

**Das hypoplastische linke Herz: Gießen-Hybrid-Prozedur
Stage I mit Einsatz eines speziell entwickelten,
selbstexpandierenden Ductus-Stents**

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Tino Mienert

aus Berlin

Gießen 2019

Aus dem Zentrum für Kinderheilkunde und
Jugendmedizin

Abteilung Kinderkardiologie des Fachbereichs
Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Leiter: Prof. Dr. Christian Jux

1. Gutachter: PD Dr. Kerst
2. Gutachter: Prof. Dr. Akintürk

Tag der Disputation: 12.08.2020

1 Inhalt

2 EINLEITUNG 1

2.1 Ductus-arteriosus-abhängige Systemzirkulation . 1

2.1.1 Morphologische und physikalische Definitionen . 2

2.1.2 Pathogenese des hypoplastischen linken Herzens 5

2.1.3 Klinik und Diagnostik des „klassischen“
hypoplastischen Linksherzsyndroms (HLHS) 7

2.1.4 Therapie des hypoplastischen linken Herzens 11

2.1.5 Therapiewahl 28

2.2 Fragestellung 30

3 MATERIAL UND METHODEN 32

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien 32

3.2 Der Sinus-SuperFlex-DS (Ductus-Stent) 33

3.3 Datenakquisition 36

3.3.1 Vermessung des Ductus arteriosus‘ 38

3.3.2 Datenverarbeitung 39

4 ERGEBNISSE 41

4.1 Gießen-Hybrid-Prozedur 41

4.1.1	Patientenkollektiv	41
4.1.2	Stabilisierung und Planung des „Gießen-Hybrid“ 47	
4.1.3	Pulmonalarteriellles Banding.....	50
4.1.4	Implantation des Sinus-SuperFlex.....	53
4.1.5	Klinischer Verlauf bis zur Entlassung / Verlegung 73	
3.1.6	Spezielle Auswertung des Ductus-Stening	89
4.1.7	Entlassung/Verlegung nach erfolgter Gießen- Hybrid-Prozedur	96
4.2	Therapiefortsetzung nach Gießen-Hybrid- Prozedur („Stage I“)	99
4.2.1	Herzkatheteruntersuchungen	99
4.2.2	Gesamtbetrachtung der Re-Interventionen	106
4.2.3	Uni- und bi-ventrikuläre Behandlung.....	110
4.2.4	Aktueller Stand bei Abschluss der Datenerhebung 117	
5	DISKUSSION	120
5.1	Ductus-Stenting	122
5.2	Ergebnisanalyse im Kontext der aktuellen Studienlage	130
5.2.1	Die klassische Norwood Stage I.....	130
5.2.2	Die Gießen-Hybrid-Prozedur.....	132

5.3	Ableitbare Empfehlungen und Erkenntnisse ...	140
5.4	Limitationen der Untersuchung.....	148
5.5	Ausblick	150
6	ZUSAMMENFASSUNG	154
7	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	160
8	DARSTELLUNGS-, ABBILDUNGS-, TABELLENVERZEICHNIS	162
9	LITERATUR	166
10	PUBLIKATIONSVERZEICHNIS	192
11	EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	193
12	DANKSAGUNG	195

2 Einleitung

2.1 Ductus-arteriosus-abhängige Systemzirkulation

Die Gießen-Hybrid-Prozedur (GHP) ist eine alternative Therapieoption für Neugeborene mit einer Ductus-abhängigen Systemzirkulation. Der Name weist bereits auf die elementare Problematik hin, dass der rechte Ventrikel (RV) über den Ductus arteriosus (DA) den Systemkreislauf versorgt. Eine Obstruktion des Ductus arteriosus Botalli führt somit zur Beeinträchtigung der Körperperfusion, folgend zum kardiogenen Schock und möglicherweise zum Tod. Das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) ist die Extremvariante von Neonaten, die mit einer Ductus-abhängigen Systemzirkulation geboren werden. Unbehandelt versterben 90 – 95 % der betroffenen Neugeborenen aufgrund dieser kardio-vaskulären Fehlbildung innerhalb der ersten postnatalen Tage. [76]

2.1.1 Morphologische und physikalische Definitionen

Hypoplastisches Linksherzsyndrom

Das hypoplastische Linksherzsyndrom wurde erstmals 1851 von dem Pathologen Prof. Bardeleben in Gießen beschrieben. [10, 29] Als hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS) werden Herz- und Gefäßfehlbildungen der linken Herzseite zusammengefasst. Eine Hypoplasie des linken Ventrikels geht einher mit einer Stenose oder Atresie der Mitral- und/oder der Aortenklappe. Somit werden morphologisch vier verschiedene Typen eines HLHS‘ klassifiziert. Dem entsprechend besteht eine unterschiedlich ausgeprägte Hypoplasie der Aorta ascendens und des Aortenbogens. Ohne antegraden Aorten-Fluss erfolgt die Perfusion der oberen Körperhälfte, einschließlich Zerebral- und Koronargefäße, ausschließlich retrograd. Wenn die Mitralklappe durchgängig ist, zeigt sich hierbei meist eine Endokardfibroelastose (EFE) des linken Ventrikels

(LV). [10, 11, 29, 34, 76] Abbildung 1 zeigt schematisch das HLHS mit den resultierenden Blutflüssen (für die entsprechenden Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis).

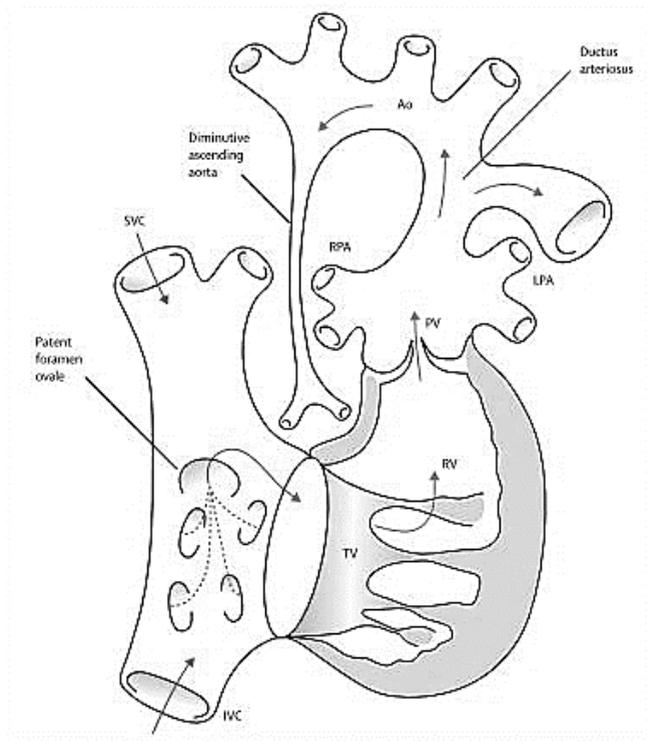


Abbildung 1: HLHS schematisch (zur Beschriftung siehe Abkürzungsverzeichnis) (aus:[11])

Hypoplastischer Linksherzkomplex

Unter dem Begriff des hypoplastischen Linksherz-Komplexes (HLHC) werden angeborene Herzfehler zusammengefasst, die postnatal wegen linksseitiger Strukturanomalien einen offenen Ductus arteriosus (DA) zur Mitversorgung der systemischen Zirkulation bedürfen. Die Fehlbildungen variieren zwischen einem „Borderline“ LV mit und ohne EFE und Formen eines „Double outlet right ventricle“ (DORV) mit kleinem linken Ventrikel, unbalanciertem atrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD) mit kleinem Systemventrikel, einer kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien (ccTGA) mit Ventrikelseptumdefekt (VSD) und kleinem subaortalen rechten Ventrikel, sowie Hypoplasien mit unterschiedlichen Obstruktionen des Aortenklappenannulus, der ascendierenden Aorta, des Aortenbogens mit oder ohne Atresie oder gar unterbrochenem Aortenbogen. Eine Hypoplasie im Kontext eines Shone-Komplexes mit Mitralklappenhypoplasie (Stenose),

Subaortenstenose und Koarktation fasst typischerweise mehrere linksseitige Fehlbildungen in einem Syndrom zusammen. [24, 34, 57]

2.1.2 Pathogenese des hypoplastischen linken Herzens

Die Pathogenese einer Hypoplasie der linksseitigen Herzstrukturen ist bis heute nicht endgültig geklärt. [16] Genetische und flussbedingte Ursachen sind beschrieben, die für eine nicht ausreichende Entwicklung des linksseitigen, meist morphologisch LV, verantwortlich gemacht werden können. Dabei können Stenosen oder Atresien der Mitral- bzw. der Aortenklappe die Ursache sein. So kann auch der linksventrikuläre Ausflusstrakt als solches den Blutfluss minimieren und damit einer weiteren Entwicklung des LV entgegenwirken (Prinzip: Herz-Wachstum/-Entwicklung durch Blutfluss). [11, 34, 75, 76] Bei einer kritischen Aortenklappenstenose des Fetus besteht daher auch ein Therapieansatz darin, mittels einer intra-

uterinen Ballonvalvuloplastie (BVP) der Aortenklappe, der Entwicklung eines HLHS entgegenzusteuern. [81]

Aus genetischer Sicht sind einige Kandidaten-Gene beschrieben, ohne jedoch eine spezifische Zuordnung zuweisen zu können. Lediglich einzelne Assoziationen sind nachweisbar. Andererseits haben Neugeborene mit einem HLHS bei Vorliegen eines zusätzlichen chromosomalen Defekts, beispielsweise einem Turner-Syndrom, eine deutlich schlechtere Prognose. [11, 17, 37, 50, 63] Auch die intrauterine Letalität erhöht sich bei Vorliegen eines zusätzlichen chromosomalen Defekts. [3]

Aufgrund der Ductus-abhängigen, retrograden Perfusion, nicht nur der Koronararterien, sondern auch der Zerebralgefäße, besteht eine erhöhte intra- und extrauterine Vulnerabilität der neurologischen und neuropsychologischen Entwicklung, was sich auch an der Neuroanatomie manifestiert. Weitere Einflussgrößen auf die neurologische Entwicklung

können, neben den Patienten- auch verlaufsspezifische Faktoren sein. Beispiele hierfür sind der frühe Einsatz einer Herzlungenmaschine (HLM), hierbei besonders der Einsatz eines hypothermen Herz-Kreislaufstillstands oder eine unbedachte präoperative Intubation und Beatmung. Dies kann die fragile Balance der postnatal notwendigen parallelen Zirkulation von Lungen- und Körperkreislauf sehr rasch beeinträchtigen. Die Zeit auf einer neonatologischen Intensivstation und der Krankenhausaufenthalt insgesamt stellt einen unabhängigen Risikofaktor dar. [28, 35, 40, 41, 45, 69, 79]

2.1.3 Klinik und Diagnostik des „klassischen“ hypoplastischen Linksherzsyndroms (HLHS)

Im letzten Jahrzehnt des letzten Jahrhunderts, aber auch noch in den ersten Jahren im neuen Jahrtausend, fiel ein neugeborenes Kind mit HLHS meist erst nach ein bis zwei Tagen nach der Geburt

auf. Grund hierfür war der beginnende Ductus-arteriosus-Verschluss, der zum akuten Verfall des Neugeborenen, manchmal sogar beim Stillen an der Mutterbrust, führte. [34, 71, 76] Das frühzeitige Symptom einer Tachypnoe des Neugeborenen wurde entweder übersehen oder einer Neugeborenen-Infektion zugeordnet und vermeintlich mit einer antibiotischen Therapie behandelt [34]. Die meisten Kinder wurden zu dieser Zeit im kardiogenen Schock mit einer schweren metabolischen Azidose präfinal eingeliefert. [75] Die üblichen „Reflexbehandlungsversuche“ mit Sauerstoffapplikation oder gar Intubationsbeatmung und Katecholamin-Infusion schlugen fehl, da sie entweder den Ductus-Verschluss begünstigten (Sauerstoff) oder durch eine systemische Vasokonstriktion die Imbalance von pulmonaler zu systemischer Perfusion zu Ungunsten des Körperkreislaufs verstärkten. In die Differentialdiagnostik des tachypnoeischen Neugeborenen ist daher der Ausschluss eines

Herzfehlers mit Ductus-abhängigem Blutfluss einzuschließen. Die unmittelbare Echokardiografie lässt die Verdachtsdiagnose sofort bestätigen oder ausschließen. Hierbei fällt ein hypoplastischer linker Ventrikel ohne Herzspitzenbildung, der klappenbedingte, linksventrikuläre Ein- und Ausflusstrakt-Verschluss (Mitral- und Aortenklappen-Stenose oder -Atresie), eine schmale Aorta ascendens, ein persistierender Ductus arteriosus (PDA) (besonders mit Farbdoppler sichtbar) und eine retrograde Perfusion des Aortenbogens (AoBo), der ascendierenden Aorta, der Kopf-Hals-Gefäße und der Koronararterien auf. [75] Wenn der Untersucher über die notwendige Erfahrung verfügt und die Schallbedingungen hinreichend gut sind, ist die Diagnose hierdurch sicher zu stellen. [34]

Mittlerweile werden auch in Deutschland die meisten Fehlbildungen mit Ductus-abhängigem Kreislauf bereits pränatal diagnostiziert, weiterhin werden aber nicht alle Feten entsprechend

diagnostiziert. [17, 48] Wird die (Verdachts-) Diagnose gestellt, kann zusammen mit einer fachkundigen Beratung der Eltern eine entsprechende postnatale Therapie vorbereitet werden. Diese Vorbereitung besteht dann meist ausschließlich aus einer niedrig dosierten, prophylaktischen Prostaglandin-E₁-Infusion (PGE₁) von etwa 2 – 10 η g/kg/min und kann nahezu nebenwirkungsfrei den Neugeborenen angeboten werden. [71] Zu einer eventuellen Notfallsituation käme es, wenn sich intrauterin ein hoch restriktives oder gar geschlossenes Vorhofseptum diagnostizieren ließe oder eine hochgradige Pulmonalvenenabflussstörung infolge einer weiteren Fehlbildung vorläge. Zur Primärdiagnose ist unter entsprechend guten Schallbedingungen die Echokardiografie ab der 18. – 22. Schwangerschaftswoche (SSW) ausreichend, welche allerdings nochmals unmittelbar vor der Geburt, nicht zuletzt wegen des Zustandes des Vorhofseptums, überprüft werden sollte. [16] Auch andere morphologische Risikofaktoren, wie das

Vorliegen einer hochgradigen Beeinträchtigung durch eine retrograde Aortenbogen-Obstruktion, könnten hiermit festgestellt werden. [20]

2.1.4 Therapie des hypoplastischen linken Herzens

Unabhängig von den nachfolgend erläuterten Behandlungsmaßnahmen, steht es den Eltern frei, sich prä- oder postnatal gegen eine chirurgische Behandlung zu entscheiden. Die damit verbundene „Compassionate Care“ beinhaltet eine gemeinsame Begleitung des Kindes auf seinem natürlichen Lebensweg, was unter anderem, falls notwendig, aus einer adäquaten Analgosedierung besteht. In mündlicher Besprechung entscheiden sich die betreffenden Eltern in Gießen nach umfangreicher Information und Beratung über den Schweregrad des Herzfehlers und deren Langzeitkonsequenzen heutzutage in 10 – 15 % der Fälle gegen eine chirurgische Vorgehensweise. Eine psychosoziale Betreuung ist hierbei für die entsprechenden

Familienmitglieder sehr empfehlenswert und wird entsprechend von ärztlicher und psychosozialer Seite angeboten. [34, 44, 53, 71, 80]

Postnatale Kreislaufstabilisierung

Entsprechend den obigen Ausführungen hat eine unmittelbare Therapie mit Prostaglandin E₁ (PGE₁) zur initialen Stabilisierung des Kreislaufs einen entscheidenden Stellenwert, da es physiologischer Weise in utero einem Ductus-Verschluss entgegenwirkt. Unmittelbar postnatal wird in Gießen bei einem noch offenen PDA eine sogenannte „prophylaktische Startdosis“ von 2 – 10 $\eta\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ empfohlen und nicht eine höhere Dosierung von 10 – 20 $\eta\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. [34, 71] Bei inadäquat hohen PGE₁-Dosierungen kann es zu Prostaglandin-spezifischen Nebenwirkungen, Apnoe oder Apnoeigung, taktiler Überempfindlichkeit, Körpertemperaturerhöhungen oder einer unerwünschten Prostaglandin-bedingten pulmonalen Vasodilatation kommen, was

möglicherweise einen fatalen Links-Rechts-Shunt über den PDA provoziert. Mit einer pulmonalen Überflutung, infolge höherer Dosierungen, steigt das Risiko eines sog. „low cardiac output“ der Körperperfusion; zusätzlich steigt das Risiko einer beatmungspflichtigen Apnoe, was den „circulus vitiosus“ einer Übertherapie mit verhängnisvollen Folgen für das Neugeborene in Gang setzt. [34] Es sei betont, dass eine präoperative/präinterventionelle Beatmung das Sterblichkeitsrisiko des Kindes signifikant erhöht und/oder das neurologische „Outcome“ verschlechtert. [34, 39, 45, 71, 77, 79] Eine Kreislaufbalance unter Spontanatmung oder Beatmung eines Kindes mit parallel geschalteter Kreislauffunktion liegt dann vor, wenn die arterielle Sauerstoffsättigung zwischen 75 und 85 % bei einer venösen Sauerstoffsättigung von etwa 50 – 60 % liegt. Dies korreliert meist mit einem CO₂-Partialdruck von 40 – 45 mmHg. [34] Eine durch Baba und Kollegen propagierte präoperative, künstliche Beatmung bei HLHS mit zusätzlichem

Vorhandensein einer Trikuspidalklappen-Insuffizienz (TI), scheint der Gießen-Strategie mit der unten aufgeführten Hybrid-Behandlung, vor allem mit der Maßnahme eines unmittelbar durchzuführenden bilateralen Pulmonalarterien-Banding (bPAB), unterlegen. [4, 71] Dies gilt im Weiteren für alle konservativen/medikamentösen Maßnahmen im Vergleich zu einem unmittelbaren interventionellen oder chirurgischen Vorgehen als Teil einer „Rescue-Hybrid-Therapie“. [71]

Ein instabiler oder derangierter Säure-Basenhaushalt mit konsekutiver Laktat-Azidose ist die Folge einer systemischen Minderperfusion. [34] Dies kann auf einem partiellen Ductus-Verschluss, einer Kreislauf-Imbalance mit niedrigem pulmonalem Gefäßwiderstand oder aber auch einer schwerwiegenden pulmonalen Abflussstörung beruhen. Die Senkung des systemischen Gefäßwiderstands ohne Gefährdung des koronaren Perfusionsdruckes ist eine wesentliche Maßnahme, die nach Ausschluss von anatomischen Ursachen

mit NO-Donatoren oder α -Rezeptorblockern bzw. α_2 -Rezeptor-Agonisten (Clonidin) durchgeführt werden kann. Nach einer kardialen Dekompensation ist der Einsatz von Phosphodiesterase-3-Hemmer (Milrinon) heutzutage bis zur interventionell-chirurgischen hybriden Stage I zu bevorzugen. [34] Eine stundenlange Katecholamin-Therapie muss vermieden und mit protektiven Maßnahmen begleitet oder gar abgelöst werden. Diese kann neben dem Hybrid-Eingriff auch in einer Frequenzsenkung durch gleichzeitige Applikation von β_1 -Blockern und Clonidin als Infusion bestehen. Zur Erzielung eines adäquaten Sauerstofftransports gehört auch ein Hämoglobinwert von etwa 14 g/dl. [34, 72]

Herztransplantation

Leonard Bailey führte 1985 die erste orthotope Herztransplantation (HTX) zur Behandlung eines HLHS durch. [7] Basierend auf diesen ersten

Erfahrungen aus Loma Linda, bekam 1988 in Gießen erstmals in Deutschland ein Neugeborenes mit HLHS und Endokardfibroelastose (EFE) ein Herz transplantiert. [56]

Lässt man die Spendernotwendigkeit unberücksichtigt, war zu Beginn der Therapieära des HLHS, die HTX die effizientere Therapievariante. Mit zunehmender Erfahrung der Organ-erhaltenen Behandlungsformen, entwickelte sich die HTX jedoch zur Alternative für den Fall, dass die Eltern eine Organ-ersetzende Behandlung wünschen und eine Organerhaltung infolge gravierender morphologischer oder funktioneller Ursachen nicht möglich erscheint. [8, 15, 34, 43]

Stage I der Organ-erhaltenen Therapie des HLHS

Das HLHS bedarf einer operativen drei Stufen-Operation mit einem „Stage I“ in der Neonatalzeit, dem 2. Operationsschritt im Alter zwischen 4 und 6 Lebensmonaten (Stage II) und der abschließenden,

kreislauftrennenden dritten Stufe (Stage III) im Sinne einer totalen cavo-pulmonalen Konnektion (TCPC), die auch als Fontan-Zirkulation bezeichnet wird. [11, 34]

Die Stage-I-Operation wird entweder mittels einer umfänglichen offenen Herz-Operation im Sinne der „klassischen“ Norwood Stage I oder der Sano-Modifikation durchgeführt. Ein Hybrid-Eingriff ohne Einsatz der Herz-Lungenmaschine stellt eine weitere Alternative hierzu dar. [11, 23, 58]

Norwood-Operation

Die Norwood-Operation wird als elektiver „Stage-I“-Eingriff gegen Ende der ersten Lebenswoche durchgeführt. Voraussetzungen für den operativen Erfolg sind die Stabilität der Herz-Kreislauf- und aller Organfunktionen. [34] Die offene Herz-Operation erfolgt unter Einsatz einer Herzlungenmaschine (HLM) und in einigen Zentren in tiefer Hypothermie mit Kreislaufstillstand, meistens jedoch heute mit

partieller Kreislaufperfusion. [16, 25, 38, 42, 68, 71, 79, 82]

Bei der Norwood-Operation bleibt der rechte Ventrikel (RV) als Systemventrikel erhalten, der Pulmonalarterienstamm wird, wie auch der Ductus arteriosus, von den Pulmonalarterien getrennt, der Truncus pulmonalis einschließlich Pulmonalklappe (PV) mit der hypoplastischen Aorta ascendens und dem Aortenbogen unter Zuhilfenahme eines Patches oder Homograft-Bogenerweiterung konnektiert und somit zur neuen funktionellen Aorta und Aortenklappe umfunktioniert. Der RV als „single ventricle“ fungiert dann als Systemventrikel. Die Lungenperfusion wird durch einen sogenannten (modifizierten) Blalock-Taussig-Shunt (Shunt zwischen System- und Lungenkreislauf, meist Truncus brachiocephalicus/Arteria subclavia und Arteria pulmonalis dexter) oder durch einen Sano-Shunt (Shunt zwischen rechtsventrikulärem Ausflusstrakt und Lungenarterie) gewährleistet. [11, 18, 22, 25,

34, 65, 67, 68, 76] Die Abbildung 2 zeigt die beiden Shunt-Formen nach erfolgter Rekonstruktion des Aortenbogens und stellt die resultierenden Blutflüsse dar (Sano-Shunt hier „RV to PA shunt“).

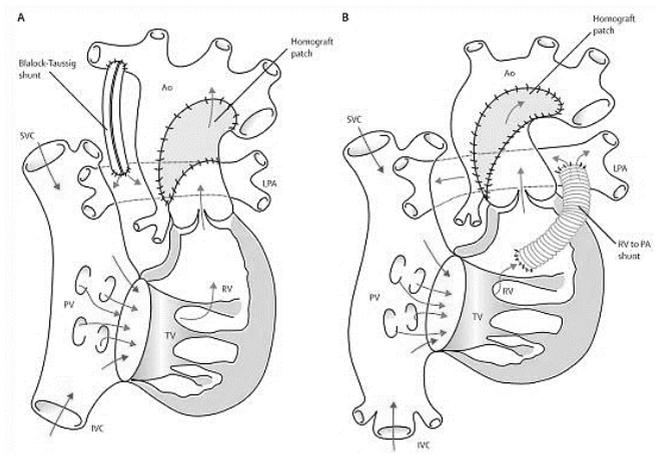


Abbildung 2: Norwood Stage I schematisch mit (A) Blalock-Taussig-Shunt und (B) Sano-Shunt (zur Beschriftung siehe Abkürzungsverzeichnis) (aus:[11])

Gießen-Hybrid-Prozedur

Die oben genannte erste Norwood-Operation kann auch durch die sogenannte Gießen-Hybrid-Prozedur (GHP) ersetzt werden. [30] Gießen, da sie in wesentlichen Teilen im Kinderherzzentrum Gießen unter der Leitung von Prof. Dr. Schranz und Prof. Dr. Akintürk entwickelt wurde und Hybrid, weil hierbei ein Teil der Erstmaßnahme als chirurgischer Eingriff zur Anlage eines bilateralen Pulmonalarterien-Banding (bPAB) mit offenem Thorax, aber ohne Einsatz einer HLM, mit einem, meist anschließendem, Herzkatheter-Eingriff (HK) zur Implantation eines Stents in den Ductus arteriosus und einer gegebenenfalls stattfindenden Manipulation am Vorhofseptum kombiniert wird.

Das Ziel der Anlage eines bPAB besteht darin, das Lungengefäßbett vor hohen Blutdrücken zu schützen, den pulmonalen Blut-Zufluss mit dem Risiko einer pulmonalen Überflutung zu drosseln, so dass im Idealfall das Herzzeitvolumen, welches durch die Lunge (Q_p) fließt, dem der

Systemperfusion (Qs) entspricht. Besteht postnatal keine Notfallmaßnahme aufgrund einer Prostaglandin-refraktären Ductus-Obstruktion oder einer zu restriktiven Vorhofkommunikation, wird in einem zweiten Schritt ein perkutaner HK-Eingriff zur Stent-Implantation in den Ductus (DA) vorgenommen, damit das Kind nicht Prostaglandin-abhängig bleibt und unter engmaschigen, ambulanten Kontrollen nach Hause entlassen werden kann. Bei Bedarf werden während des HK weitere Interventionen als prophylaktische oder therapeutische Maßnahme notwendig. So empfiehlt es sich beispielsweise bei einem restriktiven, persistierenden Foramen ovale (PFO) dieses zu erweitern (mittels Ballonatrioseptostomie/Rashkind-Manöver) oder gar mit einer weiteren Stent-Implantation in das Vorhofseptum zu versorgen. [2, 27, 34] Die Reihenfolge der chirurgischen oder interventionellen Behandlung kann somit je nach Bedarf und Situation des Patienten variiert werden. [1, 70]

Die GHP kann somit als Notfallmaßnahme oder als elektiver Eingriff dienen, der seine Fortsetzung in der univentrikulären Behandlungsstrategie entsprechend und als Alternative zum Norwood-Verfahren findet. Aber auch eine Chance zu einer späteren bi-ventrikulären Korrektur (BVK) ist hiermit gegeben. Die GHP hat sich auch als Basismaßnahme zu einer Herztransplantation (HTX) bewährt, falls eine Organ-erhaltende Therapie sich ausschließt. [9, 34, 51, 73, 85, 87]

Abbildung 3 zeigt das Herz schematisch nach der GHP. Hier sind die beiden Hauptbestandteile „Stent in ductus arteriosus“ und bPAB („Bilateral pulmonary artery bands“) dargestellt.

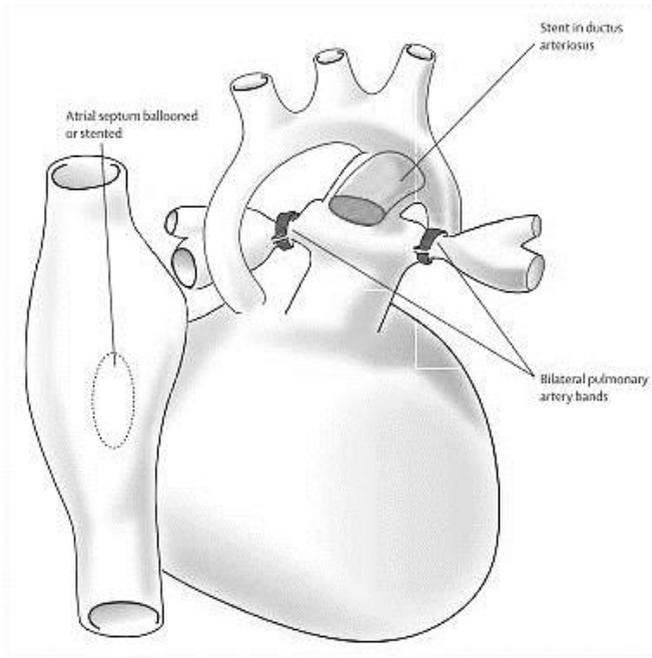


Abbildung 3: Gießen-Hybrid-Prozedur schematisch (aus:[11])

Therapiefortsetzung

Stage II und totale cavo-pulmonale Anastomose

Im Rahmen des zweiten Schritts des Norwood-Verfahrens, der nach vier bis sechs Lebensmonaten stattfindet, wird eine obere cavo-pulmonale Anastomose oder eine Hemi-Fontan-Operation durchgeführt. Hierzu wird die obere Hohlvene

(SVC) an die Pulmonalarterien (RPA/LPA) konnektiert. Damit wird das systemvenöse Blut der oberen Körperhälfte in die Lungenstrombahn geleitet und der RV volumenentlastet, da der zuvor gesetzte Blalock-Taussig oder Sano-Shunt entfernt wird. Eine signifikante TI muss bei einigen Kindern im Sinne einer Rekonstruktion mitbehandelt werden. [19, 34, 36, 76]

Der entscheidende Unterschied zwischen der GHP und dem Norwood-Verfahren liegt darin begründet, dass zwar durch den postnatalen Hybrid-Eingriff eine HLM-Operation eingespart wird, womit eine große Operation in der vulnerablen, zerebralen Entwicklungsphase des Neugeborenen vermieden wird, dafür aber der zweite Schritt (Stage II) umso umfangreicher ist, da die sog. Glenn-Anastomose mit der Rekonstruktion des Aortenbogens kombiniert werden muss. Diese Operationstechnik wurde von Prof. Dr. Akintuerk 1998 in Gießen weltweit erstmalig durchgeführt und 2002 publiziert. [1]

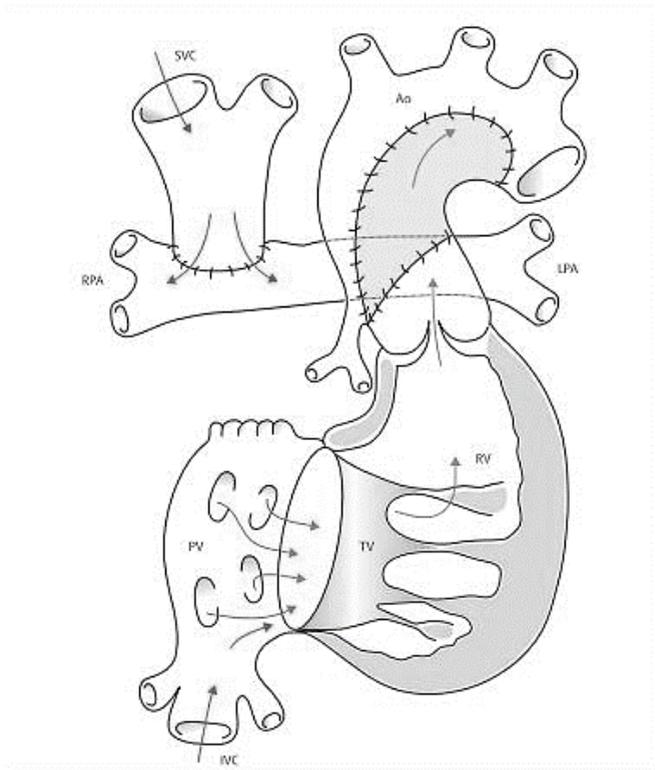


Abbildung 4: Stage II schematisch (zur Beschriftung siehe Abkürzungsverzeichnis) (aus:[11])

Abbildung 4 zeigt den Zustand nach Abschluss der Stage II mit den resultierenden Blutflüssen (zur Beschriftung siehe Abkürzungsverzeichnis).

Die abschließende, vollständige Kreislauftrennung erfolgt in einem dritten Operations-Schritt, meist

im zweiten bis dritten Lebensjahr. Zur endgültigen Etablierung einer totalen cavo-pulmonale Anastomose (TCPC), entsprechend dem Fontan-Prinzip, wird zusätzlich zur schon zuvor konnektierten oberen Hohlvene (SVC) die untere Hohlvene (IVC) mittels eines intra- oder extrakardialen Tunnels mit der Pulmonalarterie verbunden. Eine Fenestration des Tunnels zum Vorhof ist eine fakultative Maßnahme, die aber bei der TCPC von HLHS-Patienten aufgrund des Einsatzes des rechten Ventrikels als Systemventrikel meistens durchgeführt wird. [34, 71, 76] Abbildung 5 zeigt diese Fontan-Zirkulation mit extra-kardialen Tunnel („external conduit“) mit Fenestration und den resultierenden Blutflüssen.

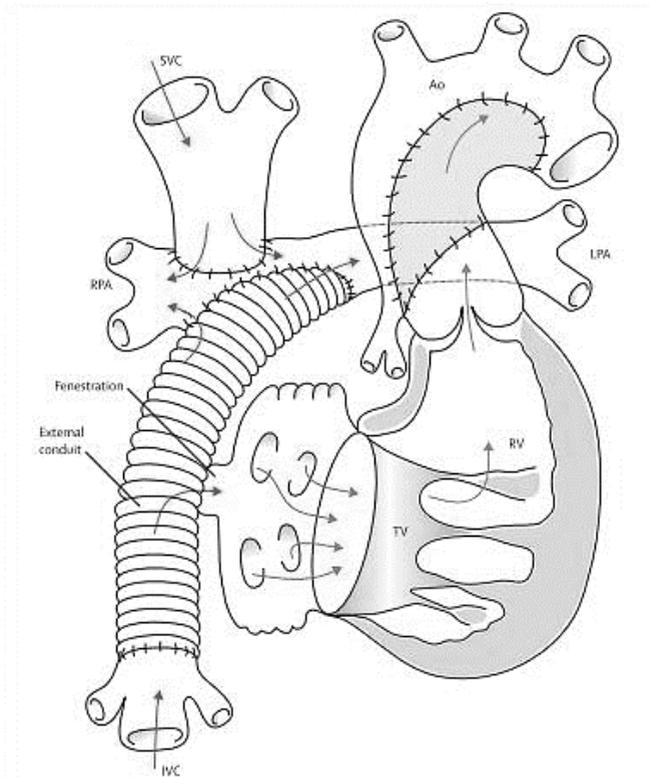


Abbildung 5: TCPC schematisch (zur Beschriftung siehe Abkürzungsverzeichnis) (aus: [11])

Biventrikuläre Korrektur

Kinder, die mit einer Chance zu einer späteren biventrikulären Korrektur (BVK), trotz unmittelbarer, postnataler „Borderline-Strukturen“

der linken Herzhälfte geboren wurden, profitieren besonders von der GHP, da das kardiovaskuläre Wachstum sich postnatal fortsetzt oder fortsetzen kann, falls man entsprechende Möglichkeiten schafft. Der Unterschied zur univentrikulären Zirkulation ist dabei die serielle Schaltung mit Vorhandensein und Funktionsfähigkeit zweier Ventrikel. Lässt sich eine BVK nach der GHP durchführen, ist mit wenigen Ausnahmen ein gutes Langzeitüberleben mit einer Gesamtsterblichkeit von unter 10 % gegeben. [9, 71, 74, 83, 85, 87]

2.1.5 Therapiewahl

Nach prä- oder postnataler Diagnosestellung eines HLHS wird oftmals Instituts-abhängig entweder eine Norwood Stage I oder die GHP Stage I den Eltern der Kinder angeboten. Die „Compassionate Care“ wird aber bei der Entscheidungsfindung, zumindest in Gießen, eingeschlossen. Auch die HTX wird als Reserve und nicht mehr als Primärmaßnahme eingesetzt, da einerseits die

Ergebnisse der Organ-erhaltenen Behandlung besser wurden und andererseits ein Mangel an Kinder-Spender-Herzen besteht. [71]

Studien bezüglich der Therapiewahl unterscheiden sich oft hinsichtlich ihrer Methodik und des Kollektivs, wodurch sie selten vergleichbar sind. [14, 16, 38, 43, 45, 53, 64, 66, 84] Sollte sich für ein Vorgehen mittels Norwood entschieden werden, stellt sich weiterhin die Frage, welcher Shunt gewählt werden sollte. Auch hier ist die Studienlage nicht komplett eindeutig, welcher Shunt-Typ besser sei, man tendiert aber zum RV-PA-Shunt (Sano-Shunt). [13, 31, 52, 59, 65, 84]

2.2 Fragestellung

Ziel der Arbeit ist es, den Einfluss eines eigens für die Hybrid-Prozedur entwickelten, selbst-expandierenden Sinus-SuperFlex-DS (Ductus-Stent) auf die Gießen-Hybrid-Prozedur (Stage I) bei Neugeborenen mit HLH-S und HLH-C zu analysieren.

Auf Basis der Hybrid-Erfahrungen am Kinderherzzentrum Gießen wurde der Sinus-SuperFlex-DS (SSF) 2012 als erster Stent zum Ductus-Stenting bei Neugeborenen mit einer CE-Kennzeichnung zugelassen. Daher liegt der Schwerpunkt der Arbeit auf den technischen und gesamt-klinischen Erfahrungen einschließlich des klinischen Ergebnisses der Patienten, die am Kinderherzzentrum Gießen seit der Einführung des SSF gewonnen wurden. Folgende Fragen sollen dabei beantwortet werden:

- a) Welches Patientenkollektiv kann mit welchen Vor- und Nachteilen mit dem SSF behandelt werden?

- b) Was sind die technischen Vor- und Nachteile und die Risiken im Umgang mit dem SSF?
- c) Gibt es einen erfassbaren Nutzen des SSF bezogen auf das „Stenting“ des Ductus arteriosus und des Vorhofseptums auch im Vergleich zu ballon-expandierenden Stents?
- d) Welchen klinischen Verlauf nahmen die behandelten Kinder bis zur Entlassung oder Verlegung und im „Inter-Stage-I“ bis zum 2. Schritt der Gießen-Hybrid-Prozedur?
- e) Welche additiven Maßnahmen einschließlich Medikation wurden ergriffen und mit welchen Ergebnissen?

3 Material und Methoden

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In der retrospektiven und partiell prospektiven Untersuchung wurden alle Patienten des Kinderherzzentrums Gießen eingeschlossen, die mit einer Gießen-Hybrid-Prozedur (GHP) therapiert wurden und beim Ductus-Stenting einen Sinus-SuperFlex-DS (SSF) erhielten. Der erste Herzkatheter (HK) mit einem SSF wurde im Rahmen einer GHP am 20.12.2010 als Heilversuch durchgeführt. Die weiteren, insgesamt sechs ersten HK, wurden mit dem gleichen Vorläufermodell durchgeführt (weitere Ausführungen siehe Kap. 3.2). Am 31.12.2015 wurde die Datenerfassung beendet, insgesamt wurden 51 Patienten in die, zum Teil prospektive, überwiegend jedoch retrospektive, Studie eingeschlossen.

Ausgeschlossen wurden dementsprechend alle Patienten, bei denen in diesem Zeitraum der Ductus nicht mit einem SSF „gestentet“ wurde oder die

nicht im Sinne einer Gießen-Hybrid-Prozedur behandelt wurden.

Die Datenanalyse erfolgte aus Berichten, Befunden und Aufzeichnungen, die im Kinderherzzentrum Gießen gewonnen wurden. Externe Daten wurde in die Analyse nur dann eingeschlossen, wenn diese vergleichbar gewonnen und dokumentiert, sprich paraphrasiert, wurden.

3.2 Der Sinus-SuperFlex-DS (Ductus-Stent)

Die ersten sechs Patienten wurden im Rahmen eines Heilversuchs mit dem Vorläufermodell des Sinus-SuperFlex-DS, dem Sinus-SuperFlex Visual behandelt. Dieser stand von 2004 bis 2012 parallel zum Sinus-Repo (OptiMed, Ettlingen) zur Verfügung. Basierend auf dem SSF-Visual wurde schließlich im Juni 2012 der SSF-DS entwickelt, der seit August 2012 mit CE-Zulassung zur Stent-Implantation in den PDA bei Neugeborenen

erhältlich ist. Seit Mai 2014 ist dieser Stent mit verbesserten Röntgenmarkern an beiden Stent-Enden und mit zusätzlichen Größen verfügbar. [55, 60, 61]

Laut Hersteller biete der Stent aus Nitinol (Legierung aus Nickel & Titan) den Vorteil größerer Stents mit mehr Radialkraft und einem Einführungssystem von nur 4 French. Des Weiteren sei die Korrosion geringer und die Radialkraftentfaltung thermisch getriggert. [78] Die Oberfläche ist aus Gründen der reduzierten Thrombogenität mit einer Elektropolitur behandelt. [61] Der SSF weist ein „open-cell Design“ auf, so dass er das optimale Verhältnis von Flexibilität und Radialkraft zeige. [61] Basierend auf den Erfahrungen am Kinderherzzentrum Gießen beschreibt der Hersteller drei Wege zur Stentimplantation in den Ductus arteriosus: „transvenös über die Vena femoralis, transarteriell über die Arteria femoralis [oder] transpulmonal während des chirurgischen Hybrid-Verfahrens,

nach Anlage der bilateralen pulmonalarteriellen Bandings.“ [62] Aktuell sind folgende Größen des Stents im Einsatz:

Durchmesser in mm	Länge in mm
4	15
	18
	20
	22
	24
5	15
	20
	24
6	15
	20
	24
7	12
	15
	18
	20
	22
	24
8	12
	15
	18
	20
	22
	24
9	15
	20

	22
	24

*Tabelle 1: aktuell verfügbare Größen des SSF (alle auf 4F / 85 cm)
[62]*

Es ist darauf hinzuweisen, dass der SSF mit 4 mm Durchmesser für die Indikation des „Stentings“ eines Ductus arteriosus mit Ductus-abhängigem Pulmonalfluss konzipiert ist. [71]

3.3 Datenakquisition

Anhand der im Herzkatheter-Labor des Kinderherz-Zentrums Gießen vorgenommenen Dokumentationen wurden die Patienten ausgewählt, die einen SSF-DS in den PDA implantiert bekamen. Erhielten diese Patienten auch ein chirurgisches bipulmonalararterielles Banding (bPAB), wurden sie in die Studie eingeschlossen, da die Kriterien GHP erfüllt waren. Mittels der Entlassungsbriefe, Befunde, Berichte und anderen klinikinternen Dokumentationen wurden die Daten zum klinischen Verlauf herausgearbeitet. Verlaufsdaten der Intensivstation

wurden mittels KisData 7.8.2.2252 gewonnen. Bis auf die HK-bezogenen Daten, wurden alle anderen Daten mit KAOS 5.7.9.2 erfasst. Für die Bestimmungen der Herzfrequenzen zu bestimmten Zeitpunkten wurde jeweils die Ruheherzfrequenz (RHF) in der entsprechenden Ruhephase analysiert. Bei Aufenthalt auf Intensivstation zu diesem Zeitpunkt, wurde dies anhand der Verlaufskurve mittels Ausgleichsgerade (graphisch) bestimmt, bei Aufenthalt auf Normalstation wurde die Frequenz über den Mittelwert bestimmt.

Zur nachträglichen Risikoabschätzung wurde der sogenannte „Aristotle Score“ der Patienten berechnet. Dieser wurde 2004 publiziert und soll die potentielle Mortalität, Morbidität und die erwarteten technischen Schwierigkeiten von Neugeborenen mit HLHS objektivieren, die einer Norwood-Operation zugefügt werden sollen. Der somit errechnete Wert soll durch Anstieg der genannten Risikofaktoren, ebenfalls in entsprechender Relation unabhängig vom

durchführenden Zentrum ansteigen. Ursprünglich ist dieser Score nicht für die Gießen-Hybrid-Prozedur vorgesehen, wurde für die vorliegende Studie aber trotzdem berechnet, um einen Vergleich zur ursprünglichen Norwood-Operation beziehungsweise zur Darstellung der Entwicklung der Sicherheit zu ermöglichen. [46, 47, 70]

3.3.1 Vermessung des Ductus arteriosus‘

Die Daten zum DA und dem HK wurden direkt aus den Durchleuchtungssequenzen akquiriert. Nach einer Einweisung und einer Einarbeitung durch PD Dr. Kerst (damaliger Oberarzt der Kinderkardiologie und u.a. Leiter des Herzkatheterlabors) in die Auswertung der Sequenzen mit Osirix 5.8.2, wurden die Ductus vermessen. Hierzu wurden die Ductus/Stents/Kontrastmittelflussprofile zu den relevanten Zeitpunkten vermessen. Die Kalibrierung erfolgte anhand der Führungsdrähte.

3.3.2 Datenverarbeitung

Als Software zur Dokumentation, Auswertung und Verarbeitung der Daten und der anderen Studien wurde Excel bzw. Word 365, Adobe Acrobat Reader DC ab Version 2015.009.20079 und Citavi ab Version 5.2.0.8 verwendet. Die Daten wurden in erster Linie deskriptiv untersucht. Hierfür wurden die relevanten Daten im Verlauf des Klinikaufenthalts erfasst. Sie beinhalten neben den Kreislaufparametern und der Medikationen auch die Therapie-Eckdaten mit Besonderheiten und Komplikationen und, sofern vorhanden, die weitere Entwicklung der Therapie (Fortsetzung mittels Stage II, biventrikulärer Korrektur).

In den hier dargestellten Tabellen wurden die Patienten anonymisiert und einer Patienten-Nummer zugeordnet. Diese Nummern wurden in den entsprechenden Tabellen einheitlich verwendet, so dass sich in jeder Tabelle hinter der gleichen Nummer der identische Patient verbirgt.

Eine Darstellung des Gesamtverlaufs ist somit trotz Anonymisierung gewährleistet.

Negative Vorzeichen sind auf die Berechnung der Differenzen zurückzuführen. So ist ein negatives Vorzeichen bei zeitlichen Differenzen beispielsweise als Stattfinden vor dem Bezugsereignis zu interpretieren. Äquivalent verhält sich das negative Vorzeichen bei Durchmesser-Differenzen oder Ähnlichem. Hier spricht das negative Vorzeichen also für eine Abnahme des Durchmessers oder Ähnlichem.

4 Ergebnisse

4.1 Gießen-Hybrid-Prozedur

4.1.1 Patientenkollektiv

Im Datenerhebungszeitraum bis zum 31.12.2015 wurden 51 Patienten mit einer Gießen-Hybrid-Prozedur (GHP) behandelt, die einen oder mehrere Sinus-SuperFlex-Stents (SSF) in den Ductus platziert bekamen. Die letzte SSF-Implantation, die in dieser Studie erfasst wurde, fand am 14.12.2015 statt. Im Zeitraum vom 20.12.2010 bis zum 19.03.2012 wurde der Ductus bei 6 Patienten als Heilversuch „gestentet“.

Kein Patient verstarb im Rahmen der GHP. Somit konnte auch die Implantation eines SSF in den DA ohne Sterblichkeit vorgenommen werden. Ein Kind verstarb an einer hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie nach kardiogenen Schock im Interstage I (siehe dazu auch Abbildung 31).

Drei Patienten wurden unmittelbar nach der GHP in ein anderes Krankenhaus verlegt. Bei einem

Patienten gestaltete sich die Therapie aus organisatorischen Gründen so, dass keine Durchleuchtungssequenzen archiviert wurden. Des Weiteren wurde bei diesem Patienten die GHP erst relativ spät abgeschlossen. Aufgrund der medizinischen Vorbildung der Mutter und einer ausreichenden Kreislaufstabilität wurde dieser Patient bis zur Herzkatheteruntersuchung mehrfach für wenige Tage entlassen.

Bei 35 Patienten (69 %) war der Herzfehler, der zu einer GHP führte, pränatal bekannt. Die Geburt erfolgte durchschnittlich in der 38+6 Schwangerschaftswoche (SSW) (Spanne: 33+6 – 41+2) (n=50) mit einem Geburtsgewicht (GGW) von durchschnittlich 3118 g (1770 – 4230 g) (bei drei Patienten wurde das GGW anhand des Aufnahmegewichts abgeschätzt). Die Abbildungen 6 und 7 zeigen die Verteilung der Schwangerschaftsdauer und des GGW als Boxplot-Diagramm. 28 Patienten (55 %) waren männlich.

Geburtsgewicht (bei 3 Patienten abgeschätzt)

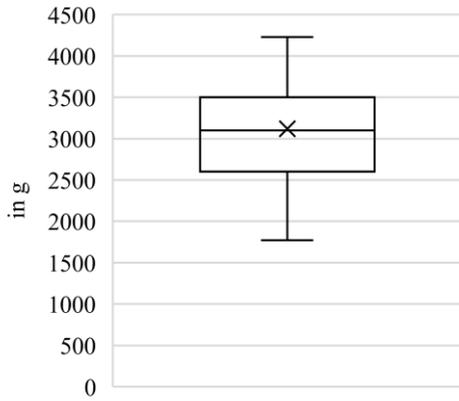


Abbildung 6: Verteilung des Geburtsgewichts

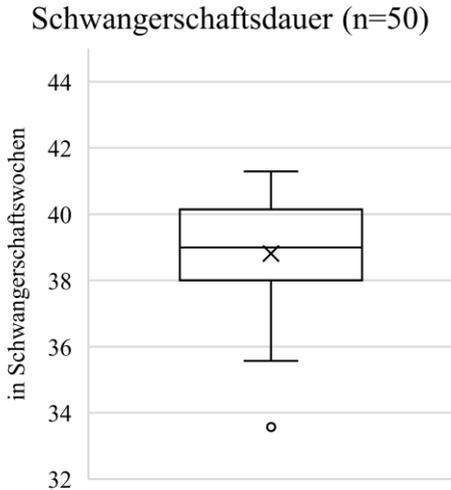


Abbildung 7: Verteilung der Schwangerschaftsdauer (n=50)

Aufnahme

Die Aufnahme im Kinderherzzentrum Gießen erfolgte im durchschnittlichen Alter von 1,27 Tagen (d) (0 – 19 d). Die Altersverteilung ist graphisch in Abb. 20 festgehalten. Alle Patienten wiesen zu diesem Zeitpunkt eine Ductus-abhängige Systemzirkulation auf. Folgende Hauptdiagnosen lagen zugrunde: 30 Patienten hatten ein HLHS, 10

ein HLH-Complex, 6 einen Borderline-LV, 2 eine ccTGA mit hypoplastischem rechten Systemventrikel bzw. Criss-Cross-Heart und 3 andere komplexe Hauptdiagnosen. In Abbildung 27 sind die Patientendaten detailliert zusammengefasst. In den Tabellen 8 – 12 sind weitere Patienten- und Verlaufsdaten kompakt aufgeführt, die im Text ergänzend beschrieben sind.

Abbildung 8 zeigt den errechneten Aristotle Score zur Abschätzung des möglichen Operationsrisikos. [46, 47]

Aufgrund des Ductus-abhängigen Systemflusses wurden alle Patienten schon mit einer Prostaglandin-E₁-Infusion (PGE₁; hier: Minprog®) aufgenommen oder spätestens bei Aufnahme behandelt. Die durchschnittliche PGE₁-Dosierung betrug bei Aufnahme ins Kinderherzzentrum 19 ng/kg/min (Minimum 5, Maximum 170 ng/kg/min), was in Abb. 9 illustriert wird. Die Herzfrequenz in Ruhe betrug im Mittel 138 /min

(112 – 172 /min). In Abbildung 21 sind die Ruheherzfrequenzen im Verlauf dargestellt. Eine erst-gradige oder maximal zweit-gradige Trikuspidalklappeninsuffizienz wurde bei 21 aufgenommenen Neugeborenen (41 %) festgestellt.

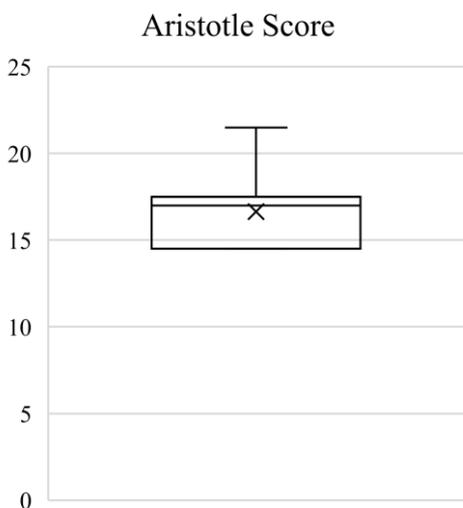


Abbildung 8: berechneter Aristotle Score [46, 47]

Bandings (bPAB) erhielten etwa 24 % der Patienten Furosemid, 16 % Bisoprolol, 12 % Hydrochlorothiazid (HCT) und rund 12 % Spironolacton. In Abbildung 22 sind die verabreichten Medikamente zu diesem Zeitpunkt und auch im Verlauf aufgeführt.

Eine ergänzende Morphologie- und Funktions-Diagnostik mittels kardialer Magnet-Resonanztomografie (MRT) wurde vor der GHP bei 21 Patienten durchgeführt. Basierend auf der Gesamtdiagnostik wurde in sieben Fällen ein Stent in den DA vor Anlage des chirurgischen bPAB, im Mittel am 2. Lebenstag (0 – 6 d), platziert. Im Gesamtkollektiv der behandelten Patienten wurde der DA-Stent durchschnittlich am 7. Lebenstag (0 – 25 d) gesetzt (n=50).

Herzkatheter vor Implantation des Sinus-SuperFlex

Bei vier Patienten wurde ein HK bereits vor der dem eigentlichen GHP im Sinne von bPAB und DA-Stent durchgeführt. Zwei Patienten erhielten eine Ballon-Atrioseptostomie (BAS), einer nach Vordilatation des Intra-Atrialen-Septums (IAS), bei einem Kind wurde die Konnektion eines Pulmonalvenen-Konfluens dilatiert; bei einem weiteren Kind mit „Borderline“-LV eine Ballonvalvuloplastie (BVP) der Aortenklappe (AV) vorgenommen. Tabelle 2 verdeutlicht diese Herzkatheter-Interventionen vor der Implantation der Sinus-SuperFlex (SSF) in den Ductus.

Hauptdiagnose	d vor SSF.	Intervention	Bemerkungen
Borderline-LV	8	BVP der AV	
HLHS	11	BAS	Fehlversuch DA-Stent (Embolisation in Truncus)

			pulmonalis, AV-Block III°)
HLHS	14	Dilatation Pulmonalven en-Konfluens	Versuch PDA-Stent
HLHS	6	IAS-Dila. & BAS	

Tabelle 2: Herzkatheter-Untersuchungen vor Sinus-SuperFlex-Implantation

Abkürzungen: BVP – Ballonvalvuloplastie; AV- Aortenklappe; BAS – Ballon-Atrio-Septostomie; (P)DA – (persistierender) Ductus arteriosus; IAS – interatriales Septum

4.1.3 Pulmonalarteriellles Banding

Die Anlage eines pulmonal-arteriellen Banding (bPAB) des linken und rechten Pulmonalarterien-Hauptastes fand bei 44 Säuglingen (86 %) als erster Schritt der GHP statt; bei sieben Kindern wurde der DA-Stent vor dem chirurgischen Eingriff platziert. Das Alter bei der Operation betrug im Mittel rund 4,6 d (1 – 22 d). Abbildung 20 verdeutlicht dies im Kontext des Gesamtverlaufs. Die Medikation zum präoperativen Zeitpunkt bestand hauptsächlich aus den Wirkstoffen Furosemid (24 % der Patienten),

Bisoprolol (16 %), Spironolacton (12 %), Milrinon (10 %) und Captopril (8 %). Diese und die weiteren Medikamente sind als therapeutischer Verlauf in Abbildung 22 dargestellt. Die Ruhe-Herz-Frequenz (RHF) lag bei Durchführung des bPAB bei durchschnittlich 142 /min (120 – 176 /min). Abbildung 21 verdeutlicht die RHF-Variabilität. In einem Fall lag zum Abschluss der Datenerfassung der entsprechende OP-Bericht noch nicht vor. Alle anderen Kinder erhielten ein Banding mit einem Durchmesser von 3 mm (12 Patienten - 24 %) oder 3,5 mm bei (38 Patienten - 75 %). Bereits im Vorfeld dieser OP am offenen Thorax waren sechs Patienten (12 %) intubiert und beatmet. Der Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine konnte bei allen Patienten vermieden werden.

Besonderheiten/Komplikation	Häufigkeit
Postop. EK und/oder TK und/oder FFP	6 (12 %)
(V.a.) Sepsis	4 (8 %)
Wundauffälligkeiten ohne weitere Behandlung	3 (6 %)
Intraop. vulnerable Herzrhythmusstörung mit SVT	2 (4 %)
Fokaler Krampfanfall am Folgetag – EEG & transkraniale Sonografie ohne Auffälligkeiten	1 (2 %)
Embolischer Koloninfarkt	1 (2 %)
Nach Extubation tiefe Apnoen, dadurch erneute Intubation	1 (2 %)
Einseitig nicht sicher effektiv (3,5 mm)	1 (2 %)
PDA-Stent verschoben durch zu hohes Risiko pulmonalseitig	1 (2 %)

Tabelle 3: intra- & postoperative Besonderheiten/Komplikationen beim bilateralen, pulmonalarteriellen Banding (bPAB)

Abkürzungen: EK – Erythrozyten-Konzentrat; TK – Thrombozyten-Konzentrat; FFP – Fresh-Frozen-Plasma; SVT – supra-ventrikuläre Tachykardie; EEG – Elektroenzephalogramm; PDA – persistierender Ductus arteriosus

Intraoperative und postoperative Besonderheiten/Komplikationen: Transfusionen wurden in 12 % durchgeführt, eine genaue Ursachenbeziehung konnte, da meist multifaktoriell, nicht analysiert werden. Speziell

ein Zusammenwirken von HK und bPAB und einem, beim univentrikulären Herzen per se, nicht gewünscht niedrigem Hb (<10 g/dl) ist nicht auszuschließen. Der Verdacht auf, beziehungsweise die bestätigte Sepsis (8 %) und Wundauffälligkeiten ohne spezielle Behandlungsindikation (6 %) waren weitere, relativ häufige Probleme. Diese und alle weiteren Besonderheiten/Komplikationen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

4.1.4 Implantation des Sinus-SuperFlex

Eingangsbedingungen

Zwischen pulmonalarteriellen Banding (bPAB) und SSF-Implantation lagen durchschnittlich rund 2,8 d (-2 – 12 d mit n=50). Die Abbildung 10 zeigt die Variabilität der Zeit zwischen den beiden Eingriffen. Sollte ein HK ohne SSF-Implantation zuvor stattgefunden haben, wird dieser hier nicht berücksichtigt.

Zeitlicher Abstand von Banding (bPAB) und Ductus-Stent-Implantation (n=50)

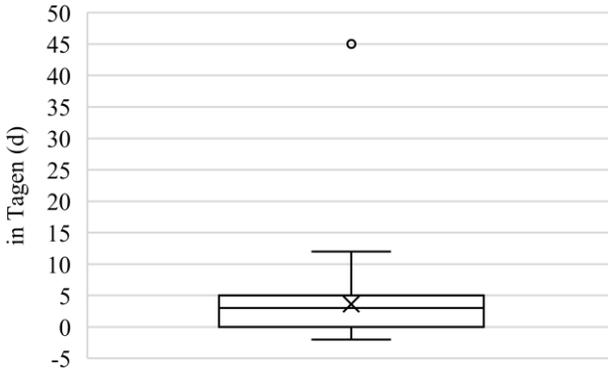


Abbildung 10: zeitlicher Abstand von Banding (bPAB) und Ductus-Stent-Implantation (n=50)

Die Medikation zum Zeitpunkt des bPAB bestand vorwiegend aus Bisoprolol, Furosemid, Hydrochlorothiazid und Spironolacton. Die gesamten Medikamente sind in Abbildung 22 zusammengefasst.

Abbildung 21 zeigt die Ruheherzfrequenz im Verlauf. Zum Zeitpunkt der Stent-Implantation in den Ductus betrug die Herzfrequenz im Durchschnitt 134 /min (111 – 176 /min). Patientengröße und Patientengewicht einschließlich

ihrer Variabilität sind zum Zeitpunkt der transkutanen Intervention in den Abbildungen 11 und 12 zusammengefasst. Durchschnittlich lag das Gewicht bei 3,09 kg (1,9 – 4,2 kg) und die Größe bei 50,3 cm (42 – 57 cm). Ein Gewicht von 2,5 kg oder darunter fand sich bei acht Neugeborenen.

Aus den Daten zur Körpergröße und zum Körpergewicht ergibt sich eine durchschnittliche Körperoberfläche von 0,2 m² (0,14 – 0,26 m²).

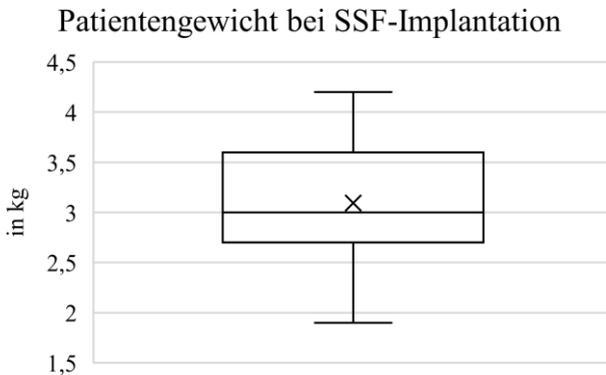


Abbildung 11: Patientengewicht bei SSF-Implantation

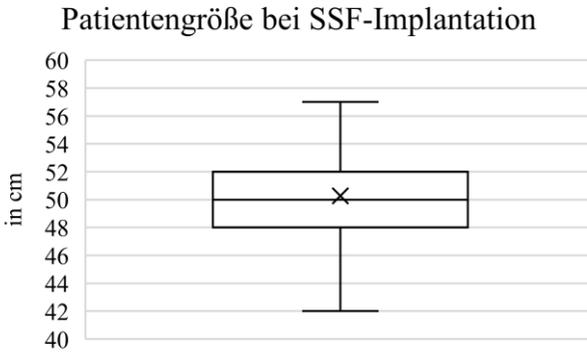


Abbildung 12: Patientengröße bei SSF-Implantation

Ergebnis-Analyse zur Durchführung der Stent-Implantation in den Ductus arteriosus

Zum Zeitpunkt der Stent-Implantation waren 19 der 51 Patienten (37 %) intubiert und beatmet, die anderen Patienten waren nur sediert und spontan atmend. Acht der 19 intubierten Patienten (42 %) wurden direkt aus dem OP, also unmittelbar nach dem bilateralen Pulmonalarterien-Banding (bPAB) in den HK verlegt. Ohne die unmittelbar aus dem OP verlegten Kinder waren somit 11 Patienten intubiert (22 %), 2 (4 %) davon erhielten den DA-Stent vor dem bPAB.

Die Dimensionen des vermessenen DA vor und nach der Implantation des SSF sind in der Abbildung 13 zusammengefasst. Wie aus der Abbildung ersichtlich wird, konnte der minimale DA-Durchmesser mit der Stent-Implantation effektiv geweitet werden, während die maximalen Durchmesser des nativen DA maximal nur um 1 – 2 mm geweitet.

Änderung der Ductusdurchmesser durch SSF-Implantation (n=50)

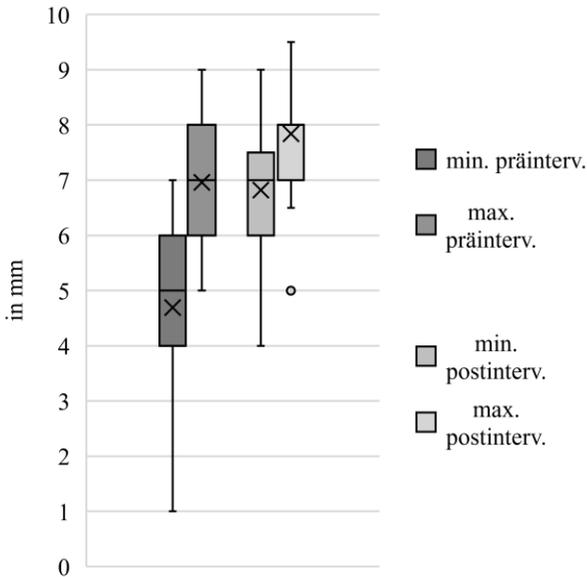


Abbildung 13: Änderung der Ductusdurchmesser durch SSF-Implantation (n=50)

Die Lokalisationen der Engstellen im DA, die in der Auswertung von 50 Durchleuchtungssequenzen registriert wurden, sind in der Tabelle 4 und der Abbildung 30 zusammengefasst. Ungefähr 60 % der Engstellen zeigen sich demnach in DA-Mitte, die anderen 40 % der Obstruktionen verteilten sich ungefähr zu gleichen Anteilen aortal- und

pulmonal-seitig. Auch nach Implantation blieb die Lokalisation der Engstelle bestehen. Lediglich in einem Fall verschob sich die Engstelle im direkten Vergleich prä- zu post-interventionell von einer mittigen Position zu einer pulmonal-seitigen (in der Tabelle als mittig geführt).

Engstelle	Anzahl
Mittig	30 (60 %)
Aortal	10 (20 %)
Pulmonal	9 (18 %)
Homogen/Keine	1 (2 %)

Tabelle 4: Lokalisation der Engstellen im Ductus arteriosus vor SSF-Implantation (n=50)

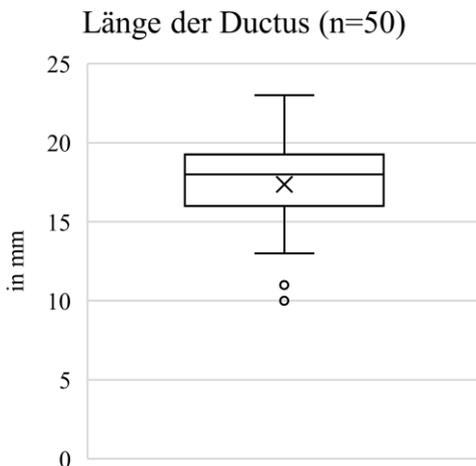


Abbildung 14: Länge der Ductus (n=50)

In der Auswertung der DA-Länge (Abbildung 14) zeigte sich, dass die Ductus eine Länge zwischen 10 und 24 mm aufwies.

Basierend auf den angiographischen Messdaten wurden die SSF-Größen gewählt (Tabelle 5). Bei zwei Interventionen (4 %) wurde der PDA mit einem 5x20 mm Sterling (Nr. 5) oder 4x15 mm TREK (Nr. 17) vordilatiert, während die anderen Stents ohne eine Vordilatation eingebracht wurden.

Nr.	Durchmesser präinterv. (mm)		Länge (mm)	Durchmesser postinterv. (mm)		1. SSF (mm)	Nachdila. (mm & Modell)	2. SSF (mm)
	min.	max.		mi	max.			
1	4	7,5	16	7	8,5	8x15		8x15
2	4	6	17	5,5	7	8x18		
3	5,5	7	18	7,5	7,5	8x18		
4	6	7	16	7,5	8	8x18		
5	2	5	14	6	7,5	8x15	7x20 Sterling	
6	3	6,5	18	7	8	8x20	7x20 Sterling	
7	6	8	18	7	9	9x20		
8	Keine Durchleuchtungen vorhanden					8x15		
9	5	7	15	7	8	8x20	7x20 Sterling	
10	2,5	9	21	6,5	8	8x24	8x20	8x18

Nr.	Durchmesser präinterv. (mm)		Länge (mm)	Durchmesser postinterv. (mm)		1. SSF (mm)	Nachdila. (mm) & Modell)	2. SSF (mm)
	min.	max.		mi	max.			
				n.				
							Tyshak	
11	4,5	6	18	6	6,5	7x20		
12	6	7	20	7,5	8	8x20		
13	2,5	5	11	5,5	6,5	7x15	7x20 Tyshak	
14	1,5	9	19	5	7	8x20	7x20 Sterling	
15	1,5	5,5	14	6	7	7x15	7x20 VACS II	
16	6	7	22	7,5	8	8x24		
17	1	6	17	7	7	7x15	7x20 Tyshak	
18	5,5	7,5	16	7,5	8	8x18		
19	5,5	8	19	9	9,5	9x20		
20	6	8	23	8	9	8x24		
21	4,5	7	17	8	9	8x15		
22	3	6	17	6	7	8x18		
23	6	9	19	7	8	9x20		
24	4,5	6,5	20	6,5	7	8x20		
25	5	7	18	7	8	8x20		versucht
26	7	8	21	8,5	9	9x20		
27	4	6	16	7	7,5	8x20		
28	5	7,5	18	7,5	8	8x20		
29	4	5	14	6	8	8x18		
30	5	7	16	6,5	8	8x18		8x18
31	6	8	20	7,5	8	9x20		
32	6,5	8	20	7	8	8x20		
33	4,5	8,5	20	8	9,5	9x20		
34	5,5	6	16	7	8	8x18		8x15
35	4	7	20	7	9	9x20		

Nr.	Durchmesser präinterv. (mm)		Länge (mm)	Durchmesser postinterv. (mm)		1. SSF (mm)	Nachdila. (mm & Modell)	2. SSF (mm)
	min.	max.		mi n.	max.			
36	2	6	19	7	8	8x18	8x30 Sterling	
37	7	9	13	8,5	9,5	8x20		8x15
38	5	6	13	7	8	8x15		
39	4	5	21	6	8	8x20		
40	7	7,5	16	7,5	8,5	8x15		8x20
41	5	7	17	5,5	7	9x20		
42	6	7	19	5,5	7,5	9x24		
43	4	7	15	6	7	7x18		
44	5	6	17	6,5	7	8x18		
45	4	5	18	4	5	8x20		8x15
46	5	8	20	7	8	8x20		8x15
47	6	6	10	7,5	7,5	8x12		
48	4	6	18	6	8	8x20		
49	7	9	14	6	7	8x15	8x20 Tyshak	
50	6	7	18	7,5	8	8x18		
51	5	8	16	7	8	8x15		

Tabelle 5: Ductusdurchmesser, Stents und Nachdilatationen bei SSF-Implantation

44 Stents wurden über eine 4-French-Gefäßschleuse retrograd von arteriell implantiert. Bei den ersten sechs Patienten wurde der neu entwickelte SSF, wie bei den Interventionen zuvor über eine in der Vena femoralis platzierte Gefäßschleuse antegrad, über den rechten Ventrikel

und den Truncus pulmonalis eingebracht. In 6 Fällen wurde ein 9 mm weiter SSF, bei 4 Neugeborenen ein Stent mit einer Weite von 7 mm, die übrigen 41 Kinder erhielten einen 8 mm weiten Stent; vier DA-Stents hatten eine Länge von 24 mm, 11 Patienten erhielten einen Stent mit einer Länge von 15 mm, nur einmal wurde ein 12 mm langer Stent implantiert; die meisten Kinder erhielten jedoch einen 18 mm (n = 12) oder 20 mm (n = 23) langen Stent. Bei sieben Patienten musste ein 2. Stent implantiert werden, bei 9 Kindern wurde der selbstexpandierende „open-cell“ Stent wegen nicht vollständiger Expansion nachdilatiert.

Weitere Interventionen neben der Ductus-Stent-Implantation

Bei 19 Patienten (37 %) wurde mindestens eine weitere Maßnahme durchgeführt. Die Art und Anzahl der Interventionen neben der Ductus-Stent-Implantation sind in Tabelle 6 zu sehen. Es zeigte sich, dass die Nebenintervention meist das interatriale Septum (IAS) betrafen (21 % der Patienten).

Weiterhin wurde die SSF-Implantation viermal mit einer Dilatation beziehungsweise einem Stenting an einer Aortenisthmusstenose und dreimal mit einer Aortenklappen-Ballonvalvuloplastie kombiniert.

Intervention	Anzahl
IAS-BAS /-Stenting	10 (20 %)
ISTA-Dilatation /-Stenting	4 (8 %)
AV-BVP	3 (6 %)
Radiofrequenzablation des IAS & BAS	1 (2 %)
Fehlgeschlagenes IAS-Stenting mit Bergung → IAS-BAS	1 (2 %)

Tabelle 6: Interventionen neben der Ductusstentimplantation

Abkürzungen: IAS – Inter-Atriales-Septum; BAS – Ballon-Atrio-Septostomie; ISTA – Aortenisthmusstenose; AV – Aortenklappe; BVP – Ballonvalvuloplastie

Resultate

Aus den Einzeldaten können die in Abbildung 15 dargestellten Differenzen prä- zu postinterventionell berechnet werden. Ein negatives Vorzeichen zeigt auch hier an, dass mit der genannten Messmethode eine Verschmälerung des Durchmessers gemessen wurde. Dieses

„Phänomen“ zeigte sich allerdings erst bei relativ großen Durchmessern. So wurden bei den minimalen Durchmessern zwei Verkleinerungen gemessen, zum einen von 6 auf 5,5 mm und zum anderen von 7 auf 6 mm. Bei den maximalen Durchmessern konnte ein Absinken des Durchmessers viermal beobachtet werden: zweimal von 9 auf 7 mm und zweimal von 9 auf 8 mm.

Allgemein illustrieren die Boxplot-Diagramme der Abbildung 15, dass besonders die Durchmesser an den minimalen Stellen (Minima) vergrößert wurden. So zeigt die Abbildung einen Durchmesser-Anstieg an der besagten Stelle von durchschnittlich mehr als 2 mm. Bei 25 % der Patienten konnte das jeweilige Minimum mittels Gießen-Hybrid-Prozedur und SSF um mindestens 3 mm vergrößert werden. Der Spitzenwert lag im untersuchten Kollektiv bei 6 mm Größenzunahme am minimalen Ductus-Durchmesser.

Die Maximal-Durchmesser zeigen nach der Abbildung eine durchschnittliche Vergrößerung

von etwa 1 mm (inklusive der oben beschriebenen „Verkleinerungsphänomene“). 50 % der Ductus konnten auch am Maximal-Durchmesser um mindestens 1 mm erweitert werden. Die maximale Größenzunahme lag bei 3 mm.

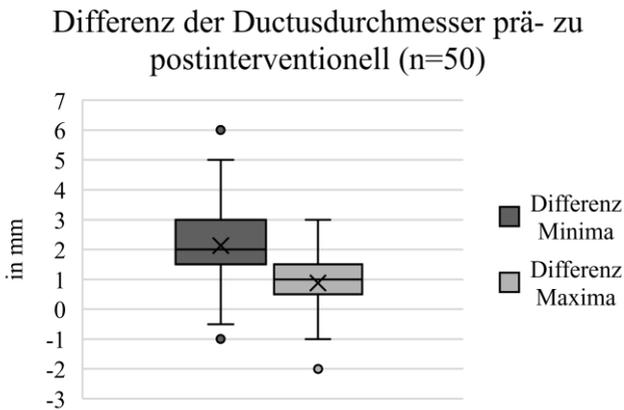
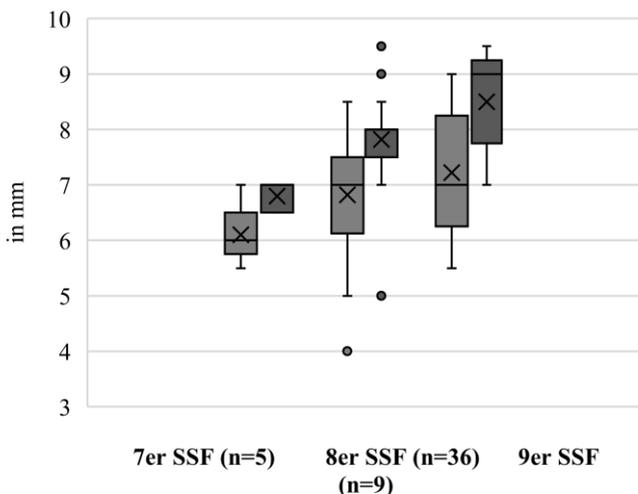


Abbildung 15: Differenz der Ductusdurchmesser prä- zu postinterventionell (n=50)

Abbildung 16 zeigt die erreichte Zunahme der postinterventionellen Durchmesser des DA mit Berücksichtigung einer eventuell erfolgten Nachdilatation. Die Stents, die mit einer Weite von 7 mm in den DA implantiert wurden, erreichten einen Durchmesser von 5,5 bis 7 mm. Die 8-mm-

SSF gewährleisteten bei über 25 % der Patienten sogar einen maximalen Ductus-Durchmesser von über 8 mm, in den allermeisten Fällen wurde ein Maximaldurchmesser von 7 mm erreicht. Ein ähnliches Expansionsverhalten zeigte auch der 9 mm SSF. Die minimalen Weiten lagen im Mittel leicht über 7 mm, während der maximale Stent-Durchmesser im Durchschnitt bei 8,5 mm zu vermessen war.

SSF-Durchmesser postinterventionell nach Stent (n=50)



min. Durchmesser hell hinterlegt; max. Durchmesser dunkel hinterlegt

Abbildung 16: postinterventionelle SSF-Durchmesser nach DA-Stents aufgeschlüsselt (n=50)

Besonderheiten und Komplikationen des DA-Stentings sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Wie schon in Tabelle 6 aufgeführt kam es beim IAS-Stenting eines Patienten zur Embolisation, jedoch mit erfolgreicher Bergung des Stents. Bei einem weiteren Kind kam es bei der Sondierung des

Pulmonalvenenkonfluens zur Ausbildung eines Vorhofflatterns, welches elektrisch kardiovertiert werden musste. Meist war jedoch eine eindeutige Differenzierung der Ursachen der beschriebenen Komplikationen zwischen den Maßnahmen wie bPAB, SSF-Setzung oder anderen Intervention nicht eindeutig möglich. Dies trifft besonders auf den Transfusionsanteil (10 %) mit Erythrozyten-Konzentrat zu.

Die zusätzlichen Maßnahmen und Komplikationslösungen beim DA-Stenting können wie folgt zusammengefasst werden:

- 9 Stents wurden nach Implantation in DA mit einem Ballon nachdilatiert (einzeitig)
- 7 Neugeborene wurden unmittelbar mit einem zweitem SSF versorgt
- 1 Kind wurde mit einem zweiten Stent und zusätzlicher Nachdilatation mittels Ballontechnik behandelt (einzeitig)
- 1 Kind erlitt eine pulmonal-seitige Stent-Dislokation bei Stent-Implantation über

eine in der Vena femoralis platzierten 4 Fr. Gefäßschleuse; mit einem 2.Stent, der von aortal eingebracht wurde, ist der erstplatzierte Stent fixiert worden (Nr. 40 in Tabelle 5)

- 3 DA-Stents wurden nach Implantation als aortal-seitig zu kurz interpretiert; dies war zum Zeitpunkt als 24 mm Stents noch nicht zur Verfügung standen; zwei der Kinder erhielten einen zweiten Stent im „Inter-Stage“ vor Stage II

Im „Interstage“ zwischen Stage I und Stage II wurden zusätzlich 15 Patienten (29 %) mittels einer Ballon-Nachdilatation und/oder mit Implantation eines zweiten Stents versorgt.

Besonderheit/Komplikation	Anzahl
Transfusion mit EK	5 (10 %)
PDA-Stent zu kurz	4 (8 %)
Zu weit aortal gesetzt (Einschätzung aus dem HK)	3 (6 %)
Stentdislokation	1 (2 %)
Perikard-Erguss	1 (2 %)
Einmalige Apnoe während HK	1 (2 %)

Besonderheit/Komplikation	Anzahl
(Beutelbeatmung)	
Zyanoseanfall	1 (2 %)
Durchblutungsstörung Bein	1 (2 %)

Tabelle 7: Besonderheiten/Komplikationen bei SSF-Implantation

In den Abbildungen 17, 18 und 19 werden Interventionsdauer, Durchleuchtungszeit und Strahlendosis zusammenfassend dargestellt. Die durchschnittliche gesamte Interventionsdauer betrug 95 min (29 – 224 min), die Durchleuchtungszeit 10 min (1,93 – 42,5 min) und die Strahlendosis 93 cGycm² (10,6 – 287 cGycm²).

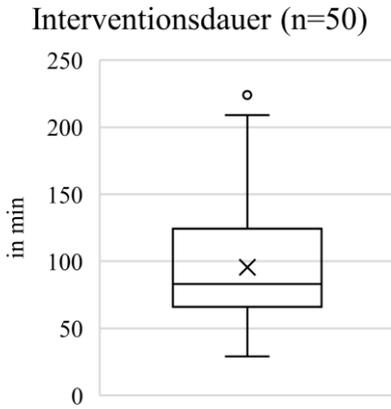


Abbildung 17: Interventionsdauer (n=50)

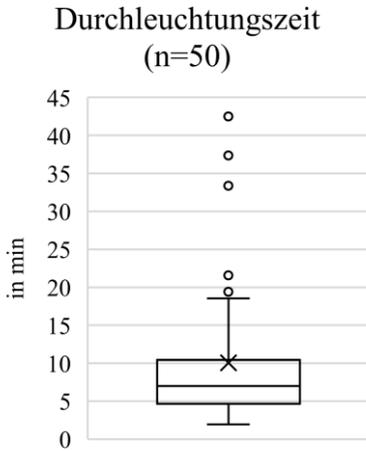


Abbildung 18: Durchleuchtungszeit (n=50)

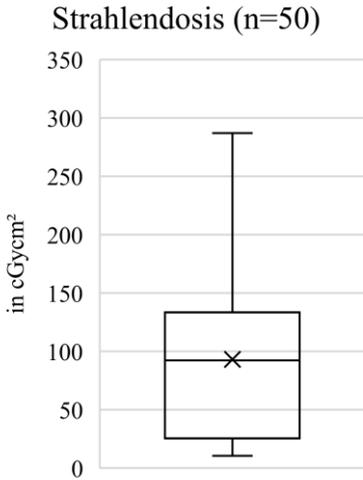


Abbildung 19: Strahlendosis (n=50)

4.1.5 Klinischer Verlauf bis zur Entlassung / Verlegung

Die einzelnen therapeutischen Schritte sind in Abbildung 20 zusammengefasst. Mehr als dreiviertel (75%) der Patienten wurden innerhalb der ersten vier Lebenstage aufgenommen; die SSF-Implantation in den Ductus erfolgte bei mehr als 75

% der Patienten in einem Alter von maximal etwa 11 Tagen; die durchschnittliche Entlassung der Kinder erfolgte durchschnittlich nach etwa 20 d.

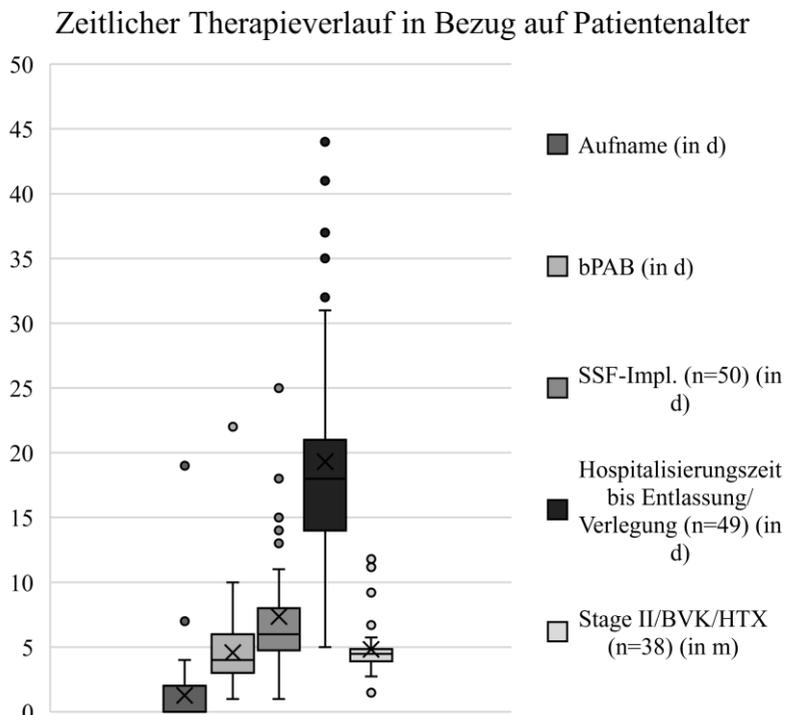


Abbildung 20: Zeitlicher Therapieverlauf in Bezug auf Patientenalter

Abkürzungen: bPAB – bilaterales Pulmonalarterien-Banding; SSF – Sinus-SuperFlex; BVK – biventrikuläre Korrektur; HTX – Herztransplantation

Bei 44 Patienten wurde das chirurgische bPAB zuerst durchgeführt; die Zeit zwischen bPAB und perkutaner SSF-Implantation betrug durchschnittlich 4,4 Tage (0 – 45 d). Bei acht Patienten (16 %) wurde der PDA-Stent am gleichen Tag implantiert, unmittelbar nach Anlage des bPAB im noch intubierten Zustand.

Abbildung 21 fasst den Verlauf der Ruhe-Herzfrequenzen (RHF) bei den Kindern bis zum zweiten Operationsschritt (Comprehensive Stage II) unter der vorgegebenen Therapiestrategie zusammen. Erkennbar wird, dass zwischen Aufnahme und Anlage des bPAB ein tendenzieller Anstieg der RHF zu verzeichnen war. Nach dem bPAB, fiel die Herzfrequenz kontinuierlich ab. Die Ruhe-Herzfrequenz bei Entlassung bzw. Verlegung betrug durchschnittlich 123 /min (99 – 139 /min). Die verabreichten Medikamente, die auch mit dem Ziel der Herzfrequenz-Beeinflussung angesetzt wurden, sind in Abbildung 22 beschrieben. Zu Beginn, bei Aufnahme, und auch bis zur

Vervollständigung Hybrid-Stage-I bestand eine heterogene Herzkreislauftherapie. Zur Entlassung bekamen die Patienten im Kinderherzzentrum Gießen meist eine „B-L-S“-Kombination (B = Bisoprolol; L = Lisinopril; S = Spironolacton). 90 % der Kinder wurde der selektive β_1 -Rezeptor Blocker Bisoprolol appliziert, nur bei den Kindern, welche über eine atriale Arrhythmie verfügten, wurde zur Arrhythmie-Therapie der unselektive β -Blocker Propranolol (10 %) gegeben; Lisinopril erhielten 70 % und Spironolacton etwa 80 % der Kinder. Auf eine chronische Diuretika-Therapie wurde ebenfalls Vorgaben entsprechend mit einer Ausnahme verzichtet. [71]

Ruheherzfrequenz im Therapieverlauf

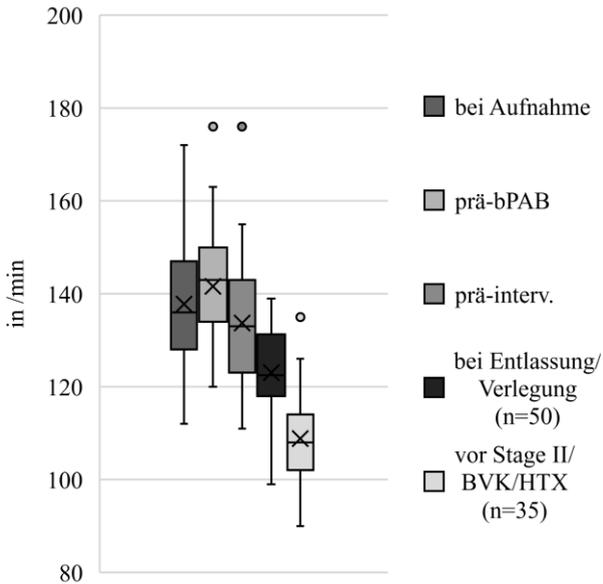


Abbildung 21: Ruheherzfrequenz im Therapieverlauf

Abkürzungen: bPAB – bilaterales Pulmonalarterienbanding; BVK – biventrikuläre Korrektur; HTX – Herztransplantation

Medikamentenverordnungen im Therapieverlauf

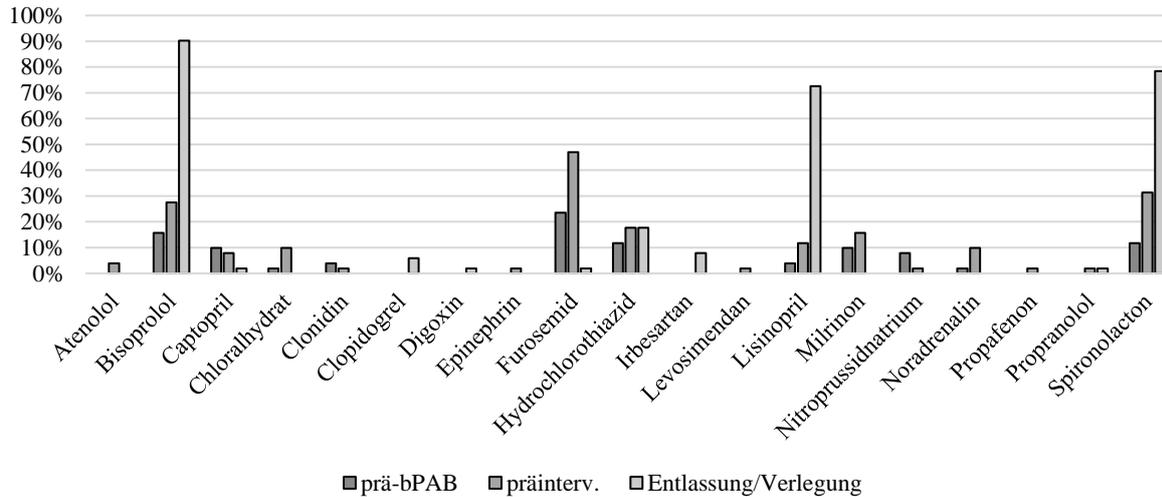


Abbildung 22: Medikamentenverordnungen im Therapieverlauf

Abbildung 23 fasst die mit der GHP-Stage I verbundene Gesamtbeatmungsdauer (ohne CPAP) und die Gesamtdauer des Aufenthalts auf der Intensivstation (ITS) zusammen. Die Gesamtbeatmungsdauer betrug im Mittel 2 Tage in den allermeisten Fällen lag sie unter 5 Tagen.

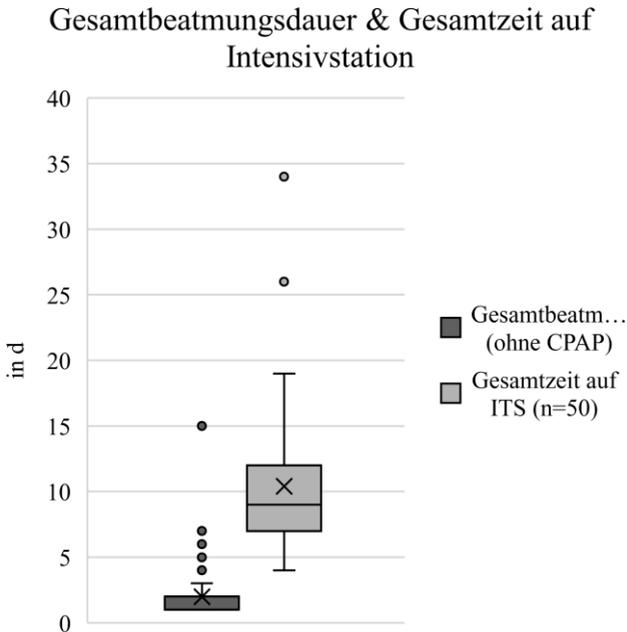


Abbildung 23: Gesamtbeatmungszeit & Gesamtzeit auf Intensivstation

Ein Patient wurde direkt von der ITS, mittels Intensivtransport noch beatmet in die zuweisende Klinik zurückverlegt. Drei weitere Patienten wurden ebenfalls in das Heimat-nahe Krankenhaus rückverlegt.

Die folgenden Tabellen 8 – 12 verdeutlichen den Verlauf und die Charakteristika der Patienten nach Hauptdiagnose-Gruppen getrennt. Hierbei ist zu sehen, dass die Gruppen hinsichtlich der dargestellten Merkmale homogen waren. Lediglich der Anteil der Beatmungen im HK bei SSF-Implantation in den Gruppen HLHS und ccTGA & Criss-Cross-Heart war mit einem Anteil von bis zu 20 % geringer als bei den anderen Gruppen, wo der Beatmungsanteil zur Intervention mindestens 2/3 betrug.

Für die folgenden Tabellen relevante Abkürzungen

AA	Aortenklappen-Atresie
AS	Aortenklappen-Stenose
ASD	Vorhofseptumdefekt

bPAB	Bilaterales Pulmonalarterienbanding
BVP	Ballonvalvuloplastie
GGW	Geburtsgewicht
HK	Herzkatheter
IAA	Unterbrochener Aortenbogen
ISTA	Aortenisthmus-Stenose
MA	Mitralklappen-Atresie
MS	Mitralklappen-Stenose
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PFO	Persistierendes Foramen ovale
SSF	Sinus-SuperFlex
SSW	Schwangerschaftswochen

HLHS-Patienten

Patienteneigenschaft	n=30
Männlich	16 (53 %)
Ende Schwangerschaft (SSW)	38+5 (35+4 – 41+2)
GGW (g)	3014 (1770 – 4230)
(zusätzlicher) Herzfehler	
MA/AA	11 (37 %)
MA/AS	4 (13 %)
MS/AA	6 (20 %)
MS/AS	9 (30 %)
ISTA	5 (17 %)
Pränatal bekannt	23 (77 %)
Aristotle Score	17 (14,5 – 20)
bPAB zuerst	28 (93 %)
bPAB Tage nach Geburt	3,4 (1 – 8)
SSF-Impl. Tage nach Geburt	7,4 (1 – 18)
Beatmung bei SSF-Impl.	6 (20 %)
Zusätzliche Interv. zum PDA-Stenting	12 (40 %)
Klappen-BVP	1 (3 %)
ISTA-Dilatation/-Stenting	0
ASD-/PFO-Dilatation/Rashkind/Stent	11 (37 %)
HK vor Ductusstenting	3 (3 %)
Entlassung nach (d)	19,7 (7 – 44)

Tabelle 8: Patienten- und Verlaufsübersicht - Gruppe HLHS

HLHC-Patienten

Patienteneigenschaft	n=10
Männlich	5 (50 %)
Ende Schwangerschaft (SSW) (n=9)	38+6 (37+0 – 40+2)
GGW (g) (zwei abgeschätzt)	3186 (2600 – 3660)
(zusätzlicher) Herzfehler	
ISTA	7 (70 %)
IAA	1 (10 %)
Pränatal bekannt	6 (60 %)
Aristotle Score	16,4 (14,5 – 20,5)
bPAB zuerst	7 (70 %)
bPAB Tage nach Geburt	6,8 (3 – 22)
SSF-Impl. Tage nach Geburt	7,8 (3 – 25)
Beatmung bei SSF-Impl.	6 (60 %)
Zusätzlich zum PDA-Stenting	5 (50 %)
Klappen-BVP	1 (10 %)
ISTA-Dilatation/- Stenting	3 (30 %)
ASD-/PFO- Dilatation/Rashkind/Stent	1 (10 %)
HK vor Ductusstenting	0
Entlassung/Verlegung nach (d) (n=9)	19,1 (7 – 35)

Tabelle 9: Patienten- und Verlaufsübersicht - Gruppe HLHC

Patienten mit „Borderline“ – Linken Ventrikel

Patienteneigenschaft	n=6
Männlich	4 (67 %)
Ende Schwangerschaft (SSW)	39+2 (36+0 – 40+4)
GGW (g) (eins abgeschätzt)	3378 (2330 – 4000)
(zusätzlicher) Herzfehler	
ISTA	4 (67 %)
Pränatal bekannt	4 (67 %)
Aristotle Score	16 (14,5 – 19,5)
bPAB zuerst	4 (67 %)
bPAB Tage nach Geburt	5,7 (3 – 10)
SSF-Imp. Tage nach Geburt	5,8 (4 – 8)
Beatmung bei SSF-Impl.	4 (67 %)
Zusätzlich zum PDA-Stenting	2 (33 %)
Klappen-BVP	1 (17 %)
ISTA-Dilatation/- Stenting	1 (17 %)
ASD-/PFO- Dilatation/Rashkind/Stent	0
HK vor Ductusstenting	1 (17 %)
Entlassung nach (d)	22,3 (14 – 41)

Tabelle 10: Patienten- und Verlaufsübersicht - Gruppe "Borderline"-LV

Komplexe Herzfehler

Patienteneigenschaft	n=3
Männlich	2 (67 %)
Ende Schwangerschaft (SSW)	37+2 (33+4 – 40+3)
GGW (g)	2960 (1900 – 3850)
(zusätzliche) Herzfehler	
IAA	2 (67 %)
Pränatal bekannt	1 (33 %)
Aristotle Score	16,83 (14,5 – 21,5)
bPAB zuerst	3 (100 %)
bPAB Tage nach Geburt	7 (5 – 8)
SSF-Impl. Tage nach Geburt	8 (5 – 11)
Beatmung bei SSF-Impl.	3 (100 %)
Zusätzlich bei zum PDA-Stenting	0
Klappen-BVP	
ISTA-Dilatation/-Stenting	
ASD-/PFO-Dilatation/Rashkind/Stent	
HK vor Ductusstenting	0
Entlassung/Verlegung nach (d)	11,3 (5 – 18)

Tabelle 12: Patienten- und Verlaufsübersicht - Gruppe Andere

Reinterventionen vor Entlassung/Verlegung

Insgesamt wurde bei acht Patienten (16 %) bis zur Entlassung/Verlegung eine weitere Intervention im Herzkatheter (HK) durchgeführt. Die nachfolgende Tabelle 13 hält die Re-Interventionen zusammenfassend fest.

Nr. entsprechend Tabelle 5	Tage nach SSF-Implantation	Interventionsart
17	28	IAS-BAS, Dilatation bPAB beidseits
19	3	8x15 mm SSF aortal & Nachdil. 8x20 mm Sterling, 5x9 mm Sinus-Repo-DS in Aorta descendens
23	29	ISS-Dil. 7/8x20 mm Sterling, ISTA-Dil., IAS-BAS
27	7	8x20 mm SSF pulmonal & Nachdil. 9x20 Mini-Tyshak/8x20 mm Sterling
28	12	IAS-BAS,

		dreifach Stenting der Aorta descendens
32	2	8x20 mm SSF aortal & Nachdil. 7x20 mm Sterling (keine ISS, sondern Stenose aortal des SSF)
33	6	8x15 mm SSF aortal & Nachdil. 8x20 mm Sterling
39	20	IAS-BAS & Punktion Perikarderguss (6 ml)

Tabelle 13: Herzkatheter-Reinterventionen bis Entlassung/Verlegung

Abkürzungen: IAS – interatriales Septum; BAS – Ballonatrioseptostomie; bPAB – bilaterales Pulmonalarterienbanding; SSF – Sinus-SuperFlex; ISS – In-Stent-Stenose; ISTA – Aortenisthmusstenose

Folgende Reinterventionen wurden bis zur Entlassung/Verlegung durchgeführt:

Fünf Patienten (10 %) benötigten eine Re-Intervention am Ductus – bei vier Patienten (8 %) wurde ein weiterer SSF in den Ductus implantiert;

bei einem (2 %) wurde nur eine Dilatation einer In-Stent-Stenose (ISS) notwendig; bei einem Patienten (2 %) wurde das bPAB beidseits dilatiert; 4 Kinder (8 %) benötigten eine Manipulation am Vorhofseptum (IAS-BAS); bei zweien (4 %) wurde ein Stent in den deszendierenden Aortenbogen implantiert; bei einem Kind (2 %) der Aortenisthmus mit einem Ballon geweitet; ein Patient benötigte (2 %) eine Punktion eines Perikard-Ergusses.

3.1.6 Spezielle Auswertung des Ductus-Stening

Im Kontext der Auswertungsmöglichkeiten konnte bei 35 Patienten der Ductus-Stent (69 %) detailliert und dabei 29 Kontrastmittel (KM-)Fluss-Profile (57 % des Gesamtkollektivs) ausgewertet werden. Die Auswertung der Stents anhand von Herzkathetern erfolgte nach durchschnittlich 54 Tagen (2 – 279 d); die KM-Profile nach durchschnittlich 59 Tagen (2 – 279). Hierbei sei

nochmals darauf hingewiesen, dass keine „rein akademischen“ Herzkatheter durchgeführt wurden und auch das KM nur zur Ductus-Darstellung genutzt wurde, wenn es eine diesbezügliche klinische Fragestellung gab. Dies erklärt sowohl die zwei unterschiedlichen Auswertungsmöglichkeiten als auch die große Differenz der Zeitspannen.

Abbildung 24 fasst die gemessenen Durchmesser des im Ductus platzierten Stent im Verlauf zusammen.

Ductus-Durchmesser im zeitlichen Verlauf

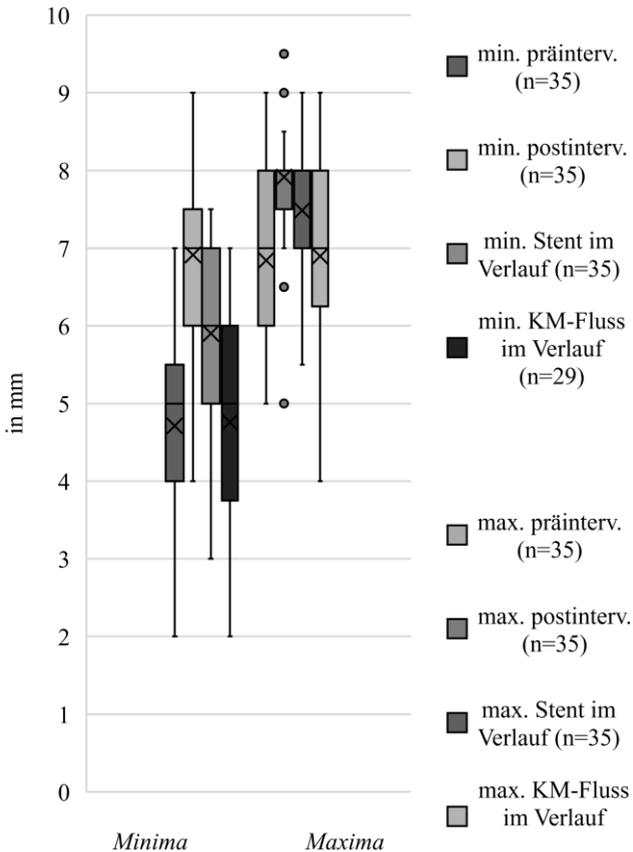


Abbildung 24: Ductus-Durchmesser im zeitlichen Verlauf

Auf der linken Seite der Abbildung sind die Minima der Durchmesser dargestellt, auf der

rechten Seite die Maxima. Die Reihenfolge ist beidseits identisch prä-interventionell, post-interventionell, nächste Darstellung im HK, KM-Fluss. Die Daten der KM-Fluss-Vermessung umfasst schließlich nur noch Werte von insgesamt 29 Patienten, während sonst die Daten von den 35 Patienten dargestellt sind. Sowohl die minimalen als auch für die maximalen Durchmesser zeigen im Verlauf eine Reduktion der Durchmesser. Die Reduktion der minimalen Durchmesser scheinen dabei im Durchschnitt ausgeprägter, hier ca. 1 mm für den Stent und 2 mm für den KM-Fluss; die Reduktion der maximalen Weiten der Stents betragen ca. 0,5 mm beziehungsweise ca. 1mm für die KM-Fluss-Messungen.

Die Kreisdiagramme der Abbildungen 25, 26, 27 demonstrieren die vermeintlich fehlende Homogenität der SSF-Expansion im Ductus arteriosus. Meist bestand in der Stent-Mitte eine leichte Reduktion des Lumens (Abbildung 25). Zu

etwa gleichen Teilen fand sich eine Engstelle pulmonal- (20 %) oder aortal-seitig (17 %).

Die Abbildungen 26 und 27 fassen die im Verlauf registrierten und vermessenen Engstellen im Stent beziehungsweise im KM-Fluss zusammen. Auch hier wird deutlich, dass in der Mitte des „open-cell designed“ Stents am häufigsten der schmalste Durchmesser besteht, dies bestätigt sich auch im KM-Fluss. Im Verlauf ließen sich auch in beiden Verfahren (Messung KM/Stent) (Abb. 26, 27) die Entwicklung neuer Lokalisationen von Engstellen bzw. Lumen-Verringerungen nachweisen.

Engstellen nach SSF-Impl. (n=35)

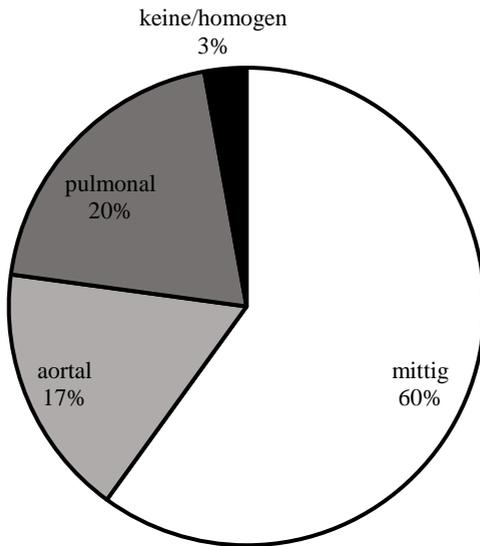


Abbildung 25: Engstellen nach SSF-Implantation (n=35)

Engstellen des Stents im zeitlichen Verlauf (n=35)

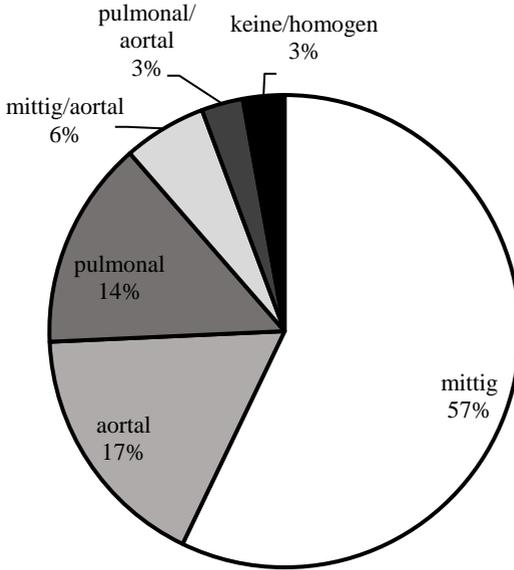


Abbildung 26: Engstellen des Stents im zeitlichen Verlauf (n=35)

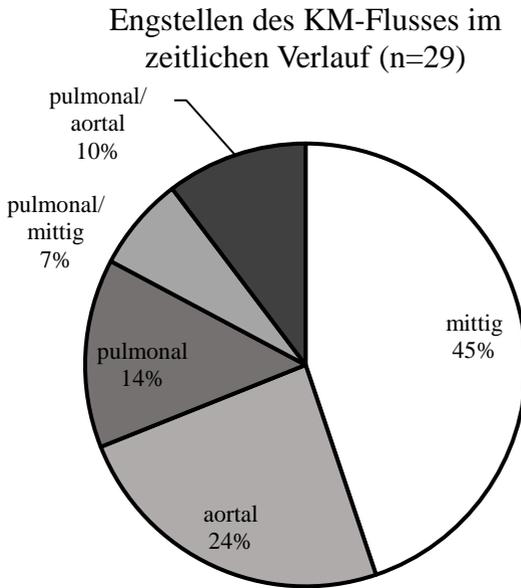


Abbildung 27: Engstellen des Kontrastmittel-Flusses im zeitlichen Verlauf (n=29)

4.1.7 Entlassung/Verlegung nach erfolgter Gießen-Hybrid-Prozedur

Bei Abschluss der Datenerhebung waren 50 der 51 Patienten (98 %) entlassen oder verlegt. Ein weiterer Patient war zum Abschluss der Datenerhebung noch stationär in Therapie. Drei (6

%) wurden, wie oben bereits beschrieben, nach Abschluss der GHP verlegt. Ein Patient konnte, aufgrund der Tatsache, dass die Mutter selbst ausreichende medizinische Kenntnisse und Fähigkeiten besaß, zwischen den therapeutischen Schritten teilstationär nach Hause entlassen werden. Die „endgültige“ Entlassung erfolgte nach 53 Tagen, da es aus organisatorischen Gründen zu Verzögerungen kam. Ohne diese fünf Patienten (1x noch nicht entlassen, 3x weiterverlegt, 1x teilstationäre Entlassung und organisatorische Verzögerung) erfolgte die Entlassung nach durchschnittlich 20,0 d (7 – 44 d).

Die medikamentöse Therapie bei der Entlassung/Verlegung der 50 Patienten sind in Abbildung 22 zusammengefasst. Eine Entlassungsmedikation nach der GHP nach dem BLS-Prinzip (Bisoprolol, Lisinopril, Spironolacton) ist im Kinderherzzentrum Gießen nahezu Standard. Bedingt durch die GHP und die genannte Medikation lag die Herzfrequenz (RHF) bei

Entlassung/Verlegung bei den meisten Kindern zwischen etwa 110 – 130 /min. Die Sauerstoffsättigung – gemessen am rechten Arm und mit Einschluss der Patienten, die eine antegrad über die Aorta auswerfende Hämodynamik hatten – lag im Mittel bei etwa bei 90 % (Abbildung 24).

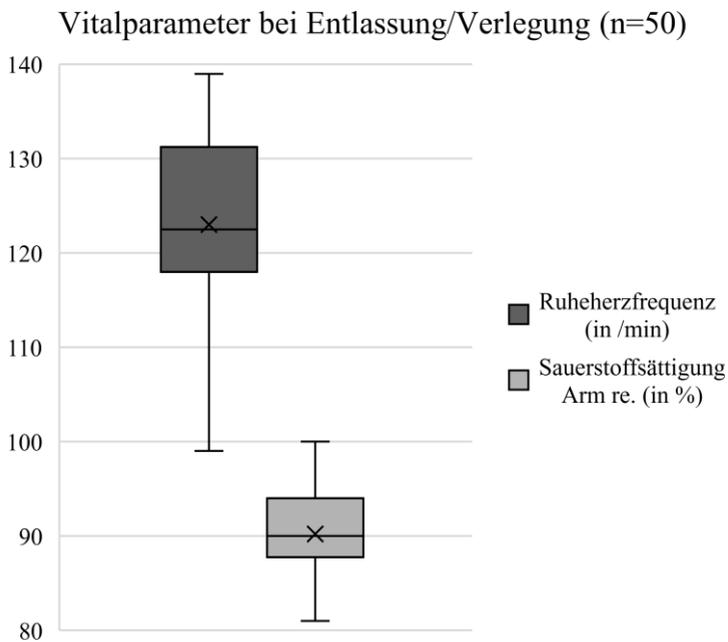


Abbildung 28: Vitalparameter bei Entlassung/Verlegung (n=50)

4.2 Therapiefortsetzung nach Gießen-Hybrid-Prozedur („Stage I“)

4.2.1 Herzkatheteruntersuchungen

In der Tabelle 14 sind die HK-Untersuchungen mit Intervention aufgeführt, die nach der ersten Entlassung/Verlegung durchgeführt wurden, HK ohne Intervention sind nicht berücksichtigt. Diese HK-Untersuchungen sind unabhängig vom therapeutischen Stadium aufgelistet und analysiert worden, somit sind auch HK-Untersuchungen nach erfolgter „Stage II“ aufgelistet. Um den zeitlichen Verlauf darzustellen, ist die Zeit zwischen der SSF-Implantation im Rahmen der GHP und der ersten Re-Intervention nach Entlassung/Verlegung in der Tabelle aufgeführt.

Nr. aus Tabelle 5	Zeit SS F-Impl. - HK 1 (d)	HK 1 (teilw. in mm)	HK 2 (teilw. in mm)	HK 3 (teilw. in mm)
1	91	IAS-BAS		
3	49	IAS-BAS	8x12 SSF ins IAS & Nachdila. 8x20 Sterling	
5	53	Dila ISS & ISTA mit 5x15 TREK & 7x20 Sterling		
9	84	8x15 SSF pulmonal, Nachdila. 8x20 Tyshak	Dila. LPA & RPA	
11	37	IAS-BAS	Dila. ISS 8x30 Sterling & Dila. / Stenting V. iliaca communis	

Nr. aus Tabelle 5	Zeit SSF-Impl. - HK 1 (d)	HK 1 (teilw. in mm)	HK 2 (teilw. in mm)	HK 3 (teilw. in mm)
13	48	Dila. ISTA		
18	45	8x18 SSF ins IAS		
19	21	Dila. ISS 8x20 Sterling, 8/10x20 Tyshak	Dila. ISS 8x30 Sterling & IAS-BAS	Dila. ISS 8x20 Sterling & 7x15 SSF ins IAS
20	22	Dila. ISS 5x15 TREK / 8x20 Tyshak & 8x18 SSF aortal		
21	66	Dila. RPA	Verschluss Vena anonyma	Verschluss 4 MAPC As & Dila. LPA

Nr. aus Tabelle 5	Zeit SSF-Impl. - HK 1 (d)	HK 1 (teilw. in mm)	HK 2 (teilw. in mm)	HK 3 (teilw. in mm)
				(später Stent)
22	48	IAS-BAS		
24	~60	(extern) Dila. ISS		
25	100	9x20 SSF aortal & Dila. bPAB bds.	Dila. ISS 7x20 Tyshak & Dila. LPA	Dila. LPA
26	43	IAS-BAS		
28	18	IAS-BAS	9x18 Scuba ins IAS	
29	49	3x Dila. ISS 8x30 Sterling & IAS-BAS	8x15 SSF ins IAS	
30	105	Dila. RPA	Stenting LPA & Nachdila.	Dila. RPA
32	~520	Stenting LPA & Verschluss MAPCA	Verschluss MAPCA	Dila. & Stenting LPA

Nr. aus Tabelle 5	Zeit SSF-Impl. - HK 1 (d)	HK 1 (teilw. in mm)	HK 2 (teilw. in mm)	HK 3 (teilw. in mm)
33	60	8x15 SSF ins IAS		
34	31	8x15 SSF ins IAS		
35	29	IAS-BAS	Dila. distaler AoBo	
36	41	Dila. ISS 7x20 Sterling & 8x15 SSF ins IAS	Notfall-HK: hochgradige ISS 8x20 SSF aortal, Nachdila. 8x30 Sterling	Stenting LPA
37	28	8x15 SSF ins IAS		
39	56	8x15 SSF ins IAS		
40	42	HK mit erfolgreicher Reanimation	Dila. / Stenting ISTA &	

Nr. aus Tabelle 5	Zeit SSF-Impl. - HK 1 (d)	HK 1 (teilw. in mm)	HK 2 (teilw. in mm)	HK 3 (teilw. in mm)
		durch ISTA & Minderperfusion Koronararterien	Verschluss MAPCA	
41	23	Fistelteilokklusion, postinterv. Verschlechterung mit erfolgreicher Reanimation		
43	33	8x15 SSF ins IAS	Dila. / Stenting LPA	
44	48	IAS-BAS		
45	31	Dila. ISS 8x20 Tyshak & 8x15 SSF ins IAS & Perikardpunk	Dila. ISS mit diverse Ballonkathetern	

Nr. aus Tabelle 5	Zeit SSF-Impl. - HK 1 (d)	HK 1 (teilw. in mm)	HK 2 (teilw. in mm)	HK 3 (teilw. in mm)
46	24	8x12 SSF ins IAS	Stenting LPA	Stenting ISTA & Verschluss MAPC A

Tabelle 14: Herzkatheter-Interventionen nach 1. Entlassung/Verlegung

Für die Tabelle relevante Abkürzungen:

BAS	Ballon-Atrio-Septostomie
bPAB	Bilaterales Pulmonalarterienbanding
HK	Herzkatheter
IAS	Interatriales Septum
ISS	In-Stent-Stenose
ISTA	Aortenisthmusstenose
LPA	Linke Pulmonalarterie
MAPCA	Aortopulmonale Kollaterale
RPA	Rechte Pulmonalarterie
SSF	Sinus-SuperFlex

4.2.2 Gesamtbetrachtung der Re-Interventionen

Insgesamt wurde bei 34 Patienten (67 %) mindestens eine Re-Intervention durchgeführt. Re-Interventionen in anderen Krankenhäusern wurden nur erfasst, wenn diese in einem Bericht des Uniklinikums Gießen erfasst wurden (s. Tabelle 14, Nr. 24).

Abbildung 29 zeigt die Zeitpunkte der ersten Reinterventionen. Die Daten beziehen sich nicht

nur auf Reinterventionen am PDA-Stent. 15 Patienten erhielten mindestens eine Re-Intervention am PDA-Stent, was ungefähr 29 % entspricht. Es zeigt sich bei beiden Darstellungen ein Durchschnittswert von etwa 40 Tagen.

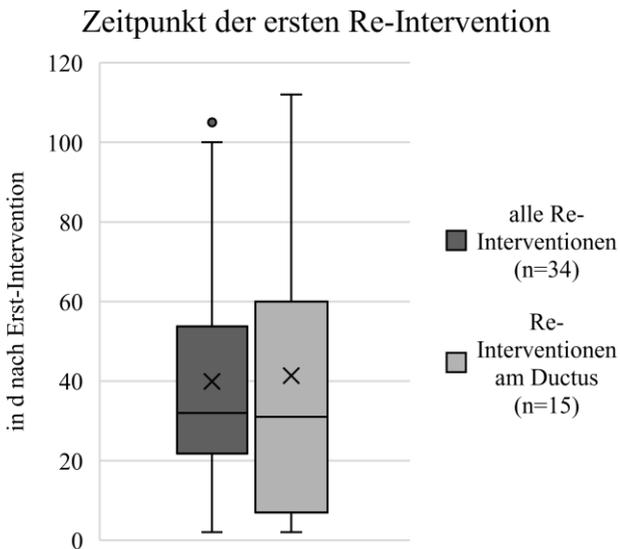


Abbildung 29: Zeitpunkt der ersten Re-Intervention

Abbildung 30 verdeutlicht die Art der durchgeführten Interventionen.

Zu beachten ist hierbei, dass oftmals auch mehrere Interventionen ausgeführt wurden, dadurch sind mehrfache Erwähnungen möglich. Beispielsweise wurde Patient 31 in der Kategorie „LPA- und/oder RPA-Dilatation / Stenting“ dreimal gezählt, da in drei separaten HKs jeweils eine Intervention dieser Kategorie durchgeführt wurde. Die Übersicht verdeutlicht also primär die Häufigkeit der Interventionen und nicht die Anzahl an Re-Interventionen bei einem Patienten.

Das Stenting des IAS wurde, bis auf einen Fall, immer mit einem SSF durchgeführt. Lediglich der Patient mit Nummer 28 bekam anstelle des SSF einen Ballon-expandierbaren 9x18 mm Genesis implantiert.

Kategorisierung der Re-Interventionen

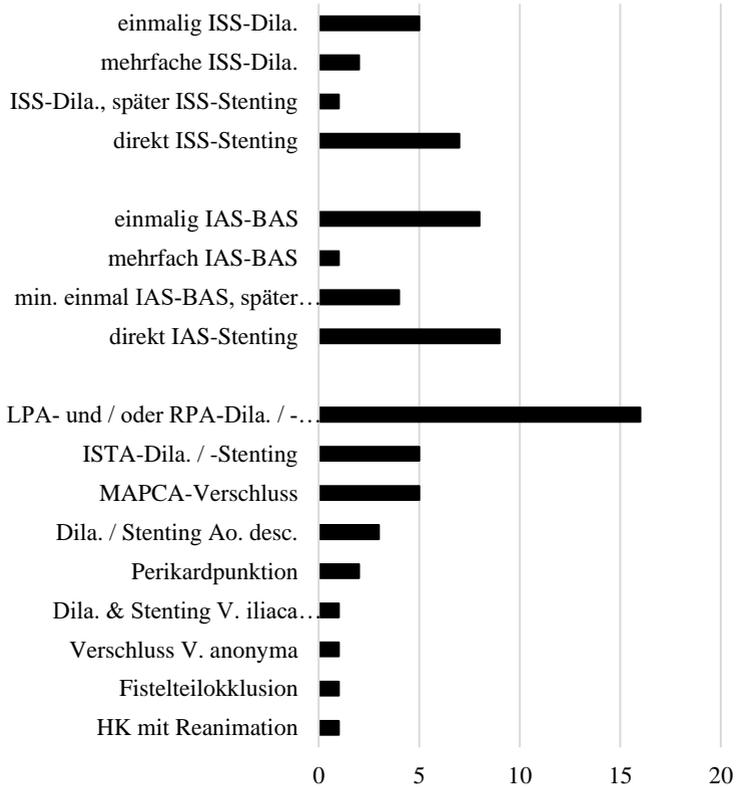


Abbildung 30: Kategorisierung der Re-Interventionen

Abkürzungen: ISS – In-Stent-Stenose; IAS – interatriale Septum;
 BAS – Ballon-Atrio-Septostomie; LPA/RPA – linke/rechts
 Pulmonalarterie; ISTA – Aortenisthmusstenose; MAPCA –
 aortapulmonale Kollaterale; HK - Herzkatheter

Von den 62 insgesamt durchgeführten Reinterventionen wurden am PDA 19 durchgeführt. Dies entspricht etwa 31 % der Gesamtinterventionen. 14 Patienten (27 %) entwickelten mindestens eine interventionsbedürftige „In-Stent-Stenose“ (ISS), ein Patient (2 %) entwickelte eine Stenose im nicht durch den zuvor gesetzten Stent abgedeckten Teil des PDA. Zusammenfassend musste also bei 15 Patienten (29 %) eine Beeinflussung des Systemflusses innerhalb des PDAs interventionell angegangen werden. Vier Kinder (8 %) benötigten zu diesem Zweck mehrzeitige HK-Interventionen (aus Abb. 30 gehen lediglich 3 hervor, da ein weiterer Pat. direkt einen weiteren Stent erhalten hat, welcher später nachdilatiert werden musste).

4.2.3 Uni- und bi-ventrikuläre Behandlung

Nach erfolgtem GHP Stage-I wurde das Gesamtkollektiv entsprechend den drei Therapieoptionen – uni-ventrikuläre Behandlung,

bi-ventrikuläre Korrektur (BVK) oder einer primären Herztransplantation – aufgeteilt (Abb. 31).

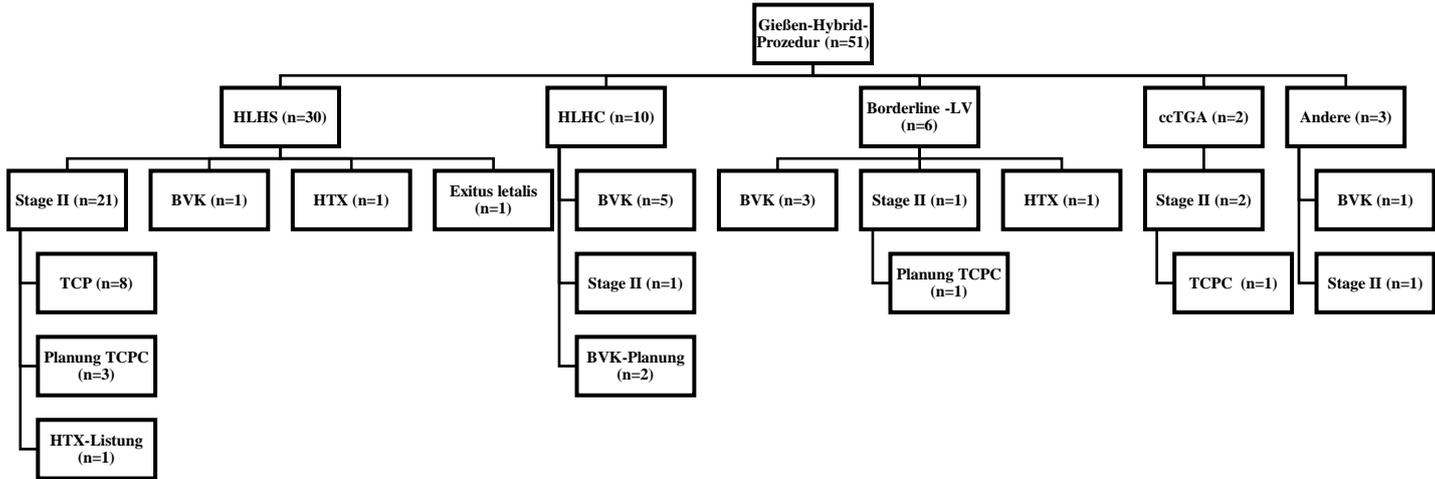


Abbildung 31: Übersicht Therapie-Ebenen

Im Erfassungszeitraum kam es im gesamten Patientenkollektiv und allen interventionellen und chirurgischen Maßnahmen einschließlich Fontan-Komplettierung, komplexen biventrikulären Korrekturoperationen und Herztransplantationen zu einem einzigen Todesfall. Ein Patient verstarb, nachdem er im Alter von 52 Tagen im kardiogenen Schock nach kardiopulmonaler Reanimation von zu Hause aufgenommen worden war. Er erhielt als Notfallbehandlung eine ISTA-Stent-Implantation und einen Verschluss einer aortopulmonalen Kollateralen (MAPCA), aufgrund einer erlittenen hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie mit zerebralen, fokalen Krampfanfällen und einem Multiorganversagen, wurde im Einvernehmen mit den Eltern auf eine Fortführung der Behandlung verzichtet.

Im Erfassungszeitraum erhielten 26 (51 %) der Patienten einen „Comprehensive Stage II“. Dies fand durchschnittlich im Alter von 134 Tagen (86 – 276 d) statt. Zehn Kinder wurden mit einer totalen

cavo-pulmonalen Konnektion (TCPC) einer Fontan-Zirkulation zugeführt.

Eine BVK wurde ebenfalls bei 10 Patienten (20 %) im Mittel im Alter von 181,0 d (82 – 354 d) durchgeführt. Bei zwei Patienten wurde eine GHP mit dem Ziel einer primären Herztransplantation (HTX) vorgenommen. Die HTX erfolgte bei einem Säugling im Alter von 169 d und bei einem Kind 44 Tage nach der GHP Stage I.

Bei Abschluss der Datenerfassung erhielten 13 Kinder (25 %) noch keinen Folgeeingriff. Zehn Kinder befanden sich im „Interstage“ zwischen Stage I und II. Eine bi-ventrikuläre Korrektur war noch bei drei Säuglingen vorgesehen.

Die echokardiografischen Kontrolluntersuchungen bei allen anderen Kindern wiesen zum Zeitpunkt der OP-Planung eine zumindest zufriedenstellende, wenn nicht sogar eine verbesserte Ventrikelfunktion des Systemventrikels auf. Die Ventrikelfunktionen der zwei Patienten, die zur

HTX gelistet waren, erholten sich allerdings bis zur Transplantation nicht.

Betrachtet man die Ruheherzfrequenz (RHF) als den wichtigsten und einfachsten Parameter des klinischen Gesamtzustandes und der Herzfunktion, so zeigte sich eine kontinuierliche Reduktion auf einen Durchschnittswert von 110 /min im Schlaf der Kinder unmittelbar zum Zeitpunkt des entscheidenden chirurgischen Eingriffs.

Nachfolgend sind die akuten Besonderheiten und Komplikationen der auf die GHP folgenden Therapie-Ebenen aufgelistet. Diese beziehen sich auf alle Patienten mit Stage II oder stattgefundener BVK, was 36 Patienten und damit rund 71 % vom Gesamtkollektiv ausmacht.

Patienten mit mehreren Besonderheiten/Komplikationen werden bei den jeweils entsprechenden Kategorien, also mehrfach aufgeführt.

- Herzrhythmus-/Reizleitungs-Störungen/-
Auffälligkeiten: 13 (36 %)
- Obstruktion an mindestens einer
Pulmonalarterie: 9 (25 %)
- Hämato-/Chylothorax/Pleura-Erguss jeweils
ein- oder beidseits: 8 (22 %)
- Blutungsneigung/Blutung/Hypovolämie
ohne Revision: 5 (14 %)
- Atelektase (-Neigung): 4 (11 %)
- Aszites: 4 (11 %)
- Schlechte Sauerstoffsättigung: 4 (11 %)
- Entzugssymptomatik/Durchgangssyndrom:
4 (11 %)
- Zwerchfellparese ein-/beidseits: 3 (8 %)
- Intrakranielle(s) Blutung/Hämatom: 3 (8 %)
- Nachblutung mit Revision: 2 (6 %)
- Perikard-Erguss: 2 (6 %)
- Eingeschränkte RV-Funktion: 2 (6 %)
- Kleinere Infektionen: 2 (6 %)
- Sepsis: 1 (3 %)

- Intraoperativ Reanimation vor HLM wegen Koronarischämie: 1 (3 %)
- Intrakardialer Thrombus: 1 (3 %)
- Myokardödem: 1 (3 %)
- Respiratorische Erschöpfung mit Re-Intubation: 1 (3 %)
- Postoperativ fokaler Krampfanfall: 1 (3 %)
- Leukopenie: 1 (3 %)
- Elektrolytverschiebung: 1 (3 %)

4.2.4 Aktueller Stand bei Abschluss der Datenerhebung

Nach Entlassung wurden, bis auf ein verstorbenes Kind, alle Kinder ambulant weiter betreut. Meist regelmäßig bei einem niedergelassenen Kinderkardiologen und in größeren Abständen in der Ambulanz des Kinderherzzentrums.

Die ambulante Vorstellung im Kinderherzzentrum Gießen hat neben der ärztlichen Kontrolle auch die Aufgabe, die weiterführende Diagnostik und

Therapie zu planen. Klinischer Zustand, Echokardiografie, Kardio-MRT und, bei entsprechender Indikation, Herzkatheteruntersuchungen sind dabei Bestandteile der verschiedenen Therapie-Ebenen, wie sie in Abbildung 31 dargestellt sind.

Die Einsicht in die Berichte der weiterführenden Betreuung konnte auch zeigen, dass ein multizentrisches Zusammenarbeiten möglich ist. So wurde beispielsweise bei einem Patienten die Stage II in Berlin und die TCPC in Zürich durchgeführt.

Nach den vorliegenden Berichten ist bis Abschluss der Datenerfassung (31.12.2015) kein weiterer Patient verstorben, so dass es im gesamten Kollektiv zu genau einem Todesfall kam (siehe Kap. 4.2.3). Allerdings ist in diesem Kontext zu erwähnen, dass ein Patient mit einer akuten Dekompensation des rechten Ventrikels behandelt werden musste und es in diesem Zusammenhang zu einer erfolgreichen Reanimation kam. Bei zwei weiteren Patienten wurde eine Gedeihstörung

unklarer Genese dokumentiert. Die weiteren Daten erlaubten den Nachweis einer den Umständen entsprechenden Entwicklung bei den anderen Kindern.

5 Diskussion

Das Ziel der Gießen-Hybrid-Prozedur (GHP) ist es, Neugeborenen mit einem HLHS oder HLHC eine umfangreiche, mit einer hohen Letalität und Morbidität verbundene, Herzlungenmaschinen-Operation vorzuenthalten und eine solche in die spätere Säuglingszeit zu verlegen. [2, 11, 12, 14, 14, 34, 38, 41, 49, 70, 74] Beim HLHS muss mit der GHP eine möglichst freie Vorhofkommunikation geschaffen (Vorhofmanipulation), das pulmonale Gefäßsystem geschützt (bPAB) und eine ungehinderte Systemperfusion mit zum Teil retrograder zerebraler und koronarer Perfusion garantiert werden. Dazu ist in Einzelfällen auch eine Behandlung eines obstruktiven Aorten-Isthmus mit Dilatation oder Stent-Implantation nötig. [1, 11, 34, 51, 71, 76, 86]

Es konnte gezeigt werden, dass die GHP eine hohe Behandlungsflexibilität für Patienten, Angehörige und Ärzte bietet. Dies kann beispielsweise an der

variablen, bedarfsgerechten Indikation zur Notfall- oder Routine-Behandlung eines chirurgischen bilateralen PAB oder der perkutanen Ductus-Stentimplantation festgemacht werden. Weiterhin konnte auch gezeigt werden, dass weitere Katheter-Interventionen zusammen mit der Stent-Implantation in den Ductus kombiniert werden können. Bei mehr als einem Drittel der Kinder wurde zusätzlich eine Manipulation am atrialen Septums vorgenommen. Die Flexibilität und der relative minimal-invasive Charakter des Hybrid-Stage-I-Eingriffs bietet auch den Vorteil der schnellen Erholung und der raschen Zurückverlegbarkeit der Kinder in zuweisende Krankenhäuser oder eine Entlassung nach Hause. Sogar eine kurzzeitige Entlassung zwischen den einzelnen Behandlungsphasen des GHP kann bei entsprechender Expertise der Angehörigen ermöglicht werden. Nach Abschluss der GHP kann die weitere Behandlung individuell auf den Patienten abgestimmt werden. Mit der GHP kann die Entscheidung der weiteren Therapie-Planung

prolongiert werden. So kann die Frage ob eine univentrikuläre Strategie mit nachfolgender Stage II und einer späteren Komplettierung mit Fontan-Zirkulation notwendig wird oder doch bei ausreichender Größenentwicklung und Funktion des linken Ventrikels eine bi-ventrikuläre Korrektur (BVK) angestrebt werden sollte, vorerst mit der GHP verzögert werden. Es kann sogar Zeit gewonnen werden, um, falls nötig, ein Kinderspenderherz für eine Herztransplantation (HTX) zu organisieren.

5.1 Ductus-Stenting

Die Implantation eines Sinus-SuperFlex-DS (SSF) in den Ductus bei Ductus-abhängigem Systemfluss ist mit perkutaner Kathetertechnik ohne Letalität möglich. Auch schwerwiegende Probleme traten nur einmalig mit einer Stent-Dislokation auf, die aber Katheter-interventionell ohne Bergung, sondern mit Einbringen eines weiteren SSF in Teleskoptechnik suffizient gelöst werden konnte.

Ein relativ häufiges Problem war jedoch die genaue Positionierung bzw. das Abschätzen der Ductus-Länge und damit die Wahl der nötigen Stent-Länge.

Ein Schwerpunkt der hier erhobenen Daten bezog sich auf das Stent-Verhalten des selbstexpandierenden „open-cell“ Stent, der für eine Stent-Therapie bei Neugeborenen mit Ductus-abhängigem Kreislauf eine CE-Zulassung erhalten hatte. Unter Berücksichtigung, dass der Ductus ein einzigartiges Gefäß darstellt, das postnatal eine spontane Kontraktion zeigt, wenn die mütterliche intra-plazentare Prostaglandin-Produktion mit der Abnabelung wegfällt, ist neben einer kontinuierlichen Prostaglandin-E₁-Infusion eine Stent-Implantation eine effektive Maßnahme den Ductus arteriosus bei Bedarf offen zu halten. Die Frage bestand, ob der durch eine 4-French-Gefäßschleuse einzubringende Stent, mit seiner limitierten Radialkraft von maximal 3 – 4 atm (etwa 3 – 4 bar), den Ductus arteriosus effizient

offenhalten kann und wie er sich im Interstage zwischen der GHP Stage I und „Comprehensive Stage II“ verhält. Die post-interventionelle Analyse, der mit einem Stent versorgten Ductus‘, zeigte ein „Phänomen“ der Verkleinerung des Durchmessers, vor allem bei großen Durchmessern um etwa 2 mm; eine klinisch registrierbare, hämodynamischen Konsequenz konnte nicht beobachtet werden. Eine sichere Erklärung für dieses Verhalten des Ductus kann nicht gegeben werden, es lässt sich allerdings mutmaßen, dass es zu einer forcierten Ductus Kontraktion durch mechanische Irritation oder es zu einer Gewebe- und Spannungsumverteilung durch den Stent kommt. Die leicht eingeschränkte Radialkraft des selbst-expandierenden SSF betrug beim 7-mm-Stent an den gemessenen Minimalwerten Durchmesser von etwa 5,5 mm; die durchschnittlichen minimalen Durchmesser des 8-mm-Stent wurden mit rund 7 mm als meist befriedigend eingeschätzt, allerdings waren auch einzelne Durchmesser von nur 4 mm bestimmt

worden. Auch der 9-mm-Stent war bei Betrachtung der Durchschnittswerte akzeptabel, aber in Einzelfällen wurden auch hier minimale Stent-Durchmesser von 5,5 mm verzeichnet. Der SSF zeigte in der Mehrzahl der Messungen also befriedigende bis gute Ergebnisse bezüglich des Expansionsverhaltens. Aufgrund der in Einzelfällen nicht ausreichenden Durchmesser, bedarf es einer unmittelbaren, klinischen Nachkontrolle zwecks Abwägung einer Nachdilatation mittels Ballon-Katheter. Betrachtet man die Reinterventionsrate mit 34 Patienten (67 %), davon 20 Manipulationen am Ductus arteriosus, kann dies auf eine gewisse Re-Obstruktion im Verhalten von kontrahierenden Ductus‘ und SSF oder infolge einer Verengung im Bereich eines, nicht vollständig durch den Stent abgedeckten, Ductus-Anteils, zurückgeführt werden. Eine spätere Obstruktion im „Inter-Stage“ kann auch Folge einer „In-Stent-Stenose“ durch Hyperproliferation von Ductus-Gewebe sein.

Der Sinus-SuperFlex-DS als Ductusstent

Das entscheidende Einschlusskriterium für die vorliegende Studie war die Verwendung des Sinus-SuperFlex-DS (SSF), da dies der weltweit erste Stent ist, der für die Stent-Implantation in den Ductus arteriosus bei Ductus-abhängigem Kreislauf entwickelt wurde und hierfür eine CE-Zulassung erhielt.

Kollegen der Radiologie Heidelberg untersuchten 2005 selbstexpandierende Nitinol-Stents hinsichtlich ihrer Radialkraft, unter anderem auch das Vorläufermodell des SSF, und verglichen diese mit Ballon-expandierenden Stents. Es wurden jeweils 10 Stents mit einem Durchmesser von 10 mm an einer humanen Aorten-Bifurkation untersucht. Das Ergebnis für den SSF war ein Minimum von 6,7 mm, ein Maximum von 9,4 mm, ein Median von 8,6 mm, ein Mittelwert von 8,39 mm und eine Standardabweichung von 0,8111 mm. Diese Ergebnisse wurden unter 37 °C Körpertemperatur nach 24 h gemessen. Es zeigte

sich, dass also zumindest die Radialkraft nicht ausreichend groß sei, um zuverlässig den Durchmesser von 10 mm zu erreichen. Des Weiteren zeigten die Ergebnisse auch, dass die anderen sechs selbstexpandierenden Stents ebenfalls über eine zu geringe Radialkraft verfügten. Lediglich die vier Ballon-expandierbaren Stents zeigten laut der Studie eine ausreichende Radialkraft. [33] Die hier gesammelten Ergebnisse mit dem SSF zur Stentimplantation in den Ductus arteriosus des Neugeborenen sind nicht prinzipiell mit anderen Gefäßstrukturen vergleichbar. Der Ductus ist meist mit Prostaglandin weit, meist besteht keine Obstruktion und der Stent muss überdimensioniert (1 – 2 mm größer als der minimalst gemessene Ductus-Durchmesser) in ein Gefäß eingebracht werden, dass nach Absetzen von Prostaglandin ein genuines Kontraktionsverhalten zeigt. Es ist trotzdem auffällig, dass das SSF-Verhalten zum Teil einen ähnlichen Trend, wie in der Studie aus Heidelberg, zeigte.

Ballon-expandierende Stents wurden in Gießen in der Vergangenheit im Rahmen der GHP benutzt, als der SSF nicht zur Verfügung stand. Der einzige Vorteil des Ballon-expandierenden Stent, der der höheren Radialkraft, wurde und würde durch eine Vielzahl von Nachteilen erkauft. Ein entscheidender Vorteil des SSF ist sein „gecovertes Delivery-System“, welches durch eine 4-Fr.-Gefäßschleuse geführt werden kann. Dies erlaubt auch einen schonenden und sehr einfachen Weg über die Femoralarterie ohne Bedarf einer langen Gefäß- oder Herzstruktur-traumatisierenden Gefäßschleuse, meist sogar mit Weiten von bis zu 6 French. Auch der Nachteil, dass es während der Stent-Expansion mit Dilatation des Ballons zur kompletten Blutflussunterbrechung kommt, was beim HLHS fatal sein kann, wird vermieden. Weiterhin wird das deutlich höhere Risiko einer Stent-Embolisation, welches meist beim Zurückziehen eines schlecht entleerten Ballons aus einem frisch gestenteten Gefäß ohne echte Obstruktion zu beobachten war, vermieden. Der

SSF stellt somit einen großen Sprung nach vorne für die GHP dar, was die Sicherheit der Prozedur für den Patienten und was die Weiterentwicklung der Methode einer Stent-Implantation in den Ductus arteriosus bei Ductus-abhängigem Blutfluss betrifft. Die Kenntnis einer eingeschränkten Radialkraft und deren Konsequenzen bezüglich der Notwendigkeit einer Nachdilatation oder sogar Zweit-Stentversorgung werden durch die Vorteile des SSF klar aufgehoben. [71]

Das Team von Goreczny et al. aus London untersuchte ebenfalls den SSF im Rahmen einer Hybrid-Prozedur zur Behandlung von Neugeborenen mit HLHS und Varianten. Hierzu wurden Daten von 24 Patienten ausgewertet, von denen neun Patienten einen SSF erhielten und 15 Patienten zwei überlappende SSF implantiert bekamen. Es wurde über einen intraoperativen Todesfall und einen weiteren intrahospitalen Todesfall berichtet. Im Median von 137 Tagen (38 – 522 d) wurden bei 9 Patienten elf Interstage-

Reinterventionen durchgeführt. Auch hier kam die angesprochene Flexibilität zum Tragen, indem vier Patienten eine BVK erhielten, elf mittels Stage II weiter behandelt wurden und sieben sich auf der Interstage befanden. Die besagte Studie kam zu dem Fazit, dass der SSF den PDA im Rahmen der GHP gut offenhalte und sich der individuellen Anatomie gut anpasse. Des Weiteren bemerkten sie keine hämodynamischen Konsequenzen für das Überlappen von zwei SSF bei Ductuslängen von mehr als 20 mm. [32] Seit 2014 ist der SSF auch bis zu einer Länge von 24 mm erhältlich, im Zeitraum von 2012 bis Februar 2014 war dies jedoch noch nicht der Fall. [32, 55, 61, 62]

5.2 Ergebnisanalyse im Kontext der aktuellen Studienlage

5.2.1 Die klassische Norwood Stage I

Im Rahmen der klassischen Norwood Stage I wird eine umfangreiche operative Behandlung mit Einsatz der Herzlungenmaschinen zur

Rekonstruktion eines hypoplastischen Aortenbogens vorgenommen. Ein Vorgehen das mittels (modifizierten) Blalock-Taussig-Shunt (MBT-Shunt) oder Sano-Shunt (RVPA-Shunt) als ersten Schritt eine parallele Kreislaufsituation schafft, bei der der subpulmonale Ventrikel, meist der morphologisch rechte Ventrikel, die Gesamtarbeit leisten muss. Die beiden Shunt-Typen wurden in einer großen Studie verglichen, dabei zeigte der RVPA-Shunt tendenziell die Vorteile, dass er bessere Blutflüsse in der betreffenden A. pulmonalis (PA) gewährleiste, eine bessere Balance zwischen dem pulmonalen und dem systemischen Blutfluss herstelle und eine geringere Ein-Jahres-Mortalität aufwies. Allerdings zeigte sich auch, dass beide Shunts den mesenterialen Blutfluss beeinträchtigen und der RVPA-Shunt öfter zentrale PA-Hypoplasien verursache. [13, 23, 31, 52, 59, 67] Eine Vielzahl von Risikofaktoren sind beschrieben, die für postoperative Komplikationen und Mortalität verantwortlich gemacht wurden. [25, 31, 36, 39,

42] In der Analyse von 53 Zentren mit 557 Patienten wurde eine Gesamtmortalität von 22 % und eine Komplikationsrate (min. eine Komplikation) von 75 % beschrieben, die Ein-Jahresletalität betrug 68 % bzw. 72 % für die Verwendung des Sano-Shunts. [39] Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2011 zeigte allerdings eine, mit einem Anstieg der Norwood-Operationen korrespondierende, Mortalitätsreduktion und Verbesserung der Lebensqualität. [53]

5.2.2 Die Gießen-Hybrid-Prozedur

Mittlerweile hat auch die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie das hybride Vorgehen beim HLHS als Alternative zum klassischen Vorgehen nach Norwood oder bei vorhandenen Kontraindikationen für die Norwood Stage I beschrieben. [34] Dabei werden Neugeborene mit HLHS, bei denen eine Norwood-OP zu riskant erscheint, mit der GHP noch als suffizient therapierbar eingeschätzt.

Auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie belegen die geringe Letalität und Komplikationsrate des Stage I der GHP.

Wie schon zuvor beschrieben, wurde das Risiko für eine therapierbare DA-Stent-Obstruktion als zahlenmäßig höchstes Risiko bestätigt. Ein Team aus Ohio untersuchte die Risikofaktoren für die Ausbildung einer Stent-Obstruktion anhand der Analyse von 66 Patienten und berichteten über eine Re-Interventionsrate von 20%, in der hiesigen Auswertung betrug sie 27 %.

Als Konsequenz aus der relativ hohen Re-Interventionsrate zur Verbesserung des Blutflusses durch den Ductus wurde nicht nur eine enge Kontrolluntersuchungsfrequenz von etwa wöchentlichen Vorstellungen, sondern auch eine frühere Terminierung der „Comprehensive Stage II“ empfohlen. [54]

Die Gesamtsterblichkeit im hier untersuchten Kollektiv lag im Untersuchungszeitraum bei 2 %. Ein Vergleich mit anderen Studien wird dadurch

erschwert, dass der Aufbau anderer Untersuchungen oft nur sehr eingeschränkt vergleichbar ist, da beispielsweise oft nur Hoch-Risiko-Patienten mit einer GHP behandelt werden, während alle anderen Patienten einer konventionellen Norwood Stage I zugeführt werden. Dies wird auch in mehreren Publikationen offen kritisiert. [14, 70] Die meisten Institutionen weltweit benutzen die hybride Methode somit bei Hochrisikopatienten. [6] Eine ähnlich niedrige Sterblichkeit hat das Columbus Ohio Team verzeichnet, das ebenfalls die Hybrid-Prozedur als „First-Line-Therapie“ bei HLHS anwendet. [26, 27] Die Sterblichkeit für den Hybrid-Stage-I in Gießen betrug bis ins Jahr 2007 nach einer Analyse einer ähnlich großen Kohorte von 58 Patienten 1,7 % (1/58). [2] Die Langzeit-Ergebnisse nach primärer GHP über einen Zeitraum von 15 Jahren zeigten insgesamt über alle Stufen einschließlich Herztransplantation und bi-ventrikulärer Korrektur 34 Sterbefälle, was bei einem Kollektiv von 154 Patienten einer Letalität von 22 % entspricht. Die

Mortalität für die GHP Stage I betrug dabei 1,2 %. Die Interstage-Letalität wurde mit 6,7 %, für den Stage II mit 9 % angegeben, der Stage III/TCPC konnte bei 57 Patienten ohne Todesfall abgeschlossen werden. Außerdem wurde anhand des 15-Jahres-Überleben gezeigt, dass ein Geburtsgewicht (GGW) von unter 2,5 kg bei Anwendung der GHP keinen signifikanten Effekt mehr auf die Sterblichkeit hatte. [74] Dies spiegeln auch die hier präsentierten Ergebnisse wider. Das Kind, welches verstarb, hatte ein GGW von 2,6 kg; alle Patienten mit einem GGW $\leq 2,5$ kg zeigten einen bisher positiven Verlauf.

Bezüglich der Reinterventionsrate am Ductus-Stent kam das Team um Baba 2013 unter anderem zu dem Ergebnis, dass es zu keiner Reintervention käme, wenn der PDA-Stent ausreichend bis großzügig gewählt würde. Sie untersuchten 37 Neugeborene mit HLHS und 49 PDA-Stents (6 Fr.; Cook, Bloomington, MN). Die Sterblichkeit hier lag bis Stage II bei 9 Patienten bzw. 24 %. Ihr Fazit

war, dass der Stent den gesamten Ductus auskleiden sollte, um Reinterventionen zu umgehen, dass PDA-Stents die Tendenz haben progressiv zu stenosieren und mit dem Wachstum distal wandern. [5] In der Literatur wird oft nicht genau zwischen einer Stenose im PDA-Stent (ISS) und einer Stenose außerhalb des Stents, aber innerhalb des Ductus („falsche ISS“) getrennt. Ein nicht vollständig ausgekleideter Ductus wird also mit großer Wahrscheinlichkeit an den nicht gestenteten Ductus-Arealen obliterieren, zumal das PGE1 nach erfolgter Stentplatzierung im Ductus für gewöhnlich abgesetzt wird. Diese Obliteration sollte allerdings weder dem Stent noch dem Verfahren zulasten gelegt werden, sondern am ehesten der Erfahrung der durchführenden Ärzte.

Die therapeutische Flexibilität der GHP bezüglich der Reihenfolge bPAB vs. HK-Intervention, Kombination mit weiteren HK-Interventionen, Zusammenarbeit mehrerer Kliniken und ambulanten Kinderkardiologen, auch zwecks

Verlegungen beziehungsweise Weiterbetreuung und Überwachung und nicht zuletzt bezüglich der Prolongation in der Entscheidungsfindung weiterer Behandlungsoptionen – Stage II & TCPC / BVK / HTX / „Compassionate Care“ – kann anhand einiger Publikationen untermauert werden. [1, 2, 5, 9, 14, 27, 38, 51, 70, 73, 74, 85, 87]

Durch diese Flexibilität, die das hybride Vorgehen bietet, können auch kritisch kranke Patienten eine sichere und individualisierte Behandlung erfahren.

Die aktuellsten Daten aus Gießen von 182 Patienten, die zwischen Juni 1998 und Februar 2015 behandelt wurden, zeigten für das Gesamtkollektiv der GHP Stage I eine Letalität von 2,5 % (n=126, HLHS und Varianten), die „Comprehensive Stage II“ eine Letalität von 4,9 % (n=101), die Komplettierung der Fontan-Zirkulation mit einer TCPC konnte sogar ohne Sterbefälle durchgeführt werden (n=62); die kumulative Interstage-Letalität betrug 14,2 %. [86]

Basierend auf den erhobenen Daten und den Gesamterfahrungen des Kinderherzzentrums Gießen, lässt sich bezüglich des hybriden Vorgehens speziell beim HLHS folgendes zusammenfassen:

- Das chirurgische bPAB kann ohne Einsatz der HLM, nahezu minimal-invasiv, mit sehr niedriger Letalität und Morbidität durchgeführt werden.
- Die Stent-Implantation, aber auch alle anderen Interventionen, die möglicherweise erfolgen müssen, können fast ohne Sterblichkeit, meist sogar beim schlafenden Neugeborenen unter Spontanatmung, erfolgen.
- Die Reihenfolge zwischen bPAB und PDA-Stent kann situativ, variabel gestaltet werden oder im Kontext einer verursachenden Herzkreislauf-Insuffizienz als akute und effiziente Notfallmaßnahme erfolgen.

- Die Hybrid-Therapie des Neugeborenen ist besonders auch für Neugeborene mit „Borderline-Linksherzstrukturen“ geeignet, die alternativ entweder einer neonatalen BVK mit hoher Letalität und Morbidität unterzogen werden müssten oder aber eine univentrikuläre Behandlungsstrategie benötigen.
- Auch die neuro-kognitive Entwicklung scheint durch ein hybrides Vorgehen weniger beeinträchtigt zu sein. Dies erfolgt wahrscheinlich durch die Vermeidung einer umfangreichen Herz-Lungen-Maschinen-Operation in der vulnerablen Neonatalperiode, die kürzeren Intubations-/Beatmungs- und auch Hospitalisierungszeiten.

5.3 Ableitbare Empfehlungen und Erkenntnisse

Da eine pränatal nicht bekannte, postnatal Ductus-abhängige Systemzirkulation für das Neugeborene lebensbedrohlich werden kann, besteht ein wesentlicher Behandlungsansatz darin, die pränatale Diagnostik zu optimieren. Die Erkennungsquote ist besonders außerhalb erfahrener Zentren auffällig gering. Eine Schulung aller schwangerschaftsbetreuenden Gynäkologen und eine angepasste Diagnostikstruktur könnten theoretisch die pränatale Erkennung von kardialen Auffälligkeiten verbessern und damit lebensbedrohliche Situationen abwenden. [21, 48] Eine postnatale Diagnosestellung erhöht die Wahrscheinlichkeit für einen kardiogenen Schock und die Wahrscheinlichkeit für eine Entscheidung der Eltern zu Gunsten der „Compassionate Care“, womit das Neugeborene verstirbt. [80] Mit Absetzen oder Nicht-Ansetzen von Prostaglandin versterben die Neugeborenen innerhalb der ersten

Lebenswoche in nahezu 90 % der Fälle. [11, 34, 75, 76]

Die Indikation für eine Gießen-Hybrid-Prozedur (GHP) ist immer eine individuelle Entscheidung der Eltern, welche im Spektrum von einer Nicht-Behandlung bis hin zur Herztransplantation zu sehen ist. Im Kinderherzzentrum Gießen gibt es bei Elternwunsch zur Behandlung ihres Kindes nur wenig Gründe, die gegen eine GHP sprechen. [71]

In Abbildung 32 ist ein Therapiepfad dargestellt, der die postnatale Behandlung eines Neugeborenen mit HLHS etc. aufgezeigt und unter anderem die Erkenntnisse der vorgestellten Studien und die der vorliegenden Arbeit berücksichtigt.

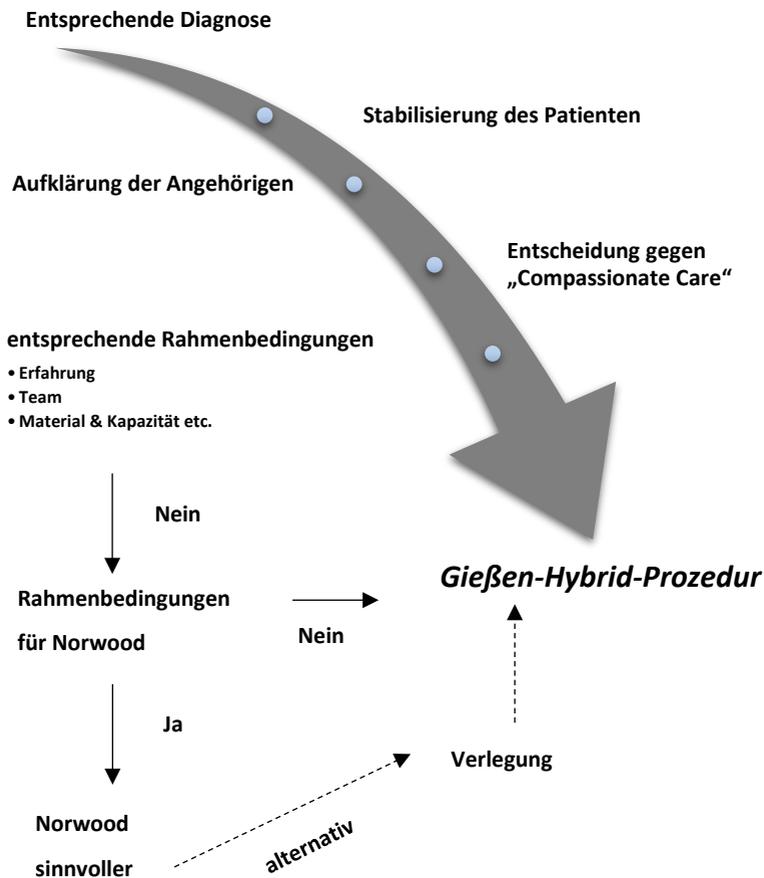


Abbildung 32: Therapie-Entscheidungspfad

Mit den Kreisdiagrammen der Abbildungen 25 – 27 lassen sich die Engstellen im Stent und im Blutfluss genauer auswerten. Es zeigt sich, dass die Engstellen und damit die potenziellen Stenosen meist mittig im Ductus liegen und die Stent-Engstelle häufig mit den Blutfluss-Engstellen einher gehen. Daher kann wahrscheinlich folgendes geschlussfolgert werden: Erstens sollte speziell in der Ductus-Mitte auf eine gute Stent-Entfaltung geachtet werden und zweitens lässt sich vermuten, dass diese Stent-Enge aufgrund höherer Scherkräfte an der Intima zu einer Endothelproliferation führt, was eine In-Stent-Stenose bewirken kann. Ein homogener Blutfluss nach Platzierung des Stents scheint also protektiv zu wirken. Die häufig mittige Position der Engstellen im Ductus ist vermutlich das Resultat von geringer Entfaltungskraft des Stents, erhöhten Gegenkräften des Ductus, beziehungsweise einer Kombination aus beiden Faktoren.

Ein Schwerpunkt der „Interstage-Versorgung“ liegt in regelmäßigen Nachkontrollen und der entsprechenden Schulung der Angehörigen. Der Mittelpunkt der Schulung besteht aus der Beobachtung ihres Kindes im Schlaf, dabei besonders die Beurteilung der Atemfrequenz. Ist diese altersgerecht, ist das Kind klinisch gesund, wenn es jedoch tachypnoeisch ist, ist eine umgehende Vorstellung im Kinderherzzentrum empfohlen.

Im Rahmen der ärztlichen Nachkontrollen ist, abgesehen von einer Diagnostik mittels Auskultation, Messung des Blutdrucks an allen Extremitäten, der Beurteilung der Ruhe-Herz- und Atemfrequenz (RHF), der Sauerstoffsättigung und der allgemeinen klinischen Beurteilung im Kontext der Anamnese, besonders die transthorakale Echokardiografie und eine EKG-Ableitung vorgesehen. [71]

Zur Risikominimierung der GHP im Interstage ist auch im Zweifel eine Herzkatheter- Untersuchung in Sedierung ohne Beatmung indiziert.

Die Entlassungs- und „Interstage-Medikation“ besteht aus einer, den Eltern nahe gebrachten und erklärten, einmaligen Tagesgabe von meist Bisoprolol, Lisinopril und Spironolacton (BLS-Schema). Die Patienten erfahren mit dieser Behandlung eine Ökonomisierung, der parallel geschalteten pulmonalen und systemischen Zirkulation; der systemische und pulmonale Blutfluss soll dabei ausgewogen sein und einer pulmonalen Überflutung (vermehrter Blutfluss in der Lungenstrombahn) vorgebeugt werden. Des Weiteren wird die reaktiv inadäquate neuro-humorale Achse blockiert und damit die RHF gesenkt. Ein weiterer Effekt des Medikationsschemas soll in der anti-fibrotischen Wirkung am Volumen- und Druck-belasteten systemischen / univentrikulären Ventrikel bestehen

(meist primär den rechten Ventrikel betreffend).

[71]

Abbildung 33 verdeutlicht die Wirkungsaspekte, der genannten medikamentösen Therapie. Die aktuellen Erfahrungen mit dieser zeigen kaum bzw. keine relevanten unerwünschten Wirkungen und eine hohe Therapie-Compliance der Eltern, die sowohl durch die Erklärung der möglichen Wirkeffekte, als auch durch die einmalige Tagesapplikation, von Lisinopril und Bisoprolol sogar in gleicher Dosierung, ermöglicht wurde. Diuretika konnten zur Entlassung nahezu vollständig vermieden werden. [71]

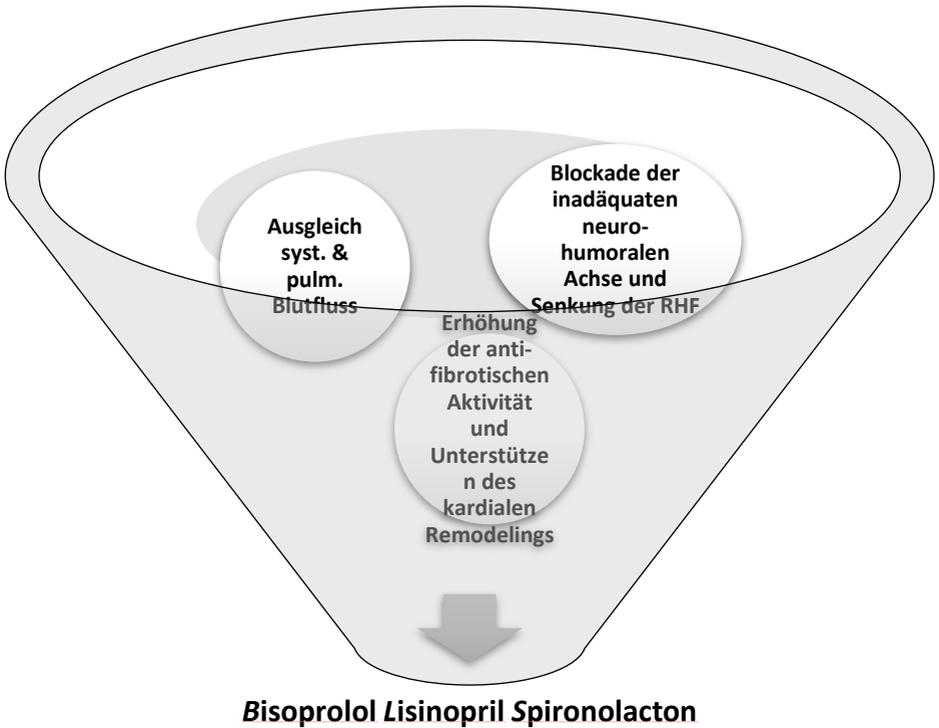


Abbildung 33: Schema zur Wirkung der medikamentösen BLS-Therapie

5.4 Limitationen der Untersuchung

Die Daten wurden nur in einem Kinderherzzentrum akquiriert und sind somit monozentrisch, was nur unter Berücksichtigung dieser Tatsache eine Übertragung auf anderen Zentren, Regionen oder Ländern zulässt.

Die vorliegende Studie ist zwar hinsichtlich der Thematik und unter Berücksichtigung des Patientenaufkommens als relativ groß zu bezeichnen, trotzdem sollte es im Rahmen der evidenzbasierten Medizin ein Ziel sein, weitere multizentrische Studien durchzuführen. Voraussetzung wäre jedoch auch, dass die Hybrid-Prozedur standardisiert werden müsste und nicht, wie derzeit, verschiedene Hybrid-Strategien undifferenziert als Hybrid-Therapie der Norwood-Operation vergleichend gegenübergestellt werden (bezüglich Diagnostik, Ablauf, Medikation, Patienten, etc.).

Technische Limitationen finden sich auch in der Auswertung, der mit Durchleuchtungs-Sequenzen

vermessen Ductus und der implantierten SSF. Die Kalibrierung erfolgte dabei anhand des Führungskatheters, daher können, infolge der Kalibrierung, Mess-Abweichungen entstanden sein. Auch im Kontext des Messens selbst kann es zu Abweichungen gekommen sein, wenn beispielsweise nicht exakt in den gleichen Ebenen beziehungsweise räumlichen Tiefen gemessen wurde. Zur Fehlerreduktion wurden die entsprechenden Stellen jeweils mit mehreren Strecken vermessen und die Daten auf 0,5 mm genau angegeben, nicht zuletzt, um keine falsche Exaktheit vorzutäuschen.

Eine weitere Fehlerquelle kann auch in einer mangelhaften oder wenig präzisen Dokumentation im Kinderherzzentrum Gießen liegen. Es ist zum Beispiel denkbar, dass „alltägliche Vorkommnisse“, wie eine kurzzeitige Apnoe, welche mittels Beutelbeatmung suffizient überbrückt werden konnte, nicht dokumentiert

wurden. Äquivalent verhält sich dies mit anderen Dokumentations-Ungenauigkeiten.

Wenn es außerhalb des UKGM Standort Gießen zu Behandlungen oder Untersuchungen kam, konnten diese nur in die präsentierten Daten aufgenommen werden, wenn diese in den Berichten am untersuchten Zentrum ebenfalls dokumentiert und paraphrasiert wurden. Es wäre also vorstellbar, dass in Einzelfällen Daten nicht in diese Studie einfließen konnten.

5.5 Ausblick

Es ist wünschenswert und vorstellbar, dass sich die pränatale Erkennungsquote von Feten mit HLHS oder HLHC in den nächsten Jahren verbessert. Voraussetzung dafür ist eine Überarbeitung der aktuellen Schwangerschaftsbetreuung beziehungsweise der dort stattfindenden Diagnostik und eine im entsprechenden Fall stattfindende Zentralisierung der weiteren Diagnostik, wie es in

Gießen mit der Pränataldiagnostik durch Prof. Dr. Axt-Fliedner und seinem Team gewährleistet ist.

Wie weit sich die GHP weltweit neben der Norwood-Strategie entwickeln wird, bleibt offen. Dies hängt in Zukunft beispielsweise von der Rate der Schwangerschaftsunterbrechungen bei Diagnose HLHS/HLHC genauso ab, wie von der chirurgischen und interventionellen Erfahrung an den nur noch wenigen Zentren, die benötigt werden.

Die Einführung des selbstexpandierenden SSF für die Hybrid-Prozedur hat den Eingriff so enorm erleichtert, dass das Verfahren mittlerweile mutmaßlich an jedem Kinderherzzentrum etabliert werden könnte.

Des Weiteren wäre es gut vorstellbar, dass Hersteller wie optiMed bei einer steigenden Fallzahl weitere Verbesserungen am Stent vornehmen und sich noch weiter an den Wünschen der Anwender ausrichten. Anpassungen, wie die bereits eingeführten röntgensichtbaren Marker,

könnten also weiter zu einer Verbesserung des gesamten Verfahrens beitragen. Eine genauere Positionierung und eine bessere Kraftentfaltung wären hier beispielsweise denkbar.

Bezüglich der Radialkraft sind weitere Studien mit der aktuellen Stent-Version anzustreben. Ein Vergleich mit anderen selbstexpandierenden Stents wäre dann erneut möglich. So könnte also auch das Equipment überarbeitet werden, um schließlich die Sicherheit für den Patienten weiter zu verbessern.

Eine Verbreitung der Medikation nach dem BLS-Schema wäre ebenso denkbar, wie ein verstärkter Einsatz des SSF zur Schaffung einer kontrollierten inter-atrialen Kommunikation. Beides zeigt in den allermeisten Fällen keinerlei Nachteile, sondern nur Vorteile, welche sich auf Dauer durchsetzen könnten. Sowohl die BLS-Medikation als auch das IAS-Stenting mittels SSF könnten zum Standard werden. Der Nebeneffekt des IAS-Stentings mit einem SSF wäre ein routinierterer Umgang mit

dem SSF, was sich wiederum positiv auf die gesamte Anwendung ausüben könnte.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Behandlungsverlauf von 51 Patienten analysiert, die mit einem Sinus-Super-Flex-DS (SSF) im Rahmen der Gießen-Hybrid-Prozedur (GHP) behandelt wurden. Die Daten wurden monozentrisch aus dem Kinderherz-Zentrum Gießen sowohl retro- als auch prospektiv gewonnen. Die Patienten wurden anhand der Hauptdiagnosen in die Gruppen HLHS (n=30), HLHC (n=10), Borderline-LV (n=6), ccTGA (n=2), sowie andere Herzfehler (n=3) eingeteilt. Der errechnete Aristotle Score lag im Durchschnitt bei 16,7 (14,5 – 21,5). [46, 47]

Bei 44 Patienten (86 %) wurde ein chirurgisches bPAB zuerst durchgeführt. Bei 32 Patienten (63 %) wurde „Stage I“ der Hybrid-Prozedur mit einer perkutanen Stentversorgung des Ductus arteriosus (DA) unter Sedierung in Spontanatmung durchgeführt; einige Patienten wurden noch intubiert und sediert direkt aus dem OP zur

komplementären Herzkatheteruntersuchung gebracht.

Zwei SSF-Stents wurden in Teleskop-Technik bei 8 Patienten in DA platziert (16 %). 10 Kindern (20 %) benötigten eine Ballon-Nachdilatation des DA-Stents. Eine Kombination mit anderen Interventionen, meist Manipulationen am IAS, wurde in 19 Fällen (37 %) durchgeführt. Bei 4 Neugeborenen (8 %) wurde unmittelbar postnatal eine Vorhofseptum-Manipulation durchgeführt.

Insgesamt stellt der CE-zugelassene Stent, was Implantationstechnik, Strahlenbelastung, Komplikationsrate und Letalität angeht, einen enormen Gewinn dar. Die teilweise schwache Radialkraft konnte die Vorteile des Stents nicht überwiegen. Ein wesentlicher Vorteil ist das Einbringen über eine 4-Fr.-Schleuse mit einem Gefäß-schonenden, arteriellen Zugang. Das „Open Cell Design“ reduziert gleichzeitig die Embolisations-Gefahr. Das Problem der Stenose im Ductus durch zu klein vermessenen DA, bedurfte

allerdings in 14 Fällen (27%) einer Nachdilatation oder Implantation eines zweiten SSF.

Unter Berücksichtigung aller Folge-Eingriffe kam es nur zu einem Todesfall.

Die Entlassungsmedikation als Kombination aus Bisoprolol, Lisinopril und Spironolacton (BLS-Schema) hat sich für die Kinder und auch für die häusliche Applikation durch die Eltern bewährt.

In Gießen wird die Hybrid-Prozedur aus vielen Gründen dem Norwood Stage I vorgezogen. Ein Hauptgrund ist die enorme Flexibilität und damit verbundene Individualisierung der Behandlung bei einem insgesamt sehr anspruchsvollen Patientenkollektiv.

Summary

This study analyzed 51 patients receiving a Sinus-Superflex-DS for duct-stenting as a part of the Gießen-Hybrid-Approach (GHP). All data were retrospectively and in part prospectively acquired from the Pediatric Heart Center Gießen. The patient cohort was classified considering the diagnosis HLHS (n=30), HLHC (n=10), borderline-LV (n=6), ccTGA with hypoplastic systemic right ventricle (n=2) and other complex cardiac defects (n=3). The calculated Aristotle Score was in the average 16.7 (14.5 – 21.5).

The surgical PAB was performed firstly by 44 patients (86 %). By 32 (63 %) patients the GHP stage-I was completed by percutaneous duct-stenting just in sedation and spontaneously breathing. Some patients were transferred for duct-stenting immediately after bilateral PAB still intubated and controlled ventilated. Eight patients (16 %) received two SSF in telescope technique. Ten duct-stents (20 %) were considered for further balloon dilatation when residual obstruction

became obvious within the stented duct. An additional intervention was performed in 19 cases (37%), mostly a manipulation of the atrial septum (IAS). Immediate postnatal manipulation of the IAS becomes necessary in four neonates (8%).

During the observation period, the impact of the CE certificated SSF on the GHP was enormously regarding to the implantation technique, radiation burden, complication rate and the mortality. The advantage of the open cell designed SSF by advancing through a 4F sheath, even by the arterial access and stenting a non-obstructed wide-open duct vessel, is on the other hand weakness. The radial force is in some cases with an already slightly obstructed ductus arteriosus to deficient. Nevertheless, the advantages outweigh the disadvantages. The open-cell design minimizes the hazard of embolization. One key problem is to find the right length of the SSF. So, the major problem might be the re-obstruction rate (14pts /27 %); this problem can be sufficiently treated by balloon dilatation or additional stent placement. However, a

close follow-up in the interstage prior to stage II is mandatory; just one case of death was recognized.

The medical drug therapy of bisoprolol, lisinopril and spironolactone by only one daily application is meanwhile sufficiently established with a high compliance of the parents.

In the Pediatric Heart Center Gießen the Hybrid approach is the procedure of choice for nearly all newborns with HLHS and severe HLHC. One major reason is the given flexibility and the resulting individualization in a complex, sometimes severe diseased patient population.

7 Abkürzungsverzeichnis

AF.....	Vorhofflimmern
Ao.....	Aorta
AoBo.....	Aortenbogen
ASD.....	Vorhofseptumdefekt
AV.....	Aortenklappe
AVSD.....	atrioventrikulärer Septumdefekt
BAS.....	Ballonatrioseptostomie
BLS.....	Kombination aus den Medikamenten Bisoprolol, Lisinopril und Spironolacton
bPAB.....	bilaterales pulmonal-arterielles Banding
BVK.....	biventrikuläre Korrektur
BVP.....	Ballonvalvuloplastie
ccTGA.....	kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien, kongenital korrigiert Transposition der großen Arterien
CPAP.....	kontinuierliche Überdruckbeatmung
DA.....	Ductus arteriosus
DORV.....	Double outlet right ventricle - doppelter rechtsventrikulärer Ausfluss
EEG.....	Elektroenzephalogramm
EFE.....	Endokardfibroelastose
EK.....	Erythrozytenkonzentrat
FFP.....	gefrorenes Frischplasma
GHP.....	Gießen-Hybrid-Prozedur
HLHC.....	hypoplastischer Linksherzkomplex
HLHS.....	hypoplastisches Linksherzsyndrom
HLM.....	Herz-Lungen-Maschine
HTX.....	Herztransplantation
IAS.....	interatriales Septum
ITS.....	Intensivstation
IVC.....	Vena cava inferior

LPA Arteria pulmonalis sinistra
 LV.....linker Ventrikel
 MBT-Shunt.... modifizierter Blalock-Taussig-Shunt
 zw. A. subclavia & A. pulmonalis
 PA.....Pulmonalarterie
 PDA.....persistierender Ductus arteriosus
 PFO..... persistierendes Foramen ovale
 PGE1 Prostaglandin E₁
 PV Pulmonalklappe
 RHF Ruheherzfrequenz
 RV rechter Ventrikel
 RVPA-Shunt..Sano-Shunt (Shunt zw. Ausflusstrakt
 rechter Ventrikel & pulmonal Arterie)
 SSF Sinus-SuperFlex DS der Firma optiMed
 SSW.....Schwangerschaftswoche
 SVC Vena cava superior
 SVT supraventrikuläre Tachykardie
 TCPC..... totale cavopulmonale Anastomose
 TITrikuspidalklappeninsuffizienz
 TK.....Thrombozytenkonzentrat
 TV.....Trikuspidalklappe
 VSD..... Ventrikelseptumdefekt
 VT.....ventrikuläre Tachykardie

Abbildung 9: Prostaglandin-E ₁ -Dosierung bei Aufnahme	47
Abbildung 10: zeitlicher Abstand von Banding (bPAB) und Ductus-Stent-Implantation (n=50)...	54
Abbildung 11: Patientengewicht bei SSF-Implantation	55
Abbildung 12: Patientengröße bei SSF-Implantation	56
Abbildung 13: Änderung der Ductusdurchmesser durch SSF-Implantation (n=50)	58
Abbildung 14: Länge der Ductus (n=50)	59
Abbildung 15: Differenz der Ductusdurchmesser prä- zu postinterventionell (n=50).....	66
Abbildung 16: postinterventionelle SSF-Durchmesser nach DA-Stents aufgeschlüsselt (n=50).....	68
Abbildung 17: Interventionsdauer (n=50).....	72
Abbildung 18: Durchleuchtungszeit (n=50).....	72
Abbildung 19: Strahlendosis (n=50)	73
Abbildung 20: Zeitlicher Therapieverlauf in Bezug auf Patientenalter.....	74

Abbildung 21: Ruheherzfrequenz im Therapieverlauf	77
Abbildung 22: Medikamentenverordnungen im Therapieverlauf	78
Abbildung 23: Gesamtbeatmungszeit & Gesamtzeit auf Intensivstation	79
Abbildung 24: Ductus-Durchmesser im zeitlichen Verlauf.....	91
Abbildung 25: Engstellen nach SSF-Implantation (n=35).....	94
Abbildung 26: Engstellen des Stents im zeitlichen Verlauf (n=35).....	95
Abbildung 27: Engstellen des Kontrastmittel-Flusses im zeitlichen Verlauf (n=29)	96
Abbildung 28: Vitalparameter bei Entlassung/Verlegung (n=50)	98
Abbildung 29: Zeitpunkt der ersten Re-Intervention	107
Abbildung 30: Kategorisierung der Re-Interventionen.....	109
Abbildung 31: Übersicht Therapie-Ebenen.....	112
Abbildung 32: Therapie-Entscheidungspfad.....	142

Abbildung 33: Schema zur Wirkung der medikamentösen BLS-Therapie 147

Tabelle 1: aktuell verfügbare Größen des SSF (alle auf 4F / 85 cm) [62] 36

Tabelle 2: Herzkatheter-Untersuchungen vor Sinus-SuperFlex-Implantation 50

Tabelle 3: intra- & postoperative Besonderheiten/Komplikationen beim bilateralen, pulmonalarteriellen Banding (bPAB) 52

Tabelle 4: Lokalisation der Engstellen im Ductus arteriosus vor SSF-Implantation (n=50) 59

Tabelle 5: Ductusdurchmesser, Stents und Nachdilatationen bei SSF-Implantation 62

Tabelle 6: Interventionen neben der Ductusstentimplantation 64

Tabelle 7: Besonderheiten/Komplikationen bei SSF-Implantation 71

Tabelle 8: Patienten- und Verlaufsübersicht - Gruppe HLHS 82

Tabelle 9: Patienten- und Verlaufsübersicht - Gruppe HLHC	83
Tabelle 10: Patienten- und Verlaufsübersicht - Gruppe "Borderline"-LV	84
Tabelle 11: Patienten- und Verlaufsübersicht - Gruppe ccTGA	85
Tabelle 12: Patienten- und Verlaufsübersicht - Gruppe Andere	86
Tabelle 13: Herzkatheter-Reinterventionen bis Entlassung/Verlegung	88
Tabelle 14: Herzkatheter-Interventionen nach 1. Entlassung/Verlegung	105

9 Literatur

1. Akintuerk H, Michel-Behnke I, Valeske K, Mueller M, Thul J, Bauer J, Hagel K-J, Kreuder J, Vogt P, Schranz D (2002) Stenting of the arterial duct and banding of the pulmonary arteries: basis for combined Norwood stage I and II repair in hypoplastic left heart. *Circulation* 105(9):1099–1103

2. Akintürk H, Michel-Behnke I, Valeske K, Mueller M, Thul J, Bauer J, Hagel K-J, Schranz D (2007) Hybrid transcatheter-surgical palliation: basis for univentricular or biventricular repair: the Giessen experience. *Pediatr Cardiol* 28(2):79–87. doi:10.1007/s00246-006-1444-7
3. Allen RH, Benson CB, Haug LW (2005) Pregnancy outcome of fetuses with a diagnosis of hypoplastic left ventricle on prenatal sonography. *J Ultrasound Med* 24(9):1199–1203
4. Baba K, Ohtsuki S, Kamada M, Kataoka K, Ohno N, Okamoto Y, Takeuchi M, Iwasaki T, Sano S, Morishima T (2009) Preoperative management for tricuspid regurgitation in hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Int* 51(3):399–404. doi:10.1111/j.1442-200X.2008.02731.x
5. Baba K, Chaturvedi R, Lee K-J, Caldarone CA, Benson LN (2013) Fate of the ductal stent after hybrid palliation for hypoplastic left heart

- syndrome. *Ann. Thorac. Surg.* 95(5):1660–1664. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.02.002
6. Bacha EA, Daves S, Hardin J, Abdulla R, Anderson J, Kahana M, Koenig P, Mora BN, Gulecyuz M, Starr JP, Alboliras E, Sandhu S, Hijazi ZM (2006) Single-ventricle palliation for high-risk neonates: the emergence of an alternative hybrid stage I strategy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 131(1):163. doi:10.1016/j.jtcvs.2005.07.053
 7. Bailey L, Concepcion W, Shattuck H, Huang L (1986) Method of heart transplantation for treatment of hypoplastic left heart syndrome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 92(1):1–5
 8. Baker-Smith CM, Neish SR, Klitzner TS, Beekman RH, Kugler JD, Martin GR, Lannon C, Jenkins KJ, Rosenthal GL (2011) Variation in postoperative care following stage I palliation for single-ventricle patients: a report from the Joint Council on Congenital Heart Disease National Quality Improvement

- Collaborative. *Congenit Heart Dis* 6(2):116–127. doi:10.1111/j.1747-0803.2011.00507.x
9. Ballard G, Tibby S, Miller O, Krasemann T, Rosenthal E, Anderson D, Austin C, Qureshi S, Simpson J (2010) Growth of left heart structures following the hybrid procedure for borderline hypoplastic left heart. *Eur J Echocardiogr* 11(10):870–874. doi:10.1093/ejechocard/jeq085
 10. Bardeleben Av (1851) Verschluss des linken ostium arteriosum in dem Herzen eines halbjähr. Kindes: untersucht u. beschrieben von Prof. Bardeleben. Mit 1 Taf. Sep-Abdr. aus Müller Archiv?, [S.l.]
 11. Barron DJ, Kilby MD, Davies B, Wright, John G C, Jones TJ, Brawn WJ (2009) Hypoplastic left heart syndrome. *Lancet* 374(9689):551–564. doi:10.1016/S0140-6736(09)60563-8
 12. Caldarone CA, Benson L, Holtby H, Li J, Redington AN, Van Arsdell, Glen S (2007) Initial experience with hybrid palliation for neonates with single-ventricle physiology.

- Ann. Thorac. Surg. 84(4):1294–1300.
doi:10.1016/j.athoracsur.2007.04.127
13. Caspi J, Pettitt TW, Mulder T, Stopa A (2008) Development of the pulmonary arteries after the Norwood procedure: comparison between Blalock-Taussig shunt and right ventricular-pulmonary artery conduit. *Ann. Thorac. Surg.* 86(4):1299–1304.
doi:10.1016/j.athoracsur.2008.06.016
14. Chen Q, Parry AJ (2009) The current role of hybrid procedures in the stage 1 palliation of patients with hypoplastic left heart syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg* 36(1):77–83.
doi:10.1016/j.ejcts.2009.01.030
15. Chrisant, M R K, Naftel DC, Drummond-Webb J, Chinnock R, Canter CE, Boucek MM, Boucek RJ, Hallowell SC, Kirklin JK, Morrow WR (2005) Fate of infants with hypoplastic left heart syndrome listed for cardiac transplantation: a multicenter study. *J. Heart Lung Transplant.* 24(5):576–582.
doi:10.1016/j.healun.2004.01.019

16. Connor JA, Thiagarajan R (2007) Hypoplastic left heart syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2:23. doi:10.1186/1750-1172-2-23
17. Corno AF (2015) "Functionally" univentricular hearts: impact of pre-natal diagnosis. *Front Pediatr* 3:15. doi:10.3389/fped.2015.00015
18. Dähnert I, Riede FT, Razek V, Weidenbach M, Rastan A, Walther T, Kostelka M (2007) Catheter interventional treatment of Sano shunt obstruction in patients following modified Norwood palliation for hypoplastic left heart syndrome. *Clin Res Cardiol* 96(10):719–722. doi:10.1007/s00392-007-0545-5
19. Dinh DC, Gurney JG, Donohue JE, Bove EL, Hirsch JC, Devaney EJ, Ohye RG (2011) Tricuspid valve repair in hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Cardiol* 32(5):599–606. doi:10.1007/s00246-011-9924-9
20. Egan MJ, Hill SL, Boettner BL, Holzer RJ, Phillips AB, Galantowicz M, Cheatham JP, Kovalchin JP (2011) Predictors of retrograde aortic arch obstruction after hybrid palliation of

- hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Cardiol* 32(1):67–75. doi:10.1007/s00246-010-9820-8.
21. Fass N (2013) Das hypoplastische Linksherz: aktuelle Daten zur pränatalen Diagnose und zum Outcome. Inauguraldissertation, Justus-Liebig-Universität
 22. Feinstein JA, Benson DW, Dubin AM, Cohen MS, Maxey DM, Mahle WT, Pahl E, Villafañe J, Bhatt AB, Peng LF, Johnson BA, Marsden AL, Daniels CJ, Rudd NA, Caldarone CA, Mussatto KA, Morales DL, Ivy DD, Gaynor JW, Tweddell JS, Deal BJ, Furck AK, Rosenthal GL, Ohye RG, Ghanayem NS, Cheatham JP, Tworetzky W, Martin GR (2012) Hypoplastic left heart syndrome: current considerations and expectations. *Journal of the American College of Cardiology* 59(1 Suppl):42. doi:10.1016/j.jacc.2011.09.022
 23. Fiore AC, Tobin C, Jureidini S, Rahimi M, Kim ES, Schowengerdt K (2011) A comparison of the modified Blalock-Taussig

- shunt with the right ventricle-to-pulmonary artery conduit. *Ann. Thorac. Surg.* 91(5):1479. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.11.062
24. Fishman NH, Hof RB, Am Rudolph, Heymann MA (1978) Models of congenital heart disease in fetal lambs. *Circulation* 58(2):354–364
 25. Furck AK, Uebing A, Hansen JH, Scheewe J, Jung O, Fischer G, Rickers C, Holland-Letz T, Kramer H-H (2010) Outcome of the Norwood operation in patients with hypoplastic left heart syndrome: a 12-year single-center survey. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 139(2):359–365. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.07.063
 26. Galantowicz M, Cheatham JP (2005) Lessons learned from the development of a new hybrid strategy for the management of hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Cardiol* 26(2):190–199. doi:10.1007/s00246-004-0962-4
 27. Galantowicz M, Cheatham JP, Phillips A, Cua CL, Hoffman TM, Hill SL, Rodeman R (2008) Hybrid approach for hypoplastic left heart syndrome: intermediate results after the

- learning curve. *Ann. Thorac. Surg.* 85(6):2063.
doi:10.1016/j.athoracsur.2008.02.009
28. Gaynor JW, Wernovsky G, Jarvik GP, Bernbaum J, Gerdes M, Zackai E, Nord AS, Clancy RR, Nicolson SC, Spray TL (2007) Patient characteristics are important determinants of neurodevelopmental outcome at one year of age after neonatal and infant cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 133(5):1344. doi:10.1016/j.jtcvs.2006.10.087.
29. Gehrman J, Krasemann T, Kehl HG, Vogt J (2001) Hypoplastic left-heart syndrome: the first description of the pathophysiology in 1851; translation of a publication by Dr. Bardeleben from Giessen, Germany. *Chest* 120(4):1368–1371.
doi:10.1378/chest.120.4.1368
30. Gibbs JL, Wren C, Watterson KG, Hunter S, Hamilton JR (1993) Stenting of the arterial duct combined with banding of the pulmonary arteries and atrial septectomy or septostomy: a

- new approach to palliation for the hypoplastic left heart syndrome. *Br Heart J* 69(6):551–555
31. Golbus JR, Wojcik BM, Charpie JR, Hirsch JC (2011) Feeding complications in hypoplastic left heart syndrome after the Norwood procedure: a systematic review of the literature. *Pediatr Cardiol* 32(4):539–552. doi:10.1007/s00246-011-9907-x
 32. Goreczny S, Qureshi S, Rosenthal E, Krasemann T, Bedair R, Salih C, Austin C, Anderson D, Morgan GJ (2015) Self-expanding stent implantation in arterial duct during hybrid palliation of hypoplastic left heart syndrome: midterm experience with a specially designed stent. *EuroIntervention* 10(11):1318–1325. doi:10.4244/EIJY15M01_08
 33. Grenacher L, Rohde S, Gänger E, Deutsch J, Kauffmann GW, Richter GM (2006) In vitro comparison of self-expanding versus balloon-expandable stents in a human ex vivo model.

- Cardiovasc Intervent Radiol 29(2):249–254.
doi:10.1007/s00270-004-0295-y
34. Haas NA, Jux C, Photiadis J, Kramer H-H (2013) 29 Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS). Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie.
<http://www.kinderkardiologie.org/Leitlinien/29%20LL%20Hypoplastisches%20Linksherzsyndrom.pdf>
35. Hagemo PS, Skarbø A-B, Rasmussen M, Fredriksen PM, Schage S (2007) An extensive long term follow-up of a cohort of patients with hypoplasia of the left heart. *Cardiol Young* 17(1):51–55. doi:10.1017/S1047951106001284
36. Hansen JH, Uebing A, Furck AK, Scheewe J, Jung O, Fischer G, Kramer H-H (2011) Risk factors for adverse outcome after superior cavopulmonary anastomosis for hypoplastic left heart syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg* 40(1):9. doi:10.1016/j.ejcts.2011.02.044

37. Hinton RB, Martin LJ, Tabangin ME, Mazwi ML, Cripe LH, Benson DW (2007) Hypoplastic left heart syndrome is heritable. *Journal of the American College of Cardiology* 50(16):1590–1595.
doi:10.1016/j.jacc.2007.07.021
38. Honjo O, Benson LN, Mewhort HE, Predescu D, Holtby H, Van Arsdell, Glen S, Caldarone CA (2009) Clinical outcomes, program evolution, and pulmonary artery growth in single ventricle palliation using hybrid and Norwood palliative strategies. *Ann. Thorac. Surg.* 87(6):1885.
doi:10.1016/j.athoracsur.2009.03.061
39. Hornik CP, He X, Jacobs JP, Li JS, Jaquiss, Robert D B, Jacobs ML, O'Brien SM, Peterson ED, Pasquali SK (2011) Complications after the Norwood operation: an analysis of The Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. *Ann. Thorac. Surg.* 92(5):1734–1740.
doi:10.1016/j.athoracsur.2011.05.100

40. Hövels-Gürich HH, Konrad K, Skorzewski D, Herpertz-Dahlmann B, Messmer BJ, Seghaye M-C (2007) Attentional dysfunction in children after corrective cardiac surgery in infancy. *Ann. Thorac. Surg.* 83(4):1425–1430. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.10.069
41. Ibuki K, Watanabe K, Yoshimura N, Kakimoto T, Matsui M, Yoshida T, Origasa H, Ichida F (2012) The improvement of hypoxia correlates with neuroanatomic and developmental outcomes: comparison of midterm outcomes in infants with transposition of the great arteries or single-ventricle physiology. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 143(5):1077–1085. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.08.042
42. Jacobs JP, O'Brien SM, Chai PJ, Morell VO, Lindberg HL, Quintessenza JA (2008) Management of 239 patients with hypoplastic left heart syndrome and related malformations from 1993 to 2007. *Ann. Thorac. Surg.* 85(5):1691. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.01.057

43. Jenkins PC, Flanagan MF, Jenkins KJ, Sargent JD, Canter CE, Chinnock RE, Vincent RN, Tosteson AN, O'Connor GT (2000) Survival analysis and risk factors for mortality in transplantation and staged surgery for hypoplastic left heart syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* 36(4):1178–1185. doi:10.1016/S0735-1097(00)00855-X
44. Karamlou T, Diggs BS, Ungerleider RM, Welke KF (2010) Evolution of treatment options and outcomes for hypoplastic left heart syndrome over an 18-year period. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 139(1):119. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.04.061
45. Knirsch W, Liamlahi R, Hug MI, Hoop R, Rhein M von, Prêtre R, Kretschmar O, Latal B (2012) Mortality and neurodevelopmental outcome at 1 year of age comparing hybrid and Norwood procedures. *Eur J Cardiothorac Surg* 42(1):33–39. doi:10.1093/ejcts/ezr286
46. Lacour-Gayet F, Clarke D, Jacobs J, Gaynor W, Hamilton L, Jacobs M, Maruszewski B,

- Pozzi M, Spray T, Tchervenkov C, Mavroudis C (2004) The Aristotle score for congenital heart surgery. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery: Pediatric Cardiac Surgery Annual* 7(1):185–191. doi:10.1053/j.pcsu.2004.02.011
47. Lacour-Gayet F, Clarke D, Jacobs J, Comas J, Daebritz S, Daenen W, Gaynor W, Hamilton L, Jacobs M, Maruszewski B, Pozzi M, Spray T, Stellin G, Tchervenkov C, Mavroudis And C (2004) The Aristotle score: a complexity-adjusted method to evaluate surgical results. *Eur J Cardiothorac Surg* 25(6):911–924. doi:10.1016/j.ejcts.2004.03.027
48. M H (2006) Ultraschall in der Schwangerschaft - die Qualitätsfrage. *Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe* 24(2):12–22
49. Malik S, Bird TM, Jaquiss RDB, Morrow WR, Robbins JM (2015) Comparison of in-hospital and longer-term outcomes of hybrid and Norwood stage 1 palliation of hypoplastic left

- heart syndrome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 150(3):474. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.06.071
50. McBride KL, Zender GA, Fitzgerald-Butt SM, Seagraves NJ, Fernbach SD, Zapata G, Lewin M, Towbin JA, Belmont JW (2011) Association of common variants in ERBB4 with congenital left ventricular outflow tract obstruction defects. *Birth Defects Res. Part A Clin. Mol. Teratol.* 91(3):162–168. doi:10.1002/bdra.20764
51. Michel-Behnke I, Akintuerk H, Marquardt I, Mueller M, Thul J, Bauer J, Hagel KJ, Kreuder J, Vogt P, Schranz D (2003) Stenting of the ductus arteriosus and banding of the pulmonary arteries: basis for various surgical strategies in newborns with multiple left heart obstructive lesions. *Heart* 89(6):645–650
52. Mroczek T, Małota Z, Wójcik E, Nawrat Z, Skalski J (2011) Norwood with right ventricle-to-pulmonary artery conduit is more effective than Norwood with Blalock-Taussig shunt for hypoplastic left heart syndrome: mathematic

- modeling of hemodynamics. *Eur J Cardiothorac Surg* 40(6):1412. doi:10.1016/j.ejcts.2011.03.033
53. Murtuza B, Elliott MJ (2011) Changing attitudes to the management of hypoplastic left heart syndrome: a European perspective. *Cardiol Young* 21 Suppl 2:148–158. doi:10.1017/S1047951111001739
54. Nadorlik HA, Egan MJ, Hill SL, Cheatham JP, Galantowicz M, Kovalchin JP (2013) Predictors of ductus arteriosus in-stent stenosis in the hybrid approach to hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Cardiol* 34(3):656–660. doi:10.1007/s00246-012-0525-z
55. Nennig E Dr. (19. November 2015) Entwicklung des Sinus-SuperFlex-DS. Anfrage per E-Mail
56. Netz H, Bauer JJ, Scheld HH, Bertram U, Moosdorf R, Hagel KJ, Fitz H, Becker HE (1990) Cardiac transplantation in a neonate with endocardial fibroelastosis. *Tex Heart Inst J* 17(2):122–125

57. NOONAN JA, NADAS AS (1958) The hypoplastic left heart syndrome; an analysis of 101 cases. *Pediatr Clin North Am* 5(4):1029–1056
58. Norwood WI, Lang P, Castaneda AR, Murphy JD (1983) Management of infants with left ventricular outflow obstruction by conduit interposition between the ventricular apex and thoracic aorta. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 86(5):771–776
59. Ohye RG, Sleeper LA, Mahony L, Newburger JW, Pearson GD, Lu M, Goldberg CS, Tabbutt S, Frommelt PC, Ghanayem NS, Laussen PC, Rhodes JF, Lewis AB, Mital S, Ravishankar C, Williams IA, Dunbar-Masterson C, Atz AM, Colan S, Minich LL, Pizarro C, Kanter KR, Jagers J, Jacobs JP, Krawczeski CD, Pike N, McCrindle BW, Virzi L, Gaynor JW (2010) Comparison of shunt types in the Norwood procedure for single-ventricle lesions. *N Engl J Med* 362(21):1980–1992

60. optimed Medizinische Instrumente GmbH
(2004) sinus-Visual 5F. sinus-Repo-Visual 5F
sinus-SuperFlex-Visual 5F
61. optimed Medizinische Instrumente GmbH
(2012) solutions for ductal stenting. sinus-
SuperFlex-DS Sinus-Repo-DS. Der
selbstexpandierende Nitinol Stent zur
Behandlung des Hypoplastischen Linksherz-
Syndroms (HLHS), Ettlingen
62. optimed Medizinische Instrumente GmbH
(2014) sinus-SuperFlex-DS - sinus-Repo-DS.
Self-expanding nitinol stent system. Solutions
for the Hypoplastic Left Heart Syndrome
(HLHS), Ettlingen
63. Patel A, Hickey E, Mavroudis C, Jacobs JP,
Jacobs ML, Backer CL, Gevitz M, Mavroudis
CD (2010) Impact of noncardiac congenital
and genetic abnormalities on outcomes in
hypoplastic left heart syndrome. *Ann. Thorac.
Surg.* 89(6):1805.
doi:10.1016/j.athoracsur.2010.02.004

64. Photiadis J, Sinzobahamvya N, Hraška V, Asfour B (2012) Does bilateral pulmonary banding in comparison to Norwood procedure improve outcome in neonates with hypoplastic left heart syndrome beyond second-stage palliation? A review of the current literature. *Thorac Cardiovasc Surg* 60(3):181–188. doi:10.1055/s-0031-1295569.
65. Photiadis J, Sinzobahamvya N, Haun C, Schneider M, Zartner P, Schindler E, Asfour B, Hraska V (2012) Does the shunt type determine mid-term outcome after Norwood operation? *Eur J Cardiothorac Surg* 42(2):209. doi:10.1093/ejcts/ezr299
66. Pizarro C, Derby CD, Baffa JM, Murdison KA, Radtke WA (2008) Improving the outcome of high-risk neonates with hypoplastic left heart syndrome: hybrid procedure or conventional surgical palliation? *Eur J Cardiothorac Surg* 33(4):613–618. doi:10.1016/j.ejcts.2007.12.042

67. Pruetz JD, Badran S, Dorey F, Starnes VA, Lewis AB (2009) Differential branch pulmonary artery growth after the Norwood procedure with right ventricle-pulmonary artery conduit versus modified Blalock-Taussig shunt in hypoplastic left heart syndrome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 137(6):1342–1348. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.03.019
68. Sano S, Ishino K, Kawada M, Arai S, Kasahara S, Asai T, Masuda Z, Takeuchi M, Ohtsuki S (2003) Right ventricle–pulmonary artery shunt in first-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 126(2):504–509. doi:10.1016/S0022-5223(02)73575-7
69. Sarajuuri A, Jokinen E, Puosi R, Mildh L, Mattila I, Lano A, Lönnqvist T (2010) Neurodevelopment in children with hypoplastic left heart syndrome. *J. Pediatr.* 157(3):414. doi:10.1016/j.jpeds.2010.04.027
70. Schranz D (2014) Hybrid approach in hypoplastic left heart syndrome. *Heart*

100(10):750–751. doi:10.1136/heartjnl-2013-305404

71. Schranz D (11. Mai 2016) Zahlen, Fakten und Ansichten aus dem Kinderherzzentrum Gießen. Ein Interview mit Prof. Dr. Schranz, Gießen
72. Schranz D, Michel-Behnke I (2013) Advances in interventional and hybrid therapy in neonatal congenital heart disease. *Semin Fetal Neonatal Med* 18(5):311–321. doi:10.1016/j.siny.2013.05.005
73. Schranz D, Jux C, Akintuerk H (2013) Novel catheter-interventional strategy for intracardiac connecting of total anomalous pulmonary venous return in newborns with hypoplastic left heart-syndrome prior to hybrid approach. *Catheter Cardiovasc Interv* 82(4):564–568. doi:10.1002/ccd.24783
74. Schranz D, Bauer A, Reich B, Steinbrenner B, Recla S, Schmidt D, Apitz C, Thul J, Valeske K, Bauer J, Müller M, Jux C, Michel-Behnke I, Akintürk H (2015) Fifteen-year single center experience with the "Giessen Hybrid" approach

- for hypoplastic left heart and variants: current strategies and outcomes. *Pediatr Cardiol* 36(2):365–373. doi:10.1007/s00246-014-1015-2
75. Schumacher G, Bühlmeier K, Hess J (2008) *Klinische Kinderkardiologie. Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler*, 4. Aufl. Springer, Heidelberg
76. Sitzmann FC, Bartmann P (2002) *Pädiatrie*, 2. Aufl. Duale Reihe. Thieme, Stuttgart
77. Stieh J, Fischer G, Scheewe J, Uebing A, Dütschke P, Jung O, Grabitz R, Trampisch HJ, Kramer HH (2006) Impact of preoperative treatment strategies on the early perioperative outcome in neonates with hypoplastic left heart syndrome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 131(5):1122. doi:10.1016/j.jtcvs.2005.12.025
78. Stoeckel D, Pelton A, Duerig T (2004) Self-expanding nitinol stents: material and design considerations. *Eur Radiol* 14(2):292–301. doi:10.1007/s00330-003-2022-5

79. Tabbutt S, Nord AS, Jarvik GP, Bernbaum J, Wernovsky G, Gerdes M, Zackai E, Clancy RR, Nicolson SC, Spray TL, Gaynor JW (2008) Neurodevelopmental outcomes after staged palliation for hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics* 121(3):476–483. doi:10.1542/peds.2007-1282
80. Tibballs J, Cantwell-Bartl A (2008) Outcomes of management decisions by parents for their infants with hypoplastic left heart syndrome born with and without a prenatal diagnosis. *J Paediatr Child Health* 44(6):321–324. doi:10.1111/j.1440-1754.2007.01265.x
81. Tworetzky W, Wilkins-Haug L, Jennings RW, van der Velde, Mary E, Marshall AC, Marx GR, Colan SD, Benson CB, Lock JE, Perry SB (2004) Balloon dilation of severe aortic stenosis in the fetus: potential for prevention of hypoplastic left heart syndrome: candidate selection, technique, and results of successful intervention. *Circulation* 110(15):2125–2131. doi:10.1161/01.CIR.0000144357.29279.54

82. Uebing A, Furck AK, Hansen JH, Nufer E, Scheewe J, Dütschke P, Jung O, Kramer H-H (2011) Perioperative cerebral and somatic oxygenation in neonates with hypoplastic left heart syndrome or transposition of the great arteries. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 142(3):523–530.
doi:10.1016/j.jtcvs.2011.01.036
83. Valeske K, Mueller M, Hijjeh N, Boening A, Schranz D, Akintuerk H (2012) Modified repair of interrupted aortic arch utilizing retroesophageal right subclavian artery based on a neonatal hybrid approach in hypoplastic left heart complex. *Thorac Cardiovasc Surg* 60(3):221–225. doi:10.1055/s-0031-1298065.
84. Yates AR, Hoffman TM, Boettner B, Feltes TF, Cua CL (2011) Initial counseling prior to palliation for hypoplastic left heart syndrome. *Congenit Heart Dis* 6(4):347–358.
doi:10.1111/j.1747-0803.2011.00525.x
85. Yerebakan C, Murray J, Valeske K, Thul J, Elmontaser H, Mueller M, Mann V,

- Ostermayer S, Latus H, Apitz C, Schranz D, Akintuerk H (2014) Long-term results of biventricular repair after initial Giessen hybrid approach for hypoplastic left heart variants. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* doi:10.1016/j.jtcvs.2014.09.028
86. Yerebakan C, Valeske K, Elmontaser H, Yörüker U, Mueller M, Thul J, Mann V, Latus H, Villanueva A, Hofmann K, Schranz D, Akintuerk H (2015) Hybrid therapy for hypoplastic left heart syndrome: Myth, alternative, or standard? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* doi:10.1016/j.jtcvs.2015.10.066
87. Yerebakan C, Murray J, Valeske K, Thul J, Elmontaser H, Mueller M, Mann V, Ostermayer S, Latus H, Apitz C, Schranz D, Akintuerk H (2015) Long-term results of biventricular repair after initial Giessen hybrid approach for hypoplastic left heart variants. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 149(4):1112. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.09.028

10 Publikationsverzeichnis

- Präsentation anhand eines Posters; Mienert T., Kerst G., Recla S., Schmidt D., Khalil M., Akintürk H., Schranz D.: Supportive medical therapy for inter-stage of the Gießen Hybrid procedure; 50th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), June 1 - 4, 2016 in Rome (Weltkongress der Kinderkardiologie)
- Präsentation anhand eines Posters; Kerst G., Mienert T., Khalil M., Akintürk H., Schranz D.: Self-expanding Sinus-Super-Flex-Ductus Stent implantation for the “Gießen Hybrid” procedure; 48. Jahrestagung der Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kinderkardiologie; Leipzig; 13.-16.02.2016

11 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte

Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

12 Danksagung

Mein spezieller Dank gilt Prof. Dr. Schranz für die Überlassung des Themas, die fachliche Unterstützung und die Betreuung während der gesamten Arbeit. Ohne ihn wäre die Arbeit nicht entstanden und nicht zu der Arbeit geworden, die sie jetzt ist. Ebenfalls möchte ich Univ.-Prof. Dr. Kerst für seine Ratschläge danken.

Dem gesamten involvierten Team des Kinderherzzentrum Gießen möchte ich für die Arbeitsgrundlage danken. Speziell geht dieser Dank an alle Ärzte und Pfleger des Kinder-Herzkatheters, der kinderkardiologischen Ambulanz, den Stationen Czerny und Bessau, dem Team der Kinderherzchirurgen und der Kinder-Anästhesie. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Sarah Elzanowski möchte ich für die zeitweise Ablenkung und für die bereichernden Gespräche zu später Stunde bei einem Kaffee im Herzkatheter danken.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für die ihnen mögliche Unterstützung und für den einen oder anderen Hinweise beziehungsweise das Abfedern der schwierigen Phasen. Außerdem danke ich ihnen für das mir entgegengebrachte Verständnis.