

**Körperliche Belastbarkeit und myokardiale
Perfusion bei Patienten mit
Transposition der großen Arterien nach
Arterieller Switch Operation**

Mareike Beckmann

Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler
Technische Universität München
Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. Hess, Ph. D.)

**Körperliche Belastbarkeit und myokardiale Perfusion
bei Patienten mit Transposition der großen Arterien nach
Arterieller Switch Operation**

- Eine prospektive Studie -

Mareike Beckmann

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. J. Hess, Ph. D.
2. Univ.-Prof. Dr. R. M. Oberhoffer

Die Dissertation wurde am 04.05.2004 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 22.07.2004 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Abkürzungsverzeichnis.....	5
2 Einleitung.....	6
2.1 Einführung	6
2.1.1 Transposition der großen Gefäße	6
2.1.2 Arterielle Switch Operation	11
2.2 Problemstellung	13
2.3 Zielsetzung	14
2.3.1 Positronenemissionstomographie	14
2.3.2 Laboruntersuchung	16
2.3.2.1 Creatinkinase (CK)	16
2.3.2.2 Kardiales Troponin I (cTn I)	17
2.3.2.3 Glycogenphosphorylase Isoenzym BB (GPBB)	17
3 Methodik.....	18
3.1 Patientenkollektiv	18
3.1.1 Kardiale und coronare Anatomie, assoziierte Fehlbildungen	21
3.1.2 Perioperative Daten	22
3.1.3 Einteilung des Patientenkollektivs	25
3.1.3.1 Patientengruppe A	25
3.1.3.2 Patientengruppe B	25
3.2 Normkollektiv	26
3.3 Material und Methodik	26
3.3.1 Anamnese	27
3.3.2 Körperliche Untersuchung	27
3.3.3 Positronenemissionstomographie (PET)	27
3.3.3.1 Funktionsprinzip	27
3.3.3.2 Untersuchungsdurchführung	28
3.3.3.3 Meßparameter	29

3.3.4 Laboruntersuchung	31
3.3.4.1 Creatinkinase (CK)	32
3.3.4.2 Kardiales Troponin I (cTn I)	32
3.3.4.3 Glycogenphosphorylase Isoenzym BB (GPBB)	32
3.4 Datenanalyse und Statistik	33
3.4.1 Datenanalyse der Positronenemissionstomographie	33
3.4.2 Statistische Methoden	34
3.4.2.1 Statistische Auswertung der Positronenemissions- tomographie und der hämodynamischen Parameter	34
3.4.2.2 Statistische Auswertung der Laborparameter und der subjektiven Belastbarkeit	34
4 Ergebnisse.....	36
4.1 Anamnese	36
4.1.1 Subjektive Beurteilung der eigenen Leistungsfähigkeit	36
4.1.2 Fremdbeurteilung der Leistungsfähigkeit	38
4.2 Körperliche Untersuchungsbefunde	39
4.3 Positronenemissionstomographie	40
4.3.1 Hämodynamische Parameter	40
4.3.2 Quantitative Ergebnisse der Positronen- emissionstomographie	41
4.3.2.1 Myokardialer Blutfluß unter Ruhebedingungen	42
4.3.2.2 Myokardialer Blutfluß in der Belastungsmessung	43
4.3.2.3 Coronare Flußreserve	43
4.3.2.4 Coronarer Gefäßwiderstand (CVR)	43
4.3.3 Visuelle Bildanalyse	44
4.4 Laborparameter	46
4.4.1 Creatinkinase (CK)	47
4.4.2 Kardiales Troponin I (cTn I)	48
4.4.3 Glycogenphosphorylase Isoenzym BB (GPBB)	49

5	Diskussion.....	51
	5.1 Anamnese und Untersuchung	51
	5.2 Positronenemissionstomographie	51
	5.2.1 Ruhemessungen	52
	5.2.2 Beeinträchtigte Flußparameter unter Belastungs- bedingungen und die coronare Flußreserve	52
	5.2.2.1 Myokardialer Blutfluß unter adenosin- induzierter Vasodilatation	52
	5.2.2.2 Coronare Flußreserve	58
	5.2.3 Visuelle Bildanalyse	58
	5.3 Laborparameter	59
	5.4 Limitationen der Studie	60
	5.4.1 Anamnese	60
	5.4.2 Positronenemissionstomographie	60
	5.4.3 Laborparameter	61
	5.5 Schlußfolgerungen	61
	5.6 Nachtrag	62
6	Zusammenfassung.....	63
7	Anhang.....	65
	7.1 Patientendaten	65
	7.2 Material	69
8	Quellennachweis.....	70
	8.1 Literaturverzeichnis	70
	8.2 Abbildungsverzeichnis	82
9	Lebenslauf.....	83
10	Danksagung.....	84

1 Abkürzungsverzeichnis

ASD	Vorhof-Septum-Defekt
ASO	Arterielle Switch Operation
A-TGA	= Aorta direkt anterior der Pulmonalarterie
AP-TGA	Anterior-Posterior-Transposition
BAS	Ballonatrioseptostomie
CFR	Coronare Flußreserve
CFR-n	Coronare Flußreserve - normiert
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase Isoenzym MB
CoA	Aortenisthmusstenose
cTn I	Kardiales Troponin I
CVR	Coronarer Gefäßwiderstand (coronary vascular resistance)
DORV	double outlet right ventricle
D-TGA	= Aorta rechts vor der Pulmonalarterie
GPBB	Glycogenphosphorylase Isoenzym BB
Hf	Herzfrequenz
KHK	Coronare Herzerkrankung
LAD	left anterior descending coronary artery
LCA	Linke Coronararterie (A. coronaria sinistra)
LCX	left circumflex coronary artery
L-TGA	= Aorta links vor der Pulmonalarterie
MBF	Myokardialer Blutfuß
MBF-Rn	Myokardialer Blutfuß - Ruhe normiert
MBP	Mittlerer Blutdruck (mean blood pressure)
n.s.	nicht signifikant
PAB	Pulmonalarterienbanding
PET	Positronenemissionstomographie
PDA	persistierender Ductus arteriosus
PFO	persistierendes Foramen ovale
PGE ₁	Prostaglandin E ₁
P-TGA	= Aorta direkt posterior der Pulmonalarterie
RCA	Rechte Coronararterie (A. coronaria dextra)
ROI	region of interest
RPP	rate pressure product
RR _{diast}	diastolischer Blutdruck
RR _{syst}	systolischer Blutdruck
Side-by-side-TGA	= Aorta rechts (D) oder links (L) der Pulmonalarterie
SPECT	Single-Photonen-Emissionscomputertomographie
TGA	Transposition der großen Gefäße
vs.	versus
VSD	Ventrikel-Septum-Defekt

2 Einleitung

2.1 Einführung

2.1.1 Transposition der großen Gefäße

Die Transposition der großen Arterien (TGA) tritt bei 19,3 - 33,8 von 100 000 Lebendgeburten auf (Permut (1994) S. 1721) und gehört mit 4,9% zu den häufigsten angeborenen Herzfehlern (Schmaltz (1996) S. 453), die innerhalb der ersten vier Lebenswochen zur stationären Aufnahme führen. Im Neugeborenenalter ist sie die häufigste Ursache einer kardialen Zyanose (Dae (1994) S. 778, Permut (1994) S. 1721).

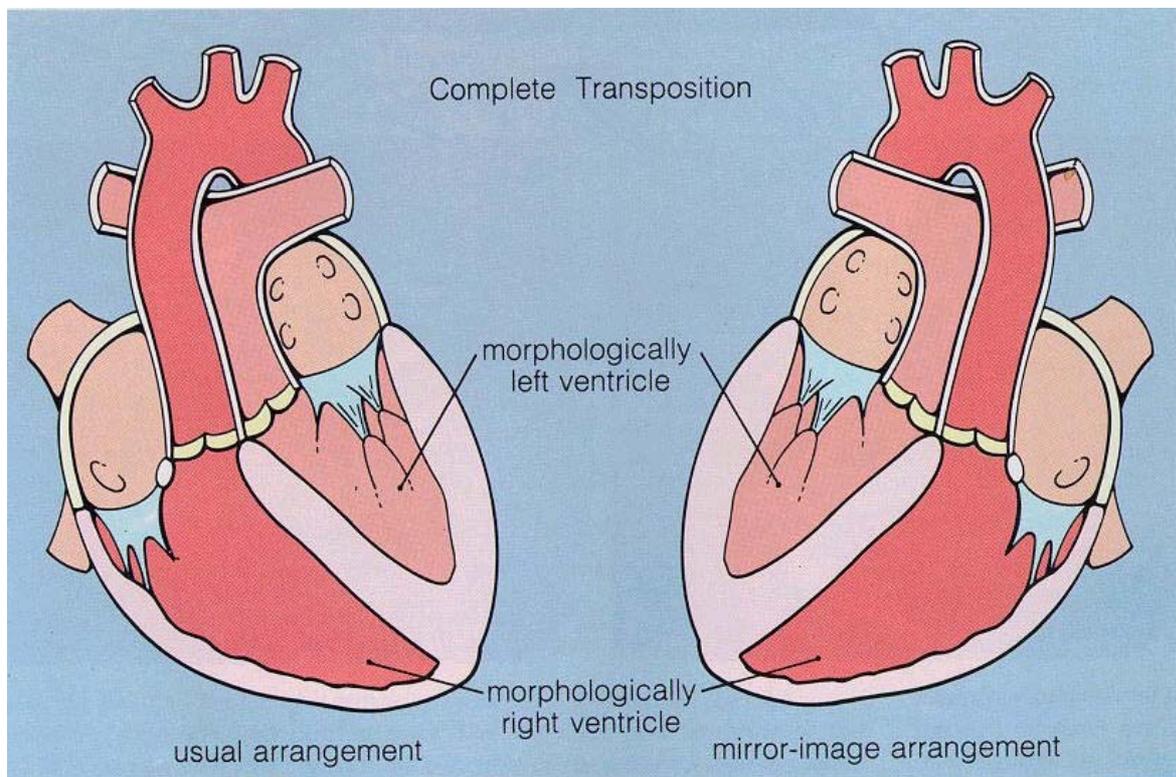


Abbildung 1

Komplette Transposition

Die schematische Abbildung zeigt die Pathoanatomie der TGA.

Diese Bedingungen können bei normaler oder spiegelbildlicher (inverser) Anordnung gefunden werden.

Complete transposition: komplette Transposition, morphologically left ventricle: morphologisch linker Ventrikel, morphologically right ventricle: morphologisch rechter Ventrikel, usual arrangement: normale Anordnung, mirror-image arrangement: spiegelbildliche Anordnung (aus: „Atlas of the heart“, Hurst JW, Anderson RH, Becker AE, Wilcox BR (Eds.), McGraw-Hill, New York, 1988, 3.78)

Der Pathoanatomie der TGA liegt eine konkordante atrioventrikuläre, jedoch diskordante ventrikuloarterielle Verbindung zugrunde (Quaegebeur (1986) S. 362). Die Aorta entspringt dabei dem rechten, die Pulmonalarterie dem linken Ventrikel (Angelini (1994) S. 1037) (Abbildungen 1 und 2). Der Name Transposition bezieht sich also *nicht* auf die anatomische und räumliche Beziehung zwischen den großen Arterien, sondern auf das Nicht-Zueinanderpassen von Arterien und Ventrikeln, aus denen sie entspringen (vgl. Permut (1994) S. 1721). Die Pathoanatomie und Pathophysiologie dieser Fehlbildung wird ebenfalls in den Veröffentlichungen von DAE und YACOUB beschrieben (Dae (1994) S. 778, Yacoub (1986)).

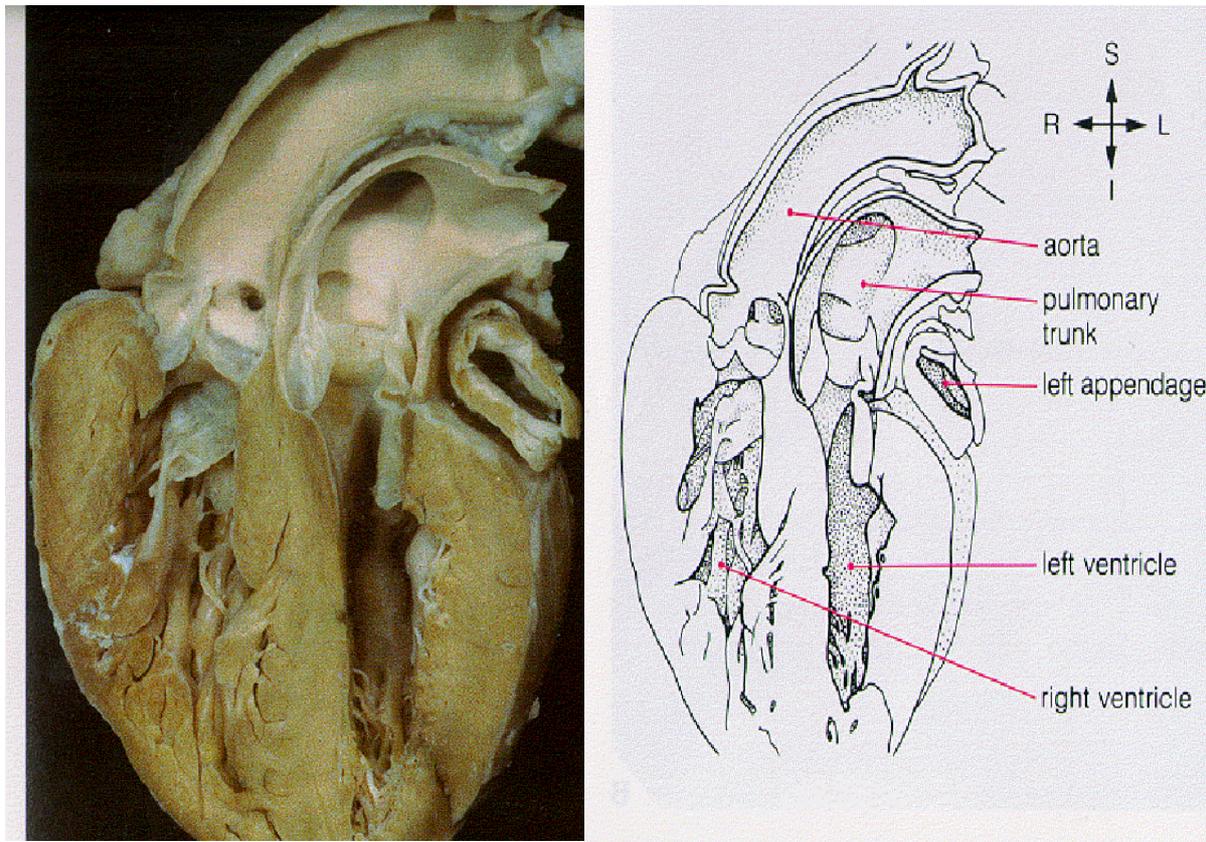


Abbildung 2

Einfache Transposition der großen Gefäße mit intaktem Ventrikelseptum

Der Vierkammer-Längsschnitt macht das Kennzeichen der kompletten TGA deutlich: die diskordante ventrikuloarterielle Verbindung kombiniert mit konkordanter atrioventrikulären Verbindung.

s: superior, i: inferior, r: rechts, l: links, pulmonary trunk: Truncus pulmonalis, left appendage: linkes Herzohr, left ventricle: linker Ventikel, right ventricle: rechter Ventrikel

(aus: „Atlas of the heart“, Hurst JW, Anderson RH, Becker AE, Wilcox BR (Eds.), McGraw-Hill, New York, 1988, 3.79)

Zu unterscheiden ist die *einfache* TGA, bei der keine zusätzlichen hämodynamisch signifikanten Defekte vorliegen und kein Ventrikelseptumdefekt nachzuweisen ist

(Abbildung 2), von der *komplexen* TGA, welche die Koexistenz assoziierter, hämodynamisch signifikanter kardialer Defekte beinhaltet (Permut (1994) S. 1721) (Abbildung 3). Die einfache D-TGA ist nach PERMUT mit 60% die häufigste Form der Transposition (Permut (1994) S. 1721).

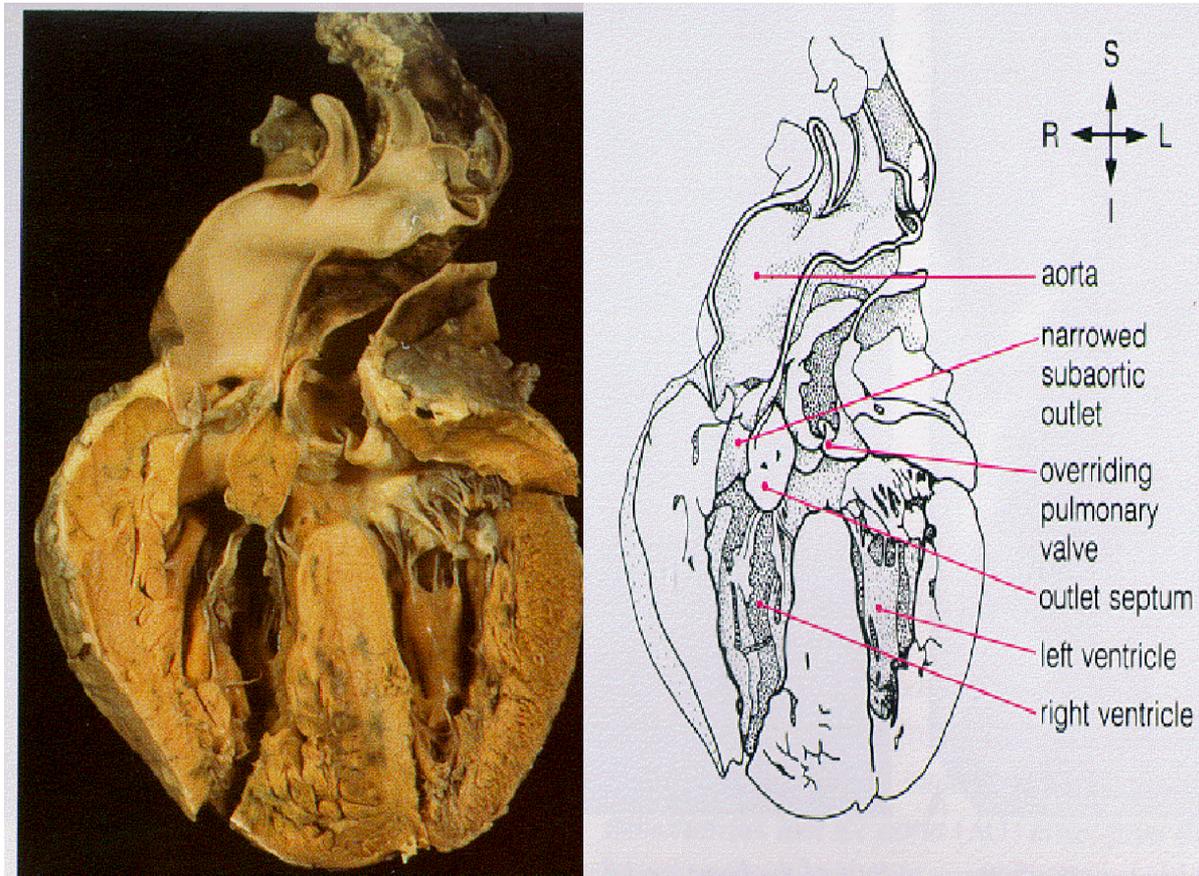


Abbildung 3

Komplexe Transposition der großen Gefäße

Subpulmonaler Ventrikelseptumdefekt bei kompletter TGA

aorta: Aorta, narrowed subaortic outlet: verengter subaortaler Ausflußtrakt, overriding pulmonary valve: überreitende Pulmonalklappe, outlet septum: Infundibulumseptum, left ventricle: linker Ventrikel, right ventricle: rechter Ventrikel

(aus: „Atlas of the heart“, Hurst JW, Anderson RH, Becker AE, Wilcox BR (Eds.), McGraw-Hill, New York, 1988, 3.79)

Bei der TGA lassen sich mehrere Coronarmuster, eingeteilt nach Ursprung und Verlauf der Coronararterien, unterscheiden.

Die Art der Klassifikation gestaltet sich in der Literatur recht unterschiedlich (vgl. Elliott (1966) S. 367 ff.; Sauer (1983) S. 29 ff.; Shaher (1966) S. 355 ff.; Yacoub (1978) S. 419 f.). So liegen nach der Einteilung von SAUER und GITTENBERGER sechs verschiedene Coronartypen vor (Sauer (1983) S. 29), die durch zwei weitere (sehr seltene) Typen –

beschrieben in den Studien von ELLIOTT (Elliott (1966) S. 368) (Typ B III) und SHAHER (Shaher (1966) S. 358) (Typ C III) – ergänzt werden (Sauer (1983) S. 38) (Abbildung 4).

Gemäß dieser Einteilung werden die sechs häufigsten Typen beschrieben durch die Kombination aus den Buchstaben „A“ und/ oder „B“ und den Zahlen „I“ oder „II“. Der Buchstabe gibt den Ursprungsort der linken Coronararterie (LCA), die Zahl den Ursprung der rechten Coronararterie (RCA) wieder:

A: Ursprung der LCA aus dem linken Aortensinus

B: Ursprung der LCA aus dem posterioren Sinus

AB: Ursprung der LAD aus dem linken Sinus, LCX aus dem posterioren Sinus

C: Ursprung beider Coronararterien aus dem rechten Sinus (nicht skizziert)

I: Ursprung der RCA aus dem posterioren Sinus

II: Ursprung der RCA aus dem linken Sinus

III: Ursprung der RCA aus dem rechten Sinus (nicht skizziert)

Der Typ B I ist nach SAUER weiterhin zu unterteilen in die Typen B Ia (anteriorer Verlauf der LCA um die Aorta) und B Ip (posteriorer Verlauf der LCA um die Pulmonalarterie) (Sauer (1983) S. 39).

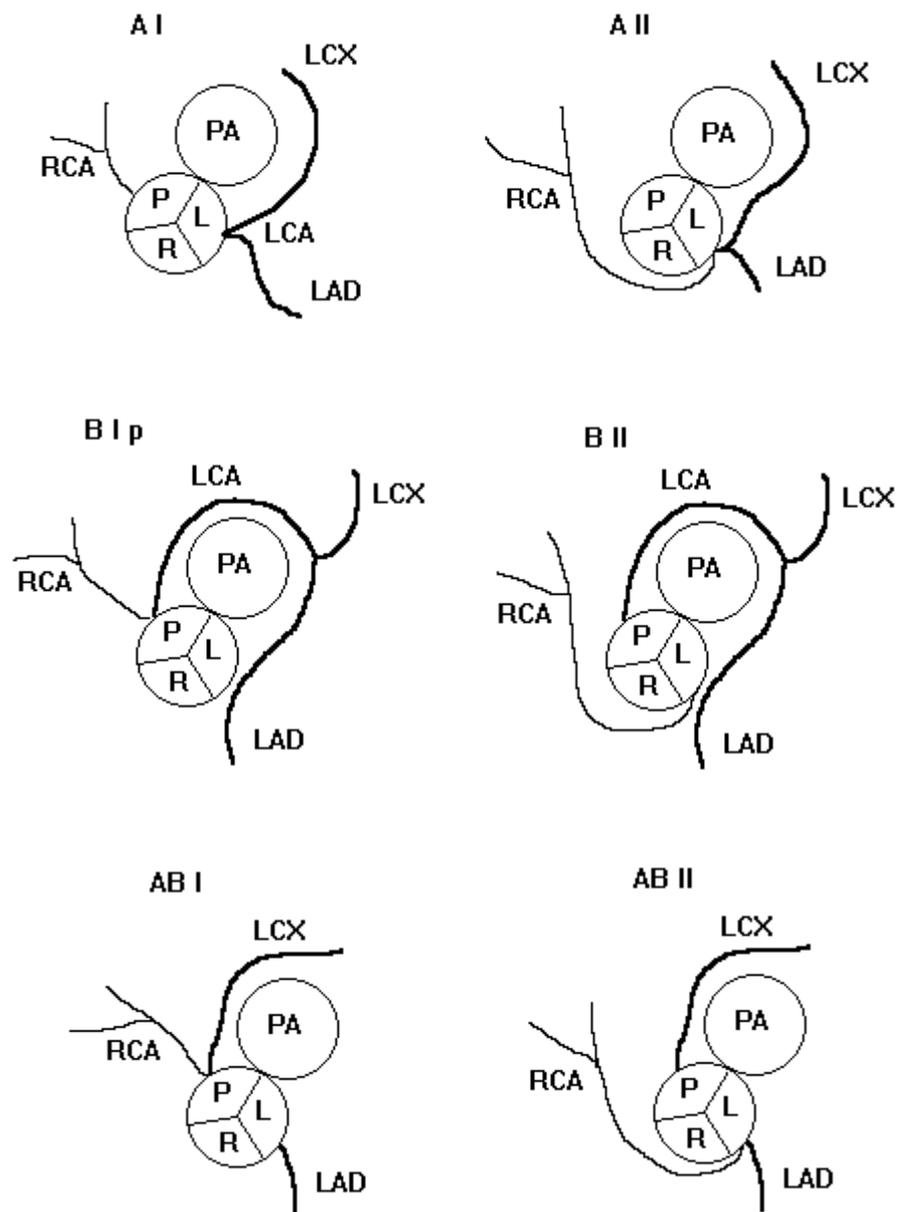


Abbildung 4

Klassifikation der Coronararterien nach SAUER, GITTENBERGER-DE GROOT

Abgebildet sind die sechs häufigsten Coronarmuster A I, A II, B I p, B II, AB I und AB II.

RCA: rechte Coronararterie, LCA: linke Coronararterie, LAD: linke A. descendens, LCX: linke A. circumflexa, PA: Pulmonalarterie, Aorta unterteilt in drei Sinus: P: posterior, R: rechts, L: links.

(modifiziert nach: Sauer U, Gittenberger-de Groot AC et al., Cineangiography of the coronary arteries in transposition of the great arteries. Ped Cardiol 4 Suppl. I (1983) 25-42)

In der vorliegenden Studie wird Bezug genommen auf die Einteilung nach SAUER, GITTENBERGER-DE GROOT.

2.1.2 Arterielle Switch Operation

Am 04. Mai 1975 führte JATENE die erste erfolgreiche anatomische Korrektur, die sogenannte Arterielle Switch Operation (ASO), bei Patienten mit Transposition der großen Gefäße durch (Jatene (1976) S. 366) (Abbildung 5).

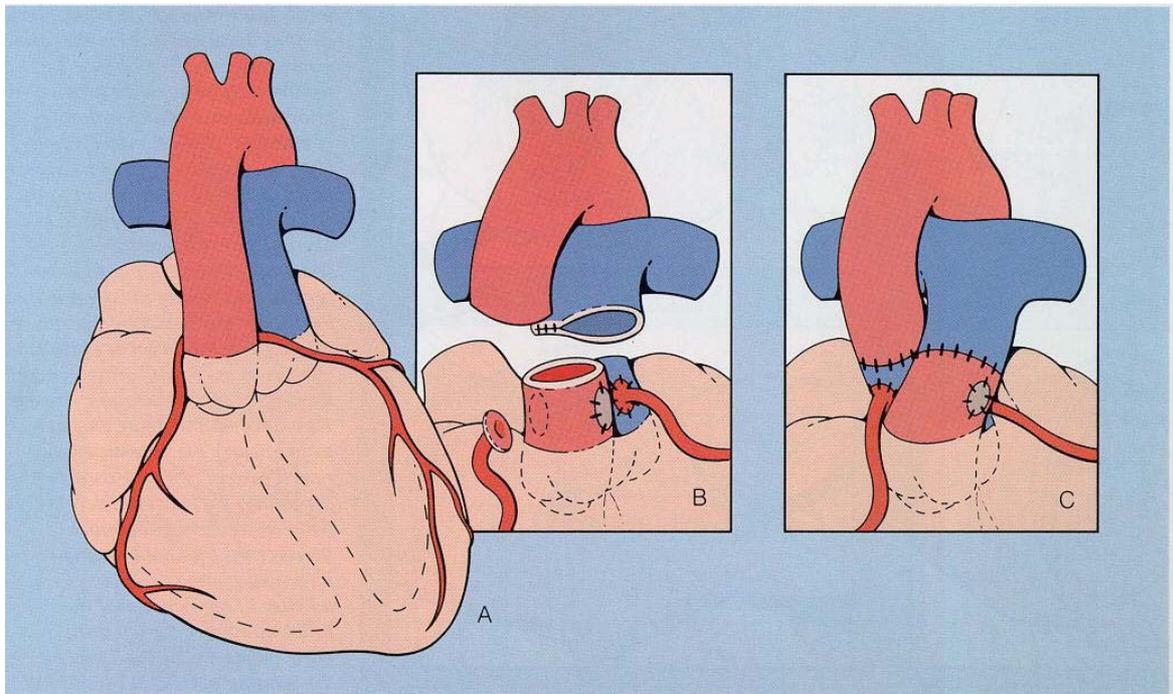


Abbildung 5

Arterielle Switch Operation

(A) Die Aorta steht in Verbindung mit dem rechten Ventrikel, von ihr gehen die Coronargefäße ab. Sie liegt anterior und rechts der Pulmonalarterie, welche dem linken Ventrikel entspringt. (B) Die großen Arterien werden abgesetzt. Der Durchmesser der distalen Pulmonalarterie wird dem der Aortenwurzel angepasst. So entsteht der neue Ausflußtrakt des rechten Ventrikels. Die Coronararterien werden zusammen mit einem Stück Aortenwand exzidiert, die entstandenen Defekte mittels Patch verschlossen. Die Skizze zeigt bereits die in die ehemalige Pulmonalarterienwurzel umgesetzte linke Coronararterie. (C) Die rechte Coronararterie wurde in die ehemalige Pulmonalwurzel implantiert. Nach der Verbindung mit der distalen Aorta wird die ehemalige Pulmonalwurzel zur Neo-Aortenwurzel. Die ehemalige Aortenwurzel aus dem rechten Ventrikel wird zur Neo-Pulmonalarterienwurzel und ist nun dem Lungenkreislauf angeschlossen. Die Korrektur erfolgte auf der Ebene der Arterien, so daß die Ventrikel nun ihren physiologischen Kreisläufen angeschlossen sind.

(aus: „Atlas of the heart“, Hurst JW, Anderson RH, Becker AE, Wilcox BR (Eds.), McGraw-Hill, New York, 1988, 3.84)

Noch bis etwa 1985 war die Technik der Vorhofumkehr nach MUSTARD und SENNING (Mustard (1964); Senning (1959)) die Methode der Wahl bei TGA (Permut (1994) S. 1725).

Die Operationstechnik der Vorhofumkehr, erstmals beschrieben von Albert 1954

(Mustard (1964) S. 953), modifiziert nach Mustard, weist zwar ein niedrigeres Operationsrisiko auf, jedoch kann eine verzögerte Therapie die Inzidenz präoperativer Morbidität erhöhen und damit die Gesamtmortalität steigern (Permut (1994) S. 1725, Wernovsky (1988) S. 1340). Zusätzlich wurde über eine Reihe von Komplikationen berichtet, die sich nach KREUTZER in verschiedene Gruppen einteilen lassen (Kreutzer (1974) S. 206, Kreutzer (1977) S. 540):

- a) Pulmonalvenenobstruktion (Berman (1973) S. 282, Kreutzer (1974) S. 206, Price (1971) S. 55, Stark (1972) S. 116),
Obstruktion der Vena cava superior (Berman (1973) S. 279, Kaemmerer (1997) S. 671, Kreutzer (1977) S. 538, Kreutzer (1974) S. 206, Price (1971) S. 56, Stark (1972) S. 116, Venables (1974) S. 407) et inferior (Kaemmerer (1997) S. 671, Kreutzer (1977) S. 538, Price (1971) S. 56, Venables (1974) S. 407), möglicherweise als Folge einer Infektion (Price (1971) S. 56, Stark (1972) S. 119) oder aufgrund schlechter Positionierung, Narbenbildung oder falschem Zuschnitt des Perikardpatches (Price (1971) S. 56);
Narbenbildung im Nahtbereich mit Stenosen im Bereich des system- und lungenvenenösen Faches (Cobanoglu (1984) S. 376, Wells (2000) S. 195),
- b) Defekte im (Perikard-) Patch mit Zyanose (baffle-leak) (Cobanoglu (1984) S. 374, Stark (1972) S. 117),
- c) Trikuspidalklappeninkompetenz (Tynan (1972) S. 114) bzw. -insuffizienz (Kreutzer (1974) S. 206),
- d) Arrhythmien (El-Said (1972) S. 526, Gillette (1974) S. 186, Kreutzer (1974) S. 206, Tynan (1972) S. 114, Wernovsky (1988) S. 1340) bedingt durch Schädigung des Sinusknotens (El-Said (1972) S. 526, Gillette (1974) S. 186, Kreutzer (1974) S. 206), seiner Arterien (El-Said (1972) S. 526) oder der intraatrialen Erregungsleitung (Kreutzer (1974) S. 206) und
- e) rechtsventrikuläre Funktionsstörungen (Kreutzer (1977) S. 538, Wernovsky (1988) S. 1340) als wichtigsten Aspekt.

Mittlerweile ist die Arterielle Switch Operation die Therapie der Wahl bei den meisten Patienten mit einer Transposition der großen Gefäße oder transpositionsähnlichen Formen (DORV) (Di Donato (1989) S. 1690, Kirklin (1992) S. 1501; Serraf (1993) S. 199, Weindling (1994) S. 424, Wernovsky (1988) S. 1342).

Mit der ASO werden korrigierte anatomische und insbesondere physiologische Verhältnisse hergestellt (Yacoub (1986) S. 328)¹. Hierbei wird der linke Ventrikel zum systemischen Ventrikel; die Sinusknotenfunktion bleibt erhalten und wird nicht etwa durch Manipulation während der Operation im Vorhofbereich beeinträchtigt (Losay (1990) S. 146, Wernovsky (1988) S. 1333).

Die Vorzüge dieser Operationstechnik beschreibt JATENE in einer Publikation im Jahre 1976. Da die Coronararterien mit einem Stück Aortenwand exzidiert werden, kann zum einen die Annaher der Gefäße nach Translokation erleichtert und zum anderen eine Stenosierung des proximalen Gefäßes vermieden werden (Jatene (1976) S.367).

Das Absetzen der Aorta distal der Coronargefäßabgänge macht die Translokation der Coronararterien notwendig (vgl. Planché (1988) S. 354). Dieser Transfer der

¹ „Anatomical correction of transposition at the arterial level is the only operation which offers hope for complete cure of this anomaly by normalizing both anatomical and physiological aspects of the disease.“ (YACOUB, 1986)

Coronararterien stellt nach der Meinung JATENES das Hauptproblem der Operation dar (Jatene (1976) S. 364)².

Dieser Meinung schließen sich im wesentlichen auch MAYER, YACOUB und PERMUT an (Mayer (1990) S. 139, Permut (1994) S. 1727, Yacoub (1978) S. 423).

Operationstechnische Probleme können laut einer Publikation von YACOUB 1978 nur durch Kenntnis der jeweiligen anatomischen Verhältnisse der Coronararterien vermieden werden (Yacoub (1978) S. 423).

KREUTZER geht in seiner Veröffentlichung von 1977 sogar so weit, daß die Anatomie der Coronararterien für die Indikation zur arteriellen Korrektur einer TGA wahrscheinlich limitierend sei (Kreutzer (1977) S. 541).

2.2 Problemstellung

Für die Patienten ist die adäquate und suffiziente Behandlung der Transposition der großen Gefäße von außerordentlicher Bedeutung.

Im Jahre 1986 waren die Langzeitergebnisse der Arteriellen Switch Operation noch unklar (Yacoub (1986) S. 328). Dies gilt – was die Langzeitprognose betrifft – im wesentlichen noch heute.

Der langfristige Erfolg der Operation ist abhängig vom adäquaten Wachstum der umgesetzten Arterien und von der Anpassung der Neoaortenklappe an den systemischen diastolischen Druck (Prêtre (2001) S. 1829). Ebenfalls maßgeblich beeinflusst wird die Prognose von der Funktion der umimplantierten Coronararterien (Yacoub (1978) S. 418). Eine suffiziente Coronarperfusion hängt von der Durchgängigkeit und adäquaten Funktion der Coronargefäße ab, die während der Operation mobilisiert und zur Neo-Aorta umgesetzt werden müssen.

Eine Beeinträchtigung der Perfusion wäre denkbar bei Stenosierung der Coronararterien, etwa durch Invagination des Coronarostiums in die Aorta (Goor (1982) S. 750) oder bei coronarem Kinking nach Gefäßtranslokation (Weindling (1994) S. 431, Allada (1991) S. 1465, Arensman (1985) S. 598, Goor (1982) S. 750, Kreutzer (1977) S. 541), bei inadäquatem Wachstum der coronar-aortalen Anastomose (Weindling (1994) S. 431) sowie bei veränderter Vasomotion als Antwort auf gesteigerten Sauerstoffbedarf (Mikrozirkulationsstörung) (Weindling (1994) S. 424). Auch die Strecke vom Ursprung der Coronararterie bis zu ihrem ersten Ast kann möglicherweise zu kurz sein, um das Gefäß an der Neo-Aorta zu plazieren, ohne daß es zu Kompression, Kinking oder Verdrehung kommt (Balderman (1974) S. 210). Nach YACOUB sind Spannung, Torsion und Kinking der Coronargefäße beim Transfer der Coronarostien unbedingt zu vermeiden (Yacoub (1978) S. 418).

Obwohl Studien von BRUTEL DE LA RIVIÈRE, ARENSMAN, YACOUB und LANGE im Tierversuch (Brutel de la Rivière (1983) S. 393 abstract) und beim Menschen (Arensman (1985) S. 603, Lange (1981) S. 343, Yacoub (1980) S. 195) ein suffizientes Wachstum der

² „The major technical difficulty in this approach has been the transfer of the coronary arteries.“ (JATENE, 1976)

coronar-aortalen Anastomose gezeigt haben, konnte bei angiographischen Untersuchungen nachgewiesen werden, daß ein Coronararterienverschluß nach Arterieller Switch Operation möglich ist (Tanel (1995) S. 154, Bonhoeffer (1997) S. 203). Verschiedene Berichte (Day (1992) S. 708, Di Donato (1989) S. 1702, Norwood (1988) S. 858, Wernovsky (1988) S. 1341, Serraf (1993) S. 196, Mayer (1990) S. 142, Goor (1982) S. 748, Quaegebeur (1986) S. 370) über späte myokardiale Ischämien oder plötzliche Todesfälle nach ASO könnten auf eine inadäquate Coronarperfusion hinweisen (Weindling (1994) S. 424).

Auch szintigraphische Methoden wurden herangezogen, um die Myokardperfusion nach Arterieller Switch Operation zu untersuchen: Unter Verwendung von Technetium^{99m} konnten Beeinträchtigungen der Perfusion festgestellt werden (Weindling (1994) S. 431, Hayes (1994) S. 772, Hayes (1992) S. 233). Nach WEINDLING sind diese Veränderungen der linksventrikulären Perfusion sogar extrem häufig (Weindling (1994) S. 431). Ätiologie und klinische Relevanz bzw. Signifikanz dieser Ergebnisse sind jedoch ungewiß, da die meisten Perfusionsdefekte unter Ruhebedingungen auftraten und bei Belastung unverändert oder sogar verringert waren (Weindling (1994) S. 432). Auch mit Hilfe der Thallium²⁰¹-Perfusionsszintigraphie wurden sowohl unter Belastungsbedingungen (Vogel (1991) S. 240) als auch in Ruhe (Björkhem (1990) S. 4, Vogel (1991) S. 240) Perfusionsstörungen im Myokard beschrieben. Die Mehrzahl der Patienten wies jedoch eine normale myokardiale Perfusion auf (Vogel (1991) S. 239). Trotzdem wurde nicht ausgeschlossen, daß die coronare Flußreserve als quantitativer Parameter des myokardialen Blutflusses in dieser Patientenpopulation verringert sein könnte.

Die Durchlässigkeit der Coronargefäße nach operativem Transfer ist auf lange Sicht nach wie vor fraglich. Inwieweit die Umimplantation der Coronararterien langfristige Auswirkungen auf eine suffiziente myokardiale Blutversorgung hat und somit die Funktion des Myokards beeinträchtigt, konnte bisher nicht vollkommen geklärt werden.

2.3 Zielsetzung

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der Frage, ob bei Kindern mit einer Transposition der großen Arterien zehn Jahre nach Arterieller Switch Operation eine adäquate myokardiale Blutversorgung vorliegt. Insbesondere Positronenemissionstomographie und geeignete Laboruntersuchungen sollen über die bisher veröffentlichten Untersuchungen hinausgehend Aufschluß über möglicherweise vorliegende myokardiale Ischämien geben.

2.3.1 Positronenemissionstomographie

Um die myokardiale Perfusion bei Patienten mit TGA nach ASO einschätzen zu können, ist eine reproduzierbare, nichtinvasive Untersuchungsmethode

erstrebenswert.

Das Oberflächen-EKG als einfachste Methode läßt keine zuverlässigen Rückschlüsse zu, da auch ein unauffälliges Ruhe-EKG eine myokardiale Ischämie nicht ausschließt (Garcia (1985) S. 18, Vogel (1991) S. 240). Ebenfalls kann eine solche Minderdurchblutung durch das Vorliegen eines kompletten Schenkelblockes maskiert werden (Di Donato (1989) S. 1702, Vogel (1991) S. 240, Quaegebeur (1986) S. 376).

Zu den nichtinvasiven Methoden zählt die Positronenemissionstomographie, die hier als Untersuchungsmethode eingesetzt wurde, um das Problem der adäquaten myokardialen Blutversorgung nach ASO anzugehen.

Die Positronenemissionstomographie repräsentiert die genaueste nichtinvasive Meßmethode für den regionalen myokardialen Blutfluß (Schwaiger (1991; b) S. 42)³ und erlaubt im Gegensatz zur konventionellen Szintigraphie in SPECT-Technik eine absolute Quantifizierung des myokardialen Blutflusses (Muzik (1996) S. 758, Schelbert (1996) S. 1063) und der coronaren Flußreserve. Bezüglich der Vitalitätsdiagnostik scheint die PET-Diagnostik prinzipiell überlegen zu sein, da in Abhängigkeit vom verwendeten Tracer sowohl Perfusions- als auch Stoffwechselfvorgänge untersucht werden können (Elsner (1998) S. 91).

Die Positronenemissionstomographie wurde bereits erfolgreich eingesetzt, um das Ausmaß einer Coronaren Herzerkrankung (KHK) zu bestimmen (Demer (1989) S. 833) oder auch die physiologische Signifikanz einer Coronarstenose einzuschätzen (Di Carli (1995) S. 1950). Dabei zeigte sich eine hohe Korrelation zwischen den Ergebnissen der Blutfluß- und Flußreservemessungen aus der PET-Untersuchung mit ¹³N Ammoniak und der quantitativen Bestimmung des Stenosegrades mittels Coronarangiographie (Demer (1989) S. 833, Di Carli (1995) S. 1948). Auch bei Patienten mit Arteriosklerosierisikofaktoren konnten quantitative Veränderungen des myokardialen Blutflusses noch vor dem morphologischen Nachweis einer KHK mit Hilfe der Positronenemissionstomographie festgestellt werden (Czernin (1995) S. 2896, Dayanikli (1994) S. 815).

Die ungewisse Signifikanz der mit Technetium^{99m} häufig festgestellten Perfusionsveränderungen (Weindling (1994) S. 431) ohne Symptomatik oder EKG-Veränderungen könnte durch die PET-Untersuchung weitere Klärung erfahren. Dabei könnte die Fluß- und Stoffwechselfmessung klären, ob es sich um gesundes, ischämisches oder Infarktgewebe handelt (Cooper (1997) S. 137).

Das Potential zur quantitativen Bildgebung als einzigartigem Merkmal der Positronenemissionstomographie ermöglicht die nichtinvasive Messung regionaler Tracer-Gewebekonzentrationen und so die Quantifizierung funktionaler Prozesse (Schelbert (1996) S. 1076), wie beispielsweise die Messung des myokardialen Blutflusses (Schelbert (1996) S.1081).

Nach einem Bericht von COOPER ist die Positronenemissionstomographie in Verbindung mit ¹³N Ammoniak als Tracer zur Bestimmung des myokardialen Blutflusses bei pharmakologisch induzierter Vasodilatation eine hoch sensitive und genaue nichtinvasive Methode zum Nachweis von Coronararterienstenosen beim

³ „PET represents the most accurate noninvasive means to measure regional blood flow ...“ (SCHWAIGER, 1991)

Menschen (Cooper (1997) S. 133)⁴. Durch die Vasodilatation wird die Einschätzung einer coronaren Stenose noch verbessert (Cooper (1997) S. 133).

Bei Beginn der Studie lagen keine Veröffentlichungen über Untersuchungen mit der Positronenemissionstomographie bei Kindern nach Arterieller Switch Operation vor.

Hier wurde erstmalig der myokardiale Blutfluß mit Hilfe der Positronenemissionstomographie und ¹³N Ammoniak in Ruhe und unter Belastung mittels pharmakologisch induzierter Vasodilatation bei Kindern im Durchschnitt 10,26 Jahre ($\pm 1,32$) nach Arterieller Switch Operation gemessen. Zu prüfen ist die Hypothese, ob der myokardiale Blutfluß und die coronare Flußreserve bei Kindern ca. 10 Jahre nach ASO verringert sind.

2.3.2 Laboruntersuchung

Zusätzlich soll mit der Quantifizierung der Laborparameter CK, kardiales Troponin I und Glycogenphosphorylase Isoenzym BB (GPBB), jeweils gemessen unter Ruhebedingungen und nach Belastung, eine Aussage über die klinische Relevanz dieser Parameter im Vergleich zu den Ergebnissen der Positronenemissionstomographie getroffen werden.

Alle Parameter gelten als Indikatoren myokardialer Ischämien (Rabitzsch (1995) S. 967; Apple (1995) S. 964).

2.3.2.1 Creatinkinase (CK)

Die Creatinkinase, insbesondere das Isoenzym CK-MB, wird als Enzym zur Erkennung eines akuten Myokardinfarktes eingesetzt. Die CK-MB gilt hierbei als weltweit akzeptierter Standardmarker (Apple (1995) S. 963). Sie ist der GPBB zwar bezüglich der Erkennung früher Coronarischämien (0-4 h nach Schmerzbeginn) unterlegen, jedoch besser geeignet, zwischen Ischämien (z.B. instabiler Angina pectoris) und akutem Myokardinfarkt zu differenzieren (Apple (1995) S. 964). Ein Anstieg der CK kann nach Aussage von RABITZSCH durchschnittlich erst 5,16 Stunden (max. 12 h) nach Schmerzbeginn gemessen werden, wohingegen eine Erhöhung der GPBB bereits nach durchschnittlich 2,7 Stunden (max. 6 h) festgestellt werden konnte (Rabitzsch (1993; a) S. 1032).

Weder Creatinkinase noch das Isoenzym CK-MB sind kardiospezifisch (Apple (1995) S. 963, Bonnell (1996) S. 129).

Die Bestimmungsmethode der Creatinkinase wurde zuerst von OLIVER beschrieben, von ROSALKI modifiziert und von SZASZ auf optimale Testbedingungen verbessert (Oliver (1955), Rosalki (1967) S. 697, Szasz (1976) S. 650 f.).

⁴ „... PET scanning using ¹³N ammonia to assess coronary artery flow during pharmacologic coronary vasodilatation is a highly sensitive and accurate non-invasive method for detection of coronary artery stenosis in human beings.“ (COOPER, 1997)

2.3.2.2 Kardiales Troponin I (cTn I)

Troponin reguliert die Interaktion von Aktin und Myosin in der quergestreiften Muskulatur. cTn I gilt im Gegensatz zur CK/ CK-MB als absolut kardiospezifisch (Apple (1995) S. 963).

In einer Studie von ADAMS, bei der sowohl akut und chronisch Muskelkranke als auch Marathonläufer und Dialysepatienten untersucht wurden, wird das häufige Vorkommen nicht-kardiospezifischer CK-MB-Erhöhungen beschrieben, während ein Anstieg des cTn I ausschließlich bei Patienten mit nachweisbaren regionalen Wandbewegungsstörungen gezeigt werden konnte (Adams (1993) S. 103). Danach weist cTn I eine erhöhte Spezifität gegenüber CK-MB auf, da es bei akuter oder chronischer Muskelläsion auch bei CK-MB-Erhöhungen nicht ansteigt, es sei denn, es liegen zusätzlich kardiale Läsionen vor (Adams (1993) S. 103). cTn I-Werte sind bei Gesunden nicht meßbar (Adams (1993) S. 103).

Die Messung des kardialen Troponin I könnte also dazu beitragen, bei einem CK-MB-Anstieg zwischen myokardialer und muskulärer Ursache zu differenzieren (Adams (1993) S. 106).

2.3.2.3 Glycogenphosphorylase Isoenzym BB (GPBB)

Das Isoenzym BB der Glycogenphosphorylase B ist der dominierende Isotyp im menschlichen Myokard (Rabitzsch (1993; a) S.1032, Fiebig (1996) S.129) und, da es als Schlüsselenzym der Glykogenolyse gilt, könnte eine Freisetzung von GPBB aus geschädigtem Myokard den Zusammenbruch der Glykogenolyse, basierend auf einer akuten myokardialen Ischämie, signalisieren (Rabitzsch (1995) S. 976 ; Rabitzsch (1993; a) S.1032; Apple (1995) S. 964). Das Isoenzym BB der Glycogenphosphorylase ist sowohl im menschlichen Myokard als auch im Gehirn zu finden (Rabitzsch (1995) S. 966). Sofern eine Verletzung des Gehirns oder der Blut-Hirn-Schranke ausgeschlossen werden kann, ist eine Erhöhung der GPBB als hochgradig spezifisch für eine ischämische Myokardschädigung anzusehen (Rabitzsch (1995) S. 975). Die GPBB gilt als sensitiver Marker für akute ischämische Coronarsyndrome wie einen akuten Myokardinfarkt und eine instabile Angina pectoris (Apple (1995) S. 964).

Einer Publikation von RABITZSCH zufolge ist die GPBB der sensitivste Marker für den akuten Myokardinfarkt in den ersten vier Stunden nach Schmerzbeginn (Rabitzsch (1995) S. 977)⁵.

⁵ „GPBB was the most sensitive biochemical marker of all tested (CK, CKMB mass, myoglobin,cTnT) in AMI patients during the first 4 h after the onset of chest pain.“ (RABITZSCH, 1995)

3 Methodik

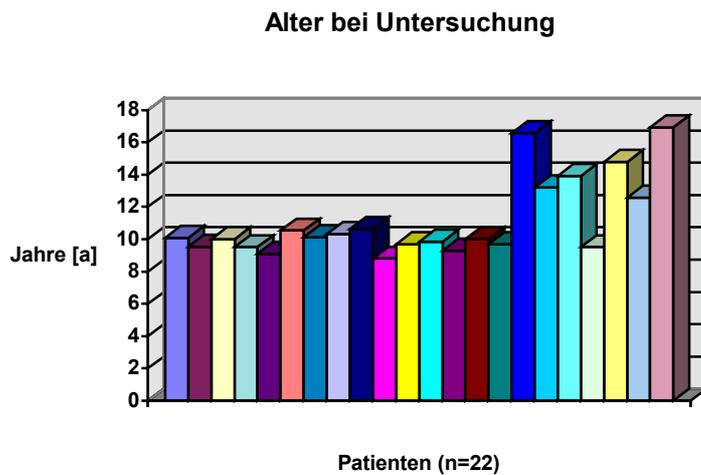
3.1 *Patientenkollektiv*

Aus einem Kollektiv von 232 Patienten, bei denen im Deutschen Herzzentrum München von Mai 1983 bis Juni 1996 eine Arterielle Switch Operation durchgeführt worden war, blieben diejenigen bei der Auswahl für die vorliegende Studie unberücksichtigt, die zum Zeitpunkt der Untersuchung jünger als sechs Jahre waren. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Kinder mit einer zusätzlichen Einschränkung der Belastungsfähigkeit (z.B. durch eine höhergradige Aortenstenose).

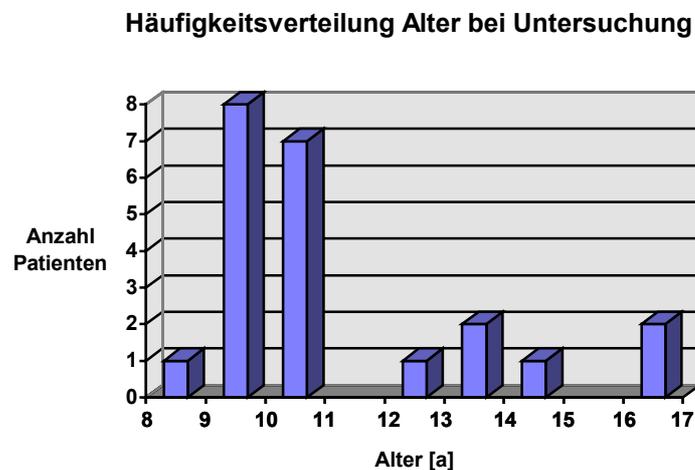
Das Mindestalter wurde so gewählt, daß erstens ein gewisser zeitlicher Abstand zur ASO gewährleistet war und zweitens eine Sedierung während der Positronenemissionstomographie vermieden und die Blutflußmessungen bei dieser Untersuchung erleichtert werden konnten. Die Untersuchungen wurden im Rahmen der jährlichen bzw. halbjährlichen Routineuntersuchung durchgeführt und setzten das Einverständnis beider Elternteile voraus.

Aufgrund der Inhomogenität des Patientenkollektivs erscheint eine gruppenspezifische Parameterdarstellung sinnvoll (siehe Kapitel 3.1.3).

Untersucht wurden 22 Patienten im Alter zwischen 8,8 und 16,9 Jahren ($11,1 \pm 2,4$), davon waren 18 männlichen und 4 weiblichen Geschlechts (Diagramme 1 und 2). Die unverdichtete Darstellung soll die Zuordnung der individuellen Merkmalsausprägungen zu jedem einzelnen Patienten ermöglichen (Diagramm 1). Dabei ist der einzelne Patient in allen (unverdichteten) Säulendiagrammen mit derselben Säulenfarbe gekennzeichnet.

**Diagramm 1****Patientenalter zum Zeitpunkt der Untersuchung**

Die ersten 15 Patientensäulen gehören der Gruppe A an, die letzten sieben der Gruppe B. In Gruppe A liegt eine einfache TGA ohne komplexe assoziierte Fehlbildungen zugrunde, die Arterielle Switch Operation wurde hier in den ersten 20 Lebenstagen durchgeführt. Gruppe B weist einen späteren Operationszeitpunkt auf, und es liegen komplexere assoziierte Fehlbildungen vor. Alle Patienten der Gruppe B wurden voroperiert. (Die exakten Kriterien, nach denen die Patienten der Gruppe A oder B zugeordnet wurden, werden in Kapitel 3.1.3 näher erläutert.)

**Diagramm 2****Häufigkeitsverteilung des Patientenalters zum Zeitpunkt der Untersuchung**

Die verdichtete Darstellung zeigt eine asymmetrische Häufigkeitsverteilung. Die größten Häufigkeiten liegen im Intervall zwischen neun und elf Jahren. Der Mittelwert beträgt 11,1 Jahre mit einer Standardabweichung von $\pm 2,4$ Jahren.

Der zeitliche Abstand zwischen Operation und Untersuchung betrug im Mittel 10,26 Jahre ($\pm 1,32$) mit einem Minimum von 8,76 und einem Maximum von 13,56 Jahren (Diagramme 3 und 4).

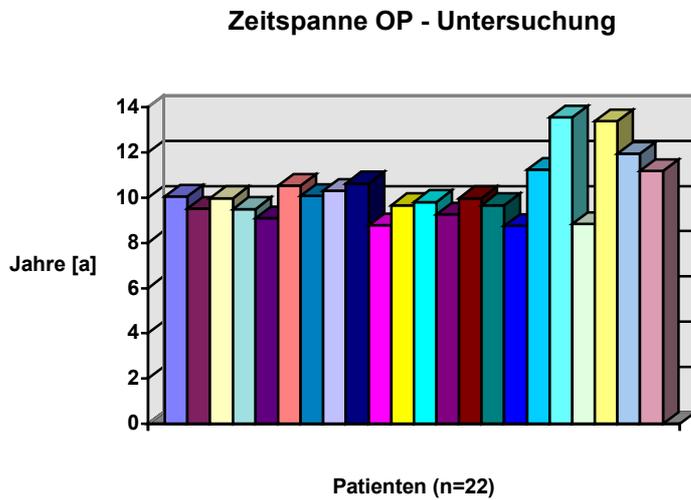


Diagramm 3

Zeitspanne zwischen Operation und Untersuchung

Die ersten 15 Patientensäulen gehören der Gruppe A an, die letzten sieben der Gruppe B. (Die Kriterien, nach denen die Patienten der Gruppe A oder B zugeordnet wurden, werden in Kapitel 3.1.3 näher erläutert).

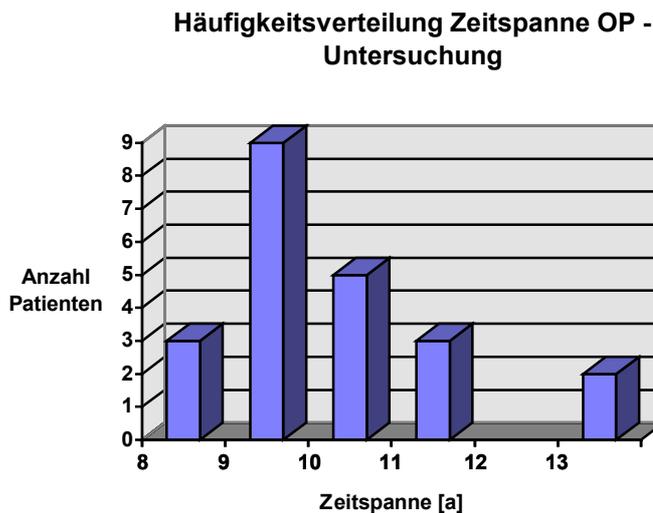


Diagramm 4

Häufigkeitsverteilung der Zeitspanne zwischen Operation und Untersuchung

Die größte Häufigkeit liegt bei neun bis zehn Jahren. Der Mittelwert beträgt 10,26 Jahre mit einer Standardabweichung von $\pm 1,32$ Jahren.

Das Geburtsgewicht der Patienten lag im Mittel bei 3,28 kg ($\pm 0,59$) mit einer Spannweite von 2,25 kg bis 4,35 kg.

3.1.1 Kardiale und coronare Anatomie, assoziierte Fehlbildungen

Bei 20 untersuchten Kindern lag eine D-Transposition zugrunde, bei der sich die Aorta rechts und anterior der Pulmonalarterie befindet (Sauer (1983) S. 26). Zu den D-Transpositionen wurden auch die AP-Transpositionen gezählt. Eine Differenzierung zwischen einer D- und einer AP-TGA, bei der die Aorta entweder direkt vor (A-TGA) oder hinter der Pulmonalarterie (P-TGA) liegt (Sauer (1983) S. 27 f.), war beim Studium der Patientenakten nicht immer eindeutig möglich. Bei einem Patienten wurde eine A-Malposition (rechtsseitiger Aortenbogen) bei DORV-Konfiguration beschrieben, bei einem anderen lag eine L-TGA (Aorta links der Pulmonalarterie) bzw. side-by-side-TGA vor.

Drei Kinder hatten eine double-outlet-right-ventricle-Konfiguration (DORV).

Neun Patienten besaßen einen Ventrikelseptumdefekt (VSD).

Bei 18 Kindern lag ein persistierender Ductus arteriosus (PDA) und bei zwei Patienten eine Aortenisthmusstenose (CoA) vor. 15 Patienten wurde zur Unterdrückung des PDA-Verschlusses postnatal Prostaglandin E₁ verabreicht (vgl. Day (1992) S. 707).

Bei drei Patienten konnte eine Pulmonalstenose (valvulär, subvalvulär) festgestellt werden.

Die Einteilung der Coronarmuster wurde nach SAUER und GITTENBERGER (Sauer (1983) S. 29ff.) vorgenommen und ergab folgende Verteilung:

Bei 17 Patienten lag das bei Transposition am häufigsten vorkommende Verlaufsmuster A I vor, dreimal der Typ AB I und einmal das Coronarmuster B Ip. Bei einem Patienten ließ sich eine Einteilung aufgrund ausgedehnter Verwachsungen nicht vornehmen (Diagramm 5).

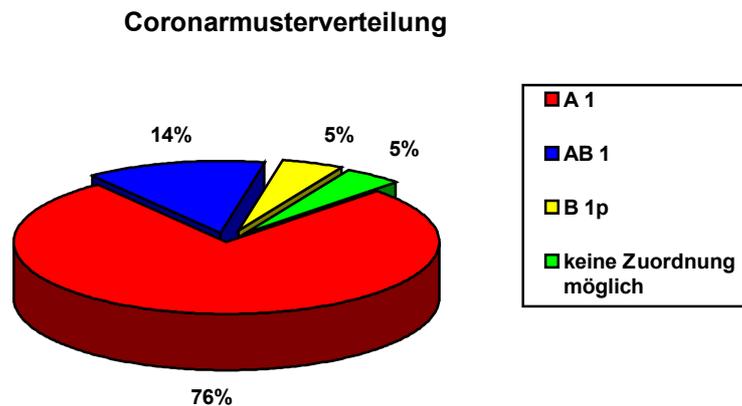


Diagramm 5

Coronarmusterverteilung

Aufgeführt wurden nur die im Patientenkollektiv aufgetretenen Coronartypen A I, AB I und B Ip. Bei einem Patienten war aufgrund ausgedehnter Verwachsungen keine Zuordnung möglich. Die Einteilung der Coronarmuster erfolgte gemäß der Klassifikation nach SAUER, GTTENBERGER.

Stenosen im Bereich der Coronararterien konnten während der vorhergegangenen Herzkatheteruntersuchungen bei keinem Patienten festgestellt werden.

3.1.2 Perioperative Daten

14 Patienten unterzogen sich einer Ballonatrioseptostomie (BAS) nach Rushkind (vgl. Permut (1994) S. 1724; Dae (1994) S. 778). Bei fünf Kindern wurde vor der ASO ein Pulmonalarterienbanding (PAB) (vgl. Yacoub (1986) S. 329-332; Dae (1994) S. 778), bei zwei Patienten eine Ligatur des Ductus arteriosus im Rahmen einer Voroperation vorgenommen. Eine Resektion der CoA wurde bei beiden Patienten mit dieser Fehlbildung durchgeführt.

Die ASO wurde bei den untersuchten 22 Patienten zwischen dem 25.07.1983 und dem 24.11.1988 und somit innerhalb einer Zeitspanne von 5,33 Jahren durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Operation betrug das Alter der Patienten zwischen 7 und 2847 Tagen (entspricht 7,58 Jahren), im Mittel 315,1 Tage ($\pm 731,8$) (Diagramme 6 und 7).

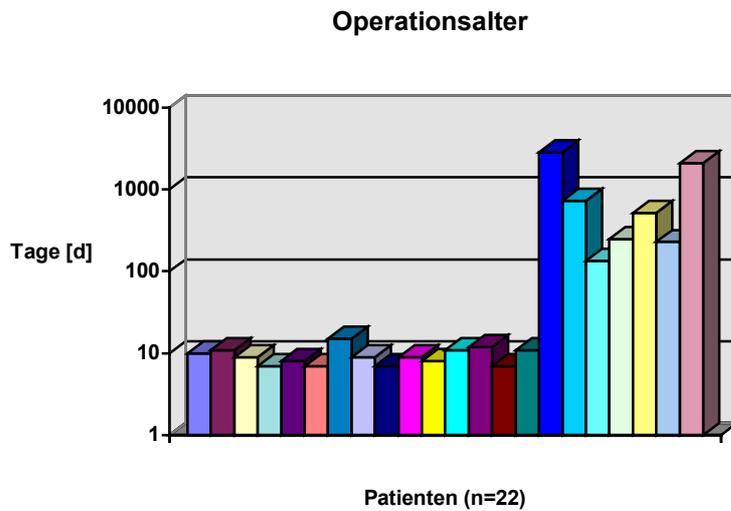


Diagramm 6

Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation

Die ersten 15 Patientensäulen gehören der Gruppe A an, die letzten sieben der Gruppe B. Zu beachten ist hierbei die logarithmische Skalierung der Ordinate und die sich daraus ergebenden gravierenden Altersunterschiede zwischen den Patienten der Gruppe A und B. (Die Kriterien, nach denen die Patienten der Gruppe A oder B zugeordnet wurden, werden in Kapitel 3.1.3 näher erläutert.)

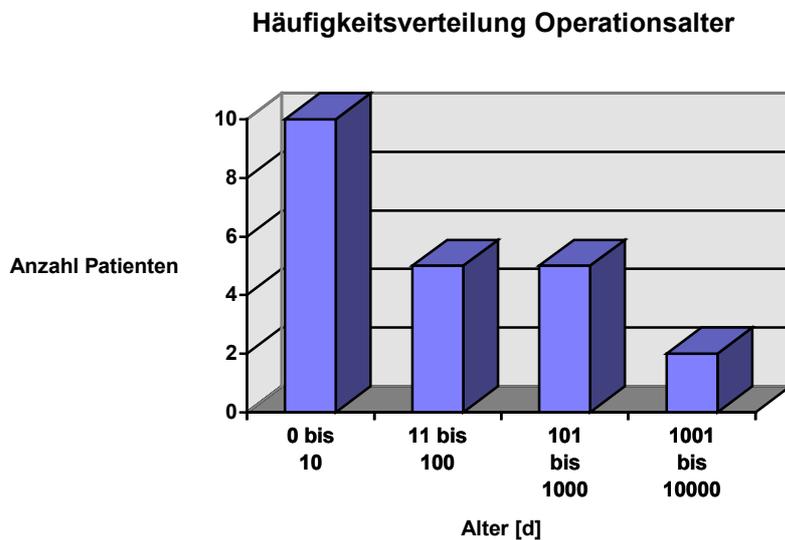


Diagramm 7

Häufigkeitsverteilung des Patientenalters zum Zeitpunkt der Operation

Die größte Häufigkeit liegt bei einem Alter von null bis zehn Lebenstagen. Das arithmetische Mittel beträgt 315,1 Tage, die Standardabweichung $\pm 731,8$ Tage. Zu beachten ist auch hier die logarithmische Skalierung der Abszisse.

Das Körpergewicht betrug zum Zeitpunkt der Operation im Mittel 5,66 kg ($\pm 4,67$), mit einem Minimum von 2,82 kg und einem Maximum von 19,3 kg.

Die ASO wurde in tiefer Hypothermie und unter Zuhilfenahme cardioplegischer Lösung (Bretschneider-Lösung) durchgeführt.

Während der Operation belief sich die Aortenabklemmdauer im Mittel auf 104,8 Minuten ($\pm 22,63$), die Bypasszeit auf 146,1 Minuten ($\pm 34,56$) (Diagramme 8 und 9).

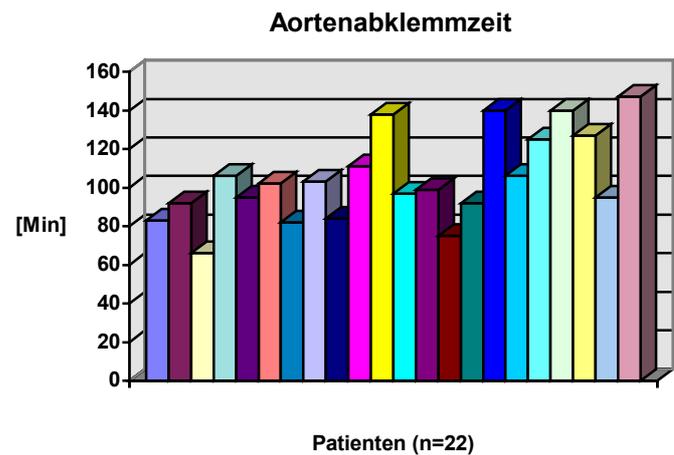
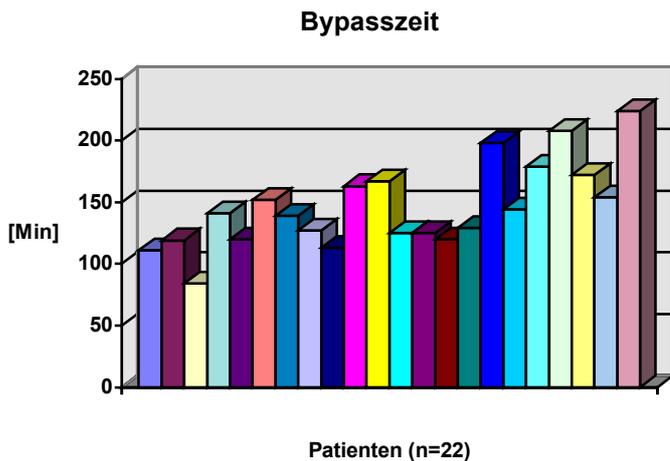


Diagramm 8

Bypasszeit

Die ersten 15 Patientensäulen gehören der Gruppe A an, die letzten sieben der Gruppe B. Im Vergleich der Diagramme stehen identische Säulenfarben für denselben Patienten. (Die Kriterien, nach denen die Patienten der Gruppe A oder B zugeordnet wurden, werden in Kapitel 3.1.3 näher erläutert.)

Diagramm 9

Aortenabklemmzeit

Postoperativ mußten die Patienten im Mittel 4,6 Tage ($\pm 3,0$) beatmet werden. Die mittlere stationäre Aufenthaltsdauer betrug 32,3 Tage ($\pm 15,11$). Bei 17 Patienten waren bis zum Beginn der Studie keine weiteren stationären Aufenthalte nach Arterieller Switch Operation erforderlich gewesen. Bei drei Patienten erfolgte 9 bis 362 Tage nach durchgeführter ASO eine Schrittmacherimplantation, ein Patient wurde wegen einer Herzkatheteruntersuchung und später zur Operation einer supralvalvulären Pulmonalstenose stationär aufgenommen. Ein Patient ließ sich während eines stationären Krankenhausaufenthaltes die sternalen Drahtcerclagen aufgrund von Schmerzen entfernen.

3.1.3 Einteilung des Patientenkollektivs

Für die Datenanalyse der Positronenemissionstomographie-Untersuchung und die Auswertung der hämodynamischen Parameter wurde die Patientengruppe, bestehend aus insgesamt 22 Patienten, in zwei Gruppen unterteilt:

3.1.3.1 Patientengruppe A

Die Patientengruppe A, bestehend aus 15 Kindern, setzte sich aus den Patienten zusammen, die sich innerhalb der ersten 20 Lebensstage der Arteriellen Switch Operation unterzogen hatten. Im Mittel betrug das OP-Alter hier 9,4 Tage ($\pm 2,3$) mit einer Spannweite von 7 bis 15 Tagen.

Bei diesen Kindern lag eine einfache D-TGA ohne komplexere assoziierte Fehlbildungen zugrunde:

Bei einem Patienten lag ein subpulmonaler, bei einem anderen ein membranöser VSD vor, 13 Patienten wiesen keinen VSD auf. Alle Patienten besaßen einen PDA, wobei 14 von 15 Kindern postnatal Prostaglandin E₁ verabreicht wurde. Bei einem Patienten wurde eine geringgradige valvuläre Pulmonalstenose festgestellt.

Bei 12 Patienten lag das für die Transposition typische Coronarmuster A I vor, 3 Kinder wiesen den Typ AB I auf.

Bei zehn Patienten wurde eine Ballonatrioseptostomie (BAS) vorgenommen.

Das OP-Gewicht lag im Mittel bei 3,49 ($\pm 0,5$) kg. Die intraoperative Aortenabklemmzeit betrug in dieser Gruppe im Mittel 95,0 ($\pm 17,0$) Minuten, die Bypasszeit 129 ($\pm 21,2$) Minuten.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren die Kinder der Gruppe A zwischen 8,8 und 10,5 Jahre alt, das Mittel lag bei 9,8 ($\pm 0,5$). Seit der ASO waren im Durchschnitt 9,79 ($\pm 0,5$) Jahre vergangen.

3.1.3.2 Patientengruppe B

Die Patientengruppe B, bestehend aus sieben Kindern, wurde im Vergleich zu Gruppe A durch folgende Merkmale charakterisiert:

- a) späterer Operationszeitpunkt (> 20 Lebensstage)
- b) komplexere assoziierte Fehlbildungen (großer VSD, DORV-Konfiguration, CoA, komplexes Coronarmuster, Pulmonalstenose)
- c) Voroperationen wie PAB oder CoA-Resektion.

Das Operationsalter betrug in dieser Patientengruppe zwischen 134 und 2847 Tage mit einem Mittelwert von 970 Tagen ($\pm 1067,8$).

Eine D-Transposition lag bei fünf Kindern vor, ein Patient besaß eine L-Transposition, und bei einem Kind wurde eine A-Malposition festgestellt. Alle Patienten der Gruppe B wiesen einen VSD auf, zwei eine CoA, drei Kinder besaßen eine DORV-Konfiguration, drei einen PDA, und zwei Patienten hatten eine Pulmonalstenose (valvulär und geringgradig subvalvulär).

Fünf Kinder wiesen das Coronarmuster A I auf, ein Patient den Typ B Ip und ein anderer ein aufgrund von Verwachsungen nicht typisierbares Coronarmuster.

Alle Patienten der Gruppe B wurden voroperiert. Fünf Patienten unterzogen sich vor der ASO einem PAB. Bei vier Kindern wurde eine BAS durchgeführt.

Der Zeitraum zwischen PAB und ASO betrug im Mittel 36,15 Monate ($\pm 37,99$), der Median lag bei 13,3.

Das Körpergewicht betrug in dieser Gruppe zum Zeitpunkt der Operation 10,3 ($\pm 6,2$) kg. Die Aortenabklemmzeit belief sich auf im Mittel 126,7 ($\pm 19,1$) Minuten, die Bypasszeit auf 182,7 ($\pm 29,0$) Minuten.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug das Alter der Patienten dieser Gruppe im Mittel 13,9 ($\pm 2,5$) Jahre. Seit der ASO waren im Schnitt 11,3 ($\pm 1,9$) Jahre vergangen.

Alle assoziierten Fehlbildungen wurden im Zuge der ASO oder während der Voroperationen korrigiert.

3.2 Normkollektiv

Als Kontrollgruppe wurden zehn junge Erwachsene (sieben männlichen, drei weiblichen Geschlechts) im Alter zwischen 20 und 35 Jahren (im Mittel 26 ± 6 Jahre) herangezogen, die sich der Positronenemissionstomographie unterzogen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden im Rahmen einer Studie von MUZIK veröffentlicht (Muzik (1996)).

Es wurde davon ausgegangen, daß keiner der Personen unter einer kardiovaskulären Erkrankung litt. Gestützt wurde diese Annahme von der Tatsache, daß alle Probanden symptomfrei waren und keine Risikofaktoren aufwiesen. Alle Personen zeigten ein unauffälliges Ruhe-EKG und normale Belastungstests bei submaximaler Belastung auf dem Laufbandergometer (Muzik (1996) S. 758).

3.3 Material und Methodik

Zur Datenerhebung wurden folgende Untersuchungen vorgenommen:

1. Anamnese mit besonderer Erfassung der subjektiven körperlichen Belastungsfähigkeit
2. Körperliche Untersuchung
3. Ruhe-EKG
4. Belastungs-EKG
5. 24h-EKG
6. Röntgen-Thorax
7. Echokardiographie
8. Streßechokardiographie
9. Spiroergometrie
10. Blutuntersuchung vor und 2h nach Belastung auf:
 - Creatinkinase (CK)
 - Kardiales Troponin I (cTn I)
 - Glycogenphosphorylase Isoenzym BB (GPBB)

11. Positronenemissionstomographie (PET).

Das Hauptaugenmerk dieser Abhandlung soll auf die Bestimmung der myokardialen Perfusion mittels Positronenemissionstomographie unter zusätzlicher Betrachtung der Laborparameter gerichtet sein. Deshalb soll auf die Untersuchungen unter 3.-9. im Weiteren nicht näher eingegangen werden.

3.3.1 Anamnese

Die Krankengeschichte der Patienten wurde auf der Basis des Anamnesebogens der kinder-kardiologischen Abteilung des Deutschen Herzzentrums München erhoben. Besondere Beachtung galt der Erfassung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Zu diesem Zweck wurden Informationen über schulische und außerschulische sportliche Aktivitäten sowie Hobbys eingeholt und die Eltern um eine Beurteilung der Belastungsfähigkeit und Ermüdbarkeit ihres Kindes gebeten. Zusätzlich wurde eine persönliche, subjektive Einschätzung der Leistungsfähigkeit durch den Patienten selbst vorgenommen. Dazu wurde der Patient gebeten, den Grad seiner Belastbarkeit auf einer Skala von 1-10 anzugeben. Zur Veranschaulichung sollte die eigene Leistungsfähigkeit mit der gleichaltriger Mitschüler bzw. Sportkameraden verglichen und in Beziehung gesetzt werden, wobei mit der Angabe 10 die eigene Leistungsfähigkeit überdurchschnittlich bewertet wurde, mit der Zahl 1 entsprechend unterdurchschnittlich. Eine Klassifikation gemäß der New York Heart Association (NYHA) kann bei derart jungen Patienten keine Verwendung finden.

3.3.2 Körperliche Untersuchung

Für die Datenerhebung bei der körperlichen Untersuchung stand das Untersuchungsformular der kinder-kardiologischen Station zur Verfügung. Zur körperlichen Untersuchung gehörte die Dokumentation der subjektiven und objektiven allgemeinen körperlichen Verfassung, die Erfassung von Größe und Gewicht der Patienten und die Aufnahme eines internistischen Gesundheitsstatus. Besonderer Wert wurde bei der Untersuchung auf die Kreislaufsituation und den kardialen Zustand der Patienten gelegt.

3.3.3 Positronenemissionstomographie (PET)

3.3.3.1 Funktionsprinzip

Eine biologisch aktive Substanz wird, gekoppelt an ein radioaktives Isotop, injiziert. (Isotope z.B. von Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff und Fluor, die Positronen aussenden, kommen natürlicherweise in vielen Verbindungen vor.)

Mit Hilfe dieser biologisch aktiven Substanz gelangt das Radioisotop an die Körperregion, die von Interesse ist.

Das in der Studie verwendete Radioisotop, welches das Tracer-Molekül markiert, ist ^{13}N . Es wird in einem dem PET angeschlossenen Cyclotron hergestellt und hat eine

Halbwertszeit von etwa 10 Minuten (9,90 Minuten). Als Tracer-Molekül wurde Ammoniak (NH_3) benutzt.

Beim Zerfall des radioaktiven Isotops wird ein Positron freigesetzt. Trifft dieses freigewordene Positron nach wenigen Millimetern auf ein Elektron, entstehen zwei Gamma-Strahlen bzw. zwei hochenergetische Photonen (511 keV). Diese zwei Photonen werden in nahezu entgegengesetzter Richtung freigesetzt, treffen auf die Detektoren des PET-Scanners, und nur wenn diese Strahlung gleichzeitig und in einem Winkel von 180° auf den Scanner treffen, wird diese Information auch von den Detektoren aufgenommen. Mit Hilfe eines Computerprogramms wird die Verteilung der Radioaktivität in dem zu untersuchenden Organ für eine ausgewählte Ebene rekonstruiert (Cooper (1997) S. 132).

Spezielle Kristalle, die sich in ringförmigen Detektoren im Scanner befinden, produzieren Licht, wenn Gamma-Strahlen auf sie treffen. Dies geschieht durch die Bewegung von Elektronen auf ein höheres Energieniveau. Beim Verlassen dieses höheren Energieniveaus wird Energie in Form von Licht freigesetzt.

Photo-Multiplier-Röhren sind Sensoren, die das Licht in elektronische Signale umwandeln. Die elektronische Datenverarbeitung errechnet dann die Position jedes einzelnen einfallenden Photons anhand der Verteilung des Lichtes im Kristall.

^{13}N Ammoniak ist ein Tracer zur Bestimmung des Blutflusses. Es soll das gleiche biologische Verhalten zeigen wie Kalium (Cooper (1997) S. 133) und wird nur langsam aus dem Myokard eliminiert, so daß es für die Dauer der Untersuchung effektiv im Myokard gespeichert ist (Schelbert (1996) S. 1066).

3.3.3.2 Untersuchungsdurchführung

Der myokardiale Blutfluß (MBF) wurde nichtinvasiv in Ruhe und während adenosininduzierter maximaler Vasodilatation gemessen.

Zur Durchführung der Untersuchungen wurde entweder der Scanner ECAT Exact (8 Kinder) oder ECAT 951 (14 Kinder) (Siemens/CTI, Knoxville, Tennessee) genutzt. Die Charakteristika dieser zwei unterschiedlichen Tomographen wurden in den Veröffentlichungen von BATCHELOR und WIENHARD beschrieben (Batchelor (1992); Wienhard (1992)).

Der Untersuchung mittels Positronenemissionstomographie ging die Einverständniserklärung beider Elternteile voraus.

Vorbereitend wurde an beiden Händen je ein venöser Zugang gelegt. Eine Blutdruckmanschette und spezielle Kinder-Elektroden zur EKG-Ableitung wurden angebracht. Nach der Lagerung des Patienten auf dem Untersuchungstisch folgte die Ausrichtung des Gerätes, so daß sich das Herz im Untersuchungsfeld befand (SCOUT) (vgl. Schelbert (1996) S. 1076). Zur Minimierung von Bewegungen wurde den Patienten ein Haltegurt über den Brustkorb gelegt. Lediglich einem Kind wurde zu Beginn der Untersuchung 2,5 mg Diazepam zur Sedierung verabreicht.

Die Bilderstellung begann mit einer 15-minütigen Transmissionsmessung, bei der die Photonenabschwächung berechnet wurde. Sie dient der späteren Korrektur der

Emissionsbilder (Schelbert (1996) S. 1076).

Es folgte die Erstellung der Emissionsbilder in Ruhe: ^{13}N Ammoniak wurde innerhalb von 30 Sekunden in einer Dosierung von etwa 0,3 mCi/ kg über den venösen Zugang injiziert, danach wurden über 20 Minuten dynamische Bildsequenzen von 21 frames (12 x 10 Sek., 6 x 30 Sek., 3 x 300 Sek.) erstellt.

Nach 50 Minuten, nachdem ^{13}N vollständig zerfallen war, begann die Belastungsuntersuchung, bei der Adenosin (0,140 mg/ kg KG/ min) in einer Konzentration von 6 mg/ 2 ml kontinuierlich über fünf Minuten injiziert wurde. Zwei Minuten nach begonnener Adenosingabe erfolgte die zweite ^{13}N Ammoniak-Gabe in einer Dosierung von ebenfalls 0,3 mCi/ kg, mit der die Belastungsuntersuchung unter maximaler Vasodilatation begonnen werden konnte.

Die Datenerhebung fand analog zur vorangegangenen Ruheuntersuchung statt.

Blutdruck, Herzfrequenz und Elektrokardiogramm mit 13 Ableitungen wurden während der Untersuchungen kontinuierlich überwacht.

Der Blutdruck wurde in den ersten zehn Minuten nach ^{13}N Ammoniak-Injektion einmal pro Minute gemessen, danach im Abstand von fünf Minuten (15. und 20. Minute).

3.3.3.3 Meßparameter

Gemessen wurden folgende Parameter:

- Herzfrequenz (Hf)
- Systolischer und diastolischer Blutdruck (RR_{syst} , RR_{diast})
- Myokardialer Blutfluß (MBF) [$\text{ml} \times 100\text{g}^{-1} \times \text{min}^{-1}$]: gesamt, LCX, LAD, RCA.

Aus diesen Meßwerten *errechnen* sich die übrigen Parameter:

Mittlerer Blutdruck (MBP):	$\frac{RR_{\text{syst}} + 2x RR_{\text{diast}}}{3}$
Rate-pressure-product (RPP):	Hf x RR_{syst}
Coronarer Gefäßwiderstand (CVR):	$\frac{MBP}{MBF}$
Myokardialer Blutfluß - normiert (MBF-Rn):	$\frac{MBF\text{-Ruhe} \times 8000}{RPP}$
Coronare Flußreserve (CFR):	$\frac{MBF\text{-Streß}}{MBF\text{-Ruhe}}$
Coronare Flußreserve - normiert (CFR-n):	$\frac{MBF\text{-Streß}}{MBF\text{-Rn}}$

Gleichungen 1

RR_{syst} : systolischer Blutdruck, RR_{diast} : diastolischer Blutdruck, Hf: Herzfrequenz

Herzfrequenz, Blutdruck (RR_{syst} , RR_{diast} , MBP), Rate-pressure-product (RPP), myokardialer Blutfluß (MBF) und coronarer Gefäßwiderstand (CFR) wurden sowohl in Ruhe als auch unter Belastung bestimmt.

Bei den übrigen Parametern wurden folgende Differenzierungen vorgenommen:

- Myokardialer Blutfluß in Ruhe (normiert) (MBF-Rn): gesamt, LCX, LAD, RCA
- Coronare Flußreserve (CFR): gesamt, LCX, LAD, RCA
- Coronare Flußreserve (normiert) (CFR-n): gesamt, LCX, LAD, RCA.

Der myokardiale Blutfluß unter Ruhebedingungen ist abhängig vom O_2 -Bedarf des Herzens, dieser hängt wiederum ab von der Herzarbeit. Die Herzarbeit steht in enger Beziehung zum rate-pressure-product (RPP), welches als Index für die Herzarbeit gesehen werden kann (Czernin (1993) S. 67). Um die Messungen des myokardialen Ruheblutflusses korrekt einschätzen und interpretieren zu können, wird dieser mit dem RPP in Beziehung gesetzt (Czernin (1993) S. 67): Der MBF in Ruhe wird durch das RPP geteilt und mit dem Faktor 8000 multipliziert (Muzik (1996) S. 758 f.); das Ergebnis gibt den zum RPP normierten MBF wieder und wird hier mit MBF-Rn abgekürzt (siehe Gleichungen 1).

Adenosin erhöht den coronaren Blutfluß durch Senkung des coronaren Gefäßwiderstandes (CVR) unabhängig vom Sauerstoff-Bedarf (Czernin (1993) S. 62). Adenosin gilt als potenter Vasodilatator. Es bewirkt eine nahezu maximale Coronargefäßdilatation; folglich wird der coronare Gefäßwiderstand minimiert (Wilson (1990) S. 1596).

Der hyperämische MBF (unter adenosininduzierter Vasodilatation) steht in keiner Beziehung zur kardialen Arbeit, da Adenosin *direkt* auf die Coronararterien im Sinne einer Vasodilatation wirkt und der coronare Blutfluß nicht mehr vom Sauerstoffbedarf abhängig ist. Hier findet eine Anpassung des MBF an das RPP als Index für die Herzarbeit keine Anwendung.

Untersuchung	Geräte und Typenbezeichnungen
Positronenemissionstomographie	<p>Positronenemissionstomogramm:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ECAT 951 (Siemens) 2. ECAT EXACT (Siemens) <p>Datenverarbeitung:</p> <p>ACS (Siemens) Programm: SUN</p> <p>Software:</p> <p>StatView®, Version 4.5 (Abacus Concepts, Berkeley, CA)</p> <p>Radioaktive Substanz:</p> <p>¹³N Ammoniak (jeweils 0,3 mCi/ kg KG)</p> <p>Medikamente:</p> <p>Adrekar (Adenosin) 6 mg/ 2 ml, (0,14 mg/ kg KG/ min)</p> <p>EKG:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. MAC VU Marquette (10 Ableitungen) 2. Sirecust 341 Siemens (3 Ableitungen)

Tabelle 1

Geräte und Material zur Durchführung der Positronenemissionstomographie

3.3.4 Laboruntersuchung

Bei jedem Patienten wurden zwei Blutentnahmen vorgenommen:
 Sie dienen der Bestimmung von

- Creatinkinase (CK),
- Kardialem Troponin I (cTn I) und
- Glycogenphosphorylase Isoenzym BB (GPBB).

Die erste Blutentnahme fand im Zustand körperlicher Ruhe statt, die zweite zwei Stunden nach Belastung mittels Laufbandergometer.

Schon zur Vorbereitung auf die PET-Untersuchung wurden den Patienten zwei venöse Zugänge gelegt, über die auch die Blutentnahmen vorgenommen werden konnten.

Die gewonnenen Blutproben wurden unverzüglich in das Labor des Herzzentrums geschickt und dort auf die oben genannten Parameter untersucht.

3.3.4.1 Creatinkinase (CK)

Das Blut wurde mit Hilfe von Standard-Entnahmeröhrchen meist aus einer Vene am Handrücken entnommen. Danach wurde es im Labor zentrifugiert und das Serum bis zur Analyse adäquat gelagert.

Die Messungen wurden nach standardisierten Methoden zur Bestimmung der CK gemäß den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Medizin (1977) und der International Federation of Clinical Chemistry (1991) vorgenommen (Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie (1977); Hørder (IFCC) (1991)). Verwendet wurde ein enzymatischer Standardtest in Form der gebrauchsfertigen Lösungen der Boehringer Mannheim Systems, Mannheim, Deutschland.

3.3.4.2 Kardiales Troponin I (cTn I)

Die Messung von cTn I wurde mittels Antikörpererkennungssystem unter Zuhilfenahme komplementärer monoklonaler Antikörper (Dade Int.) vorgenommen. Als Analysegerät diente das Stratus[®] Instrument (Baxter Dade, Miami, Florida). Die geringste Konzentration, die mit dem Gerät nachgewiesen werden kann, beträgt 0,3 ng/ ml.

3.3.4.3 Glycogenphosphorylase Isoenzym BB (GPBB)

Das Blut wurde in ein EDTA-Röhrchen (EDTA-Konzentration 4 mmol/ l) abgenommen, im Labor zentrifugiert und bis zur Analyse bei 2-4 °C für maximal 8 h oder bei -80 °C gefroren gelagert. Verwendet wurden Testsysteme der LABOSERV GmbH. Die Glycogenphosphorylase BB wurde mittels GPBB-ELISA, einem für das Isoenzym BB spezifischen IEMA (immunoenzymometric assay) bestimmt (Pace Corp., Toronto, Canada).

Die Referenzwerte für die gemessenen Parameter sind im Labor des Deutschen Herzzentrums München für Kinder im Alter von 8 bis 17 Jahren wie folgt festgelegt:

CK:	16-94 U/ l bzw. ≤ 85 U/ l (Witt (1982) S. 240)
cTn I:	< 0,4 ng/ ml
GPBB:	Kein Referenzwert formulierbar, da bisher keine entsprechenden Untersuchungen an Kindern diesen Alters durchgeführt wurden.

Der Referenzwert für Erwachsene liegt bei 4,0 µg/l (Rabitzsch (1993; b) S. 111).

3.4 Datenanalyse und Statistik

3.4.1 Datenanalyse der Positronenemissionstomographie

Abschwächungskorrigierte transaxiale Bilder wurden mit Hilfe von gefilterter Rückprojektion rekonstruiert. Danach wurden transaxiale Schnitte in 12 Kurzachsen-Bilder des Herzens (Achsen durch den kleinsten Querschnitt des Herzens) umgewandelt.

Der myokardiale Blutfluß unter Ruhe- und Belastungsbedingungen wurde anhand von vier Schnitten aus der Mitte des Ventrikels quantifiziert. Die Herzspitze schloß man von den quantitativen Messungen aus, um Meßfehler aufgrund von Bewegungen aus der Meßebebene heraus zu vermeiden (Muzik (1996) S. 758). Ebenfalls von der Datenanalyse ausgeschlossen wurden die Bereiche der basalen Kurzachsen-Schnitte, einschließlich Teilen des membranösen interventrikulären Septums oder visuell erkennbarer Septumdefekte, hervorgerufen durch einen VSD-Patch (aufgetreten in einem Fall).

Die zu untersuchenden, in Sektoren aufgeteilten Myokardregionen (ROI = region of interest) wurden automatisch definiert und in die Datenbank aufgenommen, um daraus Gewebe-Zeit-Aktivitätskurven zu berechnen (Muzik (1993) S. 338, Muzik (1996) S. 758). Zusätzlich wurde ein kleiner zirkulärer Bereich (ROI) in die Mitte des linken Ventrikels (in den Blutpool) gesetzt, um die arterielle Input-Funktion zu messen. Die Zeit-Aktivitätskurven wurden dann an ein valides Drei-Kompartiment-Tracer-Kinetik-Modell angepaßt (vgl. Muzik (1993) S. 338, Muzik (1996) S. 758; Hutchins (1993) S. 286).

Aufgrund der Beziehung zwischen MBF in Ruhe und RPP als Index für die kardiale Arbeit (Czernin (1993) S. 67) wurde der MBF in Ruhe mit dem RPP in Beziehung gesetzt und so an das RPP angeglichen, d.h. normiert (siehe Gleichungen 1).

Der coronare Gefäßwiderstand (CVR) wurde aus dem mittleren aortalen Blutdruck (MBP) als Parameter des coronaren Perfusionsdruckes und dem MBF in Ruhe bzw. unter Adenosin-Belastung errechnet (siehe Gleichungen 1).

Zusätzlich zur Bestimmung des globalen MBF und des coronaren Gefäßwiderstandes wurde die regionale myokardiale Perfusion auch visuell analysiert. In den jeweils letzten drei frames der dynamischen Sequenzen (3 x 300 Sekunden) wurden die zusammengefaßten Bilder, die die Tracer-Verteilung darstellten, von zwei erfahrenen Untersuchern auf reversible oder dauerhafte Perfusionsdefekte in neun Myokardsegmenten (Herzspitze, jeweils distale und proximale Anteile der anterioren, lateralen, inferioren und septalen Wand) geprüft und beurteilt.

3.4.2 Statistische Methoden

Bei der zusammenfassenden Statistik wurden arithmetisches Mittel und Standardabweichung für die erhobenen Daten berechnet. Zum Teil wurde auch der Median und die Spannweite bestimmt. Differenzen sowohl zwischen den Gruppen A und B als auch zwischen zwei gleichen Parametern in unterschiedlichen Belastungssituationen wurden auf ihre Signifikanz geprüft. Dabei wurde bei einem Vergleich der Gruppen der t-Test für unverbundene Stichproben nach positiver Prüfung auf Gleichheit der Varianzen durchgeführt, bei einem Vergleich von Daten vor und nach Belastung wurde der t-Test für verbundene Stichproben nach STUDENT herangezogen.

Die theoretische Gleichheit der Varianzen σ^2 als Voraussetzung für die Anwendung des t-Tests für unverbundene Stichproben wurde mit Hilfe des F-Tests von FISHER geprüft. Hier wurde das Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ angenommen.

Die Nullhypothese bei zweiseitiger Alternativhypothese wird formuliert als

$$H_0 : \sigma_1^2 = \sigma_2^2$$

Die zweiseitige Alternativhypothese lautet dann

$$H_1 : \sigma_1^2 \neq \sigma_2^2$$

Im Falle unterschiedlicher Streuungen ($\sigma_1 \neq \sigma_2$) wurde der WELCH-Test herangezogen (t-Test zum Mittelwertvergleich unabhängiger Stichproben bei unbekanntem und verschiedenen Streuungen).

3.4.2.1 *Statistische Auswertung der Positronenemissionstomographie und der hämodynamischen Parameter*

Die Signifikanzprüfung wurde bei der PET-Auswertung mit Hilfe der einfachen (einfaktoriellen) Varianzanalyse und beim Vergleich der Patientengruppen mittels t-Test für unverbundene Stichproben mit BONFERRONI / DUNN -Korrektur vorgenommen, wobei bei letzterem statistische Signifikanz bei $p \leq 0,0167$ angenommen wurde (Signifikanzniveau $\alpha = 0,0167$) (vgl. Bengel (1998) S. 1957). Bei Ungleichheit der Varianzen wurde der WELCH-Test mit einem definierten Signifikanzniveau von $\alpha = 0,0167$ durchgeführt.

Veränderungen der hämodynamischen Daten und des Blutflusses unter Adenosinbelastung im Vergleich zu den Ruhewerten wurden mit dem t-Test für verbundene Stichproben nach STUDENT geprüft. Das Signifikanzniveau wurde hier bei einseitigem Test definiert als $\alpha = 0,025$.

3.4.2.2 *Statistische Auswertung der Laborparameter und der subjektiven Belastbarkeit*

Im allgemeinen wurde statistische Signifikanz bei einem Wert von $p \leq 0,05$ (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$) angenommen.

Dem t-Test für unverbundene Stichproben und dem WELCH-Test wurden bei zweiseitigem Test ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ zugrundegelegt.

Auch für den paarigen t-Test wurde bei Zweiseitigkeit des Tests Signifikanz bei $p \leq 0,05$ angenommen (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$).

Für die statistische Analyse wurde die Software StatView®, Version 4.5 (Abacus Concepts, Berkeley, CA) verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Anamnese

Bei den vergangenen jährlichen bzw. halbjährlichen Routinenachuntersuchungen hatte keiner der Patienten Symptome oder auffällige Befunde gezeigt. Gelegentlich wurde über vorzeitige Erschöpfbarkeit und Ermüdung geklagt.

4.1.1 Subjektive Beurteilung der eigenen Leistungsfähigkeit

Die Beurteilung der eigenen Belastbarkeit mit Hilfe einer Skala von 1-10 lässt sich in den folgenden Tabellen zusammenfassen (Tabellen 2 und 3). Bei Angabe von mehr als einem Zahlenwert auf der Skala (z.B. 8-9) wurde zur Berechnung des Mittelwertes und der Standardabweichung jeweils der Mittelwert der beiden Werte gebildet.

Werte auf einer Skala von 1-10	Anzahl Patienten Gruppe A (n=15)
5	2
6	1
7	2
8	4
8-9	3
9	2
9-10	1
<hr/>	
7,7 ± 1,4	Mittelwert ± Standardabweichung

Tabelle 2

Subjektive Beurteilung der eigenen Leistungsfähigkeit von Patienten der Gruppe A

Die Kriterien, nach denen die Einteilung der Patienten in Gruppe A oder B erfolgte, wurden in Kapitel 3.1.3 näher erläutert.

Werte auf einer Skala von 1-10	Anzahl Patienten Gruppe B (n=7)
3	1
5	1
5-6	1
6	1
7-8	2
8	1

6,1 ± 1,8 *

Mittelwert ± Standardabweichung

Tabelle 3

Subjektive Beurteilung der eigenen Leistungsfähigkeit von Patienten der Gruppe B

Die Kriterien, nach denen die Einteilung der Patienten in Gruppe A oder B erfolgte, wurden in Kapitel 3.1.3 näher erläutert.

* $p \leq 0,05$ vs. Gruppe A (t-Test für unverbundene Stichproben)

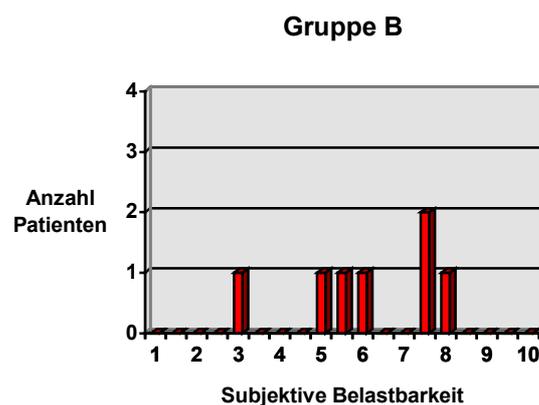
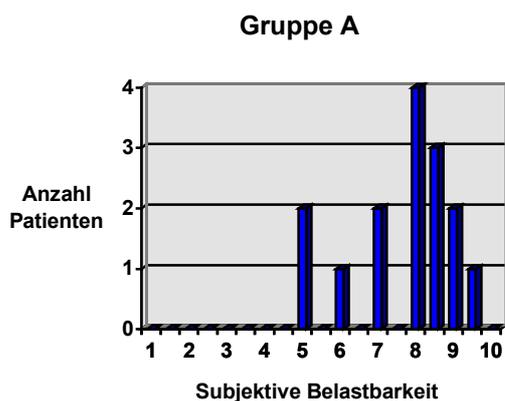


Diagramm 10

Diagramm 11

Subjektive Belastungsfähigkeit der Gruppen A (Diagramm 10) und B (Diagramm 11)

Dargestellt sind die unterschiedlichen Selbstbeurteilungen der eigenen Leistungsfähigkeit in den Patientengruppen A und B. Die Belastbarkeit steigt mit zunehmender Zahl der Skalierung. Der Mittelwert der Gruppe A liegt bei 7,7 (± 1,4), der der Gruppe B bei 6,1 (± 1,8). Daraus ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. (Die Kriterien, nach denen die Einteilung der Patienten in Gruppe A oder B erfolgte, wurden in Kapitel 3.1.3 näher erläutert.)

Bei einem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ ist ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich ihrer Selbsteinschätzung festzustellen, Gruppe B schätzt dabei ihre Leistungsfähigkeit im Mittel geringer ein als Gruppe A (6,1 ± 1,8 vs. 7,7 ± 1,4) (Diagramme 10 und 11).

Vergleicht man die Werte der Kinder, bei denen reversible myokardiale Perfusionsdefekte festgestellt wurden (n=5), mit denen der Patienten ohne derartige belastungsinduzierte Veränderungen (n=17) (siehe Kapitel 4.3.3), so sind durchschnittlich niedrigere Angaben in der Patientengruppe mit reversiblen

Perfusionsdefekten gemacht worden, der Unterschied erweist sich allerdings als nicht signifikant ($6,4 \pm 1,6$ vs. $7,4 \pm 1,7$; n.s.) (Diagramme 12 und 13).

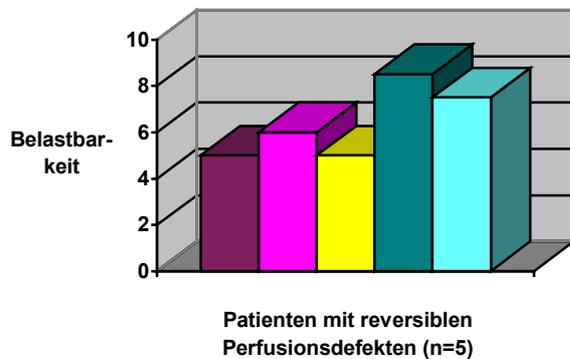


Diagramm 12

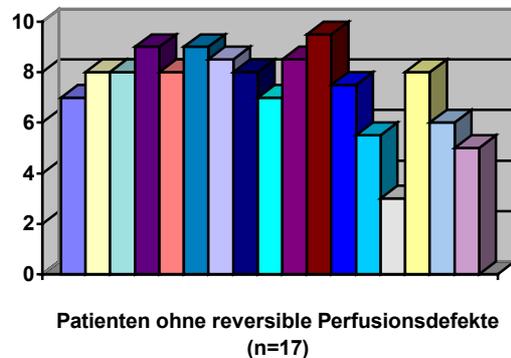


Diagramm 13

Subjektive Einschätzung der Leistungsfähigkeit von Patienten mit (Diagramm 12) und ohne (Diagramm 13) reversible Perfusionsdefekte

4.1.2 Fremdbeurteilung der Leistungsfähigkeit

Alle 22 Patienten gaben bei der Anamnese an, sich auch außerhalb des regulären Schulsportes körperlich zu betätigen (Radfahren, Schwimmen, Fußball spielen). Bei 16 Patienten (72,7%) schien die körperliche Belastbarkeit sowohl im schulischen als auch im Freizeitbereich sogar vollkommen uneingeschränkt zu sein. Sechs Kinder waren Mitglied eines Sportvereins. Fünf Patienten nahmen am Schulsport mit Einschränkungen (Kurz-/ Langstreckenlauf) teil. Drei von 22 Kindern belasteten sich außerhalb der Schule kaum, nahmen aber am Schulsport mit Einschränkungen teil, lediglich ein Patient war vom Sportunterricht befreit.

Betrachtet man hier wiederum die Patienten getrennt nach den Gruppen A und B, so stellt man fest, daß 14 von 15 Kindern der Gruppe A (93,3%) sich körperlich anscheinend uneingeschränkt belasteten, hingegen nur zwei von sieben Kindern aus Gruppe B (28,6%). Alle Vereinssportler gehörten zu Gruppe A. Nur ein Patient der Gruppe A nahm mit Einschränkungen am Sportunterricht teil, betätigte sich aber in der Freizeit körperlich. Alle drei Patienten, die relativ eingeschränkt belastbar waren, entstammten der Gruppe B (Tabelle 4).

	Patienten Gruppe A (n=15)	Patienten Gruppe B (n=7)
In Schule und Freizeit voll belastbar	14	2
Körperliche Betätigung in der Freizeit mit Einschränkungen im Schulsport	1	2
Relativ eingeschränkte Belastbarkeit, körperliche Schonung, Einschränkungen im oder Befreiung vom Schulsport	0	3

Tabelle 4

Belastbarkeit der Patienten in Schule und Freizeit

Die Kriterien, nach denen die Einteilung der Patienten in Gruppe A oder B erfolgte, wurden in Kapitel 3.1.3 näher erläutert.

4.2 Körperliche Untersuchungsbefunde

Keiner der Patienten nahm herzwirksame Medikamente ein. Ebenfalls klagte keines der Kinder über Schmerzen in der Brust. Die durchschnittliche Körpergröße lag bei 141,8 (\pm 12,05) cm. Das Gewicht betrug zum Zeitpunkt der Untersuchung im Mittel 37,84 (\pm 12,5) kg mit einer Körperoberfläche von 1,26 (\pm 0,24) m² berechnet nach der Formel von Dubois:

$$O \text{ [cm}^2\text{]} = \sqrt{(\text{KG [kg]} \times \text{L [cm]}) \times 167,2}$$

Gleichungen 2**Gleichung von Dubois**

Die Gleichung von Dubois dient der Berechnung der Körperoberfläche (O) in [cm²] aus dem Körpergewicht (KG) in [kg] und der Körpergröße (L) in [cm].

In Gruppe A lag das Gewicht zum Zeitpunkt der Untersuchung bei 32,35 (\pm 5,2) kg, in Gruppe B bei 49,6 (\pm 15,8) kg. Zwischen den beiden Patientengruppen war ein signifikanter Altersunterschied festzustellen (9,8 \pm 0,5 vs. 13,9 \pm 2,5) (s. Tabelle 6). Alle Kinder befanden sich in gutem Ernährungs- und Allgemeinzustand, wenngleich einige Patienten eine eher zierliche Konstitution aufwiesen.

4.3 Positronenemissionstomographie

4.3.1 Hämodynamische Parameter

Die hämodynamischen Parameter werden in Tabelle 5 dargestellt.

	Kinder nach ASO (n=22)				Gesunde junge Erwachsene (n=10)	
	Gruppe A (n=15)		Gruppe B (n=7)		Ruhe	Adenosin
	Ruhe	Adenosin	Ruhe	Adenosin		
Hf	64 ± 8,7	108 ± 16,5 *	72 ± 15,8	98 ± 15,4 *	66 ± 12,7	107 ± 14,6 *
RR_{syst} [mmHg]	102 ± 6,5 †	118 ± 13,9 *	108 ± 14,1	116 ± 22,3	120 ± 18,1	121 ± 18,1
RR_{diast} [mmHg]	60 ± 6,1 †	57 ± 8,4	64 ± 6,1	61 ± 11,1	66 ± 5,5	63 ± 5,9
MBP [mmHg]	74 ± 4,3 †	78 ± 8,4	79 ± 8,1	80 ± 13,7	84 ± 7,8	82 ± 7,9
RPP	6509 ± 1089,7	12865 ± 3132,9 *	7718 ± 1826,9	11373 ± 2997,7 *	7822 ± 1147,6	12962 ± 2442,1 *

Tabelle 5

Ergebnisse der hämodynamischen Parameter

Die Kriterien, nach denen die Einteilung der Patienten in Gruppe A oder B erfolgte, wurden in Kapitel 3.1.3 näher erläutert.

Hf: Herzfrequenz, RR_{syst}: systolischer Blutdruck, RR_{diast}: diastolischer Blutdruck, MBP: mittlerer Blutdruck, RPP: „rate pressure product“

* $p \leq 0,025$ vs. Ruhe (t-Test für verbundene Stichproben bei einseitigem Testverfahren)

† $p \leq 0,0167$ vs. Erwachsene (t-Test für unverbundene Stichproben)

Unter Adenosin-Belastung war bei allen drei Gruppen ein signifikanter Anstieg von Herzfrequenz und rate-pressure-product (RPP) zu verzeichnen. Bei Gruppe A war außerdem ein signifikanter Anstieg des systolischen Blutdruckes erkennbar.

Unter Ruhebedingungen waren bei den Patienten der Gruppe A systolischer, diastolischer und mittlerer Blutdruck signifikant niedriger als bei der Kontrollgruppe (102 ± 6,5 vs. 120 ± 18,1; 60 ± 6,1 vs. 66 ± 5,5; 74 ± 4,3 vs. 84 ± 7,8). Zwischen den Patienten der Gruppe B und dem Normkollektiv bestand kein signifikanter Unterschied (108 ± 14,1 vs. 120 ± 18,1; n.s.; 64 ± 6,1 vs. 66 ± 5,5; n.s.; 79 ± 8,1 vs. 84 ± 7,8; n.s.). Herzfrequenz und RPP unterschieden sich weder in Gruppe A noch in Gruppe B signifikant von der Kontrollgruppe.

Unter adenosininduzierter Vasodilatation bestand beim Vergleich der Patientengruppen A und B mit dem Normkollektiv bezüglich der hämodynamischen Parameter kein signifikanter Unterschied.

4.3.2 Quantitative Ergebnisse der Positronenemissionstomographie

Die quantitativen Ergebnisse der Positronenemissionstomographie sind in Tabelle 6 zusammengefaßt.

	Kinder nach ASO (n=22)			Gesunde, junge Erwachsene (n=10)
	Gruppe A (n=15)	Gruppe B (n=7)	Gruppe A und B	
Alter [a]	9,8 ± 0,5 *	13,9 ± 2,5 *, †	11,1 ± 2,4 *	26 ± 6
MBF [ml/100g/min]				
Ruhe	83 ± 25,8	78 ± 11,3	81 ± 22,0	74 ± 15,1
Ruhe- normiert	102 ± 28,6 *	84 ± 21,6	97 ± 27,4	77 ± 15,8
Adenosin	290 ± 41,9 ‡	240 ± 28,2 *, †, ‡	274 ± 44,3 *, ‡	340 ± 56,8 ‡
CFR	3,7 ± 0,9	3,1 ± 0,5	3,5 ± 0,8 *	4,8 ± 1,3
CFR - normiert	3,0 ± 0,6 *	2,9 ± 0,6 *	3,0 ± 0,6 *	4,6 ± 1,0
CVR [mmHg/ml/g/min]				
Ruhe	96 ± 22,4	103 ± 19,6	98 ± 21,3	118 ± 26,7
Adenosin	27 ± 4,6 ‡	33 ± 5,1 *, †, ‡	29 ± 5,4 ‡	25 ± 4,8 ‡

Tabelle 6

Quantitative Ergebnisse der Positronenemissionstomographie

Die Kriterien, nach denen die Einteilung der Patienten in Gruppe A oder B erfolgte, wurden in Kapitel 3.1.3 näher erläutert.

MBF: myokardialer Blutfluß, CFR: coronare Flußreserve, CVR: coronarer Gefäßwiderstand

* $p \leq 0,0167$ vs. gesunde Erwachsene

† $p \leq 0,0167$ vs. Gruppe A

‡ $p \leq 0,025$ vs. Ruhe – normiert (MBF) bzw. vs. Ruhe (CVR) (t-Test für verbundene Stichproben bei einseitigem Testverfahren, entsprechend $p \leq 0,05$ bei Zweiseitigkeit)

4.3.2.1 Myokardialer Blutfluß unter Ruhebedingungen

Der myokardiale Blutfluß der Patienten nach Arterieller Switch Operation unterschied sich unter Ruhebedingungen nicht signifikant von dem der Gruppe junger Erwachsener (81 ± 22 vs. $74 \pm 15,1$; n.s.). Auch zwischen den Gruppen A und B lag kein signifikanter Unterschied vor ($83 \pm 25,8$ vs. $78 \pm 11,3$; n.s.).

Nach der Anpassung des Ruhe-Blutflusses an das RPP als Index für die Herzarbeit (MBF-Rn) wies die Gruppe A jedoch signifikant höhere Flußwerte auf als die

gesunde Kontrollgruppe ($102 \pm 28,6$ vs. $77 \pm 15,8$; $p= 0,012$). Zwischen Gruppe B und den jungen Erwachsenen bestand hinsichtlich dieses Parameters kein signifikanter Unterschied ($84 \pm 21,6$ vs. $77 \pm 15,8$; $p= 0,5$; n.s.). Betrachtet man das Patientenkollektiv unabhängig seiner Gruppenzugehörigkeit (A und B), unterschied es sich bezüglich des normierten Ruhe-MBF (MBF-Rn) nicht signifikant von der gesunden Kontrollgruppe ($97 \pm 27,4$ vs. $77 \pm 15,8$; n.s.). Auch beim Vergleich von Gruppe A mit Gruppe B zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($102 \pm 28,6$ vs. $84 \pm 21,6$; n.s.).

4.3.2.2 Myokardialer Blutfluß in der Belastungsmessung

Unter Belastungsbedingungen nach adenosininduzierter Vasodilatation zeigte sich im Vergleich zur Ruhemessung (normiert) eine signifikante Erhöhung des MBF in allen drei Gruppen (Gruppe A $290 \pm 41,9$ vs. $102 \pm 28,6$; $p < 0,001$; Gruppe B $240 \pm 28,2$ vs. $84 \pm 21,6$; $p < 0,001$; Normkollektiv $340 \pm 56,8$ vs. $77 \pm 15,8$; $p < 0,001$).

Die Kinder nach ASO wiesen jedoch insgesamt (Gruppe A und B) signifikant niedrigere Werte auf als das Normkollektiv (274 ± 44 vs. 340 ± 57 ; $p < 0,01$). Die Betrachtung der einzelnen Gruppen ergab für die Gruppe B signifikant niedrigere Flußwerte als in der Kontrollgruppe ($240 \pm 28,2$ vs. $340 \pm 56,8$; $p < 0,001$). In Gruppe A waren im Vergleich mit dem Normkollektiv deutlich verminderte Werte festzustellen, der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($290 \pm 41,9$ vs. $340 \pm 56,8$; $p = 0,02$).

Die Flußwerte der Gruppe B waren unter Adenosineinfluß signifikant geringer als die der Gruppe A ($240 \pm 28,2$ vs. $290 \pm 41,9$; $p = 0,01$).

Da Adenosin direkt vasodilatatorisch wirkt und den myokardialen Blutfluß vom Sauerstoffbedarf entkoppelt, sind die Messungen des hyperämischen Blutflusses von der Herzarbeit unabhängig.

4.3.2.3 Coronare Flußreserve

Die an das RPP angeglichene CFR – also die normierte CFR (CFR-n) – war bei dem Patientenkollektiv (Gruppe A und B) als Folge des niedrigeren MBF nach Adosingabe gegenüber dem Normkollektiv deutlich vermindert ($3,0 \pm 0,6$ vs. $4,6 \pm 1,0$; $p < 0,001$). Auch die separate Betrachtung der Gruppen A und B zeigte eine signifikant verringerte coronare Flußreserve gegenüber der Kontrollgruppe (Gruppe A $3,0 \pm 0,6$ vs. $4,6 \pm 1,0$; Gruppe B $2,9 \pm 0,6$ vs. $4,6 \pm 1,0$).

Innerhalb der Patientengruppe bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der CFR-n (Gruppe A $3,0 \pm 0,6$ vs. $2,9 \pm 0,6$ Gruppe B; n.s.).

Weder der MBF unter Ruhe- und Belastungsbedingungen noch die CFR korrelierten signifikant mit der Aortenabklemmzeit oder der Bypasszeit während der ASO.

4.3.2.4 Coronarer Gefäßwiderstand (CVR)

Während der Ruhemessungen unterschieden sich die drei Gruppen (A, B und Kontrollgruppe) bezüglich des coronaren Gefäßwiderstandes (CVR) nicht signifikant

voneinander (Gruppe A $96 \pm 22,4$; Gruppe B $103 \pm 19,6$; Kontrollgruppe $118 \pm 26,7$). In allen Gruppen war eine signifikante Verminderung des CVR unter Adenosin-Belastung im Vergleich zur Ruhemessung festzustellen (Gruppe A $27 \pm 4,6$ vs. $96 \pm 22,4$; Gruppe B $33 \pm 5,1$ vs. $103 \pm 19,6$; Kontrollgruppe $25 \pm 4,8$ vs. $118 \pm 26,7$). Unter adenosininduzierter Vasodilatation war der minimale Coronarwiderstand zwischen Gruppe A und der Gruppe junger Erwachsener nicht signifikant verschieden ($27 \pm 4,6$ vs. $25 \pm 4,8$; n.s.), Gruppe B zeigte hingegen einen signifikant erhöhten Widerstand sowohl Gruppe A ($33 \pm 5,1$ vs. $27 \pm 4,6$) als auch der Kontrollgruppe ($33 \pm 5,1$ vs. $25 \pm 4,8$) gegenüber. Bei der Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs ist kein signifikanter Unterschied zur Normgruppe zu verzeichnen ($29 \pm 5,4$ vs. $25 \pm 4,8$; n.s.).

4.3.3 Visuelle Bildanalyse

Die visuelle Bildanalyse durch zwei unabhängige Untersucher zeigte bei insgesamt sieben der 22 Patienten (31,8%) eine Minderperfusion des Myokards (Diagramm 14). Reversible Perfusionsdefekte, die ausschließlich unter Adenosin-Einfluss auftraten, konnten bei fünf von 22 Patienten (22,7%) nach arterieller Switch Operation festgestellt werden. Einmal lag der Defekt anterior, je zweimal lateral und anterolateral. Zwei dieser fünf Patienten wiesen ein komplexeres Coronarmuster auf (AB I und B Ip). Bei zwei Patienten (9,1%) bestand eine persistierende Minderperfusion, in einem Fall befand sich der Defekt lateral, in dem anderen septal.

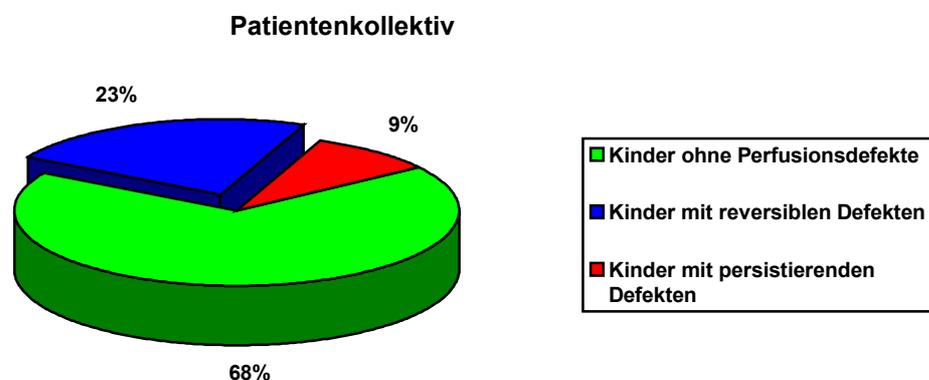


Diagramm 14

Prozentualer Anteil der Kinder mit reversiblen und persistierenden Perfusionsdefekten bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv (n=22)

Fünf von 22 Patienten wiesen reversible Perfusionsstörungen in der Positronenemissionstomographie auf. Einer der zwei persistierenden Defekte wurde durch den Verschluss eines großen Ventrikelseptumdefekts mittels Patch verursacht.

Betrachtet man die Ergebnisse wieder nach Gruppen getrennt, so zeigt sich, daß in Gruppe A elf von 15 Patienten (73,3%) keinerlei Perfusionsdefekte aufweisen, dagegen nur vier der sieben Patienten aus Gruppe B (57,1%). Persistierende Defekte konnten nur in Gruppe B nachgewiesen werden. Bei dem Patienten mit persistierendem, septalen Perfusionsdefekt entsprach das nicht perfundierte Areal einem großen VSD, der während der Operation mit einem Patch verschlossen wurde. Bleibt dieser Befund unberücksichtigt, so ist die Inzidenz eines „echten“ Perfusionsdefektes zwischen den Gruppen A ($4/15 \cong 26,7\%$) und B ($2/7 \cong 28,6\%$) etwa vergleichbar.

Eine Darstellung der Perfusionsdefekte in den Gruppen A und B zeigt Tabelle 7.

	Gruppe A (n=15)	Gruppe B (n=7)
Kinder ohne Perfusionsdefekte	11	4
Kinder mit reversiblen Defekten	4	1
Kinder mit persistierenden Defekten	0	2 *

Tabelle 7

Anzahl der Kinder ohne und mit reversiblen/ persistierenden Perfusionsdefekten in den Gruppen A und B

Die Kriterien, nach denen die Einteilung der Patienten in Gruppe A oder B erfolgte, wurden in Kapitel 3.1.3 näher erläutert.

* Septaler Defekt bei einem Kind aufgrund eines großen VSD mit Patchverschluß

Bei der Analyse der einzelnen Myokardsegmente wurde bei acht von insgesamt 198 Segmenten (4,0%) reversible und bei 3 von 198 Segmenten (1,5%) irreversible Perfusionsdefekte festgestellt (Tabelle 8).

Insgesamt konnten bei sechs von 135 Segmenten (17,1%) in Gruppe A Defekte gefunden werden, in Gruppe B bei fünf von 63 Segmenten (7,9%).

	Gruppe A (135 Segmente)	Gruppe B (63 Segmente)
Segmente ohne Perfusionsdefekte	129 (96%)	58 (92%)
Segmente mit reversiblen Defekten	6 (4%)	2 (3%)
Segmente mit persistierenden Defekten	0	3 (5%) *

Tabelle 8

Anzahl der Myokardsegmente ohne und mit reversiblen/ persistierenden Perfusionsdefekten in den Gruppen A und B

Zur visuellen Analyse wurde das Myokard in neun Segmente geteilt (Herzspitze, jeweils distale und proximale Anteile der anterioren, lateralen, inferioren und septalen Wand) (vgl. Kapitel 3.4.1). (Die Kriterien, nach denen die Einteilung der Patienten in Gruppe A oder B erfolgte, wurden in Kapitel 3.1.3 näher erläutert.)

* Septaler Defekt bei einem Segment aufgrund eines großen VSD mit Patchverschluß

Die Konkordanzrate der beiden unabhängig voneinander beurteilenden Untersucher war mit 97% bei der Analyse der einzelnen Segmente hoch.

4.4 Laborparameter

Die Laborparameter Creatinkinase und kardiales Troponin I entsprachen im Mittel sowohl in Ruhe als auch zwei Stunden nach Belastung normalen Werten.

Legt man die Referenzwerte von GPBB für Erwachsene zugrunde (4,0 µg/l), so liegen die in der Studie gemessenen GPBB-Werte deutlich oberhalb dieses Normbereiches.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 zusammengefaßt.

	Ruhe	2 h nach Belastung
CK [U/ l]	49,5 ± 22,5 (n=20)	47,2 ± 22,1 (n=18)
cTn I [ng/ ml]	< 0,3 (n=20)	< 0,3 (n=18)
GPBB [µg/ l]	16,5 ± 8,6 (n=21)	15,5 ± 7,2 (n=19)

Tabelle 9

Laborparameter CK, cTn I und GPBB in Ruhe und 2 h nach körperlicher Belastung

Nicht bei allen Patienten konnten alle drei Laborparameter unter Ruhe- und/ oder Belastungsbedingungen ausgewertet werden, daher erklärt sich die unterschiedliche Patientenzahl (n), aus der die Mittelwerte errechnet wurden.

CK: Creatinkinase, cTn I: kardiales Troponin I, GPBB: Glycogenphosphorylase Isoenzym BB

4.4.1 Creatinkinase (CK)

Die Creatinkinase lag bei der gesamten Patientengruppe sowohl vor als auch nach Belastung im Normbereich. Auch nach Aufteilung der Patienten in die Gruppen A und B waren die durchschnittlichen CK-Werte normal (Tabelle 10).

	Ruhe	2 h nach Belastung
CK [U/ l] in Gruppe A	49,6 ± 18,7 (n=14)	43,9 ± 15,6 (n=17)
CK [U/ l] in Gruppe B	49,3 ± 31,9 (n=6)	63,7 ± 44,4 (n=3)

Tabelle 10

Creatinkinase in Ruhe und 2 h nach körperlicher Belastung in den Gruppen A und B

Nicht bei allen Patienten konnten CK-Werte unter Ruhe- und/ oder Belastungsbedingungen ausgewertet werden, daher erklärt sich die unterschiedliche Patientenzahl (n), aus der die Mittelwerte errechnet wurden. (Die Kriterien, nach denen die Einteilung der Patienten in Gruppe A oder B erfolgte, wurden in Kapitel 3.1.3 näher erläutert.)

CK: Creatinkinase

In Gruppe B war zwei Stunden nach Belastung ein Anstieg der Creatinkinase festzustellen. Signifikanz konnte nicht erzielt werden, da bei nicht vollständigem Datenmaterial lediglich von n=3 ausgegangen werden mußte (49,3 ± 31,9 vs. 63,7 ± 44,4; n.s.). Der CK-Abfall nach Belastung in Gruppe A war ebenfalls nicht signifikant (49,6 ± 18,7 vs. 43,9 ± 15,6; n.s.). Bei Betrachtung der Belastungswerte fallen die deutlich höheren Werte der Patientengruppe B im Vergleich zur Gruppe A auf. Aufgrund der großen Streuungen und kleinen Stichprobenzahl in Gruppe B war das

Ergebnis nicht signifikant ($43,9 \pm 15,6$ vs. $63,7 \pm 44,4$; n.s.).

Betrachtet man nur die Creatinkinasewerte der Patienten, bei denen während der Positronenemissionstomographie ein reversibler Perfusionsdefekt festgestellt wurde, und vergleicht sie mit den Werten der Patienten *ohne* Perfusionsdefekt, so stellt man in der Ruhemessung erhöhte Werte fest ($52,0 \pm 20,4$ vs. $48,9 \pm 23,6$; n.s.) (Tabelle 11). Der Unterschied zwischen den Werten ist als nicht signifikant anzusehen. Bei beiden Gruppen zeigte sich nach Belastung ein Abfall der CK ($52,0 \pm 20,4$ vs. $51,0 \pm 17,8$; n.s.; $48,9 \pm 23,6$ vs. $46,1 \pm 23,7$; n.s.).

	Ruhe	2 h nach Belastung
CK [U/ l] bei Patienten mit reversiblen Perfusionsdefekten (n=5)	$52,0 \pm 20,4$ (n=4)	$51,0 \pm 17,8$ (n=4)
CK [U/ l] bei Patienten ohne reversible Perfusionsdefekte (n=17)	$48,9 \pm 23,6$ (n=16)	$46,1 \pm 23,7$ (n=14)

Tabelle 11

Creatinkinase in Ruhe und 2 h nach körperlicher Belastung bei Patienten ohne und mit reversiblen Perfusionsdefekten

Dargestellt sind die CK-Werte von Patienten, bei denen in der Positronenemissionstomographie reversible Perfusionsdefekte festgestellt wurden und CK-Werte von Patienten ohne reversible Perfusionsdefekte. In letztere Gruppe waren auch die Kinder mit persistierenden Defekten eingeschlossen.

Nicht bei allen Patienten konnten CK-Werte unter Ruhe- und/ oder Belastungsbedingungen ausgewertet werden, daher erklärt sich die unterschiedliche Patientenanzahl (n), aus der die Mittelwerte errechnet wurden.

CK: Creatinkinase

4.4.2 Kardiales Troponin I (cTn I)

In Ruhe wurde bei 18 von 20 Troponin I -Analysen (90%) ein Wert $< 0,3$ ng/ ml gemessen. Bei einem Patienten lag der Meßwert bei $0,3$ ng/ ml, bei einem anderen war er auf $0,5$ ng/ ml erhöht.

Zwei Stunden nach körperlicher Belastung lagen 15 von 18 erhaltenen Werten (83%) unter $0,3$ ng/ ml. Bei drei Patienten konnten Anstiege des kardialen Troponin I bis maximal $0,9$ ng/ ml festgestellt werden.

4.4.3 Glycogenphosphorylase Isoenzym BB (GPBB)

Die Analyse der GPBB-Werte in den beiden Patientengruppen A und B ergab einen durchschnittlichen Datenabfall zwei Stunden nach Belastung in Gruppe A ($17,1 \pm 10,0$ vs. $14,8 \pm 6,9$; n.s.), hingegen einen Anstieg der GPBB in Gruppe B ($15,1 \pm 5,1$ vs. $18,4 \pm 8,8$; n.s.) (Tabelle 12). Ein signifikanter Unterschied war nicht festzustellen. Auch der Vergleich der beiden Gruppen miteinander ergab keine signifikanten Differenzen (Ruhe: $17,1 \pm 10,0$ vs. $15,1 \pm 5,1$; n.s.; nach Belastung: $14,8 \pm 6,9$ vs. $18,4 \pm 8,8$; n.s.).

	Ruhe	2 h nach Belastung
GPBB [$\mu\text{g}/\text{l}$] in Gruppe A	$17,1 \pm 10,0$ (n=14)	$14,8 \pm 6,9$ (n=15)
GPBB [$\mu\text{g}/\text{l}$] in Gruppe B	$15,1 \pm 5,1$ (n=7)	$18,4 \pm 8,8$ (n=4)

Tabelle 12

GPBB in Ruhe und 2 h nach körperlicher Belastung in den Gruppen A und B

Nicht bei allen Patienten konnten GPBB-Werte unter Ruhe- und/ oder Belastungsbedingungen ausgewertet werden, daher erklärt sich die unterschiedliche Patientenzahl (n), aus der die Mittelwerte errechnet wurden. (Die Kriterien, nach denen die Einteilung der Patienten in Gruppe A oder B erfolgte, wurden in Kapitel 3.1.3 näher erläutert.)

GPBB: Glycogenphosphorylase Isoenzym BB

Beim Vergleich der GPBB-Werte von Patienten *mit* reversiblen Perfusionsdefekten mit den Werten der Patienten *ohne* Perfusionsdefekte stellt man bei erstgenannter Gruppe insgesamt (sowohl in Ruhe als auch nach Belastung) erhöhte Werte fest (Tabelle 13). Ein signifikanter Anstieg der GPBB ist im Vergleich beider Gruppen bei den Patienten mit Perfusionsdefekten zwei Stunden nach Belastung festzustellen. (Ruhe: $25,4 \pm 11,7$ vs. $13,7 \pm 5,2$; n.s.; nach Belastung: $21,3 \pm 9,5$ vs. $13,5 \pm 5,3$).

	Ruhe	2 h nach Belastung
GPBB [$\mu\text{g}/\text{l}$] bei Patienten <u>mit</u> reversiblen Perfusionsdefekten (n=5)	25,4 \pm 11,7 (n=5)	21,3 \pm 9,5 * (n=5)
GPBB [$\mu\text{g}/\text{l}$] bei Patienten <u>ohne</u> reversible Perfusionsdefekte (n=17)	13,7 \pm 5,2 (n=16)	13,5 \pm 5,3 (n=14)

Tabelle 13

GPBB in Ruhe und 2 h nach körperlicher Belastung bei Patienten ohne und mit reversiblen Perfusionsdefekten

Dargestellt sind die GPBB-Werte von Patienten, bei denen in der Positronenemissionstomographie reversible Perfusionsdefekte festgestellt wurden und GPBB-Werte von Patienten ohne reversible Perfusionsdefekte. In letztere Gruppe waren auch die Kinder mit persistierenden Defekten eingeschlossen.

Nicht bei allen Patienten konnten GPBB-Werte unter Ruhe- und/ oder Belastungsbedingungen ausgewertet werden, daher erklärt sich die unterschiedliche Patientenzahl (n), aus der die Mittelwerte errechnet wurden.

GPBB: Glycogenphosphorylase Isoenzym BB

* $p \leq 0,05$ vs. Patienten ohne reversible Perfusionsdefekte (t-Test für unverbundene Stichproben)

Bei der Messung zwei Stunden nach körperlicher Belastung konnte bei beiden Gruppen im Vergleich zur Ruhemessung ein Abfall der GPBB beobachtet werden (25,4 \pm 11,7 vs. 21,3 \pm 9,5; n.s.; 13,7 \pm 5,2 vs. 13,5 \pm 5,3; n.s.). Dieser war nicht signifikant.

5 Diskussion

Die Arterielle Switch Operation hat sich seit der Erstbeschreibung durch JATENE im Jahre 1975 als Operation der Wahl bei einfacher und komplexer Transposition der großen Gefäße etabliert. Die Operationsmortalität ist in spezialisierten Zentren niedrig und scheint vorwiegend mit einer Obstruktion der Coronararterien korreliert zu sein (Planché (1988) S. 357).

Mittelfristige Ergebnisse sind hervorragend mit einer niedrigen Inzidenz von Aortenklappenregurgitation und supralvalvulärer Pulmonalstenose (Paillole (1988) S. 875; Jenkins (1991) S. 177). Der allgemeine Gesundheitsstatus kann mit dem der Normalbevölkerung verglichen werden (Dunbar-Masterson (2001) S. 141). Die Mehrzahl der Patienten zeigt eine nahezu altersentsprechende Entwicklung und weist normale neurologische (Hövels-Gürich (1997) S. 583) und kardiale Funktionen auf. Trotzdem treten bei einem Teil der Patienten frühe und auch späte Komplikationen auf. Möglicherweise ist ein Teil dieser Komplikationen durch die weitere Verbesserung der Operationstechnik vermeidbar, doch die langfristigen Auswirkungen der Mobilisation und Reimplantation der Coronargefäße auf die Myokardperfusion sind bislang ungeklärt.

5.1 Anamnese und Untersuchung

Im Mittel 10,26 Jahre nach Arterieller Switch Operation waren alle untersuchten Patienten klinisch asymptomatisch und im allgemeinen zu meist altersentsprechender körperlicher Aktivität im Alltag fähig, wie aus der Anamnese hervorging.

Die subjektive Einschätzung der Belastungsfähigkeit auf einer Skala von 1-10 war bei Patienten der Gruppe B statistisch signifikant niedriger als in Gruppe A.

Die Leistungsfähigkeit im Alltag scheint bei Patienten der Gruppe B also trotz Symptomfreiheit subjektiv vermindert zu sein.

Patienten *mit* reversiblen Perfusionsdefekten schätzten sich durchschnittlich weniger belastbar ein als Patienten *ohne* derartige Veränderungen. Signifikanz konnte hierbei jedoch nicht festgestellt werden, was mit der Datenerhebung bei einem relativ kleinen Patientenkollektiv zusammenhängen könnte.

Symptomfreiheit, normale Belastungskapazität und unauffällige Ruhe-, Belastungs- und Langzeit-EKGs sprechen für eine normale Myokardperfusion ohne klinische Zeichen einer Ischämie.

5.2 Positronenemissionstomographie

Frühere Studien zur myokardialen Perfusion nach Arterieller Switch Operation liefern hinsichtlich der Durchgängigkeit der Coronararterien keine eindeutigen Ergebnisse (Dae (1994) S. 778 f.).

5.2.1 Ruhemessungen

Unter Ruhebedingungen unterschied sich der myokardiale Blutfluß (MBF) des Patientenkollektivs nach Arterieller Switch Operation nicht signifikant von dem der gesunden Kontrollgruppe.

Die Herzarbeit gilt als entscheidender Faktor für den myokardialen Blutfluß (Czernin (1993) S. 67). Wurde der Ruhe-MBF normiert, indem er mit dem rate-pressure-product (RPP) als Index für die Herzarbeit in Beziehung gesetzt wurde (siehe Gleichungen 1), so zeigten sich bei den Kindern der Gruppe A, also Kindern mit geringerem Operationsalter, signifikant höhere Ruhe-Flußwerte als bei der gesunden Kontrollgruppe. Blutdruckparameter waren in Gruppe A im Ruhezustand signifikant niedriger als im Normkollektiv. Normierter Ruhe-Blutfluß und Blutdruckwerte der Gruppe B, also der Patientengruppe, die zu einem späteren Zeitpunkt operiert wurde, lagen zwischen den Werten der Gruppe A und der gesunden Kontrollgruppe.

Mit dem Heranwachsen ist mit einem Anstieg des Blutdruckes zu rechnen. Obwohl der erhöhte Ruhe-Blutfluß bei den Kindern der Gruppe A letztendlich nicht erklärt werden kann, ist er möglicherweise ein ebenfalls alterskorreliertes Phänomen. In einer Studie von MUZIK wurden Messungen des myokardialen Blutflusses mittels PET bei Kindern mit Kawasaki-Syndrom in einem Alter von im Mittel 12 (\pm 3) Jahren durchgeführt (Muzik (1996)). Sowohl das Alter als auch der normierte Ruhe-MBF (82 ± 14 ml/ min/ 100g) dieser Gruppe lassen sich mit den Charakteristika der Patientengruppe B vergleichen. Bedingt durch die unterschiedliche Pathophysiologie erscheint jedoch ein direkter Vergleich von Patienten mit TGA und Patienten mit Kawasaki-Syndrom nicht haltbar.

Studien, die die Beziehung zwischen Ruhe-MBF und Lebensalter im Kindesalter untersuchen, erscheinen sinnvoll und erforderlich.

5.2.2 Beeinträchtigte Flußparameter unter Belastungsbedingungen und die coronare Flußreserve

Die vorliegende Studie hat gezeigt, daß der myokardiale Blutfluß unter adenosininduzierter Vasodilatation und die coronare Flußreserve bei symptomfreien Kindern im Durchschnitt 10,26 (\pm 1,3) Jahre nach Arterieller Switch Operation in einem Durchschnittsalter von 11,1 (\pm 2,4) Jahren gegenüber einer Kontrollgruppe von zehn jungen Erwachsenen signifikant verringert sind.

5.2.2.1 Myokardialer Blutfluß unter adenosininduzierter Vasodilatation

Verglichen mit dem Normkollektiv weisen die Patientengruppen A und B geringere Anstiege des MBF unter Adenosin-Belastung auf (Diagramm 15).

Davon waren sowohl die Patienten mit komplexen Fehlbildungen und späterem Operationszeitpunkt (Gruppe B) betroffen als auch diejenigen mit früherer operativer Korrektur und nur leichten assoziierten Fehlbildungen (Gruppe A). Es bestand eine signifikante Tendenz zu niedrigeren hyperämischen Flußwerten bei den Kindern der Gruppe B verglichen mit Gruppe A und der Kontrollgruppe. Da das Durchschnittsalter

der Gruppe B zwischen dem der Gruppe A und des Normkollektivs liegt, ist ein verminderter Fluß während Hyperämie bei Kindern nach ASO wahrscheinlich nicht altersabhängig.

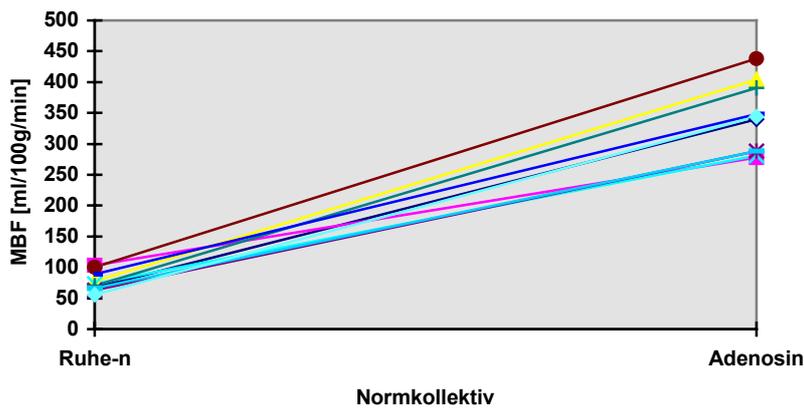
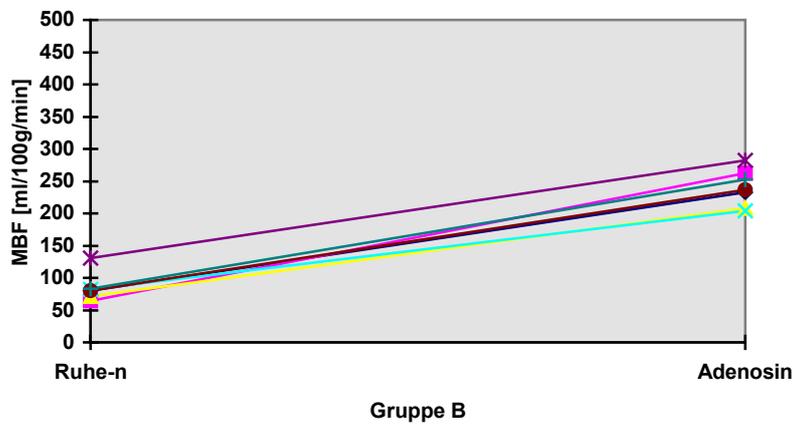
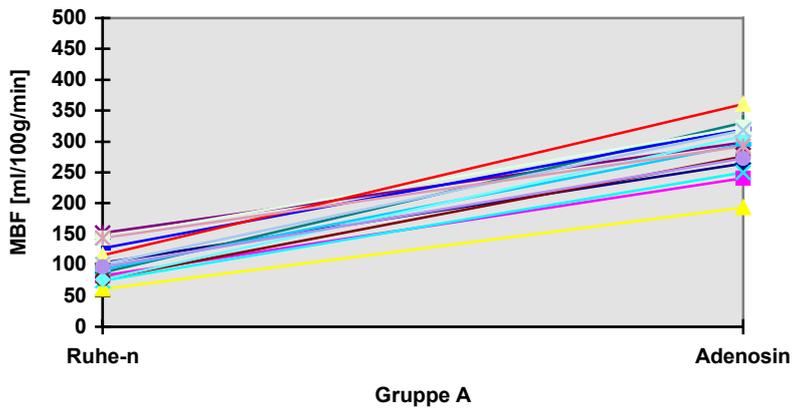


Diagramm 15

Myokardialer Blutfluß in Ruhe (normiert zum RPP) und unter adenosininduzierter Vasodilatation

Darstellung der Veränderungen des Blutflusses unter Adenosin-Belastung im Vergleich zur Ruhemessung bei Kindern nach Arterieller Switch Operation unterteilt in die Gruppen A (n=15) und B

(n=7) und einer Gruppe junger Erwachsener als Normkollektiv (n=10). (Die Kriterien, nach denen die Einteilung der Patienten in Gruppe A oder B erfolgte, wurden in Kapitel 3.1.3 näher erläutert.)

MBF: Myokardialer Blutfluß; Ruhe-n: Blutfluß in Ruhe normiert zum RPP

Im Vergleich mit der quantitativen Untersuchung wurden bei der visuellen Analyse Perfusionsdefekte bei einem kleineren Anteil der Patienten festgestellt. Verringerter adenosininduzierter myokardialer Blutfluß und verminderte Flußreserve wurden demnach nicht nur bei den Kindern mit visuell nachgewiesenen Perfusionsdefekten festgestellt, sondern auch bei Patienten *ohne* derartige Veränderungen.

Die genauen Mechanismen, die zu den vorliegenden Ergebnissen geführt haben, sind zur Zeit noch unklar. Denkbar wäre eine veränderte Vasoreaktivität bei Patienten nach Arterieller Switch Operation.

Verschiedene Faktoren können möglicherweise zu einer abgeschwächten Vasoreaktivität und dadurch zu einer verminderten myokardialen Flußrate unter Adenosin-Belastung beigetragen haben:

a) Manipulation der Coronararterien

Studien an Tieren und Angiographieuntersuchungen an Menschen haben gezeigt, daß bei einem Transfer der Coronararterien zusammen mit einem Stück Aortenwand um die Ostien herum eine suffiziente neoaorto-coronare Anastomose bestehen kann (Arensman (1985) S. 603; Brutel de la Rivière (1983) S. 393 abstract).

TANEL wies jedoch 1995 in einer Studie mit Hilfe der Aortenwurzelangiographie an einem großen Patientenkollektiv eine niedrige Inzidenz bis dahin gänzlich unerwarteter Coronarverschlüsse und -stenosen nach (Tanel (1995) S. 156).

Vorausgegangene qualitative Messungen der myokardialen Perfusion mittels ^{99m}Tc haben kleine, hauptsächlich irreversible Veränderungen in Ruhe und unter Belastungsbedingungen gezeigt (Weindling (1994) S. 431; Hayes (1994) S. 771). In diesen szintigraphischen Studien war die Inzidenz streißinduzierter, reversibler Perfusionsdefekte, die möglicherweise mit Stenosen der Coronararterien korrelieren, gering.

Dennoch könnte die verringerte coronare Vasoreaktivität auf die intraoperative Manipulation an den Coronargefäßen zurückzuführen sein. Verhärtungen oder Spannungen im Bereich der neuimplantierten Coronarostien und der proximalen Coronararterien, die durch Narben hervorgerufen werden können, kommen ursächlich in Frage, auch wenn keine Coronarstenosen festgestellt werden können. Fibrosierung der Anastomosennähte, Kinking, Torsion oder Stenosierung können zu einer verminderten Durchlässigkeit der Coronargefäße führen. Auch eine progressive Intima-Proliferation, hervorgerufen durch die intraoperative Translokation der Coronarien, könnte zu einer verschlechterten Myokardperfusion und sogar zum kompletten Verschuß der Coronararterien noch Jahre nach der Operation führen (Serruys (1988) S. 361, Parry (1999) S. 163).

b) Sympathische Denervierung des Myokards

DI CARLI stellte 1997 in einer Studie fest, daß auch die sympathische Innervation eine Rolle bei der Regulierung des myokardialen Blutflusses spielt (Di Carli (1997) S. 1211). Die coronare Mikrozirkulation beruht auf einem dynamischen Gefäßbett, welches auf Veränderungen des Stoffwechsels, des Blutflusses oder neurohormonaler Stimuli mit Veränderung des Gefäßwiderstandes reagiert (Di Carli (1997)). Ischämien distal einer coronaren Obstruktion können zu einer regionalen Dysfunktion der efferenten sympathischen Nervenfasern führen; diese wiederum kann die dilatatorische Kapazität der Widerstandsgefäße herabsetzen und so auf das Ausmaß einer Myokardschädigung Einfluß nehmen (Di Carli (1997) S. 1214). Sympathische Nervenimpulse beeinflussen den myokardialen Blutfluß. Erhöhte sympathische Aktivität führt zur Dilatation der coronaren Widerstandsgefäße, damit erhöht sich der myokardiale Blutfluß, wohingegen der Ruhefluß nicht wesentlich durch adrenerge Einflüsse verändert wird.

Die Translokation der Coronararterien bei Arterieller Switch Operation kann zu einer kompletten myokardialen sympathischen Denervierung führen. Die spätere Reinnervation kann unvollständig sein, wie es bei orthotopen Herztransplantationen beobachtet wurde (Schwaiger (1991; a) S. 1688).

Über den Einfluß der sympathischen Innervation auf den myokardialen Blutfluß bei Kindern nach ASO ist zur Zeit keine Literatur verfügbar. Als Folge einer gestörten Reinnervation wäre aber eine Veränderung des MBF mit beeinträchtigter Entwicklung der Vasoreaktivität oder vermindertem Wachstum der Coronarien bei diesen Kindern vorstellbar.

c) Veränderung der Endothelfunktion

Ebenfalls vorstellbar wäre, daß die Entwicklung der Endothelfunktion und der coronaren Vasoreaktivität unabhängig von der operativen Manipulation aufgrund einer angeborenen Störung bei Kindern mit einer TGA verändert ist. Es könnte sich somit um eine Veränderung handeln, die mit den anatomischen Fehlbildungen der Transposition einhergeht. In der Literatur finden sich zwar keine Angaben über histologische Veränderungen der Coronararterien bei Kindern mit Transposition der großen Gefäße, dennoch muß diese Möglichkeit als Ursache einer gestörten Vasoreaktivität in Betracht gezogen werden.

Diese Vermutung könnte von der Beobachtung gestützt werden, daß bei den Patienten mit komplexeren Fehlbildungen ein niedrigerer Belastungs-Blutfluß mit signifikant höherem minimalen coronarem Widerstand (CVR) festgestellt wurde; die komplexeren Fehlbildungen könnten demnach mit einer schwerwiegenderen Beeinträchtigung der Vasoreaktivität vergesellschaftet sein.

d) Intraoperative Manipulation des Myokards

HAYES vermutete in einer Studie, die die Myokardperfusion nach ASO mit Hilfe von Technetium^{99m} in SPECT-Technik qualitativ untersuchte, daß die Operation am Herzen selbst schon eine Beschädigung des Myokards herbeiführen kann (Hayes (1994) S. 772). Es wurden persistierende Perfusionsstörungen in Ruhe und

unter Belastung sowohl bei Kindern nach ASO als auch bei Kindern, die sich einer offenen Herzoperation *ohne* Beteiligung der Coronarien unterzogen, festgestellt. Bei über 75% der Patienten, die unter cardiopulmonalem Bypass, jedoch *ohne* Manipulation an den Herzkranzgefäßen operiert wurden, konnten Perfusionsveränderungen festgestellt werden (Hayes (1994) S. 772). Die Mehrzahl der Perfusionsdefekte wurde an der lateralen Wand des linken Ventrikels gefunden; diese Region könnte während der kardioplegischen Phase besonders vulnerabel sein.

HAYES mutmaßte, daß Mikroinfarkte aufgrund von Embolien während der Operation ursächlich an den beobachteten Befunden beteiligt sein könnten (Hayes (1994) S. 774). Auch TABER betrachtet Mikroinfarkte hervorgerufen durch verminderte coronare Perfusion, Luftembolie oder Thrombenbildung als Ursache für eine Verringerung myokardialer Kontraktilität (low-cardiac-output syndrome) (Taber (1967) S. 25).

Inhomogener Myokardschutz, Luftembolien oder das Auftreten intraoperativer transientser Insulte können ebenfalls spätere Perfusionsveränderungen bedingen (Fukushima (1992) S. 485 abstract). GOLDFARB zeigte, daß schon geringe Mengen Luft (< 0,01 ml/ kg KG) bei Hunden irreversible Myokardschäden mit histologischem Nachweis eines Myokardinfarktes bewirken können (Goldfarb (1963) S. 375).

In der vorliegenden Studie war jedoch der myokardiale Blutfluß des Patientenkollektivs in Ruhe nicht niedriger als bei den gesunden Erwachsenen, entgegen den Erwartungen im Falle ausgedehnter Mikroinfarkte. Außerdem korrelierten MBF und CFR weder mit der Aortenabklemmzeit noch mit der Bypasszeit, die als Parameter für die Länge einer Operation am offenen Herzen und somit für die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten operationsbedingter Myokardschäden stehen. VOGEL zufolge hat hingegen weder die Ischämiezeit noch die Dauer eines Kreislaufstillstandes oder der Bypasszeit Einfluß auf die Inzidenz myokardialer Perfusionsveränderungen (Hayes (1994) S. 772, Vogel (1991) S. 239).

Dennoch scheint es eher unwahrscheinlich, daß die Manipulation während der Operation allein für die verringerte Vasoreaktivität und verminderte coronare Flußreserve verantwortlich sein soll.

e) Pathologische Ventrikelhypertrophie

In einer Veröffentlichung von TOMANEK im Jahre 1990 wurde gezeigt, daß eine pathologische Hypertrophie des Ventrikels bei Erwachsenen Veränderungen des coronaren Blutflusses verursachen kann (Tomanek (1990) S. 528).

Bei Kindern nach ASO kann infolge Klappendysfunktion oder früherem Pulmonalarterienbanding ebenfalls eine pathologische Ventrikelhypertrophie entstehen, die somit Einfluß auf den myokardialen Blutfluß (MBF) haben könnte. Dies konnte jedoch in der vorliegenden Studie in dieser Form nicht bestätigt werden, da bei der echokardiographischen Untersuchung bei keinem der Patienten eine ventrikuläre Hypertrophie oder gravierende Klappenfunktionsstörungen festgestellt werden konnte. Eine Einflußnahme auf die vorliegenden Ergebnisse erscheint daher eher unwahrscheinlich.

5.2.2.2 Coronare Flußreserve

Myokardiale Blutflußwerte unter adenosininduzierter Vasodilatation waren bei dem Patientenkollektiv (A und B) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant vermindert. Der Ruhe-Wert der Patientengruppe war gegenüber der Gruppe junger Erwachsener nicht signifikant erhöht.

Daraus resultiert eine verringerte coronare Flußreserve, die als Quotient aus dem maximalen myokardialen Blutfluß unter Hyperämie und dem MBF in Ruhe definiert ist (siehe Gleichungen 1).

Die Berechnung der (normierten) coronaren Flußreserve (CFR-n) erlaubt die Beurteilung einer Coronarstenose und die Einschätzung ihres Ausmaßes (Gould (1974) S. 93). Physiologische Variable wie Aortendruck, Herzfrequenz oder Gefäßtonus verändern den Coronargefäßwiderstand unabhängig vom Stenosegrad. Die coronare Flußreserve gibt die Flußkapazität des ganzen Coronargefäßbettes wieder, und zwar unabhängig davon, welche Bedingungen (Druckverhältnisse, Hypertrophie, Gefäßtonus, Stenose) vorliegen. Sie reflektiert die summierten Effekte dieser verschiedenen Faktoren, ohne spezifisch für den Mechanismus oder die Ursache für die veränderte Flußreserve zu sein.

Eine coronare Flußreserve von $> 3,0$ korreliert mit einer im allgemeinen normalen Belastungsfähigkeit der Patienten; damit ist eine uneingeschränkte körperliche Belastbarkeit bei darüberliegenden Flußreservewerten vertretbar (Muzik (1996) S. 761 f.).

Bei den untersuchten Patienten sind die Ergebnisse grenzwertig. Sowohl CFR als auch CFR-n sind gegenüber der Kontrollgruppe signifikant vermindert. Von einer vollkommen uneingeschränkten Belastbarkeit kann hier generell nicht ausgegangen werden, die Betrachtung des Einzelfalles ist daher unerlässlich. Eine verminderte coronare Flußreserve schließt eine uneingeschränkte Belastungskapazität jüngerer Veröffentlichungen zufolge jedoch nicht aus (Raitakari (1999) S. 1254).

YATES untersuchte in seiner Studie ebenfalls die Myokardperfusion mittels PET bei Kindern im Alter von $2,3 (\pm 0,6)$ Jahren (Yates (2000) S. 111). Er stellte, verglichen mit den vorliegenden Ergebnissen, eine stark reduzierte coronare Flußreserve ($1,19 \pm 0,14$) bei nur geringfügigem Anstieg des myokardialen Blutflusses unter Dipyridamol-Belastung fest. Alle Kinder wurden hier vor der ersten Messung sediert und mit Atropin behandelt, so daß bereits die Ruhemessungen gewissermaßen unter Belastungsbedingungen stattfanden. Dies könnte neben dem geringen MBF-Anstieg unter Dipyridamol ebenfalls zu einer Reduzierung der CFR geführt haben (Yates (2000) S. 115).

5.2.3 Visuelle Bildanalyse

Insgesamt fünf Patienten wiesen bei der visuellen Bildanalyse reversible Perfusionsdefekte auf. Meist nahmen die Defekte nur eine kleine Region innerhalb eines Myokardsegmentes ein. Diese Veränderungen spiegeln Prozesse auf arteriolärer oder kapillärer Ebene wider. Die hohe Sensitivität der PET-Bildgebung läßt Defekte sichtbar werden, die möglicherweise zu klein sind, um regionale Wandbewegungsstörungen oder eine Beeinträchtigung der Ventrikelfunktion hervorzurufen. Denkbar wäre auch, daß angrenzende Myokardbezirke

Funktionseinschränkungen geschädigter Regionen kompensieren und so keine Veränderungen etwa in der Echokardiographie nachgewiesen werden können. Im Gegensatz zu Publikationen von VOGEL (Vogel (1990) S. 1422, Vogel (1991) S. 239) und WEINDLING (Weindling (1994) S. 431) war in der hier vorliegenden Studie die Inzidenz für Perfusionsveränderungen bei Patienten mit primärer ASO (Gruppe A) vergleichbar mit der von Patienten, die sich zuvor einem Pulmonalarterienbanding unterzogen hatten (Gruppe B).

5.3 Laborparameter

Die Messungen der Creatinkinase und der Glycogenphosphorylase zeigten jeweils nach adenosininduzierter Vasodilatation im Mittel verringerte Werte gegenüber der Ruhemessung. Das kardiale Troponin I wies keine meßbaren Unterschiede zwischen Ruhe- und Belastungsmessung auf.

Wodurch der Abfall der Laborwerte CK und GPBB nach Belastung bedingt ist, bleibt ungeklärt.

Zu erwarten gewesen wäre eher ein Anstieg der Creatinkinase, da, bedingt durch die Muskelaktivität auf dem Laufbandergometer, mit einer vermehrten CK- Freisetzung, aber auch CK-MB-Freisetzung gerechnet werden kann (Apple (1995) S. 963, vgl. Apple (1984) S. 415, Kochsiek (1994) S. 1098).

Ein durch Katecholamingabe herbeigeführter Anstieg der Herzarbeit bewirkt ohne begleitende Myokardschädigung keine GPBB-Freisetzung (Rabitzsch (1995) S. 977). Sowohl bei den Patienten *mit* als auch bei denen *ohne* reversiblen Perfusionsdefekt ist ein GPBB-Abfall nach Laufbandergometerbelastung zu verzeichnen.

Auffällig waren sowohl in Ruhe als auch nach Belastung deutlich höhere GPBB-Werte bei den Kindern *mit* belastungsinduzierten Perfusionsstörungen gegenüber denen *ohne* derartige Defekte. Statistisch signifikant erhöhte Ergebnisse konnten beim Vergleich der Werte nach Belastung ermittelt werden. Beim Vergleich der Ruhewerte war keine Signifikanz festzustellen, welche bei derart niedriger Patientenzahl (reversible Perfusionsdefekte n=5) auch nur schwer zu erlangen ist. Inwieweit die Perfusionsdefekte mit einem Anstieg der GPBB als Indikator für eine akute myokardiale Ischämie in der frühen Phase zusammenhängen, ist nicht geklärt. Möglicherweise sind die in der visuellen Bildanalyse der Positronenemissionstomographie entdeckten Defekte zu klein, um einen meßbaren Anstieg der GPBB zu bewirken.

Tendenzuell sind erhöhte CK- und GPBB-Werte in Ruhe und nach Belastung bei Patienten, die reversible Perfusionsdefekte aufwiesen, gegenüber den Kindern *ohne* derartige Defekte festzustellen.

Eine Wiederholung der Messung mit einer größeren Stichprobe ist anzustreben.

5.4 Limitationen der Studie

Aufgrund des relativ kleinen Patientenkollektivs ist die Wahrscheinlichkeit, bei den unterschiedlichen statistischen Tests ein signifikantes Ergebnis zu erhalten, begrenzt. Insbesondere beim Vergleich der Untergruppen A (n=15) und B (n=7) miteinander und bei teilweise unvollständiger Datenerhebung (etwa bei der Erfassung der Laborparameter) sind signifikante Unterschiede nur schwer zu erlangen.

5.4.1 Anamnese

Unklar bei den Angaben zu körperlichen Aktivitäten ist, ob eine eingeschränkte physische Belastung im Alltag durch präventive körperliche Schonung bedingt ist oder auf einer tatsächlich verringerten Belastungsfähigkeit beruht. Die subjektive Einschätzung der eigenen Leistungsfähigkeit wird durch die Persönlichkeit des Patienten beeinflusst. Inwiefern die Angaben der Kinder durch Über- oder Unterschätzung der Belastbarkeit verzerrt werden, konnte nicht objektiviert werden.

5.4.2 Positronenemissionstomographie

Als wohl bedeutendster limitierender Faktor der vorliegenden Studie ist die ethisch nicht vertretbare Strahlenexposition einer Gruppe gesunder Kinder als Normkollektiv zu nennen.

Die Strahlenbelastung während der Positronenemissionstomographie unter Verwendung von ^{13}N Ammoniak ist zwar deutlich geringer als eine Untersuchung in SPECT-Technik mittels $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Ganzkörperdosis bei Erwachsenen bei $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ca. $0,2 \text{ mSv mCi}^{-1}$ gegenüber ca. $0,06 \text{ mSv mCi}^{-1}$ bei ^{13}N Ammoniak), trotzdem ist ein unmittelbarer Vergleich einer Patientengruppe mit gleichaltrigen Gesunden im Kindesalter problematisch und ethisch nicht zu rechtfertigen. In der Literatur waren keine MBF-Messungen bei Kindern vergleichbaren Alters verfügbar. In der vorliegenden Studie wurde ein Kollektiv von 10 gesunden jungen Erwachsenen (26 ± 6 Jahre), die sich als Probanden zur Verfügung stellten, zum Vergleich herangezogen. Demzufolge lassen sich altersbedingte Auswirkungen auf die Ergebnisse nicht ausschließen:

Frühere Studien an gesunden Erwachsenen (Alter 19-86 Jahre) haben gezeigt, daß die myokardiale Flußreserve linear mit zunehmendem Alter abnimmt (Muzik (1996) S. 761). Diese Verringerung der Flußreserve liegt in erster Linie an höheren Ruhe-Flußwerten bei älteren Personen und möglicherweise an einem altersbedingten Absinken der vasodilatatorischen Kapazität in den Coronargefäßen. Kollektive gleichaltriger Kinder mit TGA, jedoch ohne manipulierte Coronargefäße, und Patienten vergleichbaren Alters mit angeborener Herzerkrankung, aber ohne operative Behandlung, könnten in Zukunft als Kontrollgruppen für eine Untersuchung veränderter coronarer Flußwerte herangezogen werden. Zu überlegen wäre jedoch

die Möglichkeit, auf der Grundlage dieses linearen Zusammenhangs die Daten der Kontrollgruppe durch Rückrechnung an das Patientenkollektiv anzupassen.

Die selektive Coronarangiographie hat sich als besonders aussagekräftig sowohl bei der Feststellung von Stenosen und Gefäßverschlüssen als auch von Dehnungen der Coronargefäße nach ASO erwiesen (Bonhoeffer (1997) S. 205).

Alle Kinder mit persistierenden oder reversiblen Perfusionsdefekten wurden einer Herzkatheteruntersuchung mit selektiver Coronarangiographie unterzogen. Dabei ergaben sich keinerlei Hinweise auf vorhandene Coronarstenosen.

5.4.3 Laborparameter

Auch hier gilt, daß aufgrund der geringen Stichprobenzahlen nur begrenzt mit signifikanten Ergebnissen gerechnet werden kann. Besonders bei der Unterteilung des Patientenkollektivs in seine Untergruppen (Gruppe A/ B, mit/ ohne reversible Perfusionsdefekte) sind die Ergebnisse zurückhaltend zu beurteilen.

5.5 *Schlußfolgerungen*

Die prognostische Bedeutung eines verminderten myokardialen Blutflusses und einer verringerten coronaren Flußreserve bleibt ungewiß, da auch bei erniedrigten Werten die Patienten symptomfrei waren und sich bis zum Zeitpunkt der Untersuchung altersentsprechend entwickelt hatten.

Eine Beobachtung der Patienten über einen noch längeren Zeitraum ist sicherlich notwendig, um Konsequenzen aus den erhobenen Daten abschätzen zu können.

Eine weitere Verbesserung der Operationstechnik, insbesondere die Optimierung der coronaren Translokation, könnte zu einer Minimalisierung der frühen und späten Mortalitätsrate nach Arterieller Switch Operation führen (vgl. Parry (1999) S. 163).

VOUHÉ stellt in einer Publikation die Möglichkeit in Aussicht, mit Hilfe einer neuen Technik coronarer Translokation bei 90-95% aller Kinder mit einer Transposition der großen Gefäße und nahezu allen Coronarmustern eine ASO durchführen zu können. Die Gesamtmortalitätsrate lag bei Anwendung der neuen Transfer-Technik bei 11,6%; diese beinhaltete ein coronares Mortalitätsrisiko von 2,3 Prozentpunkten (Vouhé (1994) S. 76).

5.6 Nachtrag

Jüngeren Berichten zufolge liegt die 10-Jahres-Überlebensrate eines unselektierten Patientenkollektivs zwischen 88% (Losay (2001) S. 122) und nahezu 94% (Prêtre (2001) S. 1829). Viele komplizierte Coronarmuster haben nicht mehr einen wesentlichen Anstieg der frühen postoperativen Mortalität zur Folge (Hutter (2000) S. 211, Prêtre (2001) S. 1829). Sie gelten in den meisten Operationszentren nicht mehr als Kontraindikation für die Durchführung einer Arteriellen Switch Operation (Daebritz (2000) S. 1884), jedoch bleiben myokardiale Ischämien die häufigste Todesursache (Prêtre (2001) S. 1829). Die Arterielle Switch Operation gilt als Therapie der Wahl für *alle* Formen der TGA (Losay (2001) S. 125).

6 Zusammenfassung

Trotz sehr guter mittelfristiger Ergebnisse waren die langfristigen Erfolge nach Arterieller Switch Operation bei Transposition der großen Gefäße bislang noch ungeklärt.

Bei 22 Kindern mit einer Transposition der großen Gefäße wurde 10,26 Jahre nach Arterieller Switch Operation der myokardiale Blutfluß in Ruhe und unter Adenosin-Belastung mittels Positronenemissionstomographie unter Verwendung von ^{13}N Ammoniak gemessen. Zusätzlich wurde eine qualitative Analyse der Myokardperfusion durchgeführt.

Anamnestisch wurde die subjektive Belastbarkeit der Patienten ermittelt, und die als Indikatoren myokardialer Ischämien geltenden Laborparameter Creatinkinase, kardiales Troponin I und Glycogenphosphorylase Isoenzym BB wurden bestimmt.

Die Untersuchung zeigte unter Abwesenheit jeglicher ischämiebedingter Symptome durchschnittlich signifikant verringerte myokardiale Blutflußwerte unter adenosininduzierter Vasodilatation und eine verminderte coronare Flußreserve. Bei 22,7% der untersuchten Kinder konnten in der visuellen Analyse reversible myokardiale Perfusionsdefekte festgestellt werden.

Die allgemeine Verschlechterung der Flußparameter unter Belastung könnte auf einer verringerten Vasoreaktivität beruhen. Eine inadäquate coronare Perfusion als mögliche Ursache quantitativer und visueller Perfusionsdefekte kann durch verschiedene Faktoren bedingt sein:

Die intraoperative Manipulation der Coronargefäße kann etwa durch anschließende Fibrosierung der Anastomosennähte, Kinking, Stenosierung oder auch eine progressive Intima-Proliferation zu einer verminderten Durchlässigkeit und sogar zum kompletten Verschuß der Coronararterien Jahre nach der Operation führen.

Auch eine komplette myokardiale sympathische Denervierung, hervorgerufen durch die Translokation der Coronarien, kommt als Ursache für eine Beeinträchtigung der Vasoreaktivität und für ein vermindertes coronares Wachstum in Frage.

Ebenfalls denkbar wäre eine hereditäre Fehlbildung der Coronararterien im Sinne einer gestörten Endothelfunktion bei Kindern mit einer Transposition der großen Gefäße.

Nicht völlig auszuschließen ist auch die Möglichkeit einer von der Translokation der Coronargefäße unabhängigen intraoperativen Myokardschädigung, bedingt allein durch die kardiale Manipulation. Mikroinfarkte, etwa hervorgerufen durch eine Embolie oder inhomogenen Myokardschutz, könnten spätere Perfusionsveränderungen verursachen.

Die Ergebnisse der Laboruntersuchung erscheinen aufgrund der geringen Datenmenge nur bedingt aussagekräftig, und eine erneute Analyse mit einer größeren Fallzahl wäre sinnvoll. Festzustellen waren jedoch deutlich erhöhte Glycogenphosphorylase-Werte bei Patienten mit belastungsinduzierten Perfusionsdefekten gegenüber denen ohne derartige Veränderungen.

Als Routinediagnosticum kardialer Perfusionsdefekte scheint die Positronenemissionstomographie wegen ihres großen technischen Aufwandes und aufgrund hoher Kosten nicht geeignet. Bei gezielter Fragestellung ist sie jedoch von großer diagnostischer Aussagekraft.

Die endgültige Antwort auf die Frage nach der prognostischen Tragweite der vorgelegten Ergebnisse kann erst nach weiteren Forschungsarbeiten gegeben werden.

7 Anhang

7.1 *Patientendaten*

Archivdaten

Patienteninitialen	Geschlecht	Subgruppe	D-/L-Transposition	DORV	%SD/ PFO	VSD	Protagonisten E1	Coronarmuster	Coronar-Stenose	OP-Alter [d]	OP-Gewicht [kg]	Bypass-Zeit [Min]	Verweildauer [Min]	Vor-OP, Art	Zeitspanne PAB-ASO [Monat]	assoziierte Fehlbildungen	
1E B.	m	A	D	n	i	n	i	A I	k. A.	10	3,7	111	83	BA S	PDA		
2 H.-J. B.	m	A	D/AP	n	i	n	i	A I	k. A.	11	4,27	119	92	BA S	PDA		
3 M. B.	m	A	D	n	i	n	i	A I	k. A.	9	3,02	84	66	n	PDA, Aorteninsuffizienz #1-2		
4 A. C.	m	A	D/AP	n	i	n	i	A I	k. A.	7	3	141	106	BA S	PDA		
5 S. H.	m	A	D	n	i	n	i	A I	k. A.	8	3,45	120	93	BA S	PDA		
6 A. H.	m	A	D	n	i	n	i	A I	k. A.	7	4,24	152	102	n	PDA		
7 S. H.	m	A	D	n	i	n	i	A I	k. A.	15	3,59	139	82	BA S	PDA		
8 D. J.	m	A	D	n	i	n	i	A I	k. A.	9	3,33	127	103	andere	PDA		
9 P. K.	m	A	D	n	i	n	i	A I	k. A.	7	3,08	113	84	BA S	PDA		
10 F. P.	m	A	D	n	i	n	i	A I	k. A.	8	2,82	163	111	BA S	PDA		
11 H. S.	m	A	D	n	i	n	i	A I	n	8	3,96	167	138	BA S	PDA		
12 J. S.	m	A	D	n	i	n	i	A I	k. A.	11	4,24	125	97	BA S	PDA		
13 B. S.	m	A	D	n	i	n	i	A I	k. A.	12	2,92	125	99	BA S	PDA		
14 P. S.	m	A	D	n	i	n	i	A I	k. A.	7	3,38	120	75	n	PDA		
15 B. T.	m	A	D	n	i	n	i	A I	k. A.	11	3,27	129	92	n	PDA		
Mittelwert (A)										9,40	3,48	129,00	95,00				
Standardabw. (A)										2,29	0,50	21,17	17,01				
Varianz (A)										5,26	0,25	448,29	289,43				
Variationskoeff. (A)										0,24	0,14	0,16	0,18				
16 S. B.	m	B	L	n	i	n	i	n	ident.	k. A.	28,7	19,3	198	140	PAB	89,00 sub-inferiore Ventrikellappe	
17 K. B.	m	B	D	n	i	n	i	A I	k. A.	720	12,1	144	106	BA S	valv. Pulmonalstenose		
18 L.-K. D.	w	B	D	i	n	i	n	B Ip	k. A.	134	4,98	179	123	BA S	DORV, Aorteninsuffizienz		
19 N. H.	m	B	D/AP	n	i	n	i	k. A.	k. A.	249	4,75	208	140	BA S; PAB +	7,00 PDA, CoA (mittelgradig)		
20 D. K.	w	B	D	n	i	n	i	A I	k. A.	513	8,6	172	127	Ductusligatur	13,30 PDA		
21 M. P.	w	B	D	i	n	i	n	A I	k. A.	228	4,77	154	95	PA Br-CoA-Resektion	7,37 PDA, DORV, CoA, Azygoskontinuität		
22 K. S.	w	B	A-Malposi-tion	n	i	n	i	A I	k. A.	2100	17,7	224	147	PAB	Pulmonalstenose, funktionell singularer li. Ventrikel u. hypoplast. re. Ventrikel		
Mittelwert (B)										970,14	10,31	182,71	125,71				
Standardabw. (B)										1067,76	6,21	28,95	19,13				
Varianz (B)										1140113,14	38,60	838,24	365,90				
Variationskoeff. (B)										1,10	0,60	0,16	0,15				
Mittelwert (A+B)										315,09	5,66	146,09	104,77				
Standardabw. (A+B)										731,80	4,67	34,56	22,63				
Varianz (A+B)										535528,94	21,79	1194,09	511,90				
Variationskoeff. (A+B)										2,32	0,83	0,24	0,22				

m: männlich, w: weiblich, AP: Anterior-Posterior-Transposition, n: nein, i: ja, k. A.: keine Angaben, n. ident.: nicht identifizierbar

Untersuchungsdaten

Patienteninitialen	Körperoberfläche [m ²] (Dubois-Formel)	Alter bei Untersuchung (Jahre)	Zeitspanne OP-Unters. (Jahre)	subj. Belastbarkeit (1-10)	CK vor Belastung [µM]	CK 2h nach Belastung [µM]	Tropinin I vor Belastung [ng/ml]	Tropinin I 2h nach Belastung [ng/ml]	GFB vor Belastung [µg/l]	GFB 2h nach Belastung [µg/l]
1 E. B.	1,07	10,08	10,06	7	49	30	0,3	0,4	28,7	11,9
2 H.-J. B.	1,03	9,54	9,51	5	63	75	<0,3	k. W.	22,1	23,6
3 M. B.	1,17	10,00	9,98	31	31	34	<0,3	<0,3	11,5	11,4
4 A. C.	1,13	9,52	9,50	8	38	38	<0,3	<0,3	10	10,1
5 S. H.	0,98	9,11	9,08	9	43	36	<0,3	<0,3	13,3	13,1
6 A. H.	1,18	10,54	10,52	8	30	27	<0,3	<0,3	11,5	13,1
7 S. H.	1,05	10,12	10,08	9	68	41	<0,3	<0,3	11,5	9,9
8 D. J.	1,18	10,32	10,30	8,5	41	43	<0,3	0,8	14,8	14,9
9 P. K.	1,08	10,65	10,63	8	44	45	<0,3	<0,3	9,3	9,8
10 F. P.	0,91	8,81	8,78	6	32	32	<0,3	<0,3	25,1	15,9
11 H. S.	1,21	9,70	9,67	5	38	47	<0,3	<0,3	44,5	36,1
12 J. S.	1,24	9,84	9,81	7	k. W.	31	k. W.	<0,3	k. W.	13
13 B. S.	0,98	9,30	9,27	8,5	47	48	<0,3	<0,3	16,6	17,1
14 P. S.	1,15	10,00	9,98	9,5	98	81	<0,3	<0,3	8,28	10,4
15 B. T.	1,26	9,70	9,67	8,5	75	50	<0,3	<0,3	12,6	11
Mittelwert (A)	1,11	9,82	9,79	7,67	49,57	43,93			17,13	14,75
Standardabw. (A)	0,10	0,51	0,52	1,40	18,66	15,66			10,01	6,93
Varianz (A)	0,01	0,26	0,27	1,95	348,26	242,07			100,24	47,96
Variationskoeff. (A)	0,09	0,05	0,05	0,18	0,38	0,35			0,58	0,47
16 S. B.	1,55	16,56	8,76	7,5	107	113	<0,3	<0,3	8,9	9,5
17 K. B.	1,49	13,21	11,24	5,5	48	51	<0,3	<0,3	16,4	30
18 L.-K. D.	1,61	13,93	13,56	7,5	k. W.	k. W.	0,5	0,6	22,6	19,7
19 N. H.	0,96	9,52	8,84	3	62	k. W.	<0,3	k. W.	21	k. W.
20 D. K.	1,56	14,79	13,88	8	27	k. W.	<0,3	k. W.	12,3	k. W.
21 M. P.	1,12	12,57	11,96	6	27	k. W.	k. W.	k. W.	12,8	k. W.
22 K. S.	1,70	16,93	11,18	5	26	27	<0,3	<0,3	11,7	14,2
Mitt Mittelwert (B)	1,44	13,93	11,27	6,07	49,33	63,67			15,10	18,35
Standardabw. (B)	0,29	2,53	1,93	1,77	31,87	44,38			5,10	8,81
Varianz (B)	0,08	6,41	3,73	3,12	1015,47	1969,33			25,88	77,70
Variationskoeff. (B)	0,20	0,18	0,17	0,65	0,65	0,70			0,34	0,48
Mittelwert (A+B)	1,22	11,12	10,26	7,16	49,60	47,22			16,46	16,51
Standardabw. (A+B)	0,24	2,42	1,96	1,66	22,48	22,10			8,60	7,25
Varianz (A+B)	0,06	5,86	1,74	2,77	505,53	488,30			73,92	62,52
Variationskoeff. (A+B)	0,19	0,22	0,19	0,23	0,45	0,47			0,52	0,47

CK: Kreatinkinase, GFB: Glycogenphosphorylase BB, k. W.: keine Werte

7.2 Material

Sämtliche verwendeten Materialien werden in Tabelle 14 aufgeführt:

Untersuchung	Geräte und Typenbezeichnungen
EKG	1. Hellige, Cardiognost medical systems, EK 512 P 2. Siemens-Elema, Mingocard 7, E-SS
Langzeit-EKG	EKG-Geräte: 1. Sherpa 3, Reynolds Medical; 2. Tracker Elektroden: ARBO, Medizin-Technologie, Transparente Einmalelektroden Kassetten: 1. maxell XL II 60; 2. maxell XL II 90
Röntgen-Thorax	1. Siemens (Erwachsene) 2. Kinderstativ Siemens
Echokardiographie	Schallkopf: 1. 3,5 MHz; 2. 5,0 MHz
Spiroergometrie	Laufband: Trackmaster, JAS Fitness systems, TM 310 Spirometrie: Med Graphics®, Medical Graphics Corporation, 1. CardiO ₂ ™ Combined VO ₂ / ECG-exercise system 2. Cardiopulmonary exercise system CPX/ D Eichgerät: MGC, Medical Graphics Calibration Syringe, 3 Liter Computer: digital venturis ^{FP} 466 Drucker: OKI, Microline 292 Elite
Blutentnahme	Kanülen: Jelco™ Dünnwandkanüle a) 22 G; Ø _{innen} 0,6 mm, Ø _{außen} 0,9 mm, Länge: 25 mm b) 24 G; Ø _{innen} 0,5 mm, Ø _{außen} 0,7 mm, Länge: 19 mm Verbindungsleitung und Verschluss: Verbindungsleitung, Braun, Ø 1,2 × 2,2 mm, Länge: 30 cm Verschlusskonus, Braun Medikamente: 1. Isotone Natriumchloridlösung 0,9%, Braun 10 ml 2. Vetren 200, 2 ml Heparin-Natrium 200 I.E., BYK
Positronenemissionstomographie	Positronenemissionstomogramm: 1. ECAT 951 (Siemens) 2. ECAT EXACT (Siemens) Datenverarbeitung: ACS (Siemens); Programm: SUN Software: StatView®, Version 4.5 (Abacus Concepts, Berkeley, CA) Radioaktive Substanz: ¹³ N Ammoniak (jeweils 0,3 mCi/ kg KG) Medikamente: Adrekar (Adenosin) 6 mg/ 2 ml, (0,140 mg/ kg KG/ min) EKG: 1. MAC VU Marquette; 2. Sirecust 341 Siemens

Tabelle 14

Verwendetes Material

8 Quellennachweis

8.1 Literaturverzeichnis

1. Adams III JE, Bodor GS, Dávila-Román VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, Jaffe AS
Cardiac Troponin I
a marker with high specificity for cardiac injury.
Circulation 88 (1993) 101-106
2. Allada V, Jarmakani JM, Yeatman L
Percutaneous transluminal coronary angioplasty in an infant with coronary artery stenosis after arterial switch operation.
Am Heart J 122 (1991) 1464-1465
3. Angelini P, De la Cruz MV, Valencia AM, Sánchez-Gómez C, Kearney DL, Sadowinski S, Real GR
Coronary arteries in transposition of the great arteries.
Am J Cardiol 74 (1994) 1037-1041
4. Apple FS
Glycogen phosphorylase BB and other cardiac proteins: challenges to Creatine kinase MB as the marker for detecting myocardial injury [editorial].
Clin Chem 41 (1995) 963-965
5. Apple FS, Rogers MA, Sherman WM, Costill DL, Hagerman FC, Ivy JL
Profile of creatine kinase isoenzymes in skeletal muscles of marathon runners.
Clin Chem 30 (1984) 413-416
6. Arensman FW, H-Sievers H, Lange P, Radley-Smith R, Bernhard A, Heintzen P, Yacoub MH
Assessment of coronary and aortic anastomoses after anatomic correction of transposition of the great arteries.
J Thorac Cardiovasc Surg 90 (1985) 597-604
7. Balderman SC, Athanasuleas CL, Anagnostopoulos CE
Coronary artery anatomy in transposition of the great vessels in relation to anatomic surgical correction.
J Thorac Cardiovasc Surg 67 (1974) 208-212
8. Batchelor S, Blake GM, Saunders JE
A comparison of three commercially available PET imaging systems.
Nucl Med Commun 13 (1992) 20-27

9. Bengel FM, Hauser M, Duvernoy CS, Kuehn A, Ziegler SI, Stolfuss JC, Beckmann M, Sauer U, Muzik O, Schwaiger M, Hess J
Myocardial blood flow and coronary flow reserve late after anatomical correction of transposition of the great arteries.
J Am Coll Cardiol 32 (1998) 1955-1961
10. Berman MA, Taylor JFN, Talner NS, Stansel HC
Successful repair of pericardial patch stenosis after Mustard procedure diagnostic and therapeutic considerations in two patients.
J Thorac Cardiovasc Surg 5 (1973) 276-282
11. Björkhem G, Evander E, White T, Lundström NR
Myocardial scintigraphy with ²⁰¹Thallium in pediatric cardiology: a review of 52 cases.
Pediatr Cardiol 11 (1990) 1-7
12. Bonhoeffer P, Bonnet D, Piéchaud JF, Stümper O, Aggoun Y, Villain E, Kachaner J, Sidi D
Coronary artery obstruction after arterial switch operation for transposition of the great arteries in newborns.
J Am Coll Cardiol 29 (1997) 202-206
13. Bonnell R, Fiebig M, Dale L, Lau A, Cardone B, Mangion J, Brothers G, Jackowski G
Characterization and development of a COBAS-EIA to quantitate heart specific Glycogen phosphorylase BB in human serum.
Clin Chem 42 (1996) 129
14. Brutel de la Rivière A, Quaegebeur JM, Hennis PJ, Brutel de la Rivière G, Huysmans HA, Brom AG
Groth of an aorta-coronary anastomosis
an experimental study in pigs.
J Thorac Cardiovasc Surg 86 (1983) 393-399
15. Cobanoglu A, Abbruzzese PA, Freimanis I, Garcia CE, Grunkemeier G, Starr A
Pericardial baffle complications following the Mustard operation.
J Thorac Cardiovasc Surg 87 (1984) 371-378
16. Cooper RS
Pediatric cardiac PET imaging.
Prog Pediatr Cardiol 7 (1997) 131-139
17. Czernin J, Müller P, Chan S, Brunken RC, Porenta G, Krivokapich J, Chen K, Chan A, Phelps ME, Schelbert HR
Influence of age and hemodynamics on myocardial blood flow and flow reserve.
Circulation 88 (1993) 62-69

18. Czernin J, Sun K, Brunken R, Böttcher M, Phelps M, Schelbert H
Effect of acute and long-term smoking on myocardial blood flow and flow reserve.
Circulation 91 (1995) 2891-2897
19. Dae MW
Myocardial perfusion after repair of transposition: is it worth the switch?
J Am Coll Cardiol 24 (1994) 778-779
20. Daebritz SH, Nollert G, Sachweh JS, Engelhardt W, Von Bernuth G, Messmer BJ
Anatomical risk factors for the mortality and cardiac morbidity after arterial switch operation.
Ann Thorac Surg 69 (2000) 1880-1886
21. Day RW, Laks H, Drinkwater DC
The influence of coronary anatomy on the arterial switch operation in neonates.
J Thorac Cardiovasc Surg 104 (1992) 706-712
22. Dayanikli F, Grambow D, Muzik O, Mosca L, Rubenfire M, Schwaiger M
Early detection of abnormal coronary flow reserve in asymptomatic men at high risk for coronary artery disease using positron emission tomography.
Circulation 90 (1994) 808-817
23. Demer LL, Gould KL, Goldstein RA, Kirkeeide RL, Mullani NA, Smalling RW, Nishikawa A, Merhige ME.
Assessment of coronary artery disease severity by positron emission tomography
Comparison with quantitative arteriography in 193 patients.
Circulation 79 (1989) 825-835
24. Di Carli M, Czernin J, Hoh CK, Gerbaudo VH, Brunken RC, Huang SC, Phelps ME, Schelbert HR.
Relation among stenosis severity, myocardial blood flow, and flow reserve in patients with coronary artery disease.
Circulation 91 (1995) 1944-1951
25. Di Carli MF, Tobes MC, Mangner T, Levine AB, Muzik O, Chakroborty P, Levine TB.
Effects of cardiac sympathetic innervation on coronary blood flow.
N Engl J Med 336 (1997) 1208-1215

26. Di Donato RM, Wernovsky G, Walsh EP, Colan SD, Lang P, Wessel DL, Jonas RA, Mayer JE (jr.), Castañeda AR
Results of the arterial switch operation for transposition of the great arteries with ventricular septal defect
Surgical considerations and midterm follow-up data.
Circulation 80 (1989) 1689-1705
27. Dunbar-Masterson C, Wypij D, Bellinger DC, Rappaport LA, Baker AL, Jonas RA, Newburger JW
General health status of children with d-transposition of the great arteries after arterial switch operation.
Circulation 104 Suppl. I (2001) 138-142
28. Elliott LP, Amplatz K, Edwards JE
Coronary arterial pattern in transposition complexes
Anatomic and angiographic studies.
Am J Cardiol 17 (1966) 362-378
29. El-Said GM, Rosenberg HS, Mullins CE, Hallman GL, Cooley DA, McNamara DG
Dysrhythmias after Mustard's operation for transposition of the great arteries.
Am J Cardiol 30 (1972) 526-532
30. Elsner M
Methoden der funktionellen Koronardiagnostik.
Herz 23 (1998) 78-96
31. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie
Standard-Methode zur Bestimmung der Aktivität der Creatin-Kinase.
J Clin Chem Clin Biochem 15 (1977) 249-254
32. Fiebig M, Bonnell R, Dale L, Cardone B, Mangion J, Brothers G, Jackowski G
Glycogen phosphorylase BB: Quantification by ELISA and comparison to known cardiac markers.
Clin Chem 42 (1996) 129
33. Fukushima H, Satou S, Satou I, Iwatani H, Tsuda E, Nakamura H, Ono Y, Kohata T, Kamiya T
Thallium-201 myocardial imaging in cases involving transposition of the great arteries after arterial switch operation.
Kokyu To Junkan 40 (1992) 485-490
34. Garcia EV, Van Train K, Maddahi J, Prigent F, Friedman J, Areeda J, Waxman A, Berman DS
Quantification of rotational thallium-201 myocardial tomography.
J Nucl Med 26 (1985) 17-26

35. Gillette PC, El-Said GM, Sivarajan N, Mullins CE, Williams RL, McNamara DG
Electrophysiological abnormalities after Mustard's operation for transposition of the great arteries.
Br Heart J 36 (1974) 186-191
36. Goldfarb D, Bahnson HT
Early and late effects on the heart of small amounts of air in the coronary circulation.
J Thorac Cardiovasc Surg 46 (1963) 368-378
37. Goor DA, Shem-Tov A, Neufeld HN
Impeded coronary flow in anatomic correction of transposition of the great arteries
prevention, detection, and management.
J Thorac Cardiovasc Surg 83 (1982) 747-754
38. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW
Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis
instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve.
Am J Cardiol 33 (1974) 87-94
39. Hayes AM, Baker EJ, Kakadeker A, Parsons JM, Martin RP, Radley-Smith R, Qureshi SA, Yacoub M
Influence of anatomic correction for transposition of the great arteries on myocardial perfusion: radionuclide imaging with Technetium-99m 2-Methoxy Isobutyl Isonitrite.
J Am Coll Cardiol 24 (1994) 769-777
40. Hayes A, Baker E, Kakedeker A, Parsons J, Radley-Smith R, Qureshi S, Yacoub M, Maisey M, Tynan M
Anatomical correction for transposition of the great arteries: assessment of myocardial perfusion with Tc99- MIBI. [abstract]
J Am Coll Cardiol 19 Suppl. A (1992) 233 A
41. Hørder M, Elser RC, Gerhardt W, Mathieu M, Sampson EJ
Approved recommendation on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes.
Part 7. IFCC method for creatine kinase.
Eur J Clin Chem Clin Biochem 29 (1991) 435-456
42. Hövels-Gürich HH, Seghaye MC, Däbritz S, Messner BJ, Von Bernuth G
Cognitive and motor development in preschool and school-aged children after neonatal arterial switch operation.
J Thorac Cardiovasc Surg 114 (1997) 578-585

43. Hutchins GD, Schwaiger M, Wolfe E
Positron emission tomography to quantitate myocardial perfusion.
Am J Card Imaging 7 (1993) 283-293
44. Hutter PA, Bennink GBWE, Ay L, Raes IB, Hitchcock JF, Meijboom EJ
Influence of coronary anatomy and reimplantation on the long-term
outcome of the arterial switch.
Eur J Cardiothorac Surg 18 (2000) 207-213
45. Jatene AD, Fontes VF, Paulista PP, Souza LCB, Neger F, Galantier M, Sousa
JEMR
Anatomic correction of transposition of the great vessels.
J Thorac Cardiovasc Surg 72 (1976) 364-370
46. Jenkins KJ, Hanley FL, Colan SD, Mayer JE (jr.), Castañeda AR, Wernovsky G
Function of the anatomic pulmonary valve in the systemic circulation.
Circulation 84 Suppl. III (1991) 173-179
47. Kaemmerer H, Bahlmann M, Prokop M, Schirg E, Luhmer I, Kallfelz HC
Beurteilung angeborener Hohlvenenanomalien und erworbener
Hohlvenenobstruktionen nach Vorhofumkehroperation mittels
Spiralcomputertomographie und dreidimensionaler Rekonstruktion.
Z Kardiol 86 (1997) 669-675
48. Kirklin JW, Blackstone EH, Tchervenkov CI, Castañeda AR
Clinical outcomes after the arterial switch operation for transposition
patient, support, procedural, and institutional risk factors.
Circulation 86 (1992) 1501-1515
49. Kochsiek K, Schanzenbächer P
Akuter Myokardinfarkt.
In: „Innere Medizin“, Classen M, Diek V, Kochsiek K (Hrsg.), Urban &
Schwarzenberg Verlag, München-Wien-Baltimore, 1994, 3. Auflage, 1095-
1102
50. Kreutzer G, Neirotti R, Galíndez E, Coronel AR, Kreutzer E
Anatomic correction of transposition of the great arteries.
J Thorac Cardiovasc Surg 73 (1977) 538-542
51. Kreutzer G, Schlichter A, Galíndez E, Neirotti R, Coronel AR
Surgery for hemodynamic correction of transposition: a procedure that
preserves atrial conduction pathways.
J Thorac Cardiovasc Surg 68 (1974) 203-208

52. Lange PE, Onnasch DGW, Stephan E, Wessel A, Radley-Smith R, Yacoub MH, Regensburger D, Bernhard A, Heintzen PH
Two-stage anatomic correction of complete transposition of the great arteries: ventricular volumes and muscle mass.
Herz 6 (1981) 336-343
53. Losay J, Planché C, Gerardin B, Lacour-Gayet F, Bruniaux J, Kachaner J
Midterm surgical results of arterial switch operation for transposition of the great arteries with intact septum.
Circulation 82 Suppl. IV (1990) 146-150
54. Losay J, Touchot A, Serraf A, Litvinova A, Lambert V, Piot JD, Lacour-Gayet F, Capderou A, Planché C
Late outcome after arterial switch operation for transposition of the great arteries.
Circulation 104 Suppl. I (2001) 121-126
55. Mayer JE (jr.), Sanders SP, Jonas RA, Castañeda AR, Wernovsky G
Coronary artery pattern and outcome of arterial switch operation for transposition of the great arteries.
Circulation 82 Suppl. IV (1990) 139-145
56. Mustard WT, Keith JD, Trusler GA, Fowler R, Kidd L
The surgical management of transposition of the great vessels.
J Thorac Cardiovasc Surg 48 (1964) 953-958
57. Muzik O, Beanlands R, Wolfe E, Hutchins GD, Schwaiger M
Automated region definition for cardiac Nitrogen-13-Ammonia PET imaging.
J Nucl Med 34 (1993) 336-344
58. Muzik O, Paridon SM, Singh TP, Morrow WR, Dayanikli F, Di Carli M
Quantification of myocardial blood flow and flow reserve in children with a history of kawasaki disease and normal coronary arteries using positron emission tomography.
J Am Coll Cardiol 28 (1996) 757-762
59. Norwood WI, Dobell AR, Freed MD, Kirklin JW, Blackstone EH
Intermediate results of the arterial switch repair
a 20-institution study.
J Thorac Cardiovasc Surg 96 (1988) 854-863
60. Oliver IT
A spectrophotometric method for the determination of creatine phosphokinase and myokinase.
Biochem J 61 (1955) 116-122

61. Paillole C, Sidi D, Kachaner J, Planché C, Belot JP, Villain E, Le Bidois J, Piéchaud JF, Pedroni E
Fate of pulmonary artery after anatomic correction of simple transposition of great arteries in newborn infants.
Circulation 78 (1988) 870-876
62. Parry AJ, Thurm M, Hanley FL
The use of „pericardial hoods“ for maintaining exact coronary artery geometry in the arterial switch operation with complex coronary anatomy.
Eur J Cardiothorac Surg 15 (1999) 159-165
63. Permut LC, Laks H
Transposition of the great arteries.
In: „Oxford textbook of surgery“, Morris PJ, Malt RA (Eds.), Oxford university press, New York-Oxford-Tokyo, 1994, Vol. 2, 1721-1732
64. Planché C, Bruniaux J, Lacour-Gayet F, Kachaner J, Binet JP, Sidi D, Villain E
Switch operation for transposition of the great arteries in neonates a study of 120 patients.
J Thorac Cardiovasc Surg 96 (1988) 354-363
65. Prêtre R, Tamisier D, Bonhoeffer P, Mauriat P, Pouard P, Sidi D, Vouhé P
Results of the arterial switch operation in neonates with transposed great arteries.
Lancet 357 (2001) 1826-1830
66. Price JE, Isabel J, Mulder DG, Gyepes MT
The radiographic diagnosis of complications of the Mustard procedure.
Amer J Roentgenol 112 (1971) 52-57
67. Quaegebeur JM, Rohmer J, Ottenkamp J, Buis T, Kirklin JW, Blackstone EH, Brom AG
The arterial switch operation
an eight-year experience.
J Thorac Cardiovasc Surg 92 (1986) 361-384
68. Rabitzsch G, Mair J, Lechleitner P, Noll F, Hofmann U, Krause EG, Dienstl F, Puschendorf B
Immunoenzymometric assay of human glycogen phosphorylase isoenzyme BB in diagnosis of ischemic myocardial injury.
Clin Chem 41 (1995) 966-978
69. Rabitzsch G, Mair J, Lechleitner P, Noll F, Hofmann U, Krause EG, Dienstl F, Puschendorf B
Isoenzyme BB of glycogen phosphorylase b and myocardial infarction.
Lancet 341 (1993; a) 1032-1033

70. Rabitzsch G, Noll F, Hofmann U, Krause EG, Armbruster FP
Basal concentration of the isoenzyme BB of the glycogen phosphorylase b in human blood.
Clin Chim Acta 214 (1993; b) 109-111
71. Raitakari OT, Toikka J, Laine H, Viikari J, Knuuti J, Hartiala J
Reduced myocardial flow reserve does not impair exercise capacity in asymptomatic men.
Am J Cardiol 84 (1999) 1253-1255
72. Rosalki SB
An improved procedure for serum creatine phosphokinase determination.
J Lab Clin Med 69 (1967) 696-705
73. Sauer U, Gittenberger-de Groot AC, Peters DR, Bühlmeier K
Cineangiography of the coronary arteries in transposition of the great arteries.
Ped Cardiol 4 Suppl. 1 (1983) 25-42
74. Schelbert HR
Principles of positron emission tomography.
In: „Marcus cardiac imaging – a companion to Braunwald’s heart disease“, Skorton DJ, Schelbert HR, Wolf GL, Brundage BH, Braunwald E (Eds.), WB Saunders Company, Philadelphia, 1996, second edition, 1063-1092
75. Schmaltz AA, Singer H
Herz-Kreislauf-Erkrankungen.
In: „Pädiatrie“, Niessen KH (Hrsg.), Chapman&Hall, London-Glasgow-Weinheim-New York, 1996, 4. Auflage, 453-484
76. Schwaiger M, Hutchins GD, Kalff V, Rosenspire K, Haka MS, Mallette S, Deeb GM, Abrams GD, Wieland D
Evidence for regional catecholamine uptake and storage sites in the transplanted human heart by positron emission tomography.
J Clin Invest 87 (1991; a) 1681-1690
77. Schwaiger M, Muzik O
Assessment of myocardial perfusion by positron emission tomography.
Am J Cardiol 67 (1991; b) 35D-43D
78. Senning A
Surgical correction of transposition of the great vessels.
Surgery 45 (1959) 966-980

79. Serraf A, Lacour-Gayet F, Bruniaux J, Touchot A, Losay J, Comas J, Uva MS ,
Planché C
Anatomic correction of transposition of the great arteries in neonates.
J Am Coll Cardiol 22 (1993) 193-200
80. Serruys PW, Luijten HE, Beatt KJ, Geuskens R, De Feyter PJ, Van den Brand
M, Reiber JHC, Ten Katen HJ, Van Es GA, Hugenholtz PG
Incidence of reststenosis after successful coronary angioplasty: a time-
related phenomenon
a quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1,2,3, and
4 months.
Circulation 77 (1988) 361-371
81. Shafer RM, Puddu GC
Coronary arterial anatomy in complete transposition of the great vessels.
Am J Cardiol 17 (1966) 355-361
82. Stark J, Tynan MJ, Ashcraft KW, Aberdeen E, Waterston DJ
Obstruction of pulmonary veins and superior vena cava after the Mustard
operation for transposition of the great arteries.
Circulation 45 Suppl. I (1972) 116-120
83. Szasz G, Gruber W, Bernt E
Creatine kinase in serum: 1. Determination of optimum reaction conditions.
Clin Chem 22 (1976) 650-656
84. Taber RE, Morales AR, Fine G
Myocardial necrosis and the postoperative low-cardiac-output syndrome.
Ann Thorac Surg 4 (1967) 12-28
85. Tanel RE, Wernovsky G, Landzberg MJ, Perry SB, Burke RP
Coronary artery abnormalities detected at cardiac catheterization following
the arterial switch operation for transposition of the great arteries.
Am J Cardiol 76 (1995) 153-157
86. Tomanek RJ
Response of the coronary vasculature to myocardial hypertrophy.
J Am Coll Cardiol 15 (1990) 528-533
87. Tynan M, Aberdeen E, Stark J
Tricuspid incompetence after the Mustard operation for transposition of the
great arteries.
Circulation 45 Suppl. I (1972) 111-115

88. Venables AW, Edis B, Clarke CP
Vena caval obstruction complicating the Mustard operation for complete transposition of the great arteries.
Eur J Cardiol 1 (1974) 401-410
89. Vogel M, Smallhorn JF, Gilday D, Benson LN, Ash J, Williams WG, Freedom RM
Assessment of myocardial perfusion in patients after the arterial switch operation.
J Nucl Med 32 (1991) 237-241
90. Vogel M, Smallhorn JF, Trusler GA, Freedom RM
Echocardiographic analysis of regional left ventricular wall motion in children after arterial switch operation for complete transposition of the great arteries.
J Am Coll Cardiol 15 (1990) 1417-1423
91. Vouhé PR, Haydar A, Ouaknine R, Albanese SB, Mauriat P, Pouard P, Tamisier D, Leca F
Arterial switch operation: a new technique of coronary transfer.
Eur J Cardiothorac Surg 8 (1994) 74-78
92. Wells WJ, Blackstone E, Congenital Heart Surgeons Society
Intermediate outcome after Mustard and Senning procedures: a study by the congenital heart surgeons society.
Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu 3 (2000) 186-197
93. Weindling SN, Wernovsky G, Colan SD, Parker JA, Boutin C, Mone SM, Costello J, Castañeda AR, Treves ST
Myocardial perfusion, function and exercise tolerance after the arterial switch operation.
J Am Coll Cardiol 23 (1994) 424-433
94. Wernovsky G, Hougen TJ, Walsh EP, Sholler GF, Colan SD, Sanders SP, Parness IA, Keane JF, Mayer JE (jr.), Jonas RA, Castañeda AR, Lang P
Midterm results after the arterial switch operation for transposition of the great arteries with intact ventricular septum: clinical, hemodynamic, echocardiographic, and electrophysiologic data.
Circulation 77 (1988) 1333-1344
95. Wienhard K, Eriksson L, Grootenok S, Casey M, Pietrzyk U, Heiss WD
Performance evaluation of the positron scanner ECAT EXACT.
J Comput Assist Tomogr 16 (1992) 804-813

96. Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD
Effects of adenosine on human coronary arterial circulation.
Circulation 82 (1990) 1595-1606
97. Witt I, Trendelenburg C
Gemeinsame Studie zur Erstellung von Richtwerten für klinisch-chemische
Kenngrößen im Kindesalter.
J Clin Chem Clin Biochem 20 (1982) 235-242
98. Yacoub MH
Anatomical correction of transposition of the great arteries.
In: „Operative surgery“, Dudley H, Carter D (Gen. Eds.) Jamieson SW,
Shumway NE (Consult. Eds.), Butterworths, London, 1986, fourth edition,
328-340
99. Yacoub M, Bernhard A, Lange P, Radley-Smith R, Keck E, Stephan E, Heintzen
P
Clinical and hemodynamic results of the two-stage anatomic correction of
simple transposition of the great arteries.
Circulation 62 Suppl. I (1980) 190-196
100. Yacoub MH, Radley-Smith R
Anatomy of the coronary arteries in transposition of the great arteries and
methods for their transfer in anatomical correction.
Thorax 33 (1978) 418-424
101. Yates RWM, Marsden PK, Badawi RD, Cronin BF, Anderson DR, Tynan MJ,
Maisey MN, Baker EJ
Evaluation of myocardial perfusion using positron emission tomography in
infants following a neonatal arterial switch operation.
Pediatr Cardiol 21 (2000) 111-118

8.2 *Abbildungsverzeichnis*

1. In: „Atlas of the heart“
Hurst JW, Anderson RH, Becker AE, Wilcox BR (Eds.), McGraw-Hill, New York, 1988, 3.78
2. In: „Atlas of the heart“
Hurst JW, Anderson RH, Becker AE, Wilcox BR (Eds.), McGraw-Hill, New York, 1988, 3.79
3. In: „Atlas of the heart“
Hurst JW, Anderson RH, Becker AE, Wilcox BR (Eds.), McGraw-Hill, New York, 1988, 3.79
4. In: „Atlas of the heart“
Hurst JW, Anderson RH, Becker AE, Wilcox BR (Eds.), McGraw-Hill, New York, 1988, 3.84
5. Modifiziert nach: Sauer U, Gittenberger-de Groot AC, Peters DR, Bühlmeier K
Cineangiography of the coronary arteries in transposition of the great arteries. *Ped Cardiol* 4 Suppl. I (1983) 25-42

9 Lebenslauf

Name: Beckmann

Vorname: Mareike

Geburtsdatum: 30.12.1972

Geburtsort: Münster

Familienstand: ledig

Vater: Prof. Dr. rer. pol. Jochen Beckmann; Hochschullehrer

Mutter: Heidrun Beckmann, geb. Herling; Lehrerin

Schulbildung: 1979-1983: Heinrich-Schüren-Schule Osnabrück
1983-1985: Orientierungsstufe Innenstadt Osnabrück
1985-1992: Ratsgymnasium Osnabrück
1992: Erlangen der Allgemeinen Hochschulreife

Studium: 1992-1995: Medizinische Universität zu Lübeck
1995-1999: Ludwig-Maximilians-Universität München
1999-2000: Westfälische Wilhelms-Universität
Münster
Frühjahr 1995: Ärztliche Vorprüfung
Frühjahr 1996: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Herbst 1998: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Frühjahr 2000: Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Ärztliche Tätigkeit: 10/ 2000-03/ 2002: Ärztin im Praktikum in der
Augenabteilung der Paracelsus-Klinik
Osnabrück
04/ 2002-07/ 2003: Assistenzärztin in der Augenabteilung
der Paracelsus-Klinik Osnabrück
seit 08/ 2003: Assistenzärztin in der Klinik und Poliklinik
für Augenheilkunde des
Universitätsklinikums Münster

10 Danksagung

Meinen herzlichen Dank möchte ich Prof. Dr. J. Hess für die Vergabe des Dissertationsthemas und seine Betreuung aussprechen.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Michael Hauser und Dr. Andreas Kühn für ihre Betreuung und für ihre Unterstützung und Hilfestellung bei der Durchführung der Studie.

Gedankt sei auch Dr. Bengel und Dr. Braun für die Durchführung der nuklear- und labormedizinischen Untersuchungen.

Außerdem möchte ich dem Personal der Abteilung für Positronenemissionstomographie des Klinikums Rechts der Isar meinen Dank für die Durchführung der nuklearmedizinischen Untersuchungen aussprechen.

Ebenfalls danken möchte ich den Angestellten des Patientenaktenarchivs im Deutschen Herzzentrum München für ihre freundliche Unterstützung.