# Technische Universität München

## Deutsches Herzzentrum München
## Klinik für Herz-und Gefäßchirurgie

# Evaluation und Langzeitverlauf des operativen Ergebnisses von Patienten mit Fallot´scher Tetralogie und Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt nach Korrekturoperation im Erwachsenenalter

**Julia Friebe**

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

| | |
|---|---|
| Vorsitzender: | Univ.-Prof. Dr. E.-J. Rummeny |
| Prüfer der Dissertation: | 1. Priv.-Doz. Dr. J. Hörer |
| | 2. Univ.-Prof. Dr. J. Hess, Ph.D. (schriftliche Beurteilung) |
| | 2. Univ.-Prof. Dr. R. Lange (mündliche Prüfung) |

Die Dissertation wurde am 14.02.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 26.09.2012 angenommen.

# Gliederung


## 1. Einleitung 5

1.1. Historischer Überblick 5
1.2. Anatomie 7
1.3. Äthiologie und Pathogenese 9
1.4. Epidemiologie 9
1.5. Assoziierte kardiale Fehlbildungen 10
1.6. Hämodynamik 11
1.7. Klinische Manifestation 11
1.8. Therapie 12
1.9. Technik der Korrekturoperation 15
1.10. Komplikationen 16
1.11. Besonderheiten der Korrektur im Erwachsenenalter 16
1.12. Zielsetzung der Arbeit 17

## 2. Material und Methodik 18

2.1. Datenerfassung 18
2.2. Präoperative Daten 19
2.2.1. Demografische Daten 19
2.2.2. Medikamentöse Therapie 19
2.2.3. Herzkatheteruntersuchung 19
2.2.4. Operative Eingriffe vor Korrekturoperation 19
2.2.5. EKG 20
2.3. Perioperative Daten 20
2.3.1. Korrekturoperation 20
2.3.2. Postoperativer Verlauf 21
2.3.3. Früh- und Spätletalität 21
2.4. Follow up 21
2.4.1. Fragebogen 21
2.4.2. Reoperationen 23
2.4.3. Nachuntersuchungen 23
2.5. Statistische Auswertung 24
2.5.1. Allgemeine Vorgehensweise 24
2.5.2. Deskriptive Statistiken 24
2.5.3. Korrelationsanalysen 24

## 3. Ergebnisse 25

3.1. Patientenkollektiv 25
3.1.1. Körpergröße 26
3.1.2. Körpergewicht 26
3.1.3. Alter 27
3.2. Präoperative Befunde und Eingriffe 27
3.2.1. Hereditäre Dispositionen 27
3.2.2. Präoperative Komorbiditäten 27
3.2.3. NYHA-Klassifikation 28
3.2.4. Angiokardiografie 29

3.2.4.1. Infundibuläre und valvuläre Stenose, Stenose des RV-PA-Conduit 30
3.2.4.2. Pulmonalarterie 30
3.2.4.3. Klappeninsuffizienzen 30
3.2.4.4. Vorhofseptumdefekte und Persistierender Ductus Arteriosus 30
3.2.4.5. Gefäßanomalien 31
3.2.5. Herzkatheterbefunde 31
3.2.6. Palliativoperationen und Katheterinterventionen 32
3.2.6.1. Katheterinterventionen 33
3.2.6.2. Palliativshunts 33
3.2.7. EKG 34
3.2.8. Medikation 35
3.2.9. Hämoglobinkonzentration 35
3.3. Korrekturoperation 36
3.3.1. Zeit nach Palliativoperation 36
3.3.2. Zugangswege für Inspektion und intrakardialen Eingriff (VSD-Verschluss) 36
3.3.3. Status der Shunts 37
3.3.4. Verschluss des VSD 37
3.3.5. Operative Details 38
3.3.5.1. RVOT-Rekonstruktion 38
Direkte Naht 38
RVOT-Rekonstruktion mittels Patch 38
RVOT-Rekonstruktion mittels Conduit 39
3.3.5.2. Pulmonalklappe 40
3.3.5.3. Rekonstruktion der Pulmonalarterien 40
3.3.5.4. Druck im rechten und linken Ventrikel (RV/LV-Quotient) 40
3.3.6. Gabe von Aprotinin 41
3.3.7. Kreislauf während der Korrekturoperation 41
3.3.7.1. Kardiopulmonaler Bypass 41
3.3.7.2. Dauer der extrakorporalen Zirkulation 41
3.3.7.3. Hypothermer Kreislaufstillstand 42
3.3.7.4. Aortenklemmzeit 42
3.4. Postoperativer Klinikaufenthalt 43
3.4.1. Frühletalität 43
3.4.2. Aufenthalt auf der Intensivstation 44
3.4.3. Dauer des postoperativen Aufenthalts 44
3.4.4. Kreislaufunterstützung mittels Katecholaminen 45
3.5. Postoperatives EKG 46
3.5.1. Herzrhythmus der postoperativ verstorbenen Patienten 46
3.5.2. AV-Block postoperativ 46
3.5.3. EKG bei Entlassung 46
3.5.4. Herzschrittmacher 47
3.6. Frühkomplikationen 47
3.7. Reoperationen 48
3.7.1. Reoperationen während der frühpostoperativen Phase 48
3.8. Follow up 49
3.8.1. Spätletalität 49
3.8.2. Reoperationen während der Nachuntersuchungszeit 50
3.8.3. Freiheit von Reoperationen 53
3.8.4. Auswertung des Fragebogens 54

3.8.4.1. NYHA 55
3.8.4.2. Ability-Index 56
3.8.4.3. Heirat und Kinder 57
3.8.4.4. Schwindelattacken und Bewusstlosigkeit 57
3.8.4.5. Medikamente 57
3.8.4.6. Herzschrittmacher 58
3.8.4.7. Erkrankungen 58
3.8.4.8. Infektionskrankheiten 58
3.9. Analyse von Risikofaktoren 59
3.9.1. Risikofaktoren für Frühletalität 59
3.9.1.1. Demografische und klinische Daten 59
3.9.1.2. Angiokardiografische Daten und Voroperationen 59
3.9.1.3. Operative Variablen 60
3.9.2. Risikofaktoren für Blutungskomplikationen 61
3.9.3. Risikofaktoren für Reoperationen 61

**4. Diskussion** 62

4.1. Studiengröße und Untersuchungszeitraum 62
4.2. Frühletalität 62
4.2.1. Einfluss der RVOT-Rekonstruktion auf die Frühletalität 64
4.2.2. Einfluss des Alters auf die Frühletalität 65
4.3. Postoperative Blutungen 65
4.4. Reoperationen 66
4.5. Langzeitüberleben 66
4.6. Funktionsstatus und Lebensqualität 67
4.7. TOF und PA/VSD als gemeinsame Entität 68
4.8. Limitationen der Studie 68
4.8.1. Aufbau der Studie 68
4.8.2. Fragebogenuntersuchung 69

**5. Zusammenfassung** 70

**6. Literaturverzeichnis** 72

**7. Anhang** 81

7.1. Abkürzungsverzeichnis 81
7.2. Abbildungsverzeichnis 82
7.3. Tabellenverzeichnis 84
7.4. Fragebogen 85

**Danksagung** 87

# 1. Einleitung

## 1.1. Historischer Überblick

Bei der Fallot`schen Tetralogie handelt es sich um einen kongenitalen Herzfehler mit folgenden Merkmalen: 1) Pulmonalstenose oder Pulmonalatresie, 2) Ventrikelseptumdefekt, 3) nach rechts verlagerte, über dem Ventrikelseptumdefekt reitende Aorta und 4) rechtsventrikuläre Hypertrophie.
Von dem dänischen Anatomen Niels Stensen liegt aus dem Jahr 1672 eine erste Beschreibung dieser vier anatomischen Merkmale vor. Im Jahr 1888 erkannte der Marseiller Kardiologe und spätere Namensgeber Etienne Fallot (1850 – 1911) die Zusammenhänge zwischen Anatomie, Pathologie und klinischer Symtomatik. Aufgrund der charakteristischen zentralen Zyanose gab er der Erkrankung den Namen „la maladie bleue“ (Fallot 1888).

**Abbildung 1: Étienne-Louis Arthur Fallot (1850-1911)**

**(www.wikipedia.org/wiki/Etienne_Fallot)**

Die erste chirurgische Therapie der Fallot`schen Tetralogie war eine End-zu-Seit-Anastomose der A. subclavia an die Pulmonalarterie im Jahre 1945, durchgeführt von Alfred Blalock auf Anregung von Helen Taussig (Blalock 1945). Durch diesen Eingriff wurde ein Teil des hypoxämischen Aortenblutes über eine Anastomose zwischen der Arteria subclavia und der Arteria pulmonalis erneut der Lunge zugeführt und führte somit zur Verbesserung der Lungenperfusion. Diese erste erfolgreiche Palliativoperation war wegbereitend für die Entwicklung der Herzchirurgie. Eine Reihe weiterer Shuntvariationen zwischen System- und Lungenkreislauf wurden bald entwickelt.

Bei der modifizierten Blalock-Taussig Anastomose wird eine Gore-Tex-Prothese zwischen der Arteria subclavia und der rechten oder linken Pulmonalarterie interponiert. Die Waterston-Anastomose, ein zentraler aortopulmonaler Shunt, mit Hilfe einer Gefäßprothese oder aber als Seit-zu-Seit-Anastomose zwischen Aorta ascendens und rechter Pulmonalarterie und die Pottsche Anastomose zwischen Aorta descendens und linker Pulmonalarterie folgten.

Die erste erfolgreiche Korrekturoperation erfolgte im Jahre 1954 durch Walton C. Lillehei und Varco in Minnesota unter Zuhilfenahme der kontrollierten Kreuzzirkulation („cross circulation“) (Lillehei 1955). Bei diesem Verfahren wurde der Blutkleislauf eines nahen Verwandten während der Operation mit dem Herzpatienten verbunden, während dessen Herz und Lunge ausgeschaltet waren.

Ein Jahr später konnte Kirklin den gleichen Erfolg mit Hilfe eines Pumpoxygenators (Herz-Lungen-Maschine) vorweisen (Kirklin 1955).

Seit diesen Pionierleistungen wurden zahlreiche Beiträge zur Behandlung der Fallot`schen Tetralogie erbracht, z.B. die Durchführung der Primärkorrektur innerhalb des ersten Lebensjahres anstelle einer Shunt-Operation und die transatriale und transpulmonale Vorgehensweise bei der Korrekturoperation.

1973 führten Barrat-Boyes und Neutze die erste primäre Korrekturoperation einer Fallot`schen Tetralogie unter Einsatz der HLM und tiefer Hypothermie durch (Barrat-Boyes 1973). Bis dahin war ein zweizeitiges Vorgehen mit einer Palliativoperation in Form eines aortopulmonalen Shunts und einer späteren eigentlichen Korrekturoperation üblich. Auch Kirklin beschrieb die Vorteile einer primären Korrektur im Vergleich zu der Zwei-Stufen-Therapie (Kirklin 1992).

## 1.2. Anatomie

Die Fallot`sche Tetralogie ist der häufigste angeborene zyanotische Herzfehler. Er ist definiert durch die folgenden vier anatomischen Merkmale:

1. großer Ventrikelseptumdefekt,
2. Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes und/ oder Pulmonalstenose,
3. konsekutiv rechtsventrikuläre Hypertrophie und
4. eine den Ventrikelseptumdefekt überreitende Aorta.

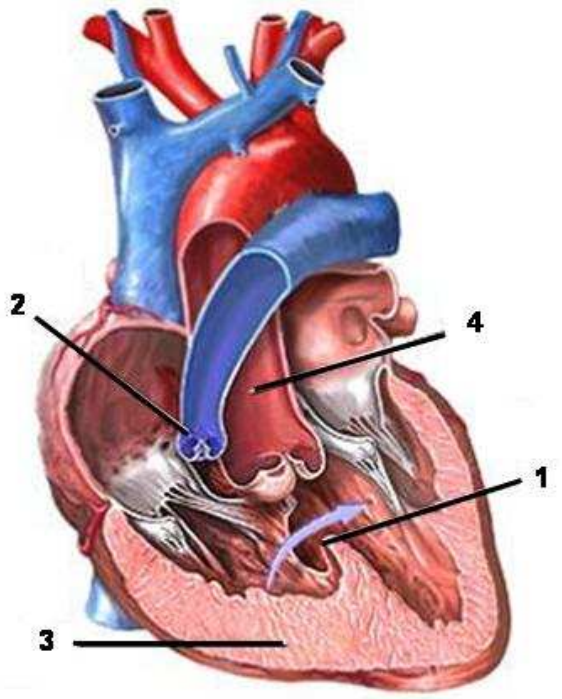


**Abbildung 2: Anatomie des Herzens bei Fallot`scher Tetralogie**

**(www.health32.com/de/tetralogy-of-fallot-overview-causes/)**

Man unterscheidet je nach Entwicklung des Infundibulums und der Lage der Obstruktion eine kurze, ringförmige Ostiumstenose mit normal ausgebildetem Infundibulum, weitem Pulmonalklappenring, sowie normal entwickelten Pulmonalarterien und eine langstreckige, tubuläre Enge, die mit einem engen Pulmonalklappenring, einer verringerten Klappenöffnungsfläche und einer

Hypoplasie des pulmonalen Gefäßsystems vergesellschaftet ist. Diese zweite Form tritt mit ca. 65% weit häufiger auf.

Eine weitere, aber seltene Form stellt das verkürzte und stenotische Infundibulum mit hypoplastischem oder fehlendem Infundibulumseptum und engem Pulmonalklappenring dar.

Von der Pulmonalstenose bzw. der rechtsventriulären Ausflusstraktobstruktion können das Infundibulum, die Pulmonalklappe, der Pulmonalklappenring (valvuläre Pulmonalstenose) und der Pulmonalarterienhauptstamm und dessen Äste betroffen sein. Die Pulmonalklappe ist oft bikuspid angelegt oder die verdickten Segel sind mit der Wand der Pulmonalarterie verklebt. Bei 1,5 – 3 % fehlt der linke oder rechte Pulmonalarterienhauptast vollständig (Schumacher 2008). Auf der Seite des fehlenden Hauptastes stellt sich die Lunge hypoplastisch dar und wird über Bronchialarterien, aortopulmonale Kollateralen und den persistierenden Ductus arteriosus versorgt. Die kontralaterale Seite ist kompensatorisch dilatiert.

Wenn infundibuläre und valvuläre Stenose kombiniert auftreten, bildet sich eine Infundibulumkammer, die sogenannte 3. Kammer aus.

Bedingt durch die Deviation des Infundibulumseptums nach rechts und anterior kann es keine Verbindung mit dem Sinusseptum eingehen und in der Folge persistiert ein Ventrikelseptumdefekt. Da dieser VSD nicht durch das Fehlen septaler Substanz, sondern durch eine fehlende Verbindung der beiden Septen entsteht, wird er als „Malalignment“-VSD bezeichnet.

Das HIS`sche Bündel penetriert an der posteroinferioren Kante des Defekts.

Die Aortenwurzel bleibt aufgrund der mangelhaften Rotation in ante- und dextroponierter Position in Beziehung zum rechten Ventrikel, wodurch ein “Überreiten“ der Aorta über dem VSD resultiert. Von einem Double Outlet Right Ventrikel (DORV) vom Fallot – Typ spricht man, wenn die Aorta zu mehr als 50%, also überwiegend aus dem rechten Ventrikel entspringt.

Eine Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt wird als Maximalvariante der TOF angesehen. Bei diesem Krankheitsbild ist die Verbindung des rechten Ventrikels zur Pulmonalarterie komplett unterbrochen.

## 1.3. Ätiologie und Pathogenese

Für die Entstehung der TOF werden aus ätiologischer Sicht Umwelteinflüsse, sowie genetische Faktoren verantwortlich gemacht. Mütterliche Phenylketonurie (Matalon 2003), ein mangelhaft eingestellter mütterlicher Diabetes mellitus (Abu-Sulaiman 2004) während der Schwangerschaft, die Einnahme von Retinoiden während des ersten Schwangerschaftstrimesters (Lammer 1985), die Behandlung der Schwangeren mit den Antikonvulsiva Trimethadion und Paramethadion (Feldman 1977) sind die bekannten Umweltfaktoren.
Für eine genetische Komponente der Entstehung der TOF spricht zum Einen die familiäre Häufung der Erkrankung, zum Anderen das gehäufte Auftreten bei Patienten mit genetischen Syndromen und Chromosomenanomalien wie z.B. dem DiGeorge´s Syndrom oder der Trisomie 21.
Pathogenetisch liegt diesem Herzfehlerkomplex eine Fehlentwicklung des distalen Bulbus in Form einer mangelhaften oder fehlenden Rotation des Konus bzw. des Infundibulums gegenüber dem zugeordneten Ventrikel zugrunde. Dadurch weicht das Infundibulumseptum nach rechts-anterior-kranial und in eine mehr vertikale Position ab, während dessen parietales Ende an der anterioren Wand des pulmonalen Konus ansetzt (Schumacher 2008). Deshalb kann kein vollständiger Verschluss des Septums stattfinden und es resultieren der VSD, die überreitende Aorta und die infundibuläre Pulmonalstenose. Der sich daraus entwickelnde erhöhte Blutdruck im rechten Herzen verursacht eine Hypertrophie der rechten Kammerwand (Sadler 1998).

## 1.4. Epidemiologie

Angeborene Herzfehler gehören zu den häufigsten schwerwiegenden Krankheitsbildern bei Neugeborenen und finden sich bei etwa 0,7% – 1% aller lebendgeborenen Kinder. Die Tetralogie of Fallot ist der häufigste zyanotische kongenitale Herzfehler und stellt 10 - 11% aller angeborenen Herz- und Gefäßfehler dar (Rowe 1978). Das Geschlechterverhältnis beträgt männlich zu weiblich 2,5 : 1 (Francannet 1993).

## 1.5. Assoziierte kardiale Fehlbildungen

Mit der TOF können zahlreiche kardiovaskuläre Fehlbildungen assoziiert sein. Man findet diese zusätzlichen Fehlbildungen v.a. bei Patienten mit Trisomie 11 und 21, Monosomie 22q11 und Noonan-Syndrom (Digilio, Marino et al. 1996; Marino, Digilio et al. 1996; Digilio, Marino et al. 1997; Stratton and Payne 1997; Maeda, Yamagishi et al. 2000; Boudjemline, Fermont et al. 2001). Bei 20 – 25 % der Patienten werden ein rechtsseitiger Aortenbogen mit rechts deszendierender Aorta gefunden (Blalock 1948; Rao, Anderson et al. 1971; Kirklin and Barrat-Boyes 1993) und gleichzeitig nicht selten eine aberrierende linke A. subclavia, die im rechten Hemithorax entspringt und hinter dem Ösophagus nach links kreuzt, was im Hinblick auf eine aortopulmonale Shuntoperation von Bedeutung sein kann. Vereinzelt lässt sich bei rechten Aortenbogen ein doppelter Aortenbogen mit einem inkompletten Bogen nach links nachweisen, der die linken Kopf- und Armarterien abgibt (Donti, Soavi et al. 1997). Auch ein Fehlabgang der linken Pulmonalarterie von der rechten Pulmonalarterie („pulmonary vascular sling syndrome“) wurde beschrieben (Murdison and Weinberg 1991).

Bei etwa 17 % besteht zusätzlich eine interatriale Verbindung bzw. ein Vorhofseptumdefekt (Rowe 1978), eine Kombination, die früher als „Fallot-Pentalogie“ bezeichnet wurde.

Bei 5.8 – 6.5 % der Patienten ist ein atrioventrikulärer Septumdefekt – meist vom Typ C nach Rastelli (Najm, Van Arsdell et al. 1998; Prifti, Bonacchi et al. 2004) – mit einer TOF kombiniert, wobei 75 % dieser Kinder zusätzlich mit einer Trisomie 21 belastet sind (Delius, Kumar et al. 1997).

Anomalien der Koronararterien, vor allem der rechten (RCA) in ihrem Ursprung sowie Verlauf des Ramus anterior descendens (RAD) und akzessorische Konusäste über dem RVOT (5-7%) (Fellows, Freed et al. 1975; Davis, Teske et al. 1996) können die Korrekturoperation sehr erschweren (O'Blenes, Freedom et al. 1996).

Seltener werden Anomalien der System- und Pulmonalvenen angetroffen, so v.a. eine links persistierende Vena cava superior (5-8%) (Rao, Anderson et al. 1971), welche überwiegend über dem Koronarvenensinus in den rechten Vorhof drainiert, sowie partielle und totale Lungenvenenfehlmündungen (Webber, Gillis et al. 1996).

Desweiteren kann man einen persistierenden Ductus arteriosus (PDA) feststellen.

## 1.6. Hämodynamik

Der Grad der rechtsventrikulären Ausflussbahnverengung ist maßgebend für den Shunt durch den großen subaortal gelegenen VSD mit intraventrikulärem Druckausgleich. Bei einem sogenannten azyanotischen pink Fallot handelt es sich um einen Links-Rechts-Shunt bei relativ geringer Pulmonalstenose. Hieraus kann sich die klassische zyanotische Form durch die Zunahme der Infundibulumstenose mit Zunahme des Rechts-Link-Shunts entwickeln. Mit zunehmendem Schweregrad der rechtsventrikulären Ausflusstraktobstruktion und ansteigendem Verhältnis des Strömungswiderstandes im RVOT zum Widerstand im großen Kreislauf kommt es zu einem verringertem Blutstrom in den Pulmonalkreislauf und einem vermehrten Abstrom des venösen Blutes als Rechts-Links-Shunt vom rechten Ventrikel über den VSD in die Aorta und damit zu einer deutlichen Hypoxämie im Systemkreislauf im Vergleich zur vollen Sauerstoffsättigung in den Pulmonalvenen. Der rechte Ventrikel versorgt damit neben dem Pulmonalkreislauf auch einen Teil des Systemkreislaufs mit Druck und Volumen (Schumacher, 2008).

## 1.7. Klinische Manifestation

Die klinische Symptomatik der Patienten mit Fallot´scher Tetralogie wird bestimmt vom Grad der Stenose des rechtsventrikulären Ausflusstraktes, aber auch von der Dauer der Erkrankung, da die Hypertrophie des rechten Ventrikels mit der Zeit zunimmt. Der daraus resultierende Grad der Zyanose beeinflusst die Entwicklung anderer Organsysteme negativ und kann auch zu lebensbedrohlichen Komplikationen ( z.B. Gehirnabszess ) führen.

Die Mehrheit der Patienten mit Fallotscher Tetralogie zeigt in den ersten Lebensmonaten eine nur gering ausgeprägte Zyanose, die sich bei Belastung - wie z.B. beim Schreien - verstärkt. Mit dem Wachstum und zunehmender körperlicher Aktivität verstärkt sich diese. Die Kinder versuchen, durch eine „Hockstellung“ den peripheren Widerstand zu erhöhen und damit die Lungenperfusion zu verbessern. Ab der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres können sogenannte hypoxämische Anfälle auftreten. Diese sind das Ergebnis einer akuten Zunahme der Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflußtraktes mit Zunahme des rechts-links-Shunts und

Abnahme der pulmonalen Durchblutung. Die hypoxämischen Anfälle sind gekennzeichnet durch eine dramatische Klinik mit ausgeprägter zentraler Zyanose und können mit Bewusstseinsverlust und Krampfanfällen einhergehen. In seltenen Fällen enden sie tödlich. Bei modernem therapeutischen Vorgehen treten diese Anfälle heutzutage jedoch selten auf.
Bei unbehandelten Patienten mit länger bestehender Zyanose findet man Trommelschlegelfinger und –zehen, eine Gingivahyperplasie, eine vermehrte Gefäßinjektion der Schleimhäute und Konjuktiven sowie gestaute Netzhautvenen.

## 1.8. Therapie

Das Ziel der operativen Therapie der Fallot`schen Tetralogie ist die Herstellung annähernd physiologischer hämodynamischer Verhältnisse. Dies wird durch den Verschluß des Ventrikelseptumdefektes und die Beseitigung der Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflußtraktes und damit die Erweiterung der pulmonalen Ausflussbahn zur Verbesserung der Lungenperfusion erreicht.

Es stehen dafür zwei Möglichkeiten zur Verfügung. Entweder wird eine primäre Korrekturoperation durchgeführt oder es erfolgt ein Palliativeingriff, an den sich im Verlauf eine Korrekturoperation anschließt. Um die Belastung durch mehrmalige Operationen und wiederholte Thorakotomien zu vermeiden, wird heutzutage die primäre Korrekturoperation angestrebt und ein zweizeitiges Vorgehen nur bei bestimmten Voraussetzungen durchgeführt. In unserem historischen Patientenkollektiv unterzogen sich alle Teilnehmer einer Palliativoperation.

Zu den palliativen Maßnahmen zählt man arterio- und aortopulmonale Shuntanlagen, die bei schwierigen anatomischen Verhältnissen und bei vorliegenden hypoplastischen Pulmonalgefäßen zu deren Wachstumsanregung indiziert sind.

1. klassischer Blalock-Taussig-Shunt als End-zu-Seit-Anastomose zwischen A. subclavia und rechter oder linker A. pulmonalis
2. modifizierter Blalock-Taussig-Shunt mit Interposition einer Gore-Tex-Prothese zwischen A.subclavia und rechter oder linker A. pulmonalis

3. zentraler aortopulmonaler Shunt mit Hilfe einer Gefäßprothese zwischen Pulmonalarterienhauptstamm und Aorta aszendens

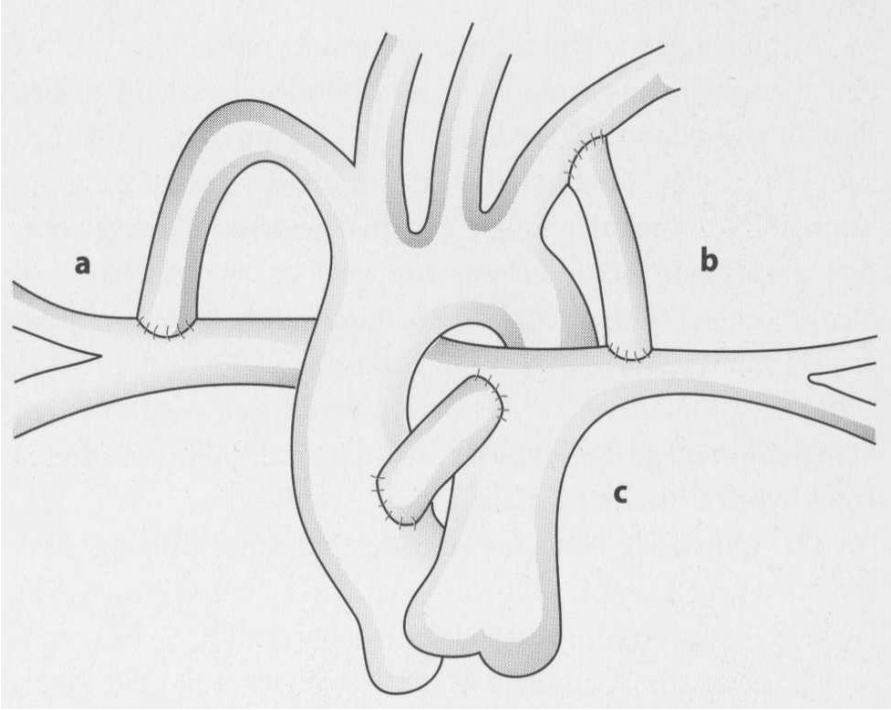


**Abbildung 3: Arterio- bzw. aortopulmonale Anastomosen, a) klassische Blalock-Taussig-Anastomose (BTA), b) modifizierte BTA, c) zentraler ap-shunt (Schumacher, Hess 2001)**

Die Pott`sche Anastomose, eine Seit-zu-Seit-Anastomose der Aorta deszendens zur linken Pulmonalarterie, und die Waterstone-Anastomose, eine Seit-zu-Seit-Anastomose der Aorta aszendens zur rechten Pulmonalarterie, werden aufgrund des unkontrollierten Shuntvolumens und der Stenosenbildung nicht mehr angewandt.

Für die Durchführung einer Korrekturoperation stehen folgende Möglichkeiten zu Verfügung:

- Erweiterung des RVOT durch einen Patch bis zum Pulmonalklappenring (subvalvulär) oder über diesen hinaus (transvalvulär) bis zur Bifurkation und evtl. Bildung einer Monocuspklappe zur Verringerung der Pulmonalinsuffizienz
- Implantation eines extrakardialen klappenlosen oder klappentragenden ventrikulopulmonalen Conduits
- Intrakardiale Korrektur mit Infundibulektomie und Verschluss des VSD mit einem Dacron-Patch möglichst transatrial, d.h. vom rechten Vorhof aus mit evtl. zusätzlicher Kommisurotomie, bzw. Valvulotomie der Pulmonalklappe von der Pulmonalarterie aus (transpulmonal) unter Erhalt und Schonung der Pulmonalklappe und der subvalvulären Region zur Vermeidung einer höhergradigen Pulmonalinsuffizienz
- Der Verschluss eines ggf. primär angelegten aortopulmonalen Shunts ist Teil aller Korrekturoperationen.

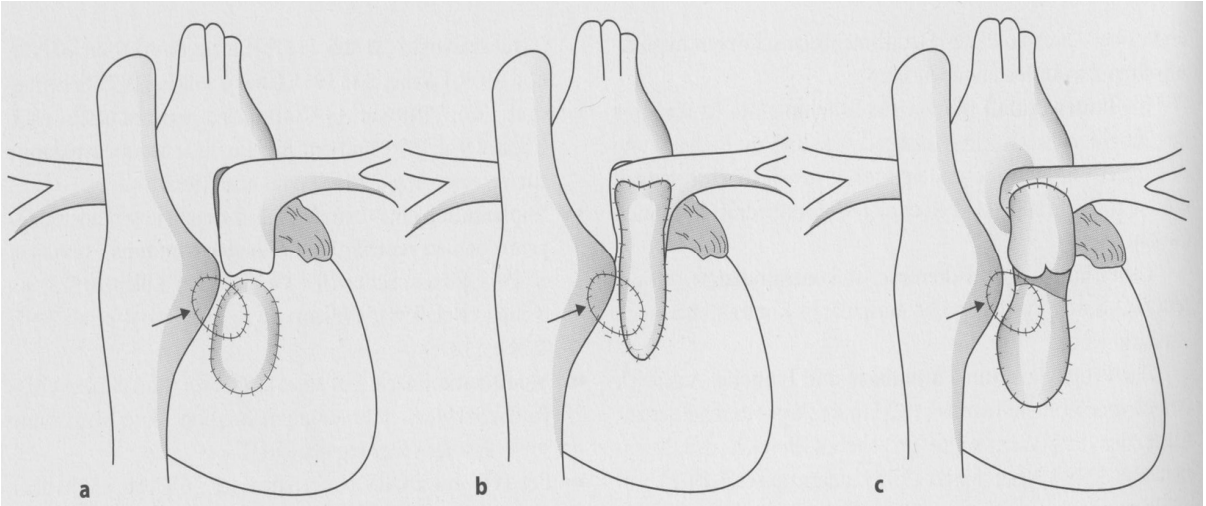


**Abbildung 4: Korrektur einer TOF mit VSD-Patchverschluss (→) und mit a) subvalvulärem Patch nach Infundibulektomie, b) transvalvulärem Patch, c) klappentragendem extrakardialen Conduit (Schumacher, Hess 2001)**

## 1.9. Technik der Korrekturoperation

Nach medianer Sternotomie und Perikarderöffnung werden zunächst die Aorta und beide Hohlvenen kanüliert. Das Herz wird durch die antegrade Gabe von kardioplegischer Lösung nach Bretschneider in die Aortenwurzel still gelegt. Der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt wird durch eine limitierte Ventrikulotomie eröffnet. Danach erfolgt die Resektion hypertrophierter Muskulatur.

Die Pulmonalklappe wird entweder durch die Ventrikulotomie oder durch eine getrennte Inzision im Stamm der Pulmonalarterie inspiziert. Vorhandene Verschmelzungen im Bereich der Klappe werden mit dem Skalpell inzidiert. Danach erfolgt eine Sondierung des Anulus der Pulmonalklappe durch Hegarstifte. Eine Abweichung von der Normgrösse wird innerhalb von zwei Standarddeviationen toleriert.

Der Verschluss des Ventrikelseptumdefektes erfolgt mit einem Dacron® - oder Goretex® - Patch mit Einzelnähten mit Teflons oder alternativ mit fortlaufender Naht.

Nach Entlüftung des linken Herzens kann die Aortenklemme geöffnet werden.

Die Inzision im Pulmonalarterienstamm wird direkt oder durch Kunstmaterial verschlossen. Bei Abgangsstenose der Pulmonalarterien wird die Inzision in diese verlängert und anschliessend mit einem Patch verschlossen.

Der Verschluss der Ventrikulotomie erfolgt durch Patchmaterial am schlagenden Herzen.

Nach der Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine wird der Druck in der rechten Herzkammer gemessen. Ein Druckverhältnis RV/LV von 0,5 wird angestrebt. Im anderen Fall muss nach der Ursache der Druckerhöhung im rechten Ventrikel gesucht werden.

Bei grenzwertigem Anulus wird ein transanulärer Patch implantiert.

Andere Ursachen können Abgangsstenosen der Pulmonalarterien, ein residualer VSD, eine residuale RVOTO oder hypoplastische Pulmonalarterien sein. Eine signifikante Hypoplasie besteht bei einem Verhältnis (Durchmesser der linken und rechten Pulmonalarterie/Durchmesser der Aorta descendens in Zwerchfellhöhe) unter 1,2 (Piehler 1980).

Wird der Index nach Nakata verwendet (Fläche der beiden Pulmonalarterien vor ihrer Verzweigung geteilt durch Körperoberfläche), gelten Pulmonalarterien unter dem

Wert 150mm2/m2 als hypoplastisch (Nakata 1984). In diesem Falle kann durch eine Perforation im VSD-Patch eine Entlastung des RV geschaffen werden.

## 1.10. Komplikationen

Die häufigsten Langzeitfolgen nach der Korrekturoperation sind eine residuelle Pulmonalinsuffizienz (Oechslin 1999) mit progressiver Rechtsherzdilatation und –dysfunktion, Rhythmusstörungen (Deanfield 1980) und plötzlicher Herztod (Norgaard 1999 ; Gatzoulis 2000).

## 1.11. Besonderheiten der Korrektur im Erwachsenenalter

Die Totalkorrektur in der Kindheit ist bei Patienten mit Fallot`scher Tetralogie und der Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt heute die Behandlung der Wahl. Nur selten erreichen Patienten mit unkorrigierter TOF oder PA/VSD das Erwachsenenalter.
Die Zahl der Korrekturoperationen der TOF und PA-VSD bei Erwachsenen ist jedoch in letzter Zeit aufgrund des Zustroms von Patienten aus unterentwickelten Staaten, vor allem aus Osteuropa, in denen der chirurgische Eingriff in der Kindheit nicht möglich war, wieder gestiegen. Diese Patienten repräsentieren eine Untergruppe von erwachsenen Patienten mit angeborenen Herzfehlern, die an spezifischen Problemen leiden.
Auffällig bei der Korrektur der TOF und PA/VSD bei Erwachsenen ist die hohe Frühletalität, die mit bis zu 24 % (Nollert, Fischlein et al. 1997a) angegeben wird. Als Ursachen für die frühpostoperative Morbidität und Letalität werden hauptsächlich Rhythmusstörungen, Blutungen und eingeschränkte Ventrikelfunktion beschrieben.

## 1.12. Zielsetzung der Arbeit

Seit 1974 werden am Deutschen Herzzentrum München bei Patienten mit einer Fallot`schen Tetralogie oder Ventrikelseptumdefekt mit Pulmonalatresie Korrekturoperationen durchgeführt. Die überwiegende Zahl der Patienten wurde im Säuglings- und Kleinkindalter operiert. Es gibt wenige erwachsene Patienten, die sich bisher nur Palliativoperationen unterzogen haben und die zu einem späteren Zeitpunkt im DHM eine Korrekturoperation erhielten.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, alle Patienten, bei denen am Deutschen Herzzentrum in den Jahren 1974 bis 2003 eine Korrekturoperation im Erwachsenenalter durchgeführt wurde, systematisch zu erfassen und im klinischen Verlauf zu beurteilen. Hierzu wurden präoperative morphologische und klinische Daten, der perioperative Verlauf und frühpostoperative Ergebnisse ausgewertet. Anhand von Nachuntersuchungsergebnissen sollten die Letalität, die Reoperationsrate sowie die Häufigkeit von Rhythmusstörungen und rechtsventrikulärer Dysfunktion bestimmt werden. Mittels an die Patienten versandter Fragebögen sollte zudem die subjektive Belastungsfähigkeit sowie die Lebensqualität eruiert werden. Zusätzlich sollten mögliche Risikofaktoren für die Früh- und Spätletalität untersucht werden.

# 2. Material und Methodik

## 2.1. Datenerfassung

In der vorliegenden retrospektiven Follow-up Studie wurden alle Patienten mit Fallot`scher Tetralogie und alle Patienten mit Pulmonalatresie und Ventrikelseptumdefekt eingeschlossenen, die sich zwischen Juli 1974 und Dezember 2003 im Alter von mindestens 16 Jahren am Deutschen Herzzentrum in München einer Korrekturoperation unterzogen haben. Patienten, die zum Zeitpunkt der Follow-up Studie in nicht deutschsprachigen Ländern lebten, wurden ausgeschlossen.

**Die erfassten Daten gliedern** sich für alle Patienten in fünf Abschnitte:

- Präoperative Ausgangssituation und Diagnostik
- Einzelheiten der Korrekturoperation mit anschließender postoperativer stationärer Behandlung
- Reoperationen
- Follow-up als Patientenbefragung unter Zuhilfenahme eines Fragebogens
- Follow-up anhand der Arztbriefe und Berichte der weiterbehandelnden Ärzte

Zur Systematisierung und Standardisierung der Daten wurde ein Excel-Arbeitsblatt erarbeitet, in dem alle für die Arbeit notwendigen Informationen jeweils für einen Patienten eingetragen werden konnten. Es gab zwei verschiedene Arten von Daten, die in das Excel-Arbeitsblatt eingegeben wurden. Einmal quantitative Größen und zweitens qualitative Größen, die durch eine Codenummer in der Tabelle aufgenommen wurden. In vielen Fällen wurde die Information zunächst als freier Text eingegeben und anschließend systematisch codiert.

## 2.2. Präoperative Daten

### 2.2.1. Demografische Daten

Die demografischen Daten beinhalten alle Angaben, die zur Identifizierung der Patienten erforderlich sind. Hierzu gehören Alter, Geschlecht und Gewicht zum Behandlungszeitpunkt. Die Auswertung erfolgte anhand verschlüsselter Patientenidentifizierung.

### 2.2.2. Medikamentöse Therapie

Zudem wurde die präoperative medikamentöse Therapie erfasst. Folgende Medikamente sind berücksichtigt worden:

- Antikoagulantien
- Antiarrhythmika (ß Blocker)
- Medikamente, die die Herzarbeit beeinflussen (Digitalis, Nitrate, ACE Hemmer)

### 2.2.3. Herzkatheteruntersuchung

Um die präoperative Situation zu charakterisieren, wurde bei den Patienten, bei denen präoperative Herzkatheterdaten wie Sauerstoffsättigung und Druckverhältnisse zur Verfügung standen, die Katheteruntersuchung ausgewertet. Bei einigen Patienten erfolgte mehrmals eine Herzkatheteruntersuchung. Für die Auswertung maßgebend war dabei die letzte Katheteruntersuchung vor der Korrekturoperation.

### 2.2.4. Operative Eingriffe vor Korrekturoperation

Es wurde die Art und der Zeitpunkt der palliativen operativen Vorbehandlung in den erstversorgenden Zentren und im Deutschen Herzzentrum München erfasst. Die Art der Palliation konnte in folgende Gruppen unterteilt werden:

- Shuntoperationen
- Erweiterung des RVOT, der Pulmonalklappe und der Pulmonalarterien
- Ligatur von Kollateralen
- Interventionelle Eingriffe

### 2.2.5. EKG

Die EKG-Befunde wurden nach folgenden Kriterien kategorisiert:

| EINTEILUNG DER RHYTHMUSSTÖRUNGEN | |
|---|---|
| **Störungen der Reizbildung** | |
| Nomotope Störungen | Sinustachykardie<br>Sinusbradykardie<br>Sinusarrhythmie |
| Passiv-heterotope Störungen | Knotenrhythmus<br>Vorhofrhythmus<br>AV-Dissoziation |
| Aktiv-heterotope Störungen | Extrasystolen<br>Vorhofflattern<br>Vorhofflimmern |
| **Störungen der Erregungsleitung** | AV-Block, Rechtsschenkelblock |

**Tabelle 1: Einteilung der Rhythmusstörungen**

## 2.3. Perioperative Daten

### 2.3.1. Korrekturoperation

In diesem Abschnitt der Datenerfassung wurden die Daten zur Korrekturoperation aus dem Operationsbericht, dem Anästhesieprotokoll und den Datenblättern der Medizintechnik erhoben. Zum einen waren operativ-technische Aspekte wie die Vorgehensweise beim VSD-Verschluß oder die Art der RVOT-Erweiterung von Interesse, zum anderen konnten Daten über Dauer, Zeit und Art der extrakorporalen Zirkulation gesammelt und verglichen werden. Der präoperative Hämoglobinwert wurde ebenfalls dem Operationsprotokoll entnommen.

### 2.3.2. Postoperativer Verlauf

Die Daten zur postoperativen Nachbehandlung wurden aus den Verlegungsprotokollen der Intensivstation auf die Pflegestation, den Stationsberichten und aus dem Entlassungsbericht entnommen. Dabei wurden folgende Daten ausgewertet:

- Tage auf der Intensivstation
- Tage mit Katecholamintherapie (Dopamin, Dobutrex, Adrenalin, Arterenol) in Dosen ≥ 5 µg/kgKG/min
- Stationäre Aufenthaltsdauer
- EKG und Medikation bei Entlassung
- Hb bei Entlassung

Alle Angaben bezüglich der stationären Nachbehandlung wurden auf die postoperative Zeit nach der Korrekturoperation bezogen.

### 2.3.3. Früh- und Spätletalität

Frühletalität wurde definiert als Tod auf Grund jeder Ursache innerhalb des stationären Aufenthaltes nach der Korrekturoperation. Spätletalität wurde definiert als Tod auf Grund jeder Ursache nach Entlassung aus dem stationären Aufenthalt nach der Korrekturoperation.

## 2.4. Follow-up

### 2.4.1. Fragebogen

Der erste Schritt der Follow-up Untersuchung bestand darin, die Patienten zunächst brieflich zu kontaktieren. Die Erhebung des Follow-up erfolgte zwischen Mai 2003 und Juli 2003. Es wurde an alle überlebenden Patienten ein Anschreiben, das eine kurze Erklärung über Ziel und Zweck der Erhebung und einen beiliegenden Fragebogen sowie einen frankierten Rückumschlag enthielt, verschickt (siehe

Anhang). Diejenigen Patienten, die nicht innerhalb von 8 Wochen antworteten, wurden von uns zusätzlich telefonisch interviewt. Bei den verstorbenen Patienten wurde mit Hilfe der Krankenakte, Gesprächen mit dem jeweiligen Hausarzt bzw. mit Familienangehörigen eine möglichst genaue Feststellung der Todesursache, des Gesundheitszustands und der Lebensqualität bis dahin angestrebt.

6 Patienten waren nicht erreichbar. Somit standen Follow up - Daten von 46 Patienten (88,5%) zur Verfügung.
Der Fragebogen gliedert sich in vier Teile. Im ersten Abschnitt wurden die Patienten nach der subjektiven Einschätzung von Belastbarkeit und Lebensqualität sowie dem Gesundheitszustand befragt. Aus diesen Angaben erfolgte in der Auswertung die Einteilung in den jeweiligen Funktionsstatus nach der New York Heart Association (NYHA). Der Ability Index wurde nach Warnes und Somerville klassifiziert (Warnes and Somerville 1986).

Im zweiten Teil wurden die Patienten gebeten, Datum und Institution der letzten Nachuntersuchung anzugeben und Fragen zur momentanen Medikamenten-einnahme zu beantworten.

Die Patienten wurden im dritten Teil über das Vorhandensein weiterer Erkrankungen, wie Arrhythmien, kardio-vaskuläre Erkrankungen, Schlaganfälle und Thrombosen befragt. Zudem wurden Fragen zu Reoperationen, Herzkatheteruntersuchungen, Schrittmacherimplantation und Krankenhausaufenthalten gestellt.

Abschließend wurden die Patienten zur Vervollständigung der Patientendaten des Deutschen Herzzentrums München um die Angabe der aktuellen Adresse und die Adresse des behandelnden Hausarztes gebeten.

| NYHA | KLINISCHER BEFUND |
|---|---|
| NYHA I-Stadium | Völlige Beschwerdefreiheit bei normaler körperlicher Belastung |
| NYHA II-Stadium | Leichte Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit; in Ruhe und bei leichter körperlicher Tätigkeit besteht Beschwerdefreiheit |
| NYHA III-Stadium | Starke Einschränkung der Belastbarkeit; Wohlbefinden in Ruhe, aber Beschwerden schon bei leichter körperlicher Tätigkeit |
| NYHA IV-Stadium | Bei jeder körperlichen Tätigkeit Zunahme der meist schon in Ruhe bestehenden Herzinsuffizienzzeichen |

**Tabelle 2: NYHA-Klassifikation**

| ABILITY INDEX | BEFUND |
|---|---|
| Ability Index 1 | Normale Lebensführung; ganztägig berufstätig oder in Ausbildung; Schwangerschaft möglich |
| Ability Index 2 | Lebensqualität durch Symptome beeinträchtigt; Teilzeitarbeit möglich |
| Ability Index 3 | Arbeitsunfähig; Aktivität deutlich eingeschränkt |
| Ability Index 4 | Extreme Einschränkung; nahezu ständig an zu Hause gebunden |

**Tabelle 3: Ability Index nach Warnes und Somerville**

### 2.4.2. Reoperationen

Für diesen Abschnitt der Datenerfassung wurden die Operationsprotokolle ausgewertet und der zeitliche Verlauf, die Diagnosen und die Art der Reoperation erfasst.

### 2.4.3. Nachuntersuchungen

Informationen aus Ambulanzbesuchen wurden ebenfalls aus der Krankenakte entnommen. Es wurden die Befunde der letzten Kontrolluntersuchung bis Juli 2003 ausgewertet. Die Ambulanzuntersuchungen bestanden aus klinischer Untersuchung, Echokardiographie und Ruhe-EKG.

## 2.5. Statistische Auswertung

### 2.5.1. Allgemeine Vorgehensweise

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Version 12.0.1 für Windows unter Anleitung von Frau Busch im Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (Direktor: Prof. Dr. Klaus A. Kuhn) an der TU München.

### 2.5.2. Deskriptive Statistiken

Kategoriale Variablen wurden ausgezählt und die prozentuale Verteilung angegeben. Bei kontinuierlichen Variablen wie Größe und Gewicht wurde entweder der Mittelwert mit Standartabweichung bestimmt oder der Median mit 25% und 75% Perzentil angegeben. Die Berechnung der Überlebenszeiten und der Wahrscheinlichkeiten der Ereignisfreiheit erfolgte nach Kaplan-Meier (Kaplan 1958).

### 2.5.3. Korrelationsanalysen

Mittelwertdifferenzen stetig verteilter Merkmale wurden mittels einfaktorieller Varianzanalyse untersucht, Unterschiede von qualitativen Merkmalsverteilungen wurden mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson auf statistische Signifikanz untersucht. P-Werte ≤ 0,05 wurden als statistisch signifikant eingestuft. Unterschiede zwischen zwei oder mehreren Kaplan-Meier Kurven wurden mit dem Log Rank Test untersucht (Peto 1972).

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der technischen Universität München begutachtet und genehmigt.

# 3. Ergebnisse

## 3.1. Patientenkollektiv

Bei 52 Patienten wurde im Deutschen Herzzentrum München zwischen Juli 1974 und Dezember 2003 im Alter von 16 Jahren oder älter eine Korrekturoperation wegen einer TOF oder einer PA/VSD durchgeführt. Die Operationszahlen pro Jahr für dieses Patientenkollektiv sind der Abbildung 5 zu entnehmen.

Von den 52 Patienten waren 24 (46 %) männlichen und 28 (54 %) weiblichen Geschlechts.

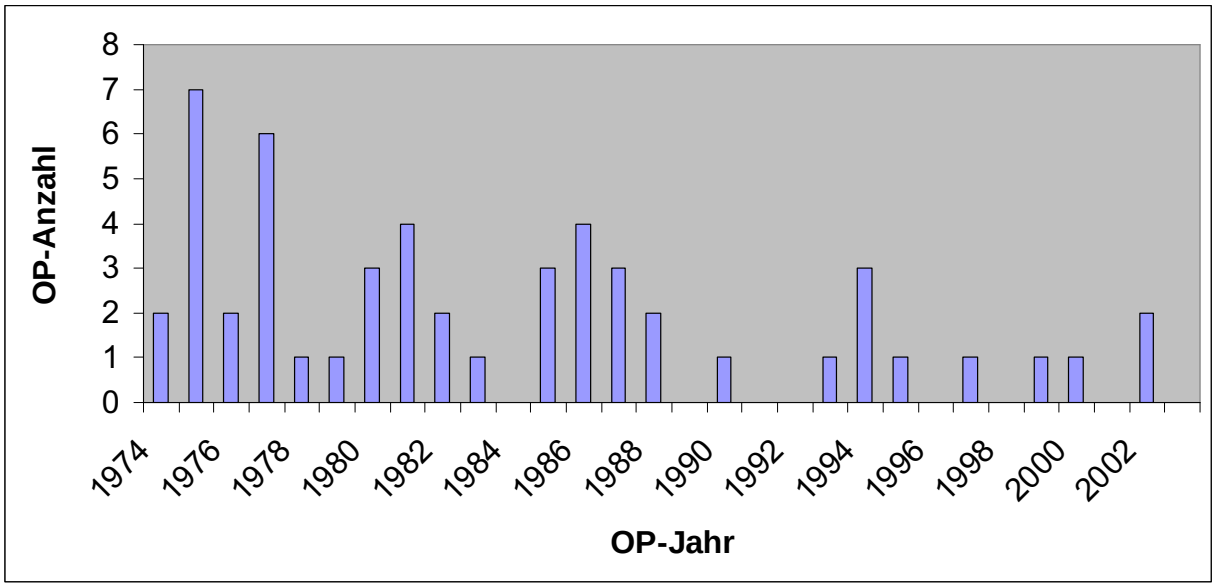


**Abbildung 5: Korrekturoperationen am Deutschen Herzzentrum München bei Fallot`scher Tetralogie und PA/VSD von 1974 bis 2003 bei Patienten im Alter von über 16 Jahren**

In der vorliegenden Studiengruppe verminderte sich die durchschnittliche Anzahl der Operationen von 2,9 Patienten pro Jahr zwischen 1974 und 1987 auf 0,8 Patienten pro Jahr zwischen 1988 und 2003.

### 3.1.1. Körpergröße

Die durchschnittliche Körpergröße zum Zeitpunkt der Korrekturoperation lag bei 165 cm±7 cm. Der kleinste Patient war 146 cm und der größte Patient 181 cm groß. Bei zwei Patienten lagen keine Angaben zur Körpergröße zum Operationszeitpunkt vor.

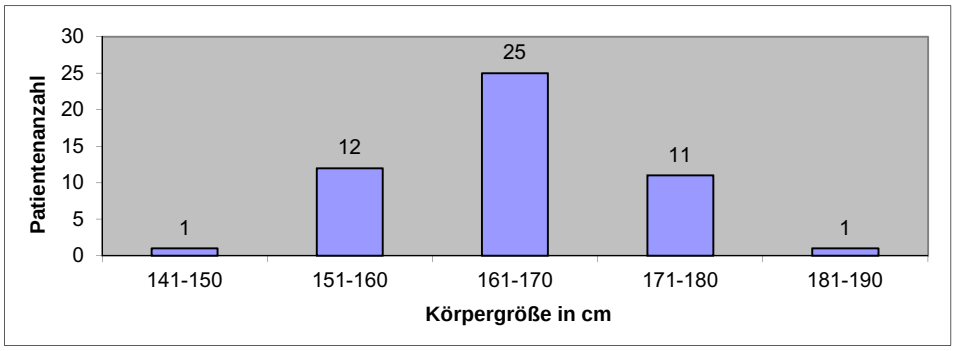


**Abbildung 6: Körpergröße zum Operationszeitpunkt (n=50)**

### 3.1.2. Körpergewicht

Das durchschnittliche Körpergewicht zum Zeitpunkt der Korrekturoperation betrug 58±12 kg. Der leichteste Patient wog dabei 40 kg, der schwerste Patient 91 kg. Bei einem Patienten lagen keine Angaben zum Körpergewicht zum Operationszeitpunkt vor.

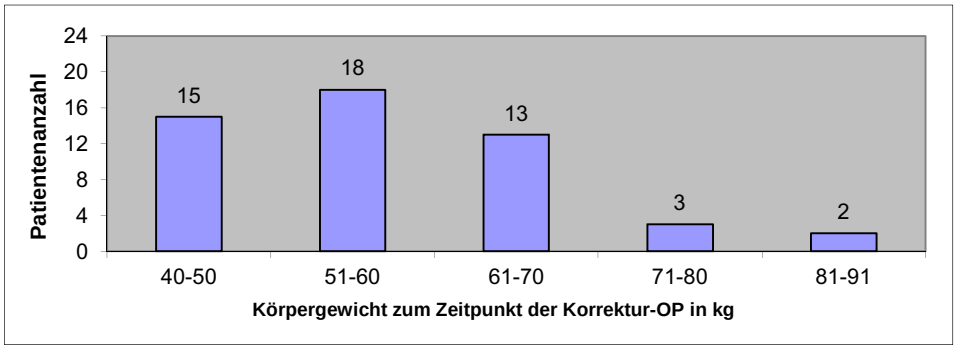


**Abbildung 7: Körpergewicht zum Operationszeitpunkt (n=51)**

### 3.1.3. Alter

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Korrekturoperation betrug 28.2 ± 9.9 Jahre. Der jüngste Patient war 16 Jahre alt, der älteste Patient 57 Jahre.

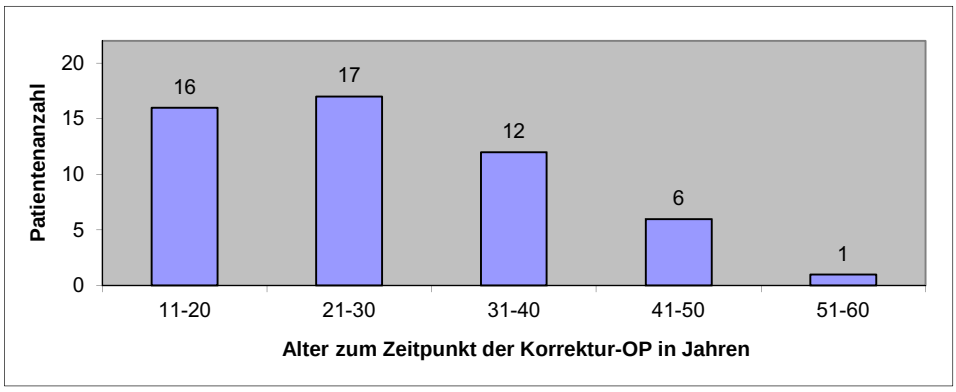


**Abbildung 8: Patientenalter zum Operationszeitpunkt (n=52)**

## 3.2. Präoperative Befunde und Eingriffe

### 3.2.1. Hereditäre Dispositionen

Zwei Patienten litten an einer heredetären Disposition. Bei Beiden konnte eine Mikrodeletion 22q11 nachgewiesen werden.

### 3.2.2. Präoperative Komorbiditäten

Acht Patienten (15%) hatten bereits vor der Korrekturoperation Krankenhausaufenthalte aufgrund von Komplikationen im Zusammenhang mit ihrem kongenitalen Herzfehler.
Die bedeutendsten Komorbiditäten waren zerebrovaskuläre Ereignisse (Apoplex und Hirnabszeß), infektiöse Endokarditis und kardiale Dekompensation. In Tabelle 4 und Abbildung 9 sind Anzahl und prozentuale Verteilung der Erkrankungen aufgeführt.

| Art der präoperativen Komorbidität | Anzahl der präoperativen Komorbiditäten | Prozentualer Anteil an 52 Patienten |
|---|---|---|
| Zerebrovaskuläre Ereignisse | 3 | 6 % |
| Apoplex | 2 | 4 % |
| Hirnabszess | 1 | 2 % |
| Infektiöse Endokarditis | 3 | 6 % |
| Kardiale Dekompensation | 2 | 4 % |

**Tabelle 4**: **präoperative Komorbiditäten**

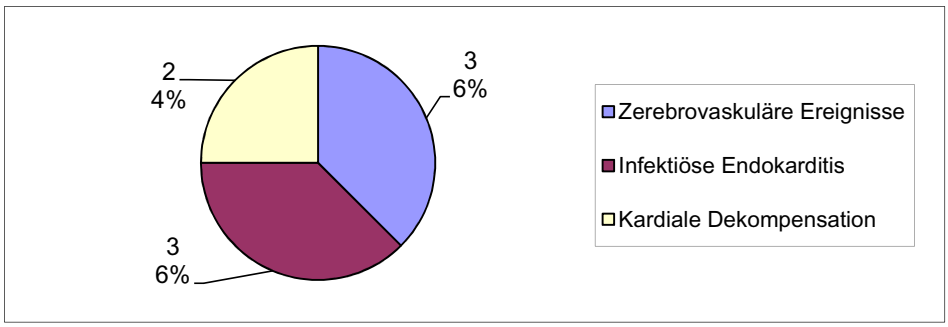


**Abbildung 9: präoperative Komorbiditäten**

### 3.2.3. NYHA-Klassifikation

Von 43 Patienten liegen uns Daten über die präoperative NYHA-Klassifikation vor.

| NYHA-Klasse | Anzahl Patienten | Prozentualer Anteil an 43 Patienten |
|---|---|---|
| 1 | 2 | 5 % |
| 2 | 24 | 56 % |
| 3 | 16 | 37 % |
| 4 | 1 | 2 % |

**Tabelle 5: Präoperative NYHA-Klassifikation (n= 43)**

Der Mittelwert der NYHA-Klassifikation beträgt 2,4.

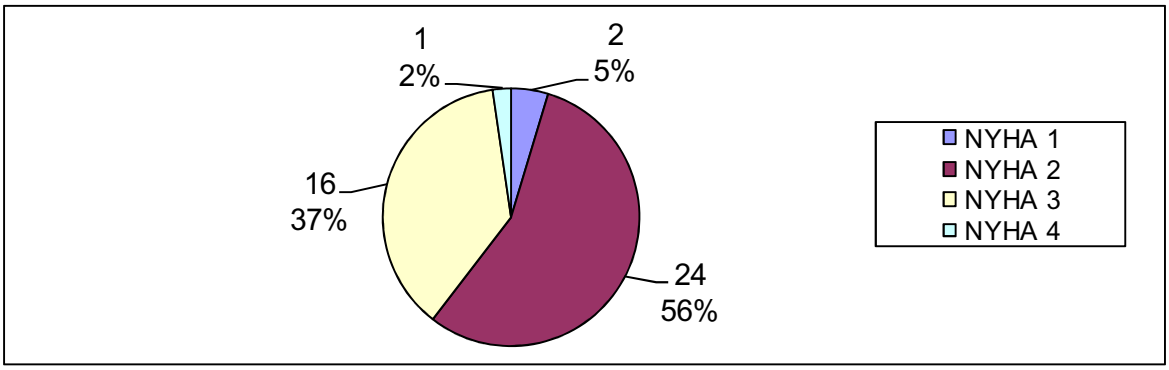


**Abbildung 10: Präoperative NYHA-Klassifikation (n= 43)**

### 3.2.4. Angiokardiografie

Bei 45 Patienten (86.5%) wurde präoperativ eine Angiokardiographie durchgeführt. In Tabelle 6 werden die pathoanatomischen Ergebnisse aufgeführt.

| Angiokardiografischer Befund | Anzahl der Patienten | Prozentanteil an 52 Patienten |
|---|---|---|
| Infundibulumstenose | 10 | 19 % |
| Valvuläre Stenose | 4 | 8 % |
| Infundibulum- und Valvuläre Stenose | 27 | 52 % |
| Agenesie der linken Pulmonalarterie | 1 | 2 % |
| Stenose der Pulmonalarterie | 5 | 10 % |
| Stenose der rechten Pulmonalarterie | 1 | 2 % |
| Stenose der linken Pulmonalerterie | 2 | 4 % |
| Stenose peripherer Pulmonalarterien | 2 | 4 % |
| Stenose des RV-PA Conduit | 6 | 12 % |
| Aneurysma des RVOT | 1 | 2 % |
| Aortopulmonale Kollateralen | 10 | 19 % |
| Persistierender Ductus Arteriosus | 3 | 6 % |
| Vorhofseptumdefekt Typ 2 | 8 | 15 % |
| Linke Vena Cava Superior | 4 | 8 % |
| Rechter Aortenbogen | 7 | 14 % |
| Doppelter Aortenbogen | 2 | 4 % |
| Anomalie der Koronararterien | 1 | 2 % |
| Anomalie systemischer Venenverbindungen | 1 | 2 % |
| Trikuspidalinsuffizienz | 1 | 2 % |
| Aorteninsuffizienz | 1 | 2 % |
| Mitralinsuffizienz | 1 | 2 % |

**Tabelle 6: präoperative angiokardiografische Befunde**

### 3.2.4.1. Infundibuläre und valvuläre Stenose, Stenose des RV-PA-Conduit

Bei 10 Patienten konnte eine isolierte infundibuläre Stenose und bei 4 Patienten eine isolierte valvuläre Stenose nachgewiesen werden. 27 Patienten präsentierten sich mit einer kombinierten infundibulären und valvulären Stenose. Eine Stenose des RV-PA-Conduit fand sich bei 6 Patienten.

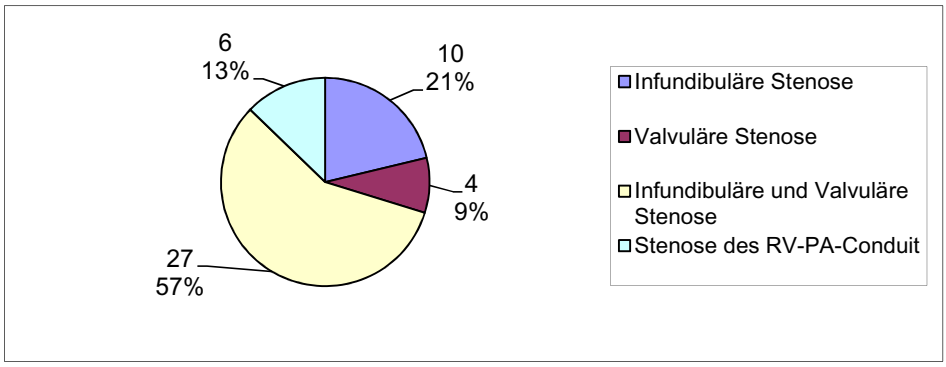


**Abbildung 11: Infundibuläre und Valvuläre Stenose, Stenose des RV-PA-Conduit (n=47)**

### 3.2.4.2. Pulmonalarterie

Bei 10 Patienten zeigte sich eine Stenose im Verlauf der Pulmonalarterie und ein Patient litt unter einer Agenesie der Pulmonalarterie.

### 3.2.4.3. Klappeninsuffizienzen

Bei je einem Patienten wurde eine Trikuspidalinsuffizienz, eine Aorteninsuffizienz und eine Mitralinsuffizienz nachgewiesen.

### 3.2.4.4. Vorhofseptumdefekte und Persistierender Ductus Arteriosus

Bei 3 Patienten (6 %) konnte ein Persistierender Ductus Arteriosus nachgewiesen werden und bei 8 Patienten (15 %) wurde ein Vorhofseptumdefekt Typ 2 festgestellt.

### 3.2.4.5. Gefäßanomalien

Bei 15 Patienten konnte eine Gefäßanomalie nachgewiesen werden. Abbildung 12 gibt eine Übersicht.

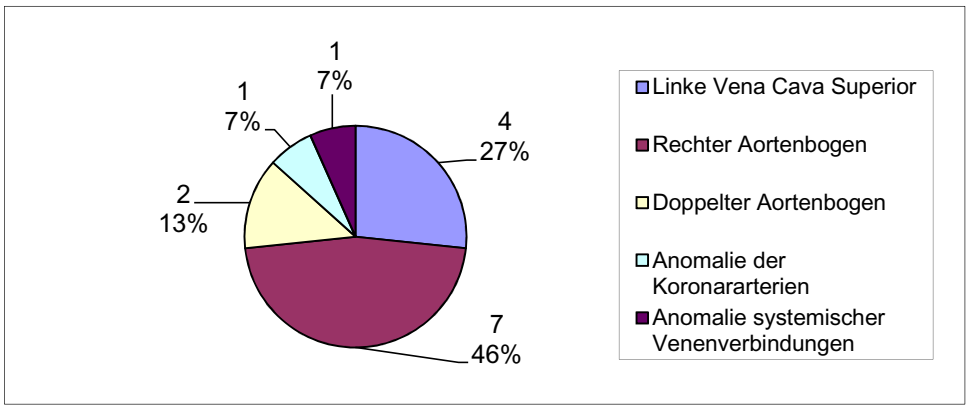


**Abbildung 12: Gefäßanomalien (n=15)**

### 3.2.5. Herzkatheterbefunde

45 Patienten (87 %) hatten vor der Korrekturoperation mindestens eine Herzkatheteruntersuchung, jedoch sind die Daten nicht vollständig. Bei 7 Patienten fehlen alle Herzkatheterbefunde. Auch bei den übrigen Patienten ließ sich nicht immer ein kompletter Datensatz erstellen. Nahezu vollständig dokumentiert waren die Drücke in den verschiedenen Herzhöhlen und den Arterien.

Der systolische Druck im rechten Ventrikel betrug durchschnittlich 111,0±18,7 mmHg. Der kleinste gemessene Wert betrug 67 mmHg, der größte Wert 150 mmHg. Der systolische Druck in der Aorta betrug durchschnittlich 119,4±20,8 mmHg. Der kleinste gemessene Wert betrug 83 mmHg, der größte Wert 200 mmHg. Die Werte der Herzkatheteruntersuchung sind zusammengefasst der Tabelle 8 zu entnehmen.

| | Fall-zahl | Mittelwert | Standard-abweichung | Minimum % | Maximum % |
|---|---|---|---|---|---|
| **SO2 Ao** | 32 | 87,3 % | 6,5 % | 76 % | 97 % |
| **RAP mittel** | 42 | 4,4 mmHg | 3,6 mmHg | 1 mmHg | 22 mmHg |
| **RVP syst.** | 45 | 111,0 mmHg | 18,7 mmHg | 67 mmHg | 150 mmHg |
| **RVed P** | 43 | 8,2 mmHg | 3,5 mmHg | 3 mmHg | 21 mmHg |
| **PA mittel** | 37 | 13,7 mmHg | 5,8 mmHg | 6 mmHg | 36 mmHg |
| **PA syst.** | 44 | 25 mmHg | 14 mmHg | 10 mmHg | 75 mmHg |
| **AoP mittel** | 35 | 87,5 mmHg | 11,9 mmHg | 65 mmHg | 120 mmHg |
| **AoP syst.** | 42 | 119,4 mmHg | 20,8 mmHg | 83 mmHg | 200 mmHg |

**Tabelle 7: präoperative Herzkathetherwerte**

**(SO2 Aorta: Sauerstoffsättigung Aorta, RAP: Druck rechter Vorhof, RVP: Druck rechter Ventrikel, RVedP: enddiastolischer Füllungsdruck rechter Ventrikel, PA: Druck Pulmonalarterie, AoP: Druck Aorta )**

Blutflüsse und Gefäßwiderstände wurden nur vereinzelt gemessen. Eine Auswertung wäre daher nicht repräsentativ und wurde hier nicht durchgeführt.

### 3.2.6. Palliativoperationen und Katheterinterventionen

Bei 32 Patienten (62 %) wurden vor der Korrekturoperation 45 Palliativoperationen und 3 Katheterinterventionen durchgeführt. 20 Patienten (39 %) wurden primär korrigiert.

Von diesen 32 Patienten erhielten 21 Patienten (40 % von 52) eine Palliativoperation und 11 Patienten (21 % von 52) zwei oder mehr Palliativoperationen. Die Art und Anzahl der Palliativoperationen sind in Tabelle 9 aufgezeigt.

15 Patienten (29 %) erhielten einen Eingriff am RVOT.

| Art des Eingriffs | Anzahl der Palliativoperationen |
|---|---|
| Operation nach Brock | 8 |
| RVOT-Patch / RV-PA-Conduit Implantation / Wechsel | 5 |
| Shuntoperation | 25 |
| Patch-Plastik der Pulmonalarterie | 5 |
| Ligatur der aortopulmonalen Kollateralen | 2 |
| Pulmonalarterien - Ballonangioplastie und Pulmonalarterien - Stentimplantation | 3 |

**Tabelle 8: frühere Palliativoperationen und Interventionen bei 52 erwachsenen Patienten mit TOF oder PA/VSD, die im Erwachsenenalter eine Korrekturoperation erhielten**

#### 3.2.6.1. Katheterinterventionen

Vor der Korrekturoperation waren 3 Katheterinterventionen bei zwei Patienten notwendig. Ein Patient erhielt eine Ballonangioplastie der Pulmonalarterie. Bei dem anderen Patienten wurde eine Stentimplantation in die Pulmonalarterie durchgeführt. Dieser Stent musste 9 Monate später mittels eines Ballons dilatiert werden.

#### 3.2.6.2. Palliativshunts

Bei 20 Patienten wurden vor der Korrektur insgesamt 25 Shuntoperationen durchgeführt. Diese waren im Folgenden:

| Art des Shunts | Anzahl der Operationen |
|---|---|
| Blalock-Taussig- Shunt | 15 |
| Zentraler Shunt | 5 |
| Modifizierter Blalock-Taussig Shunt | 4 |
| Waterstone Shunt | 1 |

**Tabelle 9: Shuntoperationen vor Korrekturoperation**

Bei 11 Patienten waren diese Shunts zum Zeitpunkt der Korrektur noch offen.

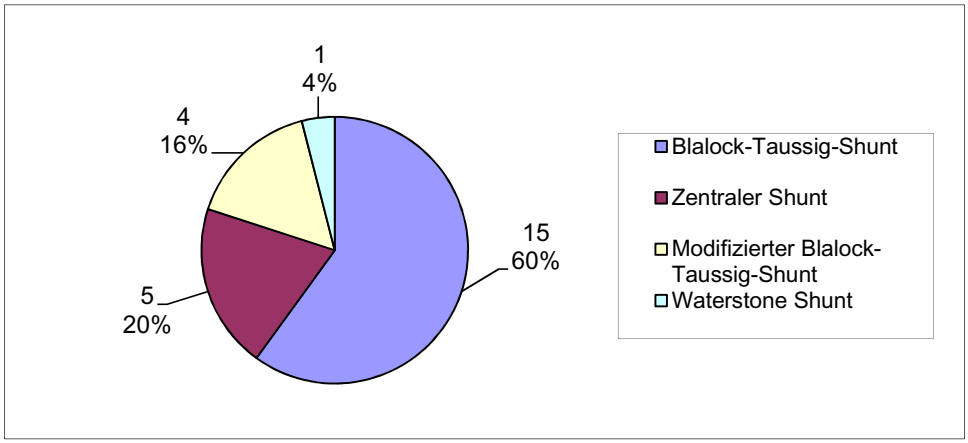


**Abbildung 13: Shuntoperationen vor Korrekturoperation**

### 3.2.7. EKG

Von 43 Patienten liegen uns die präoperativen EKG-Befunde vor. Bei 21 von ihnen (49 %) zeigte sich ein Rechtsschenkelblock. 15 Patienten (35 %) hatten einen Sinusrhythmus ohne Störung der Erregungsleitung.

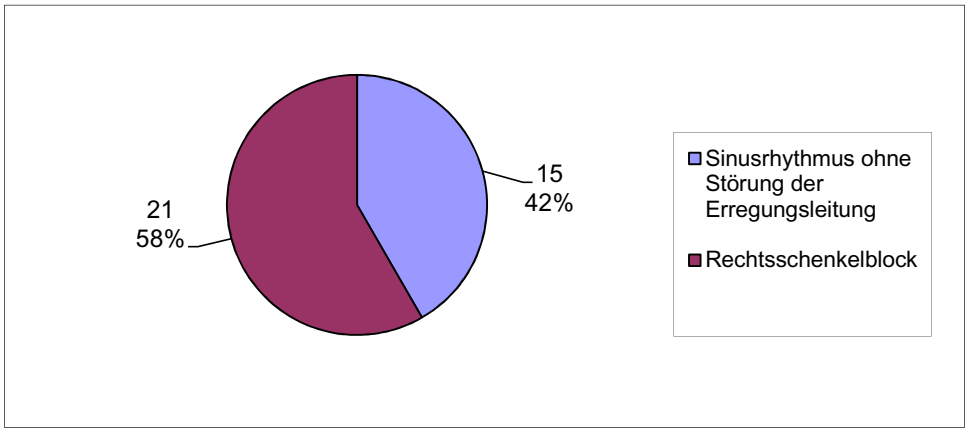


**Abbildung 14: Rechtsschenkelblock präoperativ**

### 3.2.8. Medikation

Die am häufigsten eingesetzten Medikamente waren das Herzglykosid Metildigoxin (19 %) und das Klasse 1c Antiarrhythmikum Propafenon (14 %). Wenige Patienten nahmen ß-Blocker (Propanolol) und Antikoagulantien (Heparin, ASS) ein.

| MEDIKATION | Fallzahl | Prozentualer Anteil an 52 Patienten |
|---|---|---|
| Herzglykoside | 10 | 19 % |
| ß-Blocker | 2 | 4 % |
| Antikoagulantien | 4 | 8 % |
| Antiarrhythmika Klasse 1c | 7 | 14 % |
| Isosorbiddinitrat | 1 | 2 % |

**Tabelle 10: Präoperative Medikation**

### 3.2.9. Hämoglobinkonzentration

Es liegen von 46 Patienten (89 %) Angaben zur Hämoglobinkonzentration (Hb-Wert) zum Operationszeitpunkt vor. Der durchschnittliche Hb-Wert betrug 18,4±2,9 g/dl. Der minimale Wert betrug dabei 10,8 g/dl, der maximale Wert 25,0 g/dl.

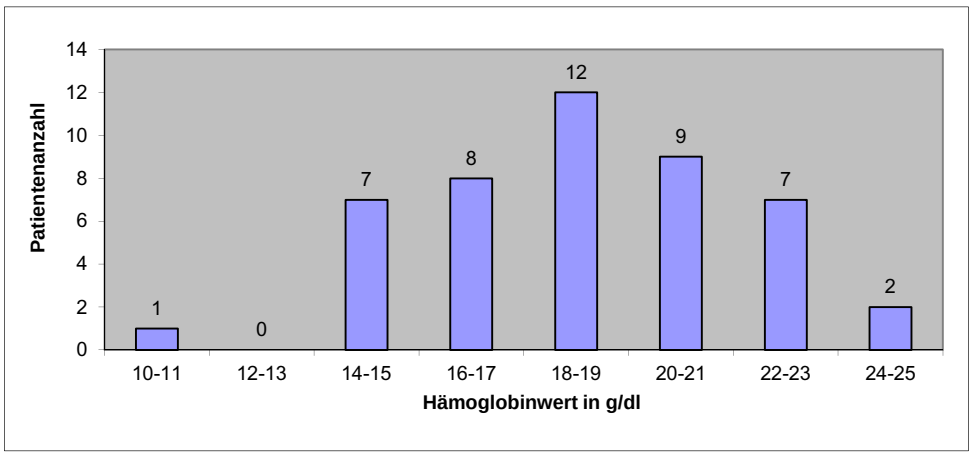


**Abbildung 15: Hb-Konzentration zum Operationszeitpunkt (n=46)**

28 Patienten (54 %) hatten eine präoperative Hämoglobinkonzentration ≥18 g/dl und bei 13 Patienten (25 %) lag dieser Wert bei und über 20 g/dl.

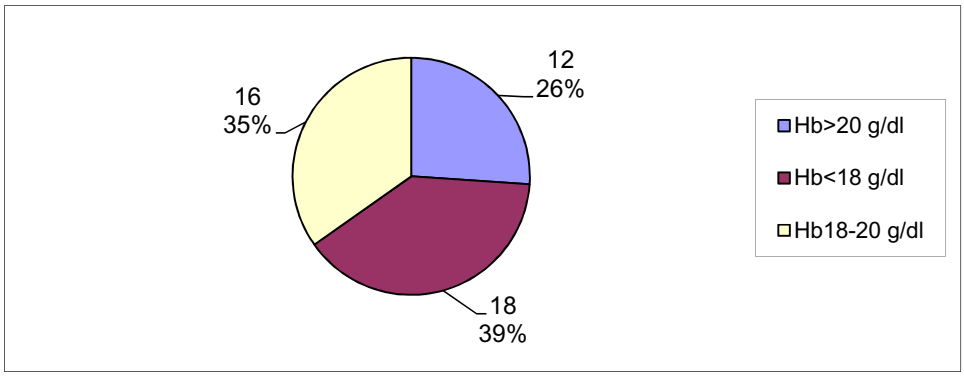


**Abbildung 16: Hb-Konzentration zum OP-Zeitpunkt (n=46)**

## 3.3. Korrekturoperation

### 3.3.1. Zeit nach Palliativoperation

Die Korrekturoperation wurde nach einer mittleren Zeit von 17,8±9,9 Jahren nach der ersten Palliativoperation durchgeführt. Dabei betrug die kürzeste Zeit 3,6 Jahre und die längste Zeit 39,9 Jahre. Die mittlere Zeit nach der letzten Palliativoperation betrug 15,1±9,2 Jahre. Dabei betrug die kürzeste Zeit 1,2 Jahre und die längste Zeit 39,9 Jahre.

Routinemässig wurde eine mediane Sternotomie vorgenommen und die Herzlungenmaschine wurde über eine aorto-bicavale Kanülierung angeschlossen. In allen Fällen führte man eine Infundibulumresektion durch.

### 3.3.2. Zugangswege für Inspektion und intrakardialen Eingriff (VSD-Verschluss)

Das rechte Atrium wurde für die Inspektion des Vorhofseptumdefektes, des Foramen ovale, der Trikuspidalklappe, des Ventrikelseptumdefektes und des rechts-ventrikulären Ausflusstraktes eröffnet.

Der intrakardiale Eingriff (VSD-Verschluss) wurde in 48 Fällen (92 %) über eine Inzision im rechtsventrikulären Ausflusstrakt durchgeführt. Bei den 5 Patienten (10%) mit Conduits zwischen dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt und der Pulmonalarterie wurden diese Conduits entfernt, um Zugang zu den intraventrikulären Strukturen zu erhalten**.** In 4 Fällen konnte ein transatrialer Zugangsweg gewählt werden, um den Ventrikelseptumdefekt zu schließen.

### 3.3.3. Status der Shunts

20 Patienten (39 %) erhielten in vorhergehenden Palliativoperationen 25 Shunts. Bei 11 dieser Patienten (55.0%) waren die Shunts zum Zeitpunkt der Korrekturoperation noch offen. Alle offenen Shunts wurden verschlossen.

### 3.3.4. Verschluss des VSD

Bei allen Patienten wurde der VSD mit einem Dacron-Patch, der mit einer fortlaufenden Naht eingebracht wurde, verschlossen. Zusätzlich wurden bei 24 Patienten (46%) verstärkende Einzelnähte verwendet.

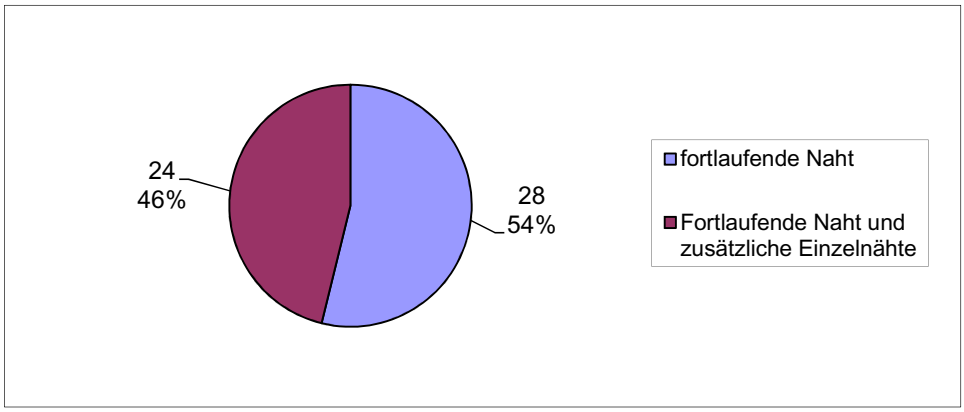


**Abbildung 17: Verschluss des VSD**

### 3.3.5. Operative Details

Tabelle 11 zeigt die operativen Details der RVOT-Rekonstruktion und der assoziierten Eingriffe.

| Operative Details | Anzahl der Patienten | Prozentanteil an 52 Patienten |
|---|---|---|
| RVOTO-Resektion ohne RVOT-Erweiterung mit Patch | 19 | 37 % |
| RVOT-Erweiterung mit Patch | 19 | 37 % |
| Subvalvulärer Patch | 16 | 31 % |
| Transannulärer Patch | 3 | 6 % |
| RV-PA Allograft | 10 | 19 % |
| RV-PA Xenograft | 2 | 4 % |
| RV-PA Conduit mit mechanischer Prothese | 2 | 4 % |
| Kommisurotomie der Pulmonalklappe | 22 | 42 % |
| Shuntligatur | 11 | 21 % |
| Ligatur der aortopulmonalen Kollateralen | 1 | 2 % |
| Ligatur der linken Vena Cava Superior | 1 | 2 % |
| Verschluss des ASD oder des PFO | 9 | 17 % |
| Trikuspidalklappenrekonstruktion | 1 | 2 % |
| Mitralklappenrekonstruktion und Aortenklappenersatz | 1 | 2 % |

**Tabelle 11: operative Details der RVTO-Rekonstruktion und der assoziierten Eingriffe**

#### 3.3.5.1. RVOT-Rekonstruktion

Direkte Naht

Die rechte Ventrikulotomie wurde bei 19 Patienten mit einer direkten Naht verschlossen. Bei 10 dieser Patienten wurde eine Kommissurotomie der Pulmonalklappe durchgeführt.

RVOT-Rekonstruktion mittels Patch

Um den rechtsventrikulären Ausflusstrakt zu rekonstruieren, wurde bei 16 Patienten (31%) ein Patch benötigt, der bis an den Anulus der Pulmonalklappe reicht. In 3 weiteren Fällen (6 %) war es notwendig, den Patch über den Pulmonalklappenanulus in die Pulmonalarterie zu verlängern (transanulärer Patch). Bei 12 dieser 19 Patienten konnte eine Kommissurotomie durchgeführt werden.

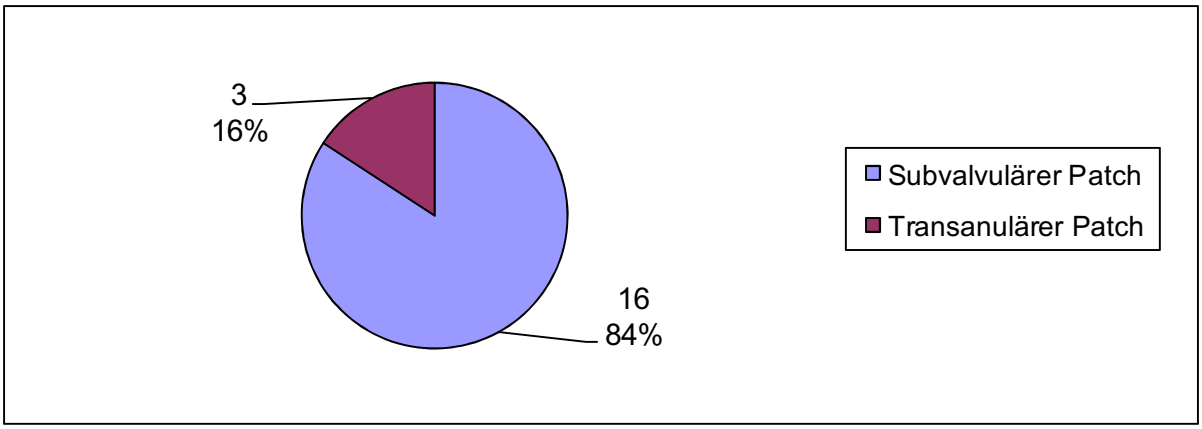


**Abbildung 18: Art des RVTO-Patches (n=19)**

RVOT-Rekonstruktion mittels Conduit

In Fällen von Fallot´scher Tetralogie mit fehlender oder dysplastischer Pulmonalklappe, bei Patienten mit Pulmonalatresie oder vorbestehenden Conduits zwischen dem rechten Ventrikel und der Pulmonalarterie wurde ein Conduit implantiert oder ausgewechselt . Dies war bei 14 Patienten (27 %) notwendig.
Fünf dieser Patienten hatten bereits ein Conduit und 9 Patienten zeigten bei der Korrekturoperation eine deutlichen Pulmonalinsuffizienz.
Bevorzugte wurde ein Homograft implantiert. Zwei Patienten erhielten ein Xenograft.
Zwei Patienten wurde ein Conduit mit einer mechanischen Prothese implantiert. Einer der Beiden erhielt einen zusätzlichen Aortenklappenersatz mit einer mechanischen Prothese. Der zweite Patient bekam dieses Conduit implantiert, um einem nochmaligen chirurgischen Eingriff vorzubeugen.

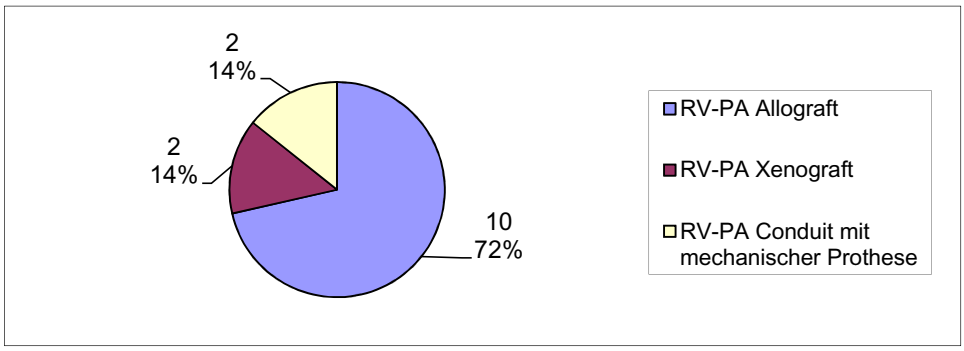


**Abbildung 19: Art des RV-PA Conduits (n=14)**

### 3.3.5.2. Pulmonalklappe

Eine Kommissurotomie der Pulmonalklappe musste bei 22 Patienten (42 %) durchgeführt werden.
Daten über die Morphologie der Pulmonalklappe liegen uns für 43 Patienten vor. Bei 5 Patienten wurde in einer vorherigen Palliativoperation bereits ein Conduit impantiert und bei 2 Patienten war die Morphologie der Pulmonalklappe unbekannt.
Die Pulmonalklappe war in 18 Fällen (36 %) trikuspid, in 16 Fällen (32 %) bikuspid, in 6 Fällen (12 %) dysplastisch und in 3 Fällen (6 %) atretisch.

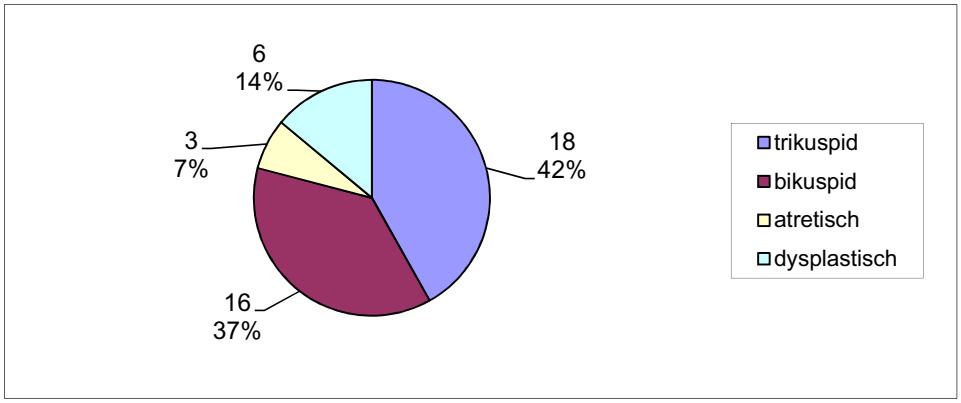


**Abbildung 20: Morphologie der nativen Pulmonalklappe (n=43)**

### 3.3.5.3. Rekonstruktion der Pulmonalarterien

Bei 10 Patienten (19 %) mussten zusätzlich Pulmonalarterien rekonstruiert werden.

### 3.3.5.4. Druck im rechten und linken Ventrikel (RV/LV-Quotient)

Der RV/LV-Quotient liegt uns von 37 Patienten vor.
Vor Verschluss des Thorax wurde in beiden Ventrikeln der Druck gemessen. Das Verhältnis des rechtsventrikulären zum linksventrikulären Druck betrug 0,57±0,22.

### 3.3.6. Gabe von Aprotinin

Bis 1985 wurde bei den bis dahin operierten 32 Patienten (62 %) kein Aprotinin verwendet.
Ab 1986 wurde bei den übrigen 20 Patienten (39 %) Aprotinin verabreicht.

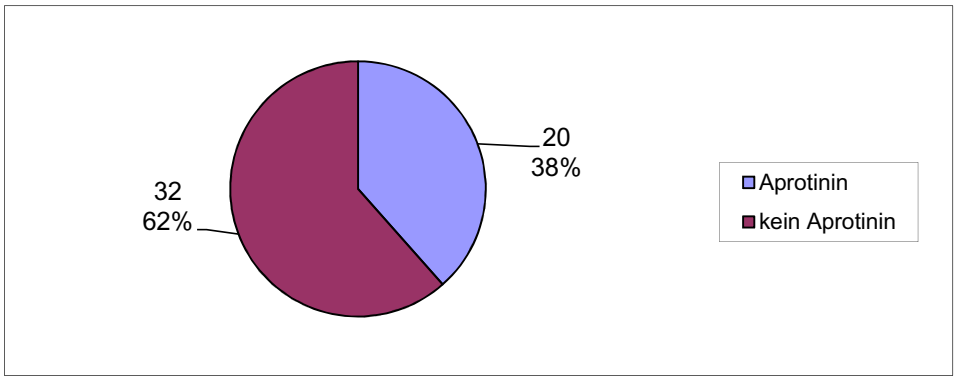


**Abbildung 21: Aprotiningabe**

### 3.3.7. Kreislauf während der Korrekturoperation

#### 3.3.7.1. Kardiopulmonaler Bypass

Alle 52 Patienten wurden mit Unterstützung der Herz-Lungen-Maschine in mäßiger Hypothermie operiert. In allen Fällen wurde eine kalte, antegrade, kristalloide Kardioplegie mittels Bretschneiderlösung angewandt.

#### 3.3.7.2. Dauer der Extrakorporalen Zirkulation

Hierzu liegen uns Daten von 43 Patienten (83 %) vor. Die durchschnittliche Zeit des kardiopulmonalen Bypasses betrug 119±82 Minuten. Dabei wurden Zeiten von minimal 31 Minuten bis maximal 475 Minuten erreicht.

| Indikation zum hypothermen Kreislaufstillstand | Fallzahl |
|---|---|
| massiver Rückfluss aus Pulmonalarterien | 2 |
| Blutung aus der Aorta aszendens | 1 |
| Korrektur einer anomalen Verbindung systemischer Venen | 1 |
| Blutung aus der linken Pulmonalarterie | 1 |

**Tabelle 12: Indikation zum hypothermen Kreislaufstand**

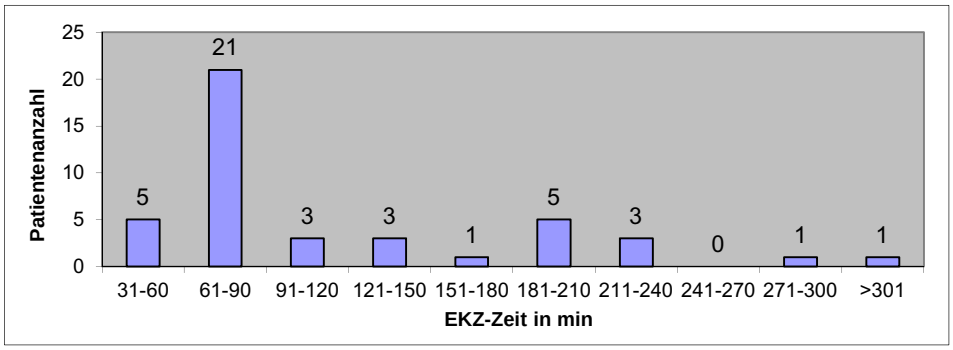


**Abbildung 22: Extrakorporale Zirkulationszeiten in Minuten (n=43)**

### 3.3.7.3. Hypothermer Kreislaufstillstand

In 5 Fällen (10 %) war ein Kreislaufstillstand in tiefer Hypothermie notwendig. Die Ursachen sind in Tabelle 8 aufgelistet. Von 4 dieser Patienten liegen uns die Stillstandszeiten vor. Sie betrugen 11, 14, 15 und 67 Minuten.

### 3.3.7.4. Aortenklemmzeit

Von 42 Patienten (81 %) liegen uns die Aortenklemmzeiten vor.
Während des intrakardialen Eingriffes betrugen die Klemmzeiten zwischen 20 und 145 Minuten, was einem Mittelwert von 63 Minuten entspricht.

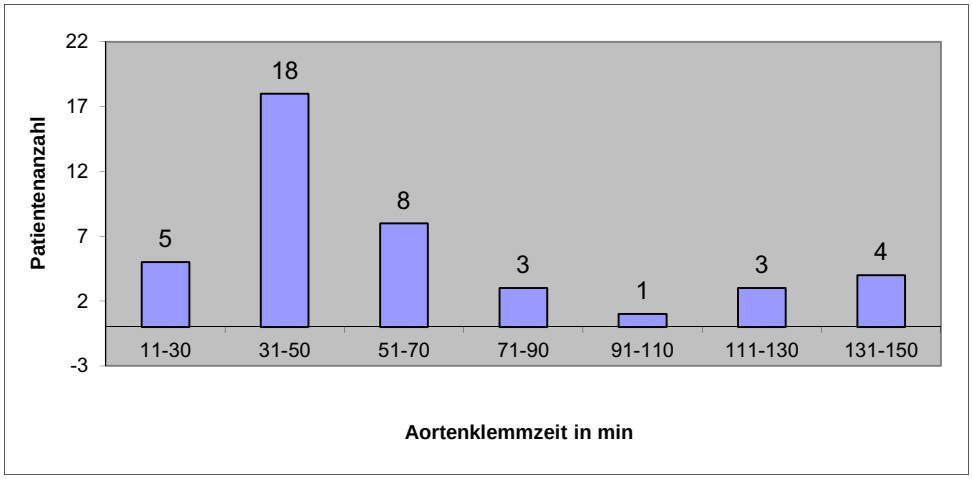


**Abbildung 23: Aortenklemmzeiten während der Korrekturoperation (n=42)**

## 3.4. Postoperativer Klinikaufenthalt

### 3.4.1. Frühletalität

Die Frühletatität (0 bis 37 Tage nach der Korrekturoperation) betrug 15 % (8 Patienten). Die Todesursachen der 8 frühpostoperativ verstorbenen Patienten waren Herzinsuffizienz, Nierenversagen, Leberversagen, Multiorganversagen und Sepsis.

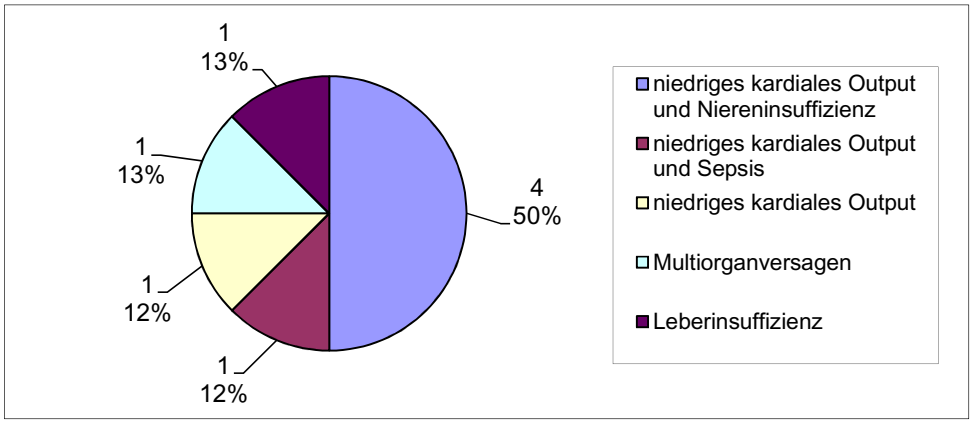


**Abbildung 24: Ursachen für Frühletalität (n=8)**

### 3.4.2. Aufenthalt auf der Intensivstation

Alle Patienten wurden nach der Operation auf die Intensivstation verlegt. Es lagen von 45 Patienten Daten zum postoperativen Aufenthalt vor. Die mittlere Verweildauer auf der Intensivstation betrug 5,8±6,4 Tage. Die kürzeste Liegezeit betrug dabei 1 Tag, die längste Liegezeit 37 Tage.

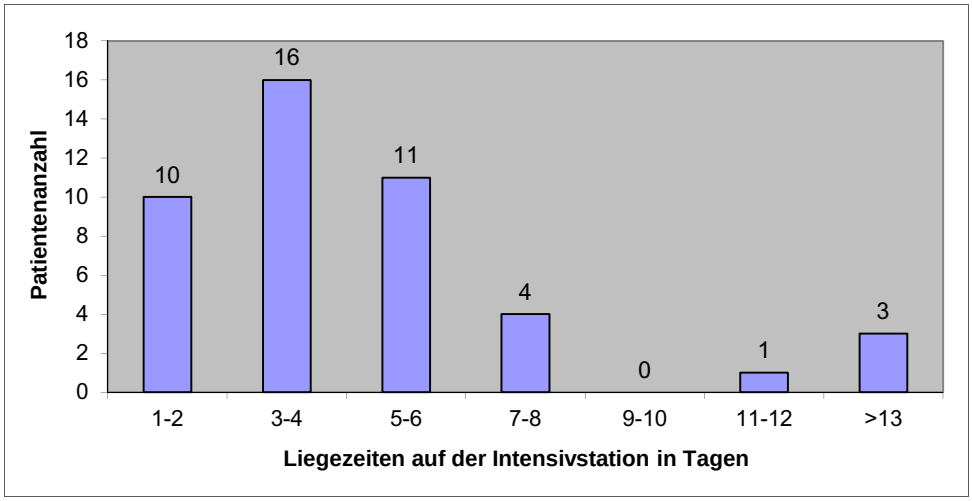


**Abbildung 25: Liegezeiten auf der Intensivstation (n=45)**

### 3.4.3. Dauer des postoperativen Aufenthalts

Es lagen von 48 Patienten Daten zur postoperativen stationären Aufenthaltsdauer vor. Die Dauer des stationären Aufenthalts betrug im Mittel 19,2±9,5 Tage. Der kürzeste stationäre Aufenthalt betrug einen Tag. Der längste stationäre Aufenthalt betrug 42 Tage.

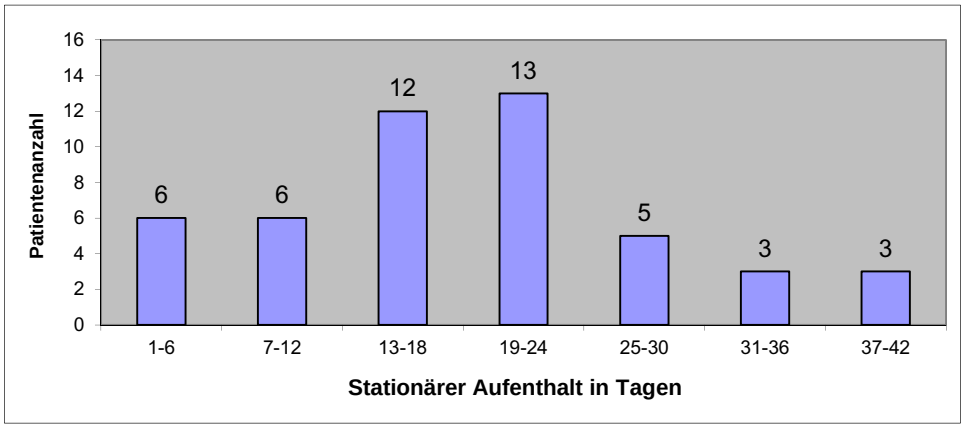


**Abbildung 26: Stationäre Aufenthaltsdauer (n=48)**

### 3.4.4. Kreislaufunterstützung mittels Katecholaminen

Informationen über die postoperative Gabe von Katecholaminen liegen uns für 47 Patienten vor. Bei 26 Patienten (55 %) war diese Kreislaufunterstützung in Dosen von über 5µg/kgKG/h erforderlich.

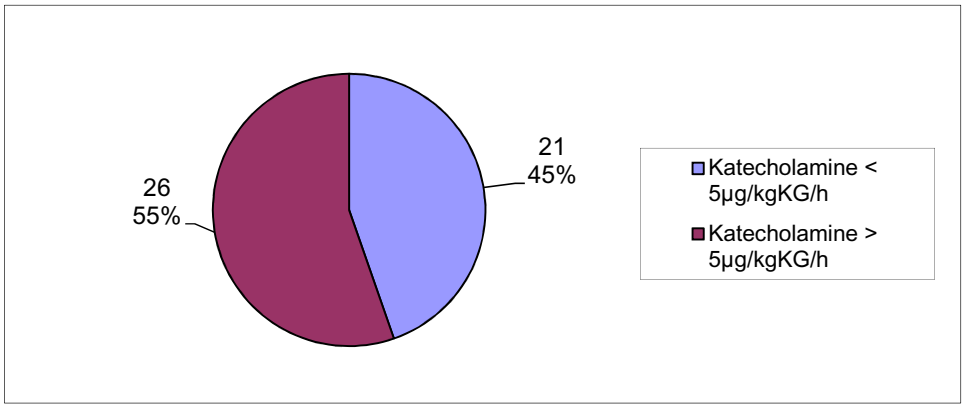


**Abbildung 27: postoperative Katecholamingabe (n=47)**

## 3.5. Postoperatives EKG

### 3.5.1. Herzrhythmus der postoperativ verstorbenen Patienten

Von den 8 postoperativ verstorbenen Patienten liegen uns 4 postoperative EKG-Befunde vor. 3 Patienten hatten einen Sinusrhythmus, einer davon kombiniert mit ventrikulären und supraventrikulären Extrasystolen. Bei einem dieser 4 Patienten wurden nur ventrikuläre Extrasystolen dokumentiert.

### 3.5.2. AV-Block postoperativ

| Befund | Fallzahl | Prozentanteil an 40 Patienten |
|---|---|---|
| Sinusrhythmus | 34 | 85 % |
| Rechtsschenkelblock | 24 | 60 % |
| Ventrikuläre Extrasystolen | 2 | 5 % |
| Supraventrikuläre Extrasystolen | 1 | 3 % |
| AV-Dissoziation | 1 | 3 % |
| Vorhofflimmern | 1 | 3 % |
| Herzschrittmacherhythmus | 1 | 3 % |
| AV-Block I | 1 | 3 % |

**Tabelle 13: Rhythmusformen zum Zeitpunkt der Entlassungsuntersuchung**

Bei 2 Patienten (4 %) wurde während des stationären Aufenthaltes ein AV-Block diagnostiziert. Bei einem Patienten trat ein AV-Block Grad I und bei einem Patienten ein AV-Block Grad III auf. Diesem Patienten wurde ein Herzschrittmacher implantiert. Bei einem weiteren Patienten traten AV-Dissoziationen im Wechsel mit Sinusrhythmus auf.

### 3.5.3. EKG bei Entlassung

Von den 44 Krankenhausüberlebenden liegen uns 40 EKG vor. Es zeigte sich in der Entlassungsuntersuchung in 34 Fällen (77 %) ein Sinusrhythmus. Ein Rechtsschenkelblock bestand in 24 Fällen (55 %), bei 2 Patienten wurden ventrikuläre Extrasystolen und bei einem Patienten supraventrikuläre Extrasystolen

diagnostiziert. Vorhofflimmern fand sich bei einem Patienten. Ein Patient zeigte AV-Dissoziationen.

### 3.5.4. Herzschrittmacher

Ein Patient hatte einen kompletten Atrioventrikularblock und benötigte 2 Wochen nach der Korrekturoperation eine Permanent-Herzschrittmacherimplantation.

## 3.6. Frühkomplikationen

Frühkomplikationen wurden bei 12 (23 %) Patienten beobachtet.
Ein Patient erlitt einen kompletten AV-Block und erhielt einen Schrittmacher. Drei Patienten bekamen einen Pleuraerguss und 2 Patienten einen Perikarderguss. Bei 5 Patienten entwickelte sich ein Hämatothorax und bei einem Patienten wurde ein residualer Ventrikelseptumdefekt festgestellt.
Auf die nötigen Eingriffe wird im Kapitel „Reoperationen“ eingegangen.

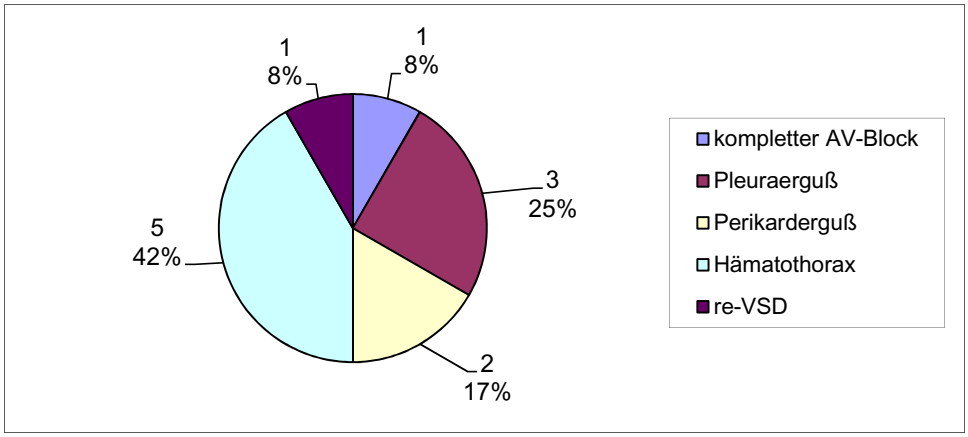


**Abbildung 28: Frühkomplikationen nach Korrekturoperation (n=12)**

## 3.7. Reoperationen

Die Reoperationen fanden zum Teil noch am Tag der Korrekturoperation bis 23 Jahre danach statt. Schrittmacherimplantationen wurden nicht als Reoperationen gewertet.

### 3.7.1. Reoperationen während der frühpostoperativen Phase

Während des maximal 37 Tage dauernden postoperativen Krankenhausaufenthaltes nach der Korrekturoperation mussten 7 Patienten (14 %) reoperiert werden.
Zwei Patienten entwickelten einen Perikarderguß. Bei einem dieser Patienten wurde eine operative Entlastung des Ergusses notwendig.
Fünf Patienten (10 %) mussten sich noch während des Krankenhausaufenthaltes einer Reoperation auf Grund eines Hämatothorax unterziehen. Bei einem Patienten (2 %) wurde die Reoperation wegen eines residualen VSD durchgeführt.

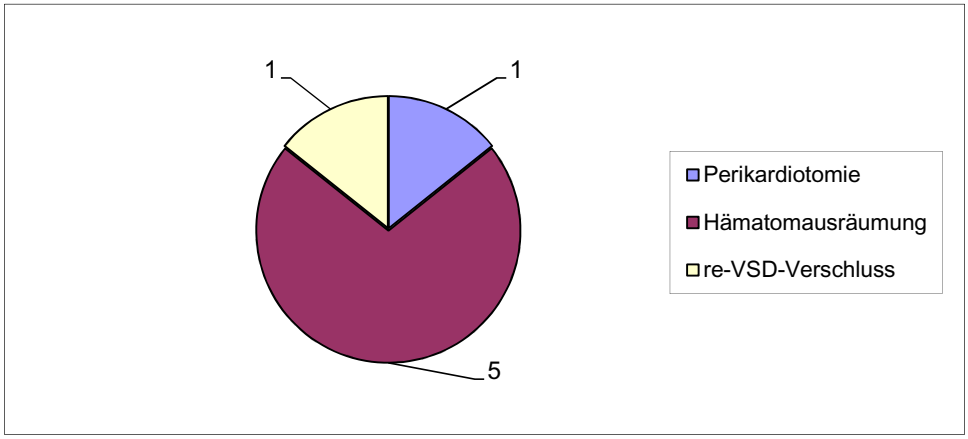


**Abbildung 29: Frühpostoperative Reoperationen (n=7)**

## 3.8. Follow up

Die mittlere Follow-up Zeit betrug 12,3±10,4 Jahre (0 bis 28 Jahre). Sechs Patienten waren nicht erreichbar. Damit ist ein komplettes Follow up von 46 Patienten (89 %) vorhanden. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums im Juli 2003 verstarben insgesamt 14 Patienten (27 %). Die Frühletalität betrug 15 % (8 Patienten).

### 3.8.1. Spätletalität

Die Spätletalität betrug 12 % (6 Patienten).
Zwei Patienten verstarben an einem plötzlichen Herztod 24 und 25 Jahre nach der Korrekturoperation. Beide Patienten erhielten eine Primärkorrektur ohne einen RVOT-Patch im Alter von 20, beziehungsweise 39 Jahren. Keiner von Beiden benötigte eine Reoperation.
Ein Patient verstarb an einem Multiorganversagen nach einer Reoperation, bei der ein Ersatz der Aortenwurzel, ein Conduitwechsel, ein Rest-VSD-Verschluss und eine Revaskularisierung der rechten Koronararterie durchgeführt wurden.
Die Todesursachen der verbleibenden 3 Patienten waren ein Apoplex, ein malignes Melanom und ein unklarer Abdominaltumor.

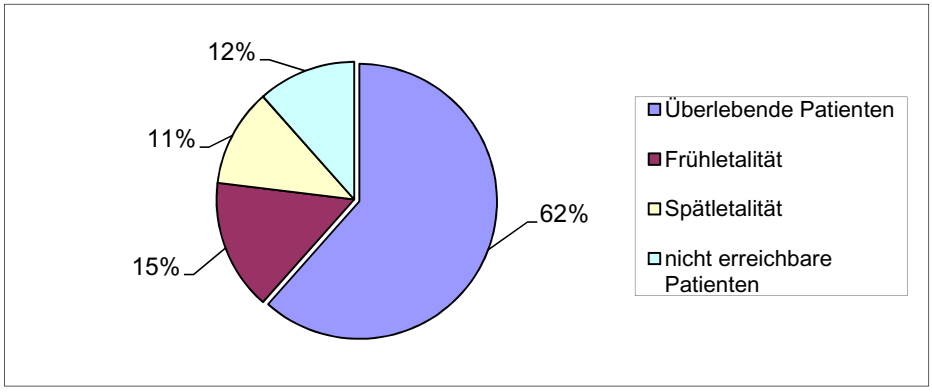


**Abbildung 30: Überlebende und Verstorbene nach Korrekturoperation**

Die kumulative Überlebensrate nach Kaplan-Meier betrug für das Gesamtkollektiv nach 5, 15 und 25 Jahren 81,8±5,5%, 76,9±6,2% und 58,1± 10,8 %.

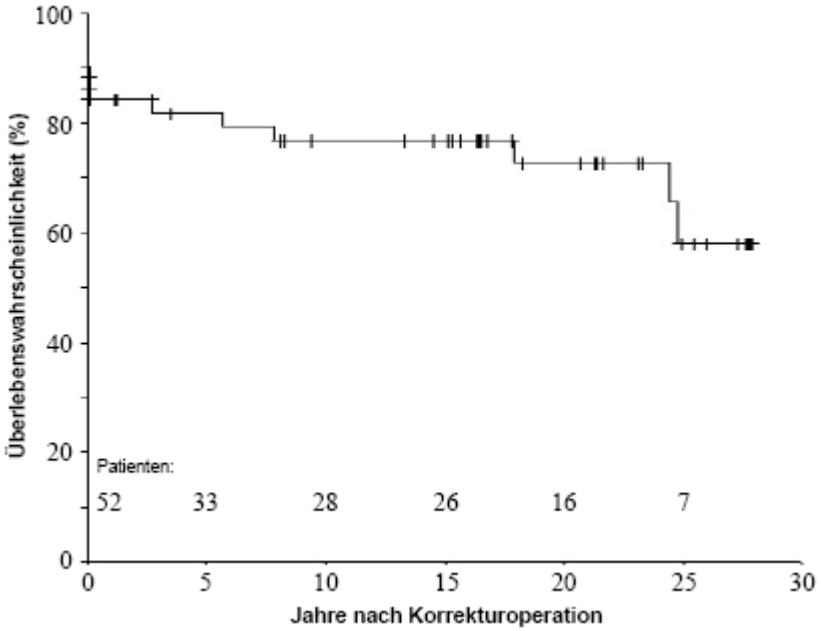


**Abbildung 31: Überlebenswahrscheinlichkeit der 52 Patienten, die sich einer Korrekturoperation bei TOF oder PA/VSD unterzogen (nach Kaplan-Meier). Die vertikalen Striche zeigen die zensierten Patienten an.**

### 3.8.2. Reoperationen während der Nachuntersuchungszeit

Während der Nachuntersuchungszeit war eine Reoperation bei insgesamt 9 Patienten (21 % der 44 Krankenhausüberlebenden) notwendig, wobei 8 Patienten (18 %) einmal reoperiert wurden und 1 Patient zweimal reoperiert werden musste. Das durchschnittliche Zeitintervall zwischen der Korrekturoperation und der ersten Reoperation betrug 10,3±7,5 Jahre.

Die Hauptindikation für Reoperationen war die RVOT-Obstruktion oder die Restenose des RV-PA-Conduit bei 6 Patienten (14 % der 44 Hospitalüberlebenden) 3, 5, 6, 11, 17 und 18 Jahre (Mittelwert 10,0 Jahre) nach der Korrekturoperation.
Die Inzidenz von Reoperationen am RVOT war signifikant höher bei Patienten, die während der Korrekturoperation ein Conduit implantiert bekamen (p=0,003).

Bei 5 dieser Patienten mussten während der Reoperation zusätzliche Maßnahmen, wie Aortenklappeneratz oder Verschluß eines residualen VSD oder beides durchgeführt werden.

Ein Patient wurde wegen einer rechtsventrikulären Ausflußtraktobstruktion 2 mal reoperiert. 6 Jahre nach der Primärkorrektur wurde eine verbliebene rechtsventrikuläre Ausflußtraktstenose reseziert.
Nach weiteren 16 Jahren musste ihm wegen einer ausgeprägten pulmonalen Regurgitation ein Homograft implantiert werden.

4 Patienten wurden wegen eines residualen Ventrikelseptumdefekts reoperiert.
2 Patienten erhielten 12 und 17 Jahre nach der Korrekturoperation im Rahmen einer Herzkatheterintervention eine Coil-Okklusion der aortopulmonalen Kollateralen.

Eine Zusammenfassung der einzelnen Eingriffe, die zum Teil kombiniert während einer Operation vorgenommen wurden, sind in Tabelle 14 aufgelistet.

| Art der Reoperation | Anzahl des Eingriffs | Prozentanteil an 9 Re-Operationen |
|---|---|---|
| Wechsel des RV-PA-Conduit | 5 | 56% |
| Resektion verbliebener Infundibularstenose | 1 | 11% |
| Aortenklappenersatz | 3 | 33% |
| oil-Extraktion nach Dislokation | 1 | 11% |
| Aortenwurzelersatz (Bentall-Operation) | 1 | 11% |
| Revaskularisierung der RCA | 1 | 11% |
| Verschluss der re-VSD | 4 | 44% |

**Tabelle 14: Zusammenfassung der einzelnen Eingriffe während der Reoperationen**

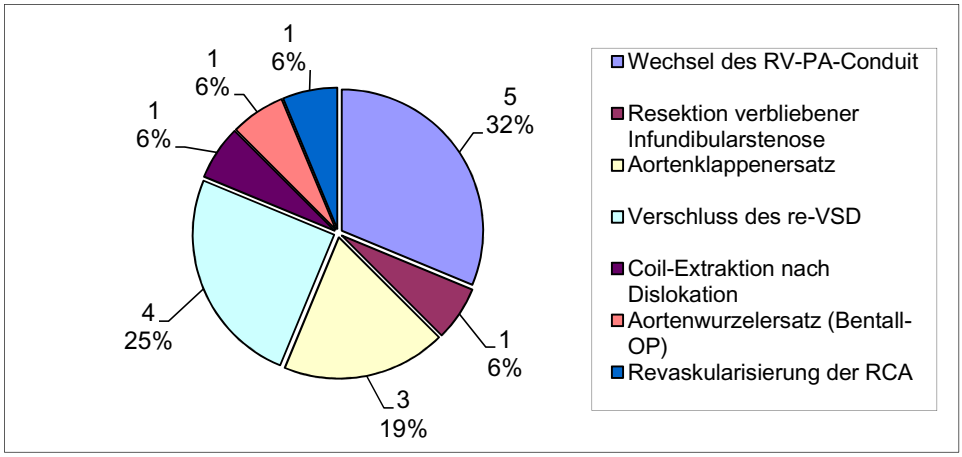


**Abbildung 32: Reoperationen**

Die Typen der Reoperation und den zeitlichen Verlauf der chirurgischen Interventionen sind in Tabelle 15 zusammengefaßt.

| Art der Reoperation | Anzahl Patienten | Alter bei Korrektur-Operation (Jahre) | Zeit nach Korrektur-operation (Jahre) | Prozentanteil an 9 Re-Operationen |
|---|---|---|---|---|
| Verschluss des re-VSD | 1 | 20 | 3 | 11% |
| Aortenklappenersatz | 1 | 16 | 23 | 11% |
| Wechsel des RV-PA-Conduit und Aortenklappenersatz | 2 | 21, 18 | 17, 18 | 22% |
| Wechsel des RV-PA-Conduit und Verschluss des re-VSD | 2 | 22, 19 | 5, 11 | 22% |
| Entfernung des Coils aus der Linken Pulmonalarterie nach Coil-Dislokation | 1 | 22 | 5 | 11% |
| Resektion verbliebener Infundibularstenose | 1 | 25 | 6 | 11% |
| Bentall-Operation, RV-PA-Conduit-Wechsel, Verschluss re-VSD und Revaskularisierung der rechten Koronararterie | 1 | 25 | 3 | 11% |

**Tabelle 15: Art der 11 Reoperationen**

### 3.8.3. Freiheit von Reoperationen

Das durchschnittliche Zeitintervall zwischen der Korrekturoperation und der ersten Reoperation betrug 10,3±7,5 Jahre.

Nach Kaplan-Meier beträgt die Freiheit von Reoperationen für die gesamte Studienpopulation nach 5 Jahren 89,6±5,0%, nach 15 Jahren 79,7±5,0% und nach 25 Jahren 61,5±11,3%.

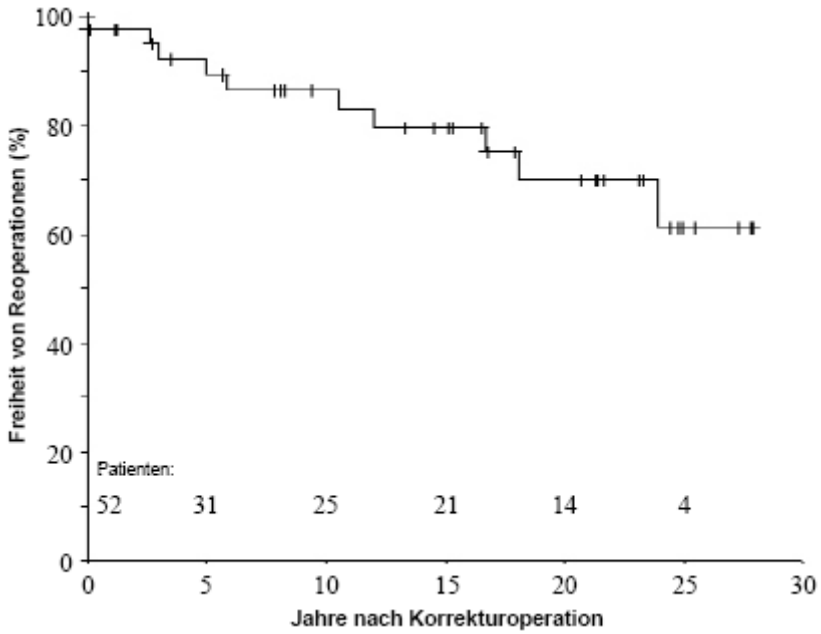


**Abbildung 33: geschätzte Freiheit von Reoperationen (nach Kaplan-Meier) bei 52 erwachsenen Patienten mit TOF oder PA/VSD nach der Korrekturoperation. Die vertikalen Striche zeigen die zensierten Patienten an.**

### 3.8.4. Auswertung des Fragebogens

Von den 44 noch lebenden Patienten konnten 32 Patienten (73 %) brieflich oder telefonisch kontaktiert werden. Von diesen 32 Patienten erhielten wir ausreichend Follow-up-Daten, um sie auszuwerten. Das Durchschnittsalter bei der Fragebogenerhebung betrug 44,8±11,6 Jahre. Der jüngste Patient war zur Befragung 17 Jahre alt und der älteste Patient hatte ein Alter von 70 Jahren erreicht. Der durchschnittliche Zeitraum zwischen der Korrekturoperation und der Fragebogenerhebung lag bei 12,3±10,4 Jahren. Die wichtigsten Ergebnisse der Fragebogenuntersuchung sind in Tabelle 16 zusammengefasst. Prozentuale Angaben beziehen sich dabei auf die Gesamtzahl auswertbarer Fragen (n).

| Fragebogen | Anzahl | Prozent |
|---|---|---|
| **NYHA** | **n=32** | |
| I | 28 | 88% |
| II | 3 | 9% |
| III | 1 | 3% |
| IV | 0 | 0% |
| **Ability-Index** | **n=32** | |
| 1 | 24 | 75% |
| 2 | 6 | 19% |
| 3 | 2 | 6% |
| 4 | 0 | 0% |
| **Verheiratet** | **n=32** | |
| Ja | 21 | 66% |
| Nein | 11 | 34% |
| **Frauen mit Kindern** | **n=19** | |
| Ja | 13 | 68% |
| Nein | 6 | 32% |
| **Schwindelattacken** | **n=32** | |
| Ja | 7 | 22% |
| Nein | 25 | 78% |
| **Bewusstlosigkeit** | **n=32** | |
| Ja | 1 | 3% |
| Nein | 31 | 97% |
| **Medikamente** | **n=32** | |
| Ja | 18 | 56 % |
| Nein | 14 | 44% |
| **Weitere Erkrankungen** | **n=32** | |
| Embolien | 0 | 0% |
| Thrombosen | 0 | 0% |
| Cerebrovaskuläre Erkrankungen | 3 | 9% |
| Blutungen | 0 | 0% |

**Tabelle 16: Auswertung der Fragebögen**

### 3.8.4.1. New York Heart Assoziation

Zur Selbstbeurteilung der aktuellen körperlichen Belastbarkeit erhielten wir in 32 Fällen Informationen auf den Fragebögen. 28 Patienten (88 %) bewerteten ihre Belastbarkeit als altersentsprechend (NYHA I), 3 Patienten (9 %) hatten nur bei starker Belastung Beschwerden (NYHA II) und 1 Patient (3 %) hatte schon bei leichter Belastung Beschwerden (NYHA III).

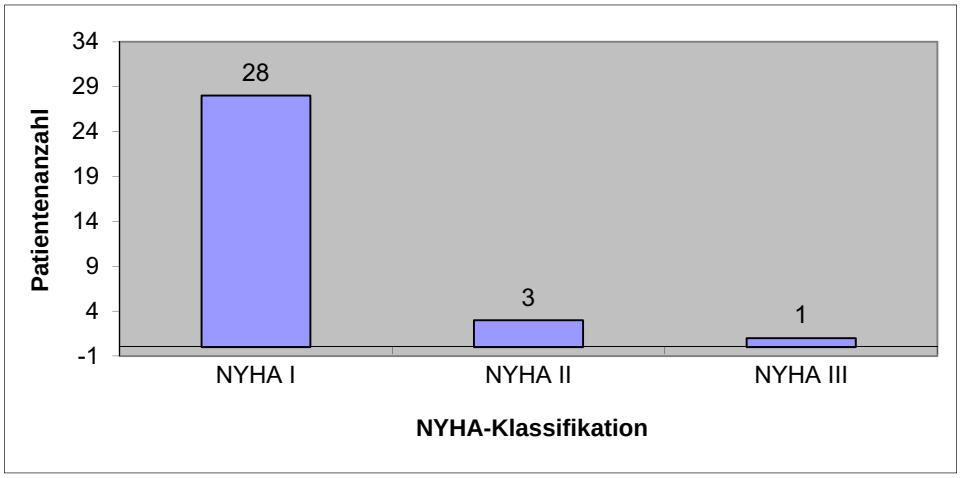


**Abbildung 34: NYHA-Klassifikation zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung (n=32)**

Die Auswertung der Fragebögen zeigte, dass sich der klinische Status zum Zeitpunkt der Befragung – gemessen anhand der NYHA-Klasse – im Vergleich zum präoperativen Zustand entscheidend verbessert hat. So konnten z.B. präoperativ nur 2 Patienten der NYHA-Klasse I zugeordnet werden. Zum Zeitpunkt der Befragung waren es 28 Patienten. In der Abbildung 35 wird diese Verbesserung veranschaulicht. Die Stärke der Pfeile und die Länge der Balken verdeutlichen die Zahl der Patienten.

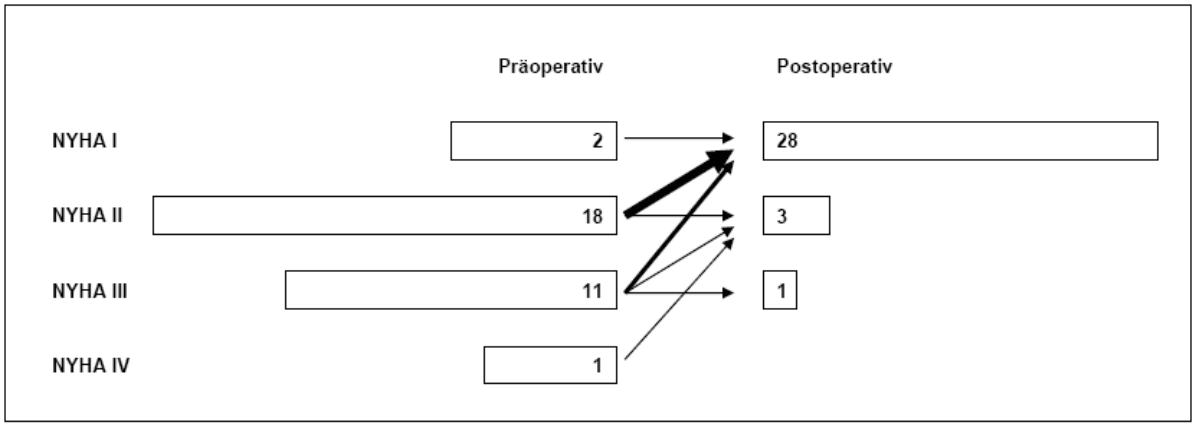


**Abbildung 35: Verbesserung der NYHA-Klasse bei 32 erwachsenen Patienten mit TOF oder PA/VSD – Vergleich Status präoperativ und zum Zeitpunkt der Befragung**

### 3.8.4.2. Ability-Index

Zur Selbstbeurteilung der Lebensqualität (Ability Index) erhielten wir in 32 Fällen Informationen auf den Fragebögen. Zum Zeitpunkt des Follow-up führten 24 Patienten (75 %) ein normales Leben mit einer Vollzeitbeschäftigung oder –schule (Ability-Index 1), 6 Patienten (19 %) gaben eine eingeschränkte Lebensqualität an und waren in der Lage, einer Teilzeitarbeit nachzugehen (Ability-Index 2) und nur 2 Patienten (6 %) waren arbeitsunfähig und berichteten über eine nennenswerte Einschränkung ihrer Aktivitäten (Ability-Index 3).

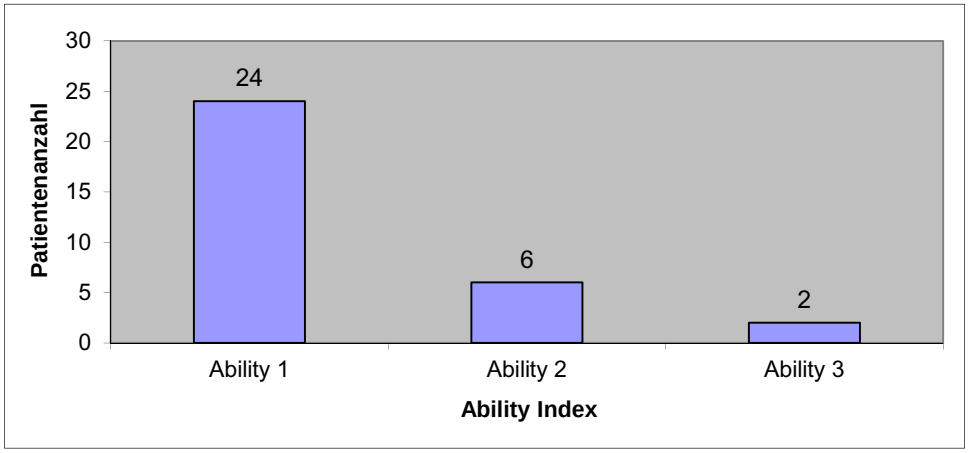


**Abbildung 36: Ability Index zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung (n=32)**

#### 3.8.4.3. Heirat und Kinder

Zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung waren 11 Patienten (34 %) alleinstehend und 21 Patienten (66 %) verheiratet. Unter den befragten Patienten befanden sich 19 Frauen im Alter zwischen 20 und 70 Jahren. 6 Patientinnen (32 %) waren kinderlos und 13 (68 %) von ihnen hatten bereits Kinder.

#### 3.8.4.4. Schwindelattacken und Bewusstlosigkeit

7 Patienten (22 %) gaben im Fragebogen an, an Schwindelattacken zu leiden und 1 Patient (3 %) litt an synkopalen Anfällen.

#### 3.8.4.5. Medikamente

Zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung gaben insgesamt 18 Patienten (56 %) an, regelmäßig Medikamente einzunehmen. Eine Einnahme von herz-kreislaufwirksamen Medikamenten (Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, Diuretika oder Digitalis) gaben 12 Patienten (38 %) an. Zudem nahmen 9 Patienten (28 %) Antiarrhythmika ein und 10 Patienten (31 %) wurden wegen eines mechanischen Herzklappenersatzes oder Vorhofflimmerns mit Antikoagulantien behandelt.

| Medikation | Fallzahl | Prozentuale Verteilung |
|---|---|---|
| Herz-Kreislaufwirksame Medikamente (ACE-Hemmer, Diuretika, Digitalis) | 12 | 38 % |
| Antiarrhythmika | 9 | 28 % |
| Antikoagulantien | 10 | 31 % |

**Tabelle 17: Einnahme von herz-kreislaufwirksamen Medikamenten, Antiarrhythmika und Antikoagulantien zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung (n=32)**

#### 3.8.4.6. Herzschrittmacher

Bei keinem der 32 Patienten war eine Herzschrittmacherimplantation während des Follow up nötig. Eine Patientin bekam während der Korrekturoperation einen Herzschrittmacher implantiert. Dieser wurde nach 14 Jahren gegen einen implantierbaren Cardioverter-Defibrillator ausgewechselt.

#### 3.8.4.7. Erkrankungen

Im Anschluss an die vorgefertigten Fragen wurden die Patienten nach weiteren Krankheiten und stationären Aufenthalten gefragt. Dabei ergaben sich folgende Befunde:

Das Allgemeinbefinden einer Patientin verschlechterte sich 21 Jahre nach der Korrekturoperation akut (Ödeme, Atemnot), so dass eine Herztransplantation durchgeführt werden sollte, die jedoch auf Grund einer Hepatitis C – Infektion der Patientin abgelehnt wurde.

Ein Patient wurde wegen eines Vorhofflatterns kardiovertiert. Zwei Patienten erhielten eine Ablation. Einer davon ebenfalls wegen eines Vorhofflatterns .

Ein Patient wurde stationär auf Grund einer Pneumonie mit Perimyokarditis behandelt. Zuvor erfolgte eine Zahnextraktion ohne Antibiotikaprophylaxe.

Ein Patient litt an einem Diabetes mellitus Typ II, ein anderer leidet seit einem Apoplex an einer Hemiparese.

Zwei Patienten hatten einen Krankenhausaufenthalt wegen einer Pneumonie beziehungsweise einer wieder aufbrechenden Lungentuberkulose.

#### 3.8.4.8. Infektionskrankheiten

Ein Patient litt an einer Lungen-Tbc. Bei drei Patienten (9 %) wurde eine Hepatitis C – Infektion festgestellt.

## 3.9. Analyse von Risikofaktoren

### 3.9.1. Risikofaktoren für Frühletalität

Anhand des durch den log-rank-Test bestimmten Signifikanzniveaus wurde der univariante Einfluss für verschiedene Parameter auf die Frühletalität der Krankenhausüberlebenden bestimmt.

#### 3.9.1.1. Demografische und klinische Daten

Unter den präoperativen Meßdaten spielte die Hämoglobinkonzentration eine signifikante Rolle hinsichtlich der Frühletalität (p=0,002).

| Präoperative Variable I | p-Wert |
|---|---|
| Alter bei Korrekturoperation | 0,2 |
| Gewicht bei Korrekturoperation | 0,6 |
| Größe bei Korrekturoperation | 0,9 |
| Zeitpunkt der Operation (1974-1987/1988-2003) | 0,7 |
| Diagnose (TOF/PA-VSD) | 0,3 |
| Rechtsschenkelblock | 0,3 |
| Hämoglobin | 0,002 |
| Präoperative Behandlung der Herzinsuffizienz | 1,0 |

**Tabelle 18: p-Werte präoperativer Variablen I für Frühletalität**

#### 3.9.1.2. Angiokardiografische Daten und Voroperationen

Es zeigte sich insgesamt kein signifikanter Zusammenhang zwischen Frühletalität und angiokardiografischen Daten, sowie Palliativoperationen.

| präoperative Variable II | p-Wert |
|---|---|
| Rechtsventrikulärer systolischer Druck | 0,4 |
| Rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck | 0,7 |
| Systolischer Pulmonalarteriendruck | 0,4 |
| Systolischer Aortendruck | 0,5 |
| Präoperative Ratio von rechtsventrikulärem zu linksventrikulärem Druck | 0,7 |
| MAPCA | 1,0 |
| Vorherige RVOT-Prozedur | 1,0 |
| Vorherige Shunt-Operationen | 1,0 |

**Tabelle 19: p-Werte präoperativer Variablen II für Frühletalität**

### 3.9.1.3. Operative Variablen

Unter den operativen Meßdaten nahm die Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflußtraktes mit einem Patch eine signifikante Rolle für die Frühletalität ein (p=0,002).

| Operative Variable | p-Wert |
|---|---|
| Shunt zum Zeitpunkt der Operation offen | 1,0 |
| RVOTO-Resektion ohne RVOT-Erweiterung mit Patch | 0,2 |
| RVOT-Erweiterung mit Patch | 0,002 |
| Subvalvulärer RVOT-Patch | 0,09 |
| Transannulärer RVOT-Patch | 0,06 |
| RV/PA-Conduit | 0,09 |
| Ratio von rechtsventrikulärem zu linksventrikulärem Druck nach Thoraxverschluss | 0,7 |

**Tabelle 20: p-Werte operativer Variablen für Frühletalität**

Reoperationen aufgrund postoperativer Blutungen hatten keine Bedeutung hinsichtlich der Frühletalität (p=1,0).

### 3.9.2. Risikofaktoren für Blutungskomplikationen

Die präoperative Hämoglobinkonzentration war nicht assoziiert mit einer höheren Inzidenz von Blutungskomplikationen (p=0,4).
Bei 32 Patienten, die kein Aprotinin erhielten, wurden 5 Blutungskomplikationen beobachtet. Bei den verbleibenden 20 Patienten, die mit Aprotonin behandelt wurden, kam es zu keinen Blutungskomplikationen (p=0,1).

### 3.9.3. Risikofaktoren für Reoperationen

Die Inzidenz von Reoperationen bezüglich des RVOT war bei Patienten, die während der Korrekturoperation ein Conduit implantiert bekamen, signifikant erhöht (p=0,003).

# 4. Diskussion

## 4.1. Studiengrösse und Untersuchungszeitraum

Unter den erwachsenen Patienten mit kongenitalen Herzerkrankungen ist die TOF eine häufige Diagnose (Somerville 2001; Webb 2001). Heutzutage erreichen die meisten dieser TOF-Patienten nach der Primärkorrektur in der Kindheit das Erwachsenenalter (Warnes and Somerville 1986; Castaneda 1990; Murphy, Gersh et al. 1993). Deshalb gibt es heute nur wenig erwachsene Patienten mit unkorrigierter TOF oder PA-VSD.

In der vorliegenden Studiengruppe verminderte sich entsprechend die durchschnittliche Anzahl der Operationen von 2,9 Patienten pro Jahr zwischen 1974 und 1987 auf 0,8 Patienten pro Jahr zwischen 1988 und 2003.

In einigen Kliniken ist die Zahl der Korrekturoperationen im Erwachsenenalter in letzter Zeit aufgrund des Zustroms von Patienten aus unterentwickelten Staaten, in denen der chirurgische Eingriff in der Kindheit nicht möglich war, jedoch wieder gestiegen.

Dittrich und Kollegen (Dittrich, Vogel et al. 1999) vom Deutschen Herzzentrum Berlin berichten, dass 14 von 19 Patienten, die sich zwischen 1988 und 1998 im Alter von über 18 Jahren der Korrektur der TOF unterzogen, aus osteuropäischen Ländern stammten.

## 4.2. Frühletalität

Aktuelle Studien mit Patienten, die sich einer Totalkorrektur der TOF im Erwachsenenalter unterzogen, zeigen eine Frühletalität von 3 % bis 24 %.

Die niedrigste Letalität ( 1 von 40 Patienten) wurde von Presbitero und Kollegen (Presbitero, Prever et al. 1996) berichtet. Die Patienten wurden im Alter von über 20 Jahren zwischen 1974 und 1985 korrigiert.

Hu und Kollegen (Hu, Seward et al. 1985) berichteten von 32 Patienten mit TOF, die sich im Alter von über 40 Jahren zwischen 1960 und 1982 einer Totalkorrektur

unterzogen. Es kam zu einem perioperativen Todesfall aufgrund von Kammerflimmern (1 von 32 Patienten, 3 %).

Rammohan und Kollegen (Rammohan, Airan et al. 1998) berichten von 4 perioperativen Todesfällen aufgrund niedrigen kardialen Outputs, Hemorrhagie und Niereninsuffizienz in einer Kohorte von 100 Patienten mit TOF, die zum Zeitpunkt der Korrektur zwischen 13 und 43 Jahren alt waren.

Atik und Kollegen (Atik, Atik et al. 2004) beobachteten in ihrer aktuellen Studie, dass 2 von 39 Patienten (5 %), die die Korrekturoperation im Alter von über 18 Jahren zwischen 1982 und 2001 erhalten haben, perioperativ verstorben sind. Einer der Patienten hatte präoperativ eine Funktionseinschränkung des rechten Ventrikels und verstarb an einem kardiogenen Schock und Multiorganversagen nach der transventrikulären Operation. Der andere Patient starb an einer hypoxischen Enzephalopathie nach einer prolongierten Hypotension aufgrund einer massiven Hämorrhagie.

Sadiq und Kollegen (Sadiq, Shyamkrishnan et al. 2007) beobachteten in einer 58 Patienten zählenden Gruppe, die im Alter von über 18 Jahren korrigiert wurde, eine Frühletalität von 7 % (4 Patienten). In drei Fällen war die Todesursache eine Blutungskomplikation. Diese Patienten wurden zu einem früheren Zeitpunkt der Studie operiert, als antifibrinolytische Substanzen noch nicht routinemäßig eingesetzt wurden. Der vierte Patient, der an einem Multiorganversagen verstarb, hatte eine Rechtsherzinsuffizienz und litt an einem Guillian-Barré-Syndrom, weswegen er prolongiert maschinell beatmet werden musste.

Dittrich und Kollegen (Dittrich, Vogel et al. 1999) berichten von 3 frühen Todesfällen bei 19 Patienten (16%). Präoperativ zeigten diese Patienten einen erweiterten rechten Ventrikel mit eingeschränkter rechts- und linksventrikulärer Funktion. Ein Patient hatte eine starke trikuspide Regurgitation, ein anderer zeigte eine schwere Zyanose. Diese Patienten starben an einer biventrikulären Herzinsuffizienz.

Die höchste Frühletalität (24%) wurde von Nollert und Kollegen (Nollert, Fischlein et al. 1997a) in einer historischen Kohorte von 104 Patienten, die zwischen 1958 und 1977 im Alter von über 18 Jahren operiert wurden, beobachtet. Eingeschränkte Ventrikelfunktion, Trikuspidalinsuffizienz und schwere Zyanose wurden als potentielle Risikofaktoren für die operative Letalität erkannt. Es konnte jedoch keine statistische Signifikanz eines möglichen präoperativen Risikofaktors für die Frühletalität aus diesen publizierten Daten abgeleitet werden.

In unserer Gruppe von 52 Patienten waren alle bereits beschriebenen potentiellen Risikofaktoren vorhanden. Ein erhöhter Hämoglobinwert erreichte eine statistische Signifikanz hinsichtlich der perioperativen Letalität. Wegen des Mangels an Daten, die myokardiale, hepatische und renale Funktion betreffend, konnten diese Variablen in der vorliegenden Studie nicht bewertet werden.
Es hat sich jedoch gezeigt, dass Zyanose und Erythrozytose zu Thrombosen, infektiöser Endokarditis, Apoplex, Hirnabszess, Myokardialfibrose und beeinträchtigter Ventrikelfunktion führen (Perloff 1993). Deshalb kann man vermuten, dass eine Multiorgandysfunktion den wichtigsten Risikofaktor für die operative Letalität darstellt.
Bei 5 der 8 operativen Todesfälle in der vorliegenden Studie zeigten sich postoperativ schwere renale oder hepatische Insuffizienzen. Dieses Ergebnis bekräftigt die zuvor genannte Hypothese.

### 4.2.1. Einfluss der der RVOT- Rekonstruktion auf die Frühletalität

Die Rekonstruktion des RVOT mit einem Patch hat einen signifikanten Einfluss auf die Frühletalität. Es ist anzunehmen, dass eine Patchrekonstruktion des RVOT zu einer Pulmonalinsuffizienz führt, insbesondere im Falle eines transanulären Patch.
Es ist bekannt, dass eine chronische Pulmonalinsuffizienz einen nachteiligen Effekt auf die Funktion des rechten Ventrikels ausübt (Frigiola, Redington et al. 2004; Bouzas, Kilner et al. 2005).
Demzufolge scheint es möglich, dass die postoperative Pulmonalinsuffizienz in dieser Patientengruppe nicht toleriert wird und gemeinsam mit einer bereits eingeschränkten Funktion des rechten Ventrikels zu einer irreversiblen Dekompensation des rechten Ventrikels führt.
Wegen des Mangels an perioperativen echokardiografischen Daten bezüglich der Pulmonalinsuffizienz kann diese Hypothese im vorliegenden Kollektiv nicht bewiesen werden.
Jedoch starb keiner der 14 Patienten frühpostoperativ, bei denen der RVOT mit einem Conduit rekonstruiert wurde. Bei diesen Patienten ist davon auszugehen, dass die Pulmonalklappe kompetent war.

Deshalb sollte bei Patienten, die eine transanuläre RVOT-Erweiterung benötigen, ein Pulmonalklappenersatz durchgeführt werden. Eine verbleibende Pulmonalinsuffizienz sollte nicht toleriert werden.

### 4.2.2. Einfluss des Alters auf Frühletalität

Ein höheres Alter zum Zeitpunkt der Operation als weiterer potentieller Risikofaktor für die Frühletalität wird kontrovers diskutiert.
Hu und Kollegen (Hu, Seward et al. 1985) befürworten die chirurgische Korrektur der TOF bei Patienten, die älter als 40 Jahre sind, da sie eine operative Letalität von nur 3% aufweisen.
Die Erfahrungen von Dittrich und Kollegen (Dittrich, Vogel et al. 1999) stehen dem gegenüber. Sie berichten von einem frühen Tod eines 54-jährigen Patienten mit schwerer Zyanose.
In unserer Kohorte spielte das Alter zum Zeitpunkt der Operation keine signifikante Rolle hinsichtlich der Frühletalität. Allerdings können wir einen Trend hinsichtlich einer höheren perioperativen Mortalität bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Totalkorrektur älter als 25 Jahre alt waren, erkennen.

## 4.3. Postoperative Blutungen

Über schwere postoperative Blutungen, die eine Rethorakotomie zur Folge haben, wurde im Rahmen von TOF-Korrekturen bei Erwachsenen häufig berichtet. Dittrich und Kollegen (Dittrich, Vogel et al. 1999) beschrieben eine Rethorakotomie bei 4 von 19 Patienten. Rammohan und Kollegen (Rammohan, Airan et al. 1998) beobachteten massive Blutungen bei 15 von 100 Patienten, Atik und Kollegen (Atik, Atik et al. 2004) bei 4 von 39 Patienten. Rammohan und Atik (Rammohan, Airan et al. 1998; Atik, Atik et al. 2004) erwähnen jeweils einen Todesfall im Zusammenhang mit Blutungskomplikationen.
Sadiq und Kollegen (Sadiq, Shyamkrishnan et al. 2007) berichten von perioperativen Blutungskomplikationen bei 10 von 58 Patienten (17 %), drei dieser Patienten verstarben postoperativ. Bei keinem wurden antifibrinolytische Substanzen verabreicht.

In unserer Kohorte waren bei 5 von 52 Patienten (10 %) Reoperationen wegen exzessiver Blutungen notwendig.
Ab 1986 wurden alle Patienten dieser Studie mit Aprotinin behandelt (Dietrich, Barankay et al. 1989). Bei keinem dieser Patienten war eine Reoperationen wegen Nachblutungen notwendig. Die Verwendung von Aprotinin erzielte diesbezüglich jedoch keinen signifikanten Effekt.

## 4.4. Reoperationen

Die Inzidenz von Reoperationen am RVOT war signifikant höher bei Patienten, bei denen während der Korrekturoperation ein Conduit implantiert wurde (p=0,003).
Dieser scheinbare Nachteil von Conduit-Implantationen muss jedoch unter Berücksichtigung der höheren Frühletatität von Patienten ohne Conduitimplantat betrachtet werden.

## 4.5. Langzeitüberleben

Die Daten bezüglich der Langzeitletalität nach Krankenhausentlassung erscheinen im Vergleich mit der Frühletalität günstiger.
Nollert und Kollegen (Nollert, Fischlein et al. 1997a) beobachteten bei Patienten, die im Alter von über 18 Jahren an einer TOF operiert wurden, dass das Langzeitüberleben 35 Jahre nach der Korrektur mit der Lebenserwartung der Allgemeinbevölkerung vergleichbar ist. Es wurden jedoch alle Patienten, die innerhalb des ersten Jahres nach der Korrektur verstarben (33 von 104 Patienten), aus der Analyse ausgeschlossen.
Diese Ergebnisse wurden von Hu und Kollegen (Hu, Seward et al. 1985) bestätigt. Sie sahen, dass sich die 10-Jahres-Überlebensrate ihrer Studiengruppe (30 Patienten, die zum Zeitpunkt der Korrektur über 40 Jahre alt waren) nicht von der der Allgemeinbevölkerung unterschied. Im Gegensatz dazu unterschied sich das Langzeitüberleben von korrigierten Patienten von dem medikamentös behandelten Patienten. Diese Patienten verstarben an Arrhythmie, Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz.

Auf der Suche nach Risikofaktoren für einen späten kardialen Tod zeigten Nollert und Kollegen (Nollert, Dabritz et al. 2003), dass eine höhere präoperative NYHA-Klasse und das Fehlen einer vorherigen Palliation wichtige Risikofaktoren für den plötzlichen Herztod in einer 658 Patienten großen Studiengruppe mit TOF-Korrektur darstellten. Allerdings wurden in diese Studie alle Patienten mit TOF eingeschlossen, die die Korrekturoperation zwischen 1958 und 1977 erhielten, unabhängig vom Alter zum Zeitpunkt der Operation (mittleres Alter: 12,2 Jahre).
In unserer Studie verstarben 2 Patienten an einem kardialen Tod 24, beziehungsweise 25 Jahre nach der Korrekturoperation. Beide Patienten konnten präoperativ der NYHA-Klasse II zugeordnet werden und erhielten vor der Korrektur keine Palliativoperation. In beiden Fällen wurde die Korrektur ohne einen RVOT-Patch durchgeführt. Wir konnten keinen präoperativen Faktor mit signifikantem Einfluss auf die Spätletalität bestimmen.

## 4.6. Funktionsstatus und Lebensqualität

Nicht nur das Langzeitüberleben, sondern auch der Funktionsstatus wurde als sehr gut beschrieben. Atik und Kollegen (Atik, Atik et al. 2004) und Nollert und Kollegen (Nollert, Fischlein et al. 1997b) demonstrierten eine signifikante Verbesserung der NYHA-Klasse der Patienten verglichen mit den präoperativen Befunden. Auch Sadiq und Kollegen (Sadiq, Shyamkrishnan et al. 2007) berichten von einer statistisch signifikanten Verbesserung des postoperativen Funktionsstatus.
Wir können diese positiven Ergebnisse in unserer Studiengruppe bestätigen.
Zum Follow-up-Zeitpunkt führten 75% der Patienten ein normales Leben und gingen einer Vollzeitbeschäftigung nach. 21 Patienten (66 %) waren verheiratet und 13 von 19 Frauen hatten Kinder geboren.
Wir glauben, dass diese Patienten trotz der hohen perioperativen Letalität bei der Korrektur einen deutlichen Vorteil erhalten, da der Funktionsstatus und die Lebensqualität entscheidend verbessert werden kann.

## 4.7. TOF und PA/VSD als gemeinsame Entität

Unsere Studiengruppe umfasst ein sehr heterogenes Patientenkollektiv. Es lag das gesamte Spektrum der TOF, von der milden Pulmonalstenose bis zur Pulmonalatresie vor. Zusätzlich wiesen die Patienten unterschiedliche Morphologien aufgrund diverser Voroperationen auf.

Kontroversen existieren darüber, ob die Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt und die Tetralogie of Fallot aufgrund der unterschiedlichen Lungenperfusion als zwei unterschiedliche Entitäten behandelt werden sollen. Jedoch sollte die PA/VSD als die Extremform einer TOF betrachtet werden.

In unserer Studiengruppe von erwachsenen Patienten war der Ursprung des pulmonalen Blutflusses ohnehin aufgrund der multiplen Palliativoperationen sehr heterogen.

Einerseits überlebten 36% der Patienten unserer Kohorte bis zum Erwachsenenalter**,** da in der frühen Kindheit Shuntoperationen durchgeführt worden. Deshalb war der pulmonale Blutfluss dieser Patienten für eine längere Zeit nicht nur durch den antegraden Fluss durch Pulmonalarterie, sondern auch durch die Shunts festgelegt.

Andererseits wurde bei 40% der Patienten mit PA/VSD der RVOT mit einem Conduit während der Palliativoperation rekonstruiert und die aortopulmonalen Kollateralen ligiert. Funktionell sind diese Patienten dann der TOF zuzuordnen und nicht mehr der PA/VSD.

Deshalb sind wir davon überzeugt, dass es zulässig ist, die TOF und die PA mit VSD gerade in dieser Subgruppe von unkorrigierten erwachsenen Patienten als eine Entität zu betrachten.

## 4.8. Limitationen der Studie

### 4.8.1. Aufbau der Studie

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Follow-up Studie. Da einige Befunde nicht oder nur unvollständig in der Patientenakte dokumentiert wurden und einige Patienten nicht kontaktiert werden konnten, waren fehlende Daten unvermeidlich.

Als wohl bedeutendster limitierender Faktor der vorliegenden Studie ist die Heterogenität der Untersuchungsdaten zu nennen, da z.B. Palliativeingriffe, die zum Teil mehrere Jahrzehnte zurückliegen, in anderen Zentren stattgefunden und die Nachuntersuchungen von unterschiedlichen Kardiologen durchgeführt wurden. Somit mussten wir auch auf Daten aus anderen Kliniken zurückgreifen.

### 4.8.2. Fragebogenuntersuchung

Als kritisch zu betrachtender Punkt bei der Fragebogenuntersuchung ist die gleichzeitige Anwendung der schriftlichen und telefonischen Befragungsform zu sehen. Bei einer alleinigen schriftlichen Befragung könnte der Fehler durch die Beeinflussung der Patienten durch den Interviewer eliminiert werden, gleichzeitig würde aber die Vollständigkeitsrate des Follow-up deutlich niedriger ausfallen.

Der Vergleich der NYHA-Klassen postoperativ und zur Zeit des follow-up ist limitiert, da die Patienten während der präoperativen Untersuchung durch einen Arzt einer NYHA-Klasse zugeordnet wurden, wohingegen sie sich zum Zeitpunkt des Follow-up selbst einer NYHA-Klasse zuordnen sollten.

Unklar bei den Angaben zur Einschätzung der körperlichen Belastungsfähigkeit ist, ob eine eingeschränkte physische Belastung im Alltag durch präventive Schonung bedingt ist oder auf einer tatsächlich verringerten Belastungsfähigkeit beruht. Zudem wird die Einschätzung der eigenen Leistungsfähigkeit durch die Persönlichkeit des Patienten beeinflusst.

Kritisch zu bewerten ist ebenfalls die Zuordnung des Patienten in die entsprechende Ability Index Klasse, da diese Einteilung auf der subjektiven Einschätzung des Patienten selbst beruht.

# 5. Zusammenfassung

## 5.1. Grundlage

Die Totalkorrektur in der Kindheit ist bei Patienten mit Fallot`scher Tetralogie und bei Patienten mit Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt heute die Behandlung der Wahl. Nur selten erreichen Patienten mit unbehandelter TOF oder PA/VSD das Erwachsenenalter.

Patienten mit günstigen anatomischen Voraussetzungen und Patienten, bei denen eine Palliativoperation durchgeführt wurde, können aber durchaus das Erwachsenenalter erreichen. Diese Patienten repräsentieren eine Untergruppe von erwachsenen Patienten mit angeborenen Herzfehlern, die an spezifischen Problemen leiden. Die vorliegende Untersuchung zielte darauf ab, neben einer Auswertung der präoperativen und perioperativen Befunde, vor allem die Risikofaktoren für die perioperative Letalität zu ermitteln und den Vorteil einer Korrektur für erwachsene Patienten anhand des funktionalen Status zu erfassen. Gleichzeitig sollte mittels an die Patienten versandter Fragebögen die Belastungsfähigkeit sowie die Lebensqualität eruiert werden.

## 5.2. Methode

Die prä- und perioperativen Daten von 42 Patienten mit TOF und 10 Patienten mit PA/VSD, die sich zwischen Juli 1974 und Dezember 2003 im Alter von 16 Jahren oder älter einer Korrekturoperation am Deutschen Herzzentrum München unterzogen haben, wurden retrospektiv, die Daten bezüglich des Langzeitverlaufes und die Daten zum Zeitpunkt des aktuellen Follow-up wurden prospektiv ausgewertet. Wir betrachteten demographische, anatomische und operative Parameter, sowie den Gesundheitsstatus der Patienten.

## 5.3. Ergebnis

Das Alter zum Zeitpunkt der Korrekturoperation betrug 28,9 ± 9,9 Jahre (16 bis 57 Jahre). Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums im Juli 2003 verstarben insgesamt 14 Patienten (27 %). Die Frühletalität betrug 15 % (8 Patienten), die

Spätletalität 12 % (6 Patienten). Die kumulative Überlebensrate nach Kaplan- Meier betrug für das gesamte Kollektiv 81,8 ± 5,5% nach fünf Jahren, 76,9 ± 6,2% nach 15 Jahren und 58,1 ± 10,8% nach 25 Jahren. Nach Kaplan-Meier beträgt die Wahrscheinlichkeit für die Freiheit von einer kardialen Reoperation für das gesamte Kollektiv nach 5 Jahren 89,6 ± 5,0%, nach 15 Jahren 79,7 ± 5,0% und nach 25 Jahren 61,5 ± 11,3%. Von den untersuchten präoperativen demographischen Parametern, präoperativen Palliativoperationen, assoziierten Anomalien, operativen und postoperativen Parametern fanden sich eine erhöhte präoperative Hämoglobinkonzentration (p=0,002) und die Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes mit einem Patch (p=0.002) als Risikofaktoren für eine signifikant erhöhte Frühletalität. In der Follow-Up Beurteilung befanden sich 88 % der Patienten im NYHA-Stadium I, 9 % der Patienten im NYHA-Stadium II und 3 % der Patienten im NYHA-Stadium III. 24 Patienten führten ein normales Leben mit einer Vollbeschäftigung, 6 Patienten waren in der Lage, einer Teilzeitarbeit nachzugehen und nur 2 Patienten berichteten über nennenswerte Einschränkungen ihrer Aktivitäten.

## 5.4. Schlussfolgerung

Die Korrektur der TOF und der PA/VSD ist in dieser Patientengruppe mit einer hohen Frühletalität verbunden.

Die präoperative chronische Hypoxämie und Zyanose, die sich durch eine erhöhte Hämoglobinkonzentration ausdrückt, ist prädiktiv für die Frühletalität.

Es hat sich gezeigt, dass Zyanose und Erythrozytose zu Thrombosen, Endokarditis, Apoplex, Hirnabszess, Myokardfibrose und eingeschränkter Ventrikelfunktion führen. Daraus schließen wir, dass diese Multiorgandysfunktion den wesentlichen Risikofaktor für die perioperative Letalität darstellt.

Dennoch empfehlen wir die chirurgische Korrektur für diese Patientengruppe, da der Funktionsstatus und die Lebensqualität der überwiegenden Anzahl der Patienten deutlich verbessert werden können.

# 6. Literaturverzeichnis


Abu-Sulaiman, R. M. and B. Subaih. (2004). "Congenital heart disease in infants of diabetic mothers: echocardiographic study." Pediatr Cardiol **25**(2): 137-40.

Ammash, N. M., J. A. Dearani, Burkhart, H.M., Connolly, H.M.(2007). "Pulmonary regurgitation after tetralogy of Fallot repair: clinical features, sequelae, and timing of pulmonary valve replacement." Congenit Heart Dis **2**(6): 386-403.

Anderson, R. H., S. P. Allwork, SY Ho, CC Lenox and JR Zuberbuhler. (1981). "Surgical anatomy of tetralogy of Fallot." J Thorac Cardiovasc Surg **81**(6): 887-96.

Anwar, A. M., Y. F. Nosir,. Ajam A, Mushtaq M, Alama MN, Chamsi-Pasha H. (2008). "Multivalvular infective endocarditis in a tetralogy of fallot." Echocardiography **25**(1): 88-90.

Atik, E. and F. A. Atik. (2001). "Congenital heart disease in adults. Considerations about its natural evolution and in operated patients." Arq Bras Cardiol **76**(5): 423-36.

Atik, E. and F. A. Atik. (2004). "[Tetralogy of Fallot. What is the real benefit of surgical correction in the adult age?]." Arq Bras Cardiol **83**(4): 278-9.

Atik, F. A., E. Atik, da Cunha CR, Caneo LF, Assad RS, Jatene MB, Riso A, Barbero-Marcial M. (2004). "Long-term results of correction of tetralogy of Fallot in adulthood." Eur J Cardiothorac Surg **25**(2): 250-5.

Bando, K., G. K. Danielson, Schaff HV, Mair DD, Julsrud PR, Puga FJ. (1995). "Outcome of pulmonary and aortic homografts for right ventricular outflow tract reconstruction." J Thorac Cardiovasc Surg **109**(3): 509-17; discussion 517-8.

Barrat-Boyes, G. B. and J. M. Neutze. (1973). "Primary repair of tetralogy of Fallot in infancy using profound hypothermia with circulatory arrest and limited cardiopulmonary bypass: a comparison with conventional two stage management." Ann Surg **178**(4): 406-11.

Bertranou, E. G., E. H. Blackstone, Hazelrig JB, Turner ME, Kirklin JW. (1978). "Life expectancy without surgery in tetralogy of Fallot." Am J Cardiol **42**(3): 458-66.

Bertranou, E. G., M. Thibert, Aigueperse J. (1983). "Short-term variations of the right ventricular/left ventricular pressure ratio following repair of tetralogy of fallot." Ann Thorac Surg **35**(4): 427-9.

Bharati, S., M. H. Paul, Idriss F S, Potkin R T, Lev M (1975). "The surgical anatomy of pulmonary atresia with ventricular septal defect: pseudotruncus." J Thorac Cardiovasc Surg **69**(5): 713-21.

Bisoi, A. K., J. S. Murala, Airan B, Chowdhury UK, Kothari SS, Pal H, Patel CD, Sai Krishna C, Chauhan S, Panangipalli V. (2007). "Tetralogy of Fallot in teenagers and adults: surgical experience and follow-up." Gen Thorac Cardiovasc Surg **55**(3): 105-12.

Blalock, A. (1948). "Surgical procedures employed and anatomical variations encountered in the treatment of congenital pulmonic stenosis." Surg Gynecol Obstet **87**(4): 385-409.

Blalock, A. and H. B. Taussig. (1984). "Landmark article May 19, 1945: The surgical treatment of malformations of the heart in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. By Alfred Blalock and Helen B. Taussig." Jama **251**(16): 2123-38.

Boudjemline, Y., L. Fermont, Le Bidois J, Lyonnet S, Sidi D, Bonnet D. (2001). "Prevalence of 22q11 deletion in fetuses with conotruncal cardiac defects: a 6-year prospective study." J Pediatr **138**(4): 520-4.

Bouzas, B., P. J. Kilner, Gatzoulis MA. (2005). "Pulmonary regurgitation: not a benign lesion." Eur Heart J **26**(5): 433-9.

Castaneda, A. R. (1990). "Classical repair of tetralogy of Fallot: timing, technique, and results." Semin Thorac Cardiovasc Surg **2**(1): 70-5.

Chessa, M., S. Cullen, Deanfield J, Frigiola A, Negura DG, Butera G, Giamberti A, Bossone E, Carminati M. (2004). "The care of adult patients with congenital heart defects: a new challenge." Ital Heart J **5**(3): 178-82.

Concato, J., P. Peduzzi, Holford TR, Feinstein AR. (1995). "Importance of events per independent variable in proportional hazards analysis. I. Background, goals, and general strategy." J Clin Epidemiol **48**(12): 1495-501.

Coskun, S. T., K. O. Coskun, Popov AF, Bockhorst K, Blanz U, Bairaktaris A, Koerfer R. (2008). "Reoperations in adults after correction of tetralogy of Fallot." Asaio J **54**(5): 556-7.

Dabizzi, R. P., G. Caprioli, Aiazzi L, Castelli C, Baldrighi G, Parenzan L, Baldrighi V. (1980). "Distribution and anomalies of coronary arteries in tetralogy of fallot." Circulation **61**(1): 95-102.

Davis, J. T., D. W. Teske, Allen HD, Cohen DM, Schauer GM. (1996). "Anomalous course of the left main coronary artery in tetralogy of Fallot." Ann Thorac Surg **61**(1): 229-31.

Deanfield, J., E. Thaulow, Warnes C, Webb GD, Kolbel F, Hoffmann A, Sorensen KE, Kaemmerer H, Thilen U, Bink-Boelkens M, Iserin L, Daliento L, Silove E, Redington A, Vouhe P. (2003). "Management of grown up congenital heart disease." Eur Heart J **24**(11): 1035-84.

Deanfield, J. E., W. J. McKenna, Hallidie-Smith KA. (1980). "Detection of late arrhythmia and conduction disturbance after correction of tetralogy of Fallot." Br Heart J **44**(3): 248-53.

Delius, R. E., R. V. Kumar, Elliott M.J., Stark J., de Leval M.R. (1997). "Atrioventricular septal defect and tetralogy of Fallot: a 15-year experience." Eur J Cardiothorac Surg **12**(2): 171-6.

Dietrich, W., A. Barankay, Dilthey G, Henze R, Niekau E, Sebening F, Richter JA. (1989). "Reduction of homologous blood requirement in cardiac surgery by intraoperative aprotinin application--clinical experience in 152 cardiac surgical patients." Thorac Cardiovasc Surg **37**(2): 92-8.

Dietrich, W., A. Barankay, Hähnel C, Richter JA. (1992). "High-dose aprotinin in cardiac surgery: three years' experience in 1,784 patients." J Cardiothorac Vasc Anesth **6**(3): 324-7.

Dietrich, W., R. Henze, Barankay A, Niekau E, Sebening F, Richter JA. (1989). "High-dose aprotinin application reduces homologous blood requirement in cardiac surgery." J Cardiothorac Anesth **3**(5 Suppl 1): 79.

Digilio, M. C., B. Marino, Giannotti A, Dallapiccola B. (1996). "Exclusion of 22q11 deletion in Noonan syndrome with tetralogy of Fallot." Am J Med Genet **62**(4): 413-4.

Digilio, M. C., B. Marino, Giannotti A, Toscano A, Dallapiccola B. (1997). "Recurrence risk figures for isolated tetralogy of Fallot after screening for 22q11 microdeletion." J Med Genet **34**(3): 188-90.

Dittrich, S., M. Vogel, Dähnert I, Berger F, Alexi-Meskishvili V, Lange PE. (1999). "Surgical repair of tetralogy of Fallot in adults today." Clin Cardiol **22**(7): 460-4.

Donti, A., N. Soavi, Sabbatani P, Picchio FM (1997). "Persistent left fifth aortic arch associated with tetralogy of Fallot." Pediatr Cardiol **18**(3): 229-31.

Edwards, J. E. and D. C. McGoon (1973). "Absence of anatomic origin from heart of pulmonary arterial supply." Circulation **47**(2): 393-8.

Eicken, A. and S. Shedoudy. (1998). "Valvuloplastie der Pulmonalklappen (PSVP) als Palliativeingriff bei kritisch kranken Kindern mit komplexen zyanotischen Vitien." Z Kardiol **87**: 764.

Fallot, E. (1888). "Contribution a l`anatomie pathologique de la maladie bleue (cyanose cardiaque)." Marseille Med **25**: 77.

Feldman, G. L., D. D. Weaver, Lovrien EW. (1977). "The fetal trimethadione syndrome: report of an additional family and further delineation of this syndrome." Am J Dis Child **131**(12): 1389-92.

Fellows, K. E., M. D. Freed, Keane JF, Praagh R, Bernhard WF, Castaneda AC. (1975). "Results of routine preoperative coronary angiography in tetralogy of Fallot." Circulation **51**(3): 561-6.

Francannet, C., P. A. Lancaster, Pradat P, Cocchi G, Stoll C. (1993). "The epidemiology of three serious cardiac defects. A joint study between five centres." Eur J Epidemiol **9**(6): 607-16.

Fraser, C. D., Jr., E. D. McKenzie, Cooley DA. (2001). "Tetralogy of Fallot: surgical management individualized to the patient." Ann Thorac Surg **71**(5): 1556-61; discussion 1561-3.

Frigiola, A., A. N. Redington, Cullen S, Vogel M (2004). "Pulmonary regurgitation is an important determinant of right ventricular contractile dysfunction in patients with surgically repaired tetralogy of Fallot." Circulation **110**(11 Suppl 1): II153-7.

Fuster, V., D. C. McGoon, Kennedy MA, Ritter DG, Kirklin JW (1980). "Long-term evaluation (12 to 22 years) of open heart surgery for tetralogy of Fallot." Am J Cardiol **46**(4): 635-42.

Garson, A., Jr., M. R. Nihill, McNamara DG, Cooley DA. (1979). "Status of the adult and adolescent after repair of tetralogy of Fallot." Circulation **59**(6): 1232-40.

Gatzoulis, M. A., S. Balaji, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, Rosenthal M, Nakazawa M, Moller JH, Gillette PC, Webb GD, Redington AN. (2000). "Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study." Lancet **356**(9234): 975-81.

Gengsakul, A., L. Harris, Bradley TJ, Webb GD, Williams WG, Siu SC, Merchant N, McCrindle BW. (2007). "The impact of pulmonary valve replacement after tetralogy of Fallot repair: a matched comparison." Eur J Cardiothorac Surg **32**(3): 462-8.

Ghavidel, A. A., H. Javadpour, Tabatabaei MB, Adambeig A, Raeisi K, Noohi F. (2008). "Complete surgical repair of Tetralogy of Fallot in adults, is it ever too late?" J Card Surg **23**(1): 23-6.

Ghez, O., V. T. Tsang, Frigiola A, Coats L, Taylor A, Van Doorn C, Bonhoeffer P, De Leval M.(2007). "Right ventricular outflow tract reconstruction for pulmonary regurgitation after repair of tetralogy of Fallot. Preliminary results." Eur J Cardiothorac Surg **31**(4): 654-8.

Hess, J. (2002). Pathophysiologie der Rechtsobstruktionen. Interdisziplinäre Versorgung angeborener Herzfehler. A. Barankay and H.-P. Lorenz. Balingen, Spitta-Verlag**:** 144.

Homann, M., J. C. Haehnel, Mendler N, Paek SU, Holper K, Meisner H, Lange R. (2000). "Reconstruction of the RVOT with valved biological conduits: 25 years experience with allografts and xenografts." Eur J Cardiothorac Surg **17**(6): 624-30.

Hu, D. C., J. B. Seward, Puga FJ, Fuster V, Tajik AJ. (1985). "Total correction of tetralogy of Fallot at age 40 years and older: long-term follow-up." J Am Coll Cardiol **5**(1): 40-4.

Jimenez, M., G. Espil, Thambo JB, Choussat A. (2002). "[Outcome of operated Fallot's tetralogy]." Arch Mal Coeur Vaiss **95**(11): 1112-8.

Kadner, A., Tulevski, II, Bauersfeld U, Prêtre R, Valsangiacomo-Buechel ER, Dodge-Khatami A. (2007). "Chronic pulmonary valve insufficiency after repaired tetralogy of Fallot: diagnostics, reoperations and reconstruction possibilities." Expert Rev Cardiovasc Ther **5**(2): 221-30.

Kaplan, E. and P. Meier. (1958). "Nonparametric estimations from incomplete observations." J Am Stat Assoc. **53**: 457-481.

Katz, N. M., E. H. Blackstone, Kirklin JW, Pacifico AD, Bargeron LM Jr.(1982). "Late survival and symptoms after repair of tetralogy of Fallot." Circulation **65**(2): 403-10.

Kirklin, J. W. and G. Barrat-Boyes (1993). Ventricular septal defect and pulmonary stenosis or atresia. Cardiac Surgery. J. W. Kirklin and G. Barrat-Boyes. Edinburgh, Churchill Livingstone**:** 861-1012.

Kirklin, J. W., E. H. Blackstone, Jonas RA, Shimazaki Y, Kirklin JK, Mayer JE Jr, Pacifico AD, Castaneda AR. (1992). "Morphologic and surgical determinants of outcome events after repair of tetralogy of Fallot and pulmonary stenosis. A two-institution study." J Thorac Cardiovasc Surg **103**(4): 706-23.

Kirklin, J. W. and E. H. Blackstone. (1981). Natural and unnatural history of tetralogy of fallot. Edinburgh, Churchill Livingstone.

Kirklin, J. W., J. W. Dushane, Patrick RT, Donald DE, Hetzel PS, Harshbarger HG, Wood EH. (1955). "Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (gibbon type): report of eight cases." Proc Staff Meet Mayo Clin **30**(10): 201-6.

Lammer, E. J., D. T. Chen, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, Curry CJ, Fernhoff PM, Grix AW Jr, Lott IT. (1985). "Retinoic acid embryopathy." N Engl J Med **313**(14): 837-41.

Liao, P. K., W. D. Edwards, Julsrud PR, Puga FJ, Danielson GK, Feldt RH. (1985). "Pulmonary blood supply in patients with pulmonary atresia and ventricular septal defect." J Am Coll Cardiol **6**(6): 1343-50.

Liebman, J., L. Cullum, Belloc NB (1969). "Natural history of transpositon of the great arteries. Anatomy and birth and death characteristics." Circulation **40**(2): 237-62.

Lillehei, C. W. (1955). "Controlled cross circulation for direct-vision intracardiac surgery; correction of ventricular septal defects, atrioventricularis communis, and tetralogy of Fallot." Postgrad Med **17**(5): 388-96.

Macartney, F. J. (1983). "Cross sectional echocardiographic diagnosis of congenital heart disease in infants." Br Heart J **50**(6): 501-5.

Maeda, J., H. Yamagishi, Matsuoka R, Ishihara J, Tokumura M, Fukushima H, Ueda H, Takahashi E, Yoshiba S, Kojima Y. (2000). "Frequent association of 22q11.2 deletion with tetralogy of Fallot." Am J Med Genet **92**(4): 269-72.

Marino, B., M. C. Digilio, Grazioli S, Formigari R, Mingarelli R, Giannotti A, Dallapiccola B. (1996). "Associated cardiac anomalies in isolated and syndromic patients with tetralogy of Fallot." Am J Cardiol **77**(7): 505-8.

Marquis, R. M. (1956). "Longevity and the early history of the tetralogy of Fallot." Br Med J **1**(4971): 819-22.

Matalon, K. M., P. B. Acosta, Azen C. (2003). "Role of nutrition in pregnancy with phenylketonuria and birth defects." Pediatrics **112**(6 Pt 2): 1534-6.

Mizia-Stec, K., Z. Gasior, Haberka M, Oleś R, Adamczyk T. (2007). "[Adult patient after correction of tetralogy of Fallot--diagnostic and therapeutic issues]." Pol Arch Med Wewn **117**(4): 38-43.

Mocellin, R., M. Krettek, Sauer U, Bühlmeyer K. (1977). "[Pulmonary atresia with ventricular septal defect. Follow up and surgical results from 1963 to 1976 and diagnostic measures with special reference to large systemic-pulmonary collaterals (author's transl)]." Z Kardiol **66**(7): 382-8.

Momma, K., A. Takao, Matsuoka R, Imai Y, Muto A, Osawa M, Takayama M. (2001). "Tetralogy of Fallot associated with chromosome 22q11.2 deletion in adolescents and young adults." Genet Med **3**(1): 56-60.

Morgan, J. R. (1972). "Left pulmonary artery from ascending aorta in tetralogy of Fallot." Circulation **45**(3): 653-7.

Murdison, K. A. and P. M. Weinberg (1991). "Tetralogy of Fallot with severe pulmonary valvar stenosis and pulmonary vascular sling (anomalous origin of the left pulmonary artery from the right pulmonary artery)." Pediatr Cardiol **12**(3): 189-91.

Murphy, J. G., B. J. Gersh, Mair DD, Fuster V, McGoon MD, Ilstrup DM, McGoon DC, Kirklin JW, Danielson GK. (1993). "Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot." N Engl J Med **329**(9): 593-9.

Najm, H. K., G. S. Van Arsdell, Watzka S, Hornberger L, Coles JG, Williams WG. (1998). "Primary repair is superior to initial palliation in children with atrioventricular septal defect and tetralogy of Fallot." J Thorac Cardiovasc Surg **116**(6): 905-13.

Nicolini, F., P. Presbitero, Cecchi E, Gallotti R. (2000). "[The correction of pulmonary insufficiency with a cryopreserved homograft: an optimal solution to a postoperative problem not rare]." Ital Heart J Suppl **1**(1): 126-9.

Nollert, G., T. Fischlein, Bouterwek S, Böhmer C, Dewald O, Kreuzer E, Welz A, Netz H, Klinner W, Reichart B. (1997a). "Long-term results of total repair of tetralogy of Fallot in adulthood: 35 years follow-up in 104 patients corrected at the age of 18 or older." Thorac Cardiovasc Surg **45**(4): 178-81.

Nollert, G., T. Fischlein, Bouterwek S, Böhmer C, Klinner W, Reichart B. (1997b). "Long-term survival in patients with repair of tetralogy of Fallot: 36-year follow-up of 490 survivors of the first year after surgical repair." J Am Coll Cardiol **30**(5): 1374-83.

Nollert, G. D., S. H. Dabritz, Schmoeckel M, Vicol C, Reichart B. (2003). "Risk factors for sudden death after repair of tetralogy of Fallot." Ann Thorac Surg **76**(6): 1901-5.

Norgaard, M. A., P. Lauridsen, Helvind M, Pettersson G. (1999). "Twenty-to-thirty-seven-year follow-up after repair for Tetralogy of Fallot." Eur J Cardiothorac Surg **16**(2): 125-30.

O'Blenes, S. B., R. M. Freedom, Coles JG. (1996). "Tetralogy of Fallot with anomalous LAD: repair without conduit." Ann Thorac Surg **62**(4): 1186-8.

O'Blenes, S. B., D. B. Ross, Nanton MA, Murphy DA. (1998). "Atrioventricular septal defect with tetralogy of Fallot: results of surgical correction." Ann Thorac Surg **66**(6): 2078-82; discussion 2082-4.

Oechslin, E. N., D. A. Harrison, Harris L, Downar E, Webb GD, Siu SS, Williams WG. (1999). "Reoperation in adults with repair of tetralogy of fallot: indications and outcomes." J Thorac Cardiovasc Surg **118**(2): 245-51.

Pedersen, L. M., T. A. Pedersen, Ravn HB, Hjortdal VE (2008). "Outcomes of pregnancy in women with tetralogy of Fallot." Cardiol Young: 1-7.

Perloff, J. K. (1993). "Systemic complications of cyanosis in adults with congenital heart disease. Hematologic derangements, renal function, and urate metabolism." Cardiol Clin **11**(4): 689-99.

Perloff, J. K., A. J. Marelli, Miner PD. (1993). "Risk of stroke in adults with cyanotic congenital heart disease." Circulation **87**(6): 1954-9.

Peto R. and J. Peto. (1972). "Asymptotically efficient rank invariant test procedures." J R Statist Soc. A **135**: 185-206.

Presbitero, P., S. B. Prever, Contrafatto I, Morea M. (1996). "As originally published in 1988: Results of total correction of tetralogy of Fallot performed in adults. Updated in 1996." Ann Thorac Surg **61**(6): 1870-3.

Prifti, E., M. Bonacchi, Bernabei M, Leacche M, Bartolozzi F, Murzi B, Battaglia F, Nadia NS, Vanini V. (2004). "Repair of complete atrioventricular septal defect with tetralogy of fallot: our experience and literature review." J Card Surg **19**(2): 175-83.

Rabinovitch, M., V. Herrera-deLeon, Castaneda AR, Reid L. (1981). "Growth and development of the pulmonary vascular bed in patients with tetralogy of Fallot with or without pulmonary atresia." Circulation **64**(6): 1234-49.

Rammohan, M., B. Airan, Bhan A, Sharma R, Srivastava S, Saxena A, Sampath KA, Venugopal P. (1998). "Total correction of tetralogy of Fallot in adults--surgical experience." Int J Cardiol **63**(2): 121-8.

Rao, B. N., R. C. Anderson, Edwards JE (1971). "Anatomic variations in the tetralogy of Fallot." Am Heart J **81**(3): 361-71.

Rowe, R. (1978). Tetralogy of Fallot. Heart disease in infancy and childhood. J. Keith, J. Rowe and P. Vlad. New York, MacMillan: 470.

Sadiq, A., K. G. Shyamkrishnan, Theodore S, Gopalakrishnan S, Tharakan JM, Karunakaran J. (2007). "Long-term functional assessment after correction of tetralogy of Fallot in adulthood." Ann Thorac Surg **83**(5): 1790-5.

Sadler, T. W. (1998). Entwicklung der Herzsepten. Medizinische Embryologie. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag: 215

Schumacher, G. (2008). Obstruktionen im Bereich des rechten Herzens. Klinische Kinderkardiologie. G. Schumacher, J. Hess and K. Bühlmeyer. Heidelberg, Springer Medizin Verlag: 286-295.

Somerville, J. (2001). "Grown-up congenital heart disease--medical demands look back, look forward 2000." Thorac Cardiovasc Surg **49**(1): 21-6.

Stratton, R. F. and R. M. Payne (1997). "Frontonasal malformation with tetralogy of Fallot associated with a submicroscopic deletion of 22q11." Am J Med Genet **69**(3): 287-9.

Taylor, S. H. (1979). "Theory and practice in the treatment of heart failure." G Ital Cardiol **9**(5): 507-26.

Therrien, J., S. C. Siu, Harris L, Dore A, Niwa K, Janousek J, Williams WG, Webb G, Gatzoulis MA. (2001). "Impact of pulmonary valve replacement on arrhythmia propensity late after repair of tetralogy of Fallot." Circulation **103**(20): 2489-94.

Tsutsumi, K., T. Ito, Takeda N, Kobayashi M, Nagumo M. (2007). "Successful surgical repair of an elderly patient with tetralogy of Fallot: a case report." Ann Thorac Cardiovasc Surg **13**(2): 125-7.

Van Praagh, R., S. Van Praagh, Nebesar RA, Muster AJ, Sinha SN, Paul MH. (1970). "Tetralogy of Fallot: underdevelopment of the pulmonary infundibulum and its sequelae." Am J Cardiol **26**(1): 25-33.

Veldtman, G. R., H. M. Connolly, Grogan M, Ammash NM, Warnes CA. (2004). "Outcomes of pregnancy in women with tetralogy of Fallot." J Am Coll Cardiol **44**(1): 174-80.

Walker, F. and G. Webb (2001). "Congenital coronary artery anomalies: the adult perspective." Coron Artery Dis **12**(8): 599-604.

Warnes, C. A. (2005). "The adult with congenital heart disease: born to be bad?" J Am Coll Cardiol **46**(1): 1-8.

Warnes, C. A. and J. Somerville (1986). "Tricuspid atresia in adolescents and adults: current state and late complications." Br Heart J **56**(6): 535-43.

Webb, G. D. (2001). "Care of adults with congenital heart disease--a challenge for the new millennium." Thorac Cardiovasc Surg **49**(1): 30-4.

Webb, G. D. and R. G. Williams (2001). "Care of the adult with congenital heart disease: introduction." J Am Coll Cardiol **37**(5): 1166.

Webber, E. M., D. A. Gillis, Ross DB. (1996). "Tetralogy of Fallot with total anomalous pulmonary venous drainage and esophageal atresia: complete correction in infancy." Ann Thorac Surg **62**(2): 571-3.

Yasui, H., Y. Nakamura, Kado H, Yonenaga K, Aso T, Sunagawa H, Kanegae Y, Tominaga R, Tokunaga K. (1992). "Preservation of the pulmonary valve during intracardiac repair of tetralogy of Fallot." J Cardiovasc Surg (Torino) **33**(5): 545-53.

# 7. Anhang

## 7.1. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| VSD | Ventrikelseptumdefekt |
| TOF | Fallot`sche Tetralogie |
| DORV | Double Outlet Right Ventrikel |
| ASD | Vorhofseptumdefekt |
| PDA | Persistierender Ductus Arteriosus |
| RVOT | Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt |
| RCA | Rechte Koronararterie |
| RAD | Ramus Anterior Descendens |
| RV/LV | Druckverhältnis Rechter Ventrikel/ Linker Ventrikel |
| RVOTO | Rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion |
| ACE | Angiotensin-Converting-Enzym |
| NYHA | New York Heart Association |
| PA | Pulmonalatresie |
| RV | Rechter Ventrikel |
| SO2 Ao | Sauerstoffsättigung Aorta |
| RAP | Druck Rechter Vorhof |
| RVP | Druck Rechter Ventrikel |
| RVedP | Rechtsventrikulärer Enddiastolischer Druck |
| AoP | Druck Aorta |
| Hb | Hämoglobin |
| PFO | Persistierendes Foramen Ovale |
| EKZ | Extrakorporale Zirkulation |
| AV-Block | Atrioventrikulärer Block |
| Re-VSD | Residualer VSD |
| SYPCA | Aortopulmonale Kollateralgefäße |
| HLM | Herz-Lungen-Maschine |

## 7.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: EtienneFallot (www.wikipedia.org/wiki/Etienne_Fallot)..... 5

Abbildung 2: Anatomie des Herzens bei Fallot`scher Tetralogie..... 7
(www.health32.com/de/tetralogy-of-fallot-overview-causes/)

Abbildung 3: Arterio- bzw. aortopulmonale Anastomosen..... 13
(Schumacher, Hess: Klinische Kinderkardiologie 2001)

Abbildung 4: Korrektur einer TOF mit VSD-Patchverschluss.....14
(Schumacher, Hess: Klinische Kinderkardiologie 2001)

Abbildung 5: Korrekturoperationen am DHM bei TOF und PA/VSD..... 25
von 1974 bis 2003 im Alter von über 16 Jahren

Abbildung 6: Körpergröße zum Operationszeitpunkt (n=50)…..... 26

Abbildung 7: Körpergewicht zum Operationszeitpunkt (=51)..... 26

Abbildung 8: Patientenalter zum Operationszeitpunkt (n=52).....27

Abbildung 9: Präoperative Komorbiditäten.....28

Abbildung 10: Präoperative NYHA-Klassifikation (n=43)..... 29

Abbildung 11: Infundibuläre und Valvuläre Stenose, Stenose des RV/PA-Conduit..... 30

Abbildung 12: Gefäßanomalien.....31

Abbildung 13: Shuntoperationen vor Korrekturoperation..... 34

Abbildung 14: Rechtsschenkelblock präoperativ..... 34

Abbildung 15: Hb-Konzentration zum Operationszeitpunkt (Säulendiagramm).....35

Abbildung 16: Hb-Konzentration zum Operationszeitpunkt (Kreisdiagramm).....36

Abbildung 17: Verschluss des VSD..... 37

Abbildung 18: Art des RVOT-Patches.....39

Abbildung 19: Art des RV-PA-Conduits..... 39

Abbildung 20: Morphologie der nativen Pulmonalklappe..... 40

Abbildung 21: Aprotiningabe..... 41

Abbildung 22: Extrakorporale Zirkulationszeiten.....42

Abbildung 23: Aortenklemmzeiten..... 43

Abbildung 24: Ursachen für Frühletalität.....43

Abbildung 25: Liegezeiten auf der Intensivstation.....44

Abbildung 26: Stationäre Aufenthaltsdauer.....45

Abbildung 27: Postoperative Katecholamingabe..... 45

Abbildung 28: Frühkomplikationen nach Korrekturoperation..... 47

Abbildung 29: Frühpostoperative Reoperationen.....48

Abbildung 30: Überlebende und Verstorbene nach Korrekturoperation..... 49

Abbildung 31: Überlebenswahrscheinlichkeit nach Korrekturoperation (nach Kaplan-Meier)..... 50

Abbildung 32: Reoperationen.....52

Abbildung 33: Geschätzte Freiheit von Reoperationen (nach Kaplan-Meier)..... 53

Abbildung 34: NYHA-Klassifikation zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung..... 55

Abbildung 35: Verbesserung der NYHA-Klasse nach Korrekturoperation..... 56

Abbildung 36: Ability-Index zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung..... 56

## 7.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Rhythmusstörungen..... 20

Tabelle 2: NYHA-Klassifikation..... 23

Tabelle 3: Ability Index nach Warnes und Somerville..... 23

Tabelle 4: Präoperative Komorbiditäten..... 28

Tabelle 5: Präoperative NYHA-Klassifikation (n=43)..... 28

Tabelle 6: Präoperative angiokardiografische Befunde bei 45 Patienten..... 29

Tabelle 7: Präoperative Herzkatheterwerte..... 32

Tabelle 8: Frühere Palliativoperationen und Interventionen..... 33

Tabelle 9: Shuntoperationen vor Korrekturoperation..... 33

Tabelle 10: Präoperative Medikation..... 35

Tabelle 11: Operative Details der RVOT-Rekonstruktion und der assoziierten Eingriffe..... 38

Tabelle 12: Indikation zum hypothermen Kreislaufstillstand..... 42

Tabelle 13: Rhythmusformen zum Zeitpunkt der Entlassungsuntersuchung..... 46

Tabelle 14: Zusammenfassung der einzelnen Eingriffe während der Reoperationen..... 51

Tabelle 15: Art der 11 Reoperationen..... 52

Tabelle 16: Fragebogenauswertung..... 54

Tabelle 17: Einnahme von herz-kreislaufwirksamen Medikamenten, Antiarrhythmika und Antikoagulantien zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung..... 57

Tabelle 18: p-Werte präoperativer Variablen I für Frühletalität..... 59

Tabelle 19: p-Werte präoperativer Variablen II für Frühletalität..... 60

Tabelle 20: p-Werte operativer Variablen für Frühletalität..... 60

## 7.4. Fragebogen

Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie

Direktor Prof. Dr. R. Lange

Deutsches Herzzentrum München
des Freistaates Bayern
Klinik an der Technischen Universität München
**M - TGA / PIN** _____
Name, Vorname, geb. Datum

**Bitte beantworten Sie die nachfolgenden Fragen:** Zutreffendes bitte ankreuzen ☐

**Wie schätzen Sie Ihre derzeitige Belastbarkeit ein?**

- ☐ altersentsprechend
- ☐ Beschwerden nur bei starker Belastung
- ☐ Beschwerden bei leichter Belastung
- ☐ Beschwerden in Ruhe

**Verspüren Sie zurzeit Atemnot** ☐ ja ☐ nein

falls ja: ☐ in Ruhe

☐ bei Belastung → ☐ Gehen in der Ebene
→ ☐ nach einem Stockwerk Treppensteigen
→ ☐ nach drei Stockwerken Treppensteigen

**Welche der folgenden Aussagen über Ihre Lebensqualität trifft zu?**

- ☐ Normale Lebensführung, ganztägig berufstätig oder in Ausbildung, Schwangerschaft möglich
- ☐ Lebensqualität durch Symptome beeinträchtigt (z.B. nur Teilzeitarbeit möglich)
- ☐ Arbeitsunfähig, Aktivität deutlich eingeschränkt
- ☐ Extreme Einschränkungen, nahezu ständig an zu Hause gebunden

**Sind Sie verheiratet?** ☐ ja ☐ nein

**Haben Sie Kinder?** ☐ ja ☐ nein

**Leiden Sie öfters unter Schwindelattacken mit kurzer Bewußtlosigkeit?**

☐ ja ☐ nein.....

**Besteht ein regelmäßiger Herzrhythmus?** ☐ ja ☐ nein.....

**Nehmen Sie zurzeit Medikamente ein?** ☐ ja ☐ nein

Falls ja, nehmen Sie Medikamente zur Blutverdünnung ein? ☐ ja ☐ nein

Falls ja, seit wann ? ..... / ..... / ..... (Datum), welche Medikamente ?.....

Führen Sie eine INR/Quick-Selbstkontrolle durch ? ☐ ja ☐ nein

Wie ist ihr INR/Quick-Zielbereich ? ..... bis .....

Wie waren Ihre letzten drei INR/Quick-Werte ? ..... , ..... , .....

Geben Sie gegebenenfalls bitte auch die Namen der anderen Medikamente an:

.....

.....

.....

**bitte wenden →**

**Wann wurde die Funktion Ihres Herzens zuletzt untersucht ?** ..... / ..... / ..... (Datum)

bei welchem Arzt / in welcher Klinik? .....

mit welchem Ergebnis? .....

**Wurde nach der Operation nochmals eine Herzkatheter- oder Ultraschall-Untersuchung durchgeführt ?**

☐ ja ☐ nein

Wenn ja, wann? ..... / ..... / ..... (Datum)

bei welchem Arzt / in welcher Klinik? .....

**Kam es nach der Operation zu einer Thrombose, einer Embolie, einem Schlaganfall oder zu einer Blutung?**

Thrombose ☐ ja: ☐ nein
Embolie ☐ ja: ☐ nein
Schlaganfall (mit Zeichen der Bewußtlosigkeit, Lähmungen, Taubheits-, Kälte- oder Schwächegefühl, Sprachstörungen oder Schwindel) ☐ ja: ☐ nein
Blutung ☐ ja: ☐ nein

**Wurden bei Ihnen seit der Operation weitere Erkrankungen festgestellt?** ☐ ja ☐ nein

Wenn ja, welche? .....

War eine stationäre Behandlung notwendig, ☐ ja: ☐ nein

wenn ja, weswegen?.....

in welcher Klinik? .....

**Sind Sie zwischenzeitlich nochmals am Herzen operiert worden ?**

☐ ja ☐ nein

Wenn ja, wann? ..... / ..... / ..... (Datum)

in welcher Klinik? .....

Indikation (Grund)? .....

**Bitte tragen Sie hier Ihre derzeitige Adresse und die Adresse Ihres Hausarztes ein:**

Mein Name: ..... Name (Hausarzt): .....

Straße: ..... Straße:.....

PLZ / Ort: ..... PLZ / Ort: .....

Tel: ..... Tel: .....

Fax:.....

**Raum für Mitteilungen**

.....

.....

.....

**Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!**

**Datum:** ..... **Unterschrift:** .....

# Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Christian Schreiber, der mir das Thema zu dieser Dissertation überlassen hat.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Jürgen Hörer für die hervorragende Betreuung bedanken.

Daneben danke ich Frau Dr. Busch vom Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München und Frau Dr. Karl, die mich bei statistischen Fragen berieten.

Vor allem gilt mein Dank meinem Mann und meinen beiden Kindern, meinen Eltern und Schwiegereltern sowie F. Lidy für die Unterstützung während des Studiums und der Fertigstellung dieser Arbeit.