

Die Norwood-I-Modifikation beim hypoplastischen Linksherz:
Ein Vergleich zwischen Blalock-Taussig Shunt und
Right-Ventricle to Pulmonary-Artery Conduit

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Dejan Vlajnic
aus Leskovac / Jugoslawien
2010

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Johannes Breuer
2. Gutachter: Prof. Dr. Claus Preusse

Tag der Mündlichen Prüfung: 08.11.2010

Aus der Abteilung für Kinderkardiologie der Universitätskinderklinik Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. Johannes Breuer

meiner Frau Kerstin
unseren geliebten Kindern Joshua, Rebecca und Marie

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis.....	7
1 Einleitung.....	8
1.1 Das Hypoplastische Linksherzsyndrom und operative Verfahren	8
1.2 RV-PA Conduit versus mBT Shunt	16
2 Methoden	18
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv.....	18
2.2 Operationsverfahren	18
2.3 Postoperatives Management	20
2.4 Diagnostische Herzkatheteruntersuchung.....	20
2.5 Nachbetreuung.....	23
2.6 Dateneingabe und Statistische Auswertung	24
3 Ergebnisse.....	27
3.1 Patientendaten und Risikoprofil.....	27
3.1.1 Patientenkollektiv.....	27
3.1.2 Risikoprofil.....	29
3.2 Norwood-I-Operation.....	32
3.3 Mortalität	32
3.4 Postoperativer Verlauf	34
3.4.1 Hämodynamik innerhalb der ersten 48 Stunden	34
3.4.2 Weiterer Verlauf.....	39
3.5 Herzkatheteruntersuchung	39
3.5.1 Diagnostische Herzkatheteruntersuchung vor Glenn-Operation.....	39
3.5.2 Diagnostische Herzkatheteruntersuchung vor Fontan-Modifikation	41
3.5.3 Interventionelle Therapie	42
3.6 Nachkontrollen	43

3.6.1	Hämodynamische Verlaufsparemeter.....	43
3.6.2	Apparative Diagnostik	44
3.6.3	Auxologie	47
4	Diskussion	50
4.1	Mortalität	50
4.2	Hämodynamik	55
4.3	Pulmonalarterien.....	60
4.4	Ventrikulotomie.....	62
4.5	Auxologie und Entwicklung	64
5	Zusammenfassung	66
6	Literaturverzeichnis	68
7	Danksagung.....	75

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Nicht aufgeführt werden international gebräuchliche Einheiten wie die SI-Einheiten und die von diesen Einheiten abgeleiteten Maßeinheiten und Potenzen.

EKG	Elektrokardiogramm
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
IVCD	Intraventricular conduction delay (intraventrikuläre Leitungsverzögerung)
mBT Shunt	Modifizierter Blalock-Taussig Shunt
Qp:Qs	Verhältnis von Lungen- zu Systemdurchblutung
RV-PA Conduit	Right-Ventricle to Pulmonary-Artery Conduit
SD	Standardabweichung
SDS	Standard-Deviation-Scores
SSW	Schwangerschaftswoche
VCI	Vena cava inferior
VCS	Vena cava superior
PaCO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck

1 EINLEITUNG

1.1 DAS HYPOPLASTISCHE LINKSHERZSYNDROM UND OPERATIVE VERFAHREN

Das Hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) weist eine Häufigkeit von 7% bis 9% aller im Säuglingsalter entdeckten angeborenen Herzfehler auf und zählt zu den schwersten kardialen Malformationen. Vor den Möglichkeiten der operativen Behandlung war es verantwortlich für 25 % der kardial bedingten Todesfälle im Neugeborenenalter (Norwood, 1991).

Die Bezeichnung HLHS beschreibt eine heterogene Gruppe von angeborenen Herzfehlern, denen gemeinsam eine schwere Unterentwicklung des linksseitigen Herz-Aorta-Komplexes ist. Diese resultiert meistens aus einer Aortenklappenstenose oder -atresie bzw. einer Mitralklappenstenose oder -atresie und führt zu einer Hypoplasie oder Fehlen des linken Ventrikels und Hypoplasie der Aorta und des Aortenbogens (Tchervenkov et al., 2000).

Die Malformation führt unbehandelt immer innerhalb der ersten Lebenstage bis -wochen zum Tod durch Herz-Kreislaufversagen – spätestens wenn durch Spontanverschluss des Ductus arteriosus Botalli die Systemperfusion unterbrochen wird.

In den frühen 80er Jahren des letzten Jahrhunderts beschrieben mehrere Autoren verschiedene chirurgische Versuche einer Palliation (Doty et al., 1980, Levitsky et al., 1980 Behrendt et al., 1981). Es war jedoch William Norwood aus Philadelphia, der erstmals über eine Serie von Patienten mit einer Letalität von 50% bei der Palliation berichten konnte (Norwood et al., 1981). Bis Mitte der neunziger Jahre war die operative Palliation mit einer hohen Komplikationsrate und entsprechend hoher Mortalität behaftet, so dass in Deutschland in der Regel davon abgeraten wurde. In den vergangenen Jahren hat die kardiologische Versorgung komplexer Herzvitien jedoch enorme Fortschritte gemacht, und sowohl die palliative Chirurgie als auch die Herztransplantation stellen heute Optionen für Neugeborene mit HLHS dar. Auf die Herztransplantation (Bailey, 2004) sowie Hybrid-Verfahren (Bacha et al., 2006) soll in dieser Arbeit nicht eingegangen werden.

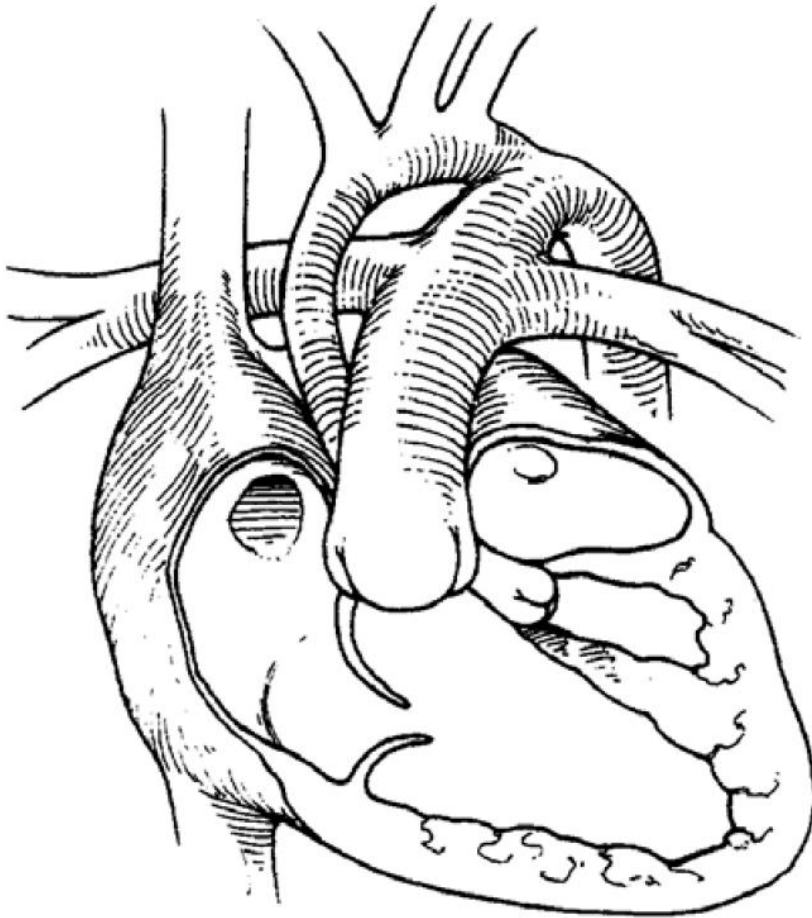


Abbildung 1 - Anatomische Darstellung eines hypoplastischen Linksherzsyndroms. Man erkennt den sehr kleinen linken Ventrikel und die schmale Aorta ascendens. Die Systemperfusion erfolgt hauptsächlich über den Ductus arteriosus.

Bei den meisten Kindern mit HLHS wird in Deutschland die operative Palliation nach „Norwood“ durchgeführt. Diese erfolgt in drei Stufen.

Der erste Schritt der chirurgischen Palliation wird auch Norwood-I-Operation genannt.

Diese wird in den ersten Lebenswochen durchgeführt und verfolgt drei Ziele.

- Erstens soll die Ductus-Abhängigkeit der System- und der Koronarzirkulation aufgehoben werden.
- Zweitens wird die Obstruktion im Bereich des Aortenbogens und des Aortenisthmus beseitigt.

- Drittens sollen der Blutfluss und der Druck im Lungenkreislauf reduziert werden.

Dazu wird mit dem Hauptstamm der Pulmonalarterie und der hypoplastischen Aorta ascendens unter Erhalt der Koronarien eine Neo-Aorta konstruiert. Die Bifurkation der Pulmonalarterien bleibt erhalten und der Defekt, der durch die Heraustrennung des Hauptstammes entsteht, mittels Patch verschlossen. (s. Abbildung 2 und Abbildung 3). Der Vorhofseptumdefekt wird chirurgisch erweitert. Damit wird das Blut aus großem und kleinem Kreislauf weiterhin auf Höhe des rechten Vorhofs gemischt.

Für die Verbindung der Lungenzirkulation mit dem Systemkreislauf gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten:

Bei der ersten Möglichkeit wird mittels eines Shunts von der Aorta (zentraler Shunt – eher selten) oder von einer A. subclavia (modifizierter Blalock-Taussig-Shunt¹) die Verbindung hergestellt (Abbildung 2).

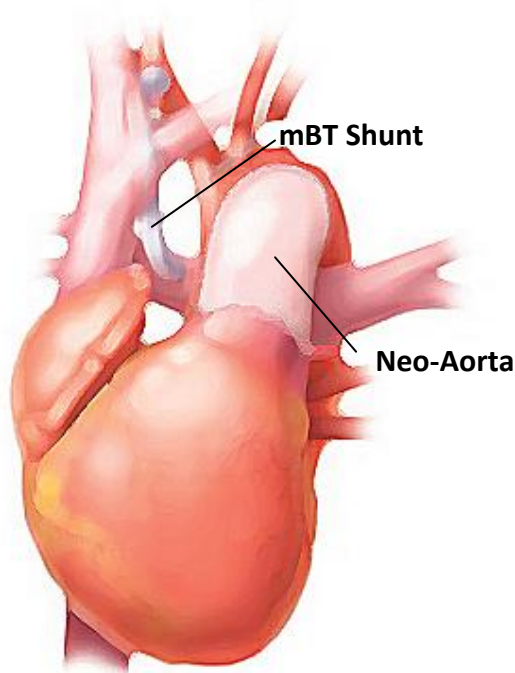


Abbildung 2 - Herz eines Neugeborenen nach Norwood-I-Operation mit mBT Shunt. Der mBT-Shunt stellt eine Verbindung zwischen Truncus brachiocephalicus und rechter Pulmonalarterie her.

¹ Der Blalock-Taussig Shunt wurde in der Erstbeschreibung 1945 durch Blalock und Taussig durch ein körpereigenes Gefäß (z.B. A. subclavia) hergestellt, heutzutage erfolgt diese Verbindung durch ein Kunststoff-Röhrchen (i.d.R. Goretex®-Tube), daher der Zusatz „modifizierter“ Blalock-Taussig Shunt

Bei der zweiten Möglichkeit wird die Lungenzirkulation über einen Conduit direkt aus dem rechten Ventrikel (Right-Ventricle to Pulmonary-Artery Shunt, RV-PA Conduit) mit dem Systemkreislauf verbunden (Abbildung 3).

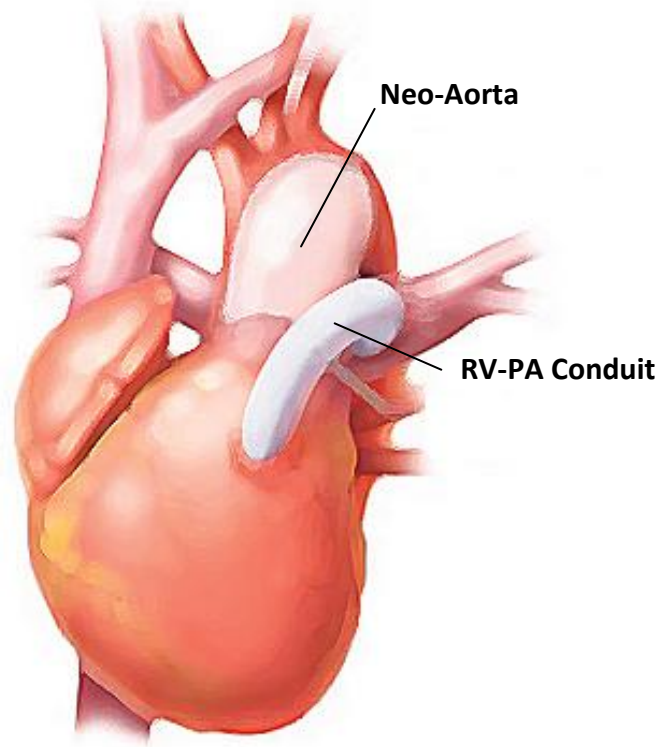


Abbildung 3 - Herz eines Neugeborenen nach Norwood-I-Operation mit RV-PA Conduit. Hier erfolgt die Verbindung zur linken Pulmonalarterie direkt aus dem rechten Ventrikel mittels RV-PA Conduit.

Der rechte Ventrikel versorgt System- und Lungenkreislauf parallel. Dabei unterscheiden sich beide Verfahren lediglich in der Versorgung des Lungenkreislaufes.

In den folgenden Abbildungen wird die entsprechende Kreislauftsituation schematisch dargestellt.

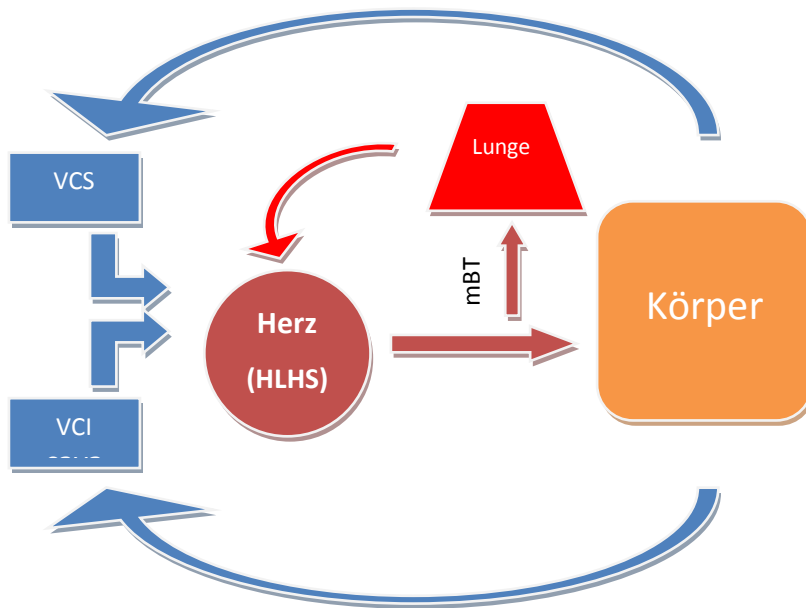


Abbildung 4 – Schematische Darstellung der Kreislagsituation nach Norwood-I-Operation mit mBT-Shunt.

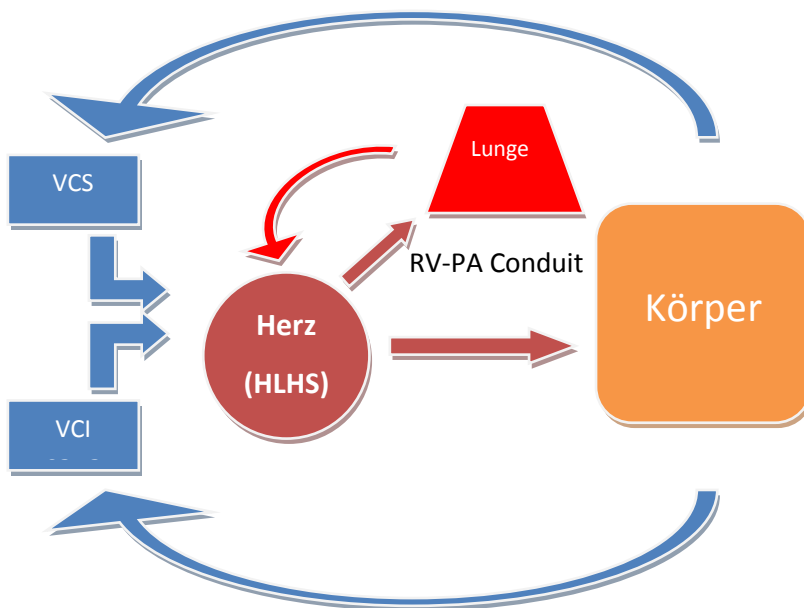


Abbildung 5 – Schematische Darstellung der Kreislagsituation nach Norwood-I-Operation mit RV-PA Conduit

Die nächsten beiden Schritte erfolgen unabhängig von der Art der ersten Operation bei allen Patienten stets gleich.

Der zweite Schritt der chirurgischen Palliation (Glenn-Operation) wird im Alter von 3 bis 6 Lebensmonaten durchgeführt. Ziel ist eine Normalisierung der Volumenbelastung des rechten Ventrikels.

Dazu wird der aortopulmonale Shunt entfernt sowie die Vena cava superior (VCS) vom rechten Vorhof abgetrennt und an die Pulmonalarterie anastomosiert, wodurch System- und Lungenkreislauf in Serie und nicht mehr parallel geschaltet sind.

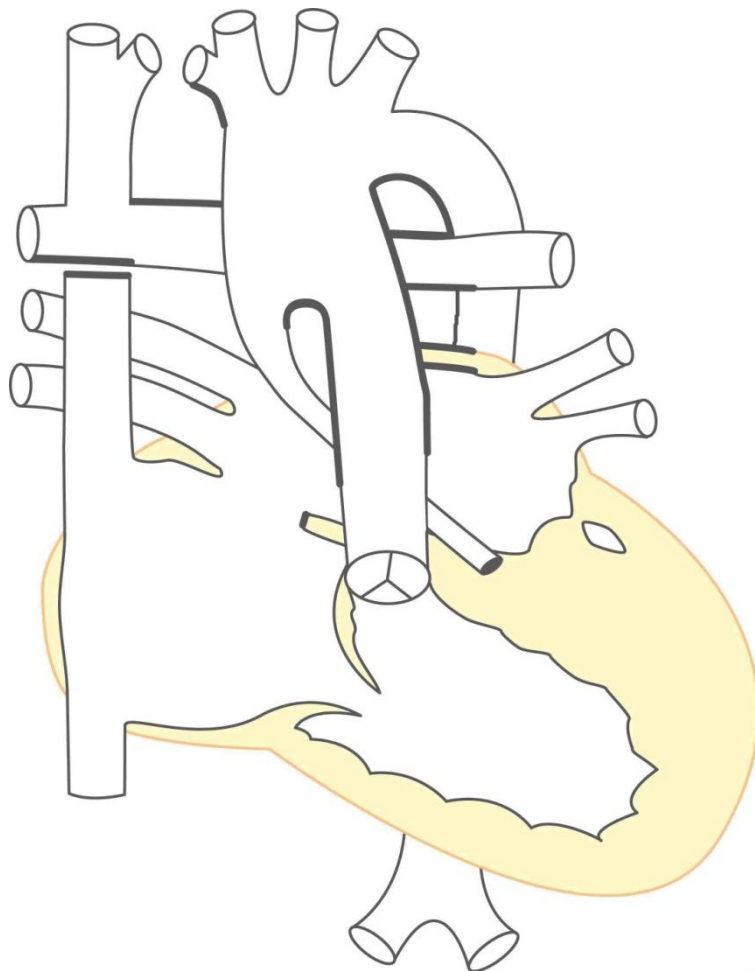


Abbildung 6 - Schema einer Glenn-Operation. Die Vena cava superior wird abgetrennt und an die rechte Pulmonalarterie angeschlossen.

Damit erfolgt die Durchblutung der Lungen passiv über die VCS, welche beim Säugling rund die Hälfte des Herzzeitvolumens drainiert. Treibende Kraft der Lungenperfusion ist der Druck in der

VCS. Durch die Abkoppelung der Lungenzirkulation wird außerdem der diastolische Druck im System angehoben, wodurch sich die Koronarperfusion verbessert und das Risiko plötzlicher Todesfälle infolge Myokardischämie verringert. O₂-gesättigtes Blut aus der Lunge und venöses Blut aus der Vena cava inferior (VCI) und dem Sinus coronarius wird weiterhin auf Höhe des rechten Vorhofes durchmischt, so dass eine zentrale Zyanose mit O₂-Sättigungswerten um 75% bis 85% bestehen bleibt. Voraussetzung für diese Operation ist ein niedriger pulmonal-vaskulärer Widerstand. Aus diesem Grunde muss mit der Operation zugewartet werden, bis sich der in der Neugeborenenzeit physiologischerweise erhöhte pulmonal-vaskuläre Widerstand weitgehend auf Erwachsenenwerte abgesenkt hat, was mittels einer Herzkatheter-Untersuchung dokumentiert wird. Allerdings darf die Operation nicht zu lange hinausgezögert werden, da zum einen eine Hypoxämie aufgrund eines "Auswachsens" der Shuntgröße droht, zum anderen kann die chronische Volumenbelastung zu Sekundärschäden wie Ventrikelhypertrophie sowie AV-Klappeninsuffizienz führen.

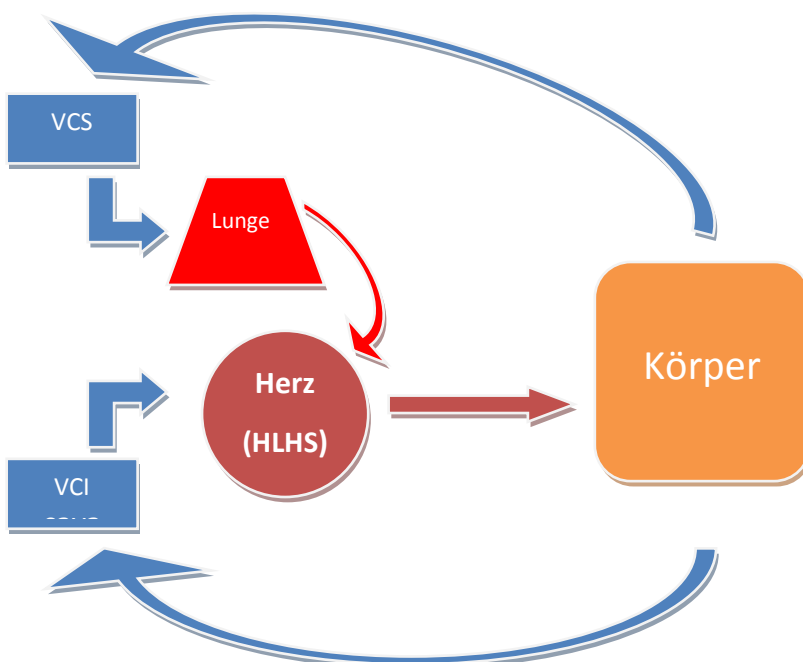


Abbildung 7 - Kreislaufsituation nach Glenn-Operation. Das venöse Blut der oberen Körperhälfte gelangt in die Lunge, die untere Körperhälfte gelangt weiterhin ungesättigt zum Herzen

Der dritte Schritt der chirurgischen Palliation erfolgt im Kleinkindesalter und wird "Fontan-Komplettierung" genannt (s. Abbildung 8).

Ziel der Fontan-Operation ist die Herstellung eines weitgehend „normalen“ Kreislaufsystems“ mit Hintereinanderschaltung von Körper- und Lungenkreislauf und dadurch Verbesserung der Zyanose. Hierfür wird das Blut aus der VCI mittels Conduit in die Pulmonalarterien geleitet.

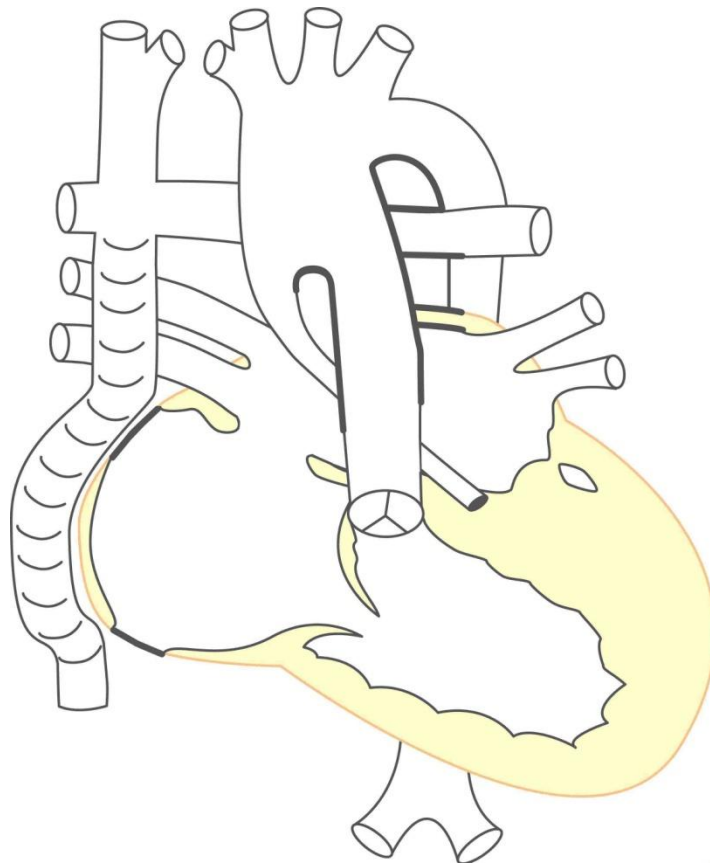


Abbildung 8 - Schema der Fontan-Modifikation. Über ein Goretex-Interponat wird das Blut aus der Vena cava inferior am Herzen vorbei in die Pulmonalarterien geleitet.

Damit zirkuliert das gesamte HZV passiv durch die Lungen, bevor es zum Herzen gelangt und ins System ausgeworfen wird. Voraussetzung dazu ist eine mit Hilfe einer Herzkatheteruntersuchung dokumentierte stenosefreie Verbindung zwischen VCS und Lunge sowie ein optimal niedriger pulmonal vaskulärer Widerstand.

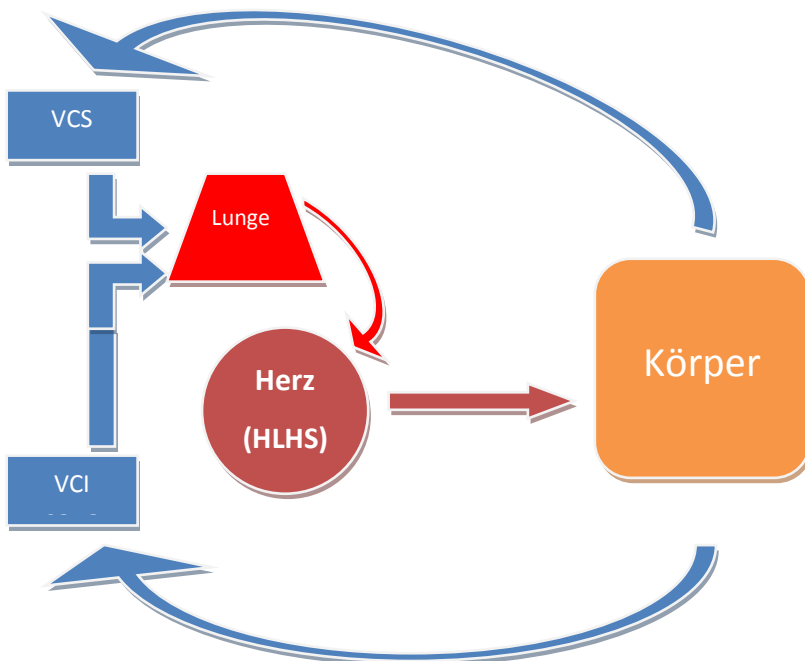


Abbildung 9 - Kreislaufsituation nach Fontan-Modifikation. Das gesamte venöse Blut fließt passiv in die Lunge, die beiden Kreisläufe sind seriell geschaltet.

1.2 RV-PA CONDUIT VERSUS MBT SHUNT

Norwood selbst hatte 1981 bei der Entwicklung seines Operationsverfahrens zunächst den RV-PA Conduit verwendet. Initial hatte er zu große Shunts gewählt (8 bzw. 12 mm Durchmesser), so dass die ersten vier Kinder bei exzessiver Lungenüberflutung an Rechtsherzversagen verstarben (Norwood et al., 1981). Er verließ daraufhin den RV-PA Conduit zugunsten aortopulmonaler Shunts (mBT Shunt). In den späten 90er Jahren des letzten Jahrhunderts weckte der RV-PA Conduit erneutes Interesse. Nach den ersten positiven Berichten (Kishimoto et al. 1999) war es vornehmlich der japanische Chirurg Sano, der dem Shunt durch mehrere Publikationen zu einem Revival verhalf (Sano et al., 2004; Sano et al., 2004). Daher wird der RV-PA Conduit in vielen Zentren und in der wissenschaftlichen Diskussion auch oft „Sano-Shunt“ genannt.

Der RV-PA Conduit bietet gegenüber dem mBT Shunt einige theoretische Vorteile:

Zum einen könnte ein großer Vorzug in der Vermeidung des diastolischen „run-offs“ in die Lungenstrombahn liegen. Dadurch erwartet man höhere diastolische Drücke und damit verbunden auch eine verbesserte Koronarperfusion, dies konnte auch in einigen Studien gezeigt

werden (Bradley et al., 2004; Maher et al., 2003; Malec et al., 2003). Insgesamt könnte die verbesserte Koronarperfusion die postoperative Hämodynamik verbessern und damit auch die Frühmortalität senken (Pizarro et al., 2004). Ferner ist von einer geringeren Volumenbelastung auszugehen, einhergehend mit einer geringeren Dilatation des rechten Ventrikels. Durch den pulsatilen Fluss zentral an der Bifurkation der Pulmonalarterie könnte sich ein verbessertes sowie gleichmäßigeres Wachstum der selbigen ergeben, auch dies wurde mehrfach gezeigt (Ballweg et al., 2007; Januszewska et al., 2005; Rumball et al., 2005). All diese Vorteile könnten zu einer Verbesserung der Langzeit-Mortalität beitragen (Alsoufi et al., 2007; Griselli et al., 2006).

Gleichwohl ist der RV-PA Conduit auch mit Nachteilen verbunden. So ist vor allem die notwendige Ventrikulotomie des Systemventrikels problematisch, welche auf lange Sicht zu einer Beeinträchtigung der Ventrikelfunktion und zu Arrhythmien führen könnte. Aufgrund der fehlenden Langzeiterfahrung mit diesem Shunt fehlen zurzeit Berichte, die dieses bestätigen. Ebenfalls sind vermehrte zentrale Stenosen der Pulmonalarterien beschrieben worden (Rumball et al., 2005). Als weiterer Nachteil wird ein früherer Zeitpunkt der Glenn-Operation diskutiert (Sano et al., 2004).

Die Diskussion über die richtige Wahl des Shunts wird zur Zeit sehr kontrovers geführt. Ziel unserer Studie war es, beide Operationsverfahren am Herzzentrum Bonn miteinander zu vergleichen. Dabei stand neben der Mortalität und der postoperativen Hämodynamik vor allem der weitere Verlauf im Hinblick auf das Wachstum der Pulmonalarterien und die Funktion des rechten Ventrikels im Vordergrund. Viele der publizierten Vergleichsstudien beleuchten lediglich einen Teilaspekt wie beispielsweise die Mortalität oder postoperative Hämodynamik. Unser Anliegen war es, die wissenschaftliche Diskussion durch eine umfassende Untersuchung vor allem bezogen auf einen mittelfristigen Verlauf zu ergänzen.

2 METHODEN

2.1 STUDIENDESIGN UND PATIENTENKOLLEKTIV

Wir untersuchten retrospektiv alle 27 konsekutiven Kinder, die sich zwischen Juni 1998 und Juli 2008 am Herzzentrum Bonn einer Norwood-I-Operation unterzogen haben. Während des Studienzeitraumes wurden drei weitere Neugeborene zwecks einer Norwood-I-Operation vorgestellt. Zwei dieser Kinder wurden ausgeschlossen, da wir aufgrund der grenzwertigen Größe des linken Ventrikels bei beiden Kindern einen Hybrideingriff mit bilateralem Pulmonalisbanding und Platzierung eines Stents in den Ductus arteriosus durchgeführt hatten. Die Palliation nach Norwood erfolgte zu einem deutlich späteren Zeitpunkt. Bei dem dritten Patienten konnte ein chirurgischer Eingriff aufgrund einer schweren Trikuspidalinsuffizienz und einer Dysfunktion des rechten Ventrikels trotz Ausschöpfung sämtlicher konservativen Methoden nicht durchgeführt werden. Das Kind verstarb am dritten Lebenstag.

Die ersten elf Patienten erhielten einen modifizierten Blalock-Taussig Shunt. Aufgrund der mäßigen Überlebensraten (s. Kapitel Ergebnisse) wechselten wir ab März 2005 unser Regime, so dass die folgenden 17 Patienten eine Palliation mittels RV-PA Conduit erhielten. Ein Patient aus dieser Gruppe erhielt aufgrund eines Multiorganversagens eine "rapid two-stage" Norwood-Operation (Schmitz et al., 2008). Er wurde ebenfalls aus der Auswertung ebenfalls ausgeschlossen.

2.2 OPERATIONSVERFAHREN

Alle Kinder wurden am Herzzentrum Bonn von insgesamt 3 Operateuren operiert: Prof. Dr. Welz, PD Dr. Schmitz und Dr. Esmailzadeh.

Beide Operationsverfahren wurden in kardiopulmonalem Bypass mit kurzfristigem Kreislaufstillstand in tiefer Hypothermie (bis 17°C) durchgeführt. Für die Rekonstruktion des Aortenbogens wurde hauptsächlich ein Flicker aus homologem Material verwendet (Pulmonalishomograft). Lediglich die ersten fünf Patienten der RV-PA Gruppe erhielten bovines Perikard. Aufgrund der klinischen Beobachtung von vermehrten Stenosen im Aortenisthmus wurde im Verlauf wieder der Pulmonalishomograft verwendet. Die antegrade selektive

Hirnperfusion während der Aortenbogenrekonstruktion wurde nach den beiden ersten Patienten der RV-PA Gruppe eingeführt.

In der Gruppe mit mBT Shunt wurde die Pulmonalarterie abgesetzt und der Defekt mit Hilfe eines Pulmonalishomograft verschlossen. Anschließend erfolgte die Anlage eines modifizierten Blalock-Taussig Shunt durch Anbringen einer Polytetrafluorethylen-Prothese (GORE-TEX®) auf den oberen Rand der rechten Pulmonalarterie. Dazu wurde ein 3,5 mm Shunt bei drei Patienten eingesetzt, bei acht Patienten fand ein Shunt mit dem Durchmesser von 4 mm Verwendung.

Auch in der Gruppe der Patienten mit RV-PA Conduit wurde die Pulmonalarterie abgesetzt und der Defekt mittels eines Pulmonalishomografts gedeckt. Lediglich bei den ersten fünf Patienten wurde der Defekt mit Hilfe eines Flickens aus bovinem Perikard verschlossen. In den Patch wurde eine kleine Öffnung für den Shunt aus Polytetrafluorethylen (GORE-TEX®) angelegt. Das proximale Ende des Shunts wurde durch eine limitierte Ventrikulotomie am distalen Infundibulum des rechten Ventrikels anastomosiert. Bis auf einen Patienten erhielten alle einen Shunt mit einem Durchmesser von 6 mm. Die Rationale für die Verwendung eines Shunt mit größerem Durchmesser (normalerweise bei den meisten Zentren 4 bis 5 mm) lag an der Möglichkeit, diesen bei zu hohen Sauerstoffsättigungen jederzeit mittels Clip verkleinern zu können. Bei der Verwendung von kleineren Shunts und zu niedrigen Sauerstoffsättigungen hätte man hingegen den gesamten Shunt wechseln müssen. Der RV-PA Conduit wurde bei den meisten Patienten rechts an der aufsteigenden Aorta vorbeigeführt.

Bei allen Kindern wurde postoperative der Thorax offen gelassen und erst bei stabilen Kreislaufverhältnissen im weiteren Verlauf verschlossen.

Die Erfassung der Daten erfolgte anhand der Operationsberichte sowie den Protokollen der Kardiotechnik.

2.3 POSTOPERATIVES MANAGEMENT

Wir erfassten aus den postoperativen Kurvenverläufen sämtliche hämodynamischen Parameter zwei Stunden vor sowie 1, 8, 24 und 48 Stunden nach der Operation. Ebenso wurden alle Interventionen auf der Intensivstation, die Verwendung von inhalativem Sauerstoffmonoxid und die Gabe von Diuretika, Theophyllin und Katecholaminen ausgewertet.

Zum besseren Vergleich der Katecholamingabe erfolgte die Berechnung des "inotrope score" unter Verwendung folgender Formel: Dobutamin x 1 + Milrinon x 10 + Adrenalin x 100 + Noradrenalin x 100 (Wernovsky et al., 2007).

2.4 DIAGNOSTISCHE HERZKATHETERUNTERSUCHUNG

Bei allen Patienten wurde routinemäßig vor der Glenn-Operation sowie vor der Fontan-Modifikation eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Aus den Protokollen dieser Untersuchungen wurden die entsprechenden hämodynamischen Parameter entnommen. Zum großen Teil waren diese Daten in Form einer Filemaker-Datenbank digital abgelegt, so dass sie in unsere Datenbank importiert und integriert werden konnten. Fehlende Daten wurden manuell aus den Protokollen in den Patientenakten nachgetragen.

Die Auswertung der angiographischen Daten erfolgte entweder mit der zugehörigen Software Xcelera (Release 1.2 L4 SP2, ©2004-2009 Koninklijke Philips Electronics N.V.) oder die Bilder / Filme wurden mit Hilfe eines photogrammetrischen Auswertesystems (CorelDRAW Graphics Suite X4®) digitalisiert und dann vermessen. Jeder Messung ging eine Kalibrierung des Systems an einer am Thorax aufgebrachten Eichgröße aus.

Zur Beurteilung des Wachstums der Pulmonalarterien erfolgte die Vermessung dieser aus den angiographischen Daten. Die Messungen wurden von zwei unabhängigen Beobachtern durchgeführt und die Ergebnisse gemittelt.

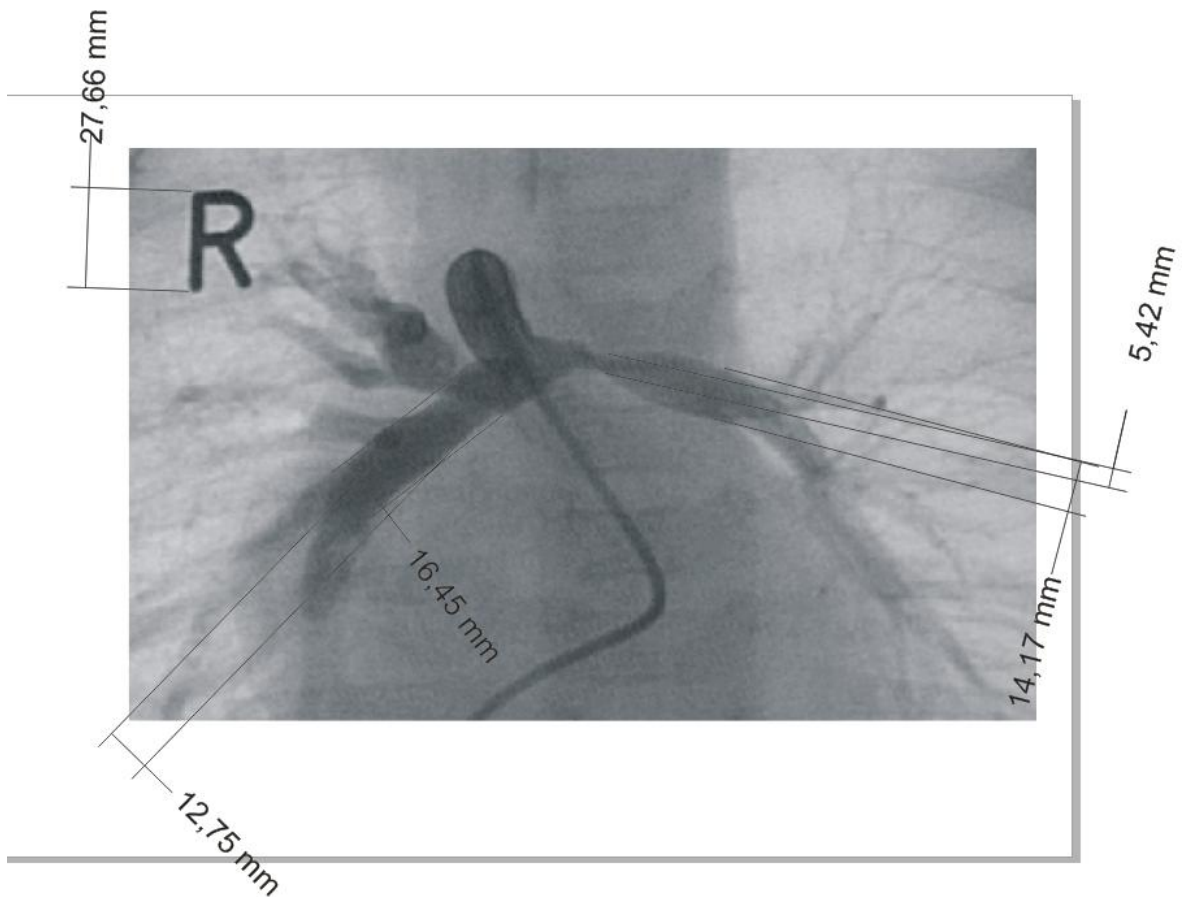


Abbildung 10 - Beispiel einer photogrammetrischen Auswertung mittels CorelDraw®. Man erkennt in der linken oberen Ecke des Bildes die Eichgröße "R", welche einer Größe von 1 cm entspricht. Die angezeigten Messwerte entsprechen den Messwerten an dem digitalen Objekt, mittels Dreisatz kann durch die Eichgröße „R“ der tatsächliche Durchmesser bestimmt werden.

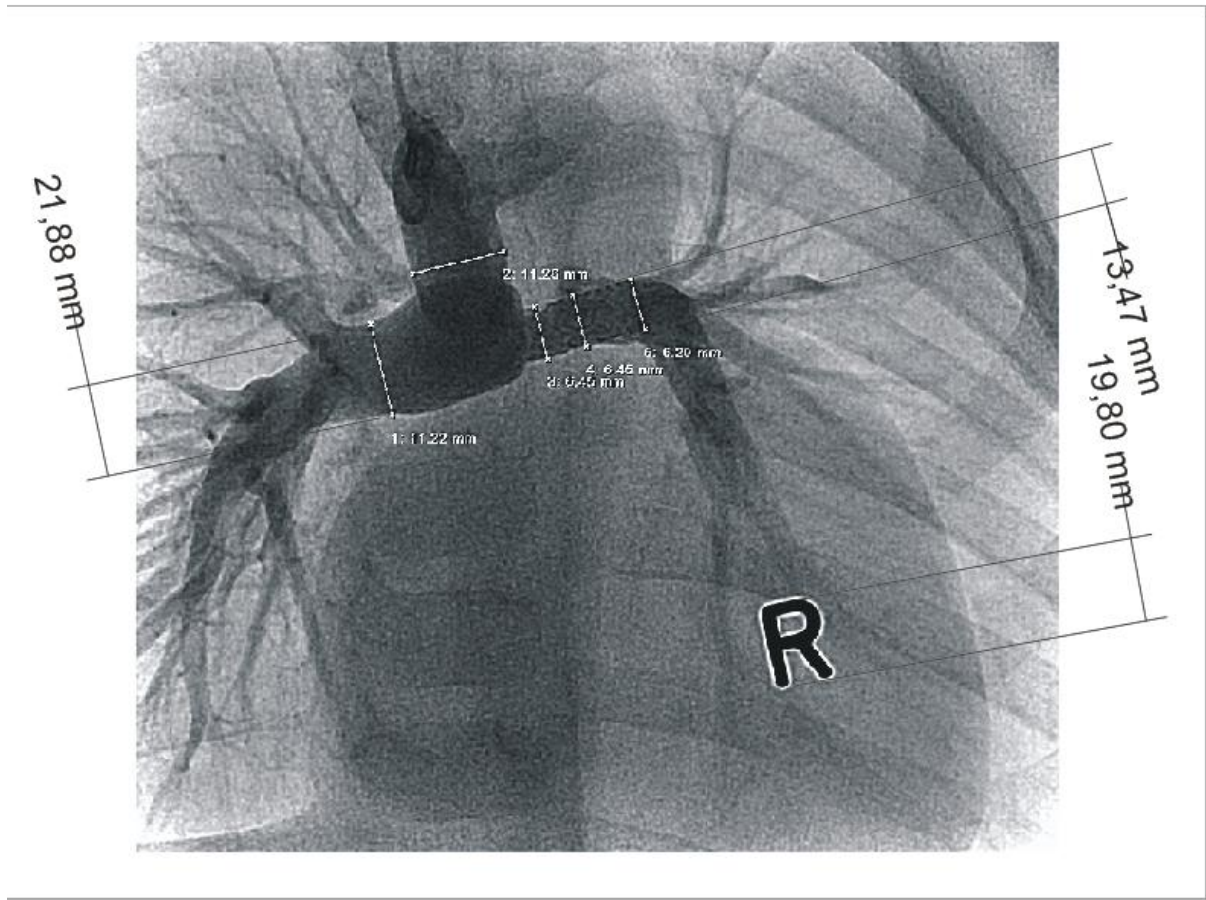


Abbildung 11 - Beispiel einer Messung mit Xcelera® und anschließender Kontrollmessung mittels CorelDraw®. Gezeigt wird hier die unmittelbar nach der Untersuchung durchgeführte und dokumentierte Messung mittels Xcelera® (weiße Beschriftung) und zur Kontrolle die Messung durch CorelDraw®.

Um beide Gruppen miteinander vergleichen zu können, zogen wir zwei bewährte Verfahren zur Objektivierung des Lungengefäßwachstums heran.

1. $McGoon\ Ratio = \frac{\text{Durchmesser LPA} + \text{Durchmesser RPA}}{\text{Durchmesser deszendierende Aorta auf Zwerchfellhöhe}}$
(Piehler et al., 1980).
2. $Nakata - Index = \frac{\text{Fläche LPA} + \text{Fläche RPA}}{\text{Körperoberfläche}}$ (Nakata et al., 1984).

Zur Berechnung der Fläche der Pulmonalarterien wurde der gemessene Durchmesser in die Kreisformel $A = \pi \times \left(\frac{\text{Durchmesser}}{2}\right)^2$ eingesetzt.

Die Körperoberfläche wurde nach den beiden im Kindesalter verwendeten Formeln berechnet und die Ergebnisse gemittelt.

$$\begin{aligned} \text{Körperoberfläche in m}^2 \text{ (Haycock, Schwartz et al. 1978)} &= \\ &0,024265 \times \text{Körperlänge (in cm)}^{0,3964} \times \text{Körpergewicht (in kg)}^{0,5378} \\ \text{Körperoberfläche in m}^2 \text{ (Mosteller, 1987)} &= \sqrt{\frac{\text{Körperlänge (in cm)} \times \text{Körpergewicht (in kg)}}{3600}} \end{aligned}$$

Die Berechnung des Koronarperfusionsdrucks erfolgte aus der Differenz des diastolischen Drucks der aufsteigenden Aorta und des mittleren Drucks des rechten Vorhofs (Klocke, 1976).

2.5 NACHBETREUUNG

Alle ambulanten Kontrollen nach der Operation sowie sämtliche stationären Aufenthalte bis Oktober 2008 wurden ausgewertet. Als Parameter wurden Körpergewicht, Körperlänge, Blutdruck und Sauerstoffsättigung erfasst. Alle Oberflächen-EKG (12 Ableitungen, 50 mm/s und 1 mV/cm) wurden bezüglich QRS-Dauer, Herzfrequenz und Rhythmus ausgewertet. Die Messung der QRS-Dauer erfolgte bei Untersuchungen ab dem Jahr 2003 digital mittels der Software CardioSoft® (GE Health Care, 2006), alle EKG-Untersuchungen davor wurden manuell vermessen.

Echokardiographische Parameter wie Trikuspidalinsuffizienz und Kontraktilität des Systemventrikels wurden anhand der echokardiographischen schriftlichen Befunde eruiert. Die vorhandenen Röntgen-Bilder des Thorax wurden herangezogen, um die Herzgröße mittels „cardio-thoracic ratio“ zu bestimmen (Harmand et al., 1975).

Um die Datenfülle miteinander vergleichen zu können ordneten wir jede Nachuntersuchung einer von sechs Klassen zu. Kontrolluntersuchungen nach einem Eingriff sind immer nach Entlassung erfasst worden.

1. Klasse: nach Norwood-I-Operation
2. Klasse: vor Norwood-II-Operation
3. Klasse: nach Norwood-II-Operation
4. Klasse: vor Norwood-III-Operation
5. Klasse: nach Norwood-III-Operation
6. Klasse: weiterer Verlauf nach Norwood-III-Operation

2.6 DATENEINGABE UND STATISTISCHE AUSWERTUNG

Aufgrund der Datenmenge und vor allem der Gruppierung zu verschiedenen Klassen der Nachbetreuung entschlossen wir uns zu einer relationalen Datenbank. Diese wurde mittels Microsoft Access 2007 erstellt. Um eine möglichst einfache Dateneingabe mit Plausibilitätskontrolle zu ermöglichen, wurden mehrere Formulare mit Visual Basic for Applications 6.5 entworfen (s. Abbildung 12). Eine Übersicht über die Struktur der Datenbank findet sich in Abbildung 13.

The screenshot shows a 'Follow-up' form with the following fields and values:

- Patient_ID:** 1
- Follow_up_number:** 1
- O2-therapy home after stage I:** yes no unkown
- Survival to stage III:** yes no unkown
- Survival to stage II:** yes no unkown
- Date of stage III:** 19.06.2001
- Date of stage II:** 15.02.2000
- Survival today:** yes no unkown
- Diaphragmatic paralysis?:** yes no unkown
- Date_of_death:** (empty)
- Recrurns paralysis?:** yes no unkown
- Cause_of_death:** (empty)
- Other complications:** gedeckt perforiertes Duodenalulkus, Pankreatitis

The table below the form contains the following data:

Follow_up	Follow_up_Date	Follow	Heart_rate	Thorax_	Cardio_width	QRS_length	Oxygen_saturatic	Systolic_RR	Diastolic_RR	Mean_RR	Wi
20	10.01.2002	6						79	141	81	
21	20.02.2002	6	67					82	130	52	
22	04.05.2002	6	78				80	88			
23	13.08.2002	6						85			
24	11.02.2003	6	54	17		9.2	88	87	100	70	
25	07.04.2003	6						97	103	49	
26	01.07.2003	6	56				80	97			
27	30.07.2003	6	56				82	97			
28	02.04.2004	6	76				88	96	104	50	
29	03.08.2004	6	81				84	95	114	59	
30	22.11.2004	6	85				86	96	107	54	
31	15.06.2005	6	81				88	99	110	63	
32	12.09.2005	6	82				88	97	114	49	
33	03.04.2006	6	82				88	95	97	52	

At the bottom of the form, there is a 'Memo:' field and a status bar showing 'Datensatz: 1 von 36' and 'Kein Filter'.

Abbildung 12 - Beispielformular für Nachuntersuchungen. In dem oberen Teil des Formulars kann der Patient ausgewählt werden, anschließend erfolgt die Eingabe der generellen Follow-up Parameter. Im Unterformular (unterer Teil der Abbildung) können die Parameter für jede neue Vorstellung eingetragen werden. So können jedem Patienten unendlich viele Untersuchungen angehängen werden.

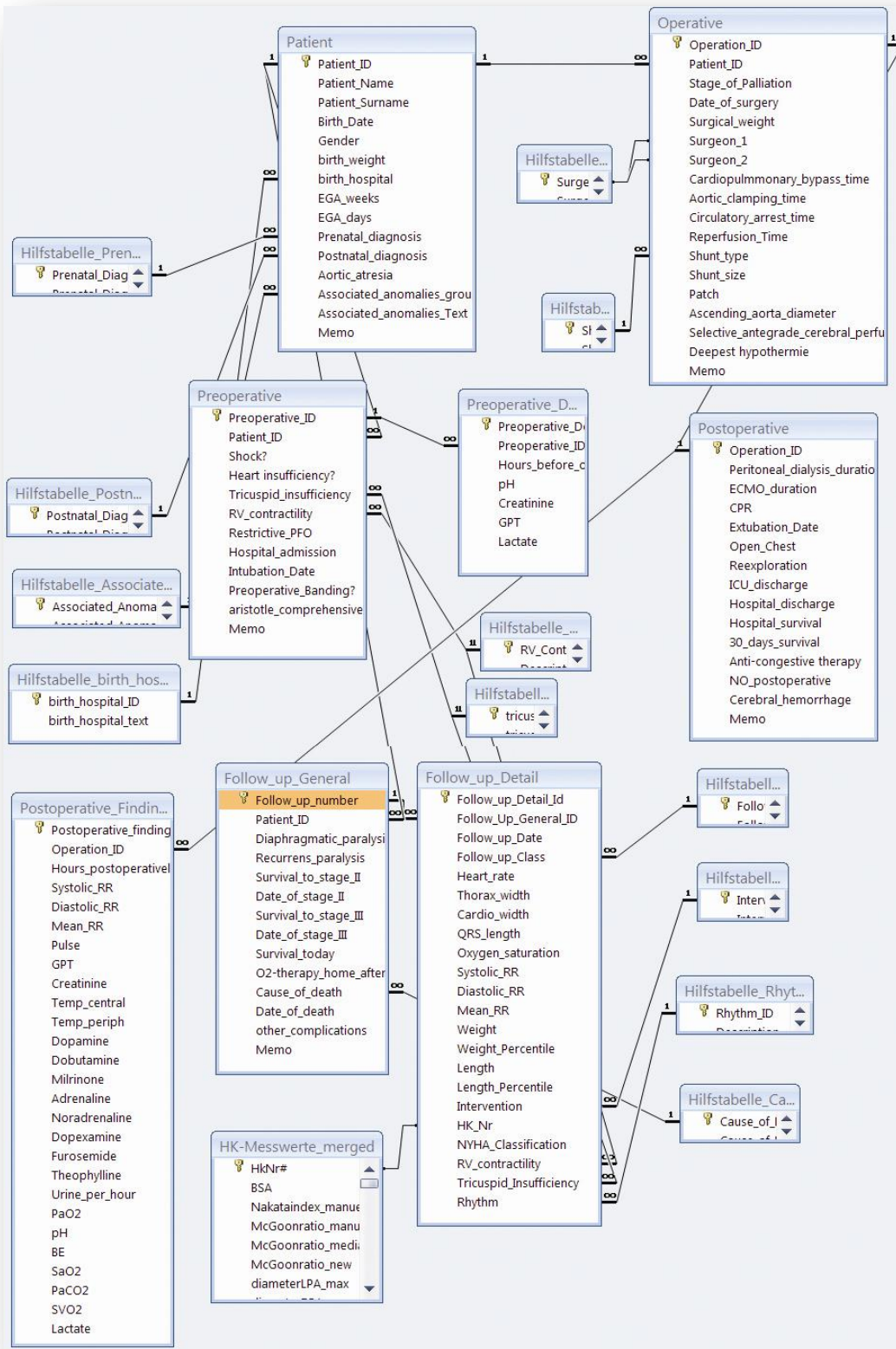


Abbildung 13 - Tabellen und Beziehungen der relationalen Datenbank. Sämtliche Tabellen sind in Rechtecken, die entsprechenden Beziehungen als Verbindungen zwischen diesen dargestellt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 17.0 für Windows (SPSS Inc, Chicago, IL). Die Datenbank und SPSS wurden mittels Open Database Connectivity (ODBC) verbunden. Somit war die Trennung der (Roh)Daten von dem Auswertungsprogramm gewährleistet.

Als univariate Testverfahren wurden der Standard Student's t-Test, Mann-Whitney U-Test oder Wilcoxon signed rank Test verwendet, je nach zugrundeliegender Fragestellung und Verteilung. Für den Vergleich von binomialen oder ordinalen Daten wurden der χ^2 -Test und der exakte Fisher-Test angewendet. Die Überlebensanalyse wurde nach Kaplan-Meier durchgeführt. Um die postoperative Hämodynamik vor allem im Verlauf besser vergleichen zu können, führten wir für jeden Parameter einfaktorielle Varianzanalysen mit Messwiederholung durch. Die auxologische Auswertung und Berechnung der Standard-Deviation-Scores (SDS-Werte) erfolgte mit Hilfe der Software Growth Analyzer 3.5© (Dutch Growth Foundation).

Alle Diagramme in dieser Arbeit wurden mit SigmaPlot for Windows, Version 10.0 (Systat Software, Inc.) erstellt. Bei allen statistischen Testverfahren wurde ein Signifikanzniveau von 5% festgelegt.

3 ERGEBNISSE

3.1 PATIENTENDATEN UND RISIKOPROFIL

3.1.1 PATIENTENKOLLEKTIV

Die demographischen Daten sind in Tabelle 1 aufgeführt. Es fällt eine deutliche Knabenwendigkeit auf, nur 19% aller Kinder waren Mädchen. Ein Zusammenhang zwischen Geschlecht und Verteilung auf die beiden Gruppen bestand nicht ($p = 0,981$). In den meisten Arbeiten gibt es zwar eine leichte Knabenwendigkeit (60% bis maximal 70%), doch nicht so ausgeprägt wie in unserem Kollektiv.

Die Patienten aus der RV-PA Gruppe sind im Durchschnitt eine Woche vorher auf die Welt gekommen, was einen signifikanten Unterschied darstellt. Konsekutiv ist auch das Geburtsgewicht signifikant niedriger (s. Tabelle 1).

	mBT (n=11)	RV-PA (n=16)	p-Wert
Anzahl der Patienten			
06/1998 - 02/2005	11	0	
03/2005 - 08/2008	0	16	
Geschlecht (w/m)	2/9	3/13	0,97
SSW (Wochen)	39,7 ± 1,3	38,7 ± 1,3	0,02
Geburtsgewicht (g)	3420 ± 493 (2460 – 4100)	3120 ± 341 (2400 – 3650)	0,08

Tabelle 1 - Demographische Daten. Beide Gruppen werden anhand der demographischen Daten Geschlecht, Geburtsgewicht und Schwangerschaftswoche gegenübergestellt, der entsprechende p-Wert ist in der letzten Spalte dargestellt.

Als Ursache für diesen Unterschied ist die deutliche Zunahme und Verbesserung der pränatalen Diagnostik anzunehmen, was auch bei unseren Patienten gezeigt werden kann (s. Tabelle 2). Während in der historischen Gruppe bei 72,7 % keine pränatale Diagnostik durchgeführt wurde, war dieses nur bei 25% der Kinder seit März 2005 der Fall ($p < 0,003$). Daher gab es einen deutlichen Trend zur geplanten Entbindung im Herzzentrum ca. 1-2 Wochen vor Geburtstermin. (s. Tabelle 3). In der RV-PA Gruppe gab es lediglich zwei Patienten, die postnatal aus dem Klinikum Lüdenscheid verlegt wurden, alle anderen Mütter waren vorher in das Herzzentrum der Universitätsklinik Bonn aufgenommen und dort geplant entbunden worden.

Art des Shunts	Pränatale Diagnose	Häufigkeit	Prozent
mBT-Shunt	Hypoplastisches Linksherz-Syndrom	2	18,2
	Komplexe Fehlbildung	1	9,1
	Keine Diagnose bekannt	8	72,7
RV-PA Conduit	Hypoplastisches Linksherz-Syndrom	7	43,8
	Kritische Aortenstenose mit hypoplastischem Linksherz-Syndrom	2	12,5
	Double outlet right ventricle mit Mitralatresie	1	6,3
	Komplexe Fehlbildung	4	25,0
	Keine Diagnose bekannt	2	12,5

Tabelle 2 - Pränatale Diagnose. Aufgeführt ist die Häufigkeit der einzelnen pränatal bekannten Diagnosen nach den beiden Gruppen aufgeteilt, in der letzten Spalte Angabe in Prozent.

Art des Shunts	Geburtsklinik	Häufigkeit	Prozent
mBT-Shunt	Marien-Hospital Euskirchen	1	9,1
	Klinikum Lüdenscheid	2	18,2
	Sonstige	2	18,2
	St.-Marien-Hospital Bonn	2	18,2
	Universitätsklinikum Bonn	4	36,4
RV-PA Conduit	Klinikum Lüdenscheid	2	12,5
	Universitätsklinikum Bonn	14	87,5

Tabelle 3 - Geburtsklinik. Aufteilung der beiden Gruppen nach der Häufigkeit der Geburtsklinik. Es fällt in der jüngeren Patientengruppe ein deutlicher Trend zur Entbindung im Herzzentrum auf.

Als postnatale Diagnosen gab es in der RV-PA Gruppe neben dem klassischen hypoplastischen Linksherzsyndrom vier Patienten mit komplexen Herzfehlern und funktionellem Linksherzsyndrom (s.Tabelle 4).

Art des Shunts	Postnatale Diagnose	Häufigkeit	Prozent
mBT Shunt	Hypoplastisches Linksherz-Syndrom	10	90,9
	Unbalanzierter AV-Klappendefekt mit singulärem rechten Ventrikel	1	9,1
RV-PA Conduit	Hypoplastisches Linksherz-Syndrom	12	75,0
	Komplexe Vitien	4	25,0

Tabelle 4 - Postnatale Diagnose. Als postnatale Diagnosen gab es in der RV-PA Gruppe neben dem klassischen hypoplastischen Linksherzsyndrom vier Patienten mit komplexen Herzfehlern und funktionellem Linksherzsyndrom. Diese waren im Einzelnen:

- Situs solitus, Azygos-Kontinuität, L-Transposition der großen Arterien, schmaler Aortenklappenring mit Dysplasie, deutliche Hypoplasie des Aortenbogens und hochgradige Aortenisthmusstenose
- Double inlet left ventricle mit hochgradiger Aortenisthmusstenose und Hypoplasie des Aortenbogens
- Trikuspidalatresie mit Transposition der großen Arterien (Typ IIC) und rudimentärer RV-Auslasskammer, schmale und leicht dysplastische Aortenklappe, hypoplastischer Aortenbogen, Coarctation mit teilweise Ductus-abhängiger Systemperfusion
- DILV mit TGA-Stellung und Dextrocardie sowie situs solitus; Hochgradige Aortenisthmusstenose mit tubulärer Hypoplasie

3.1.2 RISIKOPROFIL

Uns war es wichtig zu klären, dass beide Gruppen trotz des historisch bedingten Unterschiedes in der Pränataldiagnostik keine Unterschiede in den bekannten Risikofaktoren hatten und damit ein vergleichbares Operationsrisiko aufwiesen. Zu diesem Zwecke berechneten wir für jedes Kind zwei Risikoprofile.

Risk Assessment Score: Dieser Score wurde speziell für Kinder mit HLHS entwickelt (Checchia et al., 2006). Die einzelnen Risikofaktoren sind in Abbildung 14 dargestellt. Ein Faktor von 7 oder größer spricht für ein geringes Operationsrisiko, bei einem Faktor von < 7 liegt ein hohes Risiko vor, bei dem Eingriff zu versterben.

Variable	Points
Ventricular function	
Poor	0
Marginal	1
Good	2
Tricuspid regurgitation	
Severe	0
Moderate	1
Mild or less	2
Ascending arch size	
< 3 mm	0
≥ 3 mm	2
ASD characteristics	
Restrictive	0
Nonrestrictive	1
Blood type ^b	
A, B, AB	0
O	1
Age at surgery	
> 21 days	0
14–21 days	1
< 14 days	2
Birth Weight ^b	
≤ 2.5 kg	0
> 2.5 kg	1

^a A total score of < 7 is considered high mortality risk following the Norwood procedure. A total score of ≥ 7 is considered low risk.

^b Replacement of blood type with birth weight.

Abbildung 14 - Risk assessment score (Checchia et al., 2006)

Von der European Association for Cardiothoracic Surgery (EACTS) wurde ein weiteres Risikoscoring System - **Aristoteles Score** - entwickelt, welches den Vergleich der operativen Ergebnisse unterschiedlicher Institutionen bei verschiedenen komplexen Herzfehlern ermöglichen soll (Lacour-Gayet et al., 2004). Hierbei ordneten erfahrene Kinderherzchirurgen an 50 Zentren in 23 Ländern jeder einzelnen herzchirurgischen Prozedur ein Punktwert oder Score zu. 0,5 – 5 Punkte wurden dabei für die eingeschätzte Letalität, für die Morbidität und für die geschätzte chirurgische Schwierigkeit vergeben (Basic Score). Die Norwood-I-Operation hat den höchsten Basic Score von 14,5.

Zum Basic Score hinzugefügt werden können noch weitere Punkte, wenn Risikofaktoren wie z.B. assoziierte Herzfehler oder ein eingeschränkter präoperativer Zustand des Patienten vorliegt. Die Gesamtsumme aus Basic Score und weiteren

Risikofaktoren ergibt dann den Comprehensive Aristoteles Score (maximal 25 Punkte), der das Operationsrisiko für jeden Patienten in seiner vollen Komplexität abbilden soll.

Für die Norwood-I-Operation gilt ein Score von 20 oder größer als Eingriff mit hohem Risiko (Sinzobahamvya et al., 2006). Die Ergebnisse der Risikoprofile sind in Tabelle 5 dargestellt.

	mBT (n=11)	RV-PA (n=16)	p-Wert
Präoperativer Schock?			
Yes	7	3	0,04
No	4	13	
Trikuspidinsuffizienz > moderat	0	2	0,06
Durchmesser der Aorta ascendens (mm)	3,8 ±1,2	3,5 ±1,4	0,61
Alter bei der Norwood-I-Operation (Tage)	13,5 ±7,4 (7 – 32)	9,5 ±3,6 (4 – 15)	0,06
Risk assessment score	7,72 ±1,5	7,6 ±1,1	0,81
≥ 7 (low risk)	10	13	
< 7 (high risk)	2	3	0,907
Aristotle score	19,86 ±3,0	18,1 ± 3,0	0,14
< 20 (low risk)	5	13	
≥ 20 (high risk)	6	3	0,053

Tabelle 5 – Risikoprofil. Aufgeführt ist das Auftreten der Risikofaktoren präoperativer Schock, Trikuspidalinsuffizienz sowie Durchmesser der Aorta in beiden Gruppen sowie die oben erwähnten beiden Scores. Anhand der in der letzten Spalte gezeigten p-Werte fällt auf, dass das Auftreten eines präoperativen Schocks signifikant häufiger war in der mBT-Shunt Gruppe.

Wie der Tabelle zu entnehmen ist, gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen bezüglich des Risk assessment scores.

Die Berechnung des Aristoteles Scores bei unserem Patientenkollektiv ergab ebenfalls keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich ihres operativen Risikoprofils. Des Weiteren lagen die Scores in beiden Gruppen sehr nah an der Grenze von 20 Punkten, was einem recht hohen Risikoprofil entspricht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Patientenkollektiv bezüglich der demographischen Daten und des (prä)operativen Risikos vergleichbar sind.

3.2 NORWOOD-I-OPERATION

Das Körpergewicht am Operationstag war in der RV-PA Gruppe signifikant erniedrigt, was am erniedrigten Geburtsgewicht lag. Die Parameter der extrakorporalen Zirkulation sind in Tabelle 6 aufgeführt. Abgesehen von der Dauer des Kreislaufstillstandes gab es keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen.

	Art des Shunts	n	Mittelwert ± SD	p- Wert
Körpergewicht bei Eingriff (in g)	mBT Shunt	11	3498 ± 467	0,018
	RV-PA Conduit	16	3074 ± 402	
Dauer des cardiopulmonalen Bypasses (in min)	mBT Shunt	9	208 ± 97	0,719
	RV-PA Conduit	15	198 ± 41	
Aortenabklemmzeit (in min)	mBT Shunt	2	28 ± 39	0,144
	RV-PA Conduit	12	61 ± 26	
Dauer des Kreislaufstillstandes (in min)	mBT Shunt	10	40 ± 27	0,005
	RV-PA Conduit	10	9 ± 8	
Dauer der Reperfusion (in min)	mBT Shunt	3	61 ± 39	0,858
	RV-PA Conduit	15	65 ± 35	

Tabelle 6 – Extrakorporale Zirkulation. In dieser Tabelle sind die erfassten Daten während der extrakorporalen Zirkulation erfasst und zeigen keine Unterschiede in den beiden Gruppen.

3.3 MORTALITÄT

In der Gruppe mit mBT Shunt sind drei Neugeborene innerhalb der ersten 24 Stunden an Kreislaufversagen verstorben. Ein weiteres Kind hatte im postoperativen Verlauf zweimal reanimiert werden müssen, 16 Tage nach der Operation wurde es erneut reanimationspflichtig und verstarb nach erfolgloser Wiederbelebung. Die Ursache konnte nicht abschließend geklärt werden. Ein Kind starb unerwartet und plötzlich zu Hause im Alter von 2 Jahren und 1 Monat. 17 Monate zuvor hatte es ohne Probleme die Norwood-II-Operation überstanden. Alle anderen

sechs Kinder dieser Gruppe haben erfolgreich die Fontan-Modifizierung abgeschlossen. Die Gesamtüberlebensrate in dieser Gruppe betrug demnach 55%.

In der Gruppe mit RV-PA Conduit haben bis Studienende (Oktober 2008) alle Patienten überlebt. Vier Patienten haben bislang die Fontan-Modifizierung abgeschlossen.

Fasst man alle Patienten zusammen, die sich am Herzzentrum Bonn einer Norwood-I-Operation unterzogen haben, ergibt sich eine Gesamtüberlebensrate von 81,5 %. In der folgenden Abbildung sind die Überlebensdaten nach der Kaplan-Meier-Methode graphisch dargestellt.

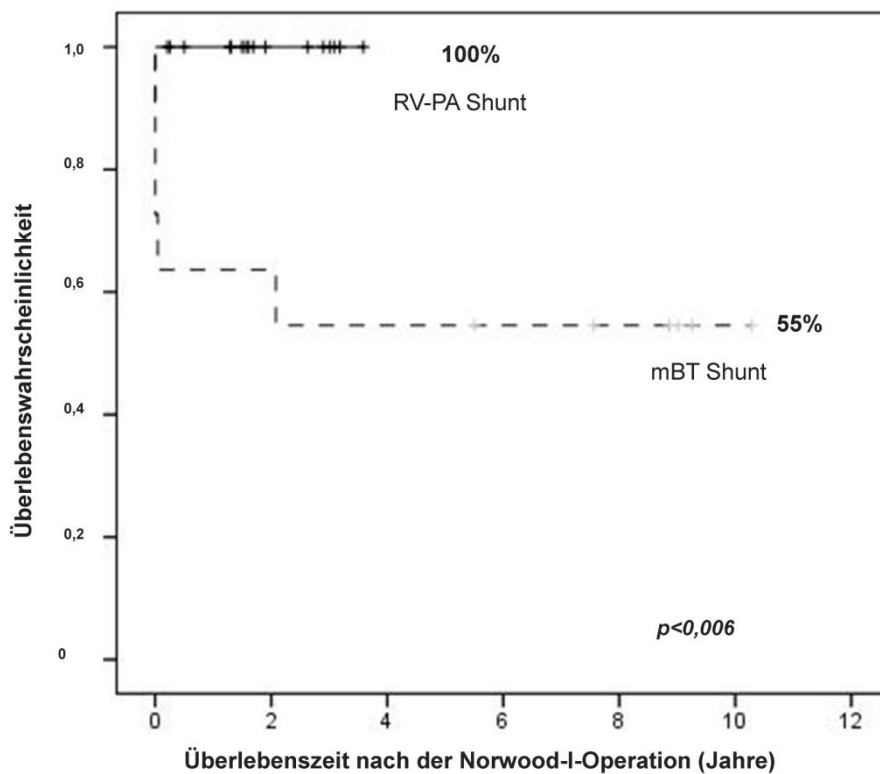


Abbildung 15 - Kaplan-Meier-Kurve für die Überlebenswahrscheinlichkeit. Die obere, durchgezogene Kurve zeigt den Verlauf der Patienten mit RV-PA Shunt, die untere, gestrichelte mit mBT Shunt. Es fällt ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Gruppen auf, das Signifikanzniveau ist am unteren rechten Rand angegeben.

In unserem Kollektiv zeigt sich ein hoch signifikanter Unterschied der beiden Gruppen bezüglich der Mortalität ($p < 0,006$). Ein Zusammenhang zwischen Mortalität und einzelnen demographischen oder präoperativen Daten (Tabelle 1 und Tabelle 5) konnte nicht gezeigt

werden, einziger Risikofaktor für Mortalität mit einer hohen Signifikanz war die Art des gewählten Shunts.

3.4 POSTOPERATIVER VERLAUF

3.4.1 HÄMODYNAMIK INNERHALB DER ERSTEN 48 STUNDEN

Die präoperativen hämodynamischen Parameter zwei Stunden vor der Operation zeigten keine wesentlichen Unterschiede. Hinsichtlich die Sauerstoffsättigung (mBT $82\% \pm 7,7\%$ versus $89,6\% \pm 5,3\%$; $p < 0,048$) fanden sich geringe Unterschiede.

Dahingegen konnten postoperativ deutliche Unterschiede gezeigt werden. Tabelle 6 zeigt eine Zusammenfassung der hämodynamischen Parameter innerhalb der ersten 48 Stunden.

Parameter (aufgeteilt nach Stunden postoperativ)	mBT	RV-PA	p-Wert
Systolischer Blutdruck (mmHg)			
1 Stunde	70,0 ± 11,7	77,2 ± 12,4	0,298
8 Stunden	83,0 ± 7,6	74,4 ± 9,0	0,122
24 Stunden	68,8 ± 10,3	69,3 ± 7,4	0,923
48 Stunden	71,3 ± 8,5	72,9 ± 9,3	0,812
Diastolischer Blutdruck (mmHg)			
1 Stunde	35,0 ± 5,0	44,6 ± 9,6	0,045
8 Stunden	43,0 ± 10,4	46,1 ± 7,0	0,704
24 Stunden	33,8 ± 7,5	40,6 ± 4,6	0,039
48 Stunden	32,3 ± 2,6	44,5 ± 7,0	0,005
Mitteldruck (mmHg)			
1 Stunde	51,6 ± 9,3	57,0 ± 6,7	0,246
8 Stunden	54,8 ± 5,8	56,1 ± 6,0	0,618
24 Stunden	45,5 ± 7,5	50,6 ± 4,2	0,155
48 Stunden	45,8 ± 5,0	53,6 ± 5,7	0,033
Herzfrequenz (pro Minute)			
1 Stunde	142,0 ± 13,0	151,1 ± 12,3	0,195
8 Stunden	144,0 ± 15,2	154,4 ± 11,4	0,136
24 Stunden	157,5 ± 5,0	158,6 ± 13,6	0,922
48 Stunden	151,3 ± 11,8	148,6 ± 15,1	0,812
Temperaturdifferenz ^a (in °C)			
1 Stunde	1,8 ± 1,3	1,2 ± 1	0,301
8 Stunden	2,5 ± 2,8	1,8 ± 1,2	0,741
24 Stunden	1,6 ± 1,2	2,3 ± 1,3	0,341
48 Stunden	1,2 ± 1	2,8 ± 1,2	0,044

Parameter (aufgeteilt nach Stunden postoperativ)	mBT	RV-PA	p-Wert
Urinausscheidung (ml / Stunde)			
1 Stunde	31,8 ± 20,1	19,7 ± 18,5	0,194
8 Stunden	14,2 ± 15,5	16,0 ± 7,4	0,299
24 Stunden	10,8 ± 5,9	24,2 ± 17,4	0,088
48 Stunden	10,0 ± 5,0	31,4 ± 10,8	0,003
pH			
1 Stunde	7,32 ± 0,06	7,48 ± 0,09	0,007
8 Stunden	7,32 ± 0,05	7,51 ± 0,05	0,002
24 Stunden	7,40 ± 0,09	7,50 ± 0,09	0,059
48 Stunden	7,44 ± 0,09	7,50 ± 0,07	0,240
paCO ₂ (in mmHg)			
1 Stunde	54,7 ± 20,0	33,6 ± 6,8	0,064
8 Stunden	58,0 ± 5,6	33,6 ± 10,2	0,004
24 Stunden	55,5 ± 9,5	38,6 ± 7,2	0,003
48 Stunden	55,0 ± 13,5	36,9 ± 5,2	0,023
Sauerstoffsättigung (in %)			
1 Stunde	78,0 ± 6,7	81,3 ± 8,1	0,299
8 Stunden	72,8 ± 7,2	81,3 ± 6,8	0,059
24 Stunden	76,4 ± 7,0	76,4 ± 7,2	0,925
48 Stunden	81,9 ± 3,9	78,6 ± 9,7	0,823
Laktat (mmol/l)			
1 Stunde	7,3 ± 1,2	5,2 ± 2,8	0,180
8 Stunden	6,2 ± 3,7	2,9 ± 1,6	0,037
24 Stunden	5,0 ± 2,8	2,8 ± 2,0	0,161
48 Stunden	2,5 ± 0,7	1,8 ± 1,1	0,093
Inotrope score			
1 Stunde	11,3 ± 6,0	13,4 ± 8,2	0,924
8 Stunden	13,5 ± 10,2	12,2 ± 5,6	0,934
24 Stunden	18,5 ± 11,8	12,3 ± 3,4	0,538
48 Stunden	8,1 ± 4,1	13,8 ± 8,2	0,131

Tabelle 7 - Postoperative Hämodynamik. Die oben genannten hämodynamischen Parameter wurden 1 Stunde nach Beendigung der Operation, 8, 24 sowie 48 Stunden erhoben. Beide Gruppen sind zu den entsprechenden Zeiten gegenübergestellt, mit dem zugehörigen p-Wert in der letzten Spalte.

^a berechnet aus der Differenz „zentrale Temperatur (rektal) – periphere Temperatur (Haut)“

Verglichen mit den Patienten aus der mBT Gruppe wiesen die Kinder mit RV-PA Conduit signifikant höhere diastolische Drücke auf. Die systolischen Drücke zeigten keinen Unterschied, der Mitteldruck war nach 48 Stunden in der Gruppe mit RV-PA Conduit signifikant höher.

Das Laktat war stets niedriger bei den Patienten mit RV-PA Conduit, signifikant allerdings nur bei der Messung nach 8 Stunden. Bezüglich der Urinausscheidung zeigten die Neugeborenen aus der RV-PA Gruppe bis auf die erste Stunde postoperativ stets höhere Urinportionen pro Stunde - allerdings mit Signifikanz allerdings erst nach 48 Stunden. Temperaturdifferenz und Herzfrequenz zeigten zu keinem Zeitpunkt eine Verschiedenheit.

Eine balancierte Perfusion von System- und Lungenkreislauf ist vor allem bei Patienten mit mBT Shunt schwierig einzustellen. Um eine ausreichende Perfusion des Körperkreislaufes zu erzielen, muss man die Patienten hypoventilieren. Bei Normo- oder sogar Hyperventilation kommt es zu einer Überflutung der Lunge mit einer Minderperfusion des Systemkreislaufs. Hingegen ist beim RV-PA Conduit eine milde Hyperventilation anzustreben. Dieses unterschiedliche Beatmungsregime spiegelt sich bei den Parametern PaCO_2 sowie pH wider, welche deutlich voneinander abweichen. Base Excess, SaO_2 sowie PaO_2 zeigten keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Der Einsatz von Medikamenten und vor allem die Katecholamintherapie gemessen am Inotrope Score waren bei beiden Gruppen vergleichbar.

Um nicht nur einzelne Parameter zu fest definierten Zeitpunkten gegenüber zu stellen, sondern den gesamten Verlauf der Parameter innerhalb der ersten 48 Stunden vergleichen zu können, führten wir eine einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung durch. Die Ergebnisse sind in den folgenden Abbildungen dargestellt. Es zeigt sich für die ersten 48 Stunden postoperativ ein signifikant besserer Verlauf bezüglich des diastolischen sowie mittleren Blutdrucks und des Laktat (s. Abbildung 16-18). Wie zu erwarten war, zeigt sich auch für den pH-Wert sowie PaCO_2 ($p < 0,001$) ein signifikanter Unterschied. (s. Abbildung 19)

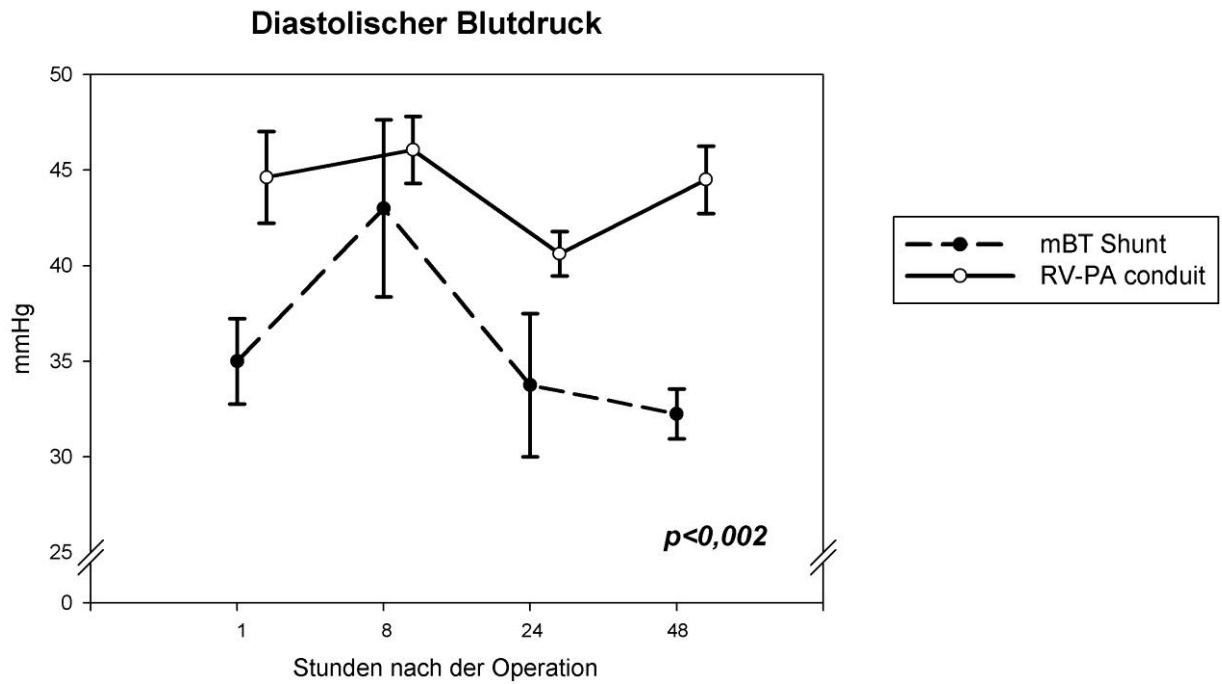


Abbildung 16 - Verlauf des diastolischen Blutdrucks. Der p-Wert markiert das Ergebnis des Signifikanztests mittels einfaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung

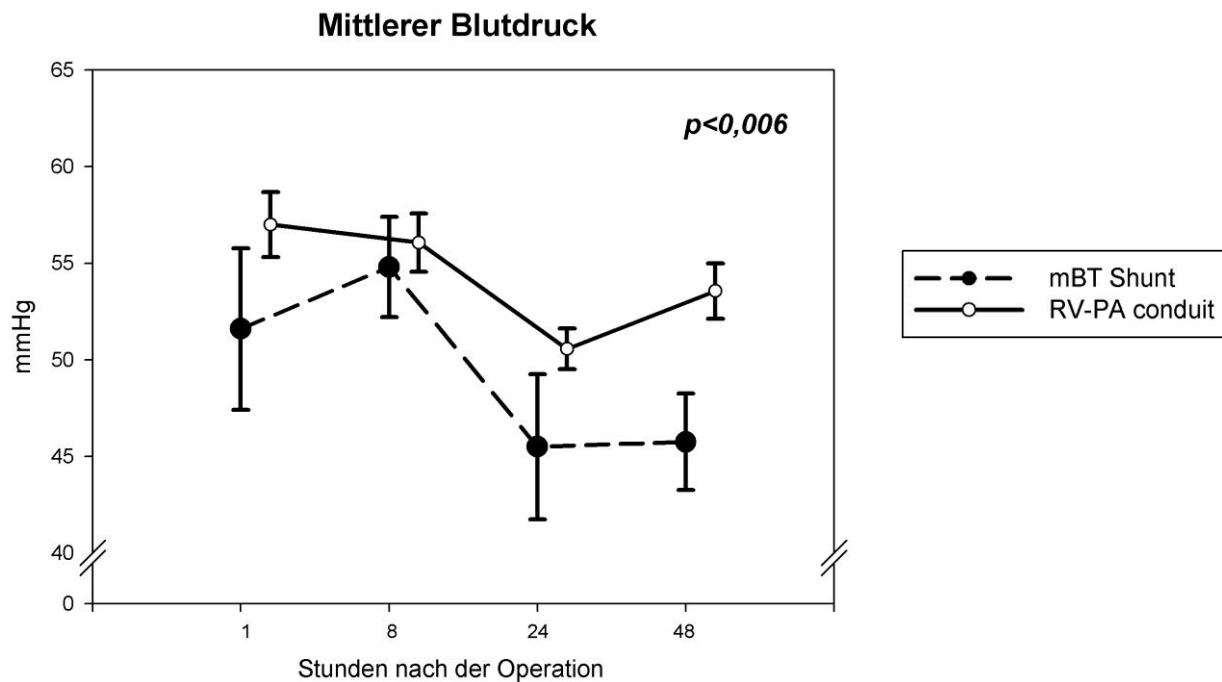


Abbildung 17 - Verlauf des mittleren Blutdrucks. Der p-Wert markiert das Ergebnis des Signifikanztests mittels einfaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung

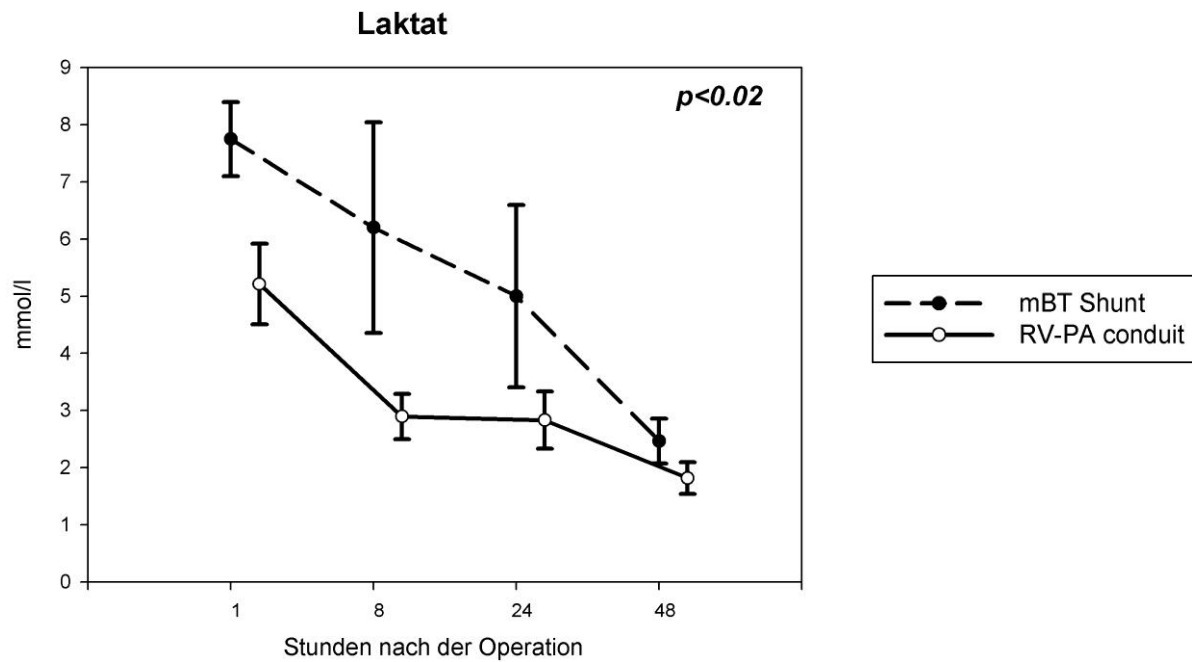


Abbildung 18 - Verlauf des Laktat. Der p-Wert markiert das Ergebnis des Signifikanztests mittels einfaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung

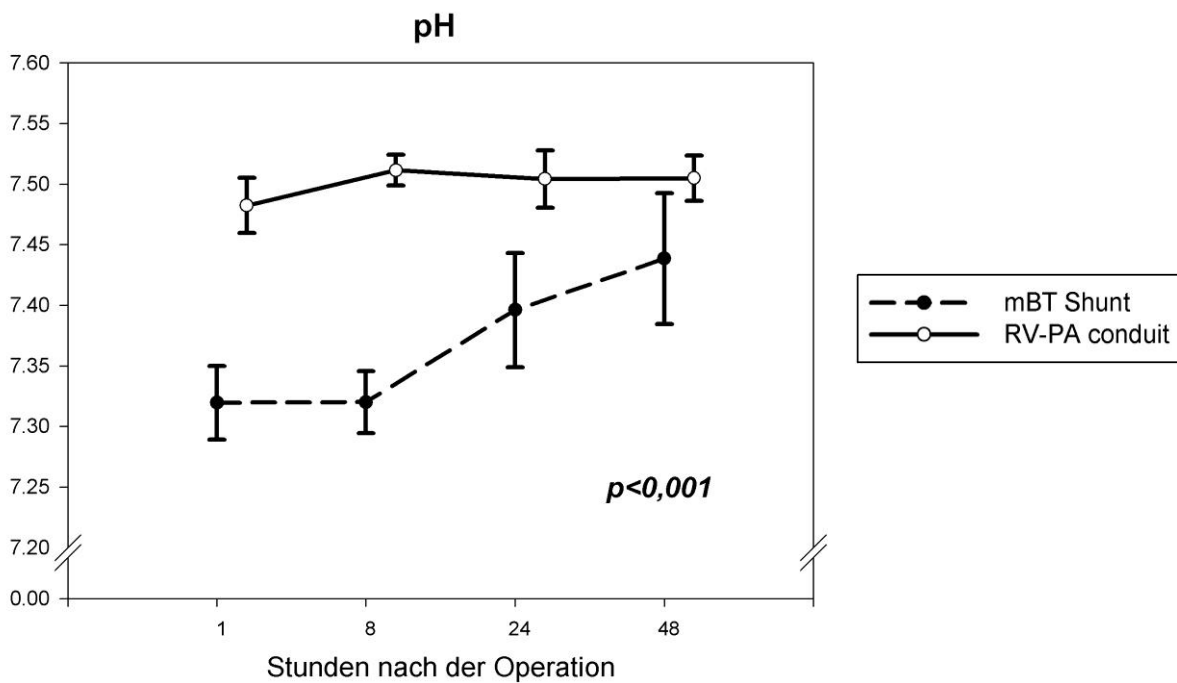


Abbildung 19 - Verlauf des pH-Wertes in der arteriellen Blutgasanalyse. Der p-Wert markiert das Ergebnis des Signifikanztests mittels einfaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung

3.4.2 WEITERER VERLAUF

Im weiteren Verlauf konnten wir einen Trend zu kürzeren Beatmungszeiten verzeichnen (mBT Gruppe $10,3 \pm 4,8$ Tage versus RV-PA Gruppe $7,4 \pm 5,4$ Tage), allerdings ohne Nachweis einer Signifikanz ($p = 0,218$). Auch der endgültige Thoraxverschluss divergierte (mBT Gruppe $2,9 \pm 1,7$ Tage, RV-PA Gruppe $1,7 \pm 1,6$ Tage), allerdings auch hier ohne Signifikanz ($p = 0,112$).

Drei Patienten in der mBT Gruppe benötigten eine Peritonealdialyse gegenüber keinem Patienten in der RV-PA Gruppe ($p = 0,056$). 50% der RV-PA Patienten und 18% der mBT Patienten erhielten inhalatives Stickstoffmonoxid ($p = 0,093$). Die Verweildauer aller Patienten auf der Intensivstation reichte von 7 bis 54 Tagen und war deutlich kürzer in der Gruppe der Patienten mit RV-PA Conduit (19 ± 11 Tage) im Vergleich zu der mBT Gruppe (36 ± 17 Tage, $p = 0,009$). Der gesamte Aufenthalt im Krankenhaus betrug im Median 63 Tage (26 – 142) bei den Patienten in der historischen Gruppe verglichen mit 33 Tagen (22 – 85) bei den RV-PA Patienten ($p = 0,005$).

3.5 HERZKATHETERUNTERSUCHUNG

Herzkatheteruntersuchungen fanden routinemäßig vor der Glenn-Operation sowie vor der Fontan-Modifizierung statt.

3.5.1 DIAGNOSTISCHE HERZKATHETERUNTERSUCHUNG VOR GLENN-OPERATION

Die Glenn-Operation fand bei Patienten mit RV-PA Conduit früher statt ($20,1 \pm 7,3$ Wochen) als bei mBT Patienten ($30,3 \pm 7,4$ Wochen), naturgemäß waren die Kinder mit RV-PA Conduit wie auch schon postnatal bei der Glenn-Operation leichter ($6,14 \pm 0,76$ kg bei mBT Shunt gegenüber $5,36 \pm 0,84$ kg in der Vergleichsgruppe). Beide Unterschiede waren aber nicht signifikant ($p = 0,07$ bzw. $p = 0,069$).

Eine Zusammenfassung der aus der Katheteruntersuchung gewonnen hämodynamischen Daten ist in Tabelle 8 aufgeführt.

Parameter	mBT (n=7)	RV-PA (n=15)	p-Wert
Sauerstoffsättigung (%)			
Vena cava superior	54,8 ± 6,5	48,0 ± 11,3	0,123
Vena cava inferior	55,9 ± 5,0	48,2 ± 8,4	0,044
Systemventrikel	77,0 ± 4,7	66,4 ± 9,6	0,011
Aorta ascendens	76,8 ± 5,6	82,3 ± 7,5	0,150
Lungenfluss:Systemfluss(Qp:Qs)	0,9 ± 0,3	1,1 ± 0,3	0,364
Druck im rechten Vorhof (mittel, mmHg)	5,1 ± 1,3	6,5 ± 2,8	0,255
Pulmonalarterieller Druck (mittel, mmHg)	11,8 ± 3,3	15,8 ± 2,2	0,079
Aorta ascendens			
Systolischer Druck (mmHg)	76,6 ± 12	77,1 ± 13,2	0,295
Diastolischer Druck (mmHg)	29,7 ± 3,9	36,2 ± 8,3	0,067
Mittlerer Druck (mmHg)	48,6 ± 4,1	50,4 ± 10,3	0,565
Koronarperfusionsdruck (mmHg) ^b	22,5 ± 3,1	28,8 ± 8,1	0,036

Tabelle 8 – Messwerte bei Herzkatheteruntersuchung vor Glenn-Operation. Es zeigten sich leicht höhere Sauerstoffsättigungen im venösen Kreislauf bei den Patienten mit mBT Shunt aber keine signifikanten Unterschiede bei dem Verhältnis von Lungenfluss zu Systemfluss (Qp:Qs).

Auch in den Druckmessungen zeigten sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen, lediglich in der Berechnung des Koronarperfusionsdrucks waren bedeutsam höhere Werte bei den Patienten mit RV-PA Conduit festzustellen.

Es konnte eine deutliche Diskrepanz bezüglich des Wachstums der Pulmonalarterien nachgewiesen werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 zusammengefasst. Als Marker für die Größe des Pulmonalgefäßsystems waren sowohl McGoon-Ratio als auch Nakata-Index bei Patienten mit RV-PA Conduit gegenüber mBT Patienten signifikant erhöht. Vergleicht man die McGoon-Ratio der einzelnen Pulmonalarterien untereinander, so zeigt sich auch hier ein Unterschied. Bei mBT Patienten waren sowohl die linke Pulmonalarterie als auch die rechte Pulmonalarterie schmaler, die linke Pulmonalarterie erreichte Signifikanzniveau.

Des Weiteren zeigten die Pulmonalarterien der Patienten mit RV-PA Conduit ein deutlich symmetrischeres Wachstum, während in der Gruppe mit mBT Shunt die linke Pulmonalarterie ein geringeres Wachstum in Relation zu der rechten Pulmonalarterie aufwies (s. Tabelle 9).

Bei den Patienten mit RV-PA Conduit fiel eine deutliche höhere Zahl an zentralen Stenosen auf, auch wenn dieser Unterschied statistisch nicht bedeutsam war.

Parameter	mBT (n=7)	RV-PA (n=15)	p-Wert
McGoon-Ratio			
insgesamt	1,4 ± 0,5	1,8 ± 0,3	0,005
linke Pulmonalarterie	0,6 ± 0,1	0,9 ± 0,2	0,005
rechte Pulmonalarterie	0,7 ± 0,4	0,9 ± 0,1	0,052
Nakata index (mm²/m²)	140 ± 45,8	217,1 ± 78,4	0,026
Zentrale Stenosen linke Pulmonalarterie			
Anzahl	0 / 7	5 / 15	0,082
Grad der Stenose (in %)		38 % ± 20 %	
Zentrale Stenosen rechte Pulmonalarterie			
Anzahl	0 / 7	4 / 15	0,131
Grad der Stenose (in %)		28 % ± 15 %	

Tabelle 9 - Beurteilung des Pulmonalgefäßsystems. In den beiden ersten Zeilen sind die Indices, welche das Wachstum der Pulmonalarterien beschreiben, gegenübergestellt. Auf die Berechnung der Indices wird im Kapitel Methoden ausführlich eingegangen. Im weiteren Teil der Tabelle sind die Anzahl und Ausprägung der zentralen Stenosen aufgeführt.

3.5.2 DIAGNOSTISCHE HERZKATHETERUNTERSUCHUNG VOR FONTAN-MODIFIKATION

Die Fontan-Modifizierung fand bei beiden Gruppen in einem vergleichbaren Zeitraum statt (mittleres Alter 25,3 ± 8,6 Monate). Es wurden alle sechs noch lebenden Patienten der mBT-Gruppe mit vier Patienten der RV-PA Gruppe verglichen. Sämtliche hämodynamischen Daten zeigten keine Unterschiede.

Bei der Untersuchung der Pulmonalarterien fiel allenfalls ein leichter Trend zugunsten eines besseren Wachstums bei RV-PA Patienten auf, aufgrund der kleinen Fallzahl sind aber keine statistischen Aussagen möglich (s. Tabelle 10).

Parameter	mBT (n=6)	RV-PA (n=4)	p-Wert
McGoon-Ratio			
insgesamt	1,4 ± 0,2	1,7 ± 0,2	0,096
linke Pulmonalarterie	0,6 ± 0,2	0,7 ± 0,1	0,559
rechte Pulmonalarterie	0,8 ± 0,2	1 ± 0,1	0,114
Nakata index (mm²/m²)	241,3 ± 113,8	309,7 ± 49,8	0,297
Zentrale Stenosen linke Pulmonalarterie			
Anzahl	1 / 6	2 / 4	0,260
Grad der Stenose (in %)	22%	25 % ± 16 %	
Zentrale Stenosen rechte Pulmonalarterie			
Anzahl	1 / 6	1 / 4	0,747
Grad der Stenose (in %)		22 %	

Tabelle 10 - Pulmonalgefäße vor Fontan-Operation. Der Aufbau der Tabelle entspricht Tabelle 9. Aufgrund der geringen Fallzahlen ist ein Erreichen des Signifikanzniveaus nicht möglich.

3.5.3 INTERVENTIONELLE THERAPIE

Alle Kinder bis auf zwei aus der RV-PA Gruppe und ein Kind aus der mBT Gruppe benötigten einen interventionellen Eingriff im Herzkatheterlabor. Die Art der Interventionen und deren Verteilung findet sich in Tabelle 11. Es gab keine Unterschiede in der Anzahl der Interventionen pro Patient, der Median betrug bei beiden Gruppen zwei Interventionen pro Patient. Die große Standardabweichung bei den Patienten mit RV-PA ist auf ein Kind zurückzuführen, das insgesamt zehn interventionelle Eingriffe benötigt hatte. Bei dieser Patientin wurde - wie schon im Kapitel Methoden erläutert - für die Rekonstruktion des Aortenbogens sowie der Pulmonalarterien ein Patch aus Rinderperikard verwendet. Bei der näheren Betrachtung der fünf Patienten aus der RV-PA Gruppe, bei denen bovines Perikard benutzt wurde, fällt auf, dass bei Ihnen mehr Interventionen nötig waren als bei den Patienten mit Homograft ($3,8 \pm 3,5$ versus $2,3 \pm 1,6$), allerdings erreicht dieser Unterschied aufgrund der geringen Fallzahl nicht Signifikanzniveau ($p = 0,300$).

Patienten aus der Gruppe mit RV-PA Conduit benötigten signifikant mehr Dilatationen der Pulmonalarterien, ein Patient erhielt einen Stent im RV-PA Conduit. Sämtliche anderen Eingriffe wiesen keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen auf.

Anzahl der Interventionen	mBT	RV-PA	p-Wert
Interventionen pro Patient	2,3 ± 1,5	2,5 ± 2,4	0,809
Aortenisthmus			
Dilatation oder Anlage eines Stent	6	15	0,892
Pulmonalarterien / mBT Shunt / RV-PA Conduit			
Dilatation oder Anlage eines Stent	1	17	0,011
Verschlüsse			
Kollateralen oder Fenestrationen	5	4	0,106
Sonstige	4	4	0,217

Tabelle 11 - Übersicht über interventionelle Therapien. Die Anzahl der durchgeführten Interventionen im Herzkatheterlabor ist hier aufgeführt. Die beiden häufigsten Interventionen sind Dilatationen oder Sten-Einlagen im Isthmusbereich sowie an den Pulmonalarterien.

3.6 NACHKONTROLLEN

Insgesamt wurden 371 ambulante Vorstellungen sowie stationäre Aufenthalte ausgewertet.

3.6.1 HÄMODYNAMISCHE VERLAUFSPARAMETER

Bei der Erfassung der hämodynamischen Parameter Blutdruck, Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz zeigten sich keinerlei Auffälligkeiten (s. Tabelle 12).

Parameter	mBT (n=7)	RV-PA (n=16)	p-Wert
Herzfrequenz (Schläge pro Minute)			
nach Norwood-I-Operation	145 ± 8	143 ± 18	0,778
vor Norwood-II-Operation	127 ± 13	124 ± 10	0,658
nach Norwood-II-Operation	139 ± 10	128 ± 12	0,070
vor Norwood-III-Operation	111 ± 15	119 ± 7	0,306
Sauerstoffsättigung (%)			
nach Norwood-I-Operation	77 ± 1,3	81,4 ± 4,2	0,107
vor Norwood-II-Operation	78,3 ± 4,3	82 ± 5,7	0,156
nach Norwood-II-Operation	83,8 ± 2,7	83,2 ± 3,0	0,666
vor Norwood-III-Operation	80,2 ± 5,1	84,2 ± 5,0	0,225
Systolischer Blutdruck (mmHg)			
nach Norwood-I-Operation	82 ± 9	78 ± 10	0,562
vor Norwood-II-Operation	96 ± 9	91 ± 11	0,342
nach Norwood-II-Operation	104 ± 8	96 ± 13	0,198
vor Norwood-III-Operation	97 ± 13	107 ± 18	0,362
Diastolischer Blutdruck (mmHg)			
nach Norwood-I-Operation	50 ± 11	46 ± 7	0,511
vor Norwood-II-Operation	53 ± 9	51 ± 14	0,790
nach Norwood-II-Operation	60 ± 11	55 ± 7	0,240
vor Norwood-III-Operation	60 ± 11	61 ± 20	0,909

Tabelle 12 - Zusammenfassung hämodynamischer Parameter in den Nachuntersuchungen. Alle in den Nachuntersuchungen (ambulant sowie stationär) erhobenen hämodynamischen Parameter wurden in entsprechenden Klassen gruppiert und sind hier gegenübergestellt.

3.6.2 APPARATIVE DIAGNOSTIK

Bei den echokardiographischen Kontrollen standen zwei Parameter im Vordergrund: die Ausprägung der Trikuspidalinsuffizienz und die Funktion des Systemventrikels.

Beide Gruppen hatten vergleichbare Insuffizienzen an der Trikuspidalklappe (s. Tabelle 13). Bei keinem Patienten zeigte sich in der abschließenden Kontrolle eine eingeschränkte Funktion des Systemventrikels.

Die Herzgröße – gemessen an der cardio-thoracic-ratio im Röntgen-Thorax – war bei beiden Gruppen während der gesamten Nachuntersuchung gleich. Lediglich unmittelbar nach der Norwood-II-Operation hatten die Patienten mit RV-PA Conduit eine signifikant niedrigere CTR (s.

Tabelle 13).

Im EKG wurden deutlich mehr Rhythmusstörungen bei den Patienten mit mBT Shunt ersichtlich (s. Tabelle 13). In der Gruppe mit RV-PA Conduit hatten alle Patienten einen Sinusrhythmus.

Für die Dauer des QRS-Komplexes sind Korrelationen mit Größe und Funktion des Herzens im Röntgen-Thorax (Gatzoulis et al., 1995), in der zweidimensionalen sowie dreidimensionalen Echokardiographie (Abd El Rahman et al., 2000; Helbing et al., 2002) und in der Kernspintomographie (Neffke et al., 2002) bekannt. Zu keinem Zeitpunkt der Nachuntersuchungen zeigten beide Gruppen einen Unterschied in der QRS-Dauer ebenso wenig wie eine ausgeprägte Progredienz in der QRS-Dauer. Zur genaueren Auswertung definierten wir eine verzögerte intraventrikuläre Erregungsausbreitung (intraventricular conduction delay, IVCD) als eine QRS-Dauer oberhalb der 98. Perzentile (Graham et al., 2007). Die QRS-Komplexe einer Klasse wurden zusammengefasst und gemittelt, daraufhin den entsprechenden Perzentilengrenzen zugeordnet. In Tabelle 13 sind die Ergebnisse zusammengefasst. Es fällt auf, dass über 60% in beiden Gruppen eine IVCD aufweisen. Beobachtet wurde weiterhin, dass der Anteil der Patienten mit IVCD vor jeder Operation abnimmt, um nach den Eingriffen wieder zu steigen (s. Tabelle 13).

Parameter	mBT (n=7)	RV-PA (n=16)	p-Wert
Trikuspidalinsuffizienz (bei letzter Kontrolle)			
mild	8	10	0,075
moderat	5	5	
schwer	3	1	
Cardio-thoracic ratio			
nach Norwood-I-Operation	0,60 ± 0,02	0,59 ± 0,05	0,627
vor Norwood-II-Operation	0,63 ± 0,05	0,60 ± 0,06	0,280
nach Norwood-II-Operation	0,64 ± 0,03	0,58 ± 0,04	0,003
vor Norwood-III-Operation	0,58 ± 0,04	0,56 ± 0,04	0,385
nach Norwood-III-Operation	0,54 ± 0,02	0,48 ± 0,06	0,197
weiterer Verlauf nach Fontan			
Rhythmus (bei letzter Kontrolle)			0,030
Sinusrhythmus	4	16	
junktionaler Ersatzrhythmus	2	0	
Schrittmacher	1	0	
QRS - Dauer (ms)			
nach Norwood-I-Operation	75,1 ± 14,3	78,7 ± 8,6	0,527
vor Norwood-II-Operation	88,6 ± 18,4	80,1 ± 7,6	0,236
nach Norwood-II-Operation	86 ± 17,8	82,3 ± 10	0,578
vor Norwood-III-Operation	88 ± 14,3	79,9 ± 8,6	0,562
nach Norwood-III-Operation	86,8 ± 7,5	85 ± 6,2	0,758
weiterer Verlauf nach Fontan			
Intraventrikuläre Leitungsverzögerung			
(Anteil der Patienten in %)			
vor Norwood-I-Operation	20%	22%	0,923
nach Norwood-I-Operation	71%	71%	1,0
vor Norwood-II-Operation	57%	56%	0,968
nach Norwood-II-Operation	50%	79%	0,201
vor Norwood-III-Operation	67%	56%	0,667
nach Norwood-III-Operation	80%	67%	0,673

Tabelle 13 - Apparative Diagnostik in den Nachuntersuchungen. Sämtliche bei den Folgeuntersuchungen erhobenen Elektrokardiogramme wurden ausgewertet und dadurch Rhythmus, QRS-Dauer sowie die intraventrikuläre Leitungsverzögerung abgeleitet. Aus den Röntgenaufnahmen wurde die cardio-thoracic ratio ermittelt, sonographisch die Trikuspidalinsuffizienz.

3.6.3 AUXOLOGIE

Um auxologische Daten untereinander vergleichen zu können ist die Berechnung von Standard Deviation Scores (SDS-Werte) eine wichtige Voraussetzung. Dabei steht ein SDS-Wert von Null für die 50. Perzentile der Population, eine Abweichung von diesem Mittelwert um beispielhaft SDS -1,881 entspricht der 3. Perzentile.

Die bei jeder Vorstellung gesammelten auxologischen Daten wurden mittels der Software Growth Analyzer 3.5 ausgewertet. Für die Ermittlung der SDS-Werte dienten die "CDC Growth Charts 2000" (Kuczmarski et al., 2000) als Referenztabellen.

Bei der Gewichtsentwicklung zeigen sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Es fällt auf, dass der SDS-Wert im Median mit -1,6 relativ niedrig ist. Somit liegen alle untersuchten Patienten im Durchschnitt an der 6. Perzentile. Schaut man sich die dazugehörige Perzentilenkurve (s. Abbildung 20) an, so fällt auf, dass vor allem in den ersten zweieinhalb Lebensjahren die Gewichtsentwicklung verzögert ist. Für alle Werte nach diesem Zeitraum ergibt sich ein SDS von $-1,0 \pm 1,1$, was einer Perzentile von 16 entsprechen würde.

Shunt	Anzahl	Min.	Max.	Mittelwert	Median	SD	<i>p-Wert</i>
mBT	94	-4,98	1,55	-1,45	-1,61	1,26	0,278
RV- PA	92	-4,41	0,60	-1,62	-1,59	0,83	

Tabelle 14 - SDS-Werte der Gewichtsentwicklung bei beiden Gruppen. Ein SDS-Wert von 0 entspricht der 50. Perzentile. Es fällt auf, dass alle Kinder verglichen mit der Normalpopulation zu leicht sind (Median und Mittelwert deutlich unter -1,0). Es bestehen keine Unterschiede bezüglich der Gewichtsentwicklung zwischen beiden Gruppen.

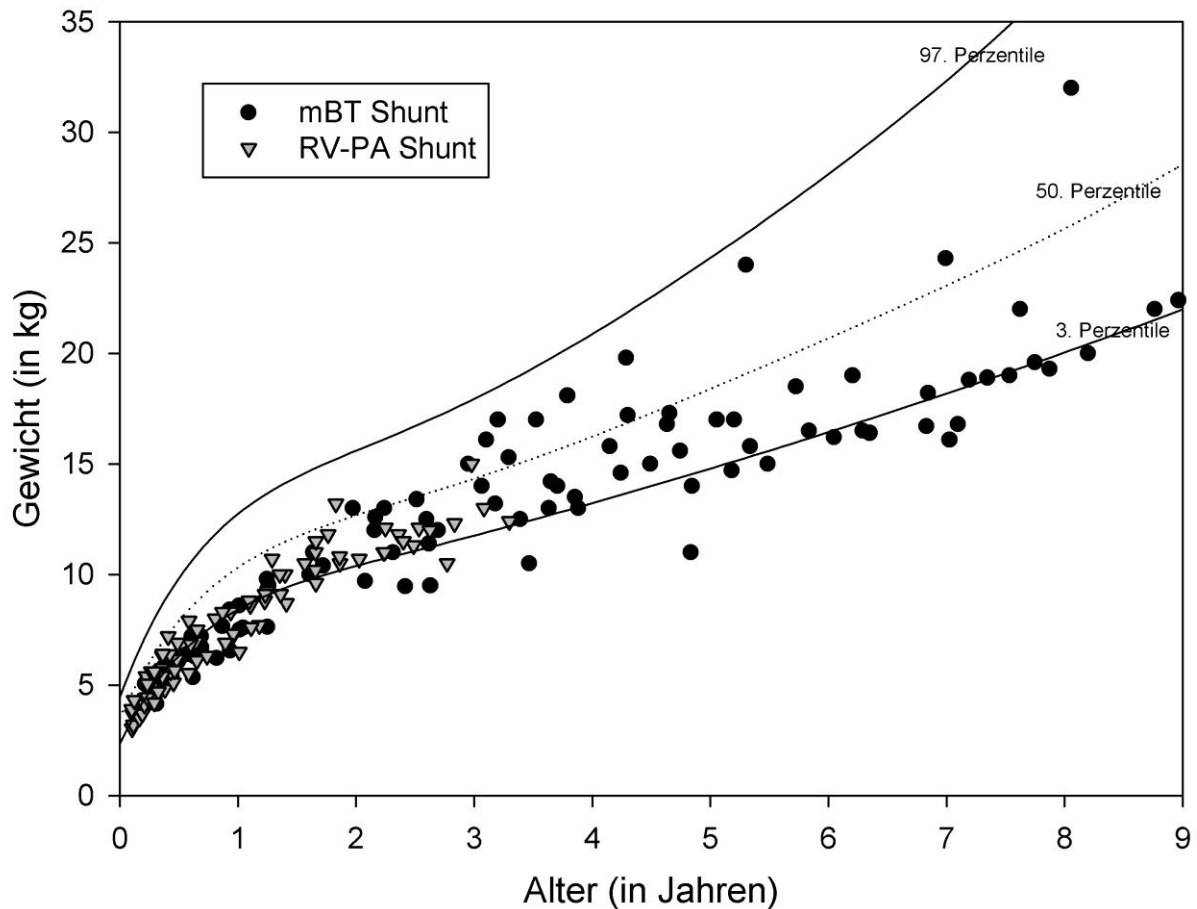


Abbildung 20- Verteilung der Gewichtsentwicklung. Die Perzentilen entsprechen den Referenzwerten der „CDC Growth Charts 2000“ (Kuczmarski et al., 2000)

Das Längenwachstum zeigt sich nicht stark beeinträchtigt. Hier wiesen beide Gruppen einen mittleren SDS von -0,6 auf, was etwa der 25. Perzentile entspricht (s. Tabelle 15). Auch beim Längenwachstum zeigten sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Der Kurvenverlauf ist in Abbildung 21 zusammengefasst.

Shunt	Anzahl	Min.	Max.	Mittelwert	Median	SD	<i>p</i> -Wert
mBT	90	-4,24	1,32	-0,63	-0,64	0,84	0,704
RV-PA	84	-3,29	1,95	-0,69	-0,60	1,00	

Tabelle 15 - SDS-Werte des Längenwachstums. Ein SDS-Wert von 0 entspricht der 50. Perzentile. Es fällt auf, dass alle Kinder verglichen mit der Normalpopulation geringfügig zu klein sind (Median und Mittelwert deutlich unter -1,0). Es bestehen keine Unterschiede bezüglich der Gewichtsentwicklung zwischen beiden Gruppen.

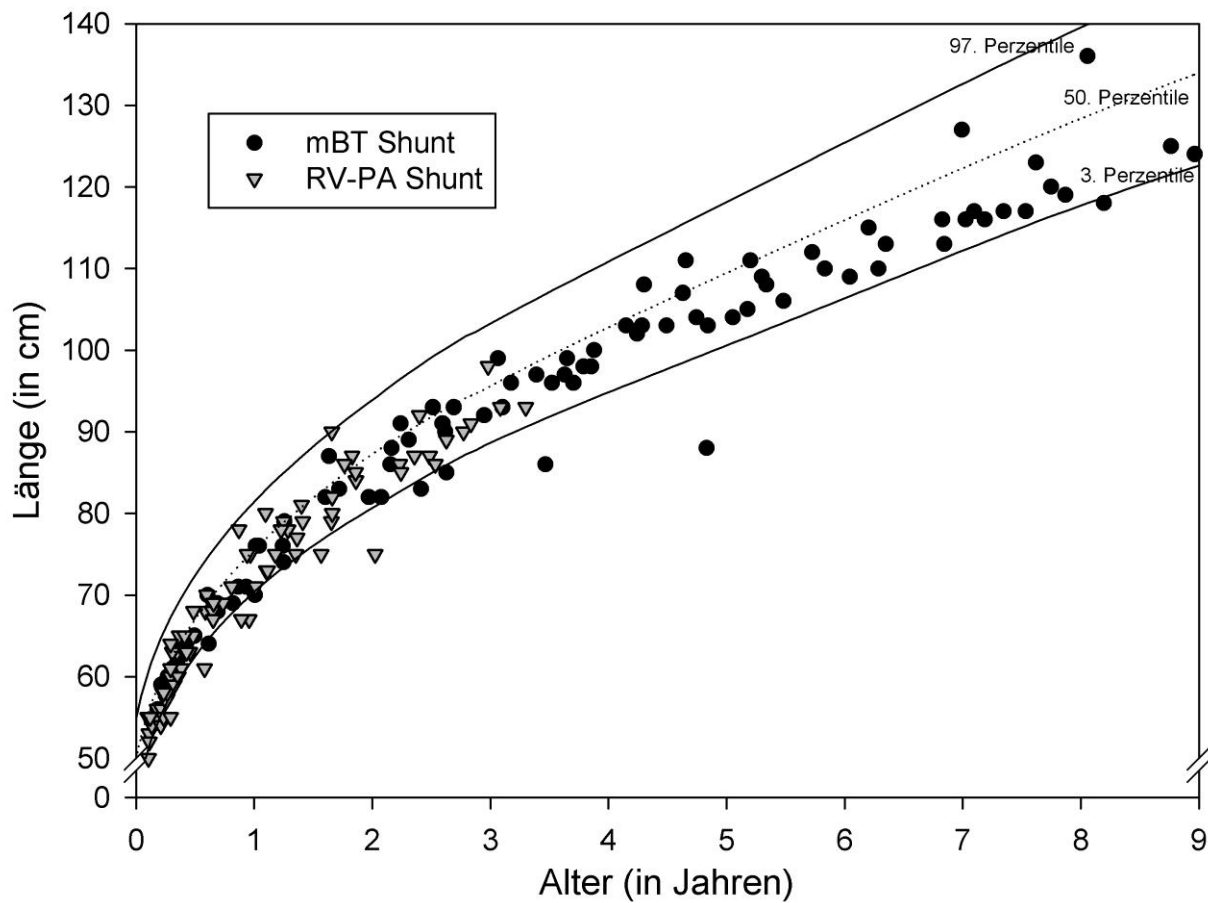


Abbildung 21 - Verteilung des Längenwachstums. Die Perzentilen entsprechen den Referenzwerten der „CDC Growth Charts 2000“ (Kuczmarski et al., 2000)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich bei unseren Patienten verglichen mit der Normalbevölkerung eine deutlich schlechtere Gewichtszunahme vor allem in den ersten beiden Lebensjahren zeigt. Das Längenwachstum ist zwar auch beeinträchtigt, dieses aber nur leicht. Fasst man beide Werte im Body-Mass-Index zusammen und vergleicht diese mit den Werten für die deutsche Referenzpopulation im Kindesalter (Kromeyer-Hauschild et al., 2001), so ergibt sich ein mittlerer SDS von -1,0 mit einer ebensogroßen Standardabweichung. Dies entspricht der 25. Perzentile.

4 DISKUSSION

4.1 MORTALITÄT

Eine wichtige Limitation dieser Arbeit ist ihr historisches Design. Über die Jahre sind nicht nur die operativen Möglichkeiten optimiert, sondern vor allem die prä-, peri- und postoperativen Therapien verbessert worden. Diese führen weltweit zu einem Anstieg der Überlebensraten bei Patienten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom. In Tabelle 16 sind die wichtigsten internationalen Studien aufgeführt, die allesamt ein historisches Design besitzen. Es fällt auf, dass die Gesamtüberlebensrate in der historischen Gruppe der Patienten mit mBT Shunt deutlich niedriger ist als mit RV-PA Conduit..

Zentrum	Zeitraum des Eingriffs	Shuntart	Überlebensrate		Publikation
			Früh	Insgesamt	
Japan, Multicenter	1998-2002	RV-PA (n=73)	85%	66%	Sano et al., 2004
USA, Atlanta	1999-2002	mBT (n=22)	82%	64%	Mahle et al., 2003
		RV-PA (n=11)	82%	82%	
USA, Delaware Poland, Krakow	2000-2003	mBT (n=55)	83%	72%	Pizarro et al., 2004
		RV-PA (n=54)	92%	90%	
UK, Birmingham	1992-2004	mBT (n=260)	66%	48%	McGuirk et al., 2006
		RV-PA (n=73)	89%	79%	
USA, Philadelphia	2002-2004	mBT (n=95)	86%	68%	Tabbutt et al., 2005
		RV-PA (n=54)	83%	70%	
Canada, Edmonton	1996-2005	mBT (n=62)	77%	48%	Atallah et al., 2008
		RV-PA (n=32)	94%	81%	

Tabelle 16 - Überlebensrate in internationalen Studien. Angegeben sind das entsprechende Zentrum sowie der Zeitraum des Eingriffs und die Autoren. Die Angabe der frühen Überlebensrate bezieht sich immer auf die ersten 30 Tage nach der Operation.

Um den „historischen Effekt“ objektivieren zu können, ist eine randomisierte prospektive Multicenterstudie auf den Weg gebracht worden. Diese wird gefördert vom National Heart, Lung, and Blood Institute (USA). Erste Ergebnisse stehen noch aus. Bis dahin haben alle auf diesem Gebiet publizierenden Gruppen das gleiche limitierende Problem.

Zusammengefasst liegt die Überlebensrate aller Kinder mit HLHS zwischen 60% und 80% (s. Tabelle 16). Sowohl im internationalen als auch im nationalen Vergleich (s. Tabelle 17) konnten wir in unserer Studie vergleichbare, eher noch bessere Überlebensraten zeigen. 82% der Kinder, bei denen im Zeitraum von 1998 bis 2008 eine Norwood-I-Operation am Herzzentrum Bonn durchgeführt worden war, leben am Ende der Studie noch. Dabei haben alle Kinder mit RV-PA Conduit zur Zeit überlebt, von den Kindern mit mBT-Shunt leben dahingegen lediglich 55%.

Zentrum	Zeitraum des Eingriffs	Shuntart	Überlebensrate		Publikation
			Früh	Insgesamt	
Münster	1992-2002	mBT (n=41)	71%	61%	Krasemann et al., 2005
St. Augustin	2001-2004	mBT (n=39)	69,2%	56,2%	Sinzobahamvya, 2006
München	2000-2002	mBT (n=25)	52%	74%	Kostolny, 2007
	2002-2006	RV-PA (n=32)	91%		
Hamburg	1998-2007	mBT (n=25)	84%	80%	Rueffer, 2007
		RV-PA (n=32)	96%		

Tabelle 17 - Überlebensrate in nationalen Studien. Angegeben sind das entsprechende Zentrum sowie der Zeitraum des Eingriffs und die Autoren. Die Angabe der frühen Überlebensrate bezieht sich immer auf die ersten 30 Tage nach der Operation.

Dieses deutlich verbesserte Outcome kann nicht nur auf den historischen Effekt alleine zurückgeführt werden. Bei jeder Einführung eines neuen Operationsverfahrens gibt es eine „learning curve“. Die Arbeitsgruppe in Münster hat dies in ihrer zehnjährigen Erfahrung mit der Norwood-OP eindrucksvoll zeigen können (Krasemann et al., 2005). In Abbildung 22 erkennt man deutlich, wie im Laufe der Zeit die Überlebensrate steigt. Alle Operationen wurden mit mBT Shunt durchgeführt, dabei wurden lediglich die operativen und vor allem die postoperativen Therapiemöglichkeiten verbessert.

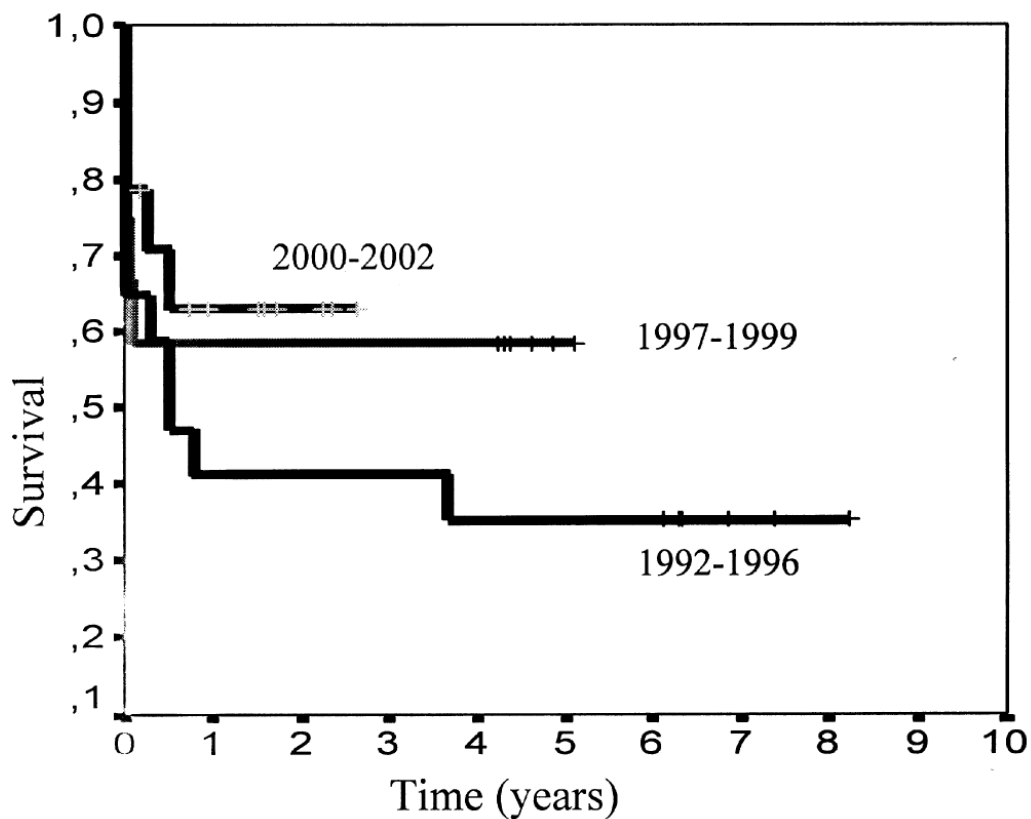


Abbildung 22 - Kaplan-Meier-Überlebenskurven für drei Zeitabschnitte (aus: Krasemann et al., 2005).

In dieser Grafik aus einer Publikation der Gruppe in Münster erkennt man, dass sich die Überlebensrate in den letzten Jahren deutlich gebessert hatte.

McGuirk et al., 2006 konnten in ihrer Arbeit über die 12-jährige Erfahrung mit der Norwood-I-Operation in Birmingham berichten und ähnliche Effekte zeigen. Eine detailliertere Auswertung

war aufgrund der bislang höchsten Fallzahl an Kindern mit hypoplastischem Linksherzsyndrom möglich. Man erkennt in Abbildung 23 deutlich drei Anstiege in der Mortalität in den Jahren 1996, 1999 und 2002. Zu den jeweiligen Zeitpunkten wurde ein neues Operationsverfahren eingeführt bzw. ein Wechsel des operativen Teams vollzogen. 2002 wurde der RV-PA Conduit eingeführt. Aufgrund der „learning curve“ stieg die Mortalität in diesem Jahr deutlich an, um in den kommenden Jahren unter das Ausgangsniveau zu sinken. Die Autoren schlussfolgern eine „learning curve“ von mindestens einem Jahr, bis sich der Vorteil eines neuen Verfahrens auch in einem besseren Ergebnis widerspiegelt.

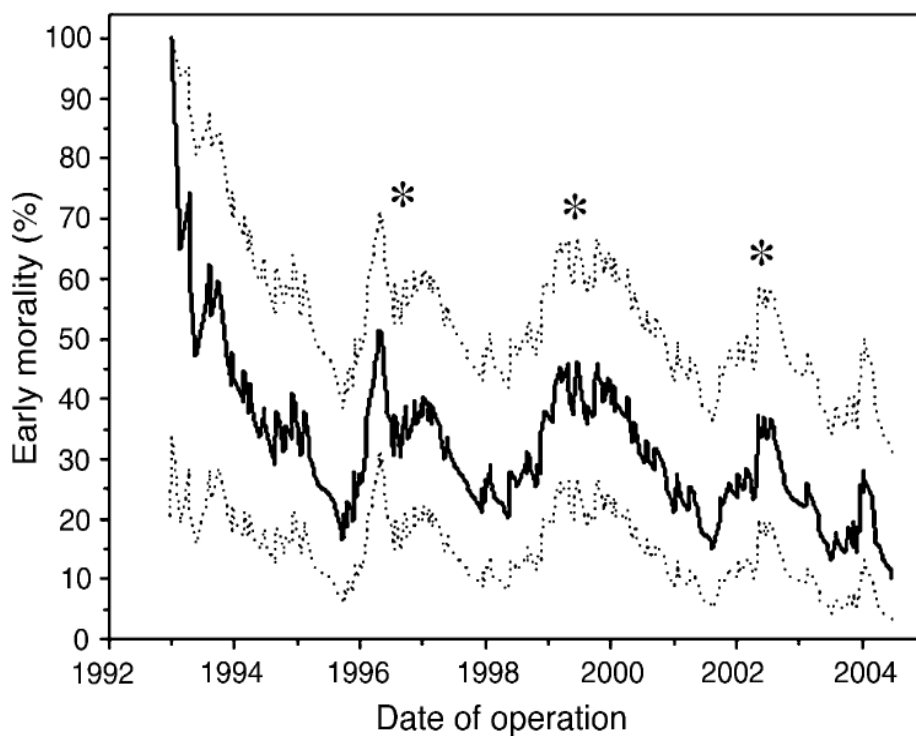


Abbildung 23 - Frühe Mortalität am Diana Princess of Wales Children's Hospital, Birmingham (McGuirk et al., 2006). Es sind deutlich drei Anstiege der Mortalitätsrate in den Jahren 1996, 1999 und 2002 zu erkennen. Zu all diesen Zeitpunkten wurde ein neues Operationsverfahren eingeführt bzw. ein Wechsel des operativen Teams vollzogen.

Als am Herzzentrum Bonn 1998 begonnen wurde, Kinder mit hypoplastischem Linksherzsyndrom zu operieren, war sicherlich eine „learning curve“ aufgrund der geringen Fallzahlen (1-2 pro Jahr) in den ersten beiden Jahren vorhanden. Bis 2005 stellte aber die Norwood-I-OP mit Anlage eines mBT Shunts ein etabliertes Verfahren dar. Die Einführung des

RV-PA Conduits einen weiteren nicht unerheblichen Lernprozess. Zudem musste das postoperative Regime völlig umgestellt werden (s. Seite 34), was auch einen Lernprozess bei dem Personal der Intensivstation erforderte. Ungeachtet dieser Lernprozesse zeigte sich unmittelbar sowie im weiteren Verlauf eine deutlich verbesserte Überlebensrate.

Ein weiterer Einflussfaktor auf die hohe Mortalität der mBT Gruppe könnte der signifikant niedrigere Anteil an pränatal diagnostizierten Neugeborenen sein und damit die deutlich erhöhte Rate an Kindern, die mit einem Schock eingeliefert wurden. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass beide Parameter keinen Einfluss auf die Mortalität hatten. Darüber hinaus konnten wir durch die Berechnung und Anwendung von Risikofaktoren, gemessen am risk-assessment- sowie am Aristoteles score, zeigen, dass beide Gruppen – trotz der Historizität – ein vergleichbares Risikoprofil hatten.

Hinsichtlich der Mortalität bei Kindern nach Norwood-I-Operation spielt die Interim (oder Interstage) Mortalität eine besondere Rolle. Aus vielen Studien ist bekannt, dass es eine deutlich erhöhte Sterblichkeitsrate im Zeitraum zwischen den ersten beiden palliativen Eingriffen gibt. Alsoufi et al., 2007 haben diese Ergebnisse zusammengefasst und zeigten auf, dass 5% bis 15% aller Patienten, die die erste Operation überstanden hatten und schon zu Hause waren, nicht bis zur 2. Operation überlebten. In den meisten Studien zeigten sich bessere Interstage-Überlebensraten nach Anlage eines RV-PA Conduits, allerdings reichte die Fallzahl oft nicht für einen signifikanten Nachweis aus. Cua et al., 2005 konnten in einer Metaanalyse zeigen, dass Kinder nach Norwood-I-Operation mit mBT Shunt ein 11,6-fach höheres Risiko im Vergleich zu Kindern mit RV-PA Conduit haben, zwischen den ersten beiden Operationen zu versterben. Dies ist mit aller Wahrscheinlichkeit nach auf die verbesserte Koronarperfusion, die verbesserte Balance zwischen Perfusion von Lungen- und Systemkreislauf, sowie die geringere Volumenbelastung des Systemventrikels zurückzuführen (Cua et al., 2005). In unserer Studie gab es erfreulicherweise keinen plötzlichen Todesfall zwischen den ersten beiden Operationen.

Nach Gewichtung der oben genannten Risikofaktoren sowie der Historizität muss man die sowohl unmittelbar postoperativ als auch zwischen den Operationen deutlich verbesserte Überlebensrate bei Kindern mit RV-PA Conduit auf dessen positive hämodynamische Effekte zurückführen, die im Folgenden erläutert werden.

4.2 HÄMODYNAMIK

Die Daten der extrakorporalen Zirkulation waren zwischen beiden Gruppen vergleichbar. Lediglich die Dauer des Kreislaufstillstandes unterschied sich bedeutsam zugunsten kürzerer Zeiten bei Kindern mit RV-PA Conduit. Dies ist auf die Anwendung der selektiven Hirnperfusion zurück zu führen.

Die Hauptidee hinter dem Einsatz des RV-PA Conduits ist die Verbesserung des diastolischen Blutdrucks und damit auch der Koronarperfusion. Auf die Perfusion der Koronararterien muss generell im Anschluss an die Aortenbogenrekonstruktion nach Norwood-I-Operation ein besonderes Augenmerk gelegt werden.

Der koronare Blutkreislauf weist bekanntermaßen eine hohe Sauerstoffextraktion von 60% bis 70% auf. Diese Extraktion ist unter physiologischen Bedingungen bereits ausgeschöpft. Ein Sauerstoffmehrbedarf kann demnach nur durch Anpassung der Durchblutung gedeckt werden (Deussen, 2007). In Abbildung 24 ist der zeitliche Verlauf der Koronarperfusion in Abhängigkeit von Systole und Diastole wiedergegeben.

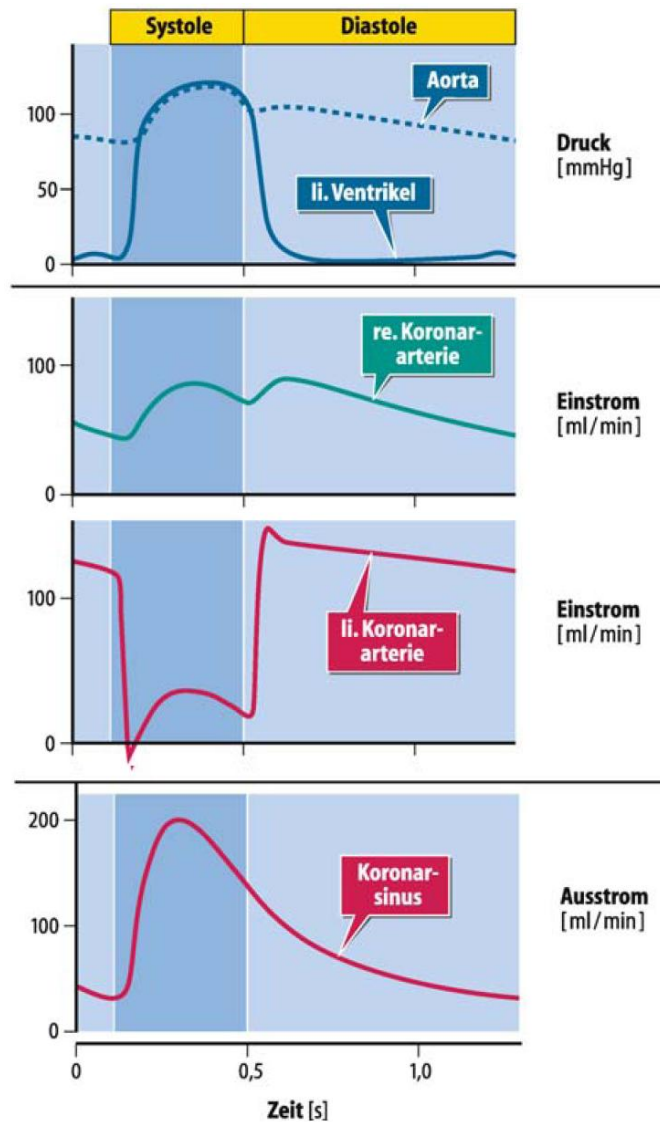


Abbildung 24 - Verhalten des koronaren Blutflusses und zeitliche Beziehung zu Systole, Diastole und zu den Druckverläufen im linken Ventrikel und in der Aorta (Deussen, 2007)

Aus der Abbildung wird ersichtlich, dass es im gesunden Herzen aufgrund der unterschiedlichen Druckverhältnisse zu einer unterschiedlichen Myokarddurchblutung des rechtsventrikulären sowie linksventrikulären Myokards im Verlauf eines Herzzyklus kommt. Der Blutfluss in der rechten Koronararterie entspricht weitgehend dem Verlauf des Aortendrucks. Die Durchblutung in der linken Koronararterie bricht während der Ventrikelsystole stark ein und kehrt sich in der Anspannungsphase sogar um (Blutrückstrom in die Aorta). Sobald der Ventrikel erschläfft (Diastole) steigt der Blutstrom in der linken Koronararterie wieder an. Parallel hierzu findet sich während der Systole im Koronarsinus eine Zunahme des Blutflusses.

Die Koronararterien spielen beim hypoplastischen Linksherzsyndrom eine entscheidende Rolle.

Lloyd et al., 1989 konnten zeigen, dass die Überlebensdauer beim hypoplastischen Linksherzsyndrom direkt von der Querschnittsfläche (cross-section areas) der linken Koronararterie ($p < 0,005$) sowie der rechten Koronararterie ($p < 0,05$) abhängt.

Morphologisch bieten die Koronararterien beim hypoplastischen Linksherzsyndrom ein interessantes Bild. Sowohl Sauer et al., 1989 als auch Macedo et al., 1991 konnten bei über 50% der Patienten eine Linksdominanz nachweisen. Zudem fiel in beiden Untersuchungen auf, dass sich die Koronararterien bei Patienten mit Mitralatresie makroskopisch und histopathologisch größtenteils unauffällig darstellten. Demgegenüber zeigten Patienten mit Mitralstenose bzw. –hypoplasie ein deutlich pathologischeres Bild mit Intimaveränderungen und Verdrehungen der Koronararterien.

Diese Beobachtungen griffen Baffa et al., 1992 auf und untersuchten die Koronararterien der bisher größte Population an verstorbenen Kindern mit hypoplastischem Linksherzsyndrom. Von 151 Kindern wiesen 29 Kinder Verbindungen zwischen Koronararterien und Kammern auf, bei 19 Kindern wurden gewundene Koronararterien gefunden. Diese Veränderungen sowie auch der Nachweis einer endokardialen Fibroelastose traten signifikant häufiger bei Patienten mit hypoplastischer Mitralklappe auf. Kinder mit Mitralatresie zeigten diese Veränderungen nicht. Singuläre Koronararterien wurden nur bei drei Kindern nachgewiesen. Hier fand sich bei zwei Kindern lediglich eine linke, bei einem Kind nur eine rechte Koronararterie.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass der Koronardurchblutung bei allen herzchirurgischen Eingriffen im Allgemeinen und bei Kindern mit hypoplastischem Linksherzsyndrom im Besonderen eine wichtige Bedeutung zukommt.

Wie zu erwarten war, konnten wir in unserer Studie bei den Patienten mit RV-PA Conduit einen signifikant höheren diastolischen Blutdruck sowohl im Verlauf als auch bei den Einzelmessungen nachweisen. Diese Beobachtung konnte durch eine Fülle von Studien belegt werden. Eine Übersicht über die Studienlage gibt Tabelle 18.

Höherer diastolischer Blutdruck bei RV-PA Conduit	Kein Unterschied bzgl. des diastolischen Blutdrucks
Azokie et al., 2004	Pizarro et al., 2004
Ballweg et al., 2007	Di Filippo et al., 2007
Bradley et al., 2004	
Edwards et al., 2007	
Ghanayem et al., 2006	
Graham et al., 2007	
Cua et al., 2005	
Jacobs, 2004	
Kussman et al., 2007	
Maher et al., 2003	
Mahle et al., 2003	
Mair et al., 2003	
Malec et al., 2003	
Sano et al., 2004	
Tabbutt et al., 2005	

Tabelle 18- Studienlage zum diastolischen Blutdruck postoperativ. In dieser Tabelle sind alle Studien aufgeführt, die beide Gruppen bezüglich des diastolischen Blutdrucks in den ersten Stunden bis Tagen postoperativ verglichen haben.

Wie gezeigt, gilt der höhere diastolische Blutdruck bedingt durch den RV-PA Conduit als belegt. Hämodynamisch bedeutet es – wie oben ausführlich ausgeführt - eine Verminderung des diastolischen „Run-Offs“ in die Lunge und dadurch bedingt eine verbesserte Koronarperfusion. Nur wenige Autoren konnten belegen, dass auch der mittlere Blutdruck bei Patienten mit RV-PA Conduit höher ist (Bradley et al., 2004; Di Filippo et al., 2007). In unseren Daten konnte auch hinsichtlich des mittleren Blutdrucks eine signifikante Verbesserung gegenüber den Patienten mit mBT Shunt nachgewiesen werden, im Sinne eines besseren cardiac output sowie einer

verbesserten Systemperfusion. Als weiterer Hinweis für die verbesserte Perfusion des Systemkreislaufs kann die Höhe des Laktatspiegels herangezogen werden. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des RV-PA Conduits mit deutlich niedrigeren Werten im Verlauf. Die Urinausscheidung als weiterer indirekter Parameter war ebenfalls verbessert bei Patienten mit RV-PA Conduit, mit signifikanten Werten 48 Stunden postoperativ. Mair et al., 2003 konnten ebenfalls eine verbesserte Urinausscheidung zeigen.

Erstaunlicherweise konnte die Katecholamingabe trotz der deutlich verbesserten Hämodynamik nicht eingeschränkt werden, der Inotrope Score war bei beiden Gruppen vergleichbar.

Im postoperativen Management nach Norwood-I-Operation ist die Balance zwischen pulmonalem Kreislauf und Systemkreislauf von entscheidender Bedeutung. Die verbesserte Systemperfusion konnte jedoch erzielt werden, ohne dass eine nachweisbar schlechtere Lungenperfusion die Folge war. Hinsichtlich der postoperativen Sauerstoffsättigung und PaO_2 gab es keine Unterschiede, aufgrund des unterschiedlichen Beatmungsregimes differierten die Werte von pH und PaCO_2 . Die Beatmungsdauer zeigte einen Trend zu kürzeren Zeiten bei RV-PA Patienten.

Obwohl die meisten Autoren Verbesserungen in der postoperativen Hämodynamik zeigen konnten, änderte sich dadurch die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation oder im Krankenhaus nicht wesentlich (Azakie et al., 2004; Cua et al., 2005; Graham et al., 2007; Mahle et al., 2003). In unserer Studie waren sowohl die Liegedauer im Krankenhaus als auch die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation signifikant kürzer nach Anlage eines RV-PA Conduits. Dieser Unterschied mag bedingt sein durch die verbesserten intensivmedizinischen Therapiemöglichkeiten und die schon häufiger angesprochene Historizität. Möglicherweise ist auch die verbesserte postoperative Hämodynamik als ursächlich anzusehen, Januszewska et al., 2005 konnten diese These mit ähnlichen Ergebnissen belegen.

Die bessere Hämodynamik in der vulnerablen postoperativen Phase, die in einer verbesserten Koronarperfusion aufgrund eines höheren diastolischen Drucks und sogar Mitteldrucks resultiert, sehen wir als verantwortlich für die verbesserte postoperative Überlebensrate und die verkürzte Liegedauer.

Wie schon im Kapitel Mortalität erwähnt, spielt für die Interim-Mortalität die Koronarperfusion eine entscheidende Rolle. Wir konnten anhand unserer Herzkatheterdaten nachweisen, dass bis

zu der Glenn-Operation (bei der ja der Shunt entfernt wird) die Kinder mit RV-PA Conduit einen signifikant höheren Perfusionsdruck aufwiesen als die Patienten der Vergleichsgruppe. Dies war der einzige signifikante Unterschied im Rahmen der hämodynamischen Auswertung unserer Herzkatheterdaten. Mehreren Autoren gelang es bisher auch diesen Effekt nachzuweisen (Ballweg et al., 2007; Kussman et al., 2007; Maher et al., 2003).

4.3 PULMONALARTERIEN

Entscheidende prognostische Determinanten eines univentrikulären Herzens sind die Funktion des singulären Ventrikels und ein gut entwickeltes Gefäßsystem der Pulmonalarterien. Da das komplette Blut nach der Fontan-Modifizierung passiv durch die Lunge fließen muss, spielt das Wachstum der Pulmonalarterien eine essentielle Rolle. Entscheidend ist hierfür das Druckgefälle zwischen zentralem Venendruck und Druck im linken Vorhof. Zusätzliche Kraft ist die Atemmechanik. In unserer Studie konnten wir nachweisen, dass die Pulmonalarterien in den ersten sechs Monaten bei den Patienten mit RV-PA Conduit bedeutsam besser wachsen. Nach der McGoon-Ratio waren die Pulmonalarterien ca. 30% größer, nach dem Nakata-Index sogar im Mittel 50% größer als bei Kindern mit mBT Shunt. Bisher konnten drei Arbeitsgruppen ein verbessertes Wachstum der Pulmonalgefäße nachweisen (Graham et al., 2007; Januszewska et al., 2005; Rumball et al., 2005.) Ein bekanntes Problem des mBT Shunts ist ein asymmetrisches Wachstum der Pulmonalarterien. Die Pulmonalarterie, die distal des Shunts liegt, wächst signifikant schlechter als die an der Mündung befindliche (Godart et al., 1998). Dies betrifft meistens die linke Pulmonalarterie. Wir konnten dieses Phänomen anhand unserer Daten bestätigen. Die linke Pulmonalarterie hatte einen konstant niedrigeren Index verglichen zur rechten Pulmonalarterie. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass bei Kindern mit RV-PA Conduit beide Lungenarterien ein gleichartiges Wachstum zeigten. Der RV-PA Conduit verbessert also nicht nur das Wachstum der Pulmonalarterien generell, sondern sorgt auch für ein symmetrischeres Wachstum derselbigen. Beide Effekte zeigten sich auch bei der Herzkatheteruntersuchung vor der Fontan-Modifikation. Allerdings reicht die Fallzahl nicht aus, um Signifikanzniveau zu erreichen.

Unserer Meinung nach hat das verbesserte Wachstum der Pulmonalarterien nach RV-PA Conduitanlage zwei Gründe: Erstens erfolgt durch die zentrale Insertion eine bessere und symmetrischere Verteilung des Blutflusses in beide Pulmonalarterien. Zweites weist der RV-PA Conduit ein völlig anderes Flussprofil als der mBT Shunt auf. Dieser kontinuierliche pulsatile Fluss scheint das Wachstum ebenfalls zu fördern.

Die zentrale Insertion des Shunts hat aber auch einen deutlichen Nachteil. Es ist bekannt und mehrfach gezeigt worden, dass Patienten mit RV-PA Conduit deutlich mehr zentrale Pulmonalstenosen entwickeln als Kinder mit mBT Shunt (Januszewska et al., 2005; McGuirk et al., 2006; Rumball et al., 2005). Auch wir konnten bei unseren Patienten zeigen, dass bei RV-PA Conduits eine signifikant erhöhte Interventionsrate aufgrund zentraler Stenosen nötig war. Als Ursache dafür wird von manchen Autoren der pulsatile Fluss angeführt, welcher durch den erhöhten Druck oder turbulenten Fluss verantwortlich für eine Intimaproliferation an der Ansatzstelle sein soll. Unserer Meinung nach liegt die Ursache der vermehrten Stenosen in der Natur des chirurgischen Verfahrens behaftet. Jede Nahtstelle neigt im Verlauf zur Entwicklung von Stenosen. Bei der Insertion des Conduits an die Pulmonalarterien muss zusätzlich zu dem schon verwendeten Patch zur Abdeckung der Pulmonalarterien in diesen ein Loch geschnitten und dort der Conduit vernäht werden. Durch das Wachstum des Kindes kann sich zusätzlich darauf ein Zug ausbilden, was unserer Meinung nach der Hauptgrund für die Entwicklung von Stenosen ist.

Trotz der erhöhten Dilatationsrate an den Pulmonalarterien zeigten sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Interventionen pro Patient. Im Median wurden 2 interventionelle Katheter pro Patient durchgeführt. Ferner reduzierten sich unsere Interventionszahlen deutlich, nachdem wir den Perikardpatch aus homologem Material wieder eingeführt hatten. Fünf Patienten mit bovinem Perikard waren verantwortlich für 19 interventionelle Herzkatheter verglichen mit 21 Interventionen für die restlichen 11 Patienten. Die hohe Inzidenz von Stenosen sowohl an den Pulmonalarterien als auch am Aortenbogen bei diesen fünf Patienten hatte uns veranlasst, auf das bewährte Patchverfahren zurückzugreifen.

Dennoch überwiegen unserer Ansicht nach die deutlichen Vorteile des RV-PA Conduits bezüglich des Wachstums der Pulmonalarterien, da dieses trotz Entwicklung von zentralen Stenosen vorhanden war. Die Messung der Parameter für die Berechnung des Wachstums erfolgte stets

vor der Intervention. Die Tatsache dieser hohen Inzidenz an Stenosen spielt für die Entwicklung der Pulmonalarterien (bei rechtzeitiger Behandlung) keine entscheidende Rolle, ist aber eine sehr wichtige Information für die betreuenden Kollegen bezüglich der Aufklärung der Eltern und des intensiven Monitorings in der Phase zwischen erstem und zweitem palliativem Eingriff.

4.4 VENTRIKULOTOMIE

In der gegenwärtigen Diskussion der Fachwelt sind die oben geschilderten Vorteile bezüglich Mortalität, Hämodynamik und Pulmonalarterien bekannt und bei einigen Teilen Zentren akzeptiert.

Große Sorge bei der Anwendung des RV-PA Conduits bereitet jedoch weiterhin die Notwendigkeit einer Ventrikulotomie. Die Zurückhaltung vieler Zentren diesem neuen Operationsverfahren gegenüber liegt hauptsächlich darin begründet.

Kinder mit hypoplastischem Linksherzsyndrom haben nur einen funktionierenden Ventrikel, von dessen Funktion ihre Lebenserwartung und Lebensqualität abhängt. Zudem ist dieser Ventrikel ein rechter Ventrikel, der ursprünglich von seiner Anlage her nicht dafür ausgelegt ist, über einen langen Zeitraum hindurch hohe Drücke aufzubauen. Es ist bekannt, dass gerade der rechte Ventrikel zu Dilatationen, Funktionseinschränkungen und insbesondere Herzrhythmusstörungen neigt.

Bei der Anlage eines RV-PA Conduits ist es notwendig, mittels Ventrikulotomie ein kleines Loch in diesen Ventrikel zu schneiden. Bei der Verbindung der Systemperfusion mit der Lungenperfusion mittels eines mBT Shunts werden hingegen lediglich Gefäße inzidiert, der Ventrikel wird nicht angerührt.

Mögliche negative Effekte einer solchen Ventrikulotomie werden vor allem auf lange Sicht befürchtet. So kennt man bei einer großen Anzahl von Patienten mit Fallot'scher Tetralogie die Probleme, die vor allem der rechte Ventrikel nach transventrikulärem Vorgehen bereiten kann. Vordergründig sind hier Herzrhythmusstörungen, mit beispielsweise komplettem Rechtsschenkelblock sowie Rechtsschenkelblock mit links-anterioem Hemiblock oder sogar mit trifaszikulärem Block (Garson et al., 1985). Mit zunehmendem Alter steigt die Inzidenz atrialer und ventrikulärer Dysrhythmien bzw. Extrasystolen sowie vor allem ventrikulärer Tachykardien

(Garson et al., 1985; Harrison et al., 2001). Hierauf ist die erhöhte Zahl an plötzlichen Todesfällen zurück zu führen, die bis zu 5% pro Jahr beträgt beginnend ab dem 10. Lebensjahr (Gatzoulis et al., 2000).

Aber auch Dysfunktionen und Dilatationen des Ventrikels - bedingt durch eine lang anhaltende Volumenbelastung, bei Fallot'scher Tetralogie bedingt durch eine ausgeprägte Pulmonalinsuffizienz - sind beschrieben und gefürchtet.

Bei Fallot-Patienten ist seit langem bekannt, dass eine QRS-Dauer von > 180 ms ein deutlich höheres Risiko birgt, schwere Arrhythmien zu entwickeln (Gatzoulis et al., 1995). Als noch sensiblerer Marker wurde in den nächsten Jahren die Progression dieser QRS-Verbreiterung über einen bestimmten Zeitraum herausgearbeitet (Gatzoulis et al., 2000). Zudem korreliert die QRS-Breite mit der Größe des rechten Ventrikels.

Da die meisten Herzrhythmusstörungen erst in einem späteren Alter manifest werden, versuchten wir mittels der Bestimmung der QRS-Dauer bei unseren Patienten erste Anzeichen eines negativen Effekts der Ventrikulotomie auf die Erregungsausbreitung nachzuweisen oder auszuschließen. Auch eine vermehrte Dilatation durch Volumenbelastung würde sich in einem verbreiterten QRS-Komplex niederschlagen.

Graham et al., 2007 waren bisher die ersten, die die QRS-Dauer und die intraventrikuläre Leitungsverzögerung bei Patienten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom untersucht haben. Die Autoren fanden eine leichte QRS-Verlängerung bei Patienten mit RV-PA Conduit, allerdings ohne Signifikanz. Gleichwohl haben sie die Kinder nur bis zum Zeitraum vor der Glenn-Operation untersucht. In unserer Studie haben wir alle abgeleiteten EKG ausgewertet, einschließlich der Ableitungen nach abgeschlossener Fontan-Korrektur. Wir fanden zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung einen Unterschied in der QRS-Dauer. 60% der Kinder hatten im Lauf der Zeit eine IVCD entwickelt. Bei Graham et al., 2007 waren es 50% aller Kinder in einem kürzeren Beobachtungszeitraum. Die Ergebnisse passen zu der Physiologie des singulären Herzen, da das univentrikuläre Herz in den ersten Jahren bis zur Fontan-Modifikation einer deutlichen Volumen- und Druckbelastung ausgesetzt ist. Nach der Komplettierung des Fontan-Kreislaufs besteht lediglich noch die unphysiologische Druckbelastung für den rechten Ventrikel.

Aufgrund unserer Daten konnten wir keinen negativen elektrophysiologischen Effekt der Ventrikulotomie nachweisen. Die signifikant geringe Anzahl an Rhythmusstörungen

(junktionaler Rhythmus, AV-Block) bei den Patienten mit RV-PA Conduit in unserem Kollektiv ist sicherlich auf die verbesserten operativen Möglichkeiten (z.B. extrakardiale Fontan-Modifizierung) und die gesammelte Erfahrung zurückzuführen.

Passend zu diesen Ergebnissen zeigten sich sowohl in den Röntgen-Aufnahmen als auch in den echokardiographischen Untersuchungen keine Unterschiede bezüglich des rechten Ventrikels. Die Cardio-Thoracic-Ratio war sogar signifikant niedriger bei Patienten mit RV-PA Conduit nach der Glenn-Operation. In unserem Beobachtungszeitraum hat folglich die Ventrikulotomie keinerlei Einfluss auf die Größe des rechten Ventrikels gehabt. Echokardiographisch zeigten sich auch keine höheren Inzidenzen einer Trikuspidalinsuffizienz.

Abschließend lässt sich sagen, dass in unserem mittelfristigen Untersuchungszeitraum keinerlei negative Effekte der Ventrikulotomie vor allem bezüglich Rhythmus sowie Größe und Funktion des rechten Ventrikels nachweisbar waren. Es muss jedoch festgehalten werden, dass damit noch keine Aussage über Langzeitfolgen der Ventrikulotomie getroffen werden können. Ob die Lokalisation einer ehemaligen Ventrikulotomie später häufiger als arrhythmogene Zone wirkt und zu ventrikulären Arrhythmien führt, lässt sich zum heutigen Zeitpunkt nicht sagen und bleibt Gegenstand langfristiger Untersuchungen.

Durch die dokumentierte bessere Koronarperfusion bis zur Glenn-Operation ist möglicherweise die Ausbildung von Mikronekrosen bei den Patienten mit RV-PA Conduit geringer und damit möglicherweise die Langzeitprognose hinsichtlich der Funktion des rechten Ventrikels sogar besser als bei Patienten mit mBT Shunt.

4.5 AUXOLOGIE UND ENTWICKLUNG

Wir konnten eindrücklich zeigen, dass vor allem die Gewichtsentwicklung bei Kindern nach Norwood-Palliation deutlich eingeschränkt ist. Zwar liegt der Durchschnitt der Patienten mit der 6. Perzentile immer noch über der Grenze der 3. Perzentile, dennoch liegen viele Kinder vor allem in den ersten 2 Lebensjahren unterhalb dieser Grenze. Erfreulich ist zu sehen, dass die Kinder nach Abschluss der Fontan-Operation ein gutes Aufholwachstum vor allem bezüglich des Gewichts zeigen. Es ist naheliegend, dass die beiden schweren Operationen im ersten Lebensjahr und die damit verbundenen langen Krankenhausaufenthalte und folgenden

Fütterstörungen verantwortlich sind für die mangelnde Gewichtszunahme. Andererseits zeigen unsere Patienten nur ein leicht eingeschränktes Längenwachstum. Es gibt bisher nur eine einzige Untersuchung dieser Art in der Literatur. Jenkins et al., 2004 verglichen Patienten mit hypoplastischem Linksherz nach Norwood-Palliation mit denen, die eine Herztransplantation erhalten hatten. Beide Gruppen hatten eine niedrigere Körperlänge sowie Körpergewicht im Vergleich zur Normalpopulation. Allerdings wurden in dieser Arbeit lediglich die bei der letzten Vorstellung erhobenen auxiologischen Parameter ausgewertet. Daten über die auxiologische Entwicklung fehlen bislang.

Ebenso fehlen in weiten Teilen Daten zur psychomotorischen Entwicklung. Dies sollte Gegenstand von zukünftigen Untersuchungen werden. Ebenso entscheidend für die Lebensqualität des Kindes sowie der Familien sind weiterhin neben der Senkung der Mortalität Verbesserungen hinsichtlich Morbidität und (neurologische) Entwicklung. Im letzten Jahr sind diesbezüglich zwei Arbeiten erschienen: Tabbutt et al., 2008 sowie Atallah et al., 2008. In letzterer konnte nachgewiesen werden, dass Kinder mit RV-PA Conduit nach zwei Jahren ein deutlich besseres entwicklungsneurologisches Outcome aufweisen als Kinder mit mBT Shunt. Auf diesen Aspekt hin wird die hier vorgestellte Patientengruppe in den folgenden Jahren weiter untersucht werden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Patienten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom steht seit wenigen Jahren ein neues modifiziertes Operationsverfahren mit der Anlage eines RV-PA Conduits zur Verfügung. Ziel dieser Studie war es, das Outcome der Patienten mit RV-PA Conduit mit denen zu vergleichen, die nach der historischen Variante mittels mBT Shunt operiert wurden. Dabei interessierten neben der Mortalität vor allem die Hämodynamik, die Entwicklung der Pulmonalarterien sowie Parameter zu Funktion und Größe des rechten Ventrikels

Hierfür wurden retrospektiv alle 27 konsekutiven Kinder untersucht, die sich am Herzzentrum Bonn zwischen Juni 1998 und Juli 2008 einer Norwood-I-Operation unterzogen hatten. Die ersten 11 Patienten hatten einen mBT Shunt erhalten, die folgenden 16 Patienten einen RV-PA Conduit. Es wurden hämodynamische Daten während der ersten 48 Stunden, Daten aus den Herzkatheteruntersuchungen sowie die Daten aus allen ambulanten und stationären Vorstellungen innerhalb des Studienzeitraums erfasst und ausgewertet.

Die Überlebensrate war bei den Patienten mit mBT Shunt (55%) deutlich erniedrigt gegenüber denen mit RV-PA Conduit (100%), ($p = 0,006$). Die postoperative Hämodynamik zeigte klare Verbesserungen zugunsten des RV-PA Conduits bezüglich eines höheren diastolischen sowie mittleren Druckes und niedrigerer Laktatwerte. Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation sowie die Liegedauer im Krankenhaus waren ebenfalls erniedrigt. Die Pulmonalarterien zeigten bei Patienten mit RV-PA Conduit ein signifikant besseres und symmetrisches Wachstum (McGoon ratio $1,4 \pm 0,5$ vs. $1,8 \pm 0,3$, $p = 0,003$ und Nakata index $140 \pm 45,8$ vs. $217,1 \pm 78,4$, $p = 0,026$). Der Koronarperfusionsdruck war signifikant höher bei RV-PA Conduits ($p = 0,036$). Insgesamt wurden 371 ambulante sowie stationäre Vorstellungen ausgewertet. Es gab keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen bezogen auf hämodynamische Parameter, QRS-Dauer und Inzidenz einer intraventrikulärer Leitungsverzögerung. Im Längenwachstum sowie in der Gewichtszunahme zeigten sich ebenfalls keine Unterschiede. Vor allem die Gewichtsentwicklung der Kinder war - verglichen mit dem Gesamtkollektiv - deutlich eingeschränkt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die modifizierte Norwood-I-Operation mit RV-PA Conduit in einer besseren postoperativen Hämodynamik resultiert und damit die Mortalität

deutlich senkt. Weiterhin kann ein besseres Wachstum der Pulmonalarterien gezeigt werden. Negative Effekte auf Größe und Funktion des rechten Ventrikels durch die Ventrikulotomie konnten nicht nachgewiesen werden. Die modifizierte Norwood-Operation stellt aufgrund unserer Untersuchungen eine deutliche Verbesserung gegenüber dem historischen Verfahren dar.

6 LITERATURVERZEICHNIS

Abd El Rahman MY, Abdul-Khaliq H, Vogel M, Alexi-Meskishvili V, Gutberlet M and Lange PE. Relation between right ventricular enlargement, QRS duration, and right ventricular function in patients with tetralogy of Fallot and pulmonary regurgitation after surgical repair. *Heart* 2000 Oct; 84(4): 416-420.

Alsoufi B, Bennetts J, Verma S and Caldarone CA. New developments in the treatment of hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics* 2007 Jan; 119(1): 109-117.

Atallah J, Dinu IA, Joffe AR, Robertson CMT, Sauve RS, Dyck JD, et al. Two-year survival and mental and psychomotor outcomes after the norwood procedure - An analysis of the modified Blalock-Taussig shunt and right ventricle-to-pulmonary artery shunt surgical eras. *Circulation* 2008 Sep 30; 118(14): 1410-1418.

Azaki A, Martinez D, Sapru A, Fineman J, Teitel D and Karl TR. Impact of right ventricle to pulmonary artery conduit on outcome of the modified norwood procedure. *Annals of Thoracic Surgery* 2004 May; 77(5): 1727-1733.

Bacha EA, Daves S, Hardin J, Abdulla RI, Anderson J, Kahana M, et al. Single-ventricle palliation for high-risk neonates: the emergence of an alternative hybrid stage I strategy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006 Jan; 131(1): 163-171 e162.

Baffa JM, Chen SL, Guttenberg ME, Norwood WI and Weinberg PM. Coronary-Artery Abnormalities and Right Ventricular Histology in Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* 1992 Aug; 20(2): 350-358.

Bailey LL. Transplantation is the best treatment for hypoplastic left heart syndrome. *Cardiol Young* 2004 Feb; 14 Suppl 1: 109-111; discussion 112-104.

Ballweg JA, Dominguez TE, Ravishankar C, Kreutzer J, Marino BS, Bird GL, et al. A contemporary comparison of the effect of shunt type in hypoplastic left heart syndrome on the hemodynamics and outcome at stage 2 reconstruction. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2007 Aug; 134(2): 297-303.

Behrendt DM and Rocchini A. An operation for the hypoplastic left heart syndrome: preliminary report. *Ann Thorac Surg* 1981 Sep; 32(3): 284-288.

Bradley SM, Simsic JM, McQuinn TC, Habib DM, Shirali GS and Atz AM. Hemodynamic status after the Norwood procedure: A comparison of right ventricle-to-pulmonary artery connection versus modified Blalock-Taussig shunt. *Annals of Thoracic Surgery* 2004 Sep; 78(3): 933-941.

Checchia PA, McGuire JK, Morrow S, Daher N, Huddleston C and Levy F. A risk assessment scoring system predicts survival following the norwood procedure. *Pediatric Cardiology* 2006 Feb; 27(1): 62-66.

Cua CL, Thiagarajan RR, Taeed R, Hoffman TM, Lai LL, Hayes J, et al. Improved interstage mortality with the modified Norwood procedure: A meta-analysis. *Annals of Thoracic Surgery* 2005 Jul; 80(1): 44-49.

Deussen A. 2007. Herzstoffwechsel und Koronardurchblutung. In: R. F. Schmidt and F. Lang, Hrsg. *Physiologie des Menschen*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007: 614-617.

Di Filippo S, Lai Y, Manrique A, Pigula F and Munoz R. Intensive care course after stage 1 Norwood procedure: are there early predictors of failure? *Intensive Care Medicine* 2007 Jan; 33(1): 111-119.

Doty DB, Marvin WJ, Jr., Schieken RM and Lauer RM. Hypoplastic left heart syndrome: successful palliation with a new operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980 Jul; 80(1): 148-152.

Edwards L, Morris KP, Siddiqui A, Harrington D, Barron D and Brawn W. Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome: BT shunt or RV-PA conduit? *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 2007 May; 92(3): F210-F214.

Garson A, Jr., Randall DC, Gillette PC, Smith RT, Moak JP, McVey P, et al. Prevention of sudden death after repair of tetralogy of Fallot: treatment of ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1985 Jul; 6(1): 221-227.

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 Sep 16; 356(9234): 975-981.

Gatzoulis MA, Till JA, Somerville J and 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 Jul 15; 92(2): 231-237.

Ghanayem NS, Jaquiss RD, Cava JR, Frommelt PC, Mussatto KA, Hoffman GM, et al. Right ventricle-to-pulmonary artery conduit versus Blalock-Taussig shunt: a hemodynamic comparison. *Ann Thorac Surg* 2006 Nov; 82(5): 1603-1609; discussion 1609-1610.

Godart F, Qureshi SA, Simha A, Deverall PB, Anderson DR, Baker EJ, et al. Effects of modified and classic Blalock-Taussig shunts on the pulmonary arterial tree. *Ann Thorac Surg* 1998 Aug; 66(2): 512-517; discussion 518.

Graham EM, Atz AM, Bradley SM, Scheurer MA, Bandisode VM, Laudito A, et al. Does a ventriculotomy have deleterious effects following palliation in the Norwood procedure using a shunt placed from the right ventricle to the pulmonary arteries? *Cardiology in the Young* 2007 Apr; 17(2): 145-150.

Graham EM, Scheurer MA, Saul JP, Bradley SM and Atz AM. QRS duration following the norwood procedure: Blalock-Taussig shunt versus right ventricle to pulmonary artery shunt. *Pace-Pacing and Clinical Electrophysiology* 2007 Nov; 30(11): 1336-1338.

Griselli M, McGuirk SP, Stumper O, Clarke AJB, Miller P, Dhillon R, et al. Influence of surgical strategies on outcome after the Norwood procedure. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2006 Feb; 131(2): 418-426.

Harmand D and Hoeffel JC. Technique of measurement of the cardio-thoracic ratio. *Pediatr Radiol* 1975 Sep 15; 3(4): 206-208.

Harrison DA, Siu SC, Hussain F, MacLoughlin CJ, Webb GD and Harris L. Sustained atrial arrhythmias in adults late after repair of tetralogy of fallot. *Am J Cardiol* 2001 Mar 1; 87(5): 584-588.

Helbing WA, Roest AA, Niezen RA, Vliegen HW, Hazekamp MG, Ottenkamp J, et al. ECG predictors of ventricular arrhythmias and biventricular size and wall mass in tetralogy of Fallot with pulmonary regurgitation. *Heart* 2002 Nov; 88(5): 515-519.

Jacobs ML. Recent innovations in the Norwood sequence of operations. *Cardiology in the Young* 2004 Feb; 14: 47-51.

Januszewska K, Kotcz J, Mroczek T, Procelewska M and Malec E. Right ventricle-to-pulmonary artery shunt and modified Blalock-Taussig shunt in preparation to hemi-Fontan procedure in children with hypoplastic left heart syndrome. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2005 Jun; 27(6): 956-961.

Jenkins PC, Flanagan MF, Jenkins KJ, Sargent JD, Canter CE, Chinnock RE, et al. Morbidities in patients with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatric Cardiology* 2004 Jan-Feb; 25(1): 3-10.

Klocke FJ. Coronary Blood-Flow in Man. *Progress in Cardiovascular Diseases* 1976; 19(2): 117-166.

Krasemann T, Fenge H, Kehl HG, Rukosujew A, Schmid C, Scheld HH, et al. A decade of staged norwood palliation in hypoplastic left heart syndrome in a midsized cardiosurgical center. *Pediatric Cardiology* 2005 Nov-Dec; 26(6): 751-755.

Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, et al. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2001; 149(8): 807-818.

Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, et al. CDC growth charts: United States. *Adv Data* 2000 Jun 8; (314): 1-27.

Kussman BD, Gauvreau K, DiNardo JA, Newburger JW, Mackie AS, Booth KL, et al. Cerebral perfusion and oxygenation after the Norwood procedure: Comparison of right ventricle-pulmonary artery conduit with modified Blalock-Taussig shunt. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2007 Mar; 133(3): 648-655.

Lacour-Gayet F, Clarke D, Jacobs J, Comas J, Daebritz S, Daenen W, et al. The Aristotle score: a complexity-adjusted method to evaluate surgical results. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2004 Jun; 25(6): 911-924.

Levitsky S, van der Horst RL, Hasteiter AR, Eckner FA and Bennett EJ. Surgical palliation in aortic atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980 Mar; 79(3): 456-461.

Lloyd TR and Marvin WJ, Jr. Age at death in the hypoplastic left heart syndrome: multivariate analysis and importance of the coronary arteries. *Am Heart J* 1989 Jun; 117(6): 1337-1343.

Macedo A, Pinto E, Ramos S, Brito MJ, Costa MM, Serrano I, et al. [Structural changes in pulmonary vessels and coronary arteries in hypoplastic left heart syndrome]. *Acta Med Port* 1991 Sep-Oct; 4(5): 253-256.

Maher KO, Pizarro C, Gidding SS, Januszewska K, Malec E, Norwood WI, et al. Hemodynamic profile after the Norwood procedure with right ventricle to pulmonary artery conduit. *Circulation* 2003 Aug 19; 108(7): 782-784.

Mahle WT, Cuadrado AR and Tam VKH. Early experience with a modified Norwood procedure using right ventricle to pulmonary artery conduit. *Annals of Thoracic Surgery* 2003 Oct; 76(4): 1084-1088.

Mair R, Tulzer G, Sames E, Gitter R, Lechner E, Steiner J, et al. Right ventricular to pulmonary artery conduit instead of modified Blalock-Taussig shunt improves postoperative hemodynamics in newborns after the Norwood operation. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2003 Nov; 126(5): 1378-1384.

Malec E, Januszewska K, Kolcz J and Mroczek T. Right ventricle-to-pulmonary artery shunt versus modified Blalock-Taussig shunt in the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome - influence on early and late haemodynamic status. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2003 May; 23(5): 728-734.

McGuirk SP, Griselli M, Stumper OF, Rumball EM, Miller P, Dhillon R, et al. Staged surgical management of hypoplastic left heart syndrome: a single institution 12 year experience. *Heart* 2006 Mar; 92(3): 364-370.

Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987 Oct 22; 317(17): 1098.

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. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1984; 88(4): 610-619.

Neffke JG, Tulevski, II, van der Wall EE, Wilde AA, van Veldhuisen DJ, Dodge-Khatami A, et al. ECG determinants in adult patients with chronic right ventricular pressure overload caused by congenital heart disease: relation with plasma neurohormones and MRI parameters. *Heart* 2002 Sep; 88(3): 266-270.

Norwood WI, Jr. Hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg* 1991 Sep; 52(3): 688-695.

Norwood WI, Lang P, Casteneda AR and Campbell DN. Experience with operations for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981 Oct; 82(4): 511-519.

Piebler JM, Danielson GK, Mcgoon DC, Wallace RB, Fulton RE and Mair DD. Management of Pulmonary Atresia with Ventricular Septal-Defect and Hypoplastic Pulmonary-Arteries by Right Ventricular Outflow Construction. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1980; 80(4): 552-567.

Pizarro C, Mroczek T, Malec E and Norwood WI. Right ventricle to pulmonary artery conduit reduces interim mortality after stage 1 Norwood for hypoplastic left heart syndrome. *Annals of Thoracic Surgery* 2004 Dec; 78(6): 1959-1963.

Rumball EM, McGuirk SP, Stumper O, Laker SJ, de Giovanni JV, Wright JG, et al. The RV-PA conduit stimulates better growth of the pulmonary arteries in hypoplastic left heart syndrome. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2005 May; 27(5): 801-805.

Sano S, Ishino K, Kado H, Shiokawa Y, Sakamoto K, Yokota M, et al. Outcome of right ventricle-to-pulmonary artery shunt in first-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome: A multi-institutional study. *Annals of Thoracic Surgery* 2004 Dec; 78(6): 1951-1957.

Sano S, Mroczek, Hawkins J, Pizarro C, Mayer JE, Tam V, et al. Right ventricle to pulmonary artery conduit reduces interim mortality after stage 1 Norwood for hypoplastic left heart syndrome - Discussion. *Annals of Thoracic Surgery* 2004 Dec; 78(6): 1963-1964.

Sauer U, Gittenberger-de Groot AC, Geishauser M, Babic R and Buhlmeyer K. Coronary arteries in the hypoplastic left heart syndrome. Histopathologic and histometrical studies and implications for surgery. *Circulation* 1989 Sep; 80(3 Pt 1): 1168-176.

Schmitz C, Schirrmeister J, Herberg U, Kozlik-Feldmann R, Stuber F, Welz A, et al. "Rapid Two-Stage" Norwood Operation in a Child with Multiorgan Failure. *Pediatr Cardiol* 2008 Jul 15.

Sinzobahamvya N, Photiadis J, Kumpikaite D, Fink C, Blaschczok HC, Brecher AM, et al. Comprehensive Aristotle score: Implications for the Norwood procedure - Invited commentary. *Annals of Thoracic Surgery* 2006 May; 81(5): 1794-1801.

Tabbutt S, Dominguez TE, Ravishankar C, Marino BS, Gruber PJ, Wernovsky G, et al. Outcomes after the stage I reconstruction comparing the right ventricular to pulmonary artery conduit with the modified Blalock Taussig shunt. *Ann Thorac Surg* 2005 Nov; 80(5): 1582-1590; discussion 1590-1581.

Tabbutt S, Nord AS, Jarvik GP, Bernbaum J, Wernovsky G, Gerdes M, et al. Neurodevelopmental outcomes after staged palliation for hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics* 2008 Mar; 121(3): 476-483.

Tchervenkov CI, Jacobs ML and Tahta SA. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg* 2000 Apr; 69(4 Suppl): S170-179.

Wernovsky G, Kuijpers M, Van Rossem MC, Marino BS, Ravishankar C, Dominguez T, et al. Postoperative course in the cardiac intensive care unit following the first stage of Norwood reconstruction. *Cardiology in the Young* 2007 Dec; 17(6): 652-665.

7 DANKSAGUNG

Mein großer Dank gilt meinen Eltern. Sie sind mir stets eine wichtige Stütze in meinem Leben gewesen und ich bin Gott für Ihre Liebe, Unterstützung und Fürsorge dankbar.

Ganz besonders möchte ich mich bei Prof. Dr. J. Breuer bedanken. Er hat mir die wunderbare Weiterbildung zum Kinderkardiologen ermöglicht und mir diese Dissertation anvertraut. Durch sein unermüdliches Engagement und seine exzellente fachliche Betreuung habe ich viel lernen dürfen. Vor allem aber seine warmherzige Persönlichkeit, die stets offene Tür und sein persönlicher Einsatz machen die Abteilung für Kinderkardiologie zu einem besonderen Ort des Forschens und Lernens und ich bin sehr dankbar, ein Teil dessen gewesen sein zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Chr. Bernhard. Stets mit guten Ratschlägen und viel Fachwissen war sie mir eine gute Lehrmeisterin, ohne ihre Hilfe hätte ich so manche Sackgasse nicht überwinden können.

Herrn Dr. Ralf Knies danke ich für die Begleitung während dieser ganzen Zeit, für die Einführung in SigmaPlot und seine wertvollen Ratschläge. Herrn Dr. Steinweg danke ich für seine hervorragende Korrekturarbeit.

Meiner Gemeinde möchte ich danken für die Geduld und Liebe während der letzten Zeit. Ihr musstet auf einiges verzichten.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei Gott, meinem Schöpfer und ständigem Begleiter bedanken. Ich bin dankbar für den überfließenden Segen, mit dem er mich und vor allem meine Familie Tag für Tag beschenkt. Ich bin dankbar für die Gnade, die mir widerfahren ist, und dass ich mein Leben in Seiner Hand wissen darf.