,035	0,181	0,859
	Hypoxisch bei Aufnahme	-0,743	1,019	-0,178	-0,729	0,477
	Z-Wert	-0,271	0,359	-0,188	-0,755	0,462
	Gradient RVOT	0,003	0,022	0,033	0,149	0,883
	VSD	0,305	0,190	0,312	1,608	0,129
	Zusätzliche Fehlbildung des Herzens	-0,865	1,257	-0,140	-0,688	0,502

a. Abhängige Variable: Dauer der Intubation (Tage)

Tabelle 20: Regressionsanalyse Modell 2: abhängige Variable: Dauer der Intubation (PK – Pulmonalklappe; VSD – Ventrikel-Septum-Defekt; RVOT – Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt)

Modellzusammenfassung				
Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
2	,709 ^a	0,503	0,272	1,81587

Tabelle 21: Modellzusammenfassung: Modell 2

Die oben genannten Ergebnisse zu ICU-Aufenthalt und Dauer der Intubation wurden in einem Abstract in Moskau präsentiert (62).

Für eine Beurteilung der beiden Organe Niere und Leber wurden jeweils am ersten Tag postoperativ und am Tag der Entlassung mehrere Laborparameter erhoben. Für die Niere waren dies Kreatinin, Kalium und Harnstoff und für die Leber Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und Gamma-Glutamyltransferase (GGT). In Tabelle 22 – 23 sind für die oben genannten Parameter der Mittelwert, Median, Minimum und Maximum aufgeführt. Die Werte für den Mittelwert bzw. Median waren am ersten Tag meist deutlich erhöht, normalisierten sich bis zur Entlassung aber wieder.

Labor Niere	Kreatinin (mg/dl) 1. Tag	Kreatinin (mg/dl) Entlassung	Kalium (mmol/l) 1. Tag	Kalium (mmol/l) Entlassung	Harnstoff (mg/dl) 1.Tag	Harnstoff (mg/dl) Entlassung
N Gültig	30	54	60	57	62	50
N Fehlend	39	15	9	12	7	19
Mittelwert	0,64	0,41	4,46	5,37	33,87	24,58
SD	0,19	0,09	0,51	5,26	15,02	12,76
Median	0,6	0,4	4,4	4,8	31	21,5
Minimum	0	0,3	3,5	2	4	5
Maximum	1	0,8	6,1	44	76	68
Normwerte	<0,42	<0,42	3,6 - 5,2	3,6 - 5,2	11 - 36	11 - 36

Tabelle 22: Deskriptive Statistik Laborwerte Niere. Für die Laborwerte Kreatinin, Kalium und Harnstoff ist die deskriptive Statistik dargestellt. (SD – Standardabweichung)

Labor Leber	GOT (U/l) 1.Tag	GOT (U/l) Entlassung	GPT (U/l) 1.Tag	GPT (U/l) Entlassung	GGT (U/l) 1.Tag	GGT (U/l) Entlassung
N Gültig	29	48	28	48	53	37
N Fehlend	40	21	41	21	16	32
Mittelwert	226,17	36,44	34,21	34,98	87,02	49,7
SD	212,97	25,09	44,21	36,39	304,27	45,58
Median	161	30	28,5	22,5	18	35
Minimum	12	17	6	9	4	8
Maximum	1100	183	253	180	1764	215
Normwerte	<96,0	<96,0	<71,0	<71,0	<203	<203

Tabelle 23: Deskriptive Statistik Laborwerte Leber. Für die Laborwerte GOT, GPT und GGT ist die deskriptive Statistik dargestellt (GOT – Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT – Glutamat-Pyruvat-Transaminase; GGT – γ -Glutamyltransferase; SD – Standardabweichung)

3.5. Spätpostoperativ

3.5.1. Follow-Up Zeitraum

Aus den Tabellen 24 – 25 sind die Mediane Follow-Up Zeiten mit Minimum und Maximum ersichtlich. In Tabelle 24 werden die Werte vom gesamten Kollektiv angegeben, in Tabelle 25 die Werte der Patienten, die ein Follow-Up hatten, das über die ersten 30 Tage hinausging. In beiden Tabellen werden jeweils die Werte für die Untergruppen nach Alter und nach Diagnose angegeben.

Follow-Up Zeit in Jahre (mit 30d FU)					
	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
gesamt	3,4	3,7	2	0,08	10
<3 Monate	3,2	3,6	1	0,08	10
3-6 Monate	5,2	3,8	4,5	0,08	10
>6 Monate	2,3	3,4	0,08	0,08	10
MZF	3	3,5	1	0,08	10
Referenzgruppe	3,6	3,7	2	0,08	10

Tabelle 24: Deskriptive Statistik Follow-Up (inklusive Patienten, die nach der frühpostoperativen Phase (30 Tage) nicht zu weiteren Follow-Up Untersuchungen erschienen sind). Für die Länge des Follow-Up unterteilt nach Alter und in Referenzgruppe und MZF ist die deskriptive Statistik dargestellt. Eingeschlossen ist das gesamte Kollektiv, also inklusive der Patienten, bei denen nach den ersten 30 Tagen keine weiteren Daten erhoben wurden. (d – Tage; MZF – mit zusätzlicher Fehlbildung; SD – Standardabweichung)

Follow-Up Zeit in Jahre (ohne 30d FU)					
	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
gesamt	4,6	3,7	3	0,25	10
<3 Monate	3,8	3,7	2,5	0,25	10
3-6 Monate	5,5	3,7	5	0,25	10
>6 Monate	4,7	3,6	4	0,25	10
MZF	4,4	3,4	3	0,25	10
Referenzgruppe	4,6	3,8	3,5	0,25	10

Tabelle 25: Deskriptive Statistik Follow-Up (exklusive Patienten, die nach der frühpostoperativen Phase (30 Tage) nicht zu weiteren Follow-Up Untersuchungen erschienen sind). Für die Länge des Follow-Up unterteilt nach Alter und in Referenzgruppe und MZF ist die deskriptive Statistik dargestellt. Eingeschlossen ist nicht das gesamte Kollektiv. Patienten, bei denen nach 30 Tagen keine weiteren Daten erhoben worden waren, waren in dieser Darstellung ausgeschlossen. (d – Tage; FU – Follow-Up; MZF – mit zusätzlicher Fehlbildung; SD – Standardabweichung)

3.5.2. Echokardiographie

3.5.2.1. Funktion der Herzklappe

Um die Herzfunktion beurteilen zu können, wurde bei den Kontrolluntersuchungen regelmäßig eine Echokardiographie durchgeführt. Wie in 2.3.4. aufgeführt, wurden für das Echokardiogramm diverse Parameter bestimmt und berechnet.

Eine unausweichliche Folge der Korrekturoperation mit TAP ist eine Pulmonalklappeninsuffizienz (PI). Sie wurde in der Echokardiographie bestimmt und in Grad 0 – 3 eingeteilt. In Abbildung 21 wird die PI im zeitlichen Verlauf dargestellt. Während zum Zeitpunkt der Entlassung (n=62) eine 0° PI bei 1,6% (1 Pat.), eine 1° PI bei 17,7% (11 Pat.), eine 2° PI bei 59,7% (37 Pat.) und eine 3° PI bei 21,0% (13 Pat.) auftrat, stieg im zeitlichen Verlauf der Anteil schwerwiegender PI. Zehn Jahre nach der Korrekturoperation (n=12) hatten 50%

(6 Pat.) eine 2° PI und 50% (6 Pat.) eine 3° PI.

Hinsichtlich der Fragestellung, ob der Ausprägungsgrad der PI durch eine zusätzliche Fehlbildung des Herzens präoperativ bedingt sein konnte, zeigt die Abbildung 22 die Verteilung in der Referenzgruppe. Der Ausprägungsgrad der PI fiel in der Referenzgruppe etwas leichter aus, es zeichnete sich aber die gleiche Entwicklung wie bei dem Gesamtkollektiv ab. Der Anteil der 3° PI nahm über die Zeit zu und betrug bei der Referenzgruppe 10 Jahre nach der Korrekturoperation 45,5% (im Vergleich zu 50% im Gesamtkollektiv).

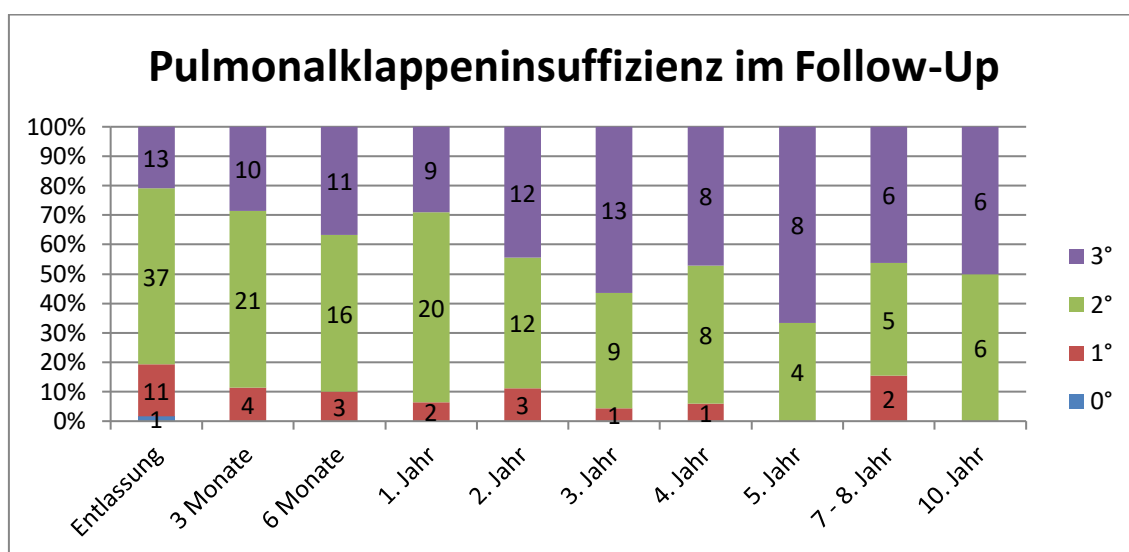


Abbildung 21: relative und absolute Verteilung der Einstufung der Pulmonalklappeninsuffizienz des gesamten Kollektivs anhand der Graduierung von 0°-3°. Auf der y-Achse ist die relative Häufigkeit und auf der x-Achse der Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung nach der Korrekturoperation dargestellt. Auf den Balken ist die absolute Häufigkeit zu sehen.

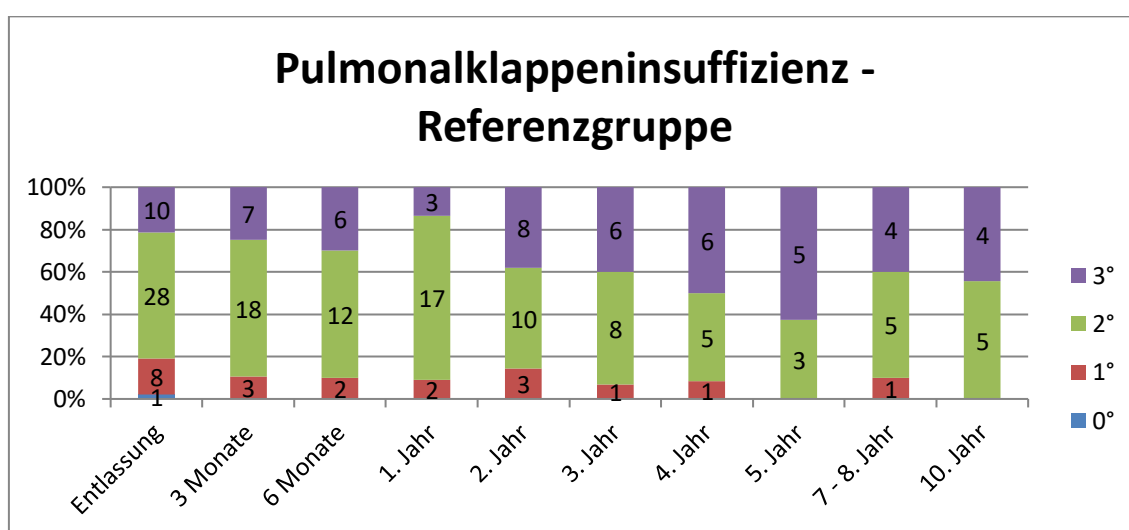


Abbildung 22: relative und absolute Verteilung der Einstufung der Pulmonalklappeninsuffizienz der Referenzgruppe anhand der Graduierung von 0°-3°. Auf der y-Achse ist die relative Häufigkeit und auf der x-Achse der Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung nach der Korrekturoperation dargestellt. Auf den Balken ist die absolute Häufigkeit zu sehen.

Aufgeteilt nach Altersgruppen ergab sich ein zu dem frühpostoperativen Outcome gegensätzliches Bild. Wie in den Abbildungen 23 - 25 dargestellt, war die Einstufung der PI zum Zeitpunkt der Entlassung nach der OP noch relativ vergleichbar. Im Verlauf zeigte sich allerdings eine höhere Zunahme schwerwiegenderer PI, wenn der Patient zum Zeitpunkt der Operation älter gewesen war. Bei jüngeren Patienten war die Zunahme schwächer ausgeprägt. Nach 10 Jahren war der Anteil 2° und 3° PI bei Patienten unter drei Monaten 75% und 25%, bei Patienten zwischen drei und sechs Monaten 50% und 50% und bei Patienten über sechs Monaten 0% und 100%. Diese Werte haben allerdings aufgrund der geringen Fallzahl (n=4; 6; 2) eine eingeschränkte Aussagekraft. Im Gegensatz dazu war der Anteil der 3° PI nach drei und vier Jahren bei Patienten der Gruppen unter drei und drei bis sechs Monaten größer als bei Patienten der Gruppe über sechs Monaten.

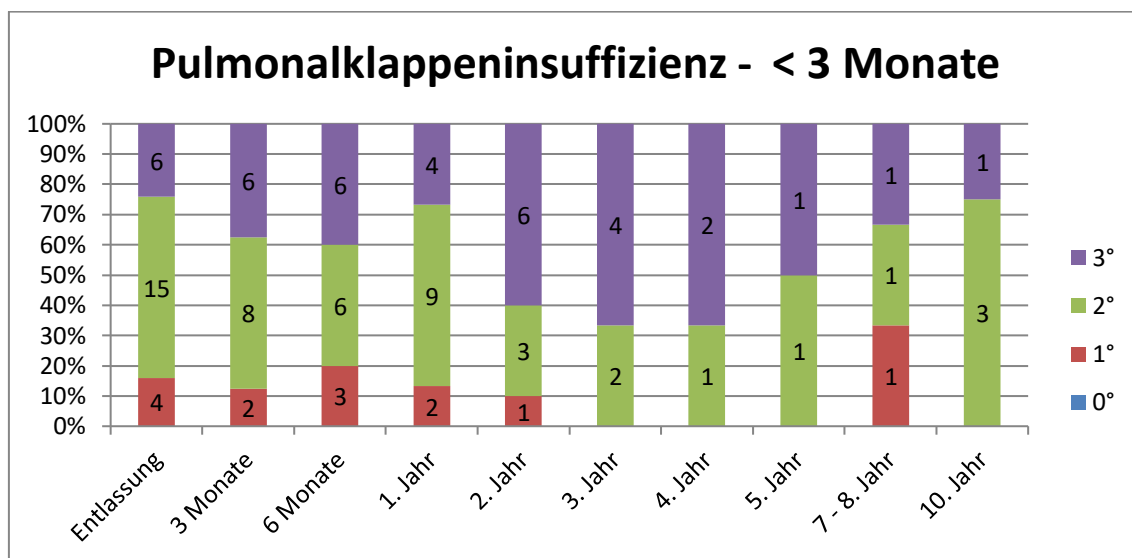


Abbildung 23: relative und absolute Verteilung der Einstufung der Pulmonalklappeninsuffizienz der Gruppe <3 Monate anhand der Graduierung von 0°-3°. Auf der y-Achse ist die relative Häufigkeit und auf der x-Achse der Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung nach der Korrekturoperation dargestellt. Auf den Balken ist die absolute Häufigkeit zu sehen.

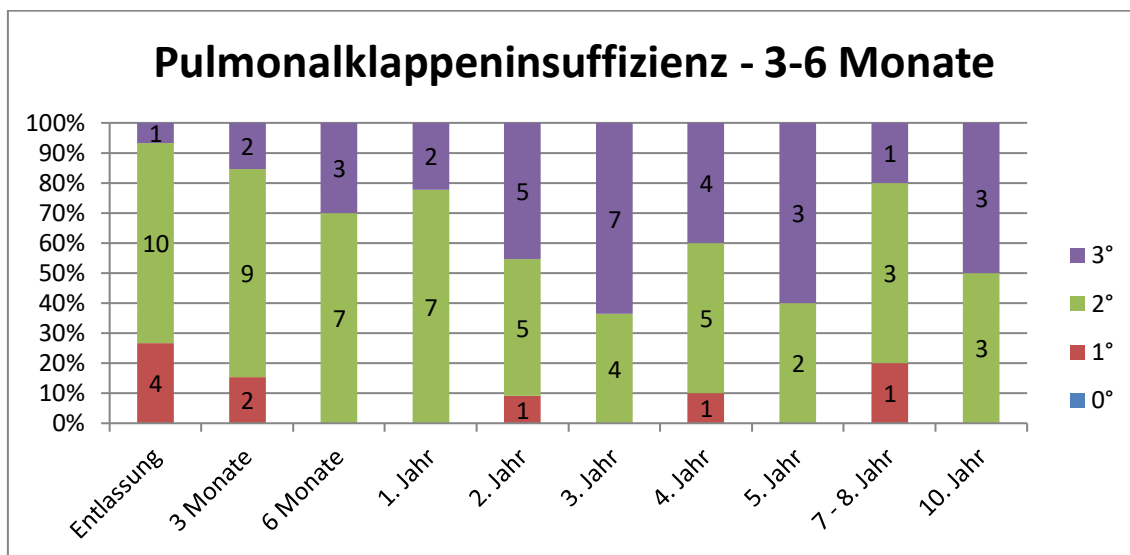


Abbildung 24: relative und absolute Verteilung der Einstufung der Pulmonalklappeninsuffizienz der Gruppe 3-6 Monate anhand der Graduierung von 0°-3°. Auf der y-Achse ist die relative Häufigkeit und auf der x-Achse der Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung nach der Korrekturoperation dargestellt. Auf den Balken ist die absolute Häufigkeit zu sehen.

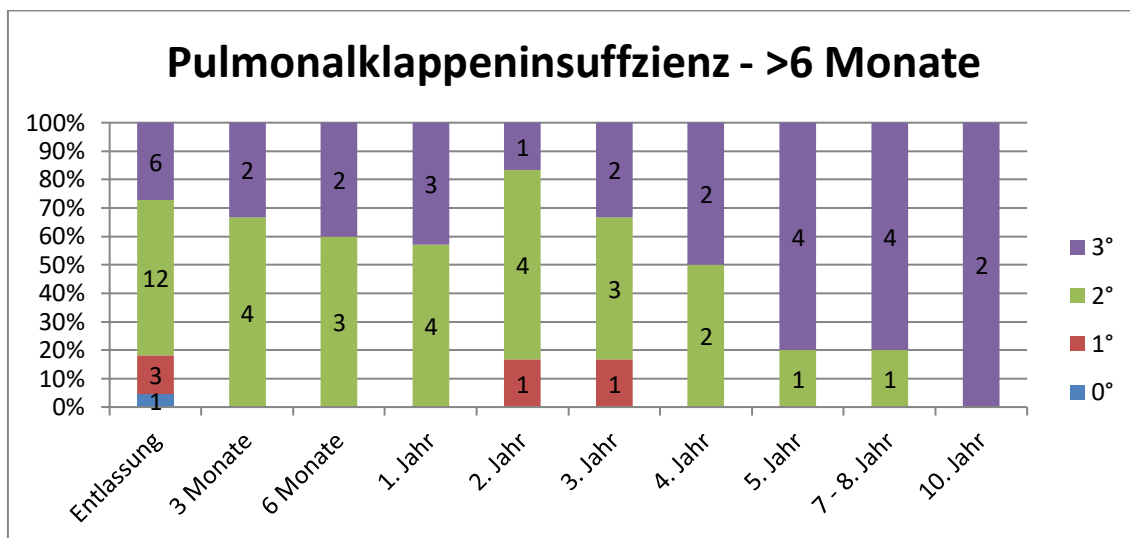


Abbildung 25: relative und absolute Verteilung der Einstufung der Pulmonalklappeninsuffizienz der Gruppe über 6 Monate anhand der Graduierung von 0°-3°. Auf der y-Achse ist die relative Häufigkeit und auf der x-Achse der Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung nach der Korrekturoperation dargestellt. Auf den Balken ist die absolute Häufigkeit zu sehen.

Neben der Einstufung der PI wurde der Gradient über dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT) gemessen. Anhand dessen ließ sich die Stenosierung der Pulmonalklappe einschätzen. Je höher der Gradient war, umso schneller war die Flussgeschwindigkeit und umso enger war das Lumen, bzw. ausgeprägter die Stenose. Der Normwert für den Gradienten lag bei < 40 mmHg. Unter diesem Wert konnte der Patient zu normaler körperlicher Aktivität ermutigt werden (27). Der Median des gemessenen Gradienten wurde in Abbildung 26 im Verlauf dargestellt. Dabei wurden die Gradienten für die verschiedenen Altersgruppen sowie für das gesamte Kollektiv dargestellt. Die Werte bewegten sich relativ

homogen um 20 mmHg, In der Gruppe über sechs Monaten mit etwas höheren Ausschlägen. Erst im 10. Jahr nach der Korrekturoperation war ein deutlicher Anstieg zu beobachten, ausgenommen die Gruppe über sechs Monate, auf Werte zwischen 30 und 50 mmHg zu beobachten.

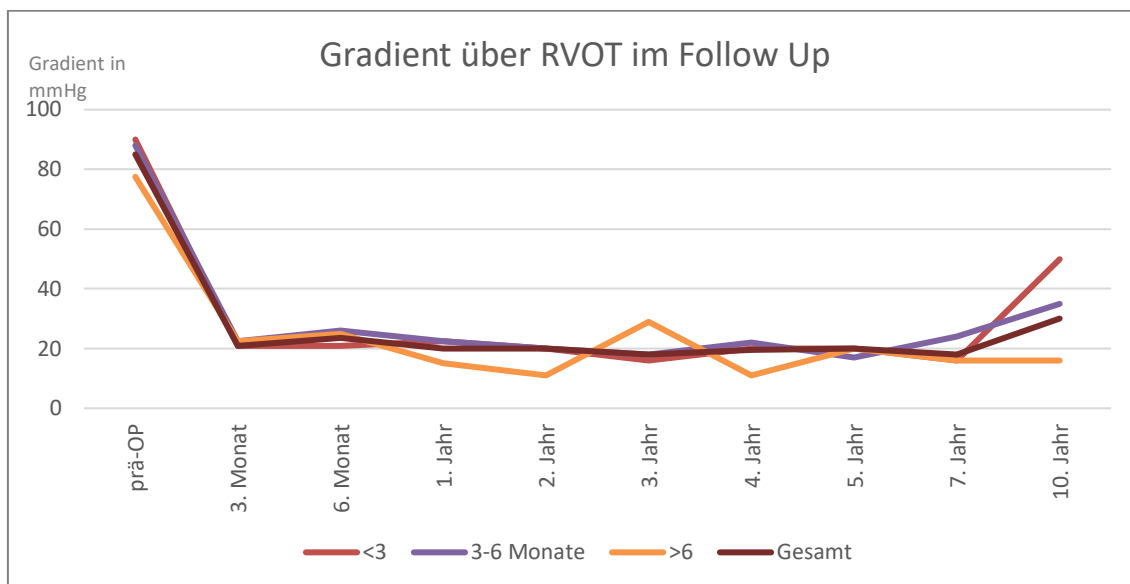


Abbildung 26: gemessener Gradient in mmHg über dem RVOT (y-Achse) zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung (x-Achse) der verschiedenen Altersgruppen und des Gesamtkollektivs. Der Normwert liegt bei < 40 mmHg. (RVOT – rechtsventrikulärer Ausflusstrakt)

Auf den Abbildungen 27 – 29 sind die Insuffizienzen der anderen drei Herzklappen dargestellt. Es konnte jeweils eine Zunahme der Klappeninsuffizienzen im zeitlichen Verlauf festgestellt werden.

Während in den Jahren 4-8 nach der Operation der Anteil der Patienten ohne Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) bei 29,4% (5 Pat.) lag, betrug dieser 10 Jahre nach der Operation nur noch 9,0% (1 Pat.). Demnach hatten nach 10 Jahren 91% (10 Pat.) der Patienten mindestens eine TI Grad 1.

Nach 10 Jahren lag der Anteil der Patienten mit einer Mitralklappeninsuffizienz bei 44,4% (4 Pat.) und der einer Aortenklappeninsuffizienz bei 12,5% (1 Pat.).

Die Funktion der Herzklappen des rechten Herzens waren unmittelbar beeinträchtigt, wobei die der Pulmonalklappe erheblicher war als die der Trikuspidalklappe. Im zeitlichen Verlauf nahm der Ausprägungsgrad der Klappeninsuffizienzen zu. Diese Zunahme begann bei den Klappen des linken Herzens mit einer Latenz von etwa zwei Jahren. Nach der Latenzzeit schritt die Zunahme langsamer voran als im rechten Herzen. Nach zehn Jahren wurde bei der Mehrheit der Patienten keine Funktionsstörung der Klappen des linken Herzens beobachtet.

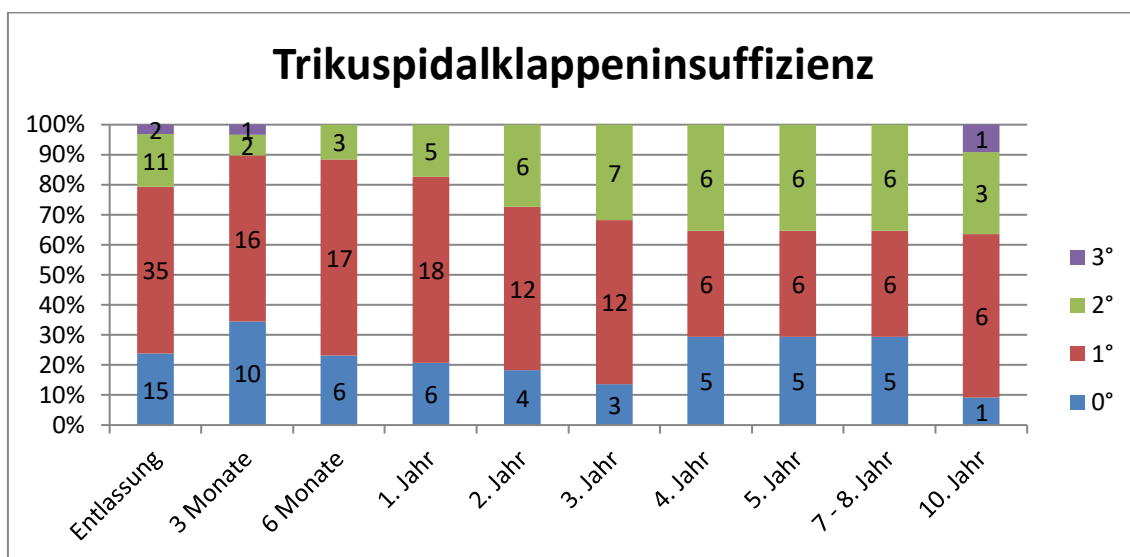


Abbildung 27: relative und absolute Verteilung der Einstufung der Trikuspidalklappeninsuffizienz des gesamten Kollektivs anhand der Graduierung von 0°-3°. Auf der y-Achse ist die relative Häufigkeit und auf der x-Achse der Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung nach der Korrekturoperation dargestellt. Auf den Balken ist die absolute Häufigkeit zu sehen.

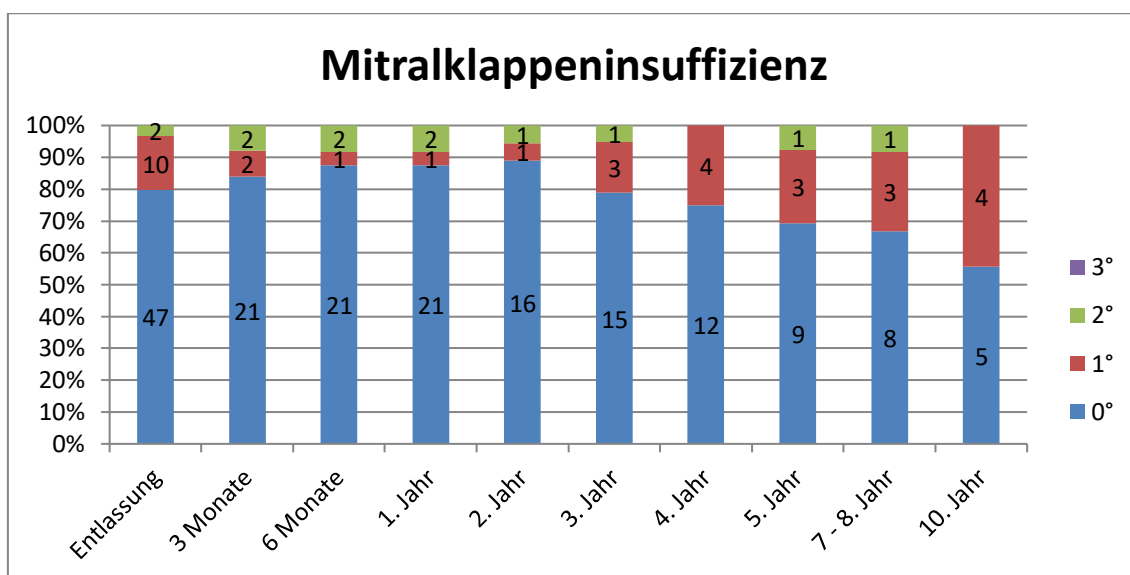


Abbildung 28: relative und absolute Verteilung der Einstufung der Mitralklappeninsuffizienz des gesamten Kollektivs anhand der Graduierung von 0°-3°. Auf der y-Achse ist die relative Häufigkeit und auf der x-Achse der Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung nach der Korrekturoperation dargestellt. Auf den Balken ist die absolute Häufigkeit zu sehen.

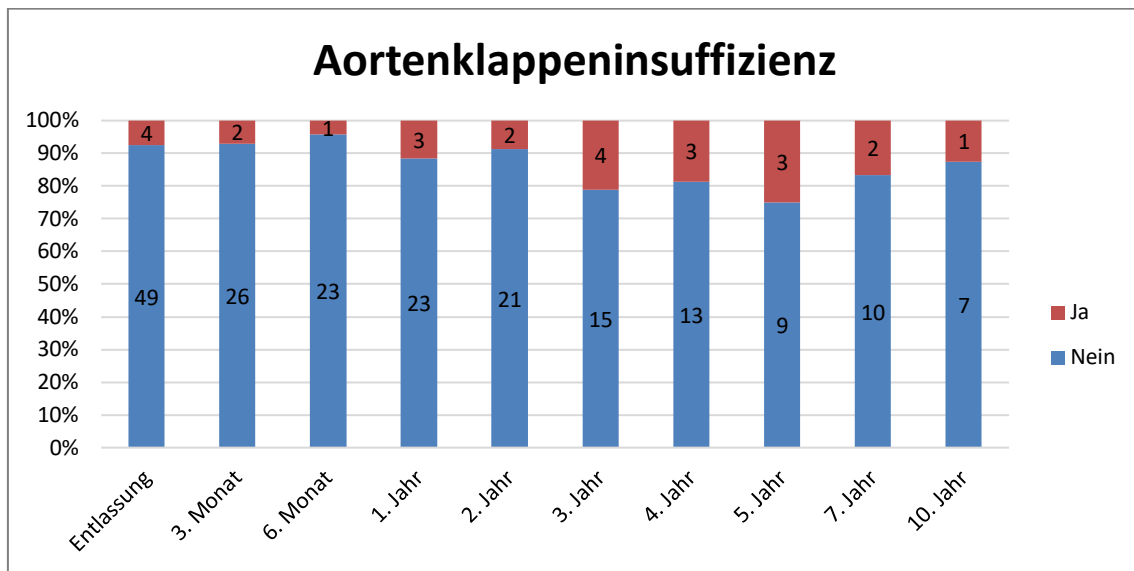


Abbildung 39: relative und absolute Verteilung des Auftretens einer Aortenklappeninsuffizienz des gesamten Kollektivs. Auf der y-Achse ist die relative Häufigkeit und auf der x-Achse der Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung nach der Korrekturoperation dargestellt. Auf den Balken ist die absolute Häufigkeit zu sehen.

3.5.2.2. Herzfunktion und -morphologie

Das Fractional Shortening (FS) gibt die prozentuale Verkürzung des linken Ventrikels bei der systolischen Kontraktion an. Der Parameter wurde berechnet mit der Formel:

$$FS = \frac{LVEDD - LVESD}{LVEDD} * 100\%$$

Werte >25% im M-Mode wurden als normwertig bewertet (63).

In Tabelle 26 ist die deskriptive Statistik zu der FS über die Zeit angegeben. Während die Mittelwerte und Mediane zu jedem Zeitpunkt deutlich über dem Grenzwert lagen, war das Minimum fünf Jahre nach der Operation mit 18,2 unterhalb der 25%. In den darauffolgenden Jahren war auch das Minimum wieder über dem Grenzwert. Die anhand der FS beurteilbaren Funktion des linken Ventrikels war während der zehn Jahre Follow-Up nicht stärker beeinträchtigt.

Fractional Shortening in % (Norm >25%)					
	Entlassung	3. Monat	6. Monat	1. Jahr	2. Jahr
Mittelwert	38,5	40,6	40,7	40,5	45,1
SD	5,9	5,9	8,1	6,3	5,9
Median	38,6	39	38,1	39,3	46
Minimum	25	34	31	32	37,6
Maximum	53	52,4	55	50	57
	3. Jahr	4. Jahr	5. Jahr	7. Jahr	10. Jahr
Mittelwert	38,3	39,1	40	40	37,1
SD	5,1	7,8	15,9	6,3	4,6
Median	37	37	37,85	37,55	37
Minimum	32	30	18,2	33	31
Maximum	46,3	57	73,1	47,9	43

Tabelle 26: Deskriptive Statistik Fractional Shortening im Follow-Up. Für das Fractional Shortening des gesamten Kollektivs ist die deskriptive Statistik zu den jeweiligen Zeitpunkten im Follow-Up dargestellt. (SD – Standardabweichung)

Die Auswirkungen der eingeschränkten Klappenfunktionen des rechten Herzens auf die gesamte Herzfunktion zeigt sich in den Abbildungen 30 - 33. Infolge einer Volumenbelastung kam es zu einer Dilatation und Hypertrophie des rechten Ventrikels. Diese Parameter wurden visuell in der Echokardiographie dargestellt. Die Abbildung 30 zeigt den relativen und absoluten Anteil der Patienten, die eine rechtsventrikuläre Dilatation in der Echokardiographie aufwiesen. Es ließ sich anhand der Daten keine Tendenz über die Zeit ablesen, jedoch hatten zu jedem Zeitpunkt mehr als die Hälfte der Patienten eine rechtsventrikuläre Dilatation. Auf Abbildung 31 lässt sich erkennen, dass eine unmittelbar postoperative rechtsventrikuläre Hypertrophie im Verlauf rückläufig war.

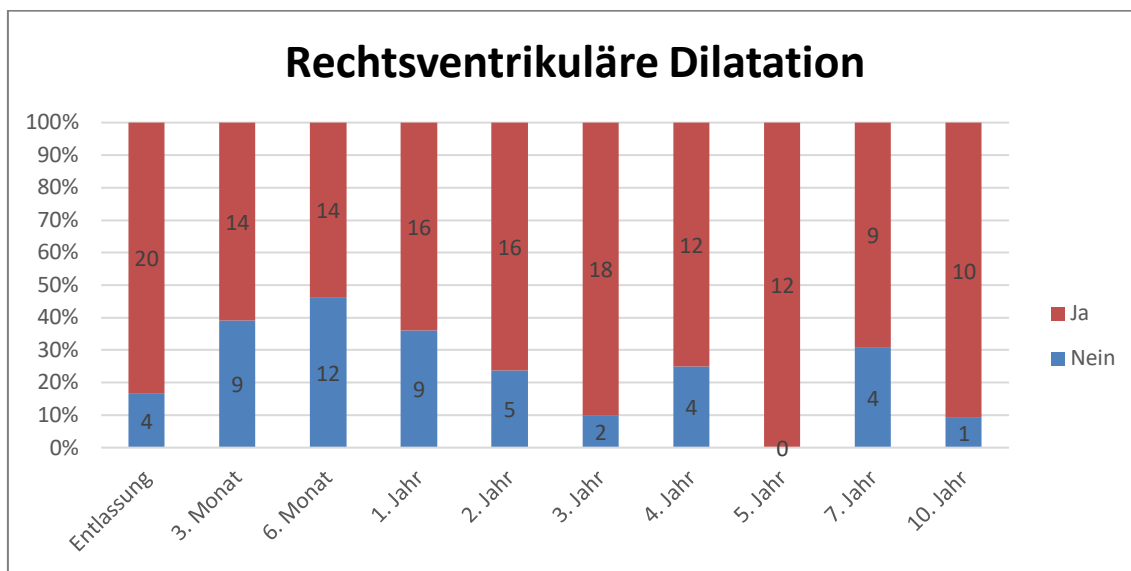


Abbildung 30: Relative und absolute Verteilung des Auftretens einer rechtsventrikulären Dilatation des gesamten Kollektivs über die Zeit. Auf der y-Achse ist die relative Häufigkeit und auf der x-Achse der Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung nach der Korrekturoperation dargestellt. Auf den Balken ist die absolute Häufigkeit zu sehen.

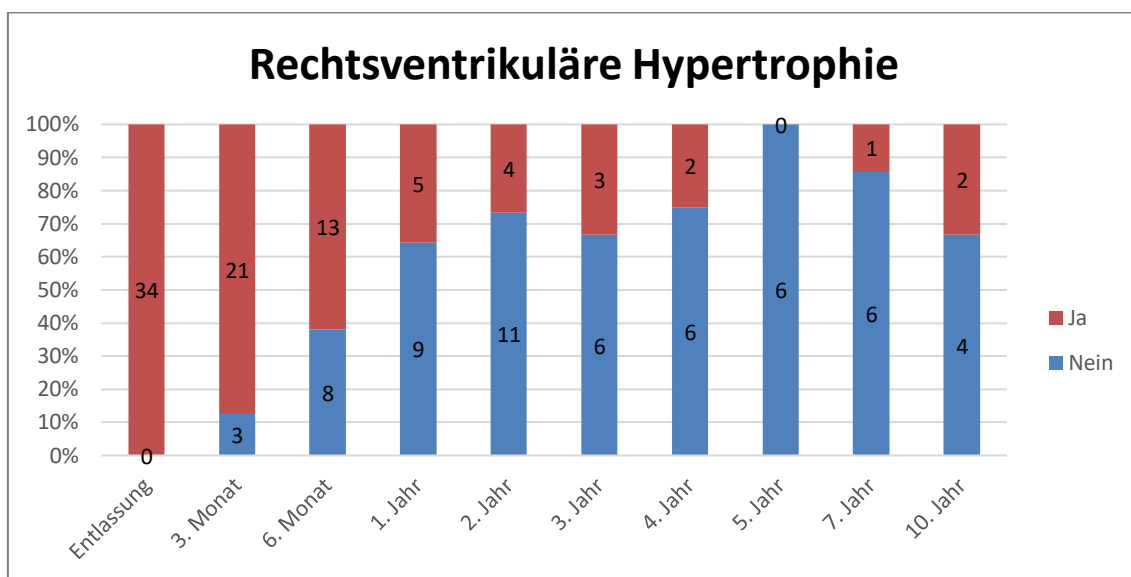


Abbildung 31: Relative und absolute Verteilung des Auftretens einer rechtsventrikulären Hypertrophie des gesamten Kollektivs über die Zeit. Auf der y-Achse ist die relative Häufigkeit und auf der x-Achse der Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung nach der Korrekturoperation dargestellt. Auf den Balken ist die absolute Häufigkeit zu sehen.

Eine chronische Volumenbelastung mit daraus folgender Dilatation und zusätzlich die als Operationszugang notwendige Inzision in den rechten Ventrikel bedingten eine höhere Wahrscheinlichkeit von Arrhythmien im weiteren Verlauf (64). Auf eine detaillierte Auswertung der EKGs sollte in dieser Arbeit nicht eingegangen werden, lediglich auf das grundsätzliche Auftreten von Arrhythmien. Abbildung 32 zeigt zu welchen Anteilen die Patienten einen Sinusrhythmus oder eine Arrhythmie aufwiesen. Bis zum fünften Jahr nach der Operation war der Anteil der Patienten mit Arrhythmien relativ gering (zwischen 6,7% und 19,0%).

Nach sieben bzw. zehn Jahren war der Anteil der Patienten mit Arrhythmien deutlich angestiegen, auf 50% bzw. 53,8%.

Abbildung 33 veranschaulicht diese Entwicklung mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Kurve. Sie zeigt den Anstieg der Arrhythmien im Laufe der Jahre in Relation zum verbliebenen Gesamtkollektiv zum jeweiligen Zeitpunkt. In der Unterteilung nach Alter in Abbildung 34 zeigt sich, dass bei Patienten aus der Altersgruppe 3-6 Monaten etwas früher Abweichungen vom Sinusrhythmus auftraten. Dieser Unterschied war aber nach 6 Jahren wieder ausgeglichen.

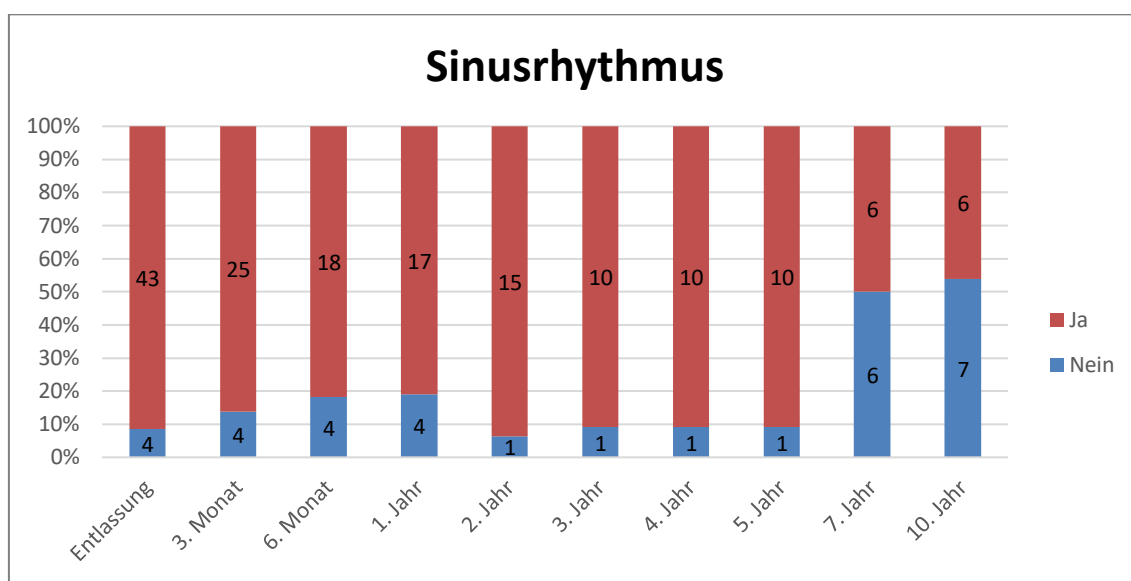


Abbildung 32: Relative und absolute Verteilung des Vorhandenseins des Sinusrhythmus des gesamten Kollektivs über die Zeit. Auf der y-Achse ist die relative Häufigkeit und auf der x-Achse der Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung nach der Korrekturoperation. Auf den Balken ist die absolute Häufigkeit zu sehen.

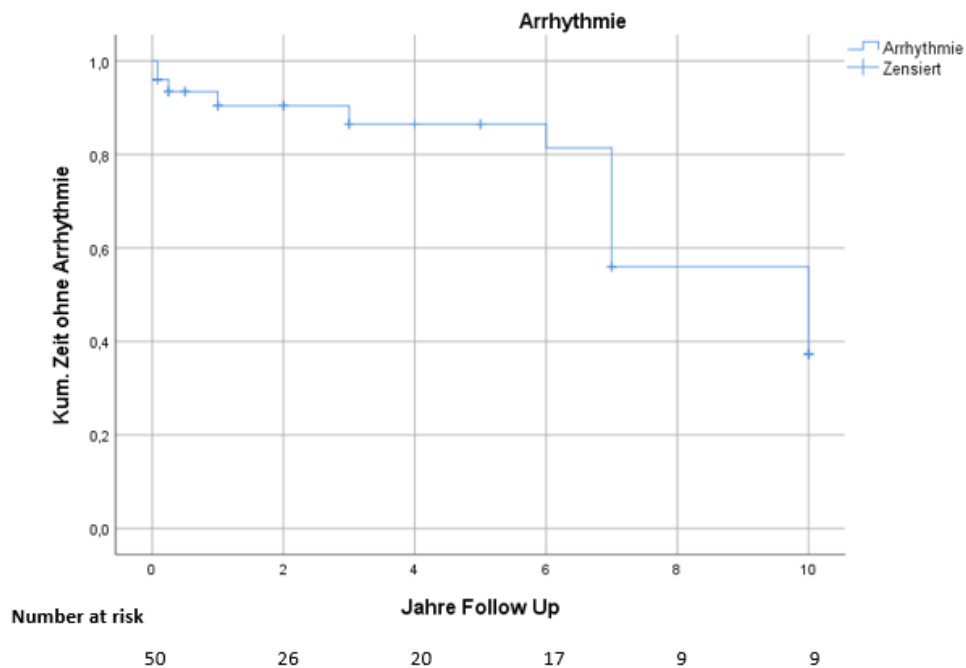


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve erstmaliges Auftreten einer Arrhythmie. Die Kaplan-Meier-Kurve gibt an, wie hoch der Anteil an Patienten ohne eine Arrhythmie zu jedem Zeitpunkt ist. Die Number at risk gibt an, wie viele Patienten zu dem Follow-Up Zeitpunkt noch in der Studie waren.

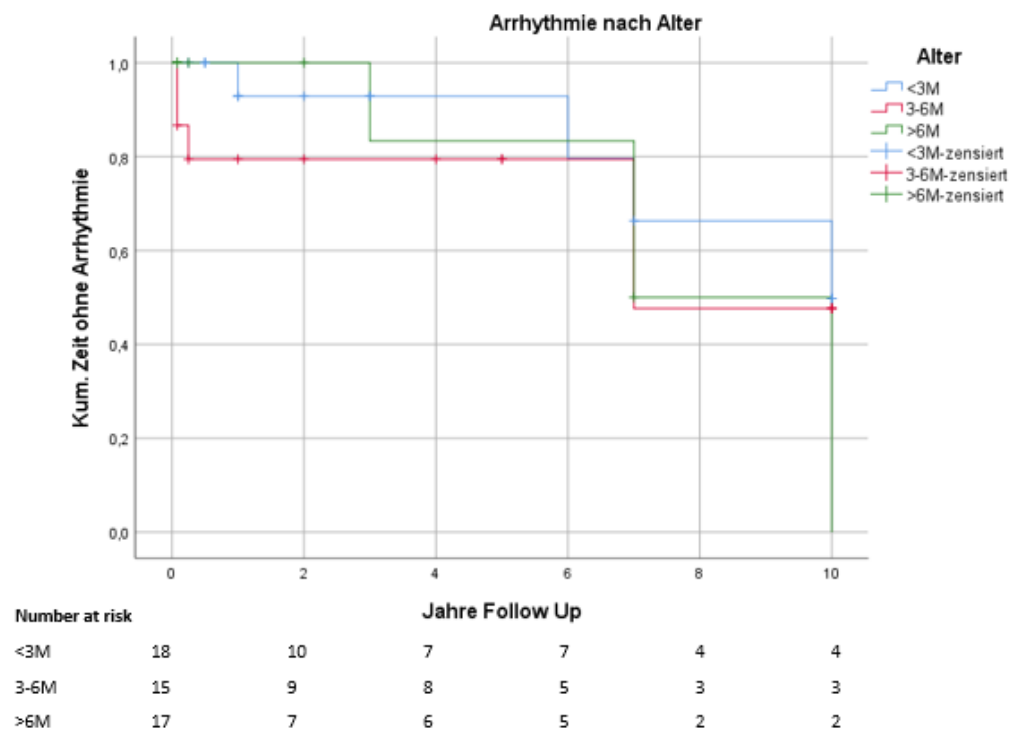


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve Auftreten einer Arrhythmie nach Alter. Die Kaplan-Meier-Kurve gibt an, wie hoch der Anteil an Patienten, aufgeteilt nach Alter, ohne eine Arrhythmie zu jedem Zeitpunkt ist. Die Number at risk gibt an, wie viele Patienten zu dem Follow-Up Zeitpunkt noch in der Studie waren. (M – Monate)

3.5.3. Reoperation und Reintervention

Im erhobenen Follow-Up-Zeitraum wurde bei 17 (25%) Patienten eine Reoperation an der Pulmonalklappe notwendig. Wie in Tabelle 27 dargestellt, wurde in der Altersgruppe unter drei Monaten eine Reoperation in 8 (31%) Fällen durchgeführt, in der Gruppe drei bis sechs Monate in 4 (22%) Fällen und in der Gruppe über sechs Monate in 5 (25%) Fällen. In den Abbildungen 35 - 36 ist dies graphisch mittels Kaplan-Meier-Kurven veranschaulicht. Je jünger die Patienten zum Zeitpunkt der Korrekturoperation waren, desto häufiger benötigten sie in dem überprüften Zeitraum eine Reoperation. Allerdings zeigte sich im Kruskal-Wallis-Test, dass dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war (Tabelle 28). Der höhere Anteil der Reoperationen bei jüngeren Patienten stellte demnach eine Tendenz dar, jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Reoperation * Alter Kreuztabelle					
Anzahl					
		Alter			Gesamt
		<3M	3-6M	>6M	
Reoperation	Nein	18	14	20	52
	Ja	8	4	5	17
Gesamt		26	18	25	69

Tabelle 27: Kreuztabelle Reoperation/Alter. Dargestellt ist die Gruppierung nach Alter und Reoperation. (M – Monate)

Statistik für Test^{a,b}	
	Reoperation 1=Ja/0=Nein
Chi-Quadrat	0,860
df	2
P-Wert	0,651

a. Kruskal-Wallis-Test

b. Gruppenvariable: ALTER: 1=<3M;
2=3-6M; 3=>6M

Tabelle 28: Kruskal-Wallis-Test Reoperation/Alter

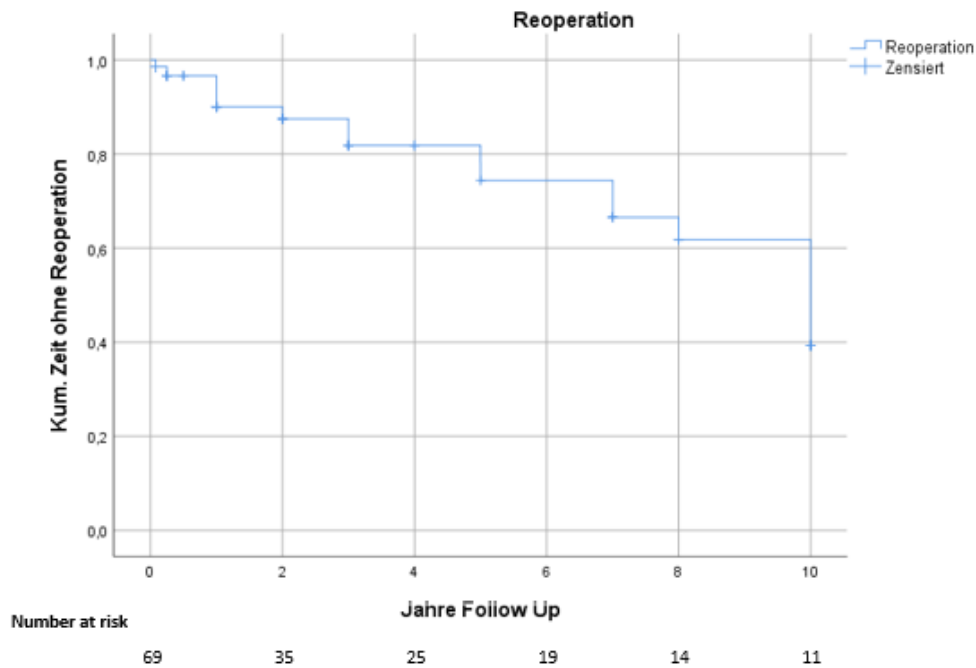


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve Auftreten einer Reoperation. Die Kaplan-Meier-Kurve gibt an, wie hoch der Anteil an Patienten ohne eine Reoperation zu jedem Zeitpunkt ist. Die Number at risk gibt an, wie viele Patienten zu dem Follow-Up Zeitpunkt noch in der Studie waren.

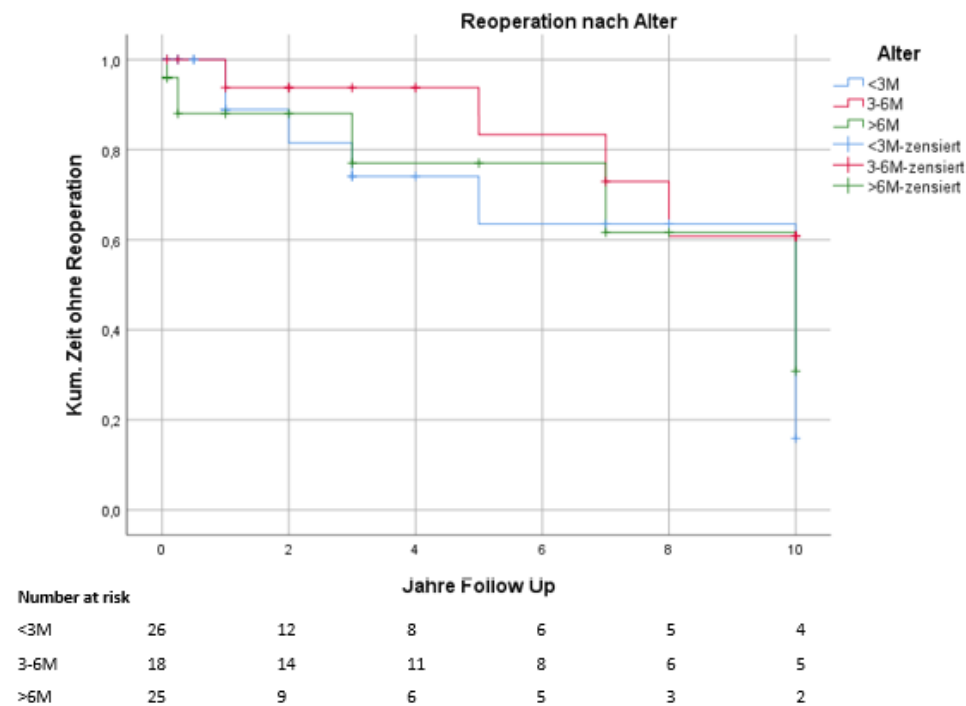


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve der Reoperationen nach Alter. Die Kaplan-Meier-Kurve gibt an, wie hoch der Anteil an Patienten, aufgeteilt nach Alter, ohne eine Reoperation zu jedem Zeitpunkt ist. Die Number at risk gibt an, wie viele Patienten zu dem Follow-Up Zeitpunkt noch in der Studie waren. (M – Monate)

Die mediane Dauer bis zu einer Reoperation der 17 Patienten, die diese benötigten, betrug 5 Jahre (Range: 0,08 – 10 Jahre). Aufgeteilt nach Alter ergab dies eine mediane Dauer bis zur Reoperation von 4 Jahren (Range: 1-10 Jahre)

in der Gruppe unter drei Monaten, 6 Jahren (Range: 1-8 Jahre) in der Gruppe zwischen drei und sechs Monaten sowie 3 Jahren (Range: 30Tage – 10 Jahre) in der Gruppe über sechs Monate. Bezogen auf die Häufigkeit einer Reoperation ergab sich das Bild, dass obwohl Patienten aus der Gruppe über sechs Monate seltener (25% im Vergleich zu 28% und 44%) eine Reoperation benötigten, diese jedoch früher als in den anderen beiden Gruppen (3 Jahre im Vergleich zu 6 und 4 Jahren) notwendig war.

Die Gruppe zwischen drei bis sechs Monaten schnitt am besten hinsichtlich der Frage ab, in welchem Alter die Patienten ihre Korrekturoperation erhalten sollte, um die Reoperationsrate möglichst gering und den Zeitraum bis zu dieser möglichst groß zu halten. Mit einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit (28%) im Vergleich zu den anderen Gruppen (25% und 44%) und der längsten medianen Dauer bis zu einer Reoperation (6 Jahre) schnitt diese Gruppe in beiden Punkten gut ab.

Gegen die Gültigkeit dieser Aussage spricht neben der geringen Fallzahl, dass Patienten der Gruppe MZF im Median deutlich früher reoperiert werden mussten (Median 2 Jahre, Range: 30 Tage – 8 Jahre) als die Referenzgruppe (Median 7 Jahre, Range: 1-10 Jahre). Mit einem P-Wert von 0,084 war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant (Tabelle 29). Von den 17 reoperierten Patienten waren sechs in der Gruppe MZF und elf in der Referenzgruppe. Dieser deutliche Unterschied sprach dagegen, die Dauer bis zur Reoperation an der Altersgruppierung festzumachen, sondern in diesem Fall an der Verteilung der Patienten aus der Gruppe MZF.

Statistik für Test ^a	
	Dauer bis Reoperation (Jahre)
Mann-Whitney-U	16,000
Wilcoxon-W	37,000
Z	-1,727
P-Wert	0,084
Exakte Signifikanz [2*(1-seitige Sig.)]	,098 ^b

a. Gruppenvariable: zusätzliche Fehlbildung des Herzens

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

Tabelle 29: Mann-Whitney-U Dauer bis Reoperation/Alter

In dem Follow-Up wurden insgesamt 8 (11,6%) Reinterventionen durchgeführt. Diese mit einem Herzkatheter durchgeführten Interventionen beinhalteten Pulmonalarterienstents oder -Ballondilatationen, Verschluss von MAPCAs oder auch Katheterablationen. Da diese Gruppe sehr heterogen war, ließ sich aus den vorliegenden Daten nur eine eingeschränkte Aussagekraft ableiten. Zusammen mit den Reoperationen konnte im nächsten Kapitel das Eventfree-Survival berechnet werden, welches einen guten Vergleich mit der Literatur möglich machte.

3.5.4. Eventfree Survival und Mortalität

Das Eventfree Survival traf auf die Patienten zu, die während des Follow-Up weder eine Reoperation noch eine Reintervention benötigten. Von den 69 Patienten waren dies 47 (68,1%). 22 (31,9%) Patienten benötigten entweder eine Reoperation oder eine Reintervention, wobei bei drei Patienten vor der Reoperation bereits eine Reintervention nötig gewesen war.

Die mediane Dauer bis zu einem Ereignis betrug bei den 22 Patienten 1 Jahr (Range: 0,08 – 10). Bei der Betrachtung allein der Patienten, die ein Follow-Up länger als 30 Tage postoperativ hatten und somit nicht nach der postoperativen Entlassung aus dem Kollektiv ausschieden, lag der Median bei 3 Jahren (Range: 0,25 – 10).

Die Abbildungen 37 – 38 zeigten Kaplan-Meier-Kurven für das Eventfree Survival des gesamten Kollektivs und aufgeteilt nach Alter. Es zeigte sich graphisch kein eindeutiger Unterschied zwischen den Altersgruppen.

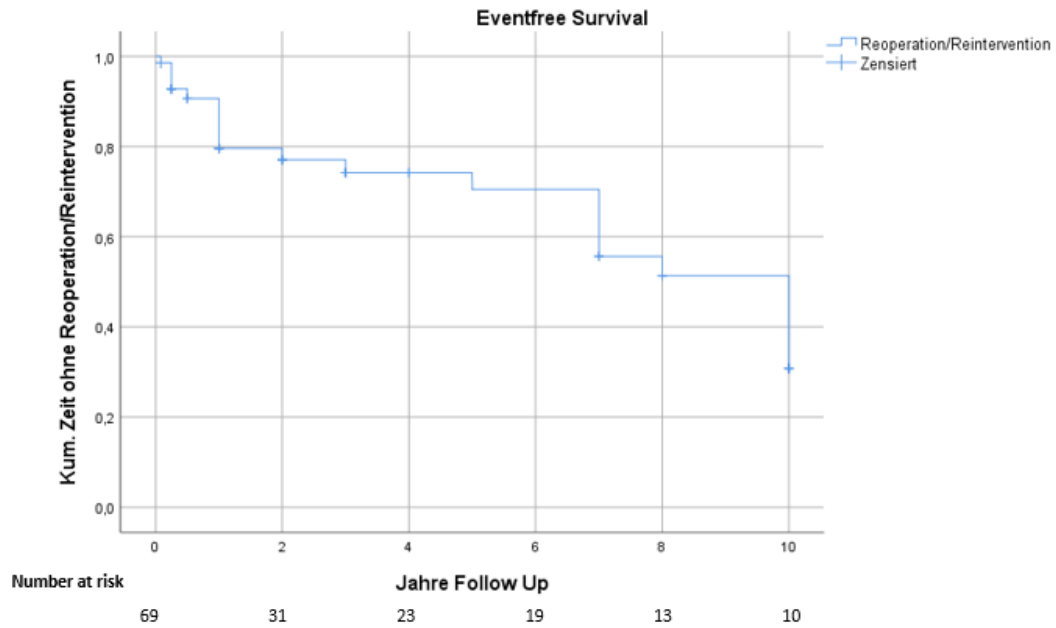


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve Eventfree Survival. Die Kaplan-Meier-Kurve gibt an, wie hoch der Anteil an Patienten mit einem Eventfree Survival zu jedem Zeitpunkt ist. Die Number at risk gibt an, wie viele Patienten zu dem Follow-Up Zeitpunkt noch in der Studie waren.

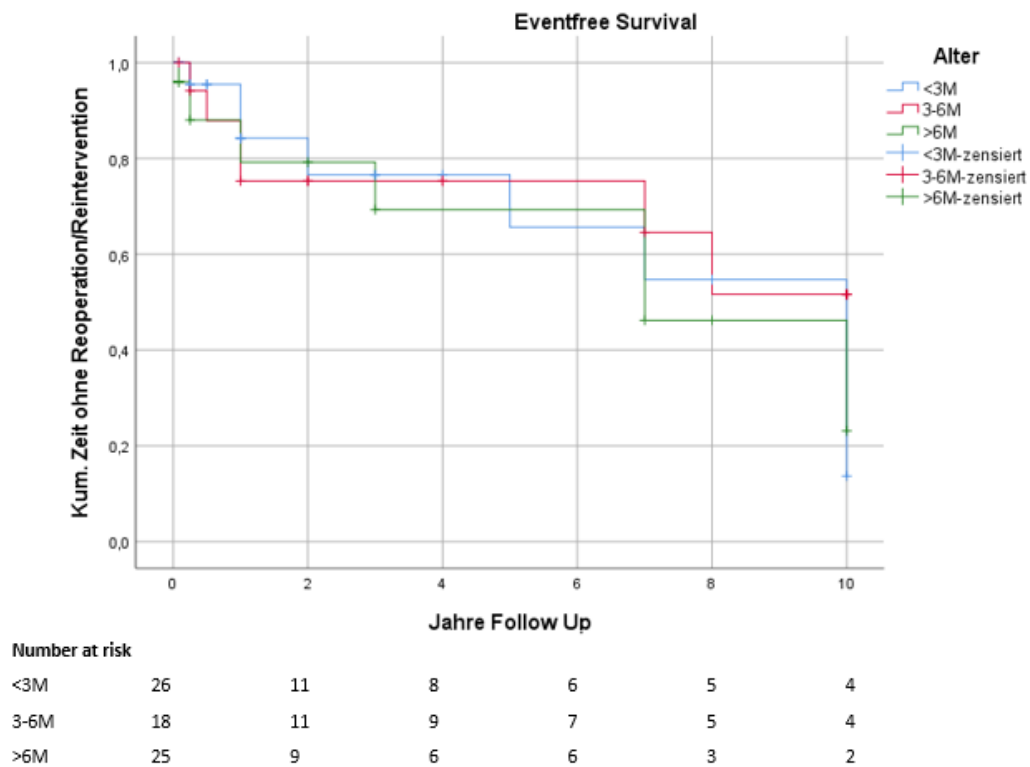


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve Eventfree Survival nach Alter. Die Kaplan-Meier-Kurve gibt an, wie hoch der Anteil an Patienten, aufgeteilt nach Alter, mit einem Eventfree Survival zu jedem Zeitpunkt ist. Die Number at risk gibt an, wie viele Patienten zu dem Follow-Up Zeitpunkt noch in der Studie waren. (M – Monate)

Unter den 69 Patienten gab es einen Todesfall (1,4%). Der Patient war in einem Alter von 6,5 Monaten operiert worden und hatte zuvor einen mBT-Shunt erhalten. Er war ein ehemaliges Frühgeborenes (34+2 SSW) und hatte die zusätzliche Diagnose Pulmonalatresie. Intraoperativ wurde die ECMO belassen. Nach dem Versuch der ECMO-Entwöhnung musste am selben Tag erneut eine ECMO angeschlossen werden. Am 12. Tag postoperativ kam es zu einem thromboembolischen Infarkt der A. cerebri media links. Der Patient verstarb am 13. Tag postoperativ nach Beendigung der ECMO- und Katecholamintherapie. Ein Todesfall nach der frühpostoperativen Phase (30 Tage postoperativ) wurde nicht bekannt.

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Das optimale Timing der Korrekturoperation wird trotz des medizinischen Fortschritts weiterhin kontrovers diskutiert. Zur Beantwortung der Frage nach dem richtigen Zeitpunkt für die Korrekturoperation wurden in dieser Arbeit die Patienten nach ihrem Alter in drei Gruppen (0-3, 3-6, >6 Monate) aufgeteilt und unterschiedliche Aspekte untersucht. Es zeigte sich, dass das Alter einen signifikanten Einfluss auf die Länge des ICU-Aufenthaltes und die Dauer der Intubation hatte. Je jünger der Patient, desto länger waren der ICU-Aufenthalt und die Beatmungszeiten. Hinsichtlich der frühpostoperativen Herzfunktion gab es keine Unterschiede. Im bis zu 10-jährigen Follow-Up nahm bei dem gesamten Kollektiv der Schweregrad der Pulmonalklappeninsuffizienz zu, insbesondere allerdings bei Patienten aus der Gruppe über 6 Monate. Abhängig von der PI nahm auch der Schweregrad der Trikuspidalklappeninsuffizienz zu. Während die rechtsventrikuläre Dilatation ab unmittelbar postoperativ bei einem erheblichen Teil der Patienten vorkam, traten Arrhythmien bei dem gesamten Kollektiv erst mit einer Latenz von 7-10 Jahren auf. Die Krankenhaussterblichkeit lag bei 1,4% (n=1). Die Dauer bis zu einer Klappen-Reoperation war kürzer, je älter die Patienten bei der Korrekturoperation gewesen waren. In dieser Gruppe waren allerdings auch mehr Patienten der Gruppe MZF als in den anderen Gruppen.

4.2. Diskussion der Methodik

Die retrospektive Arbeit schloss 69 Patienten ein, die im festgelegten Zeitraum am Klinikum der Universität München mit der Diagnose TOF operiert und mit einem TAP versorgt wurden. Bis auf wenige Ausnahmen, bei denen Patienten aufgrund ihres zu hohen Alters nicht relevant für die Fragestellungen waren und deswegen ausgeschlossen wurden, wurde das Patientenkollektiv ohne Nachselektion in die Studie aufgenommen. Es diente daher als repräsentativer Querschnitt der operativen Versorgung des Klinikums von Patienten mit TOF, sodass ein Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur möglich war.

Eine Limitation des Studiendesigns ist sicherlich der retrospektive Aspekt. Dieser ist jedoch in der Kinderherzchirurgie nur schwer zu umgehen und internationaler

Standard. Er ist zum einen bedingt durch die niedrige Fallzahl und zum anderen durch eine sehr heterogene Anatomie und Ausprägung des angeborenen Herzfehlers (65).

Darüber hinaus war das Patientenkollektiv zu klein, um eine allgemeingültige Aussage aus den Ergebnissen treffen zu können. In der Literatur fanden sich viele Studien und Metaanalysen mit teilweise weitaus mehr als 1000 Patienten (12, 66-68). Während für die frühpostoperativen Ergebnisse eine gute Aussagekraft bestand, wäre für eine bessere Beurteilung der Herzfunktion im Verlauf ein längeres Follow-Up wünschenswert gewesen.

Letztendlich trug die Arbeit aber nicht nur dazu bei, die operativen Ergebnisse des Klinikums beurteilen und hinterfragen zu können, sondern leistet auch einen Beitrag zu einem Gesamtbild aus zahlreichen Single-Center-Studien.

In weiteren Studien sollte die Herzfunktion in einem längeren Follow-Up Zeitraum untersucht und damit ein fundiertes Bild der Langzeitergebnisse ermöglicht werden.

4.3. Diskussion der Ergebnisse

4.3.1. Patientenkollektiv

Die Gruppierung des Gesamtkollektivs nach dem Alter zum Zeitpunkt der Korrekturoperation wurde gewählt, um eine Beurteilung des Outcomes im Hinblick auf den besten Operationszeitpunkt treffen zu können. Bei der Bildung der Gruppen und der Grenzwerte wurden Grenzwerte aus der Literatur (61) herangezogen. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Gruppen ähnlich viele Patienten umfassten und sie dadurch vergleichbar waren. Auf eine weitere Unterteilung in Patienten unter/über 30 Tage, wie sie in einigen Studien verwendet wurde (69, 70), wurde aus diesen Gründen verzichtet. Wie unter 4.3.4. ausführlich besprochen gab es unterschiedliche Empfehlungen für die verschiedenen Altersgruppen.

In der Literatur gibt es verschiedene Herangehensweisen bei dem Einschluss von Patienten mit einer zusätzlichen Fehlbildung des Herzens (12, 71). Um bewerten zu können, ob ein Unterschied durch eine unterschiedliche Verteilung von Patienten mit zusätzlicher Fehlbildung des Herzens bedingt ist, wurde das

Patientenkollektiv in die Referenzgruppe und die Gruppe mit zusätzlicher Fehlbildung (MZF) unterteilt. In dem Vergleich der Ergebnisse des Gesamtkollektivs mit denen der Referenzgruppe war es möglich, Unterschiede, die durch eine Missverteilung der Patienten mit zusätzlicher Fehlbildung des Herzens bedingt waren, aufzuzeigen. So ließ sich zum Beispiel eine Aussage treffen, ob ein Ergebnis dadurch bedingt war, dass Patienten der Gruppe MZF in dem Gesamtkollektiv mitinbegriffen waren. Dies hatte aber auch zur Folge, dass die Fallzahl für die Referenzgruppe nochmals geringer war als für das Gesamtkollektiv, was für eine zu verallgemeinernde Aussage bedacht werden muss.

4.3.2. Präoperativ

Da die Indikation zur Palliation oder zu einer frühzeitigen Korrekturoperation bei jedem Patienten individuell gestellt wurde, war eine Beurteilung mit dieser Kohortengröße schwierig. Der Anteil an Patienten mit vorheriger **Palliation** am Klinikum der Universität München (n=11; 16%) lag im oberen Bereich der Literatur (n=217; 8,6%)(12) und (n=43; 17%)(60). Im Vergleich zu Zentren, an denen klinisch auffällige Patienten unabhängig vom Alter mit einer Korrekturoperation versorgt wurden, war mit einem Anteil in unserer Arbeit von 16% davon auszugehen, dass Neugeborene bei uns am Klinikum im Zweifelsfall zunächst palliativ versorgt werden. Die Entscheidung, ob ein Kind eine Palliation oder eine Korrekturoperation erhalten sollte, war eine individuelle Abwägung des chirurgischen Teams, in die die Klinik des Patienten und die Expertise des Teams einfließen. Wie in der Einleitung unter 1.6. bereits erwähnt, ist die Studienlage nicht eindeutig, ob bei einem symptomatischen Neugeborenen eine Palliation oder eine frühzeitige Korrekturoperation durchgeführt werden sollte. Aus diesem Grund gibt es kein einheitliches Vorgehen an den verschiedenen Zentren und die Indikationen werden unterschiedlich gestellt (12, 72).

4.3.3. Perioperativ

Perioperativ fanden sich zwischen den Altersgruppen Unterschiede bezüglich der **HLM-, Ischämie- und Reperusionszeit**, die jedoch nicht statistisch signifikant

waren. Es zeigte sich, dass die Gruppe über 6 Monate im Median kürzere OP-Parameter aufwies. Auffällig war zudem der Vergleich zwischen der Referenzgruppe und der Gruppe MZF: Patienten aus der Gruppe MZF hatten im Median kürzere OP-Parameter als Patienten aus der Referenzgruppe.

In der Literatur gab es hierzu unterschiedliche Ergebnisse. Während Arenz et al. keinen Unterschied zwischen Patienten jünger als 1 Monat und Patienten zwischen 2-6 Monate bezüglich der HLM-Zeit fanden (72), zeigte sich bei Mimic et al., dass Patienten über 6 Monate eine längere HLM-Zeit und Ischämie-Zeit hatten (60). Darüber hinaus wurde in vielen Studien eine verlängerte HLM-Zeit als ein Risikofaktor für eine längere postoperative Intubation und für eine höhere Mortalität beschrieben (25, 73).

Um die Ergebnisse einschätzen zu können, half ein Blick auf die Verteilung der Patienten der Gruppe MZF in die Altersgruppen. Elf von 22 Patienten (50%) mit zusätzlicher Fehlbildung des Herzens waren in der Gruppe über 6 Monaten und der Anteil einer vorausgegangenen Palliation war höher. Dagegen waren im Vergleich in der Referenzgruppe 14 von 47 (29,8%) Patienten in der Gruppe über 6 Monate.

Die Ursache für den Unterschied der OP-Parameter ließ sich in dieser Arbeit nicht ermitteln. Es blieb daher unklar, ob ein höheres Alter, eine zusätzliche Fehlbildung des Herzens oder ein dritter unbekannter Faktor für diesen Unterschied verantwortlich war. Es ließ sich aber festhalten, dass in dieser Arbeit Patienten über 6 Monate und Patienten mit zusätzlicher Fehlbildung des Herzens etwas kürzere OP-Parameter hatten und somit geringere Risikofaktoren für eine längere Intubation und eine erhöhte Mortalität aufwiesen.

4.3.4. Frühpostoperativ

Wie in der Einleitung und unter 4.3.1. erwähnt, wird das optimale Timing der Korrekturoperation kontrovers diskutiert und an vielen Zentren unterschiedlich gehandhabt. In diesem Abschnitt wurden die frühpostoperativen Ergebnisse zusammengefasst und im Kontext der Literatur diskutiert.

In unserer Studie zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen bei den Parametern **ICU-Aufenthalt** und **Dauer der Intubation**. Je jünger der Patient zum Zeitpunkt der Korrekturoperation war, desto länger war

der ICU-Aufenthalt und die Dauer der Intubation. Mit einer Regressionsanalyse wurden für den jeweiligen Parameter andere Confounder ausgeschlossen und das Alter als signifikanter Einflussfaktor angenommen.

Ähnliche Ergebnisse erzielten Van Arsdell et al. (Abbildung 39, (74)). Patienten unter 3 Monate hatten den längsten Intensivstationsaufenthalt und die längste Intubationsdauer mit ca. 8 bzw. ca. 6 Tagen, im Alter von 3 bis 11 Monaten waren es nur ca. 3 bzw. 1 Tage. Über 12 Monate alte Patienten hatten ähnliche Werte wie Patienten zwischen 3 und 11 Monaten. Die Tendenz, dass ältere Patienten einen kürzeren ICU-Aufenthalt und eine kürzere Intubationszeit hatten, konnte bei Patienten über 12 Monate nicht mehr bestätigt werden (74).

Auch Arenz et al. kam in der Unterteilung der Patienten in jünger bzw. älter als einen Monat zu dem Schluss, dass die Patienten aus der ersten Gruppe statistisch signifikant länger auf der Intensivstation lagen und länger intubiert waren. Keinen Unterschied gab es bei der Dauer des Krankenhausaufenthaltes und dem Auftreten von postoperativen Komplikationen (72).

Die Ergebnisse von Van Arsdell et al. und Arenz et al. spiegelten unsere Ergebnisse in einer etwas anderen Gruppierung wider. Wenn möglich sollte mit einer Korrekturoperation hinsichtlich des frühpostoperativen Outcome bis zu einem Alter von mindestens 3, besser 6 Monaten abgewartet werden.

Intensive Care and Intubation Time by Age

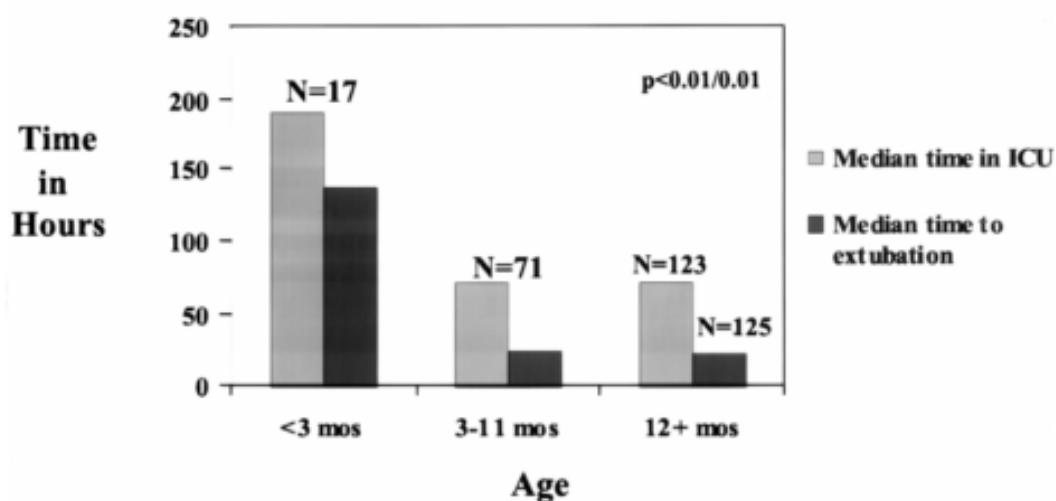


Figure 3. Median time to cessation of mechanical ventilation and discharge from the intensive care unit (ICU) by age.

Abbildung 39: Intensive Care and Intubation Time by Age. Van Arsdell et al. 2000 (74)

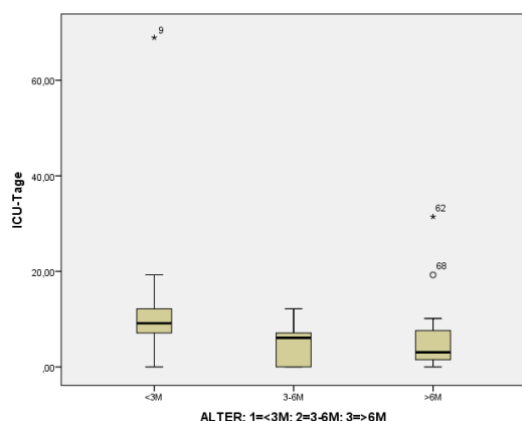


Abbildung 19: Boxplot ICU-Aufenthalt/Alter. Der ICU-Aufenthalt ist aufgeteilt auf das Alter dargestellt. (ICU – Intensivstation; M – Monate)

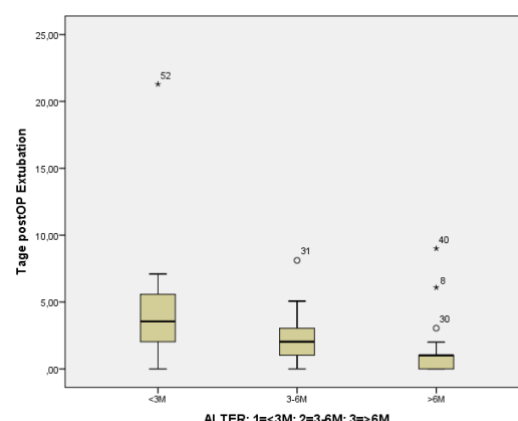


Abbildung 20: Boxplot Intubation /Alter. Die Intubation ist aufgeteilt auf das Alter dargestellt. (M – Monate)

In internationalen Studien wurden noch weitere Parameter auf ihre Auswirkung in der frühpostoperativen Phase untersucht. Beg et al. fanden in einer Fallkontrollstudie Faktoren, die mit einem längeren **Intensivstationsaufenthalt** verbunden waren. Sie untersuchten 98 Patienten und unterteilten sie in zwei Gruppen: ein Intensivstationsaufenthalt von kürzer und länger als 2 Tagen. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied im Alter zwischen den beiden Gruppen. Patienten, die einen längeren ICU-Aufenthalt hatten, hatten vor der

Operation im Median eine geringere Sauerstoffsättigung (80% vs. 85,5%), während der Operation eine längere HLM-Zeit (150min vs. 136min) und sowohl unmittelbar als auch 4 Stunden nach der Operation eine höhere Herzfrequenz, einen höheren Inotropie Score und einen höheren zentralvenösen Druck (ZVD). Daraus leiteten Beg et al. einen $ZVD \geq 10$ mmHg und einen Z-Wert für die altersabhängige Herzfrequenz von ≥ 3 in den ersten vier Stunden Aufenthalt als starke Prädiktoren für einen längeren ICU-Aufenthalt ab (75).

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Brown et al. und Pagowska-Klimek et al. Sie machten als zusätzliche Risikofaktoren ein Alter von jünger als 30 Tagen, einen sekundären Thoraxverschluss und Arrhythmien aus. Auch in diesen beiden Studien wurde die längere HLM-Zeit als Risikofaktor beschrieben (76, 77), welche von Park et al. in einer Studie mit 734 Patienten wiederum als Risikofaktor für ein schlechteres Langzeit-Outcome und eine höhere Mortalität bestimmt wurde (25).

Zum Teil deckten sich die Ergebnisse zum ICU-Aufenthalt mit denen aus unserer Kohorte, zum Teil wurden Parameter nicht in ausreichender Anzahl bei unseren Patienten erhoben. Aufgrund der geringen Kohortengröße konnten teilweise keine Rückschlüsse auf weitere Risikofaktoren gezogen werden oder es wurde nicht der Unterschied, wie er in der Literatur beschrieben ist, festgestellt.

Es bestätigte sich die Annahme, dass eine frühe Korrekturoperation einen längeren ICU-Aufenthalt nach sich zog. Hingegen konnten in unserer Kohorte keine längeren Operationszeiten bei jüngeren Patienten festgestellt werden. Aus den Ergebnissen, dass ein längerer ICU-Aufenthalt mit einer schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit und einem schlechteren Outcome verbunden war (78, 79), ließ sich daher schließen, dass das Neugeborene, wenn medizinisch vertretbar, möglichst nicht in den ersten 30 Lebenstagen einer Korrekturoperation unterzogen werden sollte.

Für eine verlängerte **Dauer der Intubation** wurden ebenfalls Risikofaktoren gefunden. Neben einer längeren HLM-Zeit, wie schon bei einem verlängertem ICU-Aufenthalt, werden angeborene Herzfehler, ein Low Cardiac Output Syndrom und eine positive Flüssigkeitsbilanz als negative Prädiktoren für eine verlängerte Intubation gesehen (73, 80).

4.3.5. Spätpostoperativ

Was sind die unterschiedlichen morphologischen Spätfolgen der Korrekturoperationen?

Wie eingangs beschrieben beinhaltet eine Korrekturoperation mit transanulärem Patch eine Valvulotomie und Inzision des rechten Ventrikels. Dabei wurde eine **Pulmonalinsuffizienz (PI)** als eine „entlastende“ Folge in Kauf genommen. Die PI wurde in den ersten Jahrzehnten der Kinderherzchirurgie nicht als Risikofaktor für eine Reoperation erkannt. Es zeigte sich noch kein Unterschied der Operationsmethoden auf die Reoperationshäufigkeit (23, 24). Fuster et al. untersuchten 1980 das Outcome von 475 Patienten. 4% der Patienten benötigten eine Reoperation im Zeitraum von 12 bis 22 Jahren nach der Korrekturoperation. Die Hauptindikation für eine Reoperation war ein residualer VSD in 74% der Fälle. Ursache dafür war ein Materialfehler des Patches, bevor die Patienten mit einem Teflon-Patch versorgt wurden. Die Reoperationshäufigkeit schien zunächst niedrig, allerdings war die Krankenhaussterblichkeit noch 17% und die Spätmortalität von den aus dem Krankenhaus entlassenen noch 7 % (81).

Wenig später, 1983, untersuchten Bove et al. die Auswirkungen einer PI nach der Korrekturoperation auf die Morphologie des Herzens. Eine Pulmonalinsuffizienz hatte zur Folge, dass das Volumen des rechten Ventrikels im Vergleich zum linken Ventrikel erhöht war und sowohl die rechtsventrikuläre als auch die linksventrikuläre Ejektionsfraktionen statistisch signifikant erniedrigt waren (82). Vergleichbar mit den oben beschriebenen Studien nahm das Auftreten und die Schwere der PI in unserer untersuchten Kohorte vom Zeitpunkt der Entlassung bis 10 Jahre nach der Korrekturoperation zu. Während zum Zeitpunkt der Entlassung ca. 20 % der Patienten eine PI dritten Grades hatten, waren es ab dem dritten Jahr postoperativ ca. 50 % (Abb. 21).

Verglichen mit den Ergebnissen von Arenz et al. ergab sich ein sehr ähnliches Bild. Die Patienten hatten nach einem medianen Follow-Up von 36,4 Monaten zu gleichen Teilen zweit- und drittgradige PI (ca. 35%), jedoch hatten ca. 25% der Patienten keine oder eine erstgradige PI (Abb. 40) (72).

Das Auftreten und die Schwere der PI waren in unserer Studie jedoch niedriger im Vergleich zu Bacha et al., wobei die Daten von Bacha et al. nach einem medianen Follow-Up von ca. 20 Jahren erhoben wurden (Abb. 41) (21).

Die beiden Ergebnisse waren durch das unterschiedlich lange Follow-Up eingeschränkt miteinander vergleichbar, allerdings war die Tendenz zu einer erheblichen PI im postoperativen Verlauf die gleiche.

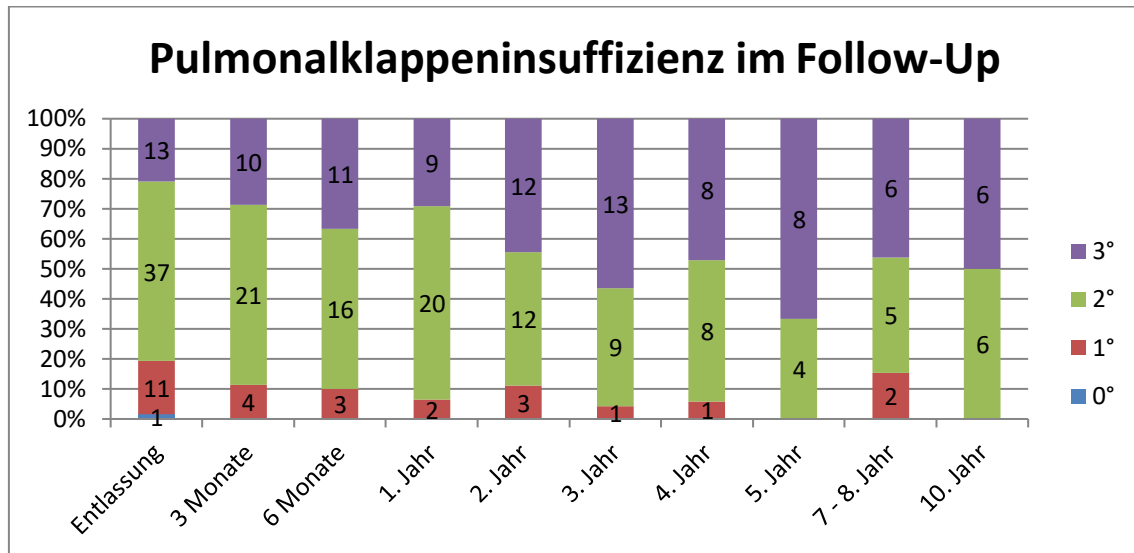


Abbildung 21: relative und absolute Verteilung der Einstufung der Pulmonalklappeninsuffizienz anhand der Graduierung von 0°-3°. Auf der y-Achse ist die relative Häufigkeit und auf der x-Achse der Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung nach der Korrekturoperation.

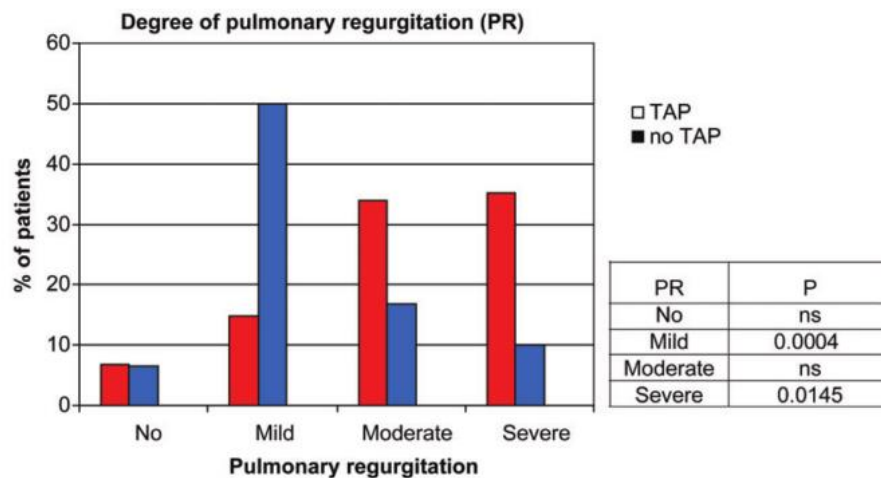


Figure 2: Degree of pulmonary regurgitation at last follow-up.

Abbildung 40: Degree of pulmonary regurgitation. Arenz et al. 2013 (Rot – TAP, Blau – no TAP)

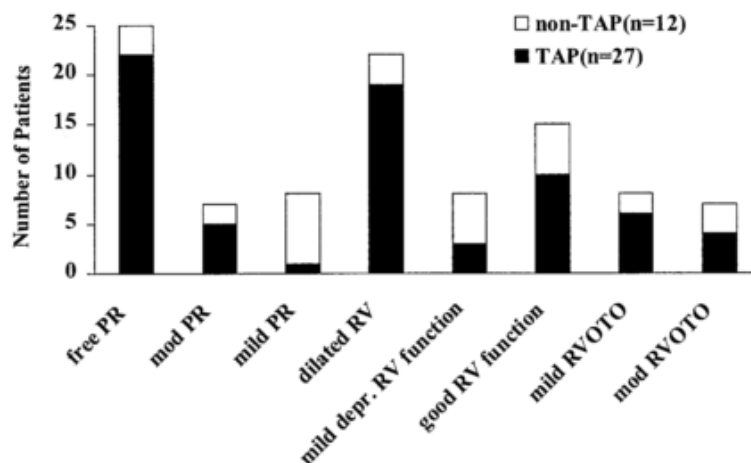


Figure 3. Late echocardiographic findings in patients after early primary repair of TOF. *PR*, Pulmonary regurgitation; *RV*, right ventricle; *RVOTO*, right ventricular outflow tract obstruction.

Abbildung 41: Late echocardiographic findings (...). Bacha et al. 2001 (21)

In der Aufteilung nach dem Alter zum Zeitpunkt der OP zeigte sich ein gegensätzliches Bild zu dem frühpostoperativen Outcome. So fand sich bei Patienten aus der älteren Gruppe nach 10 Jahren ein erhöhtes Auftreten von höhergradigen PI im Vergleich zu Jüngeren. In der Literatur wurden diese Daten meist nur frühpostoperativ angegeben (74). Im Follow-Up wurde die PI häufig im Hinblick auf die Indikation zur einer Klappen-Reoperation betrachtet. (83, 84). Die Klappen-Reoperation wurde weiter unten diskutiert.

Im Gegensatz zu der früheren Meinung, der Grad der PI habe keinen Einfluss auf die Reoperationswahrscheinlichkeit (23, 24), wurde heutzutage eher gegenteilig eine leichte **Pulmonalstenose (PS)** in Kauf genommen, da diese protektiv für eine zusätzliche PI wirkte (65, 85).

Bei den Patienten unserer Kohorte schwankte der Median des Gradienten über dem RVOT um die 20mmHg bis zu einem Anstieg auf 30mmHg im zehnten Jahr des Follow-Up. Als Indikation zu einer Klappen-Operation wurde in der Literatur ein Gradient >30mmHg beschrieben (50). Der Anstieg des Gradienten im gesamten Kollektiv im zehnten Jahr war daher als bedenklich zu sehen. Dies trat besonders in der jüngeren Gruppe auf. Für eine genaue Bewertung wären weitere Studien mit einem längeren Follow-Up interessant und notwendig. Eine Aufgabe der aktuellen Forschung ist es, zu untersuchen, bis zu welchem Grad eine PS akzeptiert wird und wie viel PI in Kauf genommen wird, bis die Indikation für eine Klappen-Operation gestellt wird. (86).

Mit dem Verständnis, eine PI möglichst gering halten zu wollen und eine PS in Kauf zu nehmen, hat sich die operative Herangehensweise in den letzten Jahrzehnten verändert. Es wird versucht, die Inzision in den rechten Ventrikel möglichst klein zu halten. Der Zugang wird transatrial und transpulmonal eröffnet und so der rechte Ventrikel geschont (87-90).

Eine Folge der durch die Korrekturoperation entstandenen PI und damit der rechtsventrikulären Volumenbelastung war ein Rückstau in den rechten Vorhof. Die **Trikuspidalklappe** wird zunehmend insuffizient (40). Die Funktion der Herzklappen des rechten Herzens war aufgrund erhöhter Volumenbelastung unmittelbar postoperativ beeinträchtigt, wobei die der Pulmonalklappe erheblicher war als die der Trikuspidalklappe. Im zeitlichen Verlauf nahm der Ausprägungsgrad der Klappeninsuffizienzen zu. Nach 10 Jahren hatten 91% (10 Pat.) mindestens eine TI 1°. Bei den Klappen des linken Herzens begann die Insuffizienz mit einer Latenz von etwa zwei Jahren und schritt deutlich langsamer voran als im rechten Herzen. Nach zehn Jahren wurde bei der Mehrheit der Patienten keine Funktionsstörung der Klappen des linken Herzens beobachtet, 55,6% (5 Pat.) hatten keine MI und 87,5% (7 Pat.) hatten keine AoI. Eine Einschränkung der Funktion des linken Herzens könnte allerdings im späteren Follow-Up bei einer PI mit RV-Dilatation auftreten (91, 92).

Bei unseren Ergebnissen war eine rechtsventrikuläre Größenzunahme zu beobachten. Der Anteil von Patienten mit einer **rechtsventrikulären Dilatation** schwankte über die gesamte Beobachtungszeit zwischen ca. 55% und 90%. Ein Großteil der Patienten hatte also über die Jahre hinweg einen dilatierten rechten Ventrikel.

Während der postoperative Verlauf mit rechtsventrikulärer Dilatation häufig in der Literatur beschrieben und physiologisch erklärbar war, gab es unterschiedliche Meinungen zu der zeitlichen Veränderung des rechten Ventrikels. Greutmann et al. stellten die Hypothese auf, dass nach einer zeitnahen Dilatation des rechten Ventrikels dieser relativ zur Herzgröße in der weiteren Entwicklung konstant dilatiert blieb. Nach einer unmittelbaren Verschlechterung der Herzphysiologie blieb diese in den folgenden Jahren konstant und verschlechterte sich nicht weiter (55).

Shin et al. untersuchten an 116 Patienten Risikofaktoren für eine schnelle

Dilatation des rechten Ventrikels. Sie zeigten, dass eine PS ein Risikofaktor und eine vorherige Palliation ein günstiger Prognosefaktor waren. Sie kamen zu dem Schluss, dass ein Fortschreiten der rechtsventrikulären Dilatation individuell unterschiedlich war (93).

Unsere Ergebnisse stützten die Daten nicht. Es zeichnete sich das Bild ab, dass eine rechtsventrikuläre Dilatation frühzeitig auftrat, jedoch konnte eine individuelle Verschlechterung anhand der Daten nicht ausgemacht werden. Gerade im Hinblick auf das Stellen der Indikation zur Klappen-Reoperation sind hierfür weitere Daten aus der Echokardiographie und vor allem zur genaueren Beurteilung aus MRTs notwendig.

Das Auftreten von **rechtsventrikulärer Hypertrophie** dagegen nahm nach einem frühpostoperativ hohen Anteil (100%) in unserer Arbeit kontinuierlich auf ca. 0%-30% nach 5-10 Jahren ab.

Der Rückgang der rechtsventrikulären Hypertrophie wurde auch in weiteren Studien beschrieben. In einer Studie aus dem Jahr 1993 zeigten Mitsuno et al., dass eine rechtsventrikuläre Hypertrophie 10 Jahre nach der Korrekturoperation wieder abnehmen konnte, jedoch weiterhin stärker ausgeprägt war als in einer gesunden Vergleichsgruppe (94).

Bove et al. fanden in einem Versuch an Schweinen heraus, dass eine rechtsventrikuläre Hypertrophie den Umbauprozess des Herzens bei chronischer Volumenbelastung abmilderte und damit zu einer besseren Kontraktilität führte als bei Abwesenheit von Hypertrophie. Dies ging jedoch zu Lasten der diastolischen Füllungsphase ging (95).

Eine Folge der rechtsventrikulären Hypertrophie ist der plötzliche Herztod (96, 97). Nollert et al. untersuchten die rechtsventrikuläre Hypertrophie und weitere Risikofaktoren einen plötzlichen Herztod zu erleiden. Sie konnten keinen Unterschied in der Operationsmethode feststellen. Als Risikofaktoren beschrieben sie männliches Geschlecht, keine Palliation vor der Korrekturoperation, und eine höhere (New York Heart Association) NYHA-Einstufung präoperativ. Die Gefahr an einem plötzlichen Herztod zu versterben nahm mit der Zeit zu (98).

In einer weiteren Studie zeigten Nollert et al., dass der plötzliche Herztod die häufigste Todesursache bei Patienten mit einer korrigierten Fallot'schen Tetralogie war (99).

In unserer Kohorte gab es keinen spätpostoperativen **Todesfall**. Im Vergleich zur Literatur konnte hierfür die Kohortengröße oder der auf 10 Jahre beschränkte Beobachtungszeitraum eine Rolle spielen.

Die Zunahme der rechtsventrikulären Größe hat direkten Einfluss auf elektromechanische Interaktionen des Herzens. Das Auftreten von **Arrhythmien**, in dieser Arbeit definiert als das Abweichen vom Sinusrhythmus, stieg mit einer Latenz von 5 Jahren in unserer Kohorte an. Bis 5 Jahre postoperativ war der Anteil relativ gering (5-20%), ab dem 7. Jahr war der Anteil auf 50-55% angestiegen.

Gatzoulis et al. fanden Arrhythmien in zwei Studien als Folgen des vergrößerten rechten Ventrikels. Die Länge des QRS-Komplexes und die Häufigkeit von ventrikulären Tachykardien nahmen zu. Außerdem stellten sie eine höhere Inzidenz des plötzlichen Herztodes fest (96, 100). Weitere Studien bestätigten, dass eine Größenzunahme des rechten Ventrikels direkt mit einer verlängerten QRS-Dauer und somit mit einer linksventrikulären Dysfunktion zusammenhing (64, 101, 102).

Die Inzidenz von Arrhythmien variierte zwischen 10,5% 30 Jahre postoperativ (103) und 54% nach einem medianen Follow-Up von 22 Jahren (104). Verglichen mit unseren Ergebnissen fiel auf, dass sich der Anteil unserer Kohorte am oberen Rand befand. Grund hierfür könnte sein, dass in den Studien nach 30 Jahren Follow-Up diverse Patienten eine Klappen-Reoperation bekamen und somit die Volumenbelastung des Herzens anschließend wieder reduziert war, wohingegen in unserer Studie Patienten ab dem Zeitpunkt einer Klappen-Operation ausschieden.

In einem etwas anderen Versuchsaufbau verglichen Mueller et al. 42 Patienten mit 42 gesunden Probanden. Sie untersuchten das Auftreten und Risikofaktoren für inter- und intraventrikuläre Dyssynchronität im rechten Ventrikel. Bei 52% der Erkrankten trat eine interventrikuläre, bei 38% eine rechts-intraventrikuläre Dyssynchronität auf. In der Regressionsanalyse waren die Hauptrisikofaktoren sowohl für die inter- als auch für die intraventrikuläre Dyssynchronität die rechtsventrikuläre Belastung und eine verlängerte QRS-Dauer (105).

Bei den Ergebnissen unseres Klinikums ließ sich die linksventrikuläre Dysfunktion anhand des gemessenen Parameters **Fractional Shortening (FS)** nicht belegen. Das FS blieb im Median konstant deutlich über der Mindestnorm

von 25%. Dies könnte an der Kohortengröße oder dem Follow-Up Rahmen liegen.

4.3.6. Mortalität

Bei den 69 Patienten kam es zu einem **frühpostoperativen Todesfall** (1,4%), spätpostoperativ waren keine Todesfälle bekannt.

Um beurteilen zu können, wie groß der medizinische Nutzen und Fortschritt war, zeigte Bertranou et al. wie die Überlebenswahrscheinlichkeit ohne eine Korrekturoperation wäre. Hierfür nutzte er zwei verschiedene Quellen. Die erste Studie, auf die er zurückgriff, bezog sich auf die dänische Bevölkerung im Jahr 1949, bei der zuvor keine Korrekturoperationen durchgeführt worden waren. Mit der Annahme, dass in 0,4 von 1000 Neugeborenen ein Kind die Diagnose Fallot Tetralogie hatte, wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit berechnet. Diese wurde mit dem Ergebnis einer zweiten Studie verrechnet, die Autopsien von erkrankten Verstorbenen analysierte. Bertranou et al. kamen auf folgende Überlebenswahrscheinlichkeiten aus 195 Fällen: 75% nach einem Jahr, 60% nach drei Jahren und 30% nach zehn Jahren. Die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten, das kommende Jahr nicht zu überleben, war im ersten Jahr am höchsten und nahm dann kontinuierlich ab. Ab zehn Jahren blieb die Wahrscheinlichkeit konstant bei 6,4% pro Jahr (106).

Wie in der Einleitung erwähnt, gab es in den ersten Jahren der Korrekturoperation noch eine hohe Krankenhaussterblichkeit. Kirklin et al. beschrieben eine Krankenhaussterblichkeit bei einem Patientenkollektiv von 509 Patienten für 1955 von 50%, die über die Jahre stetig abnahm, und 1964 bei 7% lag. Im Follow-Up der Patienten, die zwischen 1960 und 1964 operiert worden waren (Median 33 Monate, Range 11 – 61 Monate, 264 Pat.) gab es keinen Todesfall. Sie befundeten 93% der Patienten mit „exzellenten Ergebnissen“. Über die Jahrzehnte verringerte sich die Krankenhaussterblichkeit weiter (20).

Al Habib et al. beschrieben in einer retrospektiven Studie bei 2534 Patienten (älter als 30 Tage) aus der Datenbank der Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database (STS), die im Zeitraum von 2002-2007 eine Primärkorrektur ohne vorherige Palliation erhielten, eine

Krankenhaussterblichkeit von 1,3%, vergleichbar mit unserer Studie.

In einem weiteren Schritt unterteilten sie die Patienten in mehrere Altersgruppen und zeigten eine erhöhte Krankenhaussterblichkeit bei Neugeborenen (bis zu 30 Tage alt) im Vergleich zu älteren Patienten nach einer Korrekturoperation. Umgekehrt war es bei der Krankenhaussterblichkeit nach einer Palliation. Eine vorherige Palliation eingeschlossen umfasste die Kohorte 3059 Operationen. Die Krankenhaussterblichkeit war bei Neugeborenen jünger als 30 Tage nach einer Palliation 6,2% und damit niedriger als nach einer Korrekturoperation (7,8%). Im Vergleich zu den Altersgruppen 30 Tage – 3 Monate (Palliation: 7,9%, Korrekturoperation: 1,6%), 3 – 6 Monate (Palliation: 12,5%, Korrekturoperation: 0,6%) und älter als 6 Monate (Palliation: 18%, Korrekturoperation: 0,7%), bei denen eine Korrekturoperation gute Ergebnisse lieferte, empfahlen die Autoren bei Neugeborenen mit einer Korrekturoperation abzuwarten und falls klinisch nötig einen palliativen Eingriff durchzuführen. Aus der Analyse waren Patienten mit den zusätzlichen Diagnosen APV, PA, DORV, und AVSD ausgeschlossen, sodass die Kohorte mit der Referenzgruppe vergleichbar war (12). In der Referenzgruppe gab es keinen Todesfall, wobei aber aufgrund der deutlich geringeren Fallzahl die Ergebnisse von Al Habib et al. weder bestätigt noch widerlegt werden konnten.

Die STS setzte sich zusammen aus Zentren aus den USA und Kanada und war die größte Datenbank für Kinderherzchirurgie. Jacobs et al. veröffentlichten 2016 eine Analyse, aus einem Folgezeitraum (2011-2014), mit 99 Zentren mit 4450 Patienten. Sie errechneten eine Krankenhaussterblichkeit im Median von 1% (Range: 0 – 10,5%) (66).

Auch die Spätsterblichkeit hatte sich über die Jahrzehnte deutlich verbessert. Hickey et al. untersuchten das Outcome von 1181 Patienten, die im Zeitraum von 1960 bis 1998 am ‚Hospital for Sick Children‘, Toronto operiert wurden. Insgesamt hatten 85% der Patienten das 18. Lebensjahr und 80% das 30. Lebensjahr erreicht. Mit der reduzierten Krankenhaussterblichkeit ab 1985 lag das 20-Jahres-Überleben in den nachfolgenden Jahren bei 94%. Im Erwachsenenalter hatten die Patienten eine Sterbewahrscheinlichkeit von 0,5% pro Jahr. Hickey et al. kam zu dem Ergebnis, dass die verringerte Spätsterblichkeit nicht auf den operativen Fortschritt zurück zu führen war, sondern aus der erniedrigten Krankenhaussterblichkeit resultierte. Sie prognostizierten bei anhaltenden

Trends ein 40-Jahres-Überleben von etwa 90% der aktuell operierten Patienten. In ihrer Studie gab es keine unterschiedlichen Auswirkungen auf die Spätsterblichkeit in Bezug auf die Wahl der Operationstechnik (54).

Ähnliche 20- und 30-Jahres-Überlebensquoten zeigten auch Nollert et al. in einer Studie mit 658 Patienten. In ihrer Studie berichteten sie von einem 30-Jahres-Überleben von 85%. Sie schlossen allerdings Patienten aus, die innerhalb des ersten Jahres verstarben. Die Mortalitätsrate pro Jahr nahm dabei nach 25 Jahren signifikant zu (0,94%/Jahr im Vergleich zu 0,24%/Jahr). Sie kamen zu dem Schluss, dass die Nachsorge ab 25 Jahren nochmals vertieft werden müsse (99).

Als Risikofaktoren für Tod, Reoperation und Reintervention wurden in verschiedenen Studien der Grad der Pulmonalinsuffizienz, die Größe und Funktion des linken und des rechten Ventrikels, die Zusammensetzung des Myokardgewebes, die Funktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts (RVOT) und eine elektrische Weiterleitungsstörung benannt (12, 56, 67, 96, 107).

4.3.7. Reoperation

Die **Klappen-Reoperation** wurde mit der Absicht durchgeführt, die PI und die dadurch entstandene Dilatation des rechten Ventrikels zu verringern und damit für eine Druck- und Volumenentlastung, Reduktion der Arrhythmien sowie eine Steigerung der körperlichen Belastbarkeit zu sorgen. Als Indikation werden eine kardiomagnetresonanztomographisch bedeutsame Regurgitationsfraktion (>35%) und ein errechnetes enddiastolisches rechtsventrikuläres Volumen von >140ml/m² KOF angegeben (17).

Der Anteil an Patienten, die eine Klappen-Reoperation benötigten, lag bei 25% bei einem maximalen Follow-Up von 10 Jahren und im Median 3 Jahren (exklusiv der Patienten, die nur ein Follow-Up von 30 Tagen hatten).

Leider war das mediane Follow-Up für diese Statistik zu kurz für einen Vergleich mit der Literatur. Die Angaben in der Literatur zur Häufigkeit einer Klappen-Reoperation schwankten zwischen 16,9% bei einem medianen Follow-Up von 4,68 Jahren (1) und 5,9% (108). Bei letzterer wurde allerdings nicht das mediane

Follow-Up angegeben. Positiv an der Studie war, dass sie Daten von 4010 Patienten auswerteten. Die Indikationen für eine Klappen-Reoperation waren in absteigender Häufigkeit: PI (29,0%), PS (31,7%), kombinierte PS und PI (11,2%), ein verbliebener VSD (9,4%), AoI (8,5), Endokarditis (2,7%), TI sowie weitere seltene Indikationen mit Häufigkeiten bis zu 2% (108).

Verglichen mit Hennein et al. war der Anteil der Patienten in unserer Arbeit ohne Reoperation im zeitlichen Verlauf leicht höher. Nach ca. 4 Jahren waren in der Studie von Hennein et al. 69% ohne Reoperation und bei unserem Kollektiv ca. 80% (Abb. 42 und 35) (71). Im Vergleich zu den Ergebnissen von Gerling et al. schnitt unser Kollektiv nach 10 Jahren Follow-Up schlechter ab. Bis 5 Jahre postoperativ ähnelten sich die Werte, danach nahm der Anteil der Patienten ohne Reoperation im Gegensatz zu Gerling et al. weiter ab (Abb. 43 und 35) (1).

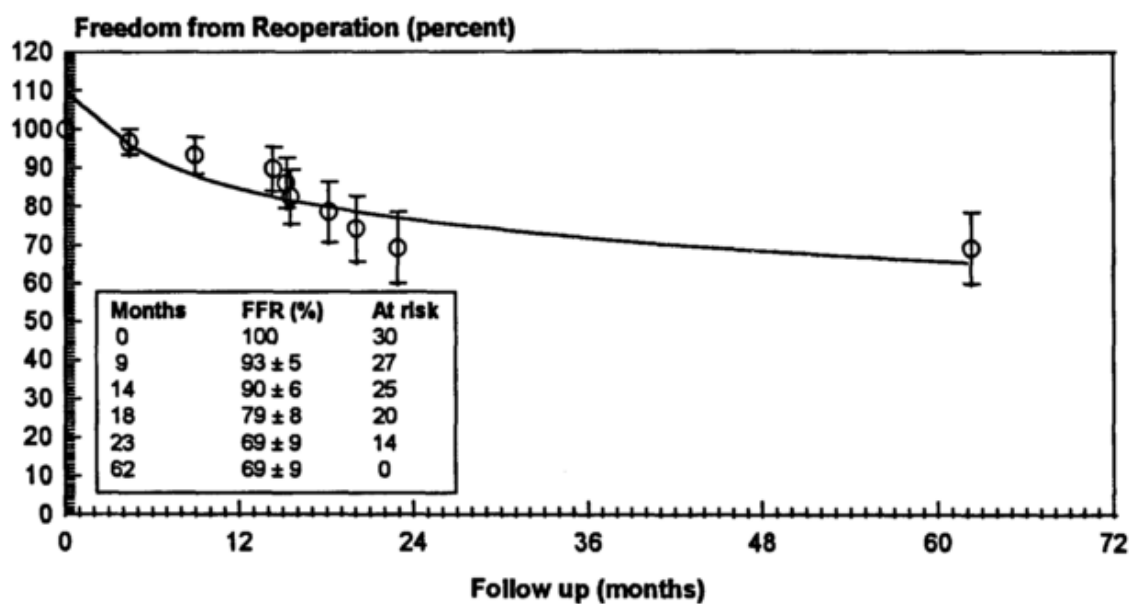


Fig. 3. Freedom from reoperation (FFR) after complete repair of tetralogy of Fallot in neonates.

Abbildung 42: Freedom from reoperation (...). Hennein et al. 1995 (71)

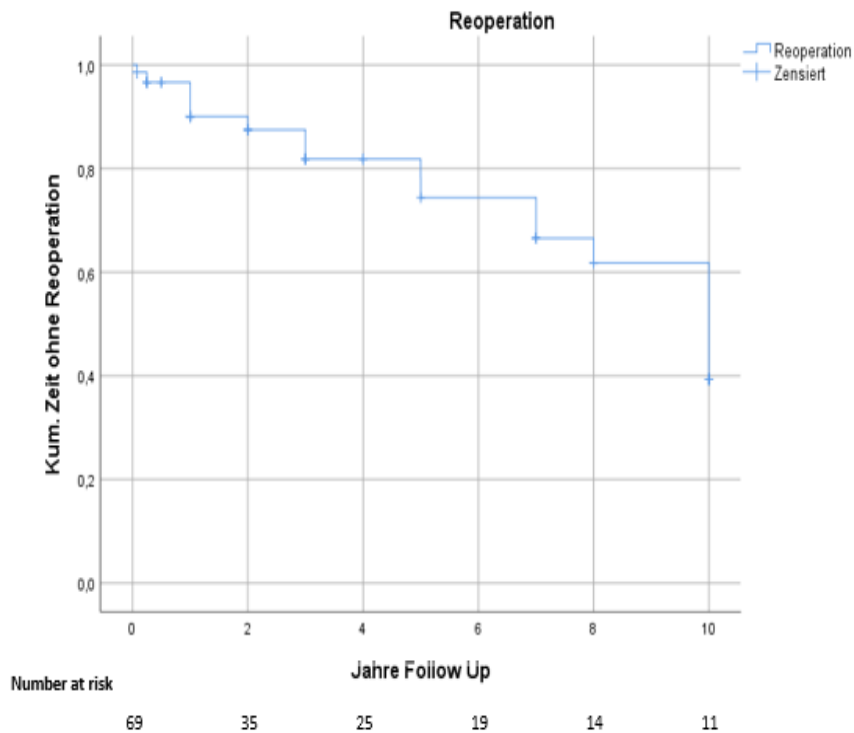


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve Auftreten einer Reoperation. Die Kaplan-Meier-Kurve gibt an, wie hoch der Anteil an Patienten ohne eine Reoperation zu jedem Zeitpunkt ist. Die Number at risk gibt an, wie viele Patienten zu dem Follow-Up Zeitpunkt noch in der Studie waren

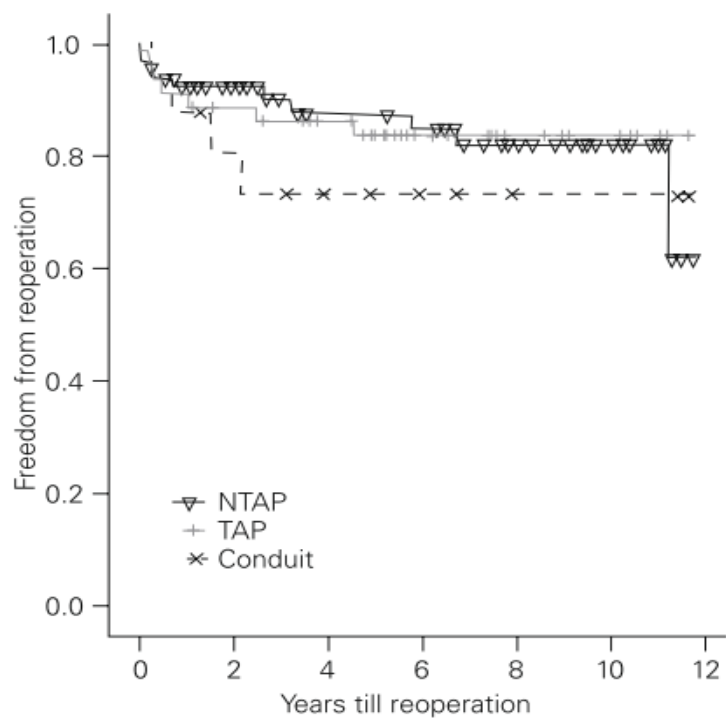


Figure 4. Kaplan-Meier graph showing time of freedom from reoperation after corrective surgery of TOF with and without the use of TAP and conduits.

Abbildung 43: (...) freedom of reoperation (...). Gerling et al. 2009 (1)

Im Hinblick auf das Alter zum Zeitpunkt der Korrekturoperation waren die Klappen-Reoperationsraten unterschiedlich. Es zeigte sich die Tendenz, dass je jünger der Patient bei der Korrekturoperation war, desto häufiger wurde die Indikation zu einer Klappen-Reoperation gestellt.

Dies war ein bisher wenig untersuchter Aspekt in der Literatur. Gerling et al. unterteilte die Patienten nach Alter in jünger und älter als ein Jahr. Sie zeigten eine geringere Klappen-Reoperationsrate bei Patienten über ein Jahr, wie auf Abbildung 44 dargestellt. Jedoch war die Mortalität bei Patienten jünger als ein Jahr geringer, sodass eine Operation in diesem Zeitraum empfohlen wurde (1).

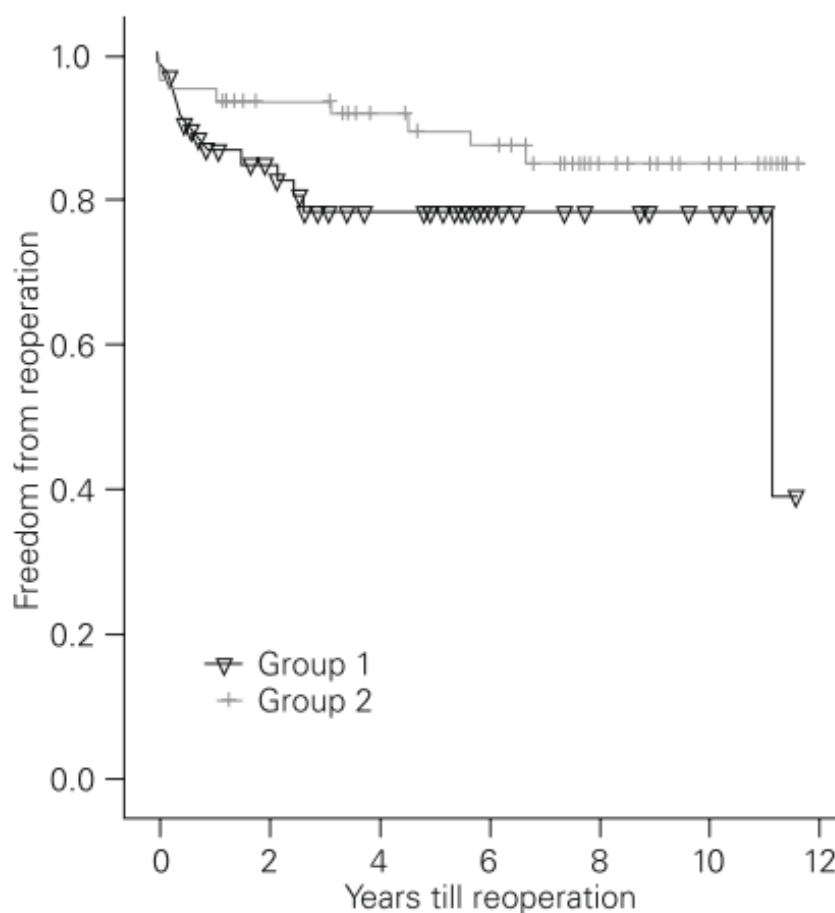


Figure 2. Kaplan-Meier graph showing time of freedom from reoperation after corrective surgery of TOF in children < 1 year (group 1) and > 1 year (group 2) at the time of surgery.

Abbildung 44: (...) freedom from reoperation (...) <1 year and >1 year (...). Gerling et al. 2009

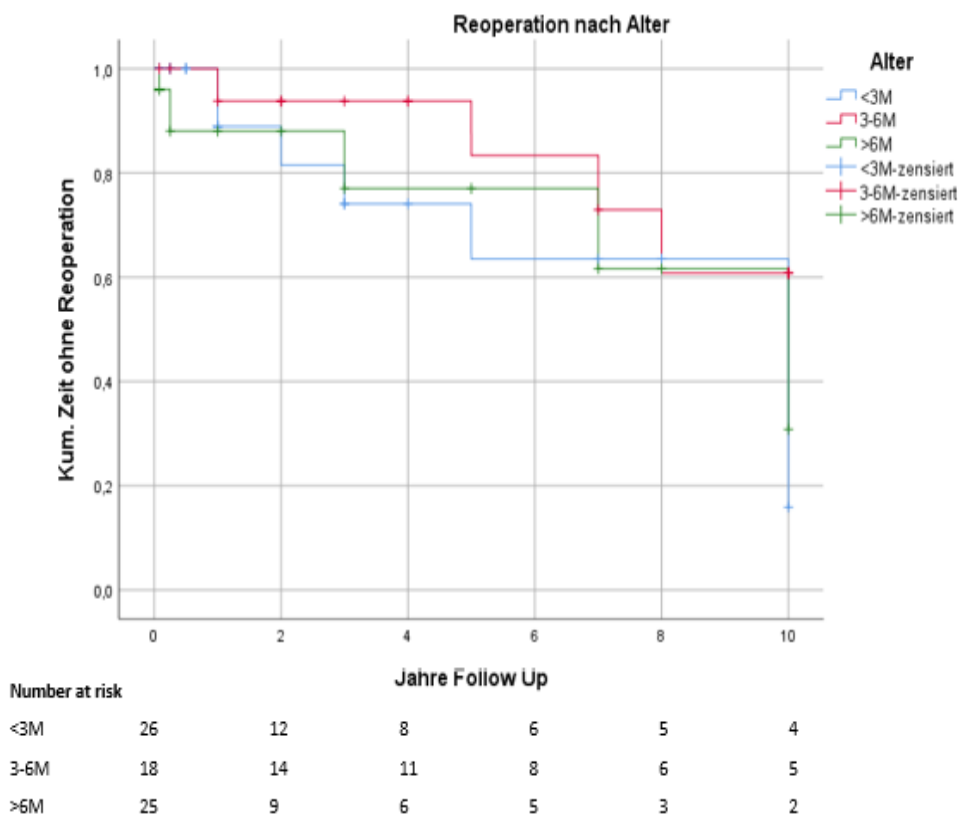


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve der Reoperationen nach Alter. Die Kaplan-Meier-Kurve gibt an, wie hoch der Anteil an Patienten, aufgeteilt nach Alter, ohne eine Reoperation zu jedem Zeitpunkt ist. Die Number at risk gibt an, wie viele Patienten zu dem Follow-Up Zeitpunkt noch in der Studie waren. (M – Monate)

Die mediane Dauer bis zu einer Klappen-Reoperation betrug in unserem Kollektiv 5 Jahre (Range 0,08 - 10 Jahre). Dieser Wert war nur eingeschränkt mit der Literatur vergleichbar. Das von Discigil et al. untersuchte Kollektiv von 42 Patienten mit einer Reoperation hatte eine mediane Dauer bis zur Reoperation von 10,8 Jahren (Range: 1,6 Monate – 33 Jahre) (109). Der längere Zeitraum bis zur Klappen-Reoperation könnte aber auch durch die größere Range zustande gekommen sein und war somit nicht direkt vergleichbar.

Hinsichtlich der genaueren Beurteilung von Indikation, Funktionsverbesserung des Herzens und des Outcome des Patienten im Zusammenhang mit einer Klappen-Reoperation wäre es interessant, weitere Daten über einen längeren Zeitraum unseres Kollektivs zu sammeln und auszuwerten. Soweit innerhalb des Studienrahmens beurteilbar, ist eine Operation hinsichtlich der Klappenreoperation erst in den Altersgruppen 3-6 und über 6 Monaten zu raten.

4.4. Ausblick in die Zukunft

Eine Korrekturoperation mit transanulärem Patch behebt den angeborenen Herzfehler und ermöglicht den noch sehr jungen Patienten eine normale Entwicklung und ein annähernd normales Wachstum des Herzens. Die Lebenserwartung verbessert sich ebenfalls erheblich (66, 106).

Die Operation hat allerdings auch noch weitere Auswirkungen auf das Leben des Patienten und ist erst der Anfang einer lebenslangen Behandlung bzw. Betreuung. So ist es wichtig, an einer regelmäßigen Nachsorge teilzunehmen. Diese je nach Situation des Patienten möglichst jährliche ärztliche Untersuchung lässt mögliche Veränderungen und Dysfunktionen des Herzens frühzeitig erkennen. Durch die Untersuchung kann auch eine Aussage getroffen werden, wie sehr sich ein Patient sportlich betätigen kann. Bei guter Herzmorphologie kann der Patient auch Leistungssport betreiben ohne große Risiken einzugehen (110). Ein weiterer Punkt im Verlauf ist eine bevorstehende Schwangerschaft. Während nicht-operierten Patienten von einer Schwangerschaft abgeraten wird, ist es bei korrigiertem Herzfehler und guter Herzfunktion heutzutage kein Problem, schwanger zu werden und ein Kind zur Welt zu bringen. Auch in diesem Fall ist eine enge Nachsorge unabdingbar (111).

Die einschneidendste Auswirkung der Korrekturoperation liegt in der Technik dieser Operation: Die Pulmonalklappe wird früher oder später insuffizient und es ist ein erneuter Eingriff nötig, der, wie jeder Eingriff in der Medizin, weitere Risiken mit sich bringt. Der Pulmonalklappenersatz kann unterschieden werden in interventionell-kardiologische und offen-chirurgische Eingriffe. Die interventionelle Kardiologie hat in diesem Zusammenhang in den letzten 15 Jahren stark an Einfluss gewonnen. Der Pulmonalklappenersatz erfolgt über einen venösen Zugang, meist in der Leiste, über den ein Katheter bis auf Höhe der Pulmonalklappe vorgeschoben wird. Nach Druckmessungen und einer Angiographie wird der Pulmonalklappenannulus, falls nötig, zunächst mit einer Ballondilatation erweitert. Anschließend folgen ein Pre-Stenting und die Entfaltung des eigentlichen Stents, in dem die neue Klappe vernäht ist. Für diesen Eingriff kommen derzeit zwei Modelle auf dem Markt in Frage: die Melody-Klappe der Firma Medtronic und die Sapien-Klappe der Firma Edwards. Leider gibt es zu dieser Methode noch keine Langzeitdaten, da die ersten Behandlungen noch nicht lange zurückreichen. Die Daten der ersten 7 Jahre Follow-Up zeigten

allerdings ein gutes Outcome (112, 113). Falls ein erneuter Klappenersatz nötig werden sollte, ist dies auch mit einer weiteren Katheterintervention möglich. Die Alternative des offen-chirurgischen Klappenersatzes bleibt auch bei einer Reoperation bestehen.

Offen-chirurgisch gibt es wiederum zwei Möglichkeiten. Eine mechanische Herzklappe wird nur in den seltensten Fällen verwendet, häufiger dagegen wird eine bovine Herzklappenplastik eingenäht. Diese Methode zeigt mit einem 5-Jahresüberleben von 92% und einer Reinterventionsrate von 4% nach 10 Jahren gute Ergebnisse (114).

Auch nach einem Pulmonalklappenersatz ist eine enge Nachbetreuung weiterhin nötig. Der rechte Ventrikel hat 7-10 Jahre nach dem Klappenersatz wieder etwa die gleiche Grösse wie präoperativ, jedoch sind der Druck und das Volumen bei 69% der Patienten geringer (115). Diese Dynamik veranschaulicht den Stellenwert der Nachbetreuung.

Die sich stetig verbessernden Ergebnisse der Behandlung von angeborenen Herzfehlern stellen eine Herausforderung an die weiterbehandelnden Kardiologen und Hausärzte dar. Deutlich mehr Patienten machen eine normale Entwicklung durch und erreichen das Erwachsenenalter. Die Lebenserwartung nähert sich immer weiter der normalen Lebenserwartung an. Gleichzeitig gibt es zu der Nachbetreuung erwachsener Patienten noch nicht viele Langzeitdaten. Es ist daher wichtig, genügend Zeit und Aufmerksamkeit für eine gute Betreuung aufzuwenden.

Neben weiteren Langzeitoutcomes wird sich in Studien der kommenden Jahre zeigen müssen, wie das perfekte Timing der Korrekturoperation und der Reoperation sowie die richtige Nachbetreuung aussieht. Auch eine große internationale prospektiv angelegte Studie, wie von Hussain et al. vorgeschlagen, würde einen umfassenden Beitrag leisten (116).

5. Zusammenfassung

Der richtige Zeitpunkt für eine Korrekturoperation der Fallot'schen Tetralogie wird seit Jahrzehnten kontrovers diskutiert (57). Der Fortschritt der Technik macht es möglich, den häufigsten zyanotischen Herzfehler schon in den ersten Lebenstagen zu operieren (72). Dagegen sprechen sich andere Studien für ein Abwarten bis zum 6. Lebensmonat aus (12, 44). Die aktuelle Leitlinie der DGPK empfiehlt eine elektive Korrekturoperation zwischen dem 4. und 12. Lebensmonat (27). Daraus ergibt sich die Fragestellung dieser Arbeit: Ist das Alter für ein besseres Outcome verantwortlich und gibt es noch weitere beeinflussende Parameter?

Die Arbeit umfasst 69 Patienten, die zwischen 2002 und 2013 eine Korrekturoperation mit transanulärem Patch am Klinikum der Universität München, Großhadern erhielten. Über einen Beobachtungszeitraum von max. 10 Jahren (Abschluss der Datenerhebung 08/17) wurden die Daten retrospektiv ausgewertet mit dem Fokus auf die Echokardiographie. Fehlende Daten wurden von niedergelassenen Kollegen nachgefordert.

In der statistischen Auswertung wurden die Patienten (medianes Alter 4,5 Monate; Range: 5 Tage – 42 Monate) in drei Altersgruppen aufgeteilt: Korrekturoperation unter drei Monate, zwischen drei bis sechs Monate und über sechs Monate (12, 61). Während sich perioperativ zwar ein Unterschied zwischen den drei Gruppen zeigte - ältere Patienten hatten kürzere HLM- und Ischämie-Zeiten, die jedoch im Mann-Whitney-U Test statistisch nicht signifikant waren - unterschieden sich die frühpostoperativen Parameter Intensiv-Aufenthalt und Intubationsdauer signifikant. Je älter die Patientengruppe, desto kürzer waren der Intensiv-Aufenthalt (<3M: 9,1d, 3-6M: 6,1d, >6M: 3,0d; $p=0,011$, Kruskal-Wallis-Test) und die Intubationsdauer (<3M: 3,5d, 3-6M: 2,0d, >6M: 1,0d; $p=0,0003$, Kruskal-Wallis-Test). Für diese Parameter wurde anschließend eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Daraus ergaben sich keine Confounder und das Alter konnte als Einflussfaktor auf den Intensiv-Aufenthalt und die Intubationsdauer bestätigt werden. Spätpostoperativ zeigte sich eine Zunahme der Pulmonalinsuffizienz. Diese war stärker ausgeprägt, je älter die Patientengruppe war. Zusätzlich zeigte sich eine Zunahme der Trikuspidalinsuffizienz im gesamten Follow-Up, eine Zunahme der RV-Dilatation nach dem ersten Jahr und ein vermehrtes Auftreten von Arrhythmien mit einer

Latenzzeit von 7-10 Jahren postoperativ. Zwischen den Altersgruppen gab es spätpostoperativ zwar die Tendenz, dass jüngere Patienten eher eine Reoperation benötigten, dies war allerdings nicht statistisch signifikant.

Zur besseren Beurteilung des spätpostoperativen Outcomes bedarf es weiterer Studien. Hier wäre eine Studie des gleichen Patientenkollektivs mit längerem Beobachtungszeitraum interessant.

Glossar

Abbildung 1:	Morphologie der Fallot'schen Tetralogie
Abbildung 2:	Korrekturoperation mit transanulärem Patch
Tabelle 1:	erhobene Daten
Abbildung 3:	Graph Verteilung Gewicht/Alter
Tabelle 2:	Kreuztabelle Geschlecht/Alter
Abbildung 4:	Kreisdiagramm absolute und relative Häufigkeiten Diagnose
Tabelle 3:	Kreuztabelle Diagnose/Alter
Tabelle 4:	Kreuztabelle zusätzliche Fehlbildung des Herzens/Alter
Abbildung 5:	Balkendiagramm zusätzliche Fehlbildung des Herzens aufgeteilt nach Alter
Abbildung 6:	Boxplot Alter/zusätzliche Fehlbildung des Herzens
Abbildung 7:	Boxplot Alter/Palliation
Tabelle 5:	Kreuztabelle Alter/Hypoxisch bei Aufnahme
Tabelle 6:	Kreuztabelle Alter/Hypoxisch in Anamnese
Tabelle 7:	Kreuztabelle zusätzliche Fehlbildung des Herzens/Hypoxisch bei Aufnahme
Abbildung 8:	Balkendiagramm Alter/Hypoxisch bei Aufnahme
Abbildung 9:	Balkendiagramm Alter/Hypoxische Anfälle in Anamnese
Tabelle 8:	Deskriptive Statistik präoperativ
Tabelle 9:	Kruskal-Wallis-Test: Z-Wert prä-OP/Alter
Abbildung 10:	Boxplot Z-Wert prä-OP/Alter
Abbildung 11:	Boxplot Z-Wert prä-OP/Palliation
Abbildung 12:	Z-Wert prä-OP/zusätzlicher Herzfehler
Tabelle 10:	Mann-Whitney-U: Z-Wert prä-OP/ zusätzlicher Herzfehler
Tabelle 11:	Deskriptive Statistik intraoperativ – Gesamt/Aufteilung nach Alter
Abbildung 13:	Boxplot HLM-Zeit/Alter
Abbildung 14:	Boxplot Ischämie-Zeit/Alter
Abbildung 15:	Boxplot Reperusionszeit/Alter
Tabelle 12:	Deskriptive Statistik intraoperativ Referenzgruppe/zusätzlicher Herzfehler
Tabelle 13:	Mann-Whitney-U Test: HLM-Zeit, Ischämiezeit, Reperusionszeit

Abbildung 16:	Boxplot HLM-Zeit/zusätzliche Fehlbildung des Herzens
Abbildung 17:	Boxplot Ischämie-Zeit/ zusätzliche Fehlbildung des Herzens
Abbildung 18:	Boxplot Reperfusionszeit/ zusätzliche Fehlbildung des Herzens
Tabelle 14:	Deskriptive Statistik Häufigkeiten frühpostoperativer Komplikationen
Tabelle 15:	Deskriptive Statistik ICU- Aufenthalt und Dauer der Intubation
Abbildung 19:	Boxplot ICU-Aufenthalt/Alter
Abbildung 20:	Boxplot Dauer Intubation/Alter
Tabelle 16:	Kruskal-Wallis-Test: ICU- Aufenthalt und Dauer der Intubation
Tabelle 17:	Aufgenommene Variablen Regressionsanalyse Modell 1 und 2
Tabelle 18:	Regressionsanalyse Modell 1: abhängige Variable: ICU Aufenthalt
Tabelle 19:	Modellzusammenfassung: Modell 1
Tabelle 20:	Regressionsanalyse Modell 2: abhängige Variable: Dauer der Intubation
Tabelle 21:	Modellzusammenfassung: Modell 2
Tabelle 22:	Deskriptive Statistik Laborwerte Niere
Tabelle 23:	Deskriptive Statistik Laborwerte Leber
Tabelle 24:	Deskriptive Statistik Follow-Up Zeit (mit 30d)
Tabelle 25:	Deskriptive Statistik Follow-Up Zeit (ohne 30d)
Abbildung 21:	Pulmonalklappeninsuffizienz im Follow-Up
Abbildung 22:	Pulmonalklappeninsuffizienz - Referenzgruppe
Abbildung 23:	Pulmonalklappeninsuffizienz - < 3 Monate
Abbildung 24:	Pulmonalklappeninsuffizienz - 3-6 Monate
Abbildung 25:	Pulmonalklappeninsuffizienz - > 6 Monate
Abbildung 26:	Gradient über RVOT im Follow-Up
Abbildung 27:	Trikuspidalinsuffizienz
Abbildung 28:	Mitralinsuffizienz
Abbildung 29:	Aortenklappeninsuffizienz
Tabelle 26:	Deskriptive Statistik Fractional Shortening im Follow-Up
Abbildung 30:	Rechtsventrikuläre Dilatation

Abbildung 31:	Rechtsventrikuläre Hypertrophie.
Abbildung 32:	Sinusrhythmus
Abbildung 33:	Kaplan-Meier-Kurve Zeitpunkt des Auftretens einer Arrhythmie
Abbildung 34:	Kaplan-Meier-Kurve Auftreten einer Arrhythmie nach Alter
Tabelle 27:	Kreuztabelle Reoperation/Alter
Tabelle 28:	Kruskal-Wallis-Test Reoperation/Alter
Abbildung 35:	Kaplan-Meier-Kurve Reoperationen über die Zeit.
Abbildung 36:	Kaplan-Meier-Kurve der Reoperationen über die Zeit nach Alter
Tabelle 29:	Mann-Whitney-U: Dauer bis Reoperation/Alter
Abbildung 37:	Kaplan-Meier-Kurve Eventfree Survival
Abbildung 38:	Kaplan-Meier-Kurve Eventfree Survival nach Alter
Abbildung 39:	Intensive Care and Intubation Time by Age. Van Arsdel et al. 2000
Abbildung 40:	Degree of pulmonary regurgitation. Arenz et al. 2013
Abbildung 41:	Late echocardiographic findings (...). Bacha et al. 2001
Abbildung 42:	Freedom from reoperation (...). Hennein et al. 1995
Abbildung 43:	(...) freedom of reoperation (...). Gerling et al. 2009
Abbildung 44:	(...) freedom from reoperation (...) <1 year and >1 year (...). Gerling et al. 2009

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Hagl als Direktor der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik am Klinikum der Universität München für die Möglichkeit danken, meine Promotion in seiner Abteilung durchzuführen. Zudem möchte ich mich für Unterstützung von Herrn Prof. Dr. Hagl als Doktorvater danken.

Ein besonderer Dank gilt Frau Dr. Rosenthal, die mich als Doktorarbeitsbetreuerin über die Zeit der Promotionsarbeit mit ihrer wissenschaftlichen Kompetenz, Geduld und Motivation unterstützt, gefordert und gefördert hat.

Herrn Prof. Dr. Dalla-Pozza danke ich für die Unterstützung als Doktorarbeitsbetreuer sowie zusammen mit Herrn Prof. Dr. Haas für die wertvolle Unterstützung in den Doktorandenseminaren.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Zentralarchivs bedanken, die mir bei Fragen zur Datenerhebung jederzeit zur Seite standen. Ebenso möchte ich mich bei Frau Rottmann des IBE bedanken, die maßgeblichen Anteil am Gelingen der statistischen Auswertung hatte.

Zuletzt danke ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mir das Studium ermöglichten und mir mit der nötigen Ruhe, aber auch kitzelnden Motivation über alle Phasen der Arbeit hinter mir standen und stets hilfsbereit waren.

Anhang

Anschreiben weiterbehandelnde Ärzte

Dr. med. Lale Hakami · Klinikum der Universität
München
Herzchirurgische Klinik und Poliklinik ·
Marchioninistraße 15 · 81377 München

Dr. med. Lale Hakami
Herzchirurgische Klinik und Poliklinik
Telefon +49 (0)89 4400 - 76459
Telefax +49 (0)89 4400 - 78873
Lale.Hakami @med.uni-muenchen.de

<http://www.klinikum.uni-muenchen.de>
<http://hch.klinikum.uni-muenchen.de>

Postanschrift:
Marchioninstr. 15
D-81377 München

Ihr Zeichen:

Unser Zeichen: Ih / München,

Betreff: Anforderung des letzten Arztbriefes

Sehr
sehr

geehrte
geehrter

Frau
Herr

Kollegin,
Kollege,

im Rahmen einer retrospektiven Studie zum Thema Herzrhythmusstörungen und rechtsventrikulärer Funktion bei Kindern nach Korrektur der Fallot'schen Tetralogie am Klinikum Großhadern fehlen leider noch einige Verlaufsdaten. Wir würden uns gerne nach dem Wohle des Kindes erkundigen und wären Ihnen sehr dankbar, wenn Sie uns den letzten Arztbrief (mit den letzten echokardiographischen Befunden und EKG-Befunden) des Patienten... zusenden würden.

Vielen Dank für den Aufwand

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

Dr. med. Lale Hakami

Oberärztin der Abteilung für Kinderherzchirurgie

Fachärztin für Herzchirurgie **Zertifikat „Chirurgie angeborenen Herzfehler“**

Herzchirurgische Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität München –
Großhadern

Marchioninstr. 15

D-81377 München

Tel.: 89/4400-76459

Fax: 089/4400-78898

lale.hakami@med.uni-muenchen.de

<http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Herzchirurgische-Klinik-und-Poliklinik>

Literaturverzeichnis

1. Gerling C, Rukosujew A, Kehl HG, Tjan TD, Hoffmeier A, Vogt J, et al. Do the age of patients with tetralogy of fallot at the time of surgery and the applied surgical technique influence the reoperation rate? a single-center experience. *Herz*. 2009;34(2):155-60.
2. Steno N. Embryo monstro affinis Parisiis dissectus. *Acta Hafeniensia*. 1673;1:300-303.
3. Acierno LJ. Etienne-Louis Fallot: is it his tetralogy? *Clin Cardiol*. 1999;22(4):321-2.
4. Fallot E. Contribution a l'anatomie pathologique de la maladie bleue (cyanose cardiaque). *Marseille Med*. 1888;25(77).
5. Neill CA, Clark EB. Tetralogy of Fallot. The first 300 years. *Tex Heart Inst J*. 1994;21(4):272-9.
6. Van Praagh R. Etienne-Louis Arthur Fallot and his tetralogy: a new translation of Fallot's summary and a modern reassessment of this anomaly. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1989;3(5):381-6.
7. Richardson D. A history of the morbus caeruleus. *Bull Hist Med*. 1962;36:193-219.
8. Taussig HB. Diagnosis of the Tetralogy of Fallot and Medical Aspects of the Surgical Treatment. *Bull N Y Acad Med*. 1947;23(12):705-18.
9. Campbell M, Deuchar D. Results of the Blalock-Taussig operation in 200 cases of morbus caeruleus. *Br Med J*. 1953;1(4806):349-58.
10. Baker C, Brock RC, et al. Morbus coeruleus; a study of 50 cases after the Blalock-Taussig operation. *Br Heart J*. 1949;11(2):170-98.
11. Kanter KR, Kogon BE, Kirshbom PM, Carlock PR. Symptomatic neonatal tetralogy of Fallot: repair or shunt? *Ann Thorac Surg*. 2010;89(3):858-63.
12. Al Habib HF, Jacobs JP, Mavroudis C, Tchervenkov CI, O'Brien SM, Mohammadi S, et al. Contemporary patterns of management of tetralogy of Fallot: data from the Society of Thoracic Surgeons Database. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(3):813-9; discussion 9-20.
13. Sellors TH. Surgery of pulmonary stenosis; a case in which the pulmonary valve was successfully divided. *Lancet*. 1948;1(6513):988.
14. Brock RC. The surgery of pulmonary stenosis. *Br Med J*. 1949;2(4624):399-406.
15. Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, Read RC, Aust JB, Dewall RA, et al. Direct vision intracardiac surgical correction of the tetralogy of Fallot, pentalogy of Fallot, and pulmonary atresia defects; report of first ten cases. *Ann Surg*. 1955;142(3):418-42.
16. Gott VL. C. Walton Lillehei and total correction of tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg*. 1990;49(2):328-32.
17. Ziemer G HA. *Herzchirurgie*. 3. ed: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010.
18. Ellis FH, Jr., Kirklin JW, Clagett OT. Tetralogy of Fallot. *Surg Clin North Am*. 1955;Mayo Clinic No.:1013-21.
19. Zenker R, Heberer G. [Heart operations with the aid of a heart-lung machine]. *Langenbecks Arch Klin Chir Ver Dtsch Z Chir*. 1959;292:359-71.
20. Kirklin JW, Wallace RB, McGoon DC, DuShane JW. Early and late results after intracardiac repair of Tetralogy of Fallot. 5-Year review of 337 patients. *Ann Surg*. 1965;162(4):578-89.
21. Bacha EA, Scheule AM, Zurakowski D, Erickson LC, Hung J, Lang P, et al. Long-term results after early primary repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122(1):154-61.
22. Puga FJ, DuShane JW, McGoon DC. Treatment of tetralogy of Fallot in children less than 4 years of age. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1972;64(2):247-53.
23. Barratt-Boyes BG, Neutze JM. Primary repair of tetralogy of Fallot in infancy

- using profound hypothermia with circulatory arrest and limited cardiopulmonary bypass: a comparison with conventional two stage management. *Ann Surg*. 1973;178(4):406-11.
24. Castaneda AR, Freed MD, Williams RG, Norwood WI. Repair of tetralogy of Fallot in infancy. Early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1977;74(3):372-81.
 25. Park CS, Lee JR, Lim HG, Kim WH, Kim YJ. The long-term result of total repair for tetralogy of Fallot. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;38(3):311-7.
 26. Sarris GE. Questions remaining about the surgical correction of tetralogy of Fallot. *Hellenic J Cardiol*. 2005;46(4):263-7.
 27. Weil J BH, Sachweh JS. S2k Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Fallot'sche Tetralogie im Kindes- und Jugendalter. 2011.
 28. Lindinger A, Schwedler G, Hense HW. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr*. 2010;222(5):321-6.
 29. Villafane J, Feinstein JA, Jenkins KJ, Vincent RN, Walsh EP, Dubin AM, et al. Hot topics in tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(23):2155-66.
 30. Burn J, Brennan P, Little J, Holloway S, Coffey R, Somerville J, et al. Recurrence risks in offspring of adults with major heart defects: results from first cohort of British collaborative study. *Lancet*. 1998;351(9099):311-6.
 31. Freeman SB, Bean LH, Allen EG, Tinker SW, Locke AE, Druschel C, et al. Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: a report from the National Down Syndrome Project. *Genet Med*. 2008;10(3):173-80.
 32. Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics*. 2003;112(1 Pt 1):101-7.
 33. Karl TR, Stocker C. Tetralogy of Fallot and Its Variants. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(8 Suppl 1):S330-6.
 34. Lev M, Eckner FA. The Pathologic Anatomy of Tetralogy of Fallot and Its Variations. *Dis Chest*. 1964;45:251-61.
 35. Shinebourne EA, Babu-Narayan SV, Carvalho JS. Tetralogy of Fallot: from fetus to adult. *Heart*. 2006;92(9):1353-9.
 36. Dabizzi RP, Teodori G, Barletta GA, Caprioli G, Baldrighi G, Baldrighi V. Associated coronary and cardiac anomalies in the tetralogy of Fallot. An angiographic study. *Eur Heart J*. 1990;11(8):692-704.
 37. Poon LC, Huggon IC, Zidere V, Allan LD. Tetralogy of Fallot in the fetus in the current era. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(6):625-7.
 38. Dabizzi RP, Caprioli G, Aiazzi L, Castelli C, Baldrighi G, Parenzan L, et al. Distribution and anomalies of coronary arteries in tetralogy of fallot. *Circulation*. 1980;61(1):95-102.
 39. Deeg KH. Echocardiographic differential diagnosis of the cyanotic newborn. *Ultraschall Med*. 2015;36(2):104-18; quiz 19-20.
 40. Bedair R, Iriart X. EDUCATIONAL SERIES IN CONGENITAL HEART DISEASE: Tetralogy of Fallot: diagnosis to long-term follow-up. *Echo Res Pract*. 2019;6(1):R9-R23.
 41. Valsangiacomo Buechel ER, Grosse-Wortmann L, Fratz S, Eichhorn J, Sarikouch S, Greil GF, et al. Indications for cardiovascular magnetic resonance in children with congenital and acquired heart disease: an expert consensus paper of the Imaging Working Group of the AEPC and the Cardiovascular Magnetic Resonance Section of the EACVI. *Cardiol Young*. 2015;25(5):819-38.
 42. Groh MA, Meliones JN, Bove EL, Kirklin JW, Blackstone EH, Lupinetti FM, et al. Repair of tetralogy of Fallot in infancy. Effect of pulmonary artery size on outcome. *Circulation*. 1991;84(5 Suppl):III206-12.

43. Nakata S, Imai Y, Takanashi Y, Kurosawa H, Tezuka K, Nakazawa M, et al. A new method for the quantitative standardization of cross-sectional areas of the pulmonary arteries in congenital heart diseases with decreased pulmonary blood flow. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984;88(4):610-9.
44. Karl TR. Tetralogy of Fallot: Current surgical perspective. *Ann Pediatr Cardiol.* 2008;1(2):93-100.
45. Cumming GR. Propranolol in tetralogy of Fallot. *Circulation.* 1970;41(1):13-5.
46. Ponce FE, Williams LC, Webb HM, Riopel DA, Hohn AR. Propranolol palliation of tetralogy of Fallot: experience with long-term drug treatment in pediatric patients. *Pediatrics.* 1973;52(1):100-8.
47. Garson A, Jr., Gillette PC, McNamara DG. Propranolol: the preferred palliation for tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol.* 1981;47(5):1098-104.
48. Sluysmans T, Neven B, Rubay J, Lintermans J, Ovaert C, Mucumbitsi J, et al. Early balloon dilatation of the pulmonary valve in infants with tetralogy of Fallot. Risks and benefits. *Circulation.* 1995;91(5):1506-11.
49. Wilder TJ, Van Arsdel GS, Benson L, Pham-Hung E, Gritti M, Page A, et al. Young infants with severe tetralogy of Fallot: Early primary surgery versus transcatheter palliation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017.
50. Awori MN, Leong W, Artrip JH, O'Donnell C. Tetralogy of Fallot repair: optimal z-score use for transannular patch insertion. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43(3):483-6.
51. Pontailier M, Bernard C, Gaudin R, Moreau de Bellaing A, Mostefa Kara M, Haydar A, et al. Tetralogy of Fallot and abnormal coronary artery: use of a prosthetic conduit is outdated. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;56(1):94-100.
52. Wang ES, Fan XS, Xiang L, Li SJ, Zhang H. Surgical outcome after complete repair of tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve: comparison between bovine jugular vein-valved conduit and monocusp-valve patch. *World J Pediatr.* 2018;14(5):510-9.
53. Ylitalo P, Nieminen H, Pitkanen OM, Jokinen E, Sairanen H. Need of transannular patch in tetralogy of Fallot surgery carries a higher risk of reoperation but has no impact on late survival: results of Fallot repair in Finland. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;48(1):91-7.
54. Hickey EJ, Veldtman G, Bradley TJ, Gengsakul A, Manlhiot C, Williams WG, et al. Late risk of outcomes for adults with repaired tetralogy of Fallot from an inception cohort spanning four decades. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35(1):156-64; discussion 64.
55. Greutmann M. Tetralogy of Fallot, pulmonary valve replacement, and right ventricular volumes: are we chasing the right target? *Eur Heart J.* 2016;37(10):836-9.
56. d'Udekem Y, Ovaert C, Grandjean F, Gerin V, Cailteux M, Shango-Lody P, et al. Tetralogy of Fallot: transannular and right ventricular patching equally affect late functional status. *Circulation.* 2000;102(19 Suppl 3):Iii116-22.
57. Mizuno A, Niwa K. The problems related with primary repair for tetralogy of Fallot, especially about transannular patch repair. *Transl Pediatr.* 2017;6(1):8-10.
58. Dyar D. parameterz.blogspot.de/ Internet [30.09.2017]. Available from: <http://parameterz.blogspot.com/2008/09/z-scores-of-cardiac-structures.html>.
59. Benjamin DJ. Redefine statistical significance. *Nature Human Behaviour* 2017.
60. Mimic B, Brown KL, Oswal N, Simmonds J, Hsia TY, Tsang VT, et al. Neither age at repair nor previous palliation affects outcome in tetralogy of Fallot repair. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45(1):92-8; discussion 9.
61. Fraser CD, Bacha EA, Comas J, Sano S, Sarris GE, Tsang VT. Tetralogy of Fallot. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;27(2):189-204.
62. Hakami L, Hagl C, Haas N, Lehner A, Ulrich S, Dalla Pozza R, et al. Impact of age on early postoperative outcome in infants after primary repair of tetralogy of Fallot

with transannular patch - "Single Center Experience". 26th ASCVTS Annual meeting May 24-27, 2018 Moscow, Russia.

63. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.

64. Tzemos N, Harris L, Carasso S, Subira LD, Greutmann M, Provost Y, et al. Adverse left ventricular mechanics in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol*. 2009;103(3):420-5.

65. Bacha E. A functional pulmonary valve after tetralogy of Fallot repair: A fool's errand? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(3):1161-2.

66. Jacobs JP, Mayer JE, Jr., Mavroudis C, O'Brien SM, Austin EH, 3rd, Pasquali SK, et al. The Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database: 2016 Update on Outcomes and Quality. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(3):850-62.

67. Sarris GE, Comas JV, Tobota Z, Maruszewski B. Results of reparative surgery for tetralogy of Fallot: data from the European Association for Cardio-Thoracic Surgery Congenital Database. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42(5):766-74; discussion 74.

68. Jacobs JP, O'Brien SM, Pasquali SK, Jacobs ML, Lacour-Gayet FG, Tchervenkov CI, et al. Variation in outcomes for benchmark operations: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(6):2184-91; discussion 91-2.

69. Woldu KL, Arya B, Bacha EA, Williams IA. Impact of neonatal versus nonneonatal total repair of tetralogy of fallot on growth in the first year of life. *Ann Thorac Surg*. 2014;98(4):1399-404.

70. Kolecz J, Pizarro C. Neonatal repair of tetralogy of Fallot results in improved pulmonary artery development without increased need for reintervention. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;28(3):394-9.

71. Hennein HA, Mosca RS, Urcelay G, Crowley DC, Bove EL. Intermediate results after complete repair of tetralogy of Fallot in neonates. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109(2):332-42, 44; discussion 42-3.

72. Arenz C, Laumeier A, Lutter S, Blaschczok HC, Sinzobahamvya N, Haun C, et al. Is there any need for a shunt in the treatment of tetralogy of Fallot with one source of pulmonary blood flow? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44(4):648-54.

73. Szekely A, Sapi E, Kiraly L, Szatmari A, Dinya E. Intraoperative and postoperative risk factors for prolonged mechanical ventilation after pediatric cardiac surgery. *Paediatr Anaesth*. 2006;16(11):1166-75.

74. Van Arsdell GS, Maharaj GS, Tom J, Rao VK, Coles JG, Freedom RM, et al. What is the optimal age for repair of tetralogy of Fallot? *Circulation*. 2000;102(19 Suppl 3):III123-9.

75. Beg KA, Haq A, Amanullah M, Laique SN, Sadqani S, Aslam N, et al. Distinctive Hemodynamics in the Immediate Postoperative Period of Patients with a Longer Cardiac Intensive Care Stay Post-Tetralogy of Fallot Repair. *Congenit Heart Dis*. 2015;10(4):346-53.

76. Brown KL, Ridout DA, Goldman AP, Hoskote A, Penny DJ. Risk factors for long intensive care unit stay after cardiopulmonary bypass in children. *Crit Care Med*. 2003;31(1):28-33.

77. Pagowska-Klimek I, Pychynska-Pokorska M, Krajewski W, Moll JJ. Predictors of long intensive care unit stay following cardiac surgery in children. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(1):179-84.

78. Marcin JP, Slonim AD, Pollack MM, Ruttimann UE. Long-stay patients in the

- pediatric intensive care unit. *Crit Care Med.* 2001;29(3):652-7.
79. Knaus WA, Wagner DP, Zimmerman JE, Draper EA. Variations in mortality and length of stay in intensive care units. *Ann Intern Med.* 1993;118(10):753-61.
 80. Shi S, Zhao Z, Liu X, Shu Q, Tan L, Lin R, et al. Perioperative risk factors for prolonged mechanical ventilation following cardiac surgery in neonates and young infants. *Chest.* 2008;134(4):768-74.
 81. Fuster V, McGoon DC, Kennedy MA, Ritter DG, Kirklin JW. Long-term evaluation (12 to 22 years) of open heart surgery for tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol.* 1980;46(4):635-42.
 82. Bove EL, Byrum CJ, Thomas FD, Kavey RE, Sondheimer HM, Blackman MS, et al. The influence of pulmonary insufficiency on ventricular function following repair of tetralogy of Fallot. Evaluation using radionuclide ventriculography. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;85(5):691-6.
 83. Bouzas B, Kilner PJ, Gatzoulis MA. Pulmonary regurgitation: not a benign lesion. *Eur Heart J.* 2005;26(5):433-9.
 84. Hauser M, Eicken A, Kuehn A, Hess J, Fratz S, Ewert P, et al. Managing the right ventricular outflow tract for pulmonary regurgitation after tetralogy of Fallot repair. *Heart Asia.* 2013;5(1):106-11.
 85. Gatzoulis MA, Clark AL, Cullen S, Newman CGH, Redington AN. Right Ventricular Diastolic Function 15 to 35 Years After Repair of Tetralogy of Fallot. Restrictive Physiology Predicts Superior Exercise Performance. 1995;91(6):1775-81.
 86. Bacha E. Valve-Sparing or Valve Reconstruction Options in Tetralogy of Fallot Surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2017;20:79-83.
 87. Bove T, Francois K, Van De Kerckhove K, Panzer J, De Groote K, De Wolf D, et al. Assessment of a right-ventricular infundibulum-sparing approach in transatrial-transpulmonary repair of tetralogy of Fallot. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(1):126-33.
 88. Stellin G, Milanesi O, Rubino M, Michielon G, Bianco R, Moreolo GS, et al. Repair of tetralogy of Fallot in the first six months of life: transatrial versus transventricular approach. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(6 Suppl):S588-91.
 89. Karl TR, Sano S, Pornviliwan S, Mee RB. Tetralogy of Fallot: favorable outcome of nonneonatal transatrial, transpulmonary repair. *Ann Thorac Surg.* 1992;54(5):903-7.
 90. Arafat AA, Elatafy EE, Elshedoudy S, Zalat M, Abdallah N, Elmahrouk A. Surgical strategies protecting against right ventricular dilatation following tetralogy of Fallot repair. *J Cardiothorac Surg.* 2018;13(1):14.
 91. Menting ME, van den Bosch AE, McGhie JS, Eindhoven JA, Cuypers JA, Witsenburg M, et al. Assessment of ventricular function in adults with repaired Tetralogy of Fallot using myocardial deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(12):1347-57.
 92. Dluzniewska N, Podolec P, Miszalski-Jamka T, Krupinski M, Banys P, Urbanczyk M, et al. Effect of ventricular function and volumes on exercise capacity in adults with repaired Tetralogy of Fallot. *Indian Heart J.* 2018;70(1):87-92.
 93. Shin YR, Jung JW, Kim NK, Choi JY, Kim YJ, Shin HJ, et al. Factors associated with progression of right ventricular enlargement and dysfunction after repair of tetralogy of Fallot based on serial cardiac magnetic resonance imaging. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50(3):464-9.
 94. Mitsuno M, Nakano S, Shimazaki Y, Taniguchi K, Kawamoto T, Kobayashi J, et al. Fate of right ventricular hypertrophy in tetralogy of Fallot after corrective surgery. *Am J Cardiol.* 1993;72(9):694-8.
 95. Bove T, Vandekerckhove K, Bouchez S, Wouters P, Somers P, Van Nooten G. Role of myocardial hypertrophy on acute and chronic right ventricular performance in

- relation to chronic volume overload in a porcine model: relevance for the surgical management of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(6):1956-65.
96. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, et al. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet.* 2000;356(9234):975-81.
 97. Gillette PC, Yeoman MA, Mullins CE, McNamara DG. Sudden death after repair of tetralogy of Fallot. Electrocardiographic and electrophysiologic abnormalities. *Circulation.* 1977;56(4 Pt 1):566-71.
 98. Nollert GD, Dabritz SH, Schmoeckel M, Vicol C, Reichart B. Risk factors for sudden death after repair of tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(6):1901-5.
 99. Nollert G, Fischlein T, Bouterwek S, Bohmer C, Klinner W, Reichart B. Long-term survival in patients with repair of tetralogy of Fallot: 36-year follow-up of 490 survivors of the first year after surgical repair. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(5):1374-83.
 100. Gatzoulis MA, Till JA, Somerville J, Redington AN. Mechanoelectrical interaction in tetralogy of Fallot. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death. *Circulation.* 1995;92(2):231-7.
 101. Redington AN. Determinants and assessment of pulmonary regurgitation in tetralogy of Fallot: practice and pitfalls. *Cardiol Clin.* 2006;24(4):631-9, vii.
 102. Yim D, Hui W, Larios G, Dragulescu A, Grosse-Wortmann L, Bijmens B, et al. Quantification of Right Ventricular Electromechanical Dyssynchrony in Relation to Right Ventricular Function and Clinical Outcomes in Children with Repaired Tetralogy of Fallot. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31(7):822-30.
 103. Nakazawa M, Shinohara T, Sasaki A, Echigo S, Kado H, Niwa K, et al. Arrhythmias late after repair of tetralogy of fallot: a Japanese Multicenter Study. *Circ J.* 2004;68(2):126-30.
 104. Arya S, Kovach J, Singh H, Karpawich PP. Arrhythmias and sudden death among older children and young adults following tetralogy of Fallot repair in the current era: are previously reported risk factors still applicable? *Congenit Heart Dis.* 2014;9(5):407-14.
 105. Mueller M, Rentzsch A, Hoetzer K, Raedle-Hurst T, Boettler P, Stiller B, et al. Assessment of interventricular and right-intraventricular dyssynchrony in patients with surgically repaired tetralogy of Fallot by two-dimensional speckle tracking. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(9):786-92.
 106. Bertranou EG, Blackstone EH, Hazelrig JB, Turner ME, Kirklin JW. Life expectancy without surgery in tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol.* 1978;42(3):458-66.
 107. Lindberg HL, Saatvedt K, Seem E, Hoel T, Birkeland S. Single-center 50 years' experience with surgical management of tetralogy of Fallot. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40(3):538-42.
 108. Mizuno A, Niwa K, Matsuo K, Kawada M, Miyazaki A, Mori Y, et al. Survey of reoperation indications in tetralogy of fallot in Japan. *Circ J.* 2013;77(12):2942-7.
 109. Discigil B, Dearani JA, Puga FJ, Schaff HV, Hagler DJ, Warnes CA, et al. Late pulmonary valve replacement after repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121(2):344-51.
 110. Van Hare GF, Ackerman MJ, Evangelista JK, Kovacs RJ, Myerburg RJ, Shafer KM, et al. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 4: Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(21):2372-84.
 111. Veldtman GR, Connolly HM, Grogan M, Ammash NM, Warnes CA. Outcomes of pregnancy in women with tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(1):174-80.
 112. Cheatham JP, Hellenbrand WE, Zahn EM, Jones TK, Berman DP, Vincent JA, et

- al. Clinical and hemodynamic outcomes up to 7 years after transcatheter pulmonary valve replacement in the US melody valve investigational device exemption trial. *Circulation*. 2015;131(22):1960-70.
113. Lurz P, Coats L, Khambadkone S, Nordmeyer J, Boudjemline Y, Schievano S, et al. Percutaneous pulmonary valve implantation: impact of evolving technology and learning curve on clinical outcome. *Circulation*. 2008;117(15):1964-72.
114. Apitz C, Webb GD, Redington AN. Tetralogy of Fallot. *Lancet*. 2009;374(9699):1462-71.
115. Hallbergson A, Gauvreau K, Powell AJ, Geva T. Right ventricular remodeling after pulmonary valve replacement: early gains, late losses. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(2):660-6.
116. Hussain S, Al-Radi O, Yun TJ, Hua Z, Rahmat B, Rao S, et al. Survey of multinational surgical management practices in tetralogy of Fallot. *Cardiol Young*. 2019;29(1):67-70.

Eidesstattliche Versicherung

Hiermit erkläre ich, Simon Schnizer, an Eides Statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Einfluss des Alters zum Zeitpunkt der Korrekturoperation
mit transanulärem Patch bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie
auf die früh- und spätoperative Herzfunktion.**

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.

München, den 08.08.2021

Simon Schnizer