



Fakultät für Medizin

**Mechanismus der Regurgitation bei
Trikuspidalinsuffizienz bei Patient*innen mit
Hypoplastischem Linksherzsyndrom, operative
Techniken und Ergebnisse**

Nicole Maria Piber

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

Doktorin der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Susanne Kossatz

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Jürgen Hörer
2. Priv.-Doz. Dr. Keti Vitanova (schriftliche Beurteilung)
Prof. Dr. Alfred Hager (mündliche Prüfung)

Die Dissertation wurde am 17.02.2022 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.07.2022 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	1
1.1	Das Hypoplastische Linksherzsyndrom	1
1.1.1	Anatomie	2
1.1.2	Pathophysiologie	3
1.2	Operative Versorgung	4
1.2.1	Norwood-Operation	5
1.2.1.1	Shunt-Arten	7
1.2.2	Stage-2-Operation	8
1.2.2.1	Bidirektionale Glenn-Operation	8
1.2.2.2	Hemifontan-Operation	9
1.2.3	Stage-3-Operation	11
1.3	Herztransplantation	13
1.3.1	Hybrid-Verfahren	13
1.4	Trikuspidalklappeninsuffizienz	14
1.4.1	Pathologie	14
1.4.1.1	Volumenbelastung	15
1.4.1.2	Strukturelle Veränderungen	15
1.4.1.3	Myokardschäden	16
1.4.2	Auftreten der Trikuspidalklappeninsuffizienz	16
1.4.3	Prognose	17
1.4.4	Operative Versorgung	17
2	Fragestellung	18
3	Material und Methoden	19
3.1	Patient*innen	19
3.2	Diagnostik	19
3.2.1	Echokardiografie	20
3.2.2	Rechtsventrikuläre Funktion	20

INHALTSVERZEICHNIS

3.2.3	TAPSE	20
3.2.4	Vena Contracta	21
3.3	Indikation und Zeitpunkt der Intervention	22
3.4	Operationstechniken	23
3.4.1	Ablauf der Operation	23
3.4.2	Spezielle Operationstechniken	24
3.4.2.1	Kommissurennaht	24
3.4.2.2	Cleftverschluss	24
3.4.2.3	Bikuspidalisierung	24
3.4.2.4	Segeladaptation, Alfieri-Naht	25
3.4.2.5	Annuloplastie	25
3.4.2.6	Sehnenfadenrekonstruktion	26
3.5	Follow-up	26
3.6	Statistische Analyse	27
3.6.1	Z-Score	27
4	Ergebnisse	28
4.1	Patient*innen	28
4.1.1	Einfluss der primären Diagnose	30
4.2	Zeitpunkt der Trikuspidalklappenplastik	30
4.3	Anzahl der Interventionen	31
4.4	Angewandte Operationstechniken	32
4.4.1	Anzahl der Anwendungen	33
4.4.2	Zeitpunkt der Anwendung	34
4.5	Pathologie der Trikuspidalklappeninsuffizienz	36
4.5.1	Ort der Regurgitation	36
4.5.2	Mechanismen der Insuffizienz	36
4.5.3	Zeitliches Auftreten	38
4.6	Echokardiografie-Ergebnisse	41
4.7	Outcome	42
4.8	Risikofaktoranalyse	44
5	Diskussion	46
5.1	Ort der Regurgitation	47
5.2	Einfluss der Mechanismen	48
5.3	Ventrikelfunktion	50
5.4	Operationstechniken	51
5.4.1	Zukünftige Perspektiven	52

INHALTSVERZEICHNIS

5.5 Reoperationsfreies Überleben	53
6 Zusammenfassung	55
7 Danksagung	57
Literaturverzeichnis	65
Abbildungsverzeichnis	66

Abkürzungsverzeichnis

HLHS	Hypoplastische Linksherzsyndrom
PCPC	partielle cavo-pulmonale Konnektion
TCPC	totale cavo-pulmonale Konnektion
VSD	Ventrikelseptumdefekt
DA	Ductus Arteriosus
FO	Foramen Ovale
DHM	Deutsches Herzzentrum München
BT	Blalock-Taussig
RV-PA	rechtsventrikulär-pulmonalarteriell
TEE	transoesophageale Echokardiografie
RVFAC	Right Ventricular Fractional Area Change
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
IQR	Interquartilsabstand
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
AS	anterior-septal
AP	anterior-posterior
SP	septal-posterior
AA	Aortenatresie
AoS	Aortenstenose
MA	Mitralatresie
MS	Mitralstenose
PGE1	Prostaglandin-E1

INHALTSVERZEICHNIS

SVC	Vena Cava Superior
IVC	Vena Cava Inferior
ILT	intraatriale laterale Tunnel
ECC	extrakardiales Conduit
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TKP	Trikuspidalklappenplastik
TKE	Trikuspidalklappenersatz
HLM	Herz-Lungen-Maschine
TGA	Transposition der großen Gefäße
TOF	Fallot-Tetralogie
RV	rechter Ventrikel
CPB	kardiopulmonaler Bypass
AXC	Aortic Cross Clamp
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
TK	Trikuspidalklappe

1. Einführung

Die Prävalenz angeborener Herzfehler liegt weltweit bei etwa 9,4 pro 1000 Lebendgeburten. Somit sind Fehlbildungen des Herzens eine nicht zu unterschätzende Gesundheitsgefährdung [Liu et al., 2019]. Die geografische Verteilung zeigt Unterschiede zwischen den Kontinenten. In Asien wird von den meisten Geburten mit kardialen Anomalien berichtet, gefolgt von Europa; wohingegen die Prävalenz in Afrika am niedrigsten zu sein scheint [van der Linde et al., 2011]. Die am häufigsten gefundene Anomalie des Herzens ist der Ventrikelseptumdefekt (VSD). Das Hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) tritt bei nur rund 2,6 % aller Patient*innen mit angeborenem Herzfehler auf. [Liu et al., 2019]

1.1 Das Hypoplastische Linksherzsyndrom

Obwohl das HLHS zu den seltenen Fehlbildungen zählt, ist es von nicht zu unterschätzender Bedeutung, da es unbehandelt durch den Verschluss des Ductus Arteriosus (DA) und des Foramen Ovale (FO) zum Tod führt. Der funktionell singuläre Ventrikel ist nach der Transposition der großen Gefäße (TGA) und Fallot-Tetralogie (TOF) der dritthäufigste zyanotische angeborene Herzfehler. [Liu et al., 2019]

HLHS wurde erstmals von Noonan und Nadas 1958 als solches bezeichnet und erforscht. Es beschreibt eine Gruppe von Anomalien, welche als gemeinsamen Faktor eine Obstruktion in Form einer Atresie oder Stenose der linken Seite des Herzens haben [Noonan and Nadas, 1958].

Die Fehlbildungen reichen von Hypoplasien des Aortenbogens mit relativer Unterentwicklung des linken Ventrikels [siehe Abb. 1.1] zu höchstgradigen Formen mit atretischen Mitral- und Aortenklappen sowie einem nur rudimentär angelegten linken Ventrikel [Noonan and Nadas, 1958]. Allen Varianten ist gemein, dass die Pulmonalarterie normal ausgebildet ist und der rechte

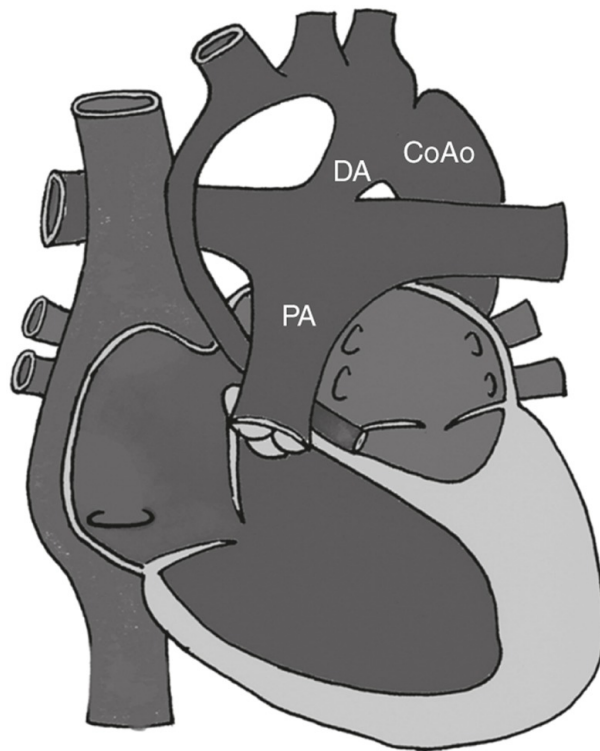


Abbildung 1.1: HLHS
[Yabrodi and Mastropietro, 2017]

Ventrikel dilatiert und hypertrophiert erscheint [Noonan and Nadas, 1958].

1.1.1 Anatomie

Durch die Unterentwicklung des linken Ventrikels kommt es zu Veränderungen der gesamten Blutstrombahn. In der vorliegenden Studie wurde bei dem Großteil der Patient*innen eine Kombination aus Aorten- und Mitralatresie festgestellt; jedoch ist auch eine alleinige Atresie einer der beiden Herzklappen möglich.

In der für die vorliegende Studie beobachteten Kohorte betraf die alleinige Fehlbildung in den meisten Fällen die Aortenklappe. Als Ursache der Unterentwicklung werden neben hämodynamischen Anteilen mittlerweile auch immer deutlicher genetische Grundlagen gesehen. [Yagi et al., 2018]

Derzeit gibt es keine Hinweise auf ein einzelnes verursachendes Gen, vielmehr

kristallisiert sich eine multigenetische und heterogene Ursache heraus. Die Veränderung der intrinsischen Proliferation der Kardiomyozyten sowie Defekte der Differenzierung könnten auch die fehlende Verbesserung der linksventrikulären Funktion nach Palliation zum Teil erklären und, durch das Auftreten dieser auch am rechten Herzen, eine Ursache des hohen Risikos an Herzversagen der Patient*innen mit HLHS darstellen. [Yagi et al., 2018] Dennoch gibt es keinen eindeutigen Beweis für eine rein genetische Ursache des HLHS, was zu der Vermutung führt, dass diese Erkrankung trotz genetischer Prädisposition von bisher nicht ausreichend erforschten Umweltfaktoren abhängig ist.

1.1.2 Pathophysiologie

Im fetalen Kreislauf ist es physiologisch, dass der Blutfluss über das FO und den DA unter Ausschluss der Lungenstrombahn in den Körperkreislauf gelangt.

Sobald es zum ersten Atemzug und damit verbunden zu Druckänderungen im Kreislauf kommt, verschließt sich in den meisten Fällen das FO und der DA, um die Zirkulation des Blutes in die Lungenstrombahn zu gewähren.

Dieser physiologische Prozess ist für HLHS-Patient*innen fatal, da durch den Verschluss dieser Strukturen die Versorgung des Körpers mit Sauerstoff unterbunden wird und eine lebensbedrohliche Situation entsteht.

Durch frühzeitiges Öffnen des Vorhofseptums, zum Beispiel mittels Rashkind-Manöver, und medikamentöses Offenhalten des DA durch die Gabe von Prostaglandin-E1 (PGE1) kann das Überleben in den ersten Lebenstagen bis zur Operation gesichert werden.

Das Rashkind Manöver, auch atriale Septostomie, beschreibt eine Technik, bei welcher durch eine vorexistierende Verbindung der Vorhöfe das Vorhofseptum durch Rückzug eines Ballons eingerissen wird, um so die atriale Blutmischung zu verstärken und den linken Vorhof zu entlasten.

[Cinteza and Carminati, 2013]

1979 wurde zum ersten Mal die medikamentöse Behandlung der HLHS-Patient*innen mittels PGE1 von Yabek und Mann beschrieben. In der Studie wurde eine klare Verbesserung des Gesundheitszustandes der behandelten Kinder festgestellt. [Yabek and Mann, 1979]

1.2 Operative Versorgung

Durch den Fortschritt der Operationstechniken im Bereich der Kinderherzchirurgie wurde die Behandlung des HLHS realisierbar.

Am Beginn konnte einzig durch PGE1-Gabe das Überleben gesichert werden. Die heute etablierte Versorgung der Patient*innen entwickelte sich in mehreren Schritten und ermöglicht einigen Patient*innen unter aktuellen Bedingungen das Erreichen des Erwachsenenalters.

1970 wurde von Cayler et al. ein HLHS-Patient beschrieben, bei welchem eine Anastomosierung der Aorta ascendens mit der rechten Pulmonalarterie und ein pulmonalarterielles Banding durchgeführt wurde und somit ein Überleben bis in das 7. Lebensmonat ermöglicht werden konnte. [Cayler et al., 1970]

Doty und Knott behandelten 1977 fünf Neugeborene mit einer Anastomosierung der Pulmonalarterie und dem Aortenbogen mittels Conduit. Weiters erhielten diese Kinder eine Verbindung zwischen der distalen Pulmonalarterie und dem rechten Atrium, um den passiven Blutfluss zu gewähren. [Doty and Knott, 1977]

Als Todesursache aller 5 Patient*innen wurde ein Rechtsherzversagen oder ein verminderter koronarer Blutfluss festgestellt. [Doty and Knott, 1977]

Nach jahrzehntelanger Erfahrung und Forschung hat sich nun eine Palliation, welche aus drei aufeinanderfolgenden Operationen besteht, etabliert und das Überleben der Patient*innen bis ins Erwachsenenalter ermöglicht.

Der erste Schritt in dieser Konstellation ist die Norwood-Operation, welche bereits beim Neugeborenen angewandt wird, gefolgt von der sogenannten partiellen cavo-pulmonalen Konnektion (PCPC) oder auch „Glenn“-Operation. Den Abschluss der Behandlung bildet die totale cavo-pulmonale Konnektion (TCPC), auch „Fontan“-Operation, welche zur endgültigen Einkammerfunktion des Herzens führt.

Das Ziel dieser Palliation ist es, eine Herztransplantation zu vermeiden und somit eine Überlebenschance unabhängig von Spenderorganen zu schaffen. In den letzten Jahren gelingt dies immer besser, sodass die Palliation zu dem Standardverfahren bei der Behandlung von Patient*innen mit HLHS geworden ist. Dadurch ist das durchschnittliche Überleben ohne Transplantation von einigen Wochen zu mehreren Jahrzehnten angestiegen, was einen bedeutenden Fortschritt in der Kinderherzchirurgie im Bereich der Univentrikularisierung darstellt. Trotz noch immer vorhandener Probleme, wie die Trikuspidalklappeninsuffizienz und das Rechtsherzversagen, bedeutet die Palliation

on heute eine gute Prognose für die erkrankten Kinder.

1.2.1 Norwood-Operation

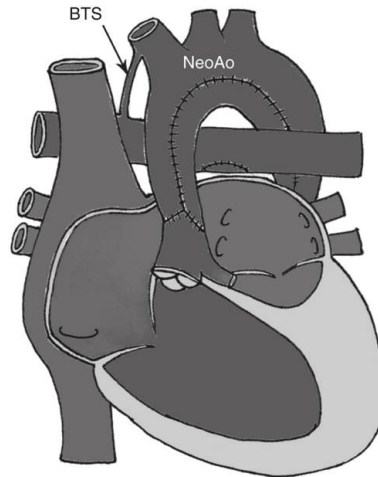


Abbildung 1.2: Norwood-Operation
[Yabrodi and Mastropietro, 2017]

Erstmals wurde im Jahre 1979 die Norwood-Operation als Behandlung des HLHS vorgestellt. In dem Bericht von Norwood et al. wurde ein Neugeborenes am 3. Lebenstag mit einer Anastomose zwischen der proximalen Pulmonalarterie und der Aorta ascendens sowie mit einer Shuntverbindung des neuen Aortenbogens zu den Pulmonalarterienästen versorgt. [Norwood et al., 1983] Dieses Prozedere legte den Grundstein für die heutige Versorgung der Patient*innen mittels Norwood-Operation. Ziel der Palliation ist die Herstellung eines freien Blutflusses von den Hohl- und Lungenvenen durch den rechten Ventrikel in die Aorta und die Schaffung einer kontrollierten Lungendurchblutung.

Nach derzeitigen Standards besteht diese Operation aus mehreren Operationsschritten. Zuerst wird das atriale Septum entfernt, um eine Kommunikation der Vorhöfe und somit ein Einströmen des pulmonalvenösen Blutes in den rechten Ventrikel zu gewährleisten. [Yabrodi and Mastropietro, 2017] Als nächstes wird eine Verbindung zwischen dem rechten Ventrikel und der Aorta hergestellt. Dieser Schritt wird durch Rekonstruktion der Aorta (sog. „aufpatchen“) mittels Gewebe aus der proximalen Pulmonalarterie umgesetzt.

[Yabrodi and Mastropietro, 2017]

Durch diesen bedeutungsvollen Schritt wird die Blutversorgung des Körpers nun aus dem rechten Herzen gespeist.

Im dritten Teil der Operation wird ein Shunt zwischen einem Ast der Aorta und einem Ast der Pulmonalarterie eingebracht, welcher die Verbindung des systemischen mit dem pulmonalen Kreislauf darstellt und nun die Aufgabe des Ductus Arteriosus übernimmt und die Oxygenierung des sauerstoffarmen Blutes ermöglicht. Aufgrund dieses Prozederes ist bei Patient*innen nach der Norwood-Operation keine weitere PGE1-Gabe mehr erforderlich.

[Yabrodi and Mastropietro, 2017]

Der Blutfluss wird nach Beendigung dieser Operation folgendermaßen geleitet: Venöses Blut aus der Peripherie erreicht den rechten Vorhof, wo es mit dem oxygenierten Blut aus dem linken Vorhof durch die neu entstandene Verbindung vermischt wird, um danach über den rechten Ventrikel in die Neoaorta und somit in den Körperkreislauf zu gelangen.

Über die Shuntverbindung zwischen einem aortalen Ast und einer Pulmonalarterie wird ein Teil des Mischblutes der Lungenstrombahn zugeführt und mit Sauerstoff angereichert. Das oxygenierte Blut erreicht daraufhin den linken Vorhof, wo es dann zu der oben beschriebenen Vermischung kommt.

Die Sauerstoffsättigung der Kinder post-Norwood ist niedriger als bei gleichaltrigen Vergleichsgruppen. Meist liegt die gemessene Oxygenierung des Blutes zwischen 75 und 85 %. Dieser geringe Wert wird von den Kindern erstaunlich gut toleriert. [Yabrodi and Mastropietro, 2017]

Um eine annähernd gleiche Versorgung der Lungen- und Körperstrombahn zu erreichen und somit einer Volumenüberlastung des Pulmonalkreislaufs vorzubeugen, wird der Blutfluss kontrolliert. Dies geschieht entweder medikamentös oder operativ durch die Größe des Shunts.

[Yabrodi and Mastropietro, 2017].

1.2.1.1 Shunt-Arten

Es wurden verschiedene Wege gefunden die Körperstrombahn mit der Lungenstrombahn zu verbinden. Der wohl bekannteste und meistgenutzte Shunt wurde bereits 1945 von Alfred Blalock und Helen Taussig beschrieben. [Blalock and Taussig, 1945]

Dabei handelt es sich in der aktuellen Modifikation um ein aus Polytetrafluorethylen bestehendes Rohr, welches die rechte Arteria subclavia mit der rechten Pulmonalarterie verbindet und somit einen dem Druckgradienten folgenden Blutstrom vom Hochdrucksystem des Körpers in das Niederdrucksystem der Lungenarterien gewährleistet.

Eine Alternative des klassischen Blalock-Taussig (BT)-Shunts wurde erstmals von Norwood 1981 beschrieben

[Norwood et al., 1981], jedoch erwies sich die Verbindung zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie zu diesem Zeitpunkt noch dem BT-Shunt unterlegen.

Das änderte sich mit dem Erscheinen einer Studie von Sano et al., der zeigen konnte, dass der rechtsventrikulär-pulmonalarterielle (RV-PA) Shunt, welcher nun auch als Sano Shunt bekannt wurde, gleichwertig einer Versorgung mittels BT-Shunt ist. [Sano et al., 2004]

Der Sano-Shunt leitet das Blut aus dem rechten Ventrikel über ein Conduit in die Pulmonalarterie. Der Vorteil dieser Verbindung besteht in einem höheren diastolischen Blutdruck und somit einer verbesserten Koronarfunktion. [Mair et al., 2003] In einer bekannten Multicenterstudie von Ohye et al. konnte jedoch kein wesentlicher Vorteil des Sano Shunts gegenüber der Methode nach Blalock-Taussig im Bereich des Langzeitüberlebens gezeigt werden, ob-

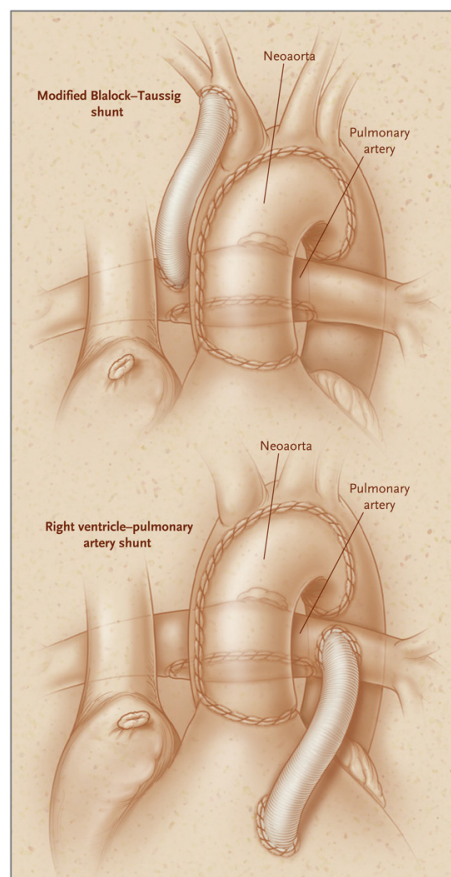


Abbildung 1.3: BT-Shunt (oben) im Vergleich mit RV-PA Conduit (unten)

[Ohye et al., 2010]

wohl das Überleben in den ersten 12 Monaten in der Gruppe, welche das Sano Conduit erhielt, höher war. Das liegt unter anderem an dem vermehrten Interventionsbedarf und gehäuften Komplikationen der Patient*innen, welche mit einem RV-PA Conduit behandelt wurden. [Ohye et al., 2010]

1.2.2 Stage-2-Operation

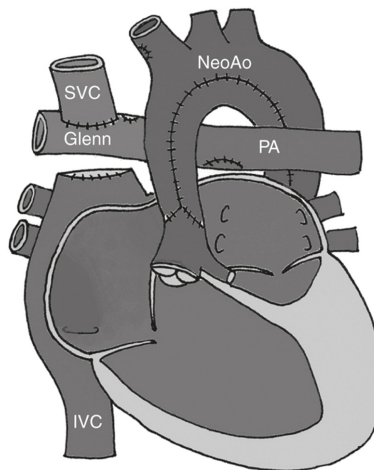


Abbildung 1.4: bidirektionale Glenn-Operation
[Yabrodi and Mastropietro, 2017]

1.2.2.1 Bidirektionale Glenn-Operation

Den zweiten Palliationsschritt in der Behandlung von HLHS-Patient*innen stellt die partielle cavo-pulmonale Konnektion (PCPC) dar, welche meist in einem Alter von 4 bis 6 Monaten durchgeführt wird. [Feinstein et al., 2012] Von der ersten erfolgreichen Konnektion beim Menschen berichtete 1958 William Glenn. Dabei handelte es sich um einen 7-jährigen Patienten, welcher aufgrund eines Einkammerherzens mit Transposition der großen Gefäße und einer Pulmonalstenose behandelt wurde. [Glenn, 1958]

In weiterer Folge wurde die Operationstechnik noch weiter verbessert und wird heute auch unter dem Namen Glenn-Operation als Standard der Stage-2-Operation an Patient*innen mit HLHS angewandt.

[Yabrodi and Mastropietro, 2017] Erreicht wird die bidirektionale Glenn Anastomose durch die Durchtrennung der Vena Cava Superior (SVC) und deren

Konnektion mit der rechten Pulmonalarterie.(siehe Abb. 1.4)
[Roeleveld et al., 2018] Dabei wird die Shuntverbindung der Norwood-Operation getrennt. Das sauerstoffarme Blut der Vena Cava Inferior (IVC) fließt weiterhin über den rechten Vorhof, wo es sich mit oxygenierten Anteilen des Lungenblutes vermischt, in den rechten Ventrikel. Dieser pumpt das Mischblut über die Neoaorta in den Körperkreislauf. Diese Operation kann sowohl mit als auch ohne Herz-Lungen-Maschine (HLM) durchgeführt werden. Ziel dieser Intervention ist es, den venösen Blutfluss der oberen Körperhälfte in die Lungenstrombahn indirekt zu ermöglichen, um somit auf die Funktion des rechten Ventrikels als Antrieb für den Pulmonalkreislauf zu verzichten. Dieser übernimmt in dieser Konstellation die Aufgabe des linken Ventrikels als „Motor“ des Körperkreislaufs.

1.2.2.2 Hemifontan-Operation

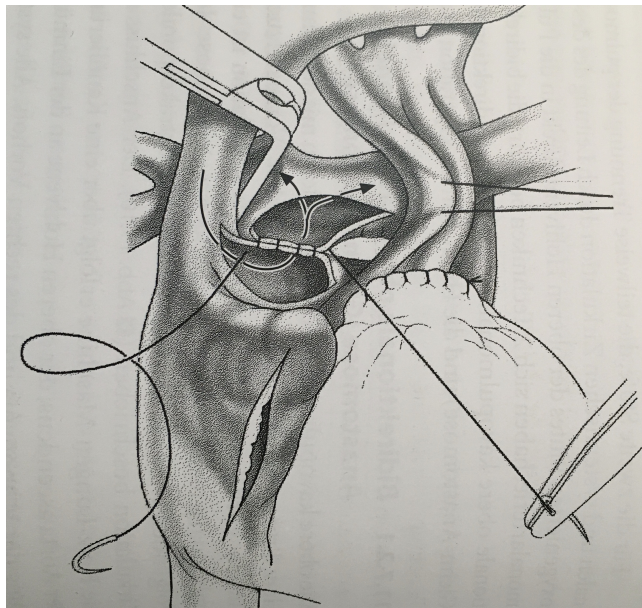


Abbildung 1.5: Hemifontan-Operation
[Ziemer and Haverich, 2010]

Als Alternative zur bidirektionalen Glenn-Anastomose gilt die Hemi-Fontan-

Operation, welche erstmals einige Jahre nach der Einführung der Glenn-Operation, 1989 von Norwood und Jacobs entwickelt wurde.

[Norwood and Jacobs, 1993]

Bei dieser Operationstechnik wird zuerst eine Anastomose zwischen dem Teil des Vorhofs, welcher den Zusammenfluss der SVC mit dem rechten Vorhof bildet, und der Pulmonalarterie geschaffen, um den Blutfluss der oberen Körperhälfte der pulmonalen Strombahn zuzuführen. (siehe Abb.1.5) Als nächstes werden die Pulmonalarterien mittels Homograft aufgepatched und durch einen Wall dieses Homografts (oder separaten Patch siehe Abb.1.6) die Verbindung zwischen SVC und rechtem Atrium verhindert. [Talwar et al., 2014]

Im Unterschied zur Glenn-Operation muss bei der Hemifontanisierung die SVC nicht durchtrennt und End-zu-Seit an die Pulmonalarterie angenäht werden, um die Verbindung zu erhalten. Es wird vielmehr der natürliche Verlauf des Zusammenflusses der SVC mit dem Vorhof beibehalten. Der Vorteil dieser Methode ist, dass der physiologische Blutfluss aus der oberen Hohlvene gewahrt wird. [Talwar et al., 2014] Trotzdem wird die Hemi-Fontan-Operation seltener als die Glenn-Operation durchgeführt, was unter anderem auf die geringere Erfahrung der meisten Operateure mit der Hemifontanisierung zurückzuführen ist. Auch der Fakt, dass die bidirektionale Glenn-Operation technisch einfacher ist, fließt in diese Tatsache mit ein. [Eckhauser et al., 2018] Ein Vorteil der PCPC ist auch, dass diese ohne HLM durchgeführt werden kann. Die Ergebnisse beider Methoden sind gleichwertig in Bezug auf frühe Komplikationen sowie postoperative Arrhythmien. [Pająk et al., 2017]

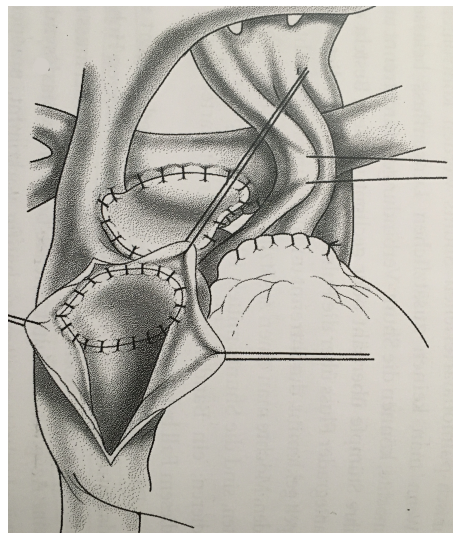


Abbildung 1.6: Patchverschluss der SVC im Übergang zum Atrium

[Ziemer and Haverich, 2010]

1.2.3 Stage-3-Operation

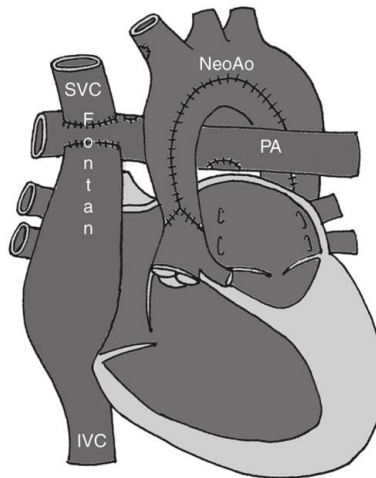


Abbildung 1.7: Fontan-Operation
[Yabrodi and Mastropietro, 2017]

Ziel des letzten Schrittes der Palliation, der totalen cavopulmonalen Konnektion (TCPC), ist es, nun auch den Kreislauf der unteren Körperhälfte mit der Pulmonalstrombahn zu verbinden und somit die passive Versorgung der Lungengefäße mit Blut aus der gesamten Peripherie zu ermöglichen.

Das wird erreicht, indem die IVC durch einen Shunt mit der rechten Pulmonalarterie verbunden wird.

Erstmals beschrieben wurde diese Operation von ihrem Namensgeber Francis Fontan 1971.

In dem von ihm veröffentlichten Paper beschreibt er die Behandlung von drei Patient*innen mit Trikuspidalklappenatresie. Bei zwei war die Intervention erfolgreich und führte somit zur weiteren Anwendung dieser Technik.

[Fontan and Baudet, 1971]

Diese Konnektion kann entweder extrakardial oder durch den rechten Vorhof erreicht werden. Die intrakardiale Verbindung wird bevorzugt nach der Hemifontanisierung durchgeführt. [Ziemer and Haverich, 2010]

Der intraatriale laterale Tunnel (ILT) wird folgendermaßen erreicht:

Der zuvor implantierte Patch am Ostium der SVC wird explantiert und eine Polytetrafluorethylenrohrprothese (=Baffle) längseröffnet, um dann als Trennwand zwischen Vorhof und Pulmonalzfluss zu fungieren. (siehe Abb. 1.8) [Ziemer and Haverich, 2010]

Beim extrakardialen Conduit (ECC) wird die IVC durchtrennt, um dann über eine Prothese mit der zentralen Pulmonalarterie verbunden zu werden. (siehe Abb. 1.9) [Ziemer and Haverich, 2010]

Patient*innen, welche mit der extrakardialen Methode behandelt wurden, zeigen eine bessere Belastbarkeit bei einer mittelfristigen Testung auf dem Ergometer, was eventuell an der häufiger auftretenden Undichtigkeit der Baffles bei intraatrialer Tunnelung liegen kann. [Bossers et al., 2014]

Bei manchen Patient*innen ist es notwendig, noch einen zusätzlichen Shunt in Form einer Fenestration des Fontan Conduits mit Verbindung zum rechten Atrium zu schaffen, um eine Vermischung des desoxygenierten Blutes der Vena cava inferior im Vorhof zu gewährleisten. [Lemler et al., 2002]

Bei Patient*innen mit Fenestration konnte ein niedrigerer system-venöser Druck festgestellt werden, was zu seltener auftretenden Pleuraergüssen und nicht zuletzt zu einer geringeren Letalität der Patient*innen führen kann. [Bridges et al., 1992] Dieser Vorgang wird heute jedoch auch kritisch diskutiert, da einige Studien die Überlegenheit der Fenestration nicht unterstützen. Hsu et al. konnte bei der Mehrheit der Patient*innen in der von ihm durchgeführten Beobachtung keinen Vorteil der Fenestration gegenüber der klassischen Methode aufzeigen. [Hsu et al., 1997] Weiterhin wird dieses Prozedere jedoch bei Patient*innen mit hohen pulmonalen Drücken angewandt, um den Lungenkreislauf zu entlasten. [Lemler et al., 2002] Mit der Fontan-Operation ist die Palliation der HLHS Patient*innen abgeschlossen.

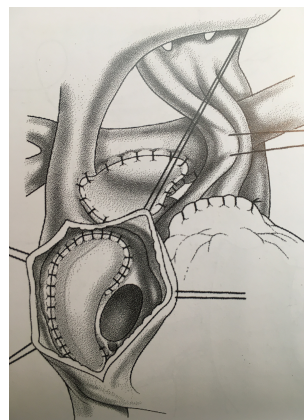


Abbildung 1.8: intra-atrialer lateraler Tunnel
[Ziemer and Haverich, 2010]

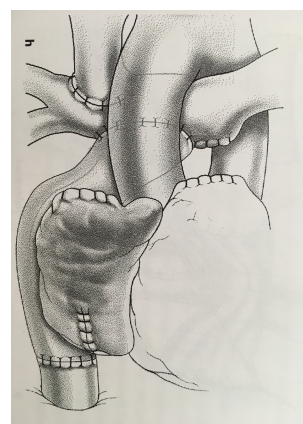


Abbildung 1.9: extrakardialer Tunnel
[Ziemer and Haverich, 2010]

Komplikationen treten häufig nach der Norwood-Operation auf; in Form von erhöhtem pulmonalarteriellen Widerstand, Arrhythmie, Koronararterieninsuffizienz, rechtsventrikulärem Versagen und Trikuspidalklappeninsuffizienz. [Ruzmetov et al., 2014]

1.3 Herztransplantation

Im Gegensatz zur Palliation gilt die Herztransplantation als kurative Therapieform des HLHS, welche jedoch nur eingeschränkt eingesetzt werden kann, da Spenderorgane für Neugeborene sehr begrenzt verfügbar sind und dieser Eingriff mit erheblichen Risiken verbunden ist.

Etwa 20 % der Neugeborenen, welche für eine Transplantation gelistet sind, sterben während der Wartezeit auf ein Spenderherz. [Rao, 2019]

Auch postoperativ müssen transplantierte Patient*innen immunsupprimiert und engmaschig nachbetreut werden, um eine Abstoßungsreaktion frühzeitig erkennen zu können. [Rao, 2019]

Wegen der geringen Ressourcen und hohen Risiken wird daher die operative Univentrikularisierung der Transplantation vorgezogen.

1.3.1 Hybrid-Verfahren

Bei einigen Patient*innen kann die Wartezeit bis zur Transplantation auch mit einem sogenannten Hybrid-Verfahren überbrückt und somit das Überleben über einen längeren Zeitraum ermöglicht werden. [Murray et al., 2018] Gibbs et al. beschrieb diese Operationstechnik erstmals 1993.

[Gibbs et al., 1993]

Dieses Verfahren besteht aus dem Banding der Pulmonalarterienäste, der Platzierung eines Stents, um den DA offen zu halten sowie der Schaffung einer Verbindung auf Vorhofebene mit dem Ziel, den pulmonalen Blutfluss zu kontrollieren, die Versorgung der Koronararterien zu bewahren und einen ausreichend großen kardialen Auswurf zu gewährleisten.

[Akay et al., 2019]

Der Vorteil gegenüber der Norwood-Operation ist, dass diese Operationschritte sowohl ohne kardiopulmonalen Bypass als auch ohne kardioplegischen Herzstillstand durchgeführt werden. [Akintuerk et al., 2002]

Das birgt ein geringeres Risiko hypoxischer Gehirnschäden, meist periventri-

kuläre Leukomalazien, welche bei Operationen von Neugeborenen mit kongenitalen Herzerkrankungen allgemein gehäuft auftreten. [Mahle et al., 2002]

1.4 Trikuspidalklappeninsuffizienz

Im Verlauf der Komplettierung der Fontan-Operation nimmt die Trikuspidalklappe eine bedeutende Position ein.

Als alleinige atrio-ventrikuläre Verbindung in diesem univentrikulären Kreislauf ist ihre Funktion von größter Bedeutung, da sie nicht nur den Blutfluss in die Kammer ermöglicht, sondern auch für die Austreibung aus dem Ventrikel ohne Regurgitation in den Vorhof und damit in den Lungenkreislauf verantwortlich ist.

Eine häufig auftretende Komplikation ist das Versagen der Trikuspidalklappe, meist in Form einer Undichtigkeit, welches für den gesamten Kreislauf schädlich ist.

Eine signifikante Regurgitation führt zu erhöhten atrialen Volumenbelastungen und wirkt sich auf die kardiale Ejektion negativ aus. Dies zieht für Patienten mit ohnehin schon reduziertem Auswurf nach Fontanisierung beträchtliche hämodynamische Konsequenzen nach sich und verringert signifikant die Überlebenswahrscheinlichkeit, insbesondere, wenn die Insuffizienz als moderat bis stark eingestuft wird, im Vergleich zu Kindern mit einer kompetenten Klappe. [Barber et al., 1988] Die Ursache der Regurgitation ist bisher noch unbekannt. Diskutiert werden sowohl anatomische als auch strukturelle Verursacher.

Die beste Möglichkeit zur Behandlung dieser Komplikation stellt die Trikuspidalklappenplastik (TKP) dar. Etwa ein Viertel der überlebenden HLHS-Patient*innen müssen sich innerhalb von 10 Jahren einer Trikuspidalklappen-Operation unterziehen. [Elmi et al., 2011]

Dank dieser Intervention wird nicht nur die Koaptation der Klappe wieder sichergestellt, sondern es kann weiters auch das rechtsventrikuläre Volumen reduziert werden, was sich positiv auf die Funktion der Kammer auswirkt. [Ugaki et al., 2013b]

1.4.1 Pathologie

Die Entstehung der Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) ist trotz eingehender Forschung bis heute noch nicht vollkommen verstanden.

Nachweisbar sind Mechanismen, welche die Entwicklung der Trikuspidalklappeninsuffizienz begünstigen. Diese sind komplex sowie multifaktoriell bedingt und werden durch verschiedene Faktoren, wie chronische Volumenbelastung, strukturelle Veränderungen und Myokardschäden getriggert.

[Tsang and Raja, 2012]

1.4.1.1 Volumenbelastung

Da die Trikuspidalklappe physiologischerweise dem niedrigen Druck der rechten Herzhälfte ausgesetzt ist, wird vermutet, dass eine dauerhafte Volumen- und Druckerhöhung diese Klappe anfälliger für Koaptationsprobleme macht. Auch bei Patient*innen mit biventrikulären Kreisläufen kann bei chronisch erhöhtem pulmonalarteriellen Druck bereits eine Trikuspidalklappeninsuffizienz beobachtet werden. [Mutlak et al., 2009]

HLHS-Patient*innen sind nach der Norwood Operation einem großen rechtsventrikulären Volumen ausgesetzt, was sowohl zu rechtsventrikulären Vergrößerungen als auch zur Annulusdilatation sowie funktionellen Segelverkürzungen führen kann und somit als Ursache einer Undichtigkeit in Betracht kommt. [Tsang and Raja, 2012]

Nach PCPC wird dieser Druck reduziert, was zu einer Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion führt, jedoch kann kein Rückgang der TI beobachtet werden. [Ugaki et al., 2013a]

1.4.1.2 Strukturelle Veränderungen

Unabhängig von der Belastung durch den Volumenshift im Verlauf der Fontan-Palliation können auch strukturelle Veränderungen der Trikuspidalklappe als Ursache einer TI in Erscheinung treten. Überraschenderweise tritt eine abnorme Anatomie der Trikuspidalsegel bei Patient*innen mit einer Form des HLHS, bei welcher die Mitralklappe intakt und somit einer physiologischen Klappe ähnlich ist, gehäuft auf. [Stamm et al., 1997] Der Hintergrund dieses Phänomens ist bis dato noch unklar, aber bereits Grundlage intensiver Forschung.

Fest steht, dass die strukturellen Veränderungen der Trikuspidalklappe, zum Beispiel in Form einer Restriktion, Dysplasie oder Prolaps, einen bedeutenden Risikofaktor in Bezug auf die Entwicklung von Koaptationsstörungen und in weiterer Folge Regurgitationen darstellen.

1.4.1.3 Myokardschäden

Im Verlauf der Fontanisierung kommt es während der Operationen zur Anlage von temporären kardiopulmonalen Bypassen sowie zum Abklemmen der Aorta, was unter anderem für Ischämieentwicklungen bei HLHS-Patient*innen verantwortlich gemacht werden kann. [Ugaki et al., 2013b]

Aufgrund der Minderdurchblutung des Gewebes kommt es als Folge der lokalen als auch globalen Dysfunktion zum Remodeling, welches zur progressiven ventrikulären Dilatation und geometrischen Veränderung des Ventrikels sowie des subvalvulären Apparates mitsamt der Papillarmuskeln führt. [Tsang and Raja, 2012]

Diese Veränderung der geometrischen Lageverhältnisse zwischen dem Ventrikel und dem Klappenapparat verursacht eine eingeschränkte Bewegungsmöglichkeit der Segel, welche gemeinsam mit einer Annulus Dilatation in einer Undichtigkeit der Klappe resultieren kann.

[Tsang and Raja, 2012] [Otsuji et al., 2001]

1.4.2 Auftreten der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Grundsätzlich ist die Entwicklung einer signifikanten Regurgitation der Herzklappe im gesamten Verlauf der Fontan-Operation und darüber hinaus möglich.

Zu bestimmten Zeitpunkten treten die unterschiedlichen Formen der Undichtigkeit abhängig vom zugrunde liegenden Pathomechanismus jedoch gehäuft auf. Die Volumenbelastung wird zum Beispiel post Norwood-Intervention als oftmalige Ursache diskutiert.

Vielfach werden Patient*innen kurz vor der PCPC Operation symptomatisch, was die häufige Versorgung der Insuffizienz im Zuge dieser Operation erklärt.

Manchmal ist es auch notwendig, die TKP während einer separaten Operation zwischen den Palliationsoperationen durchzuführen.

Die Entscheidung über den Zeitpunkt des Eingriffs wird individuell nach Grad der Insuffizienz, dem klinischem Erscheinungsbild des Kindes und der Behandlungsstrategie der behandelnden Klinik gefällt.

Patient*innen, welche eine moderate bis schwere TI um den Zeitpunkt des ersten Schrittes der Palliation aufweisen, haben eine schlechtere Überlebenschance als jene, bei denen sich die Undichtigkeit erst zu einem späteren Zeitpunkt entwickelt. [Sugiura et al., 2014]

1.4.3 Prognose

In der Vergangenheit war das natürliche sowie das durch Operationen modifizierte Überleben der Single-Ventrikel-Patient*innen, welche eine signifikante TI aufwiesen, beständig schlechter als das von Patient*innen mit kompetenter Trikuspidalklappe. [Ruzmetov et al., 2014]

Durch Modifizierung der Behandlungsstrategie kann zukünftig eine Annäherung der Risiken dieser beiden Gruppen erreicht werden.

Kinder, die eine initial erfolgreiche Plastik erhalten haben, jedoch eine schlechte rechtsventrikuläre Funktion aufweisen, haben einen schlechteren Outcome, da sich die TI für gewöhnlich im Verlauf wieder verschlechtert. [Ohye et al., 2004] Hingegen können Patient*innen mit unzufriedenstellender Trikuspidalklappenintervention, aber guter Funktion der Herzkammer, von einer weiteren Plastik profitieren, aber nur, wenn sich im Verlauf keine Ventrikeldysfunktion entwickelt. [Ohye et al., 2004]

1.4.4 Operative Versorgung

Die etablierte Therapie zur Minimierung von Regurgitationen der Trikuspidalklappe stellt eine plastische Wiederherstellung der Koaptation der Segel dar. Es gibt verschiedene Techniken, welche jeweils bei bestimmten Mechanismen angewandt werden. So wird beispielsweise bei einem erweiterten Annulus eine Annuloplastie durchgeführt, um den Durchmesser durch Raffung zu minimieren und somit die Durchlässigkeit der Klappe zu vermindern.

Genaue Darstellungen der einzelnen operativen Möglichkeiten der Plastik sind in Kapitel 3.4.2 zu finden.

Als Alternative zur TKP kann auch ein Trikuspidalklappenersatz (TKE) erfolgen. Diese Methode wird bevorzugt bei Patient*innen mit schwerer Regurgitation [Barber et al., 1988] sowie nach wiederholt frustraner TKP angewandt.

Ultima Ratio bei Hochrisikopatient*innen, welche an einer TI mit stark verminderter rechtsventrikulärer Funktion leiden, ist die Herztransplantation. [Alsoufi et al., 2018] (siehe Kapitel 1.3)

2. Fragestellung

Ziel dieser Studie ist es, die Trikuspidalklappeninsuffizienz als Risikofaktor im Zusammenhang mit dem HLHS besser behandelbar zu machen.

Dafür wurden die Ergebnisse der Trikuspidalklappenoperationen, welche im Zeitraum von 1999 bis 2018 im Deutschen Herzzentrum München (DHM) an Patient*innen mit HLHS durchgeführt wurden, ausgewertet.

Der Fokus lag hierbei auf den Hauptmechanismen und häufigsten Orten der Regurgitation. Durch genaue Kenntnis dieser Daten können Klappenundichtigkeiten in Zukunft früher erkannt und behandelt werden.

Des Weiteren soll durch retrospektive Begutachtung von Patientendaten die Frage nach dem am besten geeigneten Operationszeitpunkt im Verlauf der Palliation beantwortet werden.

3. Material und Methoden

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München genehmigt.

Die Datengrundlage für die Arbeit „Effekt von Trikuspidalklappenoperationen an Patient*innen mit HLHS“ stammt aus dem Patientenarchiv des Deutschen Herzzentrum München (DHM). Da das Zentrum auf das Hypoplastische Linksherzsyndrom spezialisiert ist, kommen Patient*innen aus ganz Europa in dieses Krankenhaus zur Behandlung. Die Dokumentationen der unterschiedlichen Untersuchungen und Interventionen fließen in das Archiv ein und werden auf dem klinikinternen Server gespeichert.

3.1 Patient*innen

In der Zeitspanne von 1999 bis 2018 wurden 249 Patient*innen mit der Diagnose „klassisches HLHS“ mit einer Norwood-Operation im DHM behandelt. Aus dieser Population wurden nur Patient*innen in die Studie eingeschlossen, welche im Lauf der schrittweisen Palliation eine Trikuspidalklappenoperation erhielten.

3.2 Diagnostik

Die Patient*innen wurden neben der für die Operationen notwendigen Diagnostik in individuell festgelegten zeitlichen Abständen jeweils nachuntersucht und die Ergebnisse im Archiv festgehalten. Für diese Studie waren die Auswertungen der prä- und postoperativen Bildgebung im Zuge der Trikuspidalklappenoperation und des Norwood-Prozederes relevant.

3.2.1 Echokardiografie

Ein fester Bestandteil dieser Untersuchung ist die transthorakale Echokardiografie, welche bei jedem Patienten/jeder Patientin angefertigt wurde. Besondere Aufmerksamkeit galt hierbei der Ventrikelfunktion und der Beweglichkeit der Systemklappe. Die Durchlässigkeit des Segelapparates wurde mittels Dopplersonografie eruiert. Dadurch werden Strömungsdifferenzen des Blutes je nach Richtung mit unterschiedlichen Farben markiert. Da das Blut bei einer Undichtigkeit in andere Richtungen gelenkt wird, zeigt sich der Insuffizienzjet bei undichten Klappen durch diese Farbkodierung gießkannenförmig. Das vorliegende Untersuchungsmaterial wurde begutachtet und Right Ventricular Fractional Area Change (RVFAC) (siehe 3.2.2) und Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) (siehe 3.2.3) bemessen, um die Funktion des Herzens vor und nach der Intervention feststellen zu können.

3.2.2 Rechtsventrikuläre Funktion

Da die Insuffizienz der Trikuspidalklappe funktional durch Dilatation des rechten Ventrikels verursacht wird, aber auch eine undichte Klappe zu einer Vergrößerung der Kammer führen kann, ist es von großer Bedeutung, die Funktionsfähigkeit des Ventrikels überprüfbar zu machen. Hiermit kann auch rückwirkend die Ursache einer Erweiterung untersucht werden. RVFAC ist ein geeignetes Maß zur Bestimmung der Funktion des rechten Ventrikels mittels Echokardiografie. Er wird im 4 Kammernblick aus dem Verhältnis der systolischen (ESA) zur diastolischen Fläche (EDA) berechnet. (Abb. 3.1) [Haddad et al., 2009] Dadurch kann auf die Pumpleistung der Kammer rückgeschlossen werden.

$$RVFAC(\%) = 100 \times \frac{(EDA - ESA)}{EDA} \quad [\text{Lang et al., 2015}] \quad (3.1)$$

3.2.3 TAPSE

Je nach Funktionstüchtigkeit des rechten Ventrikels bewegt sich die Trikuspidalklappe unterschiedlich stark zwischen Systole und Diastole auf Klappenebene. Diese longitudinale Exkursion wird im apikalen 4-Kammernblick gemessen (Abb. 3.1) und ist ein etablierter prognostischer Faktor, um die rechtsventrikuläre Funktion einschätzen zu können. [Lang et al., 2015]

Bei Kindern mit einem Lebensalter unter 30 Tagen entspricht ein TAPSE-Wert von etwa 10 mm der Norm.

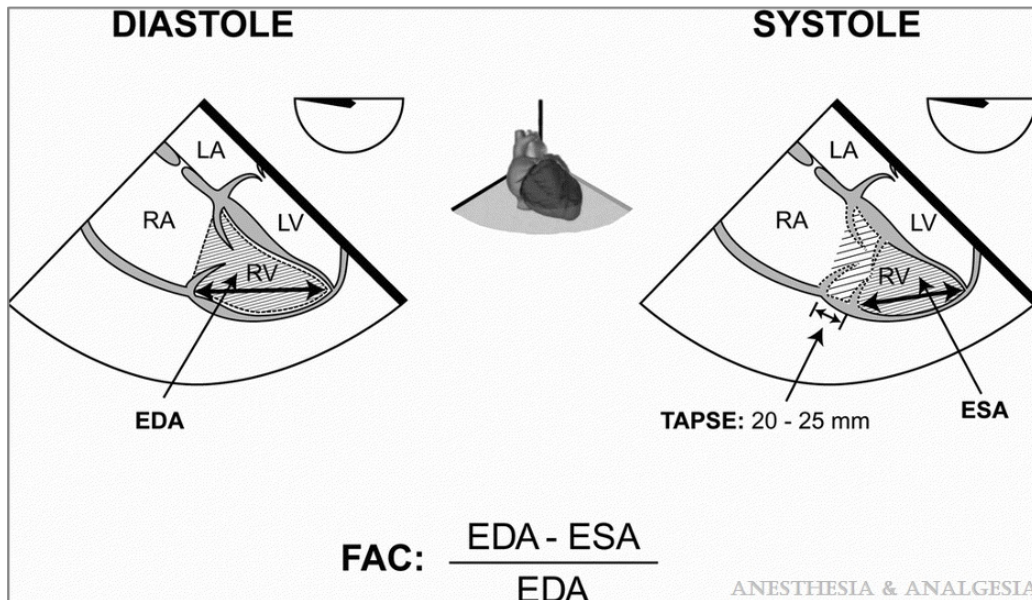


Abbildung 3.1: Messung FAC und TAPSE am Modell erklärt
[Lang et al., 2015]

3.2.4 Vena Contracta

Die Messung der sog. Vena Contracta ist eine Technik, welche für die Mitralklappe entwickelt wurde und auf die Trikuspidalklappe übertragen wurde. Die Grundlage für diese Messung ist ein Regurgitationsjet, welcher aus der anatomischen Öffnung der Klappe entspringt und nach anfänglicher Einengung durch die Klappe kurz weiterhin verengt bleibt, um sich dann im Ventrikel auszubreiten. [Little, 2012] Die Vena Contracta ist der Bereich, in dem der Jet die geringste Fläche einnimmt und befindet sich direkt hinter der anatomischen Öffnung der Klappen. [Little, 2012]

3.3 Indikation und Zeitpunkt der Intervention

Die Empfehlung zur Trikuspidalklappenoperation basiert auf dem Regurgitationsgrad, welcher im Zuge der transthorakalen Echokardiografie ermittelt wird. Der jeweilige Untersucher/die jeweilige Untersucherin inspiziert die Trikuspidalklappe sonografisch und teilt den Befund subjektiv in verschiedene Stärken von trivial bis stark ein. Diese Einteilung wurde quantifiziert:

0	= keine Regurgitation
1	= trivial
2	= mild
3	= moderat
4	= schwer

Tabelle 3.1: Grad der Regurgitation

Im Zuge der Korrekturoperation bestätigt eine intraoperative transoesophageale Echokardiografie (TEE) und eine Dichtigkeitsprobe in vivo diese subjektive Einteilung. Hierfür wird der rechte Ventrikel mit Kochsalzlösung gefüllt, welche die Segel der Trikuspidalklappe von kaudal verschließt und die vermuteten Leckagen sichtbar macht.

Anhand der oben genannten Quantifizierung (siehe Tab.3.1) entscheidet sich, zu welchem Zeitpunkt die Regurgitation behandelt werden muss. Bei einer Stärke von 0-2 ist es möglich, noch den nächsten Schritt der Palliation abzuwarten, wenn dieser in naher Zukunft geplant ist. Im Gegensatz dazu müssen höhergradige Klappeninsuffizienzen zeitnah operiert werden, um einer Verschlechterung der Herzfunktion entgegenzuwirken. Unabhängig vom Grad der Regurgitation behandelt man Patient*innen mit einer signifikanten Verschlechterung des Allgemeinzustandes, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Trikuspidalklappenfunktion zurückzuführen ist, sofort.

3.4 Operationstechniken

3.4.1 Ablauf der Operation

Nach allgemeiner Intubationsnarkose erfolgte der Zugang über eine mediane Sternotomie. Um die Korrektur der Trikuspidalklappensegel durchführbar zu machen, wurde an diesem Patientenkollektiv ein standardisierter kardiopulmonaler Bypass durch Kanülierung der Aorta ascendens sowie der oberen und unteren Hohlvene angelegt. Somit konnte das Herz vom Kreislauf getrennt und an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen werden. Die Methode der Wahl, um einen kardiogenen Arrest hervorzurufen, war die kardioplege Lösung (auch Bretschneiderlösung), welche durch den hohen Kaliumgehalt einen reversiblen Herzstillstand hervorruft. Der Körper wurde auf etwa 30 Grad Celsius abgekühlt, um den Stoffwechselumsatz zu verlangsamen und damit den Sauerstoffbedarf des Gewebes herabzusetzen. Nach Präparation des Herzens wurde der rechte Vorhof eröffnet und mit der oben beschriebenen Methode die Trikuspidalklappen durch eine Kochsalzlösung-Injektion in den rechten Ventrikel in vivo getestet (siehe Kapitel 3.3).

Bei diesem Manöver inspizierte der Operateur/die Operateurin den Klappenapparat, achtete auf den genauen Verschlussmechanismus und war somit in der Lage, die anatomische Grundlage der Regurgitation zu eruieren. Besondere Aufmerksamkeit galt hierbei dem Annulusdurchmesser, Leckagen an den Kommissuren, Perforationen, Spalten und Fehlschlüssen der Klappen, welche durch Vorfall oder Restriktion der Segel hervorgerufen wurden.

Nach Einschätzung des Regurgitationsmechanismus entschied der Operateur/die Operateurin, ob die Klappe durch Anwendung unterschiedlicher Techniken wieder zur Kompetenz gebracht werden konnte oder ersetzt werden musste.

Intraoperativ wurde mittels TEE der Erfolg der Intervention eruiert, wobei mittelgradige und höhergradige Restregurgitation zu einer Revision führten. Im Falle des Klappenaustausches griff man auf eine standardisierte, mechanische Doppelflügelklappe zurück. Jedoch wurde immer ein Erhalt der patienteneigenen Klappe favorisiert.

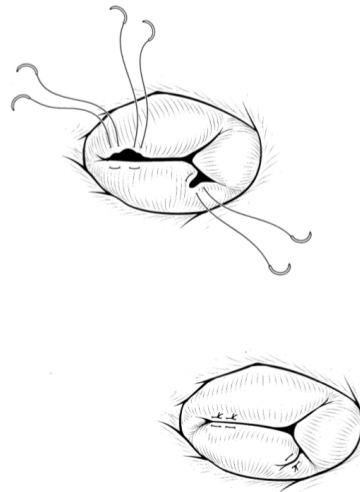
Nach zufriedenstellendem TEE-Ergebnis konnten die Patient*innen von der Herz-Lungen-Maschine entwöhnt und wieder erwärmt werden.

3.4.2 Spezielle Operationstechniken

Es gibt unterschiedliche Techniken, mit denen individuell auf bestimmte Klappenmalformitäten reagiert werden kann. Ono et al. beschreibt in seiner Arbeit [Ono et al., 2018] die genauen OP-Schritte, mit welchen im DHM die verschiedenen Regurgitationsursachen behoben werden.

3.4.2.1 Kommissurennaht

Eine häufig angewandte Methode ist die Kommissurennaht. Sie findet Anwendung bei prolabierte Segelanteilen, welche dadurch stabilisiert werden und weiters die Öffnungsfläche des Ausflusstraktes verkleinern. Dies wird mit der Annäherung der klappenringnahen Ränder der Klappensegel durch Naht mit 6-0 bis 7-0 Prolene erreicht. [Ono et al., 2018] Das prolabierte Segel ist nun in der Mobilität eingeschränkt und kann somit den Ausflusstrakt wieder besser verschließen.



3.4.2.2 Cleftverschluss

Spalten der Segel werden mit Einzelknopfnähten verschlossen. Dabei ist besonders darauf zu achten, die Nahtlinie keinesfalls über den Ort der Chordae-Insertion hinaus auszudehnen, da dies die Klappenöffnung behindern würde. [Ziemer and Haverich, 2010]

Abbildung 3.2: partielle Kommissurennaht und Cleftverschluss
[Ohye et al., 2004]

3.4.2.3 Bikuspidalisierung

Ebenfalls mittels Einzelknopfnähten können zwei der Segel zu einem vernäht werden, um somit eine Bikuspidalisierung der drei Segel zu erreichen.

3.4.2.4 Segeladaptation, Alfieri-Naht

Oft kann auch eine Segeladaptation durchgeführt werden, bei der eine Naht die freien Klappenränder zweier Segel verbindet, was zu einer Zweiteilung und somit Verkleinerung des Ostiums führt. Die Alfieri-Naht beschreibt eine bei der Mitralklappenkorrektur eingeführte und auf die Trikuspidalklappe übertragene Sonderform der Naht der freien Segelränder, bei der die führenden Ränder des zentralen Anteils der Segel durch Nähte verbunden werden. [Ziemer and Haverich, 2010] Es kann hierbei jedoch auch peripher eine Verbindung hergestellt werden. (siehe Abb. 3.3)

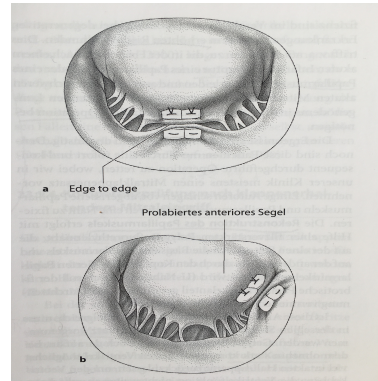


Abbildung 3.3: Alfieri-Naht [Ziemer and Haverich, 2010]

3.4.2.5 Annuloplastie

Eine Annuloplastie sorgt dafür, dass sich der Durchmesser des Klappenrings durch Raffung reduziert. Hierfür wird eine horizontale Matratzennaht mit 5-0 bis 6-0 Prolene meist entlang der Kommissuren angelegt.

[Ono et al., 2018] Eine Sonderform der Annuloplastie ist die DeVega-Naht, welche einer Raffung an der muralen Seite des Klappenringes durch zwei parallel verlaufende Tabaksbeutelnähte zwi-

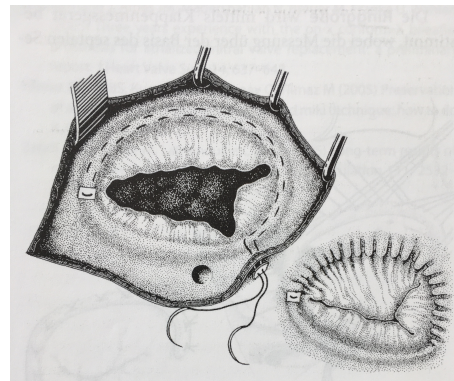


Abbildung 3.4: Annuloplastie nach DeVega [Ziemer and Haverich, 2010]

schen dem anterioren und posterioren Segel entspricht. (siehe Abb. 3.4) [Ziemer and Haverich, 2010]

3.4.2.6 Sehnenfadenrekonstruktion

Wenn der Halteapparat der Klappen zu lang ist, verursacht das häufig prolabierende Segel. Dieses Problem kann mittels Sehnenfadenplastik behoben werden. Als Sehnenersatz werden Polytetrafluorethylen-Nähte verwendet, welche im Papillarmuskel verankert werden. (siehe Abb. 3.5)

Durch Zug an einer Haltenaht, welche durch das prolabierte sowie das benachbarte Segel zieht, wird die Länge der künstlichen Chorda und die Höhe des Segels bestimmt.

[Ziemer and Haverich, 2010]

In dieser Studie wurden Sehnenfadenveränderungen bevorzugt mit Klappenersätzen behandelt und dem synthetischen Sehnenfadenersatz vorgezogen. An sehr restriktiven Segeln wurde eine Annuloplastie gemeinsam mit einer Mobilisation der Sehnenfäden und einer Augmentation des Segels mittels Perikard durchgeführt.

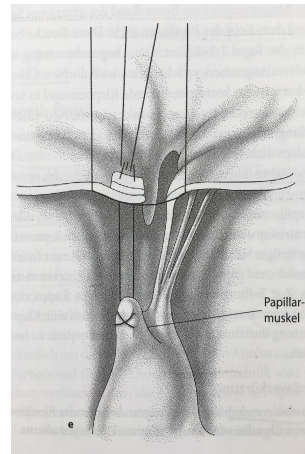


Abbildung 3.5: Sehnenfadenplastik

[Ziemer and Haverich, 2010]

3.5 Follow-up

In der interventionsfreien Zeit zwischen den operativen Eingriffen wurden die Patient*innen weiterhin von Kinderkardiologen des DHM ambulant betreut. Die gesamte Follow-up-Zeit wird vom Zeitpunkt der Trikuspidalklappen-Korrekturoperation bis zum letzten ambulanten Nachsorgetermin des Patienten/der Patientin bemessen. Diese Daten werden regelmäßig erneuert und im Archiv des DHM gespeichert. Der Tod gilt als Zeitpunkt der Zensur.

3.6 Statistische Analyse

Die gewonnenen Daten wurden im Datenverarbeitungsprogramm Excel (Microsoft) gesammelt und für die statistische Auswertung aufbereitet. Den Patient*innen wurden personalisierte Codes zugeteilt, welche die Zuordnung der Daten erleichterten und eine Anonymisierung möglich machten.

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Programm Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 25.0 für Windows (IBM, Ehningen, Deutschland) und der R-Statistik Software (state package und CMPSK Paket).

Kategorische Variablen wurden mit absoluten Zahlen und Prozentangaben ausgedrückt. Mittels Chi-Quadrat-Test wurden die kategorischen Variablen verarbeitet. Kontinuierliche Daten wurden mittels Standardabweichung geschätzt und in Interquartilsabstände(IQR) eingeteilt.

Mittels t-Test wurden normal verteilte Merkmale verglichen. Der Man-Whitney-U-Test wurde zum Vergleich nicht normal verteilter Merkmale verwendet. Die Kaplan-Meier-Kurve wurde angewandt, um das allgemeine Überleben zu berechnen. Durch die kompetitive Risikoanalyse konnte die Reoperations- und Todesrate kumulativ angezeigt werden. Risikofaktoren bezüglich Überleben, Reoperation und Klappenersatz wurden durch die Regression nach Cox ermittelt.

3.6.1 Z-Score

Da die Größe des Trikuspidalklappenannulus in Abhängigkeit des Alters großen Schwankungen unterworfen ist, wurde der Z-Score jedes einzelnen Patienten/jeder einzelnen Patientin gebildet. Hierfür wurde das im Internet verfügbare Programm „Parameter(z)“ verwendet. Die Größe des Annulus wurde in Bezug auf das Alter, das Gewicht (Körperoberfläche nach DuBois-Formel) und das Geschlecht standardisiert.

Auch für die TAPSE wurde ein Z-Score berechnet. Hier wurde mit Patient*innen der gleichen Altersgruppe verglichen.

4. Ergebnisse

Die Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt und im Kapitel Diskussion bewertet.

4.1 Patient*innen

In diese Studie konnten 44 Individuen eingeschlossen werden, welche das bereits in Kapitel 3.1 erläuterte Kriterium des Vorhandenseins einer Trikuspidalklappenoperation im Verlauf der schrittweisen Palliation des HLHS erfüllten. Insgesamt wurden an diesem Kollektiv 62 Trikuspidalklappeninterventionen durchgeführt. (siehe Tabelle 4.1)

Der Anteil der weiblichen Teilnehmerinnen betrug etwa 39 %. Als primäre Diagnose, welche zur Behandlung mittels Fontan-Palliation führte, wurden 13 Aortenatresien, eine alleinige Mitralklappenatresie und bei 16 Patient*innen eine Kombination aus Aorten- und Mitralatresie festgestellt. Der Durchmesser der Aorta betrug im Mittel 3 mm. (siehe Tabelle 4.1)

Drei der Kinder waren Frühgeburten und sechs hatten extrakardiale Anomalien, welche als Makrosomie, Situs inversus totalis, Kleinwuchs mit psychomotorischen Entwicklungsrückstand sowie weiteren Auffälligkeiten in Erscheinung traten.

Die Aufzeichnungen beinhalten Daten sowohl der stationären Aufenthalte als auch der ambulanten Untersuchungen und Behandlungen. Die Daten liegen in Form von Operationsberichten, Arztbriefen und sonstigen prä- und postoperativen Untersuchungsbefunden vor, auf Basis derer eine genaue Rekonstruktion der Krankengeschichten und Interventionen möglich war. Für die Bestimmung des Mechanismus der Regurgitation waren vor allem die Operationsberichte von Bedeutung. Zur Beurteilung des Grades der Undichtigkeit wurden die Daten der Echokardiografieuntersuchungen jeweils vor und in den

Tagen nach der Trikuspidalklappenoperation eruiert.

Um die Reife der Kinder vergleichbar zu machen, wurde das Alter und das Gewicht zum Zeitpunkt der Norwood-Operation herangezogen. Die in der Studie eingeschlossenen Teilnehmer*innen befanden sich in der Altersspanne zwischen 7 und 11 Tagen und wogen 2,9-3,6 kg. 55 % erhielten im Zuge dieses ersten Schrittes der Palliation einen modifizierten BT-Shunt während 46 % mit einem RV-PA Conduit versorgt wurden. Zum Zeitpunkt der Trikuspidalklappenintervention betrug das Alter der Patient*innen im Mittel fünf Monate.

Variablen	N(%) oder Median (IQR)
Gesamtzahl der Patient*innen	44
Gesamtzahl der Trikuspidalplastiken	62
primäre Diagnose	
Aortenatresie	29 (65,9)
Mitralatresie	17 (38,6)
Durchmesser der Aorta asc. (mm)	3 (2-3,8)
prä-Norwood Echokardiografie	
Trikuspidalregurgitation	1 (0,8-2)
TAPSE	12 (10-12)
reduzierte RV Funktion	2 (4,5)
Frühgeburt	3 (6,8)
extrakardiale Anomalien	6 (13,6)
Norwood-Operation	
Alter bei Norwood (Tage)	9 (7-11)
Gewicht bei Norwood (kg)	3,2 (2,9-3,6)
Operationsdauer (min)	274 (236-304)
CPB Zeit (min)	143 (110-163)
AXC Zeit (min)	50 (41-59)
BT Shunt	24 (54,5)
RV-PA Conduit	20 (45,5)

Tabelle 4.1: Patient*innen rechter Ventrikel (RV), kardiopulmonaler Bypass (CPB), Aortic Cross Clamp (AXC)

4.1.1 Einfluss der primären Diagnose

In Kapitel 4.1 werden alle Grunderkrankungen aufgelistet, welche bei der Studienpopulation zu einer Behandlung mittels Fontan-Palliation geführt haben. Der überwiegende Teil der Patient*innen litt unter einer Kombination aus Aorten- und Mitralatresie.

In Bezug auf die Aortenklappe lag bei der Kohorte, welche an einer Aortenatresie (AA) litt, die Inzidenz an Klappenoperationen bei 22 % und war damit auch signifikant ($P=0,045$) höher als bei Patient*innen mit Aortenstenose (AoS). In dieser Gruppe lag die Operationsinzidenz bei 13 %.

Kinder, bei denen eine Mitralatresie (MA) diagnostiziert wurde, mussten zu 19 % an der Trikuspidalklappe operiert werden. Das ist etwas, aber nicht signifikant ($p=0,705$), höher als in der Kohorte, welche an einer Mitralstenose (MS) erkrankt war. Die Inzidenz der TKP entsprach in dieser Gruppe 17 %.

Bei keiner der vier Subtypen an Grunderkrankungen konnte ein signifikanter Einfluss auf die Inzidenz der Klappenplastik festgestellt werden. (siehe Tabelle 4.2)

Daraus lässt sich ableiten, dass der anatomische Subtyp nicht wesentlich das Entstehen von Regurgitationen beeinflusst.

anatomischer Subtyp	Signifikanz (P)
AA/MA	0,230
AA/MS	0,280
AoS/MS	0,193
AoS/MA	0,162

Tabelle 4.2: Signifikanz des anatomischen Subtyps bezogen auf die Inzidenz einer Trikuspidalklappenoperation

4.2 Zeitpunkt der Trikuspidalklappenplastik

Am häufigsten wurde die Korrektur während des zweiten Schritts der Palliation, der PCPC, durchgeführt. Insgesamt erhielten 23 Patient*innen (52 %) zu diesem Zeitpunkt die erste TKP.

Im Zuge der Fontan-Komplettierung (TCPC) wurde bei 14 Patient*innen (32 %) die Regurgitation behandelt. Zwischen PCPC und TCPC wurden drei Kinder (7 %) symptomatisch und mussten sich somit einer separaten Operation unterziehen. Auch zwischen dem Norwood-Prozedere und der PCPC wurden drei Patient*innen (7 %) mit einer gesonderten Klappenintervention versorgt. Bei einem Patienten (2 %) wurde im Zuge der Norwood-Operation die Trikuspidalklappe korrigiert.

Timing	N(%)
bei Norwood	1 (2 %)
vor PCPC	3 (7 %)
bei PCPC	23 (52 %)
vor TCPC	3 (7 %)
bei TCPC	14 (32 %)

Tabelle 4.3: Zeitpunkt der Trikuspidalklappenplastik

4.3 Anzahl der Interventionen

Insgesamt wurden 15 Patient*innen aufgrund einer erneuten Insuffizienz reoperiert. Bei acht Mitgliedern dieser Kohorte entstanden erneut Undichtigkeiten, welche durch eine erneute Plastik behoben wurden. (siehe Abb. 4.1) Nach der zweiten Korrekturoperation verstarb ein Patient. Mechanische Klappen mussten bei sechs der Kinder in einer zweiten Intervention am Segelapparat implantiert werden. In dieser Gruppe überlebten nur zwei Patient*innen. Ein Patient erhielt eine dritte Trikuspidalklappenoperation und bei einem weiteren musste nach zwei erfolgten Klappenkorrekturen die Klappe dennoch durch eine künstliche Klappe ersetzt werden.

Initial wurde bei drei Patient*innen die Trikuspidalklappe ersetzt, von denen ein Studienteilnehmer zweimal einen Wechsel der Prothese benötigte. Dieser verstarb nach der dritten Implantation. Der Verlauf der Reoperationen wird in der Abbildung 4.1 bildlich dargestellt.

Der mediane reoperationsfreie Zeitraum betrug insgesamt 1,7 Jahre. Bei der zweiten Klappenintervention betrug das mediane Alter 2,1 Jahre.

Das reoperationsfreie Überleben nach fünf Jahren betrug 52 %, während die kumulative Inzidenz an Reoperationen nach 5 Jahren bei 36 % lag.

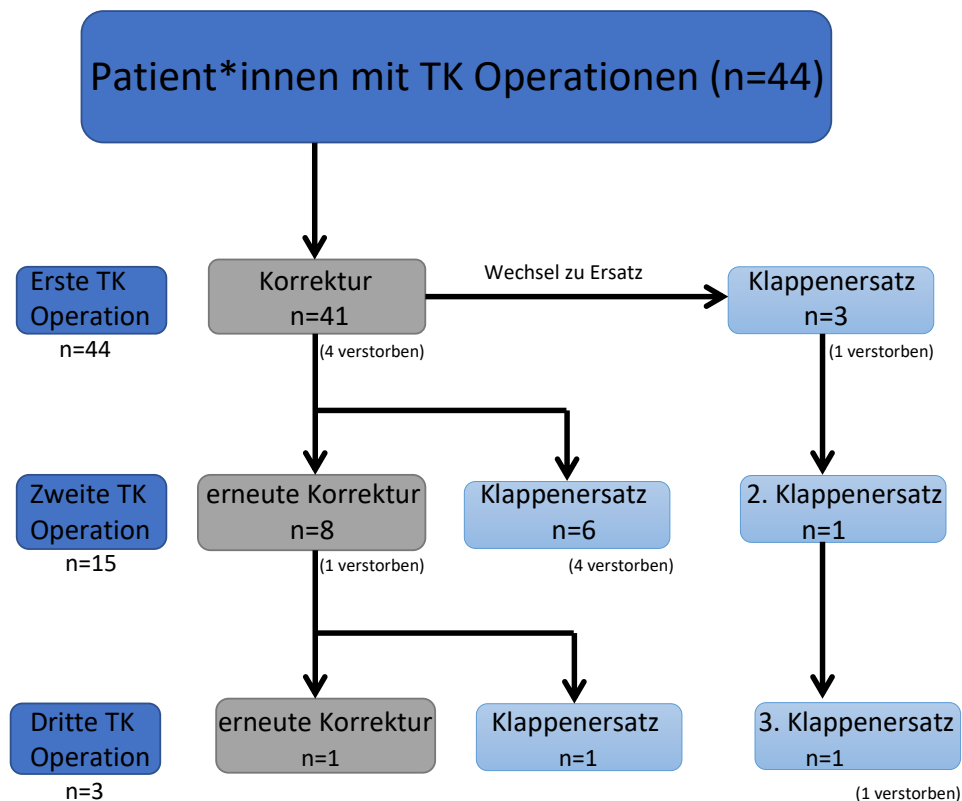


Abbildung 4.1: Anzahl und Verlauf der Reoperationen, Trikuspidalklappe (TK)

4.4 Angewandte Operationstechniken

Im Zuge der ersten TKP kamen die im Kapitel 3.4 erläuterten Operationstechniken zum Einsatz, um die Regurgitation zu beheben. Oftmals wurden mehrere Techniken kombiniert. Im Falle einer Irreparabilität musste eine mechanische Klappe implantiert werden, um somit die Undichtigkeit zu beseitigen. Doch dieses Verfahren wurde erst angewandt, nachdem die Möglichkeiten der klappenerhaltenden Korrektur vollends ausgeschöpft worden waren und zählte somit nicht zu den bevorzugten Behandlungswegen. In der Tabelle 4.4 sind die angewandten Operationstechniken zusammengefasst.

Operationstechnik	N(%)
Klappenrekonstruktion	
Segeladaptation	20 (46)
Cleftverschluss	10 (23)
Alferi-Naht	7 (16)
Bikuspidalisierung	4 (9)
Perikardpatch-Erweiterung	5 (11)
Kommissurenähte	
AS Kommissur	27 (61)
AP Kommissur	9 (21)
SP Kommissur	11 (25)
Annuloplastie	
DeVega-Naht	4 (9)
partielle Annuloplastie	7 (16)

Tabelle 4.4: angewandte OP Techniken

4.4.1 Anzahl der Anwendungen

Eine Übersicht der Anzahl einzelner angewandter Operationstechniken im zeitlichen Verlauf findet sich in der Tabelle 4.5. Die am häufigsten benutzte Plastik stellte die Kommissurennaht an der anterior-septal (AS) Kommissur dar. 27-mal (61 %) wurden Patient*innen damit behandelt. An der septal-posterior (SP) Kommissur wurden 11 Kinder (25 %) operiert und die Intervention an der anterior-posterior (AP) Kommissur fand bei neun (21 %) statt.

An zweiter Stelle steht die Adaptation eines Segels, welche bei 20 Patient*innen (46 %) angewandt wurde. Diese Plastik gehört, im Gegensatz zur Kommissurennaht, zu den Klappenrekonstruktionstechniken.

Weitere Techniken der Trikuspidalklappenrekonstruktion sind der Cleftverschluss und die Alferi-Naht, welche je zehn (23 %) und sieben (16 %) Patient*innen versorgten.

Die Bikuspidalisierung ist mit vier Anwendungen (9 %) vertreten und auch die Perikardpatch-Erweiterung zählt zu den rekonstruierenden Maßnahmen. Sie wurde bei fünf Teilnehmer*innen (11 %) angewandt.

Ebenfalls häufig vertreten ist die Annuloplastie, welche bei 11 Probanden (25 %) angewandt wurde. Zu den Techniken der Annuloplastie gehören die

DeVega-Technik und die partielle Annuloplastie, je mit vier (9 %) und sieben (16 %) Anwendungen am Patienten.
 Auch die Rekonstruktion der Sehnenfäden fand bei zehn Patient*innen (23 %) Anwendung.

Variable	N(%)	ab Norwood	bei PCPC	nach PCPC	bei Fontan
initiale Reparaturtechnik		4 (9,1)	23 (52,3)	3 (6,8)	14 (31,8)
<i>Rekonstruktion</i>					
Segel-Adaptation	20(45,5)	1 (25)	13(56,5)		6 (42,9)
Cleftverschluss	10(22,8)	1 (25)	7 (30,4)		2 (14,3)
Alfieri-Naht	7 (15,9)	1 (25)	3 (13)		3 (21,4)
Bikuspidalisierung	4 (9,1)		1 (3,3)	1 (33,3)	2 (14,3)
Perikardpatch-Erweiterung	5 (11,4)		5 (21,9)		
<i>Kommissurenplastik</i>					
AS Kommissur	27(61,4)	1 (25)	14(60,9)	2 (66,7)	10 (71,4)
AP Kommissur	9 (20,5)	2 (50)	4 (17,4)	1 (33,3)	2 (14,3)
SP Kommissur	11(25)	1 (25)	8 (34,8)		2 (14,3)
Sehnenfadenplastik	10(22,7)		6 (26,1)	1 (33,3)	4 (28,6)
Annuloplastie	11(25)		6 (26,1)	1 (33,3)	4 (28,6)
DeVega-Naht	4 (9,1)		1 (4,3)	1 (33,3)	2 (14,3)
partielle Annuloplastie	7 (15,9)		5 (21,5)		2 (14,3)

Tabelle 4.5: Operationstechniken

4.4.2 Zeitpunkt der Anwendung

Im Detail konnte herausgearbeitet werden, welche Operationstechnik in Bezug auf die jeweiligen Palliationsschritten am häufigsten angewandt wurde. Tabelle 4.5 veranschaulicht diese Ergebnisse.

Die meistbenutzte Technik, die AS Kommissurennaht, fand an erster Stelle Anwendung während der Fontan-Komplettierung. Die Segeladaptation hingegen wurde im Zuge der PCPC häufiger benutzt.

Im Zeitraum der Norwood-Operation bis vor PCPC konnten sechs verschiedene Techniken gefunden werden, welche bei vier Patient*innen Anwendung fanden. Somit wurde jeder Teilnehmer/jede Teilnehmerin durchschnittlich mit 1,5 Methoden zur Verbesserung der Insuffizienz behandelt.

Sie setzen sich zusammen aus je einer Segeladaptation, einem Cleftverschluss, einer Alfieri-Naht, einer AS sowie einer SP Kommissurennaht und zwei Nähten an der anterior-posterioren Kommissur. Diese Nahttechnik stellt somit den größten Teil der Plastiken im Zuge der Norwood-Operation dar.

Gleichzeitig mit dem Schritt der PCPC wurden die 23 Patient*innen mit einer Gesamtzahl von 73 Plastiken, welche sich aus 12 verschiedenen Techniken zusammensetzten, versorgt. Im Durchschnitt erhielt somit jede undichte Trikuspidalklappe 3,17 verschiedene Techniken zur Korrektur während dieser Operation.

Noch häufiger als die Segeladaptation (57 %) fand die Kommissurennaht der AS Kommissur (61 %) Anwendung. Neben der Naht am Übergang vom septalen zum posterioren Segel (35 %) wurde auch oftmals ein Cleft im Segel verschlossen (30 %). In der gleichen Vielzahl behandelte man die Regurgitation mittels Annuloplastie und der Sehnenfadenrekonstruktion. Diese Techniken wurden je sechsmal angewandt.

Die partielle Annuloplastie und die Augmentation mittels Perikardpatch verhalten bei je fünf Operationen zur Verbesserung der Funktion. In absteigender Reihenfolge fanden die Naht der AP Kommissur viermal und die Naht nach Alfieri dreimal Anwendung. Die DeVega-Naht und die Bikuspidalisierung wurden nur je ein einziges Mal durchgeführt.

Zwischen der PCPC und der Fontan-Operation erhielten drei Patient*innen sechs Formen der Plastik, von denen eine doppelt angewandt wurde.

Zu den Techniken zählte die Bikuspidalisierung, die AP Kommissurennaht, die Sehnenfadenrekonstruktion, die Annuloplastie, eine DeVega-Naht und die Naht am Übergang vom anterioren zum septalen Segel, welche zweimal Anwendung fand.

Während der Fontan-Komplettierung wurden 14 Patient*innen an der Trikuspidalklappe behandelt. Die 11 unterschiedlichen Korrekturtechniken wurden insgesamt 39-mal angewandt. Somit erhielten alle im Schnitt drei Techniken zur Behandlung der Insuffizienz.

Mit Abstand den meisten Einsatz fand die Approximation der AS Kommissur, welche zehnmal ausgeführt wurde.

Darauf folgt die Adaptation der Segel mit sechs Anwendungen. Je viermal konnten die Sehnenfäden rekonstruiert und eine Annuloplastie vollzogen wer-

den.

Zur Behandlung der Insuffizienz mussten drei Patient*innen im Laufe der TCPC mit der Alfieri-Naht versorgt werden.

Folgende Reparaturtechniken kamen je zweimal zum Einsatz: Verschluss eines Clefts, Bikuspidalisierung, Naht der AP und SP Kommissur, DeVega-Naht und partielle Annuloplastie.

4.5 Pathologie der Trikuspidalklappeninsuffizienz

4.5.1 Ort der Regurgitation

Bei 43 % der Patient*innen entsprang die Undichtigkeit der AS Kommissur und war somit der meistgefundene Ort der Regurgitation. Am zweithäufigsten, mit 36 %, entstand die Undichtigkeit zentral am Segelapparat. Die AP Kommissur konnte bei 21 % und die SP Kommissur nur bei 18 % als Ort der Insuffizienz identifiziert werden. (siehe Abbildung 4.2)

Die vollständige Auflistung der Ergebnisse ist im zeitlichen Verlauf in Tabelle 4.6 einzusehen.

4.5.2 Mechanismen der Insuffizienz

Bei einigen Patient*innen konnten mehrere Ursachen, welche zur Fehlfunktion beitrugen, festgestellt werden. Die Abbildung 4.2 veranschaulicht die wichtigsten vorgefundenen Mechanismen, welche ebenfalls in der Tabelle 4.6 aufgelistet sind.

Die am meisten verbreitete Pathologie als Ursache der Undichtigkeit stellt der Prolaps eines Segels dar, welcher bei 61 % der Teilnehmer*innen auftrat. Das anteriore Segel fiel am häufigsten vor, insgesamt bei 23 Patient*innen (52 %). Das posteriore und septale Segel waren mit 11 % und 7 % nicht so stark gefährdet zu prolabieren.

Der zweithäufigste Mechanismus der Klappeninsuffizienz ist die Restriktion eines Segels, welche bei 24 Patient*innen (55 %) gefunden wurde. Das septale Segel war in der Studie bei 50 % der Patient*innen und damit am häufigsten davon betroffen. Das posteriore nur bei 16 % und damit eher selten. In dieser untersuchten Kohorte konnte keine Restriktion des anterioren Segels festgestellt werden, was jedoch nicht bedeutet, dass diese Art der Restriktion

Mechanismen der Trikuspidalinsuffizienz

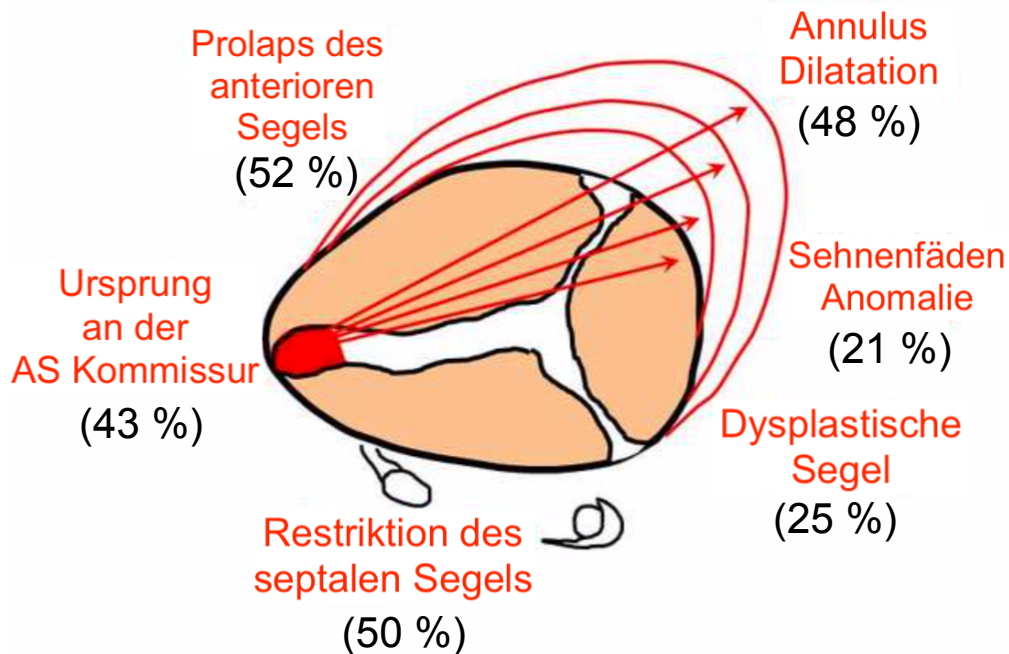


Abbildung 4.2: Mechanismen der Trikuspidalklappeninsuffizienz

nicht möglich ist.

In 48 % der Fälle fand man einen dilatierten Annulus, welcher zur Undichtigkeit beitrug.

Dysplasien der Trikuspidalklappen Segel traten bei einem Viertel der Studienteilnehmer*innen auf. Diese sind meist angeboren, aber führen nicht zwangsläufig zu einer Insuffizienz. Daher werden sie oftmals erst zu einem späteren Zeitpunkt behandelt. Überwiegend von dieser Strukturveränderung betroffen zeigte sich, mit 23 %, das posteriore Segel. Das septale und anteriore Segel wiesen mit je 21 % und 18 % seltener eine Dysplasie auf.

Ebenfalls zu den nicht so häufig beobachteten Mechanismen der Regurgitation zählt der Cleft, welcher nur bei 23 % der Patient*innen nachgewiesen werden konnte. Meist befand sich der Spalt im anterioren Segel (bei 21 %). Bei einem Patienten lag der Cleft im posterioren Klappenanteil. In der Studie gibt es keinen Bericht über Spalten im septalen Segel.

Die Anomalie der Sehnenfäden ist die seltenste Pathologie der Trikuspidalklappe und war in dieser Kohorte mit 21 % vertreten. Das anteriore und septale Segel waren mit je 9 % gleich häufig betroffen, wohingegen der posteriore Anteil nur in 5 % der Fälle beteiligt war. Wie in Kapitel 3.4 bereits beschrieben, wurde diese Pathologie bevorzugt mittels Implantation einer mechanischen Klappe behandelt.

Insgesamt trat bei der überwiegenden Mehrzahl (80 %) mindestens ein Co-Mechanismus auf, welcher meist in derselben Korrekturintervention mitbehandelt wurde. Um die unterschiedlichen Mechanismen besser beurteilen zu können, wurden diese einzeln verarbeitet.

4.5.3 Zeitliches Auftreten

Im ersten Zeitraum, von Norwood bis zur Glenn-Operation, entsprang die Undichtigkeit meist zentral an der Klappe. Bei je einem Patienten waren die AP und die SP Kommissur der Ursprung. Zwischen der Verbindung der anterioren und septalen Klappe fand sich keine Regurgitation in diesem Stadium. Der am häufigsten gefundene Mechanismus entsprach dem Prolaps, meist des anterioren Segels. Ein Patient wies einen Vorfall des posterioren Anteils auf. An zweiter Stelle befand sich die Restriktion eines Klappenanteils. Diese trat sowohl am septalen als auch am posterioren Segel auf. Interessanterweise fand sich kein Zurückbleiben des anterioren Teils der Klappe. Weiters konnte ein Cleft im vorderen Segel und die Dilatation eines Annulus gefunden werden. Bei drei der vier Patient*innen traten Co-Mechanismen auf.

Im Zuge der Interventionen während der PCPC trat die Insuffizienz bei der überwiegenden Anzahl der Patient*innen durch die AS Kommissur auf.

Die prominenteste Ursache der Undichtigkeit in diesem Stadium war die Restriktion des septalen Segels, gefolgt vom Prolaps des anterioren Anteils der Klappe. Weitaus weniger häufig zeigte sich die Dilatation des Annulus. Sechs Kinder wiesen einen Cleft im anterioren Teil und nur eines im posterioren Part auf. Dysplastisch geformt erschien am öftesten das posteriore Segel. Die beiden anderen Anteile waren gleich häufig von der Dysplasie betroffen. Eine Anomalie der Sehnenfäden fand der/die Untersuchende in fünf Fällen im Laufe der Glenn-Operation. Hier trat mit 78 % bei dem überwiegenden Teil der Patient*innen ein Co-Mechanismus auf.

Im Zeitraum zwischen PCPC und TCPC zeigten alle drei der operierten Kinder eine zentrale Klappeninsuffizienz. Bei einem trat zusätzlich eine Undichtigkeit an der AS Kommissur auf.

Variable	N(%)				
Stage		ab Nor- wood	bei PCPC	nach PCPC	bei Fon- tan
Anzahl Patient*innen	44	4(9,1)	23(52,3)	3(6,8)	14 (31,8)
Ort der Regurgita- tion					
zentral	16 (36,4)	2 (50)	6 (26,1)	3 (100)	5 (35,7)
AS Kommissur	21 (42,7)		14 (60,9)	1 (33,3)	6 (42,9)
AP Kommissur	9 (20,5)	1 (25)	6 (26,1)		2 (14,3)
SP Kommissur	8 (18,2)	1 (25)	4 (17,4)		3 (21,4)
primäre Pathologie					
<i>Annulusdilatation</i>	21 (47,7)	1 (25)	9 (39,1)	3 (11)	8 (57,1)
<i>Segelprolaps</i>	27 (61,4)	3 (75)	14 (60,9)	1 (33,3)	9 (64,3)
anterior	23 (52,3)	2 (50)	14 (60,9)		7 (50)
septal	3 (6,8)		1 (4,3)		2 (14,3)
posterior	5 (11,4)	1 (25)	1 (4,3)	1 (33,3)	2 (14,3)
<i>Restriktion</i>	24 (54,5)	2 (50)	17 (73,9)	1 (33,3)	5 (35,3)
anterior					
septal	22 (50)	1 (25)	17 (73,9)	1 (33,3)	3 (21,4)
posterior	7 (15,9)	1 (25)	1 (17,4)		2 (14,3)
<i>Cleft</i>	10 (22,8)				
anterior	9 (20,5)	1 (25)	6 (26,1)		2 (14,3)
septal					
posterior	1 (2,3)		1 (4,2)		
<i>Dysplasie</i>	11 (25)		5 (21,7)	1 (33,3)	6 (42,9)
anterior	8 (18,2)		3 (13)		5 (35,7)
septal	9 (20,5)		3 (13)	1 (33,3)	6 (42,9)
posterior	10 (22,7)		4 (17,4)		6 (42,9)
<i>Sehnenfadenanomalien</i>	9 (20,5)		5 (21,7)	1 (33,3)	3 (21,4)
anterior	4 (9,1)		1 (4,3)	1 (33,3)	2 (14,3)
septal	4 (9,1)		3 (13)		1 (7,1)
posterior	2 (4,5)		1 (4,3)	1 (33,3)	
<i>Co-Mechanismen</i>	35 (79,5)	3 (75)	18 (78,3)	2 (66,7)	12 (85,7)

Tabelle 4.6: Daten der Trikuspidalklappenregurgitation

Allen gemeinsam war auch die Dilatation des Annulus. Der Prolaps des posterioren Segels, die Restriktion und Dysplasie des septalen Segels und die Anomalie der Sehnenfäden fanden sich je einmal. Bei zwei wurden mindestens zwei Mechanismen an der Klappe festgestellt.

Im Zuge der Fontan-Operation entsprang die Regurgitation überwiegend der AS Kommissur oder zentral am Klappenapparat.

Der meistgefundene Mechanismus, welcher hinter der Undichtigkeit steckte, war der Prolaps eines Segels, in den meisten Fällen der des anterioren Anteils. Ebenfalls mehrfach trat die Dilatation des Klappenrings in Erscheinung, gefolgt von Verformungen. Hiervon zeigte sich vorrangig das septale und posteriore Segel beeinträchtigt. Jedoch auch das anteriore Segel wies nicht selten eine Dysplasie auf. Von einer Restriktion war oftmals das septale oder posteriore Segel betroffen. Nie hingegen wies das anteriore Segel während der TCPC eine Restriktion auf. Anomalien der Sehnenfäden zeigten sich bei Inspektion von 3 Klappen. Zweimal wurde ein Cleft im anterioren Segel gefunden. In dieser Kohorte wiesen 12 der 14 Patient*innen mindestens einen Co-Mechanismus an der Trikuspidalklappe auf.

Zusammenfassend sind die wichtigsten Mechanismen in der Tabelle 4.7 nochmals prozentual nach Häufigkeit in den einzelnen Palliationsstadien angeführt.

Vor PCPC erschien der Prolaps als häufigster Mechanismus, welcher eine Regurgitation auslöst. Während PCPC ist die Restriktion vorherrschend. Wohingegen im 3. Stadium sowohl die Dysplasie als auch die Dilatation des Annulus von Bedeutung sind.

Timing	Segelprolaps N (%)	Restriktion N (%)	Dysplasie N (%)	Annulusdilatation N (%)
vor PCPC	3 (75)	2 (50)	0 (0)	1 (25)
bei PCPC	14 (61)	17 (74)	5 (22)	9 (39)
nach PCPC	1 (33)	1 (33)	1 (33)	3 (11)
bei TCPC	9 (64)	5 (35)	6 (43)	8 (57)

Tabelle 4.7: Mechanismus der TR nach Palliationsstadium

4.6 Echokardiografie-Ergebnisse

In der Tabelle 4.8 sind die Ergebnisse der Echokardiografieuntersuchungen ersichtlich.

Die erste Messung der Trikuspidalklappeninsuffizienz erfolgte bereits vor der Norwood-Operation. Zu diesem Zeitpunkt betrug die Anzahl der als trivial eingeschätzten Regurgitationen 20 und war somit die größte Gruppe, gefolgt von neun als mild eingeschätzten Insuffizienzen. Fünf Patient*innen zeigten eine moderate und zwei eine höhergradige Regurgitation. Bei acht Kindern konnte keine Undichtigkeit der Klappe in der Echokardiografieuntersuchung prä-Norwood nachgewiesen werden.

Eine weitere bedeutende Messung wurde vor der TKP durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt zeigten 27 Patient*innen (61 %) eine moderate Trikuspidalklappeninsuffizienz, welche zu einer Korrekturoperation führte. Die Undichtigkeit wurde bei 17 (39 %) als höhergradig eingeschätzt. Daraufhin wurde auch diese Kohorte behandelt. Kinder, welche einen geringeren Grad der Regurgitation aufwiesen, erhielten keine Intervention und wurden somit aus dieser Studie ausgeschlossen.

Postinterventionell konnte bei keinem Patienten/keiner Patientin eine starke Regurgitation festgestellt werden, was auf die intraoperative Revision bei unzufriedenstellendem Ergebnis zurückführbar ist. 25 der behandelten Kinder wiesen jedoch nach der Operation eine moderate Undichtigkeit auf. Als mild wurde diese bei zehn und als trivial bei sechs Patient*innen beschrieben. Im Echokardiografiebefund von nur drei Patient*innen fand sich nach der Intervention keine Regurgitation mehr.

Nach der Anwendung diverser OP-Techniken zur Reduktion der Undichtigkeit verkleinerte sich der Trikuspidalklappenannulus-Z-Score (siehe Kapitel 3.6.1) signifikant ($p=0,039$) im Vergleich zur präoperativen Messung. Die Ausmaße der Vena contracta (siehe Kapitel 3.2.4) änderten sich nicht maßgeblich nach der Intervention.

Sowohl die RVFAC als auch die TAPSE konnten durch die Maßnahmen ebenfalls nicht signifikant verbessert werden und somit zeigt sich auch keine manifeste Verbesserung der Leistung des rechten Ventrikels. Der Z-Score der TAPSE (siehe Kapitel 3.6.1) wich nach der Operation signifikant stärker von der altersgleichen Norm ab.

KAPITEL 4. ERGEBNISSE

Variable	vor Norwood	vor TK Operation	nach TK Operation	P*
<i>TR Grad</i>				
keine	8	0	3	0,022
trivial	20	0	6	
mild	9	0	10	
moderat	5	27	25	
schwer	2	17	0	
<i>TK Größen</i>				
TK Ring (mm)	14,09±0,49	23,05±5,33	23,76±4,56	0,651
TK Annulus Z-Score	0,63±1,08	2,29±1,05	1,79±1,10	0,039
Vena Contracta (mm)	2,58±1,69	4,95±1,63	4,48±1,86	0,362
<i>RV Funktion</i>				
RVESA (cm ²)	2,83±0,84	7,29±3,24	8,04±3,57	0,296
RVEDA (cm ²)	4,80±1,17	11,44±4,39	12,82±4,43	0,168
RVFAC (%)	40,65±9,44	35,93±12,27	37,41±11,63	0,606
TAPSE (mm)	11,16±2,15	11,11±2,77	10,33±2,40	0,066
TAPSE Z-Score	1,77±1,84	-1,88±2,01	-4,10±2,00	<0,001

Tabelle 4.8: Ergebnisse der Echokardiografieuntersuchungen
P*: in der Zeit vor und nach der TK Operation

4.7 Outcome

Im Mittel wurden die Patient*innen 4,8 Jahre nach der ersten Trikuspidalklappenoperation nachverfolgt (Interquartilsabstand (IQR) 2.3-6.7). Das 5-Jahres Überleben betrug 73 % (siehe Abb. 4.3). Zwei der Teilnehmer*innen verstarben in der frühen postoperativen Phase; ein 13 Tage altes Mädchen, welches am vierten postoperativen Tag nach TKP bei Norwood-Operation

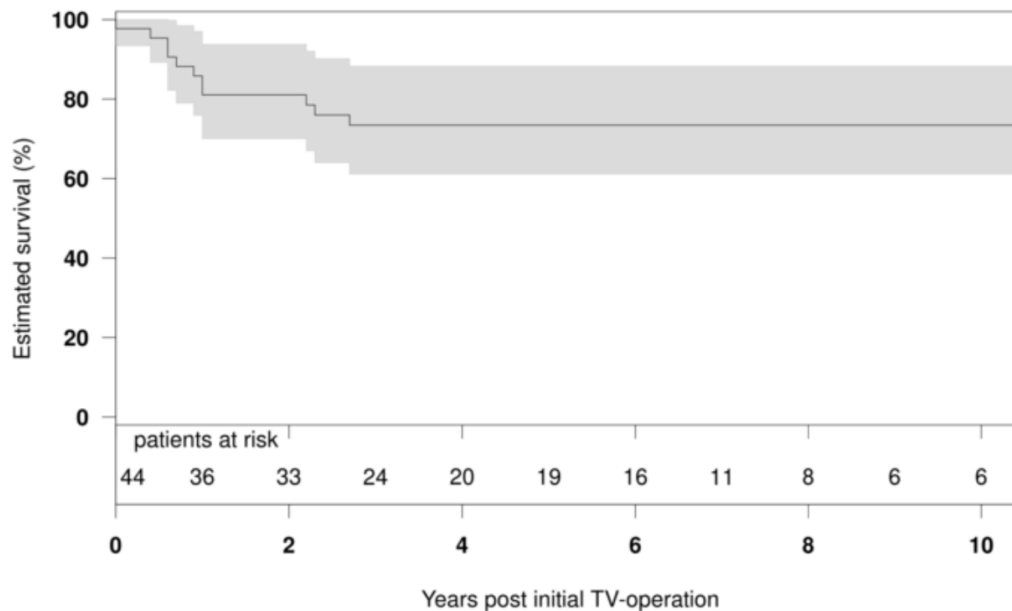


Abbildung 4.3: Überleben nach initialer Trikuspidalklappenoperation

ein Low Cardiac Output Syndrom entwickelte und ein sechs Monate alter Junge, welcher zwischen der Norwood und der PCPC-Operation die Klappenintervention erhalten hatte. Dieser erlitt am 19. postoperativen Tag ein Herzversagen. Neun der 44 Patient*innen verstarben nach einem mittleren Zeitraum von etwa 7,7 Monaten nach der ersten Klappenplastik.

Auffällig an diesen Daten ist, dass das allgemeine Überleben der 44 Studienteilnehmer*innen mit Trikuspidalklappeninsuffizienz sich nicht signifikant unter dem der 205 Patient*innen, welche keine zusätzliche Korrektur benötigten, befindet. [Ono et al., 2020] Die kumulative Inzidenz von Reoperationen und Tod ohne vorherige Operation verglichen mit den lebenden Patient*innen ohne Reoperation wird in der Abbildung 4.4 dargestellt. Das reoperationsfreie Überleben betrug 52 % und die kumulative Inzidenz für Reoperationen lag bei 36 % jeweils nach 5 Jahren Beobachtung.

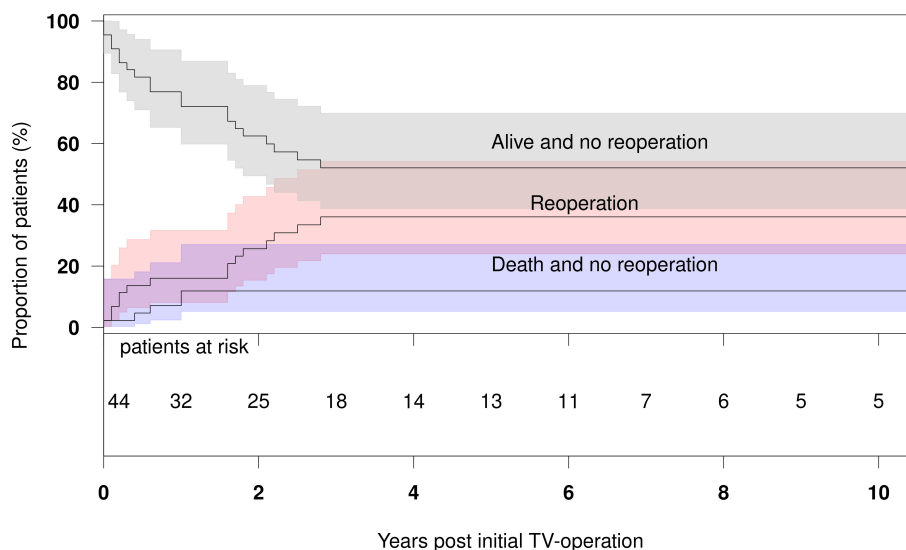


Abbildung 4.4: kumulative Inzidenz

4.8 Risikofaktoranalyse

Das Risiko verschiedener Ereignisse wurde mittels Cox-Regression berechnet und ist in der Tabelle 4.9 zusammengefasst. Zu den analysierten Endpunkten zählt der Tod, die Reoperation und der Trikuspidalklappenersatz.

Da der frühe Zeitpunkt der Trikuspidalklappenoperation, vor PCPC, ein wichtiges Risiko für alle Ereignisse darstellt, wurde eine Untergruppe gebildet, in der die 40 Studienteilnehmer*innen, welche die Klappenintervention bei oder nach der Glenn-Konversion erhalten haben, separat bewertet wurden.

In dieser Kohorte zeigte sich das Alter während der Plastik nicht als Risikofaktor; weder für erhöhte Letalität noch für den mechanischen Klappenersatz. Stattdessen konnte die kardiopulmonale Bypass-Zeit während der Norwood-Operation als Faktor gefunden werden, der eine erhöhte Letalität nach sich zieht. Weiters wiesen Patient*innen mit Regurgitationsursprung an der AS Kommissur eine erhöhte Gefahr auf, eine Reoperation zu erhalten.

Variable	univariantes Modell			multivariantes Modell		
	HR	(95 % KI)	P Wert	HR	(95 % KI)	P Wert
Letalität						
vor PCPC	6,092	1,587-23,381	0,008			
Alter bei initialer TP	0,874	0,749-1,019	0,085			
Gewicht bei initialer TP	0,738	0,550-0,992	0,044	0,738	0,550-0,992	0,044
Reoperation						
TR vor Norwood	1,490	0,941-2,360	0,089			
TAPSE vor Norwood	0,731	0,508-1,051	0,091			
Z-Score TAPSE vor Norwood	0,694	0,454-1,060	0,091			
vor PCPC	6,813	1,286-36,086	0,024	5,510	1,063-29,620	0,042
bei PCPC	3,043	0,962-9,625	0,058			
TR bei initialer TP	2,393	0,860-6,663	0,095			
Alter bei initialer TP	0,912	0,840-0,990	0,027			
Gewicht bei initialer TP	0,768	0,626-0,944	0,012	0,769	0,623-0,950	0,015
Restriktion septales Segel	4,723	1,326-16,814	0,017			
Perikardpatch	3,558	1,120-11,304	0,031			
TK Ersatz						
TR vor Norwood	2,163	1,178-3,924	0,013			
vor PCPC	51,762	5,104-524,94	0,001	36,917	2,165-629,63	0,013
Sehnenfadenanomalie anterior	4,382	1,095-17,541	0,037			
Sehnenfadenanomalie posterior	7,371	1,473-36,877	0,015			

Tabelle 4.9: Risikofaktoranalyse für Letalität, Reoperation und TK Ersatz
Hazard Ratio (HR), Konfidenzintervall (KI)

5. Diskussion

Das Hypoplastische Linksherzsyndrom gilt, trotz bereits fortschrittlichen Behandlungstechniken und Früherkennung der Krankheit, weiterhin als eine gefährliche Erkrankung des neugeborenen Kindes. Doch die über Jahre immer weiter verbesserten Operationsschritte ermöglichen es den Kindern nun sogar, das Erwachsenenalter zu erreichen.

Leider stellt die Trikuspidalklappeninsuffizienz auch heute noch ein unvorhersehbares Problem im Zuge der etablierten Therapie dar. Das oberste Ziel dieser Studie ist es, das Überleben der Kinder weiter zu verbessern, indem der Mechanismus der Undichtigkeit untersucht wurde und somit besser verstanden werden kann. Das ist essenziell für die weitere Forschung in diesem Gebiet.

In dieser Kohorte konnte gezeigt werden, dass es Orte und Mechanismen gibt, welche prädisponiert dafür sind, eine Trikuspidalklappenregurgitation hervorzurufen. Mit dieser Information kann schon in der Pränataldiagnostik der Fokus auf gewisse Gebiete gelenkt werden, um Anomalien bereits frühzeitig erkennen zu können und eine Behandlungsstrategie zu entwickeln.

Auch die Zeitpunkte, zu denen die Operationen meist stattfinden, verbunden mit dem Outcome sind Indikatoren von großer Bedeutung in Bezug auf die Frage des besten Zeitpunkts, um eine Intervention an der Klappe zu vollziehen. Da der Zeitpunkt in gewissem Rahmen eine flexible Variable in der Behandlung darstellt, ist ein Rückblick auf die vergangenen Behandlungsindikationen und Ergebnisse essenziell, um einen Leitfaden für Entscheidungsfindungen etablieren zu können.

Diese Erkenntnisse werden in zukünftige Studien einfließen und bilden den Grundstein für weitere Forschung an dieser Anomalie mit dem Ziel, die Insuffizienz besser behandelbar zu machen.

5.1 Ort der Regurgitation

Aus den Ergebnissen ist klar zu entnehmen, dass als Hauptort der Regurgitation die AS Kommissur gefunden wurde.

Diese Erkenntnis korreliert mit den meistbeobachteten Mechanismen der Trikuspidalklappeninsuffizienz, dem Prolaps des anterioren Segels als auch der Restriktion des septalen Segelanteils (siehe Kapitel 4.5.2). Diese Ergebnisse werden anschließend in Kapitel 5.2 diskutiert.

Auf Grundlage der Information kann größere Aufmerksamkeit auf jene Kommissur gelenkt werden, um zukünftig sich entwickelnde Regurgitationen schon früher erkennen zu können und somit einen längeren Zeitraum für die Planung der Korrekturoperation zu erhalten.

Des Weiteren wird durch eine frühere Intervention strukturellen Veränderungen am Ventrikel durch die vermehrte Volumenbelastung entgegengewirkt. Dies ist von größtem Interesse, da bereits gezeigt wurde, dass trotz erfolgreicher Trikuspidalklappenintervention keine postoperative Verbesserung der Ventrikelfunktion erreicht wird (siehe Kapitel 4.6). Nur durch Verhinderung der Entstehung dieser Insuffizienz mittels gezielter Screeninguntersuchungen der AS Kommissur und frühzeitiger Intervention kann der Veränderung des Ventrikels möglicherweise vorgebeugt werden.

Einige Studien stimmen mit den erhobenen Daten überein, was darauf hindeutet, dass die AS Kommissur krankenhausunabhängig den häufigsten Ort der Insuffizienz darstellt.

Unter anderem belegt eine Studie von Bautista-Hernandez et al. aus Boston, in der 53 Klappenoperationen an 35 Patient*innen durchgeführt worden sind, dass die AS Kommissur zu den häufigsten Orten der Insuffizienz zählt.

In dieser Kohorte entsprang die Regurgitation in 68 % der Fälle der AS Kommissur. [Bautista-Hernandez et al., 2014]

Eine weitere konkordante Studie fand in Toronto statt. Nii et al. fanden ebenfalls die Kommissur zwischen anteriorem und septal gelegenem Segel als Hauptort der Undichtigkeit. [Nii et al., 2006]

Es gilt in Zukunft die AS Kommissur auch bei asymptomatischen Patient*innen im Auge zu behalten, um so frühe Anzeichen einer Regurgitation detektieren zu können.

5.2 Einfluss der Mechanismen

Das Hauptaugenmerk dieser Studie liegt in der Suche nach den Hauptmechanismen, welche für die Insuffizienz der Trikuspidalklappe im Zuge der dreiteiligen Palliation bei Kindern mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom verantwortlich sind. Die Ergebnisse haben zum Ziel, die Pathophysiologie hinter dem Defekt besser nachvollziehbar zu machen und in weiterer Folge einen Anhaltspunkt für weitere Forschung zu geben, um die Regurgitation in Zukunft schon an der Entstehung hindern zu können.

Es sind bereits einige Ansätze dazu gefunden worden, doch nur durch die genauen Kenntnisse der häufigsten Ursachen der Undichtigkeit, auch im Vergleich mit anderen kinderherzchirurgischen Zentren, ist es möglich, an präventiven Maßnahmen zur Verhinderung einer Regurgitation und damit der Möglichkeit eines besseren Outcomes für die Patient*innen zu arbeiten.

Die häufigste Ursache der Undichtigkeit in dieser Kohorte entspricht dem Prolaps des anterioren Segels, gefolgt von der Restriktion des septalen Segels. (siehe Kapitel 4.5.2)

Dieses Ergebnis wird auch von weiteren Studien gestützt. Bharucha et al. beurteilte die Funktion der Trikuspidalklappe echokardiografisch und fand das anteriore Blatt in 97 % der Fälle und das septale in 91 % in veränderter Erscheinung. [Bharucha et al., 2013]

Es konnte auch in einer weiteren Arbeit nachgewiesen werden, dass die Restriktion und der Prolaps eines Segels direkt mit der Regurgitation in Verbindung steht. [Takahashi et al., 2009] In dieser Studie von Takahashi et al. wurden 35 Patient*innen, welche an HLHS litten, mittels 2- und 3-dimensionaler Echokardiografie untersucht.

Die vorangegangenen Untersuchungen bestätigen auch das Ergebnis dieser Studie. Die Daten verdeutlichen, dass die Undichtigkeit der Trikuspidalklappe bei Patient*innen mit HLHS nicht ausschließlich funktioneller Natur ist, wie anfänglich vermutet. Zusätzlich treten strukturelle Veränderungen der Klappe auf, welche im Verlauf der Fontan-Palliation in Form einer Regurgitation in Erscheinung treten und behandlungsbedürftig werden. Diese abnormen Klappenstrukturen finden sich meist schon kongenital, werden aber häufig nicht auffällig.

Neben den Hauptmechanismen gilt auch der Annulusdilataion besondere Aufmerksamkeit. In dieser Studie zeigt sich, wie in vorangegangenen Aufzeichnungen, dass diese Art der Trikuspidalklappenanomalie meist erst nach

Norwood-Operation auffällig wird. (siehe Abb. 5.1) Dieser zeitliche Zusammenhang scheint die These zu unterstützen, nach der die veränderten Druckverhältnisse im Laufe der Palliation zu einer Dilatation des Klappenrings führen. Durch die Volumenverschiebung mittels Shunt-Implantation im Zuge der Norwood-Operation wird der rechte Ventrikel innerhalb kürzester Zeit mit großen Volumina belastet, was zu einer Erweiterung des Annulus führen kann. Erst im Rahmen der PCPC erfolgt das Unloading des Ventrikels durch Konnektion der Vena cava superior und der Pulmonalarterie.

Auch Kasnar-Samprec et al. unterstützt durch eine Studie mit 90 HLHS-Patient*innen diese These. 18 Patient*innen aus dieser Kohorte wiesen eine signifikante Regurgitation vor PCPC auf, 61 % zeigten ein prolabiertes anteriores Segel, 67 % einen restriktiven septalen Klappenanteil. Der Annulus schien bei allen Patient*innen dilatiert. Nach PCPC sorgte das Volumenunloading für ein Remodeling des rechten Ventrikels, doch die Regurgitation konnte nicht verringert werden. [Kasnar-Samprec et al., 2012]

Nii et al. berichtet gleichermaßen über die Trikuspidalklappenfunktion der Patient*innen und aus den Daten ist ebenfalls abzulesen, dass die Dilatation mit der Regurgitation in Verbindung steht. [Nii et al., 2006]

Takahashi et al. verglich die HLHS-Patient*innen bezüglich der Annulusdilatation mit einer Kontrollgruppe und stellte fest, dass ein vergrößerter Trikuspidalklappendurchmesser häufiger bei der HLHS Gruppe auftrat.

[Takahashi et al., 2009]

Bei Betrachtung der Ergebnisse der vorliegenden Studie müssen aber weitere Mechanismen, welche zur Entstehung der Annulusdilatation beitragen, diskutiert werden, da lediglich bei 25 % die Annulusdilatation vor PCPC auftrat und somit durch die erhöhte Volumenbelastung nach Norwood-Operation erklärbar sind; wohingegen bei 57 % der Patient*innen sich die Klappenveränderung erst im Zuge der Fontan-Operation zeigte. (siehe Abb. 5.1)

Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass es noch andere Faktoren gibt, welche eine Erweiterung des Annulus hervorrufen. Eine weitere Ursache stellt die altersabhängige geometrische Veränderung des rechten Ventrikels und des Trikuspidalklappenannulus dar.

Doch welchen genauen Effekt diese Mechanismen auf die Trikuspidalklappe haben, ist im Moment noch Gegenstand der Forschung.

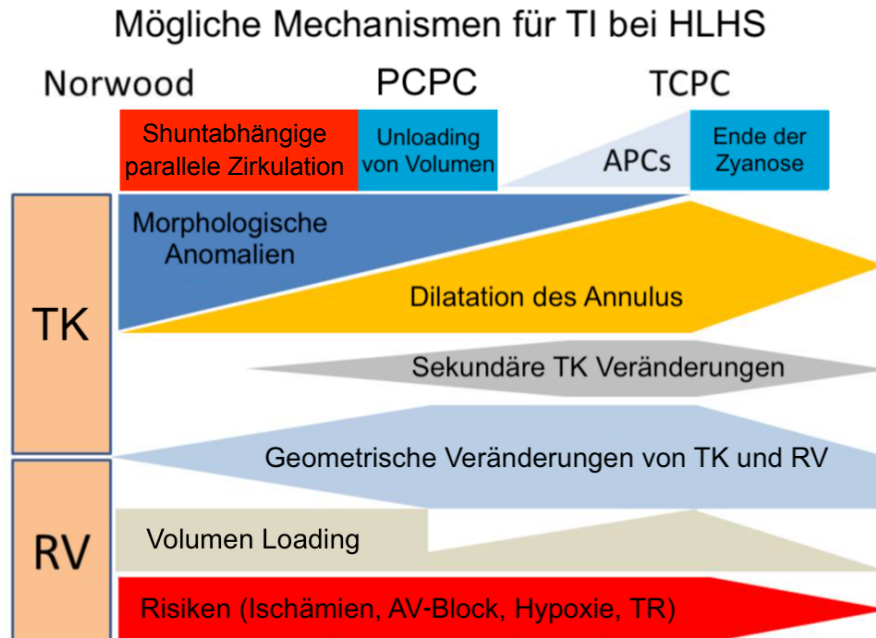


Abbildung 5.1: Mechanismen und deren zeitliches Auftreten

5.3 Ventrikelfunktion

Nicht nur eine Annulusdilatation, sondern auch jede andere Form der Regurgitation kann eine Ventrikeldysfunktion verursachen.

Da die Kontraktilität des Ventrikels essenziell für die Aufrechterhaltung des Kreislaufs ist, hat es Priorität, diese möglichst vor einer Beeinträchtigung zu bewahren. Es gilt die Ursache der Funktionsabnahme zu finden, um diese in Zukunft verhindern zu können.

In dieser Studie wurden die RVFAC und die TAPSE berechnet, um dadurch Rückschlüsse auf die Leistung des Ventrikels zu erhalten. Die RVFAC konnte nicht als Risikofaktor für einen schlechten Outcome identifiziert werden.

Jedoch zeigten die Ergebnisse der TAPSE einen potentiellen Zusammenhang mit der Verschlechterung der Ventrikelfunktion. Sobald die Messung der TAPSE bei Norwood-Operation nicht der Norm entspricht, deutet dies auf ein erhöhtes Risiko für eine Reoperation hin.

Das bedeutet, dass schon frühe Veränderungen der Ventrikelfunktion prädispositionierend für einen schwerwiegenderen Verlauf sind. Diese Information kann Basis für weitere Forschung mit Fokus auf die Entwicklung und Auswirkung der Ventrikelfunktion auf den Therapieerfolg der Univentrikalisierung sein.

Die Ergebnisse dieser Studie werden von diversen Quellen gestützt.

Ein Progress der Dysfunktion nach TKP konnte von Alsoufi et al. bestätigt werden. [Alsoufi et al., 2018]

Ohye et al. untersuchte 28 Patient*innen, welche eine signifikante Regurgitation nach Norwood aufwiesen, und berichtet, dass die erfolgreiche Klappenplastik ein Prognosefaktor für den Erhalt der Trikuspidalklappe und der rechtsventrikulären Funktion ist. [Ohye et al., 2004]

5.4 Operationstechniken

Im Laufe der Zeit etablierten sich spezielle Operationstechniken, welche an die anatomischen Verhältnisse angepasst eingesetzt wurden.

In der Studienpopulation am häufigsten angewandt wurde die Kommissurennaht, welche meist die anterior-septale Kommissur verschmälerte. Die Häufigkeit der Anwendung an diesem Ort ist auf den meistgefundenen Mechanismus zurückzuführen, den Prolaps des anterioren Segels. Die Kommissurennaht ist weiters eine gut erprobte Technik, welche schnell und effizient zu einer besseren Koaptation beiträgt. Im Gegensatz dazu ist die partielle Annuloplastie eine diffizilere Technik, welche nur sehr selten Anwendung fand.

Einen Überblick der verschiedenen Operationstechniken, welche für die Trikuspidalklappenplastik bei Patient*innen mit HLHS zur Anwendung kommen, wurde von Tsang et al. publiziert. [Tsang and Raja, 2012]

Die am häufigsten angewandte Technik war in der Studie von Tsang et al. die partielle Annuloplastie und die Kommissurennaht. Ebenfalls wird eine „Edge-to-Edge“-Korrekturtechnik beschrieben, bei der die freien Enden des septalen und des anterioren Segels aneinandergenäht werden. [Tsang and Raja, 2012]

Wenn die Sehnenfäden abnorm kurz sind und daher das Segel restringieren, ist eine Möglichkeit der Behebung das Ersetzen der Sehnenfäden durch künstliche. In dieser Kohorte wurde jedoch der Klappenersatz der Sehnenfadenplastik aus diversen Gründen vorgezogen. Unter anderem spricht der schlechtere Outcome der Plastik gegen die Anwendung dieser Technik, welcher der Klappenersatz statistisch überlegen ist.

Für den Fall eines sehr restriktiven septalen Segels wurde eine Kombinationsbehandlung bestehend aus einer verkleinernden Annuloplastie kombiniert mit der Mobilisierung der Chordae und einer Vergrößerung des Segels mittels Perikard-Patch favorisiert.

5.4.1 Zukünftige Perspektiven

Die Verbesserung der Operationstechniken ist ein wesentlicher Bestandteil der Forschung in Bezug auf die Verbesserung des Outcomes der Patient*innen mit Trikuspidalklappeninsuffizienz bei HLHS. Eine erprobte Technik stellt die „Inter-Annular-Bridge“ dar, welche von Kanno et al. in einer Studie Anwendung fand.

Dabei wurden Teilnehmer*innen häufig schon vor Symptombeginn mit der neu etablierten Methode versorgt, um somit die Trikuspidalklappe zu stabilisieren (siehe Abb. 5.2).

Man erhoffte sich mit dieser frühzeitigen Intervention, dass strukturelle Veränderungen asymptomatisch bleiben und die Brücke, welche sich über den Klappenapparat erstreckt, den Annulus stabilisiert, um so eine Dilatation sowie eine damit verbundene Undichtigkeit der Klappe zu verhindern.

Leider konnte keine statistische Überlegenheit des Zeitpunktes und der eingesetzten Methode gegenüber herkömmlichen Herangehensweisen gezeigt werden. [Kanno et al., 2020]

Doch diese Studie verdeutlicht, dass es an der Zeit ist, neue und bessere Methoden zu entwickeln, um die Regurgitation zu vermeiden.

Zur Diskussion steht jedoch, ob eine prophylaktische Intervention bei Patient*innen mit erhaltener Klappenfunktion sinnvoll ist, da nur ein Teil eine Trikuspidalklappeninsuffizienz entwickelt und einer Behandlung bedarf.

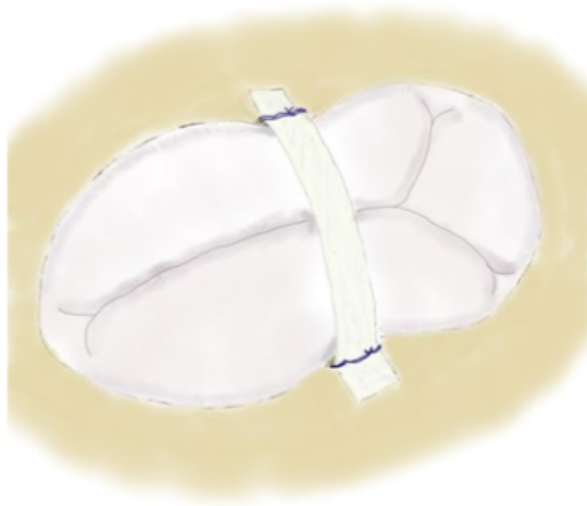


Abbildung 5.2: Inter-Annular-Bridge, Kanno et al.

5.5 Reoperationsfreies Überleben

Der Erfolg der ersten Klappenoperation ist meist zeitlich limitiert, da wiederholt erneut Regurgitationen auftreten. In dieser Studie beträgt das reoperationsfreie Überleben nach 5 Jahren 52 % und der mediane reoperationsfreie Zeitraum liegt bei 1,7 Jahren. Auch mit anderen Kohorten können diese Analysen verglichen werden.

Honjo et al. berichtet über ein reoperationsfreies Überleben in der von ihm untersuchten Kohorte, welches bei 51 % liegt. [Honjo et al., 2011]

In dem von Alsoufi et al. untersuchten Patientenkollektiv entsprach das 10-Jahres-Überleben ohne Reoperation 61 %. [Alsoufi et al., 2018]

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie bestätigen diese Angaben und befinden sich in derselben Größenordnung.

Das interventionsfreie Überleben ist von unterschiedlichsten Faktoren abhängig.

Im univariaten Modell konnte die Restriktion des septalen Segels als signifikant eruiert werden. Dieses Ergebnis findet sich unter anderem aufgrund der Häufigkeit des Auftretens dieser Anomalie.

Aber vor allem ist die Schwierigkeit des Prozederes im Vergleich mit anderen

Mechanismen verantwortlich für die häufig wiederkehrende und erneut operationsbedürftige Undichtigkeit dieser Klappe.

Aufgrund dieser Erfahrung kann in Zukunft eine größere Aufmerksamkeit der Intervention an restriktiven Klappen gewidmet werden und auch dort nach neuen, verbesserten Methoden der Behandlung gesucht werden.

Der Operationszeitpunkt vor dem 2. Stadium der Palliation zeigte sich, genauso wie ein erniedrigtes Gewicht der Patient*innen im Zuge der ersten Klappenintervention, als signifikanter Risikofaktor im multivariaten Modell. Dies sind Faktoren, welche im Falle des Gewichts nicht und in Bezug auf den Zeitpunkt nur teilweise beeinflussbar sind.

Es kann versucht werden, die Operation auf einen späteren Zeitpunkt zu verschieben, um das Kind in einem reiferen und damit stabileren Zustand behandeln zu können.

Doch häufig ist die Symptomatik gravierend und erfordert ein dringliches Handeln. Dadurch kann es zu dem schlechteren Outcome dieser Population kommen.

Prinzipiell ist eine Reoperation trotz des Operationsrisikos einer weiter bestehenden und sich verschlechternden Trikuspidalklappeninsuffizienz vorzuziehen, da durch eine progrediente Regurgitation nicht nur die Funktionalität des Ein-Kammer-Systems leidet, sondern auch langfristig Remodeling-Prozesse den Erfolg späterer Interventionen verschlechtern.

6. Zusammenfassung

Die Trikuspidalklappeninsuffizienz stellt nach wie vor eine Bedrohung für Patient*innen mit HLHS dar. Etwa 25 % der Überlebenden müssen sich im Verlauf der Palliation einer Intervention der Trikuspidalklappe unterziehen. Trotz diverser Korrekturmöglichkeiten hat sich noch keine einheitliche Behandlungsleitlinie etabliert.

Ziel dieser Studie war es, die genauen Mechanismen der Insuffizienz zu erörtern sowie durch retrospektive Begutachtung den bestmöglichen Zeitpunkt der Intervention herauszufinden, um somit eine Entscheidungshilfe in Bezug auf die Therapie und Früherkennung zu ermöglichen.

Zu diesem Zweck wurden Daten zu allen 62 Trikuspidalklappenoperationen an HLHS-Patient*innen, welche im Zeitraum von 1999 bis 2018 im Deutschen Herzzentrum München (DHM) stattgefunden haben, analysiert. Daraus ließen sich einige Risikofaktoren für einen schlechten Verlauf ableiten.

Der Ort, an welchem die Regurgitation in den meisten Fällen auftrat, war die AS Kommissur. Verursacht wurde diese vor allem durch den Prolaps des anterioren Segels und der Restriktionen des septalen Segels. Bei der Mehrzahl der Patient*innen fand sich intraoperativ mindestens ein Co-Mechanismus.

Am häufigsten wurde die Trikuspidalklappenplastik im Zuge der PCPC durchgeführt. Dabei fand die Kommissurennaht an der AS Kommissur als meist genutzte Operationstechnik Anwendung.

Durch die Intervention konnte jedoch keine Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion festgestellt werden.

Die kumulative Inzidenz für Reoperationen beträgt in dieser Kohorte 36 % nach 5 Jahren. Einen Risikofaktor hierfür stellt die Verkürzung des septalen Segels der Klappe dar.

Frühe Entstehung signifikanter Undichtigkeit vor dem zweiten Schritt der Palliation birgt eine erhöhte Gefahr für einen schlechteren Outcome der Patient*innen.

Niedriges Gewicht im Zuge der ersten TKP ist mit einer erhöhten Letalität

vergesellschaftet. Diese Tatsache sollte in die Entscheidung des Zeitpunktes der Intervention einfließen.

Risikofaktoren für einen TKE bilden bereits bei der Norwood-Operation bestehende Regurgitationen sowie Undichtigkeiten, welche durch eine Anomalie der Sehnenfäden verursacht werden.

Mit dem Wissen um die Risiken verschiedener Komplikationen kann nun schon bereits vor einer Intervention die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Behandlung abgeschätzt werden. Das ist vor allem bei der Entscheidung zwischen TKP oder Ersatz der Klappe wichtig. Auch ob eine Intervention sofort oder im Zuge des nächsten Palliationsschrittes erfolgen soll, kann mit diesen Ergebnissen eingeschätzt werden.

Des Weiteren sollte in Zukunft die Trikuspidalklappe bei asymptomatischen Patient*innen mit größerer Aufmerksamkeit auf die AS Kommissur sonografisch beurteilt werden, um eventuell noch asymptomatische Veränderungen frühzeitig zu erkennen und vor der Entwicklung einer rechtsventrikulären Funktionsstörung zu behandeln.

Es bestehen schon Ansätze zur präventiven Intervention zur Verhinderung der Undichtigkeit der Trikuspidalklappe, jedoch sind diese in ihrem Outcome noch der klassischen TKP am symptomatischen Patienten unterlegen.

Die hier erhobenen Daten bilden den Grundstein für die weitere Analyse und Forschung an der Trikuspidalklappeninsuffizienz.

Die Operationstechniken müssen in Zukunft noch weiter verbessert und angepasst werden, um auch bei frühen Eingriffen, vor PCPC, ein besseres Ergebnis erzielen zu können. Größtes Augenmerk sollte hierbei den häufigsten Mechanismen, der Restriktion des septalen und dem Prolaps des anterioren Segels, sowie der komplexen Korrektur der Anomalie der Sehnenfäden gewidmet werden.

Nur durch weitere intensive Forschung an den Mechanismen und Operationstechniken kann der Outcome der Trikuspidalklappeninsuffizienz in Zukunft weiter verbessert werden.

7. Danksagung

An erster Stelle möchte ich Prof. Dr. Jürgen Hörer für die Möglichkeit zur Promotion an seiner Klinik, sowie für die Entfaltung meiner Begeisterung an der Kinderherzchirurgie danken.

Mein herzlicher Dank geht an Prof. Dr. Masamichi Ono für die ausgezeichnete Betreuung, die Möglichkeit der internationalen Vorstellung des Themas, die unzähligen interessanten Gespräche und die Förderung meiner herzchirurgischen Fähigkeiten.

Außerdem danke ich allen an der Entstehung des Papers involvierten Mitarbeitern des Deutschen Herzzentrum München (DHM), allen voran Dr. Christoph Röhlig für die Ausmessung der Echokardiografien und Martina Strbad für die Korrektur sowie Dr. Melchior Burri für die Bereitstellung der Grafiken.

Weiters möchte ich meinen Eltern Helmut und Sabine Piber sowie meiner Schwester Sandra dafür danken, dass sie mir in allen Lebenslagen zur Seite stehen, mich aufbauen und mir Rückenwind für die Erfüllung meiner Träume geben.

Ein weiteres Dankeschön geht an Andreas Wachter, der mich an der Hand nimmt, wenn ich den Wald vor lauter Bäumen nicht mehr sehe.

Literaturverzeichnis

- [Akay et al., 2019] Akay, E., Işık, O., Engin, A. Y., and Çakır, V. (2019). Stage 1 hybrid palliation of hypoplastic left heart syndrome: an initial experience in pulmonary trunk approach, procedural modifications, and complication management. *Turk J Med Sci*, 49(5):1374–1380.
- [Akintuerk et al., 2002] Akintuerk, H., Michel-Behnke, I., Valeske, K., Mueller, M., Thul, J., Bauer, J., Hagel, K. J., Kreuder, J., Vogt, P., and Schranz, D. (2002). Stenting of the arterial duct and banding of the pulmonary arteries: basis for combined norwood stage i and ii repair in hypoplastic left heart. *Circulation*, 105(9):1099–103.
- [Alsoufi et al., 2018] Alsoofi, B., Sinha, R., McCracken, C., Figueroa, J., Altin, F., and Kanter, K. (2018). Outcomes and risk factors associated with tricuspid valve repair in children with hypoplastic left heart syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg*, 54(6):993–1000.
- [Barber et al., 1988] Barber, G., Helton, J. G., Aglira, B. A., Chin, A. J., Murphy, J. D., Pigott, J. D., and Norwood, W. I. (1988). The significance of tricuspid regurgitation in hypoplastic left-heart syndrome. *Am Heart J*, 116(6 Pt 1):1563–7.
- [Bautista-Hernandez et al., 2014] Bautista-Hernandez, V., Brown, D. W., Loyola, H., Myers, P. O., Borisuk, M., del Nido, P. J., and Baird, C. W. (2014). Mechanisms of tricuspid regurgitation in patients with hypoplastic left heart syndrome undergoing tricuspid valvuloplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 148(3):832–8; discussion 838–40.
- [Bharucha et al., 2013] Bharucha, T., Honjo, O., Seller, N., Atlin, C., Redington, A., Caldarone, C. A., van Arsdell, G., and Mertens, L. (2013). Mechanisms of tricuspid valve regurgitation in hypoplastic left heart syn-

- drome: a case-matched echocardiographic-surgical comparison study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 14(2):135–41.
- [Blalock and Taussig, 1945] Blalock, A. and Taussig, H. B. (1945). The surgical treatment of malformations of the heart: in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. *Journal of the American Medical Association*, 128(3):189–202.
- [Bossers et al., 2014] Bossers, S. S., Helbing, W. A., Duppen, N., Kuipers, I. M., Schokking, M., Hazekamp, M. G., Bogers, A. J., Ten Harkel, A. D., and Takken, T. (2014). Exercise capacity in children after total cavopulmonary connection: lateral tunnel versus extracardiac conduit technique. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 148(4):1490–7.
- [Bridges et al., 1992] Bridges, N. D., Mayer, J. E., J., Lock, J. E., Jonas, R. A., Hanley, F. L., Keane, J. F., Perry, S. B., and Castaneda, A. R. (1992). Effect of baffle fenestration on outcome of the modified fontan operation. *Circulation*, 86(6):1762–9.
- [Cayler et al., 1970] Cayler, G. G., Smeloff, E. A., and Miller, G. E., J. (1970). Surgical palliation of hypoplastic left side of the heart. *N Engl J Med*, 282(14):780–3.
- [Cinteza and Carminati, 2013] Cinteza, E. and Carminati, M. (2013). Balloon atrial septostomy - almost half a century after. *Maedica (Bucur)*, 8(3):280–4.
- [Doty and Knott, 1977] Doty, D. B. and Knott, H. W. (1977). Hypoplastic left heart syndrome. experience with an operation to establish functionally normal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 74(4):624–30.
- [Eckhauser et al., 2018] Eckhauser, A., Pasquali, S. K., Ravishankar, C., Lambert, L. M., Newburger, J. W., Atz, A. M., Ghanayem, N., Schwartz, S. M., Zhang, C., Jacobs, J. P., and Minich, L. L. (2018). Variation in care for infants undergoing the stage ii palliation for hypoplastic left heart syndrome. *Cardiol Young*, 28(10):1109–1115.
- [Elmi et al., 2011] Elmi, M., Hickey, E. J., Williams, W. G., Van Arsdell, G., Caldarone, C. A., and McCrindle, B. W. (2011). Long-term tricuspid valve function after norwood operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 142(6):1341–7 e4.

- [Feinstein et al., 2012] Feinstein, J. A., Benson, D. W., Dubin, A. M., Cohen, M. S., Maxey, D. M., Mahle, W. T., Pahl, E., Villafañe, J., Bhatt, A. B., Peng, L. F., Johnson, B. A., Marsden, A. L., Daniels, C. J., Rudd, N. A., Caldarone, C. A., Mussatto, K. A., Morales, D. L., Ivy, D. D., Gaynor, J. W., Tweddell, J. S., Deal, B. J., Furck, A. K., Rosenthal, G. L., Ohye, R. G., Ghanayem, N. S., Cheatham, J. P., Tworetzky, W., and Martin, G. R. (2012). Hypoplastic left heart syndrome: current considerations and expectations. *J Am Coll Cardiol*, 59(1 Suppl):S1–42.
- [Fontan and Baudet, 1971] Fontan, F. and Baudet, E. (1971). Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax*, 26(3):240–8.
- [Gibbs et al., 1993] Gibbs, J. L., Wren, C., Watterson, K. G., Hunter, S., and Hamilton, J. R. (1993). Stenting of the arterial duct combined with banding of the pulmonary arteries and atrial septectomy or septostomy: a new approach to palliation for the hypoplastic left heart syndrome. *Br Heart J*, 69(6):551–5.
- [Glenn, 1958] Glenn, W. W. (1958). Circulatory bypass of the right side of the heart. iv. shunt between superior vena cava and distal right pulmonary artery; report of clinical application. *N Engl J Med*, 259(3):117–20.
- [Haddad et al., 2009] Haddad, F., Couture, P., Tousignant, C., and Denault, A. Y. (2009). The right ventricle in cardiac surgery, a perioperative perspective: I. anatomy, physiology, and assessment. *Anesth Analg*, 108(2):407–21.
- [Honjo et al., 2011] Honjo, O., Atlin, C. R., Mertens, L., Al-Radi, O. O., Redington, A. N., Caldarone, C. A., and Van Arsdell, G. S. (2011). Atrioventricular valve repair in patients with functional single-ventricle physiology: impact of ventricular and valve function and morphology on survival and reintervention. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 142(2):326–35 e2.
- [Hsu et al., 1997] Hsu, D. T., Quaegebeur, J. M., Ing, F. F., Selber, E. J., Lamour, J. M., and Gersony, W. M. (1997). Outcome after the single-stage, nonfenestrated fontan procedure. *Circulation*, 96(9 Suppl):Ii–335–40.
- [Kanno et al., 2020] Kanno, K., Ikai, A., Murata, M., and Sakamoto, K. (2020). The interannular bridge: A new technique for the management

- of tricuspid regurgitation in hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 159(3):e219–e221.
- [Kasnar-Samprec et al., 2012] Kasnar-Samprec, J., Kühn, A., Hörer, J., Vogt, M., Cleuziou, J., Lange, R., and Schreiber, C. (2012). Unloading of right ventricle by bidirectional superior cavopulmonary anastomosis in hypoplastic left heart syndrome patients promotes remodeling of systemic right ventricle but does not improve tricuspid regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 144(5):1102–8.
- [Lang et al., 2015] Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F. A., Foster, E., Goldstein, S. A., Kuznetsova, T., Lancellotti, P., Muraru, D., Picard, M. H., Rietzschel, E. R., Rudski, L., Spencer, K. T., Tsang, W., and Voigt, J.-U. (2015). Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 16(3):233–271.
- [Lemler et al., 2002] Lemler, M. S., Scott, W. A., Leonard, S. R., Stromberg, D., and Ramaciotti, C. (2002). Fenestration improves clinical outcome of the fontan procedure: a prospective, randomized study. *Circulation*, 105(2):207–12.
- [Little, 2012] Little, S. H. (2012). The vena contracta area: conquering quantification with a 3d cut? *JACC Cardiovasc Imaging*, 5(7):677–80.
- [Liu et al., 2019] Liu, Y., Chen, S., Zühlke, L., Black, G. C., Choy, M. K., Li, N., and Keavney, B. D. (2019). Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol*, 48(2):455–463.
- [Mahle et al., 2002] Mahle, W. T., Tavani, F., Zimmerman, R. A., Nicolson, S. C., Galli, K. K., Gaynor, J. W., Clancy, R. R., Montenegro, L. M., Spray, T. L., Chiavacci, R. M., Wernovsky, G., and Kurth, C. D. (2002). An mri study of neurological injury before and after congenital heart surgery. *Circulation*, 106(12 Suppl 1):I109–14.
- [Mair et al., 2003] Mair, R., Tulzer, G., Sames, E., Gitter, R., Lechner, E., Steiner, J., Hofer, A., Geiselseder, G., and Gross, C. (2003). Right ventricular to pulmonary artery conduit instead of modified blalock-taussig

- shunt improves postoperative hemodynamics in newborns after the norwood operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 126(5):1378–84.
- [Morrays et al., 2018] Morrays, B. H., Albers, E. L., Jones, T. K., Kemna, M. S., Permut, L. C., and Law, Y. M. (2018). Hybrid stage 1 palliation as a bridge to cardiac transplantation in patients with high-risk single ventricle physiology. *Pediatr Transplant*, 22(8):e13307.
- [Mutlak et al., 2009] Mutlak, D., Aronson, D., Lessick, J., Reisner, S. A., Dabbah, S., and Agmon, Y. (2009). Functional tricuspid regurgitation in patients with pulmonary hypertension: is pulmonary artery pressure the only determinant of regurgitation severity? *Chest*, 135(1):115–121.
- [Nii et al., 2006] Nii, M., Guerra, V., Roman, K. S., Macgowan, C. K., and Smallhorn, J. F. (2006). Three-dimensional tricuspid annular function provides insight into the mechanisms of tricuspid valve regurgitation in classic hypoplastic left heart syndrome. *J Am Soc Echocardiogr*, 19(4):391–402.
- [Noonan and Nadas, 1958] Noonan, J. A. and Nadas, A. S. (1958). The hypoplastic left heart syndrome; an analysis of 101 cases. *Pediatr Clin North Am*, 5(4):1029–56.
- [Norwood and Jacobs, 1993] Norwood, W. I. and Jacobs, M. L. (1993). Fontan’s procedure in two stages. *Am J Surg*, 166(5):548–51.
- [Norwood et al., 1981] Norwood, W. I., Lang, P., Casteneda, A. R., and Campbell, D. N. (1981). Experience with operations for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 82(4):511–9.
- [Norwood et al., 1983] Norwood, W. I., Lang, P., and Hansen, D. D. (1983). Physiologic repair of aortic atresia-hypoplastic left heart syndrome. *N Engl J Med*, 308(1):23–6.
- [Ohye et al., 2004] Ohye, R. G., Gomez, C. A., Goldberg, C. S., Graves, H. L., Devaney, E. J., and Bove, E. L. (2004). Tricuspid valve repair in hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 127(2):465–72.
- [Ohye et al., 2010] Ohye, R. G., Sleeper, L. A., Mahony, L., Newburger, J. W., Pearson, G. D., Lu, M., Goldberg, C. S., Tabbutt, S., Frommelt, P. C., Ghanayem, N. S., Laussen, P. C., Rhodes, J. F., Lewis, A. B., Mital,

- S., Ravishankar, C., Williams, I. A., Dunbar-Masterson, C., Atz, A. M., Colan, S., Minich, L. L., Pizarro, C., Kanter, K. R., Jagers, J., Jacobs, J. P., Krawczeski, C. D., Pike, N., McCrindle, B. W., Virzi, L., and Gaynor, J. W. (2010). Comparison of shunt types in the norwood procedure for single-ventricle lesions. *N Engl J Med*, 362(21):1980–92.
- [Ono et al., 2018] Ono, M., Cleuziou, J., Pabst von Ohain, J., Beran, E., Burri, M., Strbad, M., Hager, A., Hörer, J., Schreiber, C., and Lange, R. (2018). Atrioventricular valve regurgitation in patients undergoing total cavopulmonary connection: Impact of valve morphology and underlying mechanisms on survival and reintervention. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 155(2):701–709.e6.
- [Ono et al., 2020] Ono, M., Mayr, B., Burri, M., Piber, N., Röhlig, C., Strbad, M., Cleuziou, J., Hager, A., Hörer, J., and Lange, R. (2020). Tricuspid valve repair in children with hypoplastic left heart syndrome: impact of timing and mechanism on outcome. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 57(6):1083–1090.
- [Otsuji et al., 2001] Otsuji, Y., Handschumacher, M. D., Liel-Cohen, N., Tanabe, H., Jiang, L., Schwammenthal, E., Guerrero, J. L., Nicholls, L. A., Vlahakes, G. J., and Levine, R. A. (2001). Mechanism of ischemic mitral regurgitation with segmental left ventricular dysfunction: three-dimensional echocardiographic studies in models of acute and chronic progressive regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 37(2):641–8.
- [Pająk et al., 2017] Pająk, J., Buczyński, M., Stanek, P., Zalewski, G., Wites, M., Szydłowski, L., Mazurek, B., and Tomkiewicz-Pająk, L. (2017). Preoperative single ventricle function determines early outcome after second-stage palliation of single ventricle heart. *Cardiovasc Ultrasound*, 15(1):21.
- [Rao, 2019] Rao, P. S. (2019). Management of congenital heart disease: State of the art-part ii-cyanotic heart defects. *Children (Basel)*, 6(4).
- [Roeleveld et al., 2018] Roeleveld, P. P., Axelrod, D. M., Klugman, D., Jones, M. B., Chanani, N. K., Rossano, J. W., and Costello, J. M. (2018). Hypoplastic left heart syndrome: from fetus to fontan. *Cardiol Young*, 28(11):1275–1288.

- [Ruzmetov et al., 2014] Ruzmetov, M., Welke, K. F., Geiss, D. M., and Fortuna, R. S. (2014). Outcomes of tricuspid valve repair in children with hypoplastic left heart syndrome. *J Card Surg*, 29(5):698–704.
- [Sano et al., 2004] Sano, S., Ishino, K., Kawada, M., and Honjo, O. (2004). Right ventricle-pulmonary artery shunt in first-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*, 7:22–31.
- [Stamm et al., 1997] Stamm, C., Anderson, R. H., and Ho, S. Y. (1997). The morphologically tricuspid valve in hypoplastic left heart syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg*, 12(4):587–92.
- [Sugiura et al., 2014] Sugiura, J., Nakano, T., Oda, S., Usui, A., Ueda, Y., and Kado, H. (2014). Effects of tricuspid valve surgery on tricuspid regurgitation in patients with hypoplastic left heart syndrome: a non-randomized series comparing surgical and non-surgical cases. *Eur J Cardiothorac Surg*, 46(1):8–13.
- [Takahashi et al., 2009] Takahashi, K., Inage, A., Rebeyka, I. M., Ross, D. B., Thompson, R. B., Mackie, A. S., and Smallhorn, J. F. (2009). Real-time 3-dimensional echocardiography provides new insight into mechanisms of tricuspid valve regurgitation in patients with hypoplastic left heart syndrome. *Circulation*, 120(12):1091–8.
- [Talwar et al., 2014] Talwar, S., Nair, V. V., Choudhary, S. K., and Airan, B. (2014). The hemi-fontan operation: A critical overview. *Ann Pediatr Cardiol*, 7(2):120–5.
- [Tsang and Raja, 2012] Tsang, V. T. and Raja, S. G. (2012). Tricuspid valve repair in single ventricle: timing and techniques. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*, 15(1):61–8.
- [Ugaki et al., 2013a] Ugaki, S., Khoo, N. S., Ross, D. B., Rebeyka, I. M., and Adatia, I. (2013a). Right ventricular and tricuspid valve remodeling after bidirectional cavopulmonary anastomosis. *Circ J*, 77(10):2514–8.
- [Ugaki et al., 2013b] Ugaki, S., Khoo, N. S., Ross, D. B., Rebeyka, I. M., and Adatia, I. (2013b). Tricuspid valve repair improves early right ventricular and tricuspid valve remodeling in patients with hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 145(2):446–50.

- [van der Linde et al., 2011] van der Linde, D., Konings, E. E., Slager, M. A., Witsenburg, M., Helbing, W. A., Takkenberg, J. J., and Roos-Hesselink, J. W. (2011). Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(21):2241 – 2247.
- [Yabek and Mann, 1979] Yabek, S. M. and Mann, J. S. (1979). Prostaglandin e1 infusion in the hypoplastic left heart syndrome. *Chest*, 76(3):330–1.
- [Yabrodi and Mastropietro, 2017] Yabrodi, M. and Mastropietro, C. W. (2017). Hypoplastic left heart syndrome: from comfort care to long-term survival. *Pediatr Res*, 81(1-2):142–149.
- [Yagi et al., 2018] Yagi, H., Liu, X., Gabriel, G. C., Wu, Y., Peterson, K., Murray, S. A., Aronow, B. J., Martin, L. J., Benson, D. W., and Lo, C. W. (2018). The genetic landscape of hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Cardiol*, 39(6):1069–1081.
- [Ziemer and Haverich, 2010] Ziemer, G. and Haverich, A. (2010). *Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen*. Springer-Verlag.

Abbildungsverzeichnis

1.1	HLHS	2
1.2	Norwood-Operation	5
1.3	BT-Shunt (oben) im Vergleich mit RV-PA Conduit (unten) . .	7
1.4	bidirektionale Glenn-Operation	8
1.5	Hemifontan-Operation	9
1.6	Patchverschluss der SVC im Übergang zum Atrium	10
1.7	Fontan-Operation	11
1.8	intra-atrialer lateraler Tunnel	12
1.9	extrakardialer Tunnel	12
3.1	Messung FAC und TAPSE am Modell erklärt	21
3.2	partielle Kommissurennaht und Cleftverschluss	24
3.3	Alfieri-Naht	25
3.4	Annuloplastie nach DeVega	25
3.5	Sehnenfadenplastik	26
4.1	Anzahl und Verlauf der Reoperationen, TK	32
4.2	Mechanismen der Trikuspidalklappeninsuffizienz	37
4.3	Überleben nach initialer Trikuspidalklappenoperation	43
4.4	kumulative Inzidenz	44
5.1	Mechanismen und deren zeitliches Auftreten	50
5.2	Inter-Annular-Bridge, Kanno et al.	53