



FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
KLINIK FÜR ANGEBORENE HERZFEHLER UND
KINDERKARDIOLOGIE DES DEUTSCHEN HERZZENTRUM
MÜNCHEN

**Interstage-Monitoring bei Kindern mit
angeborenem Herzfehler und
shuntabhängiger Lungenperfusion**

Annekathrin Braun

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

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:

Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Peter Ewert
2. Priv.-Doz. Dr. Joachim Weipert

Die Dissertation wurde am 16.06.2020 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.02.2021
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Fragestellung	3
3	Grundlagen	5
3.1	Das univentrikuläre Herz	5
3.1.1	Hypoplastisches Linksherz	5
3.1.2	Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum	6
3.1.3	Trikuspidalatresie	6
3.1.4	Double-Inlet-Left-Ventricle	7
3.2	Biventrikuläre Herzfehler	8
3.2.1	Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt	8
3.2.2	Double-Outlet-Right-Ventricle	8
3.2.3	Fallot-Tetralogie	9
3.3	Therapie	9
3.3.1	Die shuntabhängige Lungenperfusion	9
3.3.2	Die operative Therapie der univentrikulären Herzfehler	9
3.3.3	Die operative Therapie der biventrikulären Herzfehler	11
3.3.4	Die Shunt-Typen	11
3.4	Das Interstage-Monitoring	12
3.4.1	Die Sauerstoffsättigung	13
3.4.2	Das Körpergewicht	13
3.4.3	Red Flags	14
4	Methodik	15
4.1	Patientenkollektiv	15
4.2	Datenerhebung	15
4.3	Statistische Verfahren	16
4.3.1	Kruskal-Wallis-Test	16
4.3.2	Chi-Quadrat-Test	16
4.3.3	t-Test	16
4.3.4	Varianzanalyse	17
5	Ergebnisse	19
5.1	Gesamtpatientenkollektiv	19
5.2	Basisparameter der Studienkohorte	19
5.2.1	Geschlechterverteilung	19
5.2.2	Systemventrikelstatus	19
5.2.3	Sterblichkeit im Interstage-Zeitraum	20
5.3	Die erste Operation – Shuntanlage	21
5.3.1	Zeitpunkt der Shuntanlage	21

5.3.2	Shunttypen	21
5.3.3	Shuntgröße	21
5.3.4	Beatmungsstatus	22
5.3.5	Extrakorporale Membranoxygenierung	22
5.3.6	Sekundärer Thoraxverschluss	23
5.3.7	Chylothorax	23
5.3.8	Intensivstationsaufenthalt	23
5.3.9	Postoperativer Beatmungszeitraum	24
5.3.10	Medikation bei Entlassung	24
5.4	Der Interstage-Zeitraum	26
5.4.1	Entlassung in den Interstage-Zeitraum	26
5.4.2	Vitalzeichen und Blutwerte	27
5.4.3	Ernährung	29
5.4.4	Der Herzkatheter	30
5.5	Ereignisse im Interstage-Zeitraum	31
5.6	Die zweite Operation – Abschluss des Interstage-Zeitraumes	31
6	Diskussion	35
6.1	Die erste Operation – Beginn des Interstage-Zeitraumes	35
6.1.1	Medikation	38
6.2	Der Interstage-Zeitraum	40
6.2.1	Vitalzeichen und Blutwerte	40
6.2.2	Größe, Gewicht und Ernährung	42
6.2.3	Ereignisse im Interstage-Zeitraum	44
6.3	Die zweite Operation – Abschluss des Interstage-Zeitraumes	47
6.4	Schlussfolgerungen	47
7	Zusammenfassung	49
A	Abkürzungsverzeichnis	v
B	Abbildungsverzeichnis	vii
C	Tabellenverzeichnis	ix
D	Literaturverzeichnis	xi

1 Einleitung

Von allen kongenitalen Fehlbildungen treten die Herzfehler am häufigsten auf. Jedes hundertste Kind wird mit einem Herzfehler geboren (Lindinger et al. 2010; Schwedler et al. 2011). Das hypoplastische Linksherz (HLH), die Trikuspidalatriesie (TA) und die Pulmonalatriesie (PA) sind auch in der großen Gruppe der angeborenen Herzfehler sehr selten und treten mit einer Wahrscheinlichkeit von 1–4 % auf (Kompetenznetz Angeborene Herzfehler e. V. 2017; Lindinger et al. 2010; Schwedler et al. 2011). Diese Herzfehler führen zu einem funktionell univentrikulärem Herzen, dessen chirurgische Therapie mit dem Ziel einer Palliation bereits in den 1940er Jahren mit der Einführung des Blalock-Taussig-Shunt begonnen wurde. 1968 erfolgte erstmals die Fontan-Operation, welche zur Trennung von System- und Pulmonalkreislauf führte und als Fontan-Zirkulation bezeichnet wird (Schmid und Asfour 2009; Stark et al. 2006).

Es wird erwartet, dass bis zu 70 % der Patienten, die eine Fontan-Zirkulation erhalten haben, das junge Erwachsenenalter erreichen (Arnold et al. 2014). Dennoch ist im Verlauf mit einer zunehmenden Herzinsuffizienz und weiteren Komplikationen, zum Beispiel einer Enteropathie, zu rechnen, sodass die Lebenserwartung insgesamt geringer ist als bei gesunden Neugeborenen (Pöpplein 2013; Breuer 2017).

Trotz der stetigen Verbesserung der Operationstechniken und der wachsenden Erfahrung der behandelnden Ärzte sind die gesundheitlichen Risiken am Anfang der Therapie sehr hoch. Die Mortalität nach dem ersten Behandlungsschritt, der Norwood-I-Operation, liegt bei bis zu 20 % (Arnold et al. 2014; Jonas et al. 1994; Simsic et al. 2005). Besonders kritisch ist dabei die Mortalität im Zeitraum zwischen der ersten und zweiten Operation, dem Interstage-Zeitraum. Dieser Zeitraum stellt, abgesehen von der unmittelbaren Situation nach Geburt, den vulnerabelsten Zeitraum dar. Die Mortalität im Interstage-Zeitraum hat im Gegensatz zur Krankenhausmortalität im Rahmen der Norwood-I-Operation nicht abgenommen (Hansen et al. 2012).

2 Fragestellung

Die zentrale Frage dieser retrospektiven, statistischen Studie ist, ob es einen Einfluss des Interstage-Monitorings auf die Mortalität an unserem Zentrum gab und ob Parameter existieren, die auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko hinweisen. Die Verbesserung des Monitorings im Interstage-Zeitraum in der häuslichen Umgebung der Patienten ist ein wesentlicher Bestandteil von Studien und Metaanalysen der letzten Jahre (Arnold et al. 2014; Ghanayem et al. 2012, 2006; Hansen et al. 2012). Dabei konnte gezeigt werden, dass als wesentliche prädiktive Faktoren die Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung und des Gewichtes genutzt werden können (siehe Kapitel 3.4). Größere Schwankungen und Messungen außerhalb der festgelegten Referenzwerte dienen dabei als Warnhinweise für eine potenziell gefährliche Veränderung am operierten Herzen. Trotzdem treten weiterhin lebensbedrohliche Komplikationen und Vorfälle plötzlich und unvorhersehbar auf.

Im Rahmen der hier vorgelegten Arbeit wurde deshalb besondere Aufmerksamkeit auf das Auftreten von hämodynamischen Problemen im ambulanten Verlauf gelegt. Eine bessere Prädiktion unvorhersehbarer Komplikationen sowie eine damit verbundene Reduktion der Mortalität im Interstage-Zeitraum ist das langfristige Ziel des Interstage-Monitorings. Damit verbunden ist die Frage, ob es weitere Parameter gibt, die eine Verschlechterung des gesundheitlichen Zustandes früher aufzeigen können oder zusätzliche Hinweise liefern.

Im Gegensatz zu vergleichbaren Interstage-Monitoring-Programmen wurden im DEUTSCHEN HERZZENTRUM MÜNCHEN (DHM) alle Patienten nach einer Shunt-Implantation unabhängig des zugrundeliegenden Herzfehlers und des weiteren Therapieverlaufes in das Programm eingeschlossen.

Darüber hinaus wurde in dieser Arbeit untersucht, ob es Unterschiede zwischen den Patienten mit univentrikulärem oder biventrikulärem Herzen nach der Shunt-Operation gab. Dabei wurde in der Gruppe der univentrikulären Herzen nochmals zwischen dem linken und rechten Systemventrikel (SV) unterschieden. Ziel dieses Vergleiches war es, eine besonders vulnerable Gruppe abzugrenzen.

3 Grundlagen

3.1 Das univentrikuläre Herz

Herzfehler, die zu einer Obstruktion des rechten oder linken Ein- und Ausflusstraktes führen, bewirken, dass während der embryonalen Entwicklung das Wachstum einer Herzkammer zurückbleibt und damit nur ein funktionsfähiger Ventrikel ausgebildet wird. Bei Vorliegen nur eines voll entwickelten Ventrikels spricht man von einem univentrikulären Herzen.

Die Definition des Begriffs „univentrikuläres Herz“ hat sich über die Zeit hinweg gewandelt. Er wird mittlerweile nicht mehr nur für Herzen verwendet, die eine Verbindung von beiden Atrien zu nur einem Ventrikel haben, sondern auch für Herzen mit einem hypoplastischen Ventrikel oder zwei Ventrikeln, die sich aber nicht biventrikulär korrigieren lassen. Dabei spricht man von einem funktionell univentrikulären Herzen (Frescura und Thiene 2014).

Nochmals unterschieden wird, welcher Ventrikel den systemischen Blutfluss gewährleistet. Ein Herzfehler mit einem dominanten rechten Ventrikel ist das hypoplastische Linksherz (HLH). Ein dominanter linker Ventrikel liegt bei der Pulmonalatresie (PA), der Trikuspidalatresie (TA) und dem Double-Inlet-Left-Ventricle (DILV) vor (Haas und Kleideiter 2008). Diese Anomalien sind nur exemplarisch als die häufigsten Herzfehler zu nennen, welche univentrikulär palliiert werden.

3.1.1 Hypoplastisches Linksherz

Das hypoplastische Linksherz ist ein schwerwiegender Herzfehler, bei dem die linke Herzkammer sich in der embryonalen Periode nur unzureichend entwickelt. Meist geschieht das in Folge einer Atresie der Aorten- und/oder Mitralklappe. Zusätzlich sind in den meisten Fällen aufgrund der Aortenatresie (AA) auch die Aorta ascendens und der Aortenbogen selbst dysplastisch. Da die Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes den Ursprung der Hypoplasie darstellt und diese unterschiedlich stark ausgeprägt ist, ist auch hier eine große morphologische Heterogenität dieses Herzfehlers zu finden. Je nachdem welche Herzklappen betroffen sind, betrifft diese Fehlbildung vorrangig den Ventrikel, die Aorta oder beides (Haas und Kleideiter 2008).

Man unterscheidet im Wesentlichen vier Typen dieser Fehlbildung. Bei Typ I sind beide Klappen, die Aorten- und die Mitralklappe, atretisch und der Ventrikel meist nur erbsengroß. Typ II zeichnet sich durch eine AA bei normaler Mitralklappe aus und Typ III weist eine Aortenstenose (AS) mit ebenfalls normaler Mitralklappe auf. Typ IV wird durch eine Mitralatresie (MA), einen Ventrikelseptumdefekt (VSD) und eine AS definiert (Sinha et al. 1968).

Die Pumpleistung des linken Ventrikels reicht nicht aus um den Systemkreislauf mit Blut zu versorgen. Eine adäquate Durchblutung erfolgt somit nur retrograd über den persistierenden Ductus arteriosus (PDA). Voraussetzung dafür ist ein Links-Rechts-Shunt auf Vorhofebene in Form eines persistierenden Foramen ovale (PFO) oder Atriumseptumdefekts (ASD). Der rechte Ventrikel ist damit gleichzeitig für die Perfusion von Lunge und Systemkreislauf zuständig.

Eine zügige, postnatale Versorgung der Patienten mit einer möglichst unmittelbar nach der Geburt beginnenden Prostaglandininfusion und eine operative Palliation nach dem Norwood-Prinzip am Ende der ersten Lebenswoche sind notwendig (Pöpplein 2013; Haas et al. 2013).

3.1.2 Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum

Bei der Pulmonalatresie (PA) mit intaktem Ventrikelseptum ist die Pulmonalklappe meist durch eine Membran ersetzt. Durch den kompletten Verschluss des rechtsventrikulären Ausflusstraktes ist das Überleben bei dieser Fehlbildung nur möglich, wenn ein alternativer Blutfluss zu den Pulmonalgefäßen besteht. Dieser erfolgt meist über einen PDA oder aortopulmonale Kollateralarterien (MAPCAs). Der Abfluss des Blutes aus dem rechten Ventrikel erfolgt andererseits meist durch einen Rückstau bei bestehender Trikuspidalinsuffizienz (TI) und einen Rechts-Links-Shunt auf Vorhofebene, das heißt über ein PFO oder einen ASD. Aufgrund dieses Rückstaus ist der rechte Vorhof meist stark dilatiert.

Die Morphologie des rechten Ventrikels wird je nach Variabilität der Fehlbildung in Typ I oder Typ II nach GREENWOLD ET AL. unterschieden (Davignon et al. 1961). Diese gestaltet sich jedoch aufgrund der fließenden Übergänge und unterschiedlichen Ausprägung schwierig. Dennoch wird ein stark hypoplastischer rechter Ventrikel mit geringer TI als Typ I und ein gering hypoplastisch bis normal großer Ventrikel mit ausgeprägter TI als Typ II eingestuft. Vor allem bei Fehlbildungen vom Typ I ist meist nur eine univentrikuläre Palliation möglich, die eine shuntabhängige Lungenperfusion nötig macht (Schumacher et al. 2008; Haas und Kleideiter 2008).

3.1.3 Trikuspidalatresie

Die Verbindung zwischen dem rechten Atrium und dem rechtem Ventrikel ist bei der Atresie der Trikuspidalklappe durch das Vorliegen einer fibromuskulären oder fibrösen Membran anstelle einer atrioventrikulären Klappe (AV-Klappe) komplett unterbrochen. Das Blut kann den rechten Vorhof nur durch ein PFO oder einen ASD verlassen und gelangt über das linke Atrium in den linken Ventrikel. Meist tritt die Atresie in Kombination mit einem VSD auf, wodurch das Blut gegebenenfalls über den eben beschriebenen Weg bis in den rechten Ventrikel gelangt und dadurch die Lungenperfusion gewährleistet wird. Unterschieden wird dieser Herzfehler aber auch nach der Stellung der großen Gefäße, wodurch sich folgende Einteilung nach EDWARDS UND BURCHELL (Haas und Kleideiter 2008; Edwards und Burchell 1949) ergibt (siehe Tabelle 3.1).

Typ I	Normalstellung der großen Arterien
	a intaktes Ventrikelseptum mit PA
	b kleiner VSD mit Pulmonalstenose (PS)
	c großer VSD mit PS
Typ II	d-Transpositionsstellung der großen Arterien
	a VSD mit PA
	b VSD mit PS
	c VSD ohne PS
Typ III	abnormale Stellung der großen Gefäße außer d-Transpositionsstellung

Tab. 3.1: Einteilung der TA nach Edwards und Burchell

Die Quantität der Lungenperfusion in Form einer verminderten oder gesteigerten Durchblutung bestimmt dabei die Symptomatik und anschließende Therapie. Bei einer Normalstellung der großen Gefäße besteht oft eine Verminderung der Perfusion mit Hypoxie und Zyanose. Bei einer Überflutung der Lunge zeigen sich häufig eine Herzinsuffizienz und eine pulmonale Hypertonie.

Am häufigsten, in bis zu 50 % der Fälle, tritt Typ I b auf (Haas und Kleideiter 2008). Bei diesem Typ ist der linke Ventrikel mit seiner Pumpleistung sowohl für die Durchblutung des Systemkreislaufes als auch der Lunge verantwortlich und in Folge der Überlastung dilatiert. Meist ist nur eine palliative Versorgung möglich (Jacobs und Mayer 2000; Rao und Alapati 2012; Patel et al. 1978).

3.1.4 Double-Inlet-Left-Ventricle

Als atrioventrikuläre Fehlbildung ist der Double-Inlet-Left-Ventricle (DILV) dadurch gekennzeichnet, dass beide Atrien über zwei getrennte oder eine gemeinsame AV-Klappe in den linken Ventrikel münden. Die gleiche Anomalie kann in seltenen Fällen auch den rechten Ventrikel betreffen. Sehr selten kann die Hauptkammer keinem Ventrikel morphologisch zugeordnet werden oder es gibt tatsächlich nur einen Ventrikel. Diese Formen entsprechen der Einteilung nach den Kriterien von VAN PRAAGH UND ANDERSON (Van Praagh et al. 1964; Anderson et al. 1983).

Der jeweils kleinere Ventrikel ist meist nur rudimentär angelegt und über ein Foramen bulboventriculare, welches einem VSD im weitesten Sinne entspricht, mit dem größeren Ventrikel verbunden. Die Pulmonalarterie und die Aorta entspringen dann meist regelrecht aus unterschiedlichen Ventrikeln. Die Hauptvariante des DILV hat dabei eine L-Transpositionsstellung der großen Gefäße, sodass die Aorta dem rudimentären rechten Ventrikel und die Pulmonalarterie dem linken Ventrikel entspringt. Sehr selten gehen beide Gefäße von der Hauptkammer ab. Die Hämodynamik wird außerdem maßgeblich von weiteren assoziierten Fehlbildungen beeinflusst. Durch eine zusätzliche PS bzw. eine PA ist die Lungendurchblutung abhängig von einem offen PDA oder einem künstlichen Shunt (Haas und Kleideiter 2008; Gidvani et al. 2011).

3.2 Biventrikuläre Herzfehler

Ein Herz bei dem morphologisch zwei Ventrikel zu erkennen und voneinander abzugrenzen sind, wird als biventrikuläres Herz bezeichnet. In der Regel sind beide Ventrikel funktionsfähig und lassen sich auch anhand dessen unterscheiden. Es kann jedoch aufgrund verschiedenster Herzfehler oder genetischen Defekten zur Hypoplasie eines Ventrikels kommen, die dann in der Regel auch mit einer Funktionseinschränkung einhergeht und somit therapiebedürftig ist. Je nach Schweregrad des Herzfehlers kann dieser korrigiert werden.

Eine Korrektur entspricht in diesem Falle der Wiederherstellung der Funktionalität des betroffenen Ventrikels im Sinne einer linken bzw. rechten Pumpkammer.

3.2.1 Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt

Dieser Herzfehler wurde im Laufe der Geschichte verschiedenen Kategorien von Krankheitsbildern zugeordnet, wie zum Beispiel der Fallotschen Tetralogie. Er zeichnet sich durch eine defizitäre Entwicklung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes aus, bei der die Pulmonalklappe gar nicht oder nur hypoplastisch angelegt ist oder aber durch eine Membran verschlossen wird. Dadurch ist der Blutfluss zur Lunge nicht gewährleistet und erfolgt postnatal nur über einen PDA oder MAPCAs. Zusätzlich besteht ein großer VSD über dem die Aorta reitet. Der rechte Ventrikel ist im Vergleich zur PA ohne VSD jedoch meist normal groß.

Entscheidend für die Hämodynamik und den therapeutischen Erfolg ist die Ausprägung der Pulmonalarterien. Nach diesem Kriterium lässt sich der Herzfehler in vier Gruppen einteilen. Diese Gruppen umfassen ein Fehlbildungsspektrum von normal entwickelten Lungengefäßen bis hin zum kompletten Fehlen von zentralen Lungengefäßen.

Initial muss der PDA ebenfalls medikamentös offengehalten werden, bis weitere therapeutische Schritte eingeleitet werden können. Operativ erfolgt dann die Anlage eines aortopulmonalen Shunts (Haas und Kleideiter 2008; Universitätsklinikum Bonn 2016). Die biventrikuläre Korrektur erfolgt nach drei bis fünf Monaten.

3.2.2 Double-Outlet-Right-Ventricle

Der Double-Outlet-Right-Ventricle (DORV) gehört zu den ventrikuloarteriellen Verbindungen bei denen beide großen Gefäße vollständig oder teilweise aus dem rechten Ventrikel entspringen (Walters et al. 2000). Fast immer liegt zusätzlich ein VSD vor. Dieser stellt in der Konstellation den einzigen Auslass aus dem linken Ventrikel dar und bestimmt in seiner Ausprägung und Lage die Hämodynamik. Das Blut gelangt dann aus dem rechten Ventrikel sowohl über die Pulmonalarterie in die Lunge als auch über die Aorta in den Systemkreislauf. Für die weitere Unterteilung dieses Herzfehlers ist außerdem das Vorhandensein oder Fehlen einer PS und die Stellung der großen Gefäße zueinander entscheidend. Charakteristisch ist weiterhin das Vorliegen eines bilateralen Konus, der

normalerweise nur unterhalb der Pulmonalklappe zu finden ist, nicht aber unter der Aortenklappe. Zusätzliche Fehlbildungen sind möglich, unter anderem eine PA, wodurch eine palliative Versorgung nötig wird, da die Lungenperfusion in diesem Falle nur über einen PDA sichergestellt ist. Wann immer möglich wird therapeutisch eine Primärkorrektur angestrebt (Haas und Kleideiter 2008).

3.2.3 Fallot-Tetralogie

Die Fallot-Tetralogie ist ein Herzfehler bei dem unterschiedliche Fehlbildungen gemeinsam vorliegen: Ein großer VSD, eine über diesem VSD reitende Aorta, eine Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes und eine damit verbundene rechtsventrikuläre Hypertrophie. Diese Kombination entsteht durch eine fehlende Verbindung zwischen dem infundibulären und muskulären Septum in der embryonalen Entwicklung. Man unterscheidet, abhängig vom Grad der Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes und damit verbundenen Lungenperfusion, in eine azyanotische und zyanotische Form. Das Therapieziel ist die primäre Korrektur zwischen dem dritten und sechsten Lebensmonat.

3.3 Therapie

3.3.1 Die shuntabhängige Lungenperfusion

Unmittelbar nach der Geburt ist das Hauptproblem des univentrikulären Herzens eine Minderperfusion, die sich entweder zulasten des System- oder des Pulmonalkreislaufes auswirkt. Die System- oder Pulmonalperfusion ist dabei in den meisten Fällen abhängig vom PDA.

Ein Verschluss des PDA, der physiologisch in den ersten Tagen nach Geburt stattfindet, würde zu einer lebensbedrohlichen Situation führen (Aumüller et al. 2007). Deshalb muss der PDA medikamentös oder interventionell offen gehalten werden, bis eine korrektive oder palliative Operation erfolgen kann. Dieses erfolgt über eine dauerhafte Prostaglandininfusion oder einen Ductus-Stent. Die Medikation mit Prostaglandin stellt dabei einen überbrückenden Therapie-schritt dar (Haas und Kleideiter 2008; Honjo und Caldarone 2010).

Die per Herzkatheter durchgeführte Implantation eines Ductus-Stents, gegebenenfalls in Kombination mit einem Pulmonalarterienbanding, dem sogenannten Hybrid-Verfahren, stellt dabei eine minimalinvasive Alternative zu den operativen Verfahren dar.

Im Vergleich dazu wird beim operativen Vorgehen ein Shunt, also eine Kurzschlussverbindung zwischen dem Lungen- und Systemkreislauf, eingesetzt. Am häufigsten werden im DHM zwei Techniken verwendet: der modifizierte Blalock-Taussing-Shunt (mBTS) und der Sano-Shunt. Eine weitere Option ist der aortopulmonale Shunt (AP-Shunt) (Hager et al. 2011).

3.3.2 Die operative Therapie der univentrikulären Herzfehler

Die operative Therapie der univentrikulären Herzfehler hat die Trennung des System- und Pulmonalkreislaufes zum Ziel. Dies geschieht im Rahmen des

Fontan-Prinzips, eines dreistufigen, operativen Verfahrens. Im ersten Schritt wird durch die Implantation eines Shunts sichergestellt, dass sowohl die Lunge als der Systemkreislauf ausreichend perfundiert werden (Hager et al. 2011). Durch die weiteren Operationen wird die Trennung der zwei Kreisläufe komplettiert.

3.3.2.1 Die modifizierte Norwood-Operation

Die Norwood-Operation wurde zur operativen Versorgung des hypoplastischen Linksherzens entwickelt. Sie erfolgt meist bereits in der ersten Lebenswoche. Dabei werden unterschiedliche Ziele verfolgt. Zum einen soll die Lungenüberflutung gestoppt und die Lungendurchblutung auf ein normales Herz-Zeit-Volumen gedrosselt werden. Um das zu erreichen, muss ein aortopulmonaler oder ein rechtventrikulär-pulmonalarterieller Shunt (RVPAS) implantiert werden. Der Shunt gewährleistet dabei die Durchblutung der Lunge und ersetzt die Pulmonalarterie. Diese wird in Kombination mit einem Patch dazu genutzt den Aortenbogen zu erweitern, eine Aortenisthmusstenose zu beseitigen und eine Neo-Aorta zu formen. Dadurch wird die Sytemperfusion sichergestellt.

Außerdem wird in dieser Operation das Vorhofseptum reseziert, um den stenosefreien Abfluss des Blutes aus der Lunge zu gewährleisten (Haas und Kleideiter 2008; Hager et al. 2011).

3.3.2.2 Shuntanlage bei hypoplastischem rechten Ventrikel

Als erster Therapieschritt der TA und PA mit intaktem Ventrikelseptum wird ebenfalls ein aortopulmonaler Shunt zur Sicherstellung der Lungenperfusion eingesetzt. Zusätzlich erfolgt in wenigen Fällen bei der PA mit intaktem Ventrikelseptum in dieser ersten Operation gegebenenfalls eine Kommissurotomie an der entsprechenden Herzklappe sowie eine Erweiterung des Ausflusstraktes (Haas und Kleideiter 2008).

3.3.2.3 Die partielle cavopulmonale Anastomose

Den zweiten Schritt des Umbaus der Kreislaufverhältnisse nach dem Fontan-Prinzip stellt die partielle cavopulmonale Anastomose (PCPC) dar, die meist im Zeitraum vom dritten bis sechsten Lebensmonat durchgeführt wird. Bei dieser Operation wird eine direkte Verbindung zwischen der Vena cava superior und der rechten Pulmonalarterie hergestellt. Synonyme Begriffe sind bidirektionale obere cavopulmonale Anastomose (BDCPA) oder bidirektionale Glenn-Anastomose.

Die Blutzirkulation wird durch diese Operation so modifiziert, dass das venöse Blut der oberen Körperhälfte passiv, also ohne die Pumpleistung eines Ventrikels, in die Lunge fließt (Haas und Kleideiter 2008; Schumacher et al. 2008).

Der zuvor eingesetzte Shunt wird zeitgleich wieder entfernt. Nach vollendeter Operation sind die zuvor parallel geschalteten Lungen- und Körperkreisläufe nun teilweise getrennt. Dadurch wird eine frühe Volumenentlastung für den Ventrikel erzielt.

3.3.2.4 Die totale cavopulmonale Anastomose

Der dritte und letzte Schritt erfolgt in Form der totalen cavopulmonalen Anastomose (TCPC) ab dem zweiten, meist bis zum vierten Lebensjahr. Über einen intra- oder extrakardialen Tunnel wird nun auch die Vena cava inferior mit der Pulmonalarterie konnektiert (Kostelka 1997).

Sowohl bei der intra- als auch der extrakardialen Anlage wird gegebenenfalls ein kleines Fenster zum rechten Atrium hergestellt, damit ein Ablauf bei erhöhtem Venendruck gegeben ist. Diese Art „Überlaufventil“ stellt die letzte Verbindung zwischen dem Pulmonal- und Systemkreislauf dar, die im Verlauf gegebenenfalls per Herzkatheterintervention verschlossen werden kann. Dadurch wird eine komplette Kreislaufftrennung erzielt (Haas und Kleideiter 2008; Schumacher et al. 2008).

3.3.3 Die operative Therapie der biventrikulären Herzfehler

Therapieziel bei biventrikulären Herzfehlern ist in der Regel eine Korrektur. Beim DORV erfolgt in diesem Fall der Verschluss des VSD und gegebenenfalls die Rekonstruktion des Ausflusstraktes oder die Implantation eines klappentragenden Conduits. Die Fallot-Tetralogie wird in den meisten Fällen ebenfalls durch den Verschluss des VSD und der damit einhergehenden Zuordnung der Aorta zum linken Ventrikel durchgeführt. Zusätzlich wird falls erforderlich die infundibuläre Stenose reseziert und die Pulmonalstenose mit Hilfe eines Patches erweitert.

Die Korrekturoperationen werden meist erst im Alter von drei bis sechs Monaten durchgeführt. Um bis zu diesem Zeitpunkt eine ausreichende Lungenperfusion zu gewährleisten und die Entwicklung von ausreichend großen Lungengefäßen zu fördern, wird bereits in den ersten Lebenswochen bei einigen Patienten ein aortopulmonaler Shunt implantiert.

3.3.4 Die Shunt-Typen

Um die Perfusion der Lunge über einen Shunt sicherzustellen, gibt es verschiedene Modelle. Die Unterschiede dieser Shunts sollen im Folgenden erklärt werden.

3.3.4.1 Der modifizierter Blalock-Taussing-Shunt

Der modifizierte Blalock-Taussing-Shunt (mBTS) wird im Rahmen der Norwood-I-Operation implantiert, um die Lungenperfusion sicherzustellen. Der Blalock-Taussing-Shunt (BTS), in seiner ursprünglichen Form, stellte eine direkte End-zu-Seit-Anastomose zwischen der Arteria (A.) subclavia und der ipsilateralen A. pulmonalis dar. Bei der modifizierten Version wird ein Röhrchen aus Polytetrafluorethylen (PTFE) genutzt um diese beiden Arterien zu verbinden. Der Durchmesser des Shunts beträgt in der Regel bei Säuglingen zwischen 3,5 mm und maximal 4,0 mm.

Ein potenzieller Vorteil dieser Anastomosierung gegenüber einem zentralen AP-Shunt ist die Dämpfung der pulsatilen, aortalen Welle des Truncus brachiocephalicus, welche zu einem geringeren distolischen Abfluss führt und dadurch

die Blutzirkulation in Systole und Diastole gleichmäßiger macht (Reemtsen et al. 2007; Haas und Kleideiter 2008; Ziemer und Haverich 2010).

3.3.4.2 Der Sano-Shunt

Als Alternative zum mBTS kann der rechtsventrikulär-pulmonalarterielle Shunt (RVPAS), auch Sano-Shunt genannt, implantiert werden. Im Unterschied zum mBTS verbindet in diesem Fall ein Röhrchen aus PTFE das distale Ende der Pulmonalarterie mit dem rechten Ventrikel. Der Durchmesser dieses Shunts beträgt 4,0 mm bis 5,0 mm. Der Vorteil dieser Technik ist ein höherer diastolischer Systemdruck im Vergleich zum mBTS. Nachteilig ist allerdings die damit verbundene Notwendigkeit einer Ventrikulotomie (Reemtsen et al. 2007; Haas und Kleideiter 2008; Sano et al. 2003).

3.3.4.3 Der aortopulmonale Shunt

Der zentrale aortopulmonale Shunt (AP-Shunt) stellt eine Verbindung von der Aorta zur Pulmonalarterie dar. Die Anastomose wird entweder direkt als End-zu-Seit-Verbindung des abgesetzten Pulmonalisstamms zur Hinterseite der Aorta ascendens oder in Form eines Shuntröhrchens gesetzt. Dieser Shunt kommt vor allem bei Pulmonalstenosen oder -atresien mit hypoplastischen Pulmonalgefäßen zum Einsatz (Ugurlucan et al. 2009; Ziemer und Haverich 2010; Hager et al. 2011; Haas und Kleideiter 2008).

3.4 Das Interstage-Monitoring

Der Zeitraum zwischen der Entlassung nach der ersten Operation und der Aufnahme zur zweiten Operation im Rahmen der Herstellung einer Fontan-Zirkulation wird als Interstage-Zeitraum bezeichnet. In der Regel werden die Patienten nach erfolgreichem ersten Therapieschritt nach Hause entlassen.

Folgende Bedingungen mussten erfüllt sein, damit einer Entlassung zugestimmt werden konnte:

- selbstständige Atmung ohne Unterstützungsbedarf
- konstante Gewichtszunahme von mindestens 20 g in drei Tagen
- sicherer Umgang der Eltern mit medizinischen und pflegerischen Geräten und Hilfsmitteln
- kein zusätzlicher Sauerstoffbedarf.

Das Monitoring im Interstage-Zeitraum bezieht sich dann im Wesentlichen auf zwei verschiedene Parameter: die Sauerstoffsättigung und das Körpergewicht. Die Überwachung und Dokumentation dieser beiden Parameter wird durch die Eltern übernommen. Diese werden im Vorfeld genau in Bezug auf die Krankenbeobachtung und die dazu notwendigen Geräte und deren Nutzung geschult. Auch die exakte Dokumentation der Werte ist Bestandteil davon. Weiterhin werden die Eltern in Bezug auf das Erkennen von weiteren potenziellen „Red

Flags“, also Auffälligkeiten im Verhalten oder Aussehen der Kinder (siehe Abschnitt 3.4.3), geschult.

Als definierter Anfangs- und Endpunkt des Interstage-Zeitraums wurde die Entlassung aus dem Krankenhaus nach Hause und der durchgeführte zweite Therapieschritt in Form einer Korrektur- oder Palliativoperation bestimmt.

Das Hauptziel dieser Überwachungsmaßnahmen ist die frühzeitige Erkennung einer Shuntstenose. Damit soll der Shuntverschluss als schwerwiegendste Komplikation verhindert werden. Das Monitoring der Patienten dient des Weiteren auch zur Einschätzung des optimalen Zeitpunktes für die zweite Operation. Diese möchte man einerseits so spät wie möglich durchführen, um den Patienten und insbesondere den Pulmonalarterien möglichst viel Zeit zum Wachsen zu geben. Andererseits muss diese Operation erfolgen bevor die Versorgung durch den Shunt insuffizient wird.

3.4.1 Die Sauerstoffsättigung

Die Normwerte für die Sauerstoffsättigung liegen bei gesunden Patienten bei 93 % bis 100 % (Ziemer und Haverich 2010). Bei Patienten mit shuntabhängiger Lungenperfusion liegt die Sauerstoffsättigung aufgrund der veränderten Anatomie und Physiologie des Herzens deutlich unter den Normwerten.

Angestrebt wird nach Anlage eines Shunts eine Sättigung von 75 % bis 85 % bei Raumluft. Kontrolliert wird diese zweimal täglich mit einem Pulsoxymeter. Sinkt die Sättigung dauerhaft unter 75 %, wird ein Sättigungsabfall von mehr als 10 % registriert oder steigt sie plötzlich langanhaltend höher als 90 %, so muss dies als potenziell gefährliches Symptom angesehen werden. Höhere Werte können dabei Anzeichen einer Lungenüberflutung, niedrigere Werte Hinweis auf eine verminderte Lungenperfusion, zum Beispiel aufgrund einer Shunt-Stenose, sein (Haas et al. 2013). Deshalb ist die Sauerstoffsättigung auch eines der entscheidenden Kriterien zur Beurteilung von Risikosituationen in der Interstage-Zeit und verdeutlicht die Notwendigkeit eines engmaschigen Monitorings.

3.4.2 Das Körpergewicht

Das Körpergewicht der Kinder muss streng kontrolliert werden. Größere Schwankungen gelten als Warnhinweise. Es wurden folgende Grenzen als tolerabel eingestuft: der maximale Gewichtsverlust darf 30 g in 24 h nicht übersteigen und es muss mindestens eine Gewichtszunahme von 20 g in drei Tagen erfolgen. Eine Gewichtsabnahme beziehungsweise unzureichende Gewichtszunahme kann zum einen auf eine zunehmende Herzinsuffizienz hinweisen als auch ein Zeichen dafür sein, dass die Shuntgröße aufgrund des Wachstums unzureichend für die Körpergröße ist. Eine plötzliche verstärkte Gewichtszunahme kann andererseits ein Zeichen von Ödembildung sein, was wiederum ein Hinweis auf eine zunehmende Herzinsuffizienz sein kann. Zur Durchführung der Gewichtskontrolle wird den Eltern eine digitale Babywaage für Zuhause verschrieben.

3.4.3 Red Flags

Des Weiteren gelten die folgenden Veränderungen als Warnhinweise, bei deren Auftreten sofort das zuständige medizinische Versorgungszentrum kontaktiert werden sollte:

- Veränderungen im Verhalten bezüglich der Nahrungsaufnahme, z. B. verminderte Nahrungsaufnahme, Erbrechen oder Durchfall
- Verstärkte Atemarbeit
- Auffälliges Verhalten des Kindes allgemein, z. B. vermehrtes Schreien oder verstärkte Unruhe
- Nicht konkretisierbare Verunsicherung auf Seiten der Eltern, d. h. jegliches Gefühl, dass etwas „nicht stimmt“
- Infekt oder Fieber.

Aufgrund des geringen Alters der Patienten ist eine genaue Beobachtung und Überwachung notwendig, da sich die Symptome einer Shuntkomplikation oft nur unspezifisch äußern und die Kinder sich nicht mitteilen können.

Die Eltern werden während der kompletten Interstage-Periode von der behandelnden Klinik betreut und stehen im engen Kontakt mit dieser. Meist übernimmt ein erfahrener Kinderkardiologe diese Aufgabe, um im Bedarfsfall sofort eine erneute Aufnahme in eine nahe zum Heimatort gelegene Klinik oder das entsprechende kinderardiologische Zentrum zu veranlassen.

Jede Klinik hat hier leicht abweichende Standards etabliert. Üblich sind jedoch Kontakte zwei Mal pro Woche. Zusätzlich erfolgen in der Regel ambulante Kontrollen beim niedergelassenen Kinderkardiologen in mindestens vierzehntägigem Abstand (Strawn et al. 2015; Hansen et al. 2012; Knirsch et al. 2014).

4 Methodik

4.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende retrospektive, statistische Studie umfasst ein Patientenkollektiv von 59 Kindern. In die Betrachtung eingeschlossen wurden alle Patienten, die von März 2013 bis März 2016 im DHM der TECHNISCHEN UNIVERSITÄT MÜNCHEN (TUM) in der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler nach dem ersten Therapieschritt eine shuntabhängige Lungenperfusion hatten. Diese Patientengruppe umfasst ein breites Spektrum von angeborenen Herzfehlern, wobei ein Großteil der Patienten am hypoplastischen Linksherzsyndrom (HLHS) leidet.

Die Betrachtungen umfassen dabei den Therapiezeitraum von der ersten stationären Aufnahme, meist umgehend postnatal, und der Durchführung des zweiten Therapieschrittes. Zu diesem Zeitpunkt sind die Patienten ungefähr drei Monate alt. Genauere Aufmerksamkeit wird dabei der Zeitspanne zwischen den beiden Eingriffen bzw. der Entlassung nach der ersten Operation und der Aufnahme zur zweiten Operation geschenkt, der sogenannten Interstage-I-Phase. Als Endpunkte wurden die erfolgreiche Durchführung des zweiten Therapieschrittes oder der Tod eines Patienten definiert. Ausgeschlossen wurden alle Patienten die als Therapie keinen Shunt erhalten haben. Dazu zählen jene Patienten, die ausschließlich nach dem Hybrid-Verfahren versorgt wurden oder jene, die einzig einen PDA-Stent erhalten haben. Ebenso wurden alle Patienten ausgeschlossen, die bereits vor Eintritt in die Interstage-Phase verstorben sind, sowie alle Patienten, die zwischen den beiden Operationen nicht entlassen werden konnten.

4.2 Datenerhebung

Zum Vergleich der Krankheitsverläufe wurden verschiedene Parameter aus den Patientenakten zusammengetragen und ausgewertet. Dabei wurden im Speziellen Laborparameter, Medikation, Vitalzeichen, Therapieverfahren, Anatomie und Art des Herzfehlers, sowie die Ernährung und körperliche Entwicklung betrachtet. Dabei wurden zur Erfassung von zeitlichen Verläufen und Entlassungsdaten auch Arztbriefe von kooperierenden Kliniken hinzugezogen. Alle Daten wurden anonymisiert gesammelt.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der TUM geprüft und genehmigt.

4.3 Statistische Verfahren

Die verwendeten Daten wurden zunächst tabellarisch zusammengefasst und mit der Statistiksoftware IBM SPSS STATISTICS Version 22 analysiert. Ein Teil der Variablen wurden dichotomisiert und so in kategoriale Variablen überführt. Es wurde eine explorative Datenanalyse durchgeführt.

Je nach Skalenniveau, Vorliegen von Normalverteilung und Anzahl der zu vergleichenden Gruppen wurden dann mittels Kruskal-Wallis-, Chi-Quadrat-, t-Test oder Varianzanalyse (ANOVA) Hypothesentests zur Signifikanzbestimmung durchgeführt.

Als vorgegebenes Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ gewählt. Somit gilt, wenn sich für den errechneten Signifikanzwert $p > 0,05$ ergibt, dass die Alternativhypothese abzulehnen ist. Im Falle des Vergleichs verschiedener Gruppen wäre somit kein signifikanter Unterschied feststellbar. Dies kann durch einen zu geringen Effekt des untersuchten Merkmals ebenso wie durch eine mangelnde Stichprobengröße bedingt sein. Gilt jedoch $p < 0,05$ ist die Nullhypothese abzulehnen. Für den Gruppenvergleich bedeutet dies, dass man von einem signifikanten Unterschied ausgehen kann.

4.3.1 Kruskal-Wallis-Test

Der Kruskal-Wallis-Test ist ein Test für unabhängige Stichproben, die in Bezug auf eine ordinalskalierte Variable untersucht werden. Er unterscheidet sich vom Mann-Whitney-U-Test durch seine Anwendbarkeit auf drei oder mehr Gruppen. Er kann auch bei kleineren Stichproben berechnet werden. Als Vergleichswert wurde der Median gewählt.

Es lässt sich beim Kruskal-Wallis-Test jedoch nicht ableiten, welche der Gruppen sich signifikant unterscheiden. Es kann sein, dass dies nur für ein Paar im direkten Vergleich gilt, während es bei den übrigen Gruppen keinen signifikanten Unterschied gibt. Für diesen Fall müssen sogenannte Post-hoc-Tests durchgeführt werden.

4.3.2 Chi-Quadrat-Test

Der Chi-Quadrat-Test ist ein Hypothesentest, der die Varianz einer nominalskalierten Variable der Stichprobe mit der bekannten Varianz der zugehörigen Grundgesamtheit vergleicht.

4.3.3 t-Test

Der t-Test wird verwendet, um zu prüfen, ob sich zwei Stichproben signifikant voneinander unterscheiden. Es wird dabei der Mittelwert genutzt um eine Auswirkung einer dichotomen Variable auf die nominalskalierte Messvariable zu vergleichen. Der t-Test wird angewendet, wenn eine Normalverteilung anzunehmen ist.

4.3.4 Varianzanalyse

Die Varianzanalyse (ANOVA) wird genutzt um nominalskalierte, normalverteilte Messvariablen für drei oder mehr Gruppen bezüglich ihrer Mittelwerte zu vergleichen. Sie stellt dabei die Alternative zum t-Test bei mehr als zwei Gruppen dar.

5 Ergebnisse

5.1 Gesamtpatientenkollektiv

Zwischen März 2013 und März 2016 wurden 59 Kinder im DHM der TUM in der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler aufgenommen, die durch ihre Therapie eine shuntabhängige Lungenperfusion hatten und innerhalb der ersten 35 Lebenstage operiert und in das Interstage-Monitoring eingeschlossen wurden. Sie erfüllten damit alle Kriterien, um in die Studie aufgenommen zu werden.

Insgesamt stammen 87 % der Patienten aus Deutschland. Die übrigen 13 % wurden in Kroatien, Slowenien und Russland geboren.

5.2 Basisparameter der Studienkohorte

5.2.1 Geschlechterverteilung

Von den 59 Patienten waren 31 % ($n = 18$) weiblich und 69 % ($n = 41$) männlich. Die Auswertung mittels Chi-Quadrat-Test zeigt, dass es in der Studienkohorte eine mit $p = 0,003$ signifikante Häufung des männlichen Geschlechts gibt.

5.2.2 Systemventrikelstatus

Die Unterteilung der einzelnen Patientengruppen erfolgte anhand der die Pumpleistung bestimmenden Ventrikel-Anatomie. Entscheidend war dabei, ob das Herz bi- oder univentrikulär war. Lag ein univentrikuläres Herz vor, wurde wie in Kapitel 3.1 bereits erläutert nach dem anatomisch einzig vorhandenen beziehungsweise dem funktionell dominanten Ventrikel unterteilt.

Dadurch ergab sich folgende Dreiteilung: Rechter SV, linker SV und biventrikuläres Herz. Als SV wird dabei der Ventrikel bezeichnet, der das Blut in den Systemkreislauf pumpt (Haas et al. 2013; Hager et al. 2011).

Nach statistischer Auswertung waren die Gruppen wie folgt aufgeteilt: 61 % ($n = 36$) hatten einen rechten SV, 24 % ($n = 14$) hatten einen linken SV und 15 % ($n = 9$) waren biventrikulär. Die größte Gruppe hatte somit einen rechten SV. Das passt zur Verteilung der Krankheitsbilder in der Studie, bei der das HLH mit einem Anteil von 55 % den am häufigsten vorkommenden Herzfehler darstellte und das mit einem rechten SV einhergeht (siehe Abb. 5.1). Weitere Krankheitsbilder, an denen Studienpatienten litten, waren mit maximal 11 % vertreten (siehe Abb. 5.2).

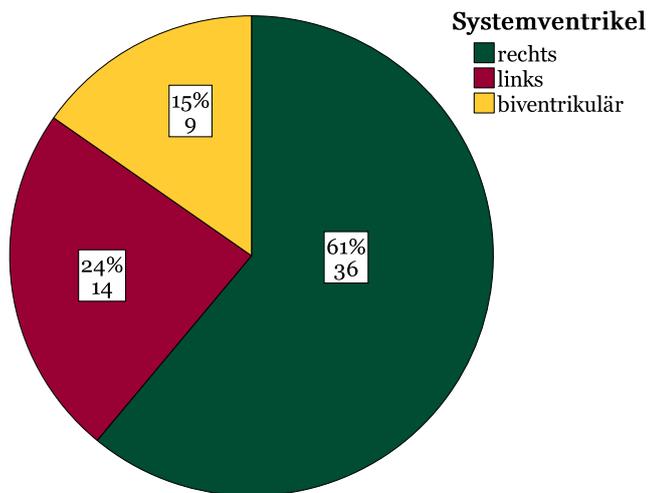


Abb. 5.1: Unterteilung der Patienten in drei Kategorien anhand der anatomischen Verhältnisse der Ventrikel

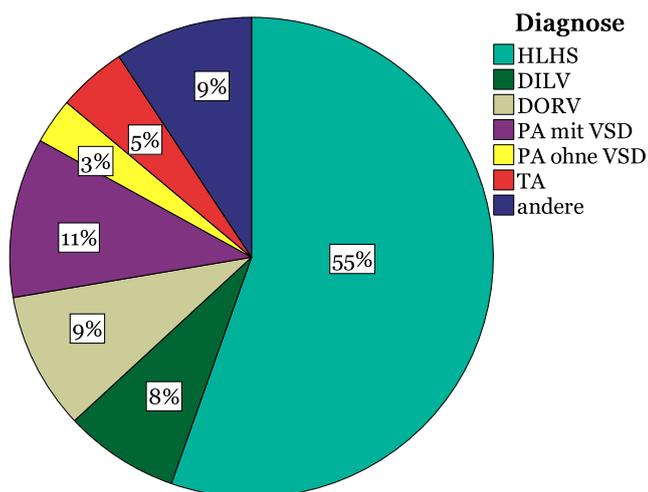


Abb. 5.2: Das HLHS macht mit 55 % die größte Gruppe unter den Diagnosen aus.

5.2.3 Sterblichkeit im Interstage-Zeitraum

Insgesamt haben 95 % ($n = 56$) der Patienten den Interstage-Zeitraum überlebt. Drei Patienten sind verstorben. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Todes betrug 50, 52 und 88 Tage. Diese Drei hatten alle einen rechten SV und litten am Krankheitsbild HLHS. Alle drei Patienten erhielten einen BTS der Größe 3,5 mm. Es ließ sich jedoch nicht nachweisen, dass ein Zusammenhang zwischen dem SV-Typ und dem Versterben der Patienten bestand ($p = 0,36$).

Zusätzlich zur beschriebenen Patientengruppe wurde zur Untersuchung der Mortalitätsrate ein Vergleich mit einer gesonderten Gruppe eines früheren Interstage-Zeitraums von ebenfalls drei Jahren durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt war das

Interstage-Monitoring noch nicht etabliert. Zwischen Januar 2010 und Dezember 2012 wurden im DHM der TUM in der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler 85 Kinder operiert, die durch ihre Therapie eine shuntabhängige Lungenperfusion hatten und innerhalb der ersten 35 Lebenstage operiert wurden. Davon konnten 65 Kinder in den Vergleich eingeschlossen werden.

Es verstarben aus der Vergleichsgruppe ohne Interstage-Monitoring aus den genannten drei Jahren fünf Kinder im Interstage-Zeitraum. In einem Vergleich der beiden Kohorten ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Mortalität feststellen ($p = 0,56$).

5.3 Die erste Operation – Shuntanlage

Im Zusammenhang mit der Shuntanlage wurden verschiedene Parameter erfasst und ausgewertet. Die tabellarische Übersicht Tab. 5.1 zeigt die Unterschiede bezüglich des SV-Status der Patienten.

5.3.1 Zeitpunkt der Shuntanlage

Die Patienten haben durchschnittlich im Alter von sieben Tagen (Median) eine Operation mit Shuntanlage erhalten. Aufgeteilt auf die SV-Gruppen variierte das Alter jeweils um 0,5 Tage. Die Patienten mit biventrikulärem Herzen wurden im Mittel im Alter von sieben Tagen (Median) operiert. Die Patienten mit linkem SV erhielten 7,5 Tage (Median) und die Patienten mit rechtem SV acht Tage (Median) nach Geburt ihren Shunt. Die Mediane der einzelnen Gruppen liegen dabei so nah beieinander, dass es zwischen ihnen keinen signifikanten Unterschied gibt ($p = 0,48$).

5.3.2 Shunttypen

Es wurden drei verschiedene Shunt-Typen verwendet, die im Abschnitt 3.3.4 „Therapie“ bereits vorgestellt wurden. Am häufigsten wurde dabei mit 85 % der BTS angelegt. In 10 % der Fälle wurde der Sano-Shunt implantiert und zu 5 % ein zentraler AP-Shunt verwendet.

In allen drei SV-Gruppen dominierte der BTS. Der Sano-Shunt wurde nur bei Patienten mit rechtem SV angelegt. Der zentrale AP-Shunt wurde einmal bei einem Patienten mit biventrikulärem Herzen und zweimal bei Patienten mit linkem SV eingesetzt.

5.3.3 Shuntgröße

Es lässt sich zeigen, dass ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,02$) zwischen der Shuntgröße und dem Körpergewicht der Patienten zum Zeitpunkt vor der anstehenden Operation besteht. Der Shunt ist umso größer je höher der Median des Körpergewichts der Patienten ist.

	Systemventrikel				<i>p</i>
	rechts	links	biventrikulär	(alle)	
Alter bei Shuntanlage [Tage (Median)]	8	7,5	7	7	0,48
Shunttyp [Anzahl]					
BTS	30	12	8	50	
Sano	6	0	0	6	
aortopulmonal	0	2	1	3	
Beatmungsstatus [Anzahl]					0,63
Spontanatmung unter Raumluft	23	11	7	41	
Spontanatmung mit Sauerstoffzufuhr	1	0	0	1	
assistierte Beatmung (Highflow/CPAP)	8	2	0	10	
kontrollierte Beatmung	4	1	2	7	
ECMO [Anzahl]	2	0	1	3	
Sekundärer Thoraxverschluss [%]	97	43	33	75	<0,001
Chylothorax [Anzahl]	4	0	0	4	0,25
Intensivstationsaufenthalt [Tage (Median)]	9	8	10,5	9	0,77
Postoperativer Beatmungszeitraum [Tage (Median)]	4	2	2	4	0,09

Tab. 5.1: In der Tabelle sind die Werte zusammengefasst, die im Zusammenhang mit der ersten Operation, der Shuntanlage, erfasst wurden. Dabei wurden die Werte für die jeweilige Systemventrikelgruppe und für das Gesamtkollektiv bestimmt.

5.3.4 Beatmungsstatus

Der Großteil der Patienten ($n = 41$) benötigte präoperativ keine respiratorische Hilfe und konnte spontan bei Raumluft atmen. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied bei unterschiedlichem Systemventrikelstatus ($p = 0,63$). In allen drei Gruppen waren die meisten Kinder spontan atmend. In jeder Gruppe fanden sich beatmete Patienten.

5.3.5 Extrakorporale Membranoxygenierung

Anteilig am gesamten Studienkollektiv ergab sich ein postoperativer Einsatz der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) in 5% der Fälle. Zwei Patienten mit rechtem SV und ein Patient mit biventrikulärem Herzen waren betroffen. Die Dauer der ECMO betrug in den einzelnen Fällen drei, vier und fünf Tage.

5.3.6 Sekundärer Thoraxverschluss

Insgesamt hatten drei Viertel der Patienten einen sekundären Thoraxverschluss. Die mittlere Zeitspanne (Median) für einen offenen Thorax lag bei zwei Tagen mit einem Minimum von einem Tag und einem Maximum von 22 Tagen.

Im Vergleich der SV-Typen hatten die Patienten mit rechtem SV mit 97 % einen deutlich höheren Anteil an sekundären Thoraxverschlüssen als die anderen beiden SV-Typen ($p < 0,001$). Bei den Patienten mit linkem SV bekamen weniger als 50 % und bei den biventrikulären SV-Typen sogar nur ein Drittel aller Patienten einen sekundären Thoraxverschluss (siehe Abb. 5.3).

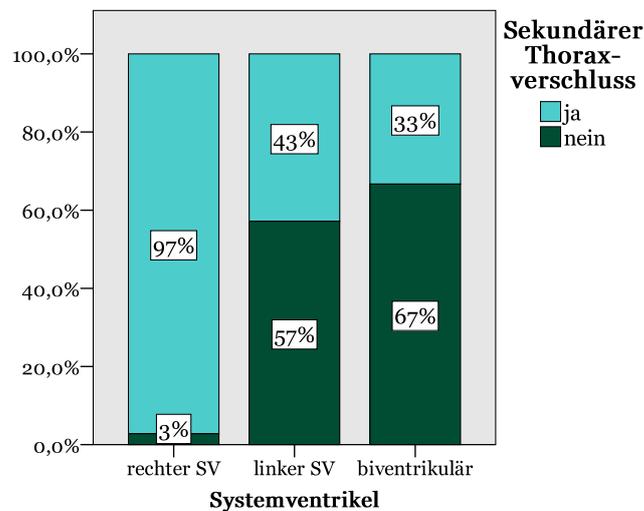


Abb. 5.3: Die Verteilung der Patienten mit einem sekundären Thoraxverschluss ist in diesem Balkendiagramm prozentual auf die jeweilige Systemventrikelgruppe bezogen. Deutlich erkennbar ist der viel größere Anteil an Patienten mit sekundärem Thoraxverschluss bei Patienten mit rechtem SV als bei den beiden anderen SV-Typen. Der Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen ist signifikant mit $p < 0,001$.

5.3.7 Chylothorax

In der Studienpopulation ist nur bei vier Patienten, die alle zur Gruppe der rechten Systemventrikel gehörten, ein Chylothorax aufgetreten. Eine statistische Signifikanz zeigt sich nicht ($p = 0,25$).

5.3.8 Intensivstationsaufenthalt

Nach der Shuntanlage verbrachten die Patienten mindestens vier Tage auf der Intensivstation. Die mittlere Aufenthaltsdauer (Median) variierte dabei zwischen den SV-Typen von acht (linker SV), über neun (rechter SV) bis hin zu 10,5 Tagen (biventrikuläre Herzen) und ist damit nicht signifikant verschieden ($p = 0,77$).

5.3.9 Postoperativer Beatmungszeitraum

Die Extubation nach Shuntanlage erfolgte im Median nach vier Tagen. Wenn man sich die einzelnen SV-Gruppen betrachtet, erkennt man einen leichten Unterschied zwischen den rechtsventrikulären Patienten, die singular betrachtet ebenfalls einen Median von vier Tagen haben und den links- und biventrikulären Patienten, die im Mittel bereits nach zwei Tagen extubiert wurden. Der Unterschied war mit $p = 0,09$ nicht signifikant.

5.3.10 Medikation bei Entlassung

Die Medikamente, die am häufigsten zum Zeitpunkt der Entlassung in den Interstage-Zeitraum verordnet wurden, waren ACE-Inhibitoren, Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmer sowie Diuretika.

	Systemventrikel			p
	rechts	links	biventrikulär	
ACE-Inhibitoren [Anzahl]	14	5	0	0,05
Captopril	12	4	0	0,10
Lisinopril	3	0	0	-
Gerinnungshemmer [Anzahl]	31	14	9	0,18
ASS	24	13	5	0,48
Cumarinderivate	7	1	4	0,18
Diuretika [Anzahl]	40	13	9	0,18
Furosemid	34	12	9	0,74
Spironolacton	29	11	7	0,54

Tab. 5.2: Übersicht über die am häufigsten verschriebenen Medikamente bei Beginn des Interstage-Zeitraums

5.3.10.1 Angiotensin-konvertierendes-Enzym-Inhibitor

Insgesamt haben 19 Patienten bis zur Entlassung in den Interstage-Zeitraum einen Angiotensin-konvertierendes-Enzym-Inhibitor (ACE-Inhibitor) verschrieben bekommen. Das entspricht 32% der Studienkohorte.

Im Vergleich aller drei Gruppen miteinander gibt es damit ein signifikanter Unterschied in der Medikation der SV-Typen mit ACE-Inhibitoren mit $p = 0,05$. Nach Anwendung der Post-hoc-Tests zeigt sich, dass der Unterschied zwischen dem linken und rechten SV-Typ dabei nicht signifikant ist ($p = 1,00$). Ein Vergleich zwischen dem linken SV und dem biventrikulären SV-Typ zeigt ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,44$). Ein signifikanter Unterschied zeigt sich jedoch beim Vergleich von rechtem SV und dem biventrikulären SV-Typ mit $p = 0,05$.

Bei 16 Patienten wurde CAPTOPRIL eingesetzt. Nur drei Patienten erhielten das Präparat LISINOPRIL. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, die

LISINOPRIL eingenommen haben, konnte keine statistische Auswertung der Dosierung dieses Medikamentes vorgenommen werden.

Über die Therapie mit CAPTOPRIL lässt sich vermerken, dass im Median 0,86 mg/kg/d verordnet wurden. Die minimale Dosis lag bei 0,31 mg/kg/d und die maximale bei 1,75 mg/kg/d. Im Vergleich zwischen den SV-Gruppen erhielten die Patienten mit rechtem SV nicht signifikant mehr mit einem Median von 0,86 mg/kg/d gegenüber 0,81 mg/kg/d bei einem linken SV.

5.3.10.2 Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmer

92% der Patienten erhielten eine blutverdünnende Medikation nach Anlage eines Shunts. Acetylsalicylsäure (ASS) wurde bei 73% aller Patienten verwendet. Cumarinderivate erhielten 20%. 7% haben keine blutverdünnende Medikation erhalten (siehe Abb. 5.4).

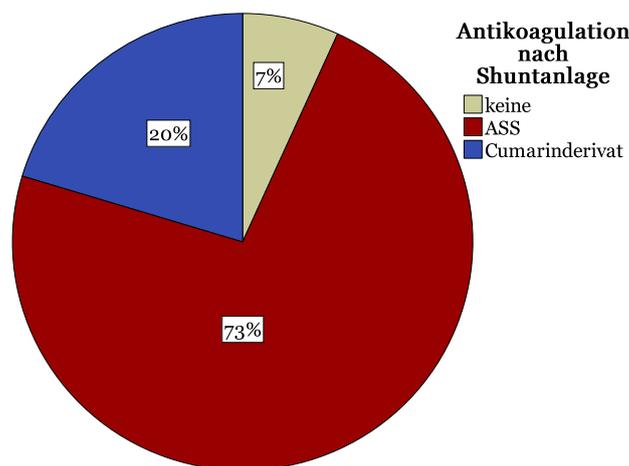


Abb. 5.4: Insgesamt haben 73% der Patienten nach Shuntanlage eine blutverdünnende Medikation mit ASS und 20% mit Cumarinderivaten erhalten.

Die Patienten, die keine blutverdünnende Medikation erhalten haben, kamen alle aus der Gruppe der Patienten mit rechtem SV und haben einen Sano-Shunt erhalten. Es ließ sich bezüglich des generellen Einsatzes von Antikoagulantien jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den SV-Gruppen feststellen ($p = 0,18$).

Die Therapie mit ASS erfolgte nach einem festen Verordnungsintervall und konnte gut zwischen den Patientengruppen verglichen werden. Insgesamt wurden durchschnittlich 4,4 mg/kg/d (Median) ASS in Tablettenform eingenommen. Der Median der Dosierung der einzelnen SV-Typen betrug 4,1 mg/kg/d für Patienten mit rechtem SV, 4,4 mg/kg/d für Patienten mit linkem SV und 4,8 mg/kg/d für Patienten mit biventrikulärem Herzen. Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Dosierung zwischen den SV-Gruppen ($p = 0,51$).

5.3.10.3 Diuretika

95 % aller Patienten haben Diuretika erhalten. Nur 5 % bekamen keine Diuretika. Alle Patienten mit biventrikulärem Herzen erhielten FUROSEMID ($n = 9$). Von den Patienten mit linkem und rechten SV erhielten nur jeweils zwei Patienten kein FUROSEMID. Der Unterschied bei der Anwendung von FUROSEMID zwischen den drei SV-Gruppen war dementsprechend auch nicht signifikant ($p = 0,37$).

Bemerkenswert ist, dass von den insgesamt vier Patienten, die kein FUROSEMID erhalten haben, drei überhaupt keine Therapie mit Diuretika bekommen haben. Das heißt, bis auf einen einzelnen Patienten entsprach die Diuretika-Therapie in allen Fällen der Medikation mit FUROSEMID. Die Dosis, die den Patienten verordnet wurde, unterschied sich nicht signifikant zwischen den SV-Gruppen ($p = 0,11$). Im Mittel erhielten die Patienten 2,53 mg/kg/d FUROSEMID.

SPIRONOLACTON erhielten von den Patienten, die mit einem Diuretikum behandelt wurden, 47 Kinder. Die mittlere Dosis betrug 2,06 mg/kg/d. Zwischen den SV-Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied in der verordneten Dosis ($p = 0,54$). Die minimale Dosis betrug 0,80 mg/kg/d und das Maximum lag bei 4,10 mg/kg/d.

5.4 Der Interstage-Zeitraum

5.4.1 Entlassung in den Interstage-Zeitraum

Die Entlassung aus dem Krankenhaus in den Interstage-Zeitraum erfolgte im Mittel 28 Tage (Median) nach der Anlage des Shunts. Der früheste Zeitpunkt zu dem ein Patient aus dem Krankenhaus entlassen wurde, lag 14 Tage nach der ersten Operation. Die längste Aufenthaltsdauer betrug 84 Tage. Daraus ergibt sich eine mittlere Verweildauer nach der ersten Operation von 28 Tagen (Median) im Krankenhaus.

Bezüglich der stationären Aufenthaltsdauer zwischen der Shuntanlage und der Entlassung gab es zwischen den drei SV-Gruppen mit $p = 0,046$ einen signifikanten Unterschied (siehe Abb. 5.5). Dabei konnten die Patienten mit einem rechten SV durchschnittlich später entlassen werden.

Da die Kinder meist im Alter von einer Woche operiert wurden, war ihr Alters bei Entlassung nach der Shuntanlage nur unwesentlich höher als ihre Aufenthaltsdauer im Krankenhaus. Im Durchschnitt waren die Patienten bei Entlassung 39 Tage alt (Median). Dabei gibt es einen signifikanten Unterschied bezüglich des Alters der Patienten mit rechtem und linkem SV ($p = 0,03$). Die Patienten mit linkem SV werden im Mittel schon im Alter von 33 Tagen (Median) entlassen. Die Patienten mit rechtem SV konnten erst im Alter von 44 Tagen (Median), über eine Woche später, nach Hause. Im Gesamtvergleich der beiden univentrikulären Patientengruppen zu der Patientengruppe mit biventrikulärem Herzen ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,13$). Das

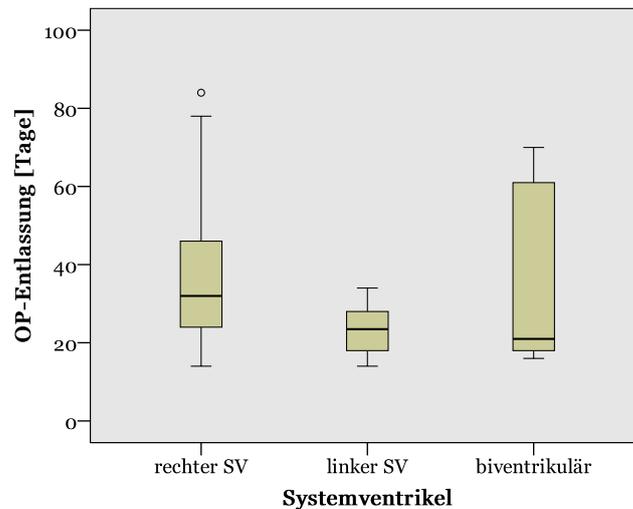


Abb. 5.5: Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen den drei SV-Gruppen bezüglich der stationären Aufenthaltsdauer ($p = 0,046$).

Durchschnittsalter bei Entlassung bei der Patientengruppe mit biventrikulärem Herzen lag mit 28 Tagen (Median) dennoch niedriger als bei den anderen Patienten.

5.4.2 Vitalzeichen und Blutwerte

5.4.2.0.a Hämoglobin

Der Hämoglobinspiegel sinkt nach der Geburt rasch ab und variiert somit abhängig vom Alter stark in den ersten Lebensmonaten. Um eine korrekte Einschätzung des Hämoglobins (Hb) vornehmen zu können, muss man die Werte altersspezifisch betrachten bezüglich des Zeitpunktes an dem den Patienten Blut abgenommen wurde.

Anhand der folgenden Tabelle 5.3 ist ersichtlich, dass die Hb-Konzentration aller SV-Gruppen (Median) kurz nach der Geburt und am Ende des Interstage-Zeitraumes vom altersentsprechenden Durchschnitt abwich (Kulozik und Kunz 2012).

Zwischen den drei Patientengruppen gab es an keinem der drei Blutabnahmezeitpunkte signifikante Unterschiede in der Höhe der Hb-Konzentration ($p = 0,28$ vor Shuntanlage, $p = 0,20$ zu Beginn des Interstage-Zeitraumes, $p = 0,18$ zum Ende des Interstage-Zeitraumes).

5.4.2.0.b Sauerstoffsättigung

Vor der Shuntanlage betrug die mittlere Sauerstoffsättigung 93 % (Median). Das Minimum lag dabei bei einer Sättigung von 50 %, die maximale Sättigung betrug 100 %. Dabei gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen ($p = 0,77$).

Alter / Zeitpunkt der Blutwertbestimmung	Mittelwert gesunder Kinder [g/dl]	Mittelwert bei Patienten der Studie [g/dl]
1 Woche / vor Shuntanlage	19,3	16,3
1 Monat / Beginn Interstage	13,9	13,5
4 Monate / Ende Interstage	12,2	14,5

Tab. 5.3: Die Hb-Konzentration der Patienten war bei den drei Patientengruppen nicht signifikant verschieden. Im Vergleich zu den altersentsprechenden Werten von gesunden Kindern zeigten sich jedoch deutliche Abweichungen. Verglichen wurden dabei die Werte, die von der GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE erhoben wurden und die dem ungefähren Alter der Studienpatienten entsprachen (Kulozik und Kunz 2012). Vor allem direkt nach der Geburt hatten die Patienten der Studie eine wesentlich niedrigere Hb-Konzentration als gesunde Kinder.

Nach der Shuntanlage lag die mittlere Sauerstoffsättigung bei Entlassung an der Obergrenze des gewünschten Bereichs mit 85 % (Median). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen ($p = 0,91$).

Mit 80 % lag die durchschnittliche Sauerstoffsättigung aller Patienten am Ende des Interstage-Zeitraums weiterhin im Zielbereich zwischen 75 % bis 85 %. Es gab erneut keinen signifikanten Unterschied zwischen den SV-Gruppen ($p = 0,29$).

5.4.2.1 N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP)

Der NT-proBNP-Wert wurde im Wertebereich von 5–35.000 ng/l bestimmt. Höhere Werte wurden nicht weiter differenziert.

Bei fünf Patienten wurden nach der Anlage des Shunts gar keine NT-proBNP-Werte bestimmt. Bei den restlichen Patienten lag der NT-proBNP-Wert nach der Shuntanlage und unmittelbar vor der Entlassung in den Interstage-Zeitraum im Durchschnitt bei 8.360 ng/l (Median). Es gab keinen Unterschied bezüglich der Höhe der Werte zwischen den SV-Gruppen ($p = 0,65$).

Bei der Wiederaufnahme zur zweiten Operation wurden die NT-proBNP-Werte von 49 Kindern bestimmt. Sie lagen im Mittel bereits deutlich niedriger als bei der Entlassung in den Interstage-Zeitraum mit 4.590 ng/l (Median).

Des Weiteren gibt es einen signifikanten Unterschied der Höhe der Werte zwischen den SV-Gruppen ($p = 0,04$). Die Patienten mit rechtem SV hatten deutlich höhere NT-proBNP-Werte (Median 5.170 ng/l). Im Vergleich dazu lag der Median von der Patientengruppe mit linkem SV mit 2.550 ng/l nur bei ungefähr der Hälfte. Die Patienten mit biventrikulärem Herzen hatten wiederum einen noch niedrigeren NT-proBNP-Wert von nur 819 ng/l (siehe Abb. 5.6).

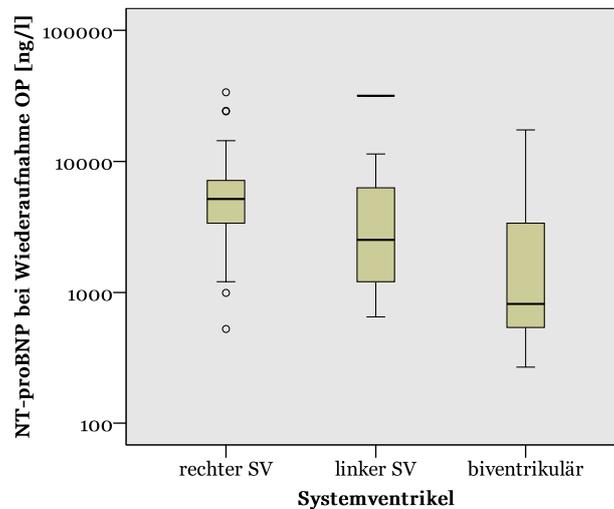


Abb. 5.6: Der Unterschied zwischen den NT-proBNP-Werten der drei SV-Gruppen war signifikant zum Zeitpunkt der Wiederaufnahme zur zweiten Operation ($p = 0,04$). Am höchsten waren die Werte bei Patienten mit rechtem SV.

5.4.3 Ernährung

5.4.3.1 Ernährung bei Beginn des Interstage-Zeitraums

Fast die Hälfte der Patienten wurde zum Zeitpunkt der Entlassung in den Interstage-Zeitraum überwiegend mit Muttermilch ernährt. Das heißt nicht, dass sie ausschließlich Muttermilch erhielten, aber dass die Muttermilch den Hauptbestandteil ihrer Ernährung ausmachte. Dasselbe gilt auch für die anderen Ernährungsformen. Die Patienten wurden der Gruppe zugeteilt, die den Hauptbestandteil ihrer Ernährung ausgemacht hat.

	Muttermilch	Säuglingsnahrung	Infantrini	Monogen
Beginn [%]	46	15	34	5
Ende [%]	30	36	30	4

Tab. 5.4: Diese Tabelle zeigt wie die Patienten zu Beginn und Ende des Interstage-Zeitraums überwiegend ernährt wurden und spiegelt die Umstellung innerhalb dieses Zeitraums auf eine andere Nahrungsform wider.

Ein weiteres Drittel der Patienten erhielt INFANTRINI. Dabei gab es zwischen den SV-Gruppen keinen Unterschied in der Häufigkeit der Nutzung von INFANTRINI als Hauptnahrungsbestandteil ($p = 0,47$).

Es hat sich kein signifikanter Zusammenhang mit dem Gewicht vor der Shuntanlage ($p = 0,59$), noch mit dem Gewicht bei Entlassung ($p = 0,09$) oder der Ernährung mit INFANTRINI gezeigt. Des Weiteren bestand ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen den SV-Gruppen und der Anwendung von INFANTRINI ($p = 0,08$).

Weitere 15 % aller Patienten erhielten handelsübliche Säuglingsnahrung, die verbleibenden 5 % MONOGEN. Indikation für diese spezielle Ernährungsform ist der Chylothorax (Overbeck 2012). Die Ernährung mit MONOGEN erfolgte meist nur für einen Zeitraum von sechs bis acht Wochen postoperativ und konnte danach gegebenenfalls durch eine der drei anderen Ernährungsformen ersetzt werden. Bei einigen Patienten entwickelte sich der Chylothorax auch erst im Verlauf, sodass eine entsprechende Ernährungsumstellung erst im Interstage-Zeitraum erfolgte.

Darüber hinaus haben 29 % aller Patienten Nahrungszusätze erhalten. Sieben Prozent der Patienten erhielten ein medium-chain triglyceride (MCT)-Öl, welches ebenfalls bei Auftreten eines Chylothoraxes verordnet wurde. 24 % erhielten den Zusatz FM 85, der laut Herstellerangaben ein vitamin- und mineralstoffreiches Nährstoffsupplement zur Anreicherung der Muttermilch darstellt. Außerdem erhielt jeweils ein Patient Maltodextrin, ein Kohlenhydratgemisch zur Anreicherung der Nahrung, und NESTARGEL, ein Bindemittel aus Johannisbrotkernmehl, zur Hauptnahrung dazu.

5.4.3.2 Ernährung zum Ende des Interstage-Zeitraums

Über den Interstage-Zeitraum hinweg wurde die Ernährung bei vielen Patienten geändert (siehe Tab. 5.4). Bei Wiederaufnahme wurde erneut der Ernährungsstatus erhoben und mit dem Status zu Beginn des Interstage-Zeitraums verglichen. Die meisten Patienten wurden zum Zeitpunkt der Wiederaufnahme mit Säuglingsnahrung ernährt. Der Anteil der Patienten, die mit Muttermilch versorgt wurden, sank von 46 % bei der Entlassung auf 30 % bei der Wiederaufnahme. Der Anteil der Patienten, die mit INFANTRINI versorgt wurden, blieb nahezu gleich bei 30 %.

5.4.4 Der Herzkatheter

Vor Durchführung der zweiten Operation erhielten fast alle Patienten eine Herzkatheteruntersuchung, um die aktuellen Gegebenheiten und Druckverhältnisse im Ventrikel neu beurteilen und den folgenden Eingriff besser planen zu können. Dabei wurden auch die AV-Klappen beurteilt und die Funktionalität des Shunts überprüft.

Im Schnitt lagen zwischen dem Herzkatheter und der zweiten Operation 15 Tage (Median). Der kürzeste Abstand betrug einen Tag, die maximale Zeitspanne 171 Tage. Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der mittleren Zeitspanne (Median) zwischen den einzelnen SV-Gruppen ($p = 0,12$).

Das Alter der Patienten betrug im Durchschnitt 98 Tage (Median), also circa drei Monate, bei Durchführung des Herzkatheters. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Patientengruppen mit univentrikulärem Herzen, also mit rechtem und linkem SV ($p = 0,58$). Allerdings war der Unterschied zur Patientengruppe mit biventrikulärem Herzen signifikant mit $p = 0,005$. Diese Patienten waren bei einem mittleren Alter von 156 Tagen (Median) deutlich älter als

die anderen Patienten (rechter SV: 89 Tage, linker SV: 108 Tage).

5.5 Ereignisse im Interstage-Zeitraum

Aufgrund von Komplikationen wurden 17 Patienten unserer Studienkohorte vorzeitig stationär aufgenommen. Davon hatten zehn Patienten einen linken SV, fünf einen rechten SV und zwei Patienten hatten ein biventrikuläres Herz.

Tabelle 5.5 veranschaulicht die Aufnahmegründe und daraufhin erfolgenden Diagnostik- und Therapiemaßnahmen. Insgesamt wurden fünf Patienten vorzeitig wieder aufgenommen und bis zur zweiten Operation stationär überwacht. Zwölf Patienten wurden temporär stationär überwacht und konnten dann erneut ins Interstage-Monitoring entlassen werden. Bei vier Patienten wurde die Herzkatheteruntersuchung vorgezogen. Ein Patient erhielt eine interventionelle Shunt Dilatation. Bei einem Patienten erfolgte die medikamentöse Einstellung mit SILDENAFIL.

5.6 Die zweite Operation – Abschluss des Interstage-Zeitraumes

Das durchschnittliche Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Durchführung der zweiten OP betrug 113 Tage (Median). Es gibt dabei einen signifikanten Unterschied zwischen den SV-Gruppen mit $p = 0,004$.

Die Patienten mit biventrikulärem Herzen sind mit einem Alter von 204 Tagen (Median) beim zweiten Therapieschritt bereits fast doppelt so alt wie die Patienten mit univentrikulärem Herzen. Die Patientengruppen mit rechtem und linkem SV hingegen unterscheiden sich kaum voneinander. Sie werden im Mittel im Alter von 103 und 110 Tagen operiert.

Dementsprechend signifikant unterschiedlich ist auch die Länge des Interstage-Zeitraums zwischen den Patientengruppen mit $p = 0,001$. Patienten mit rechtem SV blieben im Durchschnitt 71 Tage (Median) im Interstage. Patienten mit linkem SV verbrachten im Durchschnitt 78 Tage (Median) des Interstage-Zeitraumes größtenteils in häuslicher Umgebung. Die Patienten mit biventrikulärem Herzen hatten die längste Interstage-Zeitspanne mit durchschnittlich 179 Tagen (Median) (siehe Abb. 5.7).

#	Ventrikeltyp	Komplikation	Diagnostik/Therapie
1	rechter SV	O ₂ -Sättigungsabfall	vorzeitige Aufnahme
2	rechter SV	Verschlechterung des Allgemeinzustands	vorzeitige Aufnahme, vorgezogene Operation (OP)
3	rechter SV	Verschlechterung des Allgemeinzustands	temporäre Aufnahme
4	rechter SV	O ₂ -Sättigungsabfall	temporäre Aufnahme, vorgezogener Herzkatheter
5	rechter SV	O ₂ -Sättigungsabfall, Wundinfektion	temporäre Aufnahme
6	linker SV	O ₂ -Sättigungsabfall	vorzeitige Aufnahme
7	linker SV	O ₂ -Sättigungsabfall	vorzeitige Aufnahme
8	linker SV	Husten und Erbrechen	vorzeitige Aufnahme, vorgezogener Herzkatheter
9	linker SV	Fieber, Anstieg der Infektparameter	temporäre Aufnahme
10	linker SV	O ₂ -Sättigungsabfall	temporäre Aufnahme
11	linker SV	O ₂ -Sättigungsabfall nach Impfung	temporäre Aufnahme
12	linker SV	O ₂ -Sättigungsabfall nach Impfung	temporäre Aufnahme
13	linker SV	O ₂ -Sättigungsabfall	temporäre Aufnahme
14	linker SV	O ₂ -Sättigungsabfall	temporäre Aufnahme, vorgezogener Herzkatheter, interventionelle Shunt dilatation
15	linker SV	O ₂ -Sättigungsabfall, Gewichtsstagnation	temporäre Aufnahme
16	biventrikulär	O ₂ -Sättigungsabfall, Probleme mit Antikoagulation	temporäre Aufnahme
17	biventrikulär	O ₂ -Sättigungsabfall	temporäre Aufnahme

Tab. 5.5: Diese Tabelle gibt eine Übersicht über die häufigsten Komplikationen im Interstage-Zeitraum. Die vorzeitige oder temporäre stationäre Aufnahme von Patienten während des Interstage-Zeitraums erfolgte aufgrund unterschiedlicher Gründe. Häufigster Grund war ein Abfall der Sauerstoffsättigung.

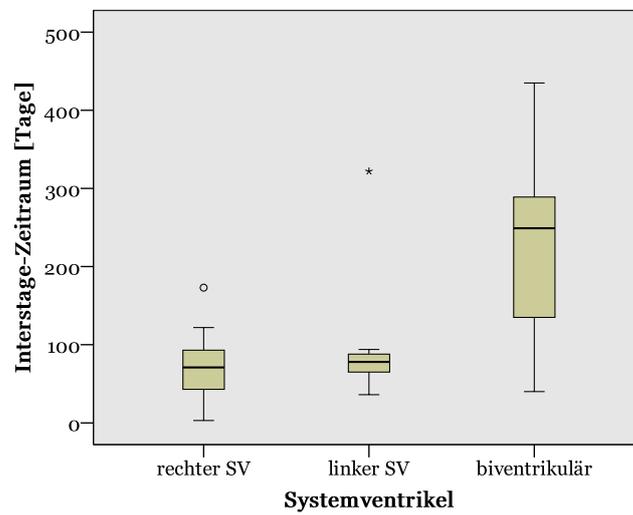


Abb. 5.7: Die Länge des Interstage-Zeitraumes ist signifikant verschieden zwischen den drei SV-Gruppen ($p = 0,001$).

6 Diskussion

Das Interstage-Monitoring ist seit über zehn Jahren ein Instrument zur Kontrolle und Prävention der Mortalität im Zeitraum zwischen der ersten und zweiten Operation im Rahmen einer Palliation nach dem Fontan-Prinzip (Ohye et al. 2012; Rudd et al. 2014; Siffel et al. 2015).

Die dauerhafte Überwachung der Patienten auch im häuslichen Umfeld hat die Reduktion der Mortalität und die bessere Prädiktion lebensbedrohlicher Komplikationen zum Ziel und wurde stetig versucht zu verbessern. Durch eine ausführliche Analyse der Patienten des DHM, die in den ersten drei Jahren seit der Einführung des Interstage-Monitoring daran teilgenommen haben, wurde im Rahmen dieser Studie versucht besonders vulnerable Gruppen zu extrahieren und wenn möglich zusätzliche Parameter zu finden, die eine Verschlechterung des gesundheitlichen Zustandes vorzeitig aufzeigen können. Um eine Aussage über die Mortalität im Interstage-Zeitraum treffen zu können, wurde diesbezüglich der Vergleich mit den Patienten in den drei Jahren vor Einführung des Monitorings durchgeführt.

6.1 Die erste Operation – Beginn des Interstage-Zeitraumes

Der Interstage-Zeitraum wird von der stationären Entlassung nach der Shunt-Anlage und der Wiederaufnahme zur zweiten Operation im Krankenhaus begrenzt. Es wurden verschiedene Parameter untersucht, die bereits zu einem Zeitpunkt vor Beginn des Interstage-Zeitraumes erhoben wurden, um die Ausgangslage und eventuell auftretende Einflussfaktoren auf die Probleme im Interstage-Zeitraum zu detektieren.

Bei den meisten Patienten wurde der Herzfehler bereits pränatal diagnostiziert. Dadurch konnte die Therapie unmittelbar nach der Geburt begonnen werden und es erfolgte nach der Entbindung die direkte Verlegung aus der jeweiligen Geburtsklinik ins DHM.

Als erster Schritt der Therapie wurde die Shuntanlage ungefähr eine Woche nach Geburt durchgeführt. Es wurden dabei drei verschiedene Shunttypen verwendet. Bei drei Viertel der Patienten wurde ein mBTS angelegt. Entsprechend der Vorgehensweise, die Shuntgröße nach dem Körpergewicht auszuwählen, korrelierte die implantierte Shuntgröße signifikant mit dem Gewicht des Patienten.

Deutlich seltener als der mBTS wurde der Sano-Shunt verwendet. Als Alternative hat er den Vorteil, dass postoperativ ein höherer diastolischer Druck besteht. Allerdings ist zur Implantation auch eine Ventrikulotomie nötig, die

einen größeren Eingriff nötig macht und eine Ventrikelnarbe hinterlässt. Es konnte bis jetzt keine einheitliche Empfehlung zur Wahl des Shunttyps erteilt werden (Raja et al. 2010; Sano et al. 2003; Fischbach et al. 2013). Bei den Patienten dieser Studie wurde der Sano-Shunt bei Vorliegen einer Mitralklappenatresie oder Aortenklappenatresie eingesetzt.

Der AP-Shunt kam nur in drei Fällen zum Einsatz. Ein direkter Vergleich sowohl des Sano-Shunts als auch des AP-Shunts mit dem mBTS konnte aufgrund der ungleichen Verteilung und der geringen Patientenzahl nicht durchgeführt werden. Es ergab sich kein Hinweis auf eine Auswirkung auf die Komplikationsrate.

6.1.0.1 Präoperativer Beatmungsstatus

In der Woche vor der Shuntanlage benötigten einige Patienten bereits eine Atemunterstützung. Das Ausmaß der Unterstützung wurde je nach Gesundheitszustand adaptiert. Sieben Patienten benötigten eine kontrollierte invasive Beatmung. In der Literatur wird der durchschnittliche Anteil an intubierten Patienten vor Shuntanlage für das HLH oder damit verwandte Krankheitsbilder mit einem singulären rechten Ventrikel mit 48 % angegeben (Pasquali et al. 2012).

Dass sich kein Unterschied zwischen den SV-Gruppen gezeigt hat, deutet darauf hin, dass der Systemventrikelstatus allein nicht unmittelbar einen Einfluss auf die Ventilation der Lunge hat. Es gibt in jeder Gruppe sowohl Patienten, die die mit dem Herzfehler einhergehende veränderte Lungendurchblutung gut kompensieren können und welche, die symptomatisch reagierten.

6.1.0.2 Postoperativer Verlauf

Nach der Shuntanlage verbrachten die Patienten mindestens vier Tage auf der Intensivstation. Die Zeitspanne, die die Patienten mit den unterschiedlichen Systemventrikeln auf der Intensivstation verbrachten, ist nicht signifikant verschieden ($p = 0,77$) und betrug insgesamt im Median für alle Gruppen 9 Tage. Die Dauer der Notwendigkeit einer Intensivbetreuung scheint also bei allen SV-Typen und damit implizierten Krankheitsbildern ähnlich groß zu sein. Das könnte daran liegen, dass mit der Shuntanlage jeweils ein sehr ähnlicher operativer Eingriff an den Patienten durchgeführt wurde und dessen Verlauf unabhängig von der eigentlichen Grunderkrankung die postoperative Phase determiniert. Das ist erstaunlich, da prinzipiell mit einem unkomplizierterem Therapieverlauf bei Patienten mit biventrikulärem Herzen zu rechnen wäre und die Zeit auf der Intensivstation erwartungsgemäß im Vergleich zu Patienten mit einem rechtem SV kürzer sein müsste.

In der Publikation von Pasquali et al über den SINGLE VENTRICLE RECONSTRUCTION TRIAL, einer großen multizentrischen Studie aus Nordamerika wird eine durchschnittliche Verweildauer auf der Intensivstation mit einem Median von 13 Tagen für Patienten mit rechtem SV angegeben und ist damit deutlich länger (Pasquali et al. 2012). Der SINGLE VENTRICLE RECONSTRUCTION

TRIAL ist eine randomisierte Studie mit einer Kohorte von 549 Patienten mit einem HLH, welche in 15 nordamerikanischen Zentren behandelt wurden. Es wurde die Mortalität zwischen den Patienten, die einen mBTS, mit den Patienten, die einen RVPAS implantiert bekommen haben, verglichen. Im Bezug auf diese große Studie lässt sich vermuten, dass die Wahrscheinlichkeit eines verlängerten Intensivstationsaufenthaltes bei der Gruppe mit einem rechten SV deutlich höher ist.

Während des Intensivstationsaufenthaltes waren die Patienten unmittelbar postoperativ alle Patienten noch beatmet. Die Extubation nach Shuntanlage erfolgte im Median nach vier Tagen. Wenn man die einzelnen SV-Gruppen betrachtet, erkennt man einen leichten Unterschied zwischen den rechtsventrikulären Patienten, die singular betrachtet ebenfalls einen Median von vier Tagen haben und den links- und biventrikulären Patienten, die im Median bereits nach zwei Tagen extubiert wurden. Der Unterschied zwischen den SV-Gruppen war mit einem $p = 0,09$ nicht signifikant.

Die Gruppe der rechtsventrikulären Patienten lässt sich erneut mit der Studienkohorte des SINGLE VENTRICLE RECONSTRUCTION TRIAL vergleichen, in der sie ebenfalls bezüglich ihrer Intubationszeit untersucht wurden. Dort betrug die Ventilationszeit im Median sieben Tage und war somit auch in diesem Fall länger als in in dieser Kohorte (Pasquali et al. 2012). Dies korreliert wahrscheinlich mit der damit verbundenen kurzen Intensivzeit. Warum es in der aktuell untersuchten Studienpopulation zu dieser schnelleren Erholung kam, darüber geben die vorliegenden Daten keinen Aufschluss.

Um den postoperativen Verlauf im Vergleich zwischen den drei SV-Gruppen beurteilen zu können, wurde untersucht, ob eine Gruppe zusätzliche therapeutische Maßnahmen beziehungsweise Unterstützung benötigte. Drei der Studienpatienten benötigten postoperativ eine ECMO. Zwei von diesen Patienten kamen aus der Gruppe mit einem rechten SV. Ein Patient hatte ein HLHS und die beiden anderen Patienten einen DORV, wobei bei einem dieser beiden Patienten der linke Ventrikel hypoplastisch war. Der andere Patient mit einem DORV litt zusätzlich noch einer Transposition der großen Arterien, einem Ventrikelseptumdefekt, sowie einer Pulmonalatresie.

Eine therapeutische Besonderheit bei Patienten nach einer Shuntanlage ist der initial offene Thorax und anschließende sekundäre Thoraxverschluss. Wenn möglich, wird die Thoraxwand direkt im Rahmen der Shuntanlage wieder verschlossen. Allerdings können bestimmte Faktoren, unter anderem ein postoperatives Ödem im Bereich des Operationsgebietes, dazu führen, dass der Thorax vorsorglich noch einige Tage offengelassen wird, um einer hämodynamische Kompromittierung, sowie einem damit verbundenen Abfall der Sauerstoffsättigung vorzubeugen (Ziemer und Haverich 2010; Dirks et al. 2013). Der Verschluss der Thoraxwand findet dann in der Regel wenige Tage nach der eigentlichen Operation auf der Intensivstation statt.

Insgesamt hatten drei Viertel der Patienten einen sekundären Thoraxverschluss und im Vergleich der SV-Typen hatten die Patienten mit rechtem SV einen deutlich höheren Anteil an sekundären Thoraxverschlüssen als die ande-

ren beiden SV-Typen. Es zeigt sich eine deutliche Signifikanz ($p < 0,001$), dass ein nicht zufällig bedingter Unterschied zwischen den Gruppen besteht. Der hohe Anteil an Patienten mit sekundärem Thoraxverschluss in der Gruppe mit rechtem SV könnte darauf hindeuten, dass es häufiger zu Komplikationen kommt als bei den anderen beiden Gruppen oder dass die Operationsdauer insgesamt deutlich länger war. Die Untersuchung der Ursachen für die verlängerte Zeit mit einem offenen Thorax sollte Inhalt einer weiterführenden Studie sein. Beim SINGLE VENTRICLE RECONSTRUCTION TRIAL lag der durchschnittliche Anteil des offenen Thoraxes nach der Norwood-I-Operation bei 78% (Pasquali et al. 2012). Der Wert ist vergleichbar mit dem Anteil in dieser Studienkohorte im Bezug auf alle SV-Gruppen.

Eine weitere postoperative Komplikation ist der Chylothorax. Dieser ist eine Sonderform des Pleuraergusses bei der sich Lymphflüssigkeit ansammelt. Ursächlich ist oftmals eine Verletzung oder anderweitig verursachte Abflussstörung des Ductus thoracicus (Haas und Kleideiter 2008). Nur bei vier Patienten der Studie, die alle zur Gruppe der rechten Systemventrikel gehörten, ist ein Chylothorax aufgetreten. Erneut fällt auf, dass nur Patienten mit einem rechten SV betroffen sind. Allerdings ist auch hier aufgrund des geringen Stichprobenumfangs kein statistisch signifikantes Ergebnis feststellbar.

Insgesamt lässt sich für den Zeitraum um die Shuntanlage und vor Eintritt in den Interstage-Zeitraum feststellen, dass die Patienten mit einem rechten SV im Vergleich häufiger Unterstützung benötigten. Es lässt sich jedoch nicht signifikant nachweisen, dass eine Gruppe wirklich gefährdeter ist Komplikationen zu haben. Ein plausibler Grund wäre die oft aufwändigere Operation bei Kindern mit einem rechten SV, da die Fehlbildung oftmals auch die Aorta betrifft. Es muss in diesem Falle nicht nur ein Shunt eingesetzt werden, sondern auch eine Rekonstruktion der Aorta beziehungsweise des Aortenbogens erfolgen. Wird nur ein Shunt implantiert, ist die Wahrscheinlichkeit von Komplikationen geringer.

6.1.1 Medikation

Ein weiterer Faktor, der einen Hinweis auf komplexere Krankheitsverläufe darstellen könnten, sind die Medikamente, mit denen die Patienten nach der ersten Operation entlassen werden. Insgesamt wurden dabei die Medikamente ausgewertet, die am häufigsten verschrieben wurden und den größten Einfluss auf das Herz-Kreislauf-System hatten.

6.1.1.1 ACE-Inhibitoren

Angiotensin-konvertierendes-Enzym-Inhibitoren (ACE-Inhibitoren), haben circa 32% der Patienten erhalten. Auffällig ist dabei, dass nur Patienten mit rechtem oder linkem SV diese Medikation erhalten haben. Keiner der Patienten mit biventrikulärem Herzen wurde mit einem ACE-Inhibitor therapiert. Damit lässt sich im Vergleich ein Unterschied zwischen den Patienten mit nur einem SV und einem biventrikulären Herzen zeigen ($p = 0,05$). Es ist anzunehmen,

dass die Patienten mit biventrikulärem Herzen eine bessere Pumpleistung des Herzens haben, da beide Ventrikel anatomisch angelegt sind und im Vergleich zu stark hypoplastischen oder atretischen Ventrikeln eine bessere Muskelarbeit verrichten können.

CAPTOPRIL und LISINOPRIL wurden in der Regel eingesetzt, um eine Senkung der Nachlast zu erreichen. Das entspricht der üblichen Therapie dieser Herzfehler (Roche et al. 2016; Buchhorn 2003; Hehir et al. 2008). Weitere Gründe für eine Verordnung waren eine ventrikuläre Dysfunktion als Zeichen einer Herz- sowie AV-Klappeninsuffizienz (Wilson et al. 2016).

6.1.1.2 Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulantien

Des Weiteren wurden Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulantien eingesetzt. Die dauerhafte blutverdünnende Medikation ist notwendig zur Prophylaxe der Bildung von Thromben und um einem Verschluss des Shunts vorzubeugen. Der Verschluss des Shunts stellt eine der gefährlichsten postoperativen Komplikationen und Todesursachen im Interstage-Zeitraum dar (Ugonabo et al. 2015; Hansen et al. 2012; Bartram et al. 1997).

Verwendet wurden als blutverdünnende Medikamente ASS, ein Cyclooxygenasehemmer, und Cumarinderivate, die als Vitamin-K-Antagonisten fungieren. Cumarinderivate modulieren direkt die Gerinnungskaskade. Die Patienten, die keine blutverdünnende Medikation erhalten haben, kamen alle aus der Gruppe der Patienten mit rechtem SV und haben einen Sano-Shunt erhalten. Es ließ sich bezüglich des generellen Einsatzes von Antikoagulantien jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den SV-Gruppen feststellen ($p = 0,18$).

Zum Einsatz von gerinnungshemmenden Medikamenten bei Patienten mit einem Shunt gibt es keine einheitlichen Empfehlungen (Rychik und Wernovsky 2002). Im DHM erhalten prinzipiell alle Patienten nach der Anlage eines mBTS oder eines AP-Shunts ASS. Patienten mit einem Sano-Shunt erhalten in der Regel keine Antikoagulation. Cumarinderivate kamen zum Einsatz, sobald es einen Anhalt dafür gab, dass ASS als Thrombozytenaggregationshemmer womöglich nicht ausreicht, zum Beispiel bei Auftreten eines Thrombus, einer Stuntstenose oder eines intra- oder postoperativen Shuntverschlusses.

Auch wenn man die fünf Patienten ohne gerinnungshemmende Medikation ausklammert, ergibt sich zwischen den SV-Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Wahl eines der beiden Antikoagulantien ($p = 0,11$). Es bestehen bezüglich der ASS- und Cumarinderivatenzuteilung zwischen den SV-Gruppen große Unterschiede. Bei den Patienten mit rechtem SV erhielten circa 2/3 der Patienten ASS und 1/3 ein Cumarinderivat. Bei den Patienten mit linkem SV bekamen über 90% ASS. Bei den Patienten mit biventrikulärem Herzen war die Verteilung jedoch fast ausgeglichen mit fünf Patienten, die ASS erhielten, und vier, die ein Cumarinderivat verordnet bekamen. Dadurch könnte man vermuten, dass sich bei größerem Stichprobenumfang ein signifikantes Ergebnis zeigt. Dies lässt den Rückschluss zu, dass im Vergleich zwischen der rechten und der linken SV-Gruppe mehr thrombosegefährdete Patienten in der Gruppe

mit rechtem SV befanden. Dies könnte erneut ein Hinweis darauf sein, dass diese Gruppe insgesamt gefährdeter ist.

6.1.1.3 Diuretika

Diuretika wurden bei den vorliegenden Krankheitsbildern bei fast allen Patienten benötigt, um das Herz vor einer zu großen Volumenbelastung zu schützen. Sie bewirken durch ihre ausschwemmende Wirkung eine Vorlastsenkung und schonen den Herzmuskel (Dirks et al. 2013; Haas und Kleideiter 2008). FUROSEMID, ein Schleifendiuretikum, und SPIRONOLACTON, ein Aldosteron-Antagonist, wurden überwiegend zur Therapie verwendet. Beide Medikamente gehören zur klassischen Therapie der Herzinsuffizienz (Haas und Kleideiter 2008).

Der Bedarf an Diuretika war unabhängig vom Herzfehler bei allen Patienten ähnlich hoch und fester Bestandteil der medikamentösen Therapie, die nach der Shuntanlage erfolgte. Fast alle Herzfehler, die in dieser Studienkohorte untersucht wurden, gingen mit einer eingeschränkten Pumpleistung und oft mit den Symptomen einer Herzinsuffizienz einher. Das Ziel der Verabreichung von Diuretika war dementsprechend eine Vorlastsenkung zu erreichen, um die Symptome zu mildern und das Herz zu entlasten.

6.2 Der Interstage-Zeitraum

Die Patienten wurden in der Regel mit der Anbindung an einen ambulanten Pflegedienst und einen niedergelassenen Kinderkardiologen zur Nachsorge in das häusliche Umfeld entlassen. Diese führen auch die ambulanten Kontrollen in regelmäßigen Intervallen von circa zwei Wochen durch. Außerdem bestand im Rahmen des Interstage-Monitorings ein regelmäßiger telefonischer Kontakt zum DHM.

Der früheste Zeitpunkt, zu dem ein Patient aus dem Krankenhaus entlassen wurde, war 14 Tage nach der ersten Operation. Die längste Aufenthaltsdauer betrug 84 Tage. Daraus ergibt sich eine mediane Verweildauer nach der ersten Operation von 28 Tagen im Krankenhaus.

Insgesamt zeigte sich auch hier erneut, dass die Patienten mit einem rechten SV im Durchschnitt erst später entlassen werden konnten als die anderen Patienten, was zu der Vermutung beiträgt, dass diese Patientengruppe insgesamt gefährdeter und anfälliger gegenüber Komplikationen ist. Auch Ghanayem et al kommen 2012 in ihrer Publikation über die Interstage-Mortalität nach Norwood-Prozedur zu dem Schluss, dass die Mortalität für Patienten mit einem HLH mit 12 % hoch ist und eine sehr vulnerable Gruppe darstellt (Ghanayem et al. 2012).

6.2.1 Vitalzeichen und Blutwerte

6.2.1.1 Sauerstoffsättigung und Hämoglobin

Die periphere arterielle Sauerstoffsättigung wird in der Regel in Form der Puls-oxymetrie, das heißt der perkutanen spektralphotometrischen Bestimmung der

Anteile des oxygenierten Hämoglobins (Hb) aus der Gesamtheit von oxgeniertem und desoxygenierten Hb, gemessen (Ziemer und Haverich 2010).

Angestrebt wird nach Anlage eines Shunts eine Sättigung von 75 % bis 85 %. Höhere Werte können Anzeichen einer Lungenüberflutung, niedrigere Werte Hinweis auf eine verminderte Lungenperfusion zum Beispiel aufgrund einer Shunt-Stenose sein (Haas et al. 2013). Deshalb ist die Sauerstoffsättigung auch eines der entscheidenden Kriterien zur Beurteilung von Risikosituationen in der Interstage-Zeit.

Im Patientenkollektiv waren diesbezüglich keine Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen zu eruieren. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die mittlere Sauerstoffsättigung nach der Shuntanlage an der Obergrenze des gewünschten Bereichs von 85 % lag und auch über den gesamten Interstage-Zeitraum im Durchschnitt im gewünschten Niveau gehalten werden konnte. Ausnahmen in Form von ungewöhnlichen Sättigungsabfällen gab es in dreizehn Fällen; diese wurden jedoch aufgrund der engen Überwachung zeitnah bemerkt und entsprechend darauf reagiert. Die Patienten wurden in zehn Fällen temporär stationär aufgenommen, in drei Fällen vorzeitig wieder aufgenommen und sind bis zur Operation stationär geblieben. Bei vier Patienten wurde zusätzlich die Herzkatheteruntersuchung vorgezogen. Ein Patient erhielt zusätzlich eine interventionelle Shundilatation.

Des Weiteren spiegelt die Sauerstoffsättigung indirekt auch den Hb-Gehalt im Blut wieder, da diese abhängig von dessen Höhe ist (Ghanayem et al. 2006) und muss im Zusammenhang mit diesem beurteilt werden, wenn es um das arterielle Sauerstoffangebot für den Körper geht (Ziemer und Haverich 2010). So muss zum Beispiel eine Anämie unter Berücksichtigung der Sauerstoffsättigung eingestuft und behandelt werden (Schmaltz et al. 2008). Beim Hb-Gehalt zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Patientengruppen und die Werte lagen sowohl zum Beginn als auch zum Ende des Interstage-Zeitraums im Normbereich, was gute Voraussetzungen für ein optimales Outcome darstellte. Allerdings lässt sich bezüglich des Mittelwertes des Hb-Gehalts von gesunden Kindern im Vergleich zu dem von den Patienten unserer Kohorte ungefähr im Alter von einer Woche feststellen, dass unsere Patienten deutlich anämischer waren. Eine Erklärung dafür könnten die direkte Hospitalisierung und die damit verbundenen häufigen Blutabnahmen sein.

6.2.1.2 N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP)

Das B-Typ natriuretische Peptid (BNP) oder auch Brain Natriuretic Peptide genannt, da es zuerst im Gehirn entdeckt wurde, spielt eine entscheidende Rolle in der Diagnostik und Verlaufskontrolle der Herzinsuffizienz und angeborener Herzfehler. Es ist ein Hormon, das als das Vorläuferpeptid proBNP von den Herzmuskelzellen gebildet und dann in das aktive BNP und inaktive NT-proBNP gespalten wird. Die Aktivierung von proBNP korreliert dabei invers mit der linksventrikulären Pumpfunktion und erfolgt als direkte Reaktion auf Überanstrengung des Herzens (Luchner et al. 2003). Das Hormon reguliert

unter anderem das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen, den Blutdruck und das Myozytenwachstum (Nir et al. 2009; Eerola et al. 2014).

Der Spiegel von natriuretischen Peptiden im Blut ist bei allen Neugeborenen nach der Geburt hoch und sinkt in den Wochen danach stark ab. Bei Patienten mit univentrikulärem Herzen ist der Spiegel von natriuretischen Peptiden direkt nach der Geburt höher als bei Kontrollgruppen, sinkt aber ebenfalls im Verlauf der voranschreitenden Therapie, meist innerhalb der ersten zwei bis vier Monate (Eerola et al. 2014; Nir et al. 2009).

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied der NT-proBNP-Werte zum Ende des Interstage-Zeitraums, bei der die Patienten mit einem rechten SV deutlich höhere Werte haben. Damit bestätigt sich erneut, dass die Patienten mit einem rechten SV am Ende des Interstage-Zeitraumes eine höhere kardiale Belastung haben als die beiden anderen Patientengruppen. Gerade da es zu Beginn des Interstage-Zeitraums keinen signifikanten Unterschied gab, kann man annehmen, dass die Patienten mit einem rechten SV kurz vor der zweiten Operation bereits eine schlechtere Pumpfunktion haben und sich schneller erschöpfen.

Man muss jedoch beachten, dass laut den Ergebnissen von Nir et al. der Spiegel von natriuretischen Peptiden nach der Geburt im Laufe der ersten Monate absinkt (Nir et al. 2009). Wenn man davon ausgeht, dass der Spiegel also immer weiter sinkt, je älter die Patienten werden, dann ließe sich erklären, dass die Patienten mit biventrikulärem Herzen niedrigere Werte aufweisen, da sie zum Zeitpunkt der zweiten Operation bereits älter sind als die Patienten der anderen SV-Gruppen (siehe Kapitel 5.6). Allerdings lässt sich dadurch nicht der große Unterschied zu den beiden univentrikulären SV-Gruppen erklären.

6.2.2 Größe, Gewicht und Ernährung

Das Körpergewicht und die Körpergröße spielen eine entscheidende Rolle bei der Therapie von angeborenen Herzfehlern. Die anatomischen Strukturen des Herzens sind bei Neugeborenen sehr klein und machen jeden operativen Eingriff außerordentlich schwierig. Die Größe des Herzens im Verhältnis zum Thorax und den chirurgischen Instrumenten ist ein limitierender Faktor der Möglichkeiten der heutigen Herzchirurgie. In Ausnahmefällen ist die Implantation eines Shunts direkt nach der Geburt gar nicht möglich.

Auch die Durchführung der zweiten Operation wird zum Teil vom Körpergewicht der Kinder abhängig gemacht. Gewünscht war früher ein Gewicht von mindestens sechs Kilogramm bei Aufnahme zur zweiten Operation oder das Erreichen eines Alters von circa sechs Monaten (Miller-Tate et al. 2013; Freedom et al. 1998). Allerdings wird dieses Vorgehen unter Berücksichtigung der hohen Interstage-Mortalität mittlerweile in immer weniger Herzzentren angestrebt, da sich gezeigt hat, dass die Gewichtszunahme ab einem Alter von vier Monaten stagniert (Ghanayem et al. 2006).

Die zweite Operation wird vergleichsweise früher, meist schon im Alter von drei bis vier Monaten, und auch bei geringerem Körpergewicht durchgeführt. Dabei wird berücksichtigt, dass gerade die zu geringe Gewichtszunahme von un-

ter 20 g in drei Tagen ein Warnhinweis für Shunt-Komplikationen im Interstage-Zeitraum ist (Feinstein et al. 2012). Es wird dementsprechend versucht den Interstage-Zeitraum so kurz wie möglich zu halten, jedoch das größtmögliche Wachstum beziehungsweise die größtmögliche Gewichtszunahme abzuwarten. Das Mindestalter zur Durchführung der zweiten Operation beträgt im DHM 90 Tage.

Da eben die Gewichtszunahme eine so entscheidende Rolle beim Interstage-Monitoring spielt und diese natürlich maßgeblich von der Nahrungsaufnahme beziehungsweise der Ernährung der Patienten abhängt, wurde sie in dieser Studie ebenfalls ausgewertet.

Die durchschnittliche Gewichtszunahme lag bei univentrikulärem Herzen, unabhängig vom SV, bei durchschnittlich 26 g/d. Damit wurde die Bedingung mindestens 20 g in drei Tagen an Gewicht zuzunehmen während des Interstage-Zeitraumes von den beiden univentrikulären Patientengruppen erfüllt. Ein signifikanter Unterschied von $p = 0,001$ zeigte sich allerdings im Vergleich zur Patientengruppe mit biventrikulärem Herzen. In dieser Gruppe nahmen die Kinder durchschnittlich nur 17,4 g/d zu. Damit erfüllten sie zwar ebenfalls fast die Bedingungen der Mindestzunahme an Gewicht im Interstage-Zeitraum, lagen allerdings deutlich hinter den anderen beiden SV-Gruppen.

Man könnte vermuten, dass dieser Unterschied durch den Einsatz von hochkalorischer Ernährung wie INFANTRINI zustande kommt, allerdings konnte nicht gezeigt werden, dass bezüglich des Einsatzes dieser Ernährung ein signifikanter Unterschied zwischen den SV-Gruppen besteht. Allerdings muss man auch berücksichtigen, dass die durchschnittliche Gewichtszunahme nur anhand der Differenz des Gewichts zu Anfang und Ende des Interstage-Zeitraums dividiert durch die Anzahl der Tage eben diesen Zeitraums berechnet wurde und die Anzahl der Tage stark differiert hat (siehe Abschnitt 5.6). Demzufolge kann die anfängliche Gewichtszunahme der Patienten mit biventrikulärem Herzen genauso hoch gewesen sein, wie bei den Patienten mit univentrikulärem Herzen und dann altersentsprechend abgenommen haben. Die physiologische Gewichtszunahme pro Tag verringert sich entsprechend mit zunehmendem Alter der Patienten.

Fast die Hälfte der Patienten wurde zum Zeitpunkt der Entlassung in den Interstage-Zeitraum hauptsächlich mit Muttermilch ernährt, was der allgemeinen Empfehlung zur Säuglingsernährung entspricht. Aus verschiedenen Gründen war bei den anderen Patienten das Stillen oder dauerhafte Abpumpen für die Mütter nicht möglich. Zum einen bestand oft eine ausgeprägte Trinkschwäche bei den Patienten, sodass eine orale Ernährung über eine Magensonde notwendig war. Hinzu kamen erschwerende äußere Umstände. Nicht immer konnten die Mütter dauerhaft im Krankenhaus vor Ort sein oder die Muttermilch reichte nicht aus um den Kalorienbedarf der Patienten zu decken. Dann wurde mit industriell hergestellter Säuglingsnahrung zugefüttert. Allerdings reichte für einige Patienten auch das nicht aus, um ihren Kalorienbedarf zu decken, sodass eine Nahrungsanreicherung erfolgte.

Ein Drittel der Patienten erhielt zur Deckung ihres erhöhten Kalorienbedarfs INFANTRINI, eine hochkalorische Trink- und Sondennahrung mit Prebiotika, geeignet für Säuglinge mit Gedeihstörungen, die eine suffizientere Gewichtszunahme ermöglichen soll. INFANTRINI weist eine höhere Energiedichte, einen höheren Proteingehalt und mehr Mikronährstoffe auf als vergleichbare Säuglingsnahrung (Clarke et al. 2007).

Es hat sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gewicht vor der Shuntanlage ($p = 0,59$), noch mit dem Gewicht bei Entlassung ($p = 0,09$) und der Ernährung mit INFANTRINI finden lassen, obwohl man hätte vermuten können, dass vor allem Patienten mit niedrigerem Gewicht die spezielle Ernährung erhalten.

Auch wenn die gewählte Signifikanzschwelle für den Zusammenhang des Gewichtes bei Entlassung und der Ernährung mit INFANTRINI von $\alpha = 0,05$ nicht erreicht wurde, zeigt sich, dass tendenziell die Patienten, die mit INFANTRINI ernährt wurden, ein höheres Gewicht aufwiesen als die Patienten, die nicht damit ernährt wurden. Dies steht im Widerspruch zu oben genannter These, es sei denn man geht davon aus, dass die Patienten mit einer INFANTRINI-Ernährung bereits deutlich davon profitiert haben und deshalb mehr wogen als Patienten ohne diese Ernährung.

Weitere 15 % aller Patienten erhielten handelsübliche Säuglingsnahrung und die verbleibenden 5 % MONOGEN. Als Indikation für die Ernährung mit MONOGEN gilt der Chylothorax.

Ein weiterer wichtiger Faktor, welcher die Gewichtszunahme beeinflussen kann ist die Ausprägung der Herzinsuffizienz, welche in eine ungewollte Bildung eines Ödems und damit verbundene Gewichtszunahme resultieren kann. Allerdings kann eine zunehmende Herzinsuffizienz auch zu einer Gewichtsabnahme führen. Es ist schwer die Ursachen der individuellen Gewichtszunahme und des Verlaufes während des Interstage-Monitorings Zuhause zu kontrollieren. Zur Beurteilung der Herzleistung benötigt es in der Regel umfassendere Untersuchungen, wie eine Echokardiographie.

6.2.3 Ereignisse im Interstage-Zeitraum

Es kam während des Interstage-Zeitraums der 59 Patienten zu verschiedenen besonderen Vorkommnissen, die verdeutlichen warum eine engmaschige Überwachung notwendig ist. Insgesamt mussten fünf Patienten vorzeitig stationär aufgenommen werden und erhielten im Zuge dieser Aufnahme und zur Kontrolle des Shunts meist früher als geplant die Herzkatheteruntersuchung vor der zweiten OP.

Weitere zwölf Patienten mussten innerhalb des Interstage-Zeitraums für einige Tage stationär zur Überwachung aufgenommen werden. Hauptursache sowohl für die frühzeitige als auch zwischenzeitliche Aufnahme waren neu aufgetretene Sättigungsabfälle bei elf Patienten insgesamt. Weitere Gründe waren in Einzelfällen:

- Diarrhoe und Erbrechen
- Probleme in der medikamentösen Einstellung der Antikoagulation
- Verschlechterung des Allgemeinzustandes
- Erhöhung der Körpertemperatur / Fieber
- pulmonale Infekte
- Wundinfektion
- Impfung.

Bei zwei Patienten traten Sättigungsabfälle unmittelbar nach Durchführung der gemäß den Empfehlungen der STÄNDIGEN IMPFKOMMISSION (STIKO) durchgeführten Impfungen auf. Für alle Kinder mit univentrikulärem Herz gelten laut der DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE KARDIOLOGIE die regulären Impfempfehlungen (Hager et al. 2011).

Ob es einen kausalen Zusammenhang zwischen Sättigungsabfällen und den zuvor erfolgten Impfungen gab, konnte aufgrund der geringen Patientenzahl nicht statistisch belegt werden, sollte jedoch Thema einer Folgestudie sein. Weiterhin sollte aufgrund dieser Beobachtungen diskutiert werden, ob bestimmte Impfungen im Rahmen einer stationären Überwachung erfolgen sollten.

Auffällig ist, dass Patienten mit einem linken SV deutlich häufiger vorzeitig wieder aufgenommen werden mussten. Es gilt zu berücksichtigen, dass bei Patienten mit einem rechten SV zum Teil bereits während des stationären Aufenthaltes Komplikationen aufgetreten sind, wodurch sie im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen seltener in den Interstage-Zeitraum entlassen werden konnten und die Zeit bis zum zweiten OP im stationären Rahmen verbrachten.

Insgesamt sind drei Patienten im Interstage-Zeitraum verstorben. Das entspricht einer Gesamtmortalität von 5% und liegt damit deutlich unter der Mortalität anderer Studien (Oster et al. 2015). Laut Ugonabo et al. wird die Interstage-Mortalität mit 10-15% angegeben (Ugonabo et al. 2015).

Das Interstage-Monitoring wurde im März 2013 im DHM eingeführt. Die Todesfälle im DHM sind zu Beginn des Interstage-Monitorings aufgetreten. Einer der verstorbenen Patienten verbrachte den Interstage-Zeitraum im Ausland, wo die medizinische Betreuung von den Kollegen vor Ort übernommen wurde. Eine direkte Anbindung an das DHM war nicht vorhanden, sodass sich dieser Einzelfall in unserer Studie nicht analysieren lässt.

Die beiden anderen Patienten kamen aus Deutschland und wurden entsprechend den Vorgaben des Monitorings überwacht. In Bezug auf die beiden in Deutschland betreuten Kinder ergibt sich damit eine Mortalität von 3%. Beide hatten vor ihrem Tod Hinweise auf eine subtile Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Einer durch neu aufgetretene Sättigungsabfälle und einer durch das Auftreten von Durchfällen und ungewohnter Unruhe. Diese Anzeichen gehören zu den „Red Flags“ und wurden aufgrund der vorhergehenden Schulung der

Eltern erkannt. Die Eltern hatten sich entsprechend den Regeln des Interstage-Monitorings telefonisch mit dem DHM in Verbindung gesetzt.

Dennoch verstarben die Patienten im Alter von 50 und 52 Tagen. Den Eltern des Patienten mit den neu aufgetretenen Durchfällen wurde die zeitnahe Vorstellung in einer pädiatrischen Klinik empfohlen. Die Vorstellung erfolgte am Folgetag. Bei Ankunft in der Klinik war das Kind reanimationspflichtig und konnte nicht wiederbelebt werden. Obwohl die „Red Flags“ erkannt wurden, konnte dem Patienten nicht mehr geholfen werden, da die klinische Vorstellung wahrscheinlich zu spät erfolgte. Eine unmittelbare ambulante Abklärung und oftmals damit verbundene stationäre Aufnahme zur engmaschigen Überwachung ist bei vielen Patienten notwendig, um eine Verschlechterung nicht nur zu erkennen, sondern im Notfall auch gezielt und frühzeitig therapeutisch eingreifen zu können.

Der Patient mit den Sättigungsabfällen wurde nach telefonischer Rücksprache in die nächstgelegene pädiatrische Klinik aufgenommen. Obwohl hier eine schnelle Reaktion der Eltern erfolgte und der Patient mit Verdacht auf einen Shuntverschluss aufgenommen wurde, konnte der Patient nicht mehr rechtzeitig für eine potenzielle Shuntrevision ins DHM verlegt werden. Daraus ergibt sich die Frage, ob im Fall einer akuten Verschlechterung der längere Transportweg zugunsten einer direkten Aufnahme in eine fachspezifische Klinik sinnvoller wäre. Dabei muss natürlich eine Einzelfallentscheidung bezüglich der Transportfähigkeit des Patient getroffen werden.

Auffällig ist, dass die beiden Verstorbenen einen rechten SV hatten, an dem Krankheitsbild HLHS litten und einen BTS der Größe 3,5 mm erhielten. Es ließ sich jedoch nicht nachweisen, dass ein Zusammenhang zwischen dem SV-Typ und dem Versterben der Patienten besteht ($p = 0,36$).

Dies ist am ehesten dem geringen Anteil an verstorbenen Patienten in Verbindung mit dem hier vorliegenden Stichprobenumfang zu erklären. Es scheint bei der Varianz der vorhandenen Fehlbildungen und Therapieoptionen auffällig, dass alle Patienten die gleiche Fehlbildung hatten und gleich behandelt wurden. Man könnte daher vermuten, dass sich Patienten mit einem HLHS bzw. einem rechten SV von den Patienten mit einem linken SV oder biventrikulären Herzen durch eine erhöhte Mortalitätsrate unterscheiden.

Im Vergleich mit einer Patientenkohorte von 65 Patienten aus den drei Jahren vor Beginn des Monitorings, die einen Shunt erhalten haben, zeigt sich, dass im Zeitraum ohne Monitoring fünf Patienten verstorben sind. Das entspricht einer Mortalität von 8 % für diese Vergleichskohorte.

Es ist ersichtlich, dass sich die Zahl der im Interstage-Zeitraum verstorbenen Patienten stetig verringert. Während in den Jahren 2010 und 2012 jeweils zwei Patienten verstorben sind, lag die Mortalität im Jahr 2011 und nach Beginn des Monitorings in den Jahren 2013 und 2014 bei einem Patienten. Seit Juli 2014 ist kein im DHM operiertes Kind mehr im Interstage-Zeitraum verstorben, was als Zeichen für die Wirksamkeit der Überwachungsmaßnahmen angesehen werden könnte. Der deutliche Rückgang der Todesfälle kann womöglich auf die zunehmende Erfahrung und damit verbundene stetige Optimierung des Monitorings zurückgeführt werden. Um dies statistisch zu untermauern bedarf es einer

größeren Patientenkohorte.

6.3 Die zweite Operation – Abschluss des Interstage-Zeitraumes

Den zweiten Therapieschritt in Richtung Fontan-Hämodynamik bei den Patienten, die palliativ versorgt werden, stellt die PCPC dar (siehe Kapitel 3.3.2.3). Bei den Patienten, die biventrikulär korrigiert werden können, erfolgt eine entsprechend auf ihren individuellen Herzfehler abgestimmte Korrektur-OP.

Zum heutigen Zeitpunkt wird die Durchführung der PCPC bereits im Alter von drei bis vier Monaten bzw. einem minimalem Alter von 90 Tagen angestrebt (Ghanayem et al. 2006). Dies entspricht dem durchschnittlichen Alter der Patienten dieser Studie zum Zeitpunkt der Durchführung der zweiten OP von 113 Tagen (Median). Das minimale Alter betrug in dieser Studienkohorte 54 Tage. Es gibt dabei einen signifikanten Unterschied zwischen den SV-Gruppen mit $p = 0,004$.

Die Patienten mit biventrikulärem Herzen sind beim zweiten Therapieschritt bereits fast doppelt so alt wie die Patienten mit univentrikulärem Herzen. Die Patientengruppen mit rechtem und linkem SV hingegen unterscheiden sich kaum voneinander. Dementsprechend signifikant ist auch die Unterschiedlichkeit der Länge des Interstage-Zeitraums zwischen den Patientengruppen mit $p = 0,001$. Dies spiegelt die Notwendigkeit einer früheren Operation bei Patienten mit einem univentrikulären Herzen wieder.

Vor Durchführung der zweiten Operation erhielten fast alle Patienten eine Herzkatheteruntersuchung, um die aktuellen anatomischen Verhältnisse und die Funktionalität des Ventrikels zu beurteilen und den folgenden Eingriff besser planen zu können. Dabei wurden auch die AV-Klappe, die Größe und der Druck in den Pulmonalgefäßen, sowie die Funktionalität des Shunts überprüft (Feinstein et al. 2012). Gegebenenfalls wurde die Untersuchung vorgezogen, wenn es zu Komplikationen oder Auffälligkeiten im Interstage-Zeitraum kam.

Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der mittleren Zeitspanne (Median) vom Beginn des Interstage-Zeitraumes bis zur Durchführung der Herzkatheteruntersuchung zwischen den einzelnen SV-Gruppen ($p = 0,12$). Allerdings zeigt sich, dass bei den Patienten mit biventrikulärem Herzen eine größere Varianz beziehungsweise ein deutlich nach hinten verschobener Zeitpunkt der zweiten Operation zu finden war.

6.4 Schlussfolgerungen

Insgesamt lässt sich sagen, dass die Patienten mit einem rechtem SV in den meisten betrachteten Bereichen im Vergleich zu den anderen SV-Gruppen auffallend häufiger Komplikationen hatten. So mussten die Patienten mit einem rechten SV länger beatmet werden, der sekundäre Thoraxverschluss konnte erst später durchgeführt werden und nur in dieser Gruppe kam es zum Einsatz der

ECMO. Auch das Auftreten des Chylothoraxes war nur in der erwähneter Patientengruppe zu beobachten.

Die Patienten mit einem rechtem SV konnten weiterhin erst später nach Hause in den Interstage-Zeitraum entlassen werden und mussten im Vergleich zu Patienten mit einem biventrikulären Herzen viel früher wieder aufgenommen werden.

Als prognostisch relevanter Parameter scheint sich der Laborwert NT-proBNP darzustellen. Er war bei den Patienten mit einem rechten SV im Vergleich signifikant höher und im Zusammenhang mit dem allgemein schlechteren Abschneiden dieser Gruppe scheint dies mit dem Verlauf und Outcome zu korrelieren. Vielleicht könnte dieser Wert zukünftig in die Risikobeurteilung und Einschätzung im Interstage-Zeitraum mit eingehen und als ein ambulantes Kontrollelement etabliert werden. In jedem Falle scheint sich hier eine weiterführende Beobachtung dieses Aspektes der Verlaufskontrolle zu lohnen und könnte im Rahmen einer neuen Studie betrachtet werden.

Nicht zuletzt zählten auch die drei Todesfälle zur Patientengruppe mit einem rechten SV. Allerdings muss man deutlich unterstreichen, dass das Gesamtbild nicht in allen einzelnen Aspekten durch ein signifikantes Ergebnis untermauert werden kann. Der Stichprobenumfang ist mit einer Anzahl von 59 Patienten so gering, dass zwar in vielen Fällen zumindest eine fragliche Tendenz, aber eben nicht immer ein eindeutiges Ergebnis aufgezeigt werden kann. Allerdings ist es aber aufgrund der Seltenheit dieser Fehlbildungen am Herzen schwer, eine entsprechend große Patientenzahl in einer Studie zusammen zu untersuchen.

Des Weiteren kann man zusammenfassend sagen, dass das Interstage-Monitoring in der momentanen Durchführung erfolgreich ist, um lebensbedrohliche Komplikationen frühzeitig zu erkennen, entsprechend zu interagieren und so schwerwiegende Verläufe abzuwenden. In der Einzelfallbetrachtung zeigt sich, dass mit zunehmender Erfahrung und Durchführung des Monitorings die Zahl der verstorbenen Kinder sinkt und es seit Juli 2014 keinen Todesfall mehr im Interstage-Zeitraum im DHM gab.

7 Zusammenfassung

Das Interstage-Monitoring von Patienten mit einem angeborenen Herzfehler, die im Rahmen der Fontan-Palliation eine Shuntimplantation erhalten, ist eine notwendige und erfolgreiche Maßnahme, um die Mortalität im Rahmen der Behandlung zu senken.

Trotz der stetigen Verbesserung der Operationstechniken und der wachsenden Erfahrung der behandelnden Ärzte liegt die Mortalität in diesem Zeitraum nach der Norwood-I-Operation immer noch bei bis zu 20 % und ist aufgrund dessen im Fokus von Studien und Metaanalysen der letzten Jahre und dieser retrospektiven statistischen Studie. Mit einbezogen wurden in die Betrachtungen das bereits etablierte Wissen über den protektiven Effekt der Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung und der Kontrolle des Gewichtes der Patienten.

Trotzdem treten in diesem Zeitraum lebensbedrohliche Komplikationen und Vorfälle sehr plötzlich und oft unvorhersehbar auf. Die bessere Prädiktion und eine damit verbundene Reduktion der Mortalität im Interstage-Zeitraum ist das Ziel dieser retrospektiven statistischen Betrachtungen. Damit verbunden ist die Frage, ob es weitere Parameter gibt, die eine Verschlechterung des gesundheitlichen Zustandes früher aufzeigen können oder zusätzliche Hinweise liefern.

Die Daten von 59 Patienten, die in dem Zeitraum von März 2013 bis März 2016 im DEUTSCHEN HERZZENTRUM MÜNCHEN (DHM) der TECHNISCHEN UNIVERSITÄT MÜNCHEN (TUM) in der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler nach dem ersten Therapieschritt eine shuntabhängige Lungenperfusion hatten, wurden statistisch ausgewertet.

Insgesamt lässt sich sagen, dass die Patienten mit einem rechtem Systemventrikel (SV) in den meisten betrachteten Aspekten im Vergleich zu den anderen beiden Systemventrikelgruppen auffallend häufiger Komplikationen hatten. Als prognostisch relevanter Parameter scheint sich der Laborwert NT-proBNP darzustellen. Er war bei den Patienten mit einem rechten SV im Vergleich signifikant höher und im Zusammenhang mit dem allgemein schlechteren Abschneiden dieser Gruppe scheint dies also mit dem Verlauf und Outcome zu korrelieren. Auch die drei Todesfälle zählen zur Patientengruppe mit einem rechten SV. Allerdings ist der Stichprobenumfang mit einer Anzahl von 59 Patienten so gering, dass zwar in vielen Fällen zumindest eine fragliche Tendenz, aber eben nicht immer ein eindeutiges Ergebnis aufgezeigt werden konnte.

Des Weiteren stellt sich die Frage, ob es einen kausalen Zusammenhang zwischen den beobachteten Sättigungsabfällen im Zusammenhang mit Impfungen gibt und ob in dem Fall eine stationäre Überwachung indiziert wäre.

Eine weiterführende Betrachtung der Relevanz des NT-proBNP für die prognostische Einschätzung der Patienten sowie eine Untersuchung der Inzidenz

7 Zusammenfassung

von Komplikationen im Zusammenhang mit Impfungen im Rahmen des Interstage-Zeitraumes sollten im Rahmen weiterer Studien durchgeführt werden.

Anhang A

Abkürzungsverzeichnis

A. Arteria

AA Aortenatresie

ACE-Inhibitor Angiotensin-konvertierendes-Enzym-Inhibitor

ANOVA Varianzanalyse

AP-Shunt aortopulmonaler Shunt

AS Aortenstenose

ASD Atriumseptumdefekt

ASS Acetylsalicylsäure

AV-Klappe atrioventrikuläre Klappe

BDCPA bidirektionale obere cavopulmonale Anastomose

BNP B-Typ natriuretisches Peptid

BTS Blalock-Taussing-Shunt

CPAP Continuous Positive Airway Pressure

DHM DEUTSCHES HERZZENTRUM MÜNCHEN

DILV Double-Inlet-Left-Ventricle

DORV Double-Outlet-Right-Ventricle

ECMO extrakorporale Membranoxygenierung

Hb Hämoglobin

HLH hypoplastisches Linksherz

HLHS hypoplastisches Linksherzsyndrom

MA Mitralatresie

MAPCA aortopulmonale Kollateralarterie

mBTS modifizierter Blalock-Taussing-Shunt

- MCT** medium-chain triglyceride
- NT-proBNP** N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
- OP** Operation
- PA** Pulmonalatresie
- PCPC** partielle cavopulmonale Anastomose
- PDA** persistierender Ductus arteriosus
- PFO** persistierendes Foramen ovale
- PS** Pulmonalstenose
- PTFE** Polytetrafluorethylen
- STIKO** STÄNDIGE IMPFKOMMISSION
- SV** Systemventrikel
- TA** Trikuspidalatresie
- TCPC** totale cavopulmonale Anastomose
- TI** Trikuspidalinsuffizienz
- TUM** TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
- VSD** Ventrikelseptumdefekt

Anhang B

Abbildungsverzeichnis

5.1	Verteilung der Patienten nach Systemventrikelstatus	20
5.2	Diagnoseverteilung der Studienkohorte	20
5.3	Gruppenverteilung der Patienten mit Sekundärem Thoraxverschluss	23
5.4	Medikation mit Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern im Interstage-Zeitraum	25
5.5	Stationäre Aufenthaltsdauer vor dem Interstage-Zeitraum	27
5.6	Verteilung der NT-proBNP-Werte der drei Systemventrikelgruppen	29
5.7	Länge des Interstage-Zeitraums im Vergleich zwischen den drei Systemventrikelgruppen	33

Anhang C

Tabellenverzeichnis

3.1	Einteilung der Trikuspidalatresie nach Edwards und Burchell . . .	7
5.1	Übersicht der erhobenen Werte zur Shuntanlage	22
5.2	Übersicht über die am häufigsten verschriebenen Medikamente bei Beginn des Interstage-Zeitraums	24
5.3	Vergleich der Hb-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten des Interstage-Zeitraums	28
5.4	Ernährung im Interstage-Zeitraum	29
5.5	Komplikationen im Interstage-Zeitraum	32

Anhang D

Literaturverzeichnis

- Anderson RH, Lenox CC, Zuberbuhler JR, Ho SY, Smith A, Wilkinson JL. 1983. Double-inlet left ventricle with rudimentary right ventricle and ventriculoarterial concordance. In: *Am. J. Cardiol.* 52(5):573–577 (siehe S. 7).
- Arnold RR, Loukanov T, Gorenflo M. 2014. Hypoplastic left heart syndrome - Unresolved Issues. In: *Front. Pediatr.* 2(125) (siehe S. 1, 3).
- Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J. 2007. *Duale Reihe Anatomie.* Georg Thieme Verlag (siehe S. 9).
- Bartram U, Grünenfelder J, Van Praagh R. 1997. Causes of death after the modified Norwood procedure: A study of 122 postmortem cases. In: *Ann. Thorac. Surg.* 64(6):1795–1802 (siehe S. 39).
- Breuer J. 2017. *Hypoplastisches Linksherzsyndrom.* URL: <https://web.archive.org/web/20160706051922/http://www.kinderklinik-bonn.de/index.php?id=224&type=98> (besucht am 24.01.2017) (siehe S. 1).
- Buchhorn R. 2003. Pathophysiologie und Therapie der Herzinsuffizienz bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern. In: *Med. Welt* 54(4):79–83 (siehe S. 39).
- Clarke SE, Evans S, MacDonald A, Davies P, Booth IW. 2007. Randomized comparison of a nutrient-dense formula with an energy-supplemented formula for infants with faltering growth. In: *J. Hum. Nutr. Diet.* 20(4):329–339 (siehe S. 44).
- Davignon AL, Greenwold WE, Du Shane JW, Edwards JE. 1961. Congenital pulmonary atresia with intact ventricular septum clinicopathologic correlation of two anatomic types. In: *Am. Heart J.* 62(5):591–602 (siehe S. 6).
- Dirks V, Pretre R, Knirsch W, Valsangiaco Buechel ER, Seifert B, Schweiger M, Hubler M, Dave H. 2013. Modified Blalock Taussig shunt: a not-so-simple palliative procedure. In: *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 44(6):1096–1102 (siehe S. 37, 40).
- Edwards JE, Burchell HB. 1949. Congenital Tricuspid Atresia: A Classification. In: *Med. Clin. North Am.* 33(4):1177–1196 (siehe S. 6).
- Eerola A, Poutanen T, Savukoski T, Pettersson K, Sairanen H, Jokinen E, Pihkala J. 2014. Cardiac troponin I, cardiac troponin-specific autoantibodies and natriuretic peptides in children with hypoplastic left heart syndrome. In: *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 18(1):80–85 (siehe S. 42).

- Feinstein JA, Benson DW, Dubin AM, Cohen MS, Maxey DM, Mahle WT, Pahl E, Villafae J, Bhatt AB, Peng LF, Johnson BA, Marsden AL, Daniels CJ, Rudd NA, Caldarone CA, Mussatto KA, Morales DL, Ivy DD, Gaynor JW, Tweddell JS, Deal BJ, Furck AK, Rosenthal GL, Ohye RG, Ghanayem NS, Cheatham JP, Tworetzky W, Martin GR. 2012. Hypoplastic left heart syndrome: Current considerations and expectations. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 59 Suppl 1:1–42 (siehe S. 43, 47).
- Fischbach J, Sinzobahamvya N, Haun C, Schindler E, Zartner P, Schneider M, Hraška V, Asfour B, Photiadis J. 2013. Interventions After Norwood Procedure: Comparison of Sano and Modified Blalock-Taussig Shunt. In: *Pediatr. Cardiol.* 34(1):112–118 (siehe S. 36).
- Freedom RM, Nykanen D, Benson LN. 1998. The physiology of the bidirectional cavopulmonary connection. In: *Ann. Thorac. Surg.* 66(2):664–667 (siehe S. 42).
- Frescura C, Thiene G. 2014. The New Concept of Univentricular Heart. In: *Front. Pediatr.* 2:62 (siehe S. 5).
- Ghanayem NS, Tweddell JS, Hoffman GM, Mussatto K, Jaquiss RDB. 2006. Optimal timing of the second stage of palliation for hypoplastic left heart syndrome facilitated through home monitoring, and the results of early cavopulmonary anastomosis. In: *Cardiol. Young* 16 Suppl 1:61–66 (siehe S. 3, 41, 42, 47).
- Ghanayem NS, Allen KR, Tabbutt S, Atz AM, Clabby ML, Cooper DS, Eghetesady P, Frommelt PC, Gruber PJ, Hill KD, Kaltman JR, Laussen PC, Lewis AB, Lurito KJ, Minich LL, Ohye RG, Schonbeck JV, Schwartz SM, Singh RK, Goldberg CS. 2012. Interstage mortality after the Norwood procedure: Results of the multicenter Single Ventricle Reconstruction trial. In: *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 144(4):896–906 (siehe S. 3, 40).
- Gidvani M, Ramin K, Gessford E, Aguilera M, Giacobbe L, Sivanandam S. 2011. Prenatal Diagnosis and Outcome of Fetuses with Double-Inlet Left Ventricle. In: *AJP Reports* 1(2):123–128 (siehe S. 7).
- Haas NA, Jux C, Photiadis J, Kramer HH. 2013. *S2k Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS) im Kindes- und Jugendalter*. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie (siehe S. 6, 13, 19, 41).
- Haas NA, Kleideiter U. 2008. *Kinderkardiologie*. Georg Thieme Verlag (siehe S. 5–12, 38, 40).
- Hager A, Ovroutski S, Cesnjevar R. 2011. *S2k Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Univentrikuläres Herz im Kindes- und Jugendalter*. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie (siehe S. 9, 10, 12, 19, 45).
- Hansen JH, Furck AK, Petko C, Buchholz-Berdau R, Voges I, Scheewe J, Rickers C, Kramer HH. 2012. Use of surveillance criteria reduces interstage morta-

-
- lity after the Norwood operation for hypoplastic left heart syndrome. In: *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 41(5):1013–1018 (siehe S. 1, 3, 14, 39).
- Hehir DA, Dominguez TE, Ballweg JA, Ravishankar C, Marino BS, Bird GL, Nicolson SC, Spray TL, Gaynor JW, Tabbutt S. 2008. Risk factors for interstage death after stage 1 reconstruction of hypoplastic left heart syndrome and variants. In: *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 136(1) (siehe S. 39).
- Honjo O, Caldarone CA. 2010. Hybrid Palliation for Neonates With Hypoplastic Left Heart Syndrome: Current Strategies and Outcomes. In: *Korean Circ. J.* 40(3):103 (siehe S. 9).
- Jacobs ML, Mayer JE. 2000. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: single ventricle. In: *Ann. Thorac. Surg.* 69(3):197–204 (siehe S. 7).
- Jonas RA, Hansen DD, Cook N, Wessel D. 1994. Anatomic subtype and survival after reconstructive operation for hypoplastic left heart syndrome. In: *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 107(4):1121–1128 (siehe S. 1).
- Knirsch W, Bertholdt S, Stoffel G, Stiasny B, Weber R, Dave H, Pretre R, Von Rhein M, Kretschmar O. 2014. Clinical course and interstage monitoring after the Norwood and hybrid procedures for hypoplastic left heart syndrome. In: *Pediatr. Cardiol.* 35(5):851–856 (siehe S. 14).
- Kompetenznetz Angeborene Herzfehler e. V. 2017. *Angeborene Herzfehler – Häufigkeit*. URL: <http://web.archive.org/web/20160318051636/http://www.kompetenznetz-ahf.de/angeborene-herzfehler/haeufigkeit/?L=%2Fproc%2Fself%2Fenvirom> (besucht am 30.07.2017) (siehe S. 1).
- Kostelka M. 1997. Bidirectional Glenn followed by total cavopulmonary connection or primary total cavopulmonary connection?. In: *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 12(2):177–183 (siehe S. 11).
- Kulozik AE, Kunz J. 2012. *S1 Leitlinie: Anämiediagnostik im Kindesalter*. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (siehe S. 27, 28).
- Lindinger A, Schwedler G, Hense HW. 2010. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN study (July 2006 to June 2007). In: *Klin. Padiatr.* 222(5):321–326 (siehe S. 1).
- Luchner A, Holmer S, Schunkert H, Riegger GA. 2003. Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik. In: *Dtsch. Ärzteblatt* 100(50):3314–3321 (siehe S. 41).
- Miller-Tate H, Stewart J, Allen R, Husain N, Rosen K, Cheatham JP, Galantowicz M, Cua CL. 2013. Interstage Weight Gain for Patients with Hypoplastic Left Heart Syndrome Undergoing the Hybrid Procedure. In: *Congenit. Hear. Dis.* 8(3):228–233 (siehe S. 42).
- Nir A, Lindinger A, Rauh M, Bar-Oz B, Laer S, Schwachtgen L, Koch A, Falkenberg J, Mir TS. 2009. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and

- children: Reference values based on combined data from four studies. In: *Pediatr. Cardiol.* 30(1):3–8 (siehe S. 42).
- Ohye RG, Schonbeck JV, Eghtesady P, Laussen PC, Pizarro C, Shrader P, Frank DU, Graham EM, Hill KD, Jacobs JP, Kanter KR, Kirsh JA, Lambert LM, Lewis AB, Ravishankar C, Tweddell JS, Williams IA, Pearson GD. 2012. Cause, timing, and location of death in the Single Ventricle Reconstruction trial. In: *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 144(4):907–914 (siehe S. 35).
- Oster ME, Ehrlich A, King E, Petit CJ, Clabby M, Smith S, Glanville M, Anderson J, Darbie L, Beekman RH. 2015. Association of Interstage Home Monitoring With Mortality, Readmissions, and Weight Gain. In: *Circulation* 132(6):502–508 (siehe S. 45).
- Overbeck M. 2012. *Ernährungstherapie mit MCT-Fetten* (siehe S. 30).
- Pasquali SK, Ohye RG, Lu M, Kaltman J, Caldarone CA, Pizarro C, Dunbar-Masterson C, Gaynor JW, Jacobs JP, Kaza AK, Newburger J, Rhodes JF, Scheurer M, Silver E, Sleeper LA, Tabbutt S, Tweddell J, Uzark K, Wells W, Mahle WT, Pearson GD. 2012. Variation in perioperative care across centers for infants undergoing the Norwood procedure. In: *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 144(4):915–921 (siehe S. 36–38).
- Patel R, Fox K, Taylor JF, Graham GR. 1978. Tricuspid atresia. Clinical course in 62 cases (1967–1974). In: *Br. Heart J.* 40(12):1408–1414 (siehe S. 7).
- Pöpplein A. 2013. *Leitfaden HLHS und das univentrikuläre Herz* (siehe S. 1, 6).
- Raja SG, Atamanyuk I, Kostolny M, Tsang V. 2010. In hypoplastic left heart patients is Sano shunt compared with modified Blalock-Taussig shunt associated with deleterious effects on ventricular performance?. In: *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 10(4):620–624 (siehe S. 36).
- Rao PS, Alapati S. 2012. Tricuspid Atresia in the Neonate. In: *Neonatal. Today* 7(5):1–12 (siehe S. 7).
- Reemtsen BL, Pike NA, Starnes VA. 2007. Stage I palliation for hypoplastic left heart syndrome: Norwood versus Sano modification. In: *Curr. Opin. Cardiol.* 22(2):60–5 (siehe S. 12).
- Roche SL, Timberlake K, Manlihot C, Balasingam M, Wilson J, George K, McCrindle BW, Kantor PF. 2016. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Initiation and Dose Uptitration in Children With Cardiovascular Disease: A Retrospective Review of Standard Clinical Practice and a Prospective Randomized Clinical Trial. In: *J. Am. Hear. Assoc.* 5(5) (siehe S. 39).
- Rudd NA, Frommelt MA, Tweddell JS, Hehir DA, Mussatto KA, Frontier KD, Slicker JA, Bartz PJ, Ghanayem NS. 2014. Improving interstage survival after Norwood operation: Outcomes from 10 years of home monitoring. In: *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 148(4):1540–1547 (siehe S. 35).
- Rychik J, Wernovsky G. 2002. *Hypoplastic Left Heart Syndrome* (siehe S. 39).

-
- Sano S, Ishino K, Kawada M, Arai S, Kasahara S, Asai T, Masuda ZI, Takeuchi M, Ohtsuki SI, Litwin SB, Mavroudis C, Pozzi M, Pizarro C, Lacour-Gayet F. 2003. Right ventricle-pulmonary artery shunt in first-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome. In: *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 126(2):504–510 (siehe S. 12, 36).
- Schmaltz A, Bauer U, Baumgartner H, Cesnjevar R, Haan F de, Franke C, Gabriel H, Gohlke-Bärwolf C, Hagl S, Hess J, Hofbeck M, Kaemmerer H, Kallfelz H, Lange P, Nock H, Oechslin E, Schirmer K, Tebbe U, Trigo Trindade G. 2008. *Leitlinie: Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern (EMAH)*. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie:1–46 (siehe S. 41).
- Schmid C, Asfour B. 2009. *Leitfaden Kinderherzchirurgie*. Heidelberg: Steinkopff Verlag (siehe S. 1).
- Schumacher G, Hess J, Bühlmeier K. 2008. *Klinische Kinderkardiologie*. Hrsg. von G Schumacher, J Hess, K Bühlmeier. 4. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (siehe S. 6, 10, 11).
- Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, Sax U, Olchvary J, Peters B, Bauer U, Hense HW. 2011. Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany. In: *Clin. Res. Cardiol.* 100(12):1111–1117 (siehe S. 1).
- Siffel C, Riehle-Colarusso T, Oster ME, Correa A. 2015. Survival of Children With Hypoplastic Left Heart Syndrome. In: *Pediatrics* 136(4):e864–e870 (siehe S. 35).
- Simsic JM, Bradley SM, Stroud MR, Atz AM. 2005. Risk factors for interstage death after the norwood procedure. In: *Pediatr. Cardiol.* 26(4):400–403 (siehe S. 1).
- Sinha SN, Rusnak SL, Sommers HM, Cole RB, Muster AJ, Paul MH. 1968. Hypoplastic left ventricle syndrome. In: *Am. J. Cardiol.* 21(2):166–173 (siehe S. 5).
- Stark J, Leval M de, Tsang V. 2006. *Surgery for Congenital Heart Defects*. 3. Aufl. John Wiley & Sons (siehe S. 1).
- Strawn J, Nieves JA, Bartle B, Rummell M. 2015. *Interstage Monitoring for the Infant with Hypoplastic Left Heart Syndrome* (siehe S. 14).
- Ugonabo N, Hirsch-Romano JC, Uzark K. 2015. The Role of Home Monitoring in Interstage Management of Infants Following the Norwood Procedure. In: *World J. Pediatr. Congenit. Hear. Surg.* 6(2):266–273 (siehe S. 39, 45).
- Ugurlucan M, Sayin O, Nisli K, Aydogan U, Dayioglu E, Tireli E. 2009. Modified Central Aortopulmonary Shunt with End-to-End Anastomosis of the Shunt to the Pulmonary Trunk: Early Results of a Novel Shunt Procedure for First-Stage Palliation of Infants with Pulmonary Atresia and Hypoplastic Pulmonary Arteries. In: *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 57(02):85–90 (siehe S. 12).

- Universitätsklinikum Bonn. 2016. *Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt*. URL: <https://web.archive.org/web/20160428191517/http://kinderklinik-bonn.de/index.php?id=225> (besucht am 13.06.2016) (siehe S. 8).
- Van Praagh R, Ongley Pa, Swan HJ. 1964. Anatomic types of single or common ventricle in man. In: *Am. J. Cardiol.* 13(3):367–386 (siehe S. 7).
- Walters HL, Mavroudis C, Tchervenkov CI, Jacobs JP, Lacour-Gayet F, Jacobs ML. 2000. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: double outlet right ventricle. In: *Ann. Thorac. Surg.* 69(3):249–263 (siehe S. 8).
- Wilson TG, Iyengar AJ, Winlaw DS, Weintraub RG, Wheaton GR, Gentles TL, Ayer J, Grigg LE, Justo RN, Radford DJ, Bullock A, Celermajer DS, Dalziel K, Schilling C, D’Udekem Y. 2016. Use of ACE inhibitors in Fontan: Rational or irrational?. In: *Int. J. Cardiol.* 210:95–99 (siehe S. 39).
- Ziemer G, Haverich A. 2010. *Herzchirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer (siehe S. 12, 13, 37, 41).

Das Logo der TECHNISCHEN UNIVERSITÄT MÜNCHEN wurde dem TUM Corporate Design unter <http://portal.mytum.de/corporatedesign>, das des DEUTSCHEN HERZZENTRUM MÜNCHEN der Internetpräsenz <http://www.dhm.mhn.de> entnommen.

Danksagung

Zuerst möchte ich meiner Betreuerin Dr. med. JULIA LEMMER, die mich in meiner Arbeit die gesamte Zeit begleitet und unterstützt hat, aus ganzem Herzen danken. Sie hat mich an das Thema der Arbeit herangeführt und in jeglicher Hinsicht unterstützt. Ohne ihr umfangreiches Wissen und ihre fachliche wie persönliche Unterstützung hätte ich die Arbeit nicht schreiben können.

Des Weiteren möchte ich meinem Doktorvater Prof. PETER EWERT für seine kompetente Betreuung, seine ehrliche und stets freundliche Beratung und nicht zuletzt seine Zeit sehr danken, um mich im Schreiben dieser Arbeit zu unterstützen.

Auch meiner Mentorin im Rahmen der TUM Graduate School Dr. med. ELISABETH RABL möchte ich für ihre moralische Unterstützung, das Zuhören und ihre Beratung herzlich danken.

Ich danke auch meinen Kommilitonen und Kollegen der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler des DHM, die mit mir zusammen gearbeitet und im Rahmen der TUM Graduate School das Auftaktseminar in Frauenchiemsee und die dazugehörigen Seminare besucht haben, allen voran CHRISTINA UNGER, die ihre Doktorarbeit aufgrund eines tragischen Busunglücks leider nie beenden konnte.

Aus tiefstem Herzen danke ich meinem Ehemann ROBERT BRAUN, der mich über den gesamten Zeitraum hinweg stets motiviert und vielfältig unterstützt hat. Ohne seinen Rat, seine Liebe und praktische Hilfe hätte ich die Arbeit nicht vollenden können.

Ich danke auch meinen wunderbaren Kindern, JUSTUS und EMIL. Der Großteil dieser Arbeit ist in meiner Elternzeit entstanden und ich danke ihnen für die Zeit, die ich in die Arbeit investieren konnte. Ich hoffe es ihnen in den kommenden Jahren alles zurückgeben zu können.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie, die mich bis zum heutigen Tag immer unterstützt hat und ohne die ich niemals so weit gekommen wäre.