

**Prä-, intra- und postoperative Determinanten des
klinischen Verlaufes nach operativer Korrektur
bei Fallot´scher Tetralogie**

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

Vorgelegt von Nona Mazhari
aus Teheran - Iran

Gießen 2008

Aus dem Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Kinderherzzentrum
des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort
Gießen
Direktor: Prof. Dr. med. D. Schranz

Gutachter: PD Dr. med. Jürgen Bauer

Gutachter: PD Dr. med. Martin C. Heidt

Tag der Disputation: 14.11.2008

Ich widme diese Arbeit meinen Eltern:

Saideh Moradi und Haschem Mazhari

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	4
2	Einleitung	6
2.1	Geschichte.....	6
2.2	Anatomie und Physiologie	7
2.3	Klinische Manifestation	10
2.4	Therapie.....	10
3	Ziel der Arbeit und Fragestellung	16
4	Material und Methodik	17
4.1	Patientenselektion	17
4.2	Datenakquisition.....	17
4.3	Datenauswertung	22
5	Ergebnisse	23
5.1	Patienten	23
5.1.1	Zeitpunkt der Diagnosestellung	23
5.1.2	Erste Vorstellung im Kinderherzzentrum Giessen	24
5.2	Diagnose	25
5.2.1	Assoziierte kardiovaskuläre Fehlbildungen	26
5.2.2	Assoziierte extrakardiale Fehlbildungen	28
5.2.3	Pulmonale Gefäßversorgung.....	30
5.3	Therapie.....	31
5.3.1	Präoperative Maßnahmen	31
5.3.1.1	Palliative Katheterinterventionen.....	33
5.3.1.2	Palliative Operationen.....	36
5.3.2	Korrekturoperation	37
5.3.2.1	Intra- und postoperative Komplikationen	40
5.3.2.2	Früh postoperative Katheterinterventionen.....	42
5.3.2.3	Früh postoperative (Re-)Operationen	42
5.3.2.4	Befunde bei Entlassung	43
5.3.3	Follow-up	44
5.3.3.1	Katheterinterventionen im Verlauf.....	49

5.3.3.2	Operationen im Verlauf.....	50
5.3.3.3	Letzte klinische Untersuchung	51
5.3.4	Korrekturoperation in den ersten 3 Lebensmonaten	54
5.3.5	Transatriale Korrektur und transventrikuläre Korrektur.....	55
5.3.6	Transanuläre Patcherweiterung im Vergleich zur klappenringerhaltenden Operation	56
6	Diskussion	61
6.1	Assoziierte Fehlbildungen.....	61
6.2	Palliative Behandlung vor der Korrekturoperation.....	62
6.3	Korrekturoperation	63
6.3.1	Korrekturoperation in den ersten 3 Lebensmonaten	65
6.3.2	Transatrialer vs. transventrikulärer Korrekturoperation	66
6.3.3	Transanuläre Korrektur vs. klappenringerhaltende Operation .	68
6.4	Mittelfristiger Follow-up.....	70
6.4.1	Einschränkungen	71
6.5	Fazit	71
7	Abbildungsverzeichnis	73
8	Tabellenverzeichnis.....	75
9	Literaturverzeichnis.....	77
10	Abkürzungsverzeichnis	84
11	Zusammenfassung.....	86
11.1	Summary	87
12	Lebenslauf	88
13	Danksagung.....	90
14	Eidesstattliche Erklärung.....	91

2 Einleitung

2.1 Geschichte

Bei der Fallot'schen Tetralogie handelt es sich um einen kongenitalen Herzfehler. Erstmals beschrieb Étienne-Louis Arthur Fallot aus Marseille 1888 ausführlich die pathoanatomischen Befunde und die klinische Manifestation dieses Krankheitsbildes [1]. Seitdem wird die Kombination aus 1) Pulmonalstenose oder Pulmonalatresie, 2) Ventrikelseptumdefekt (*VSD=Ventricular Septal Defect*), 3) nach rechts verlagerte, über diesem Ventrikelseptumdefekt reitende Aorta und 4) konzentrischer rechtsventrikulärer Hypertrophie als Fallot'sche Tetralogie (*TOF=Tetralogy Of Fallot*) bezeichnet. Unter Fallot'scher Pentalogie versteht man das zusätzliche Vorhandensein eines Vorhofseptumdefektes (*ASD= Atrial Septal Defect*).

Erstmals wurde 1944 ein 4,5 kg schwerer Säugling mit TOF, schwerer Zyanose und rezidivierenden hypoxämischen Anfällen einer palliativen Operation unterzogen. A. Blalock sorgte durch die Anlage einer systemarteriell-pulmonalarteriellen Verbindung in Form einer Anastomose zwischen A. subclavia und A. pulmonalis bei diesem Kind für eine ausreichende Oxygenierung. Wenige Monate später berichteten A. Blalock und H. Taussig über das o.g. Kind und zwei weitere Patienten mit einem zyanotischen Vitium, die palliativ einen so genannten BT (*Blalock-Taussig*)-Shunt bekommen hatten [2]. 1954 wurde von Lillehei in Minnesota die erste offene Herzoperation an einem einjährigen Kind mit Ventrikelseptumdefekt unter kontrollierter Kreuz-Zirkulation („cross circulation“) zwischen dem Kind und seinem Vater durchgeführt [3]. 1955 erfolgte dann die erste erfolgreiche Korrekturoperation einer Fallot'schen Tetralogie am offenen Herzen unter Einsatz eines Pump-Oxygenators durch Kirklin und seine Kollegen der Mayo-Klinik in Minnesota, USA [4]. Lillehei übernahm die Technik und berichtete ebenfalls 1955 über Korrekturoperationen bei Fallot'scher Tetralogie unter Einsatz der HLM

(Herz-Lungen-Maschine) [5]. Bis 1973 wurden Kinder mit der Diagnose einer Fallot'schen Tetralogie zunächst einer palliativen Operation im Sinne eines aortopulmonalen Shunts unterzogen. Die eigentliche Korrekturoperation erfolgte dann in einem zweiten Schritt. 1973 nahmen Barratt-Boyes und Neutze die erste primäre Korrekturoperation einer Fallot'schen Tetralogie unter Einsatz der HLM und tiefer Hypothermie (DHCA= Deep Hypothermic Cardiac Arrest) vor [6]. Kirklin et al. beschrieben zudem die Vorteile einer primären Korrektur im Vergleich zu der zwei Stufen-Therapie [7]. Heute ist die Operation am offenen Herzen unter Einsatz einer HLM bereits bei Kindern im Neugeborenenalter etabliert. Durch die Verbesserung der Technik und deutliche Reduktion der Mortalität bei Operationen am offenen Herzen stellt die primäre Korrekturoperation bei TOF die derzeitige Standardtherapie dar [8-11]. Bei symptomatischen Neugeborenen und kleinen Säuglingen, bei denen ein ausgeprägter Befund wie Pulmonalatresie mit Hypoplasie der Pulmonalgefäße oder andere Risikofaktoren, wie z.B. schlechter klinischer Zustand, Koronaranomalien oder Chromosomenaberrationen und zusätzliche Fehlbildungen vorliegen, kann dennoch eine Palliation vor der eigentlichen Korrekturoperation notwendig werden .

2.2 Anatomie und Physiologie

Die Fallot'sche Tetralogie beinhaltet das Vorliegen der folgenden vier Komponenten: 1) Pulmonalstenose, 2) Ventrikelseptumdefekt, 2) über den VSD überreitende Aorta und 4) rechtsventrikuläre Hypertrophie. Die Variabilität dieses Krankheitsbildes ist groß und umfasst in unterschiedlichem Ausmaße diese einzelnen Komponenten. Insbesondere die Pulmonalstenose unterliegt großer Variabilität.

Bei der Pulmonalstenose kann eine Stenose im Bereich des rechtsventrikulären Ausflußtrakts (RVOTO= Right Ventricular Outflow Tract Obstruction), der Pulmonalklappe (PaV= Pulmonary artery Valve),

supravalvulär im Bereich des Pulmonalarterienhauptstamms (*MPA= Main Pulmonary Artery*), des rechten (*RPA= Right Pulmonary Artery*) oder des linken (*LPA= Left Pulmonary Artery*) Hauptastes liegen.

Die RVOTO variiert zwischen einer kurzstreckigen oder einer tubulären und langstreckigen Stenose. Die zweite Form kommt deutlich häufiger vor (65%) und ist meist mit einer Enge der PaV und Hypoplasie der pulmonalen Gefäße vergesellschaftet.

Bei der Stenose der Pulmonalklappe kann eine ringförmige Ostiumstenose, meist mit normal entwickeltem Lungengefäßbett, oder eine Enge des Pulmonalklappenrings vorliegen. Im Extremfall ist die Pulmonalklappe vollständig im Sinne einer Pulmonalklappenatresie (PAT) verschlossen. Die vollständige Unterbrechung der Verbindung zwischen dem rechten Ventrikel und dem pulmonalarteriellen Gefäßbett kann unterschiedlicher Formen annehmen. Die Variabilität in diesem Falle erstreckt sich von einer lediglich membranös verschlossenen Pulmonalklappe bis zum vollständigen Fehlen des Pulmonalarterienhauptstamms oder sogar der linken, rechten oder beider Pulmonalarterien. Eine unilaterale Pulmonalarterienatresie kommt bei Fallot'schen Tetralogie in 1-2% der Fälle vor. Die linke Pulmonalarterie ist hierbei 4-5 mal häufiger betroffen als die rechte Pulmonalarterie [12, 13]. In diesem Falle werden die Pulmonalgefäße über Bronchialarterien oder große aortopulmonale Kollateralen (*MAPCAs= Major AortoPulmonary Collateral Arteries*) bzw. den persistierenden Ductus arteriosus (*PDA= Patent Ductus Arteriosus*) versorgt. Andererseits kann die Agenesie der Pulmonalklappe das vollständige Fehlen funktionstüchtigen Klappenmaterials ggf. bei gleichzeitiger Hypoplasie des Pulmonalklappenrings im Sinne einer „absent pulmonary valve“ – also fehlenden Pulmonalklappe - zur Folge haben. Die mehr oder minder ausgeprägte Regurgitation über diese „Klappe“ führt zum Teil zur erheblichen Dilatation des Pulmonalarterienhauptstammes und seiner Äste. Daraus resultiert im Extremfall eine Kompression der Nachbarorgane wie z.B. der Trachea oder der Hauptbronchien, mit daraus

folgenden Atemwegsbeschwerden bis hin zu ausgeprägter respiratorischer Insuffizienz.

Die Anatomie des VSD ist wenig variabel . Hierbei handelt es sich üblicherweise um einen Defekt, der durch mangelnde Haftung des Infundibulumseptums am Sinusseptum im Sinne eines „Malalignment-VSD“ entsteht.

Die Aorta verbleibt aufgrund der fehlenden Rotation in anteponierter bzw. dextroponierter Position und reitet über dem VSD. Entspringt die Aorta zu mehr als 50% und somit überwiegend aus dem rechten Ventrikel, spricht man von einem DORV (*Double Outlet Right Ventricle*) vom Fallot-Typ.

Die Fallot'sche Tetralogie kommt häufig in Kombination zu weiteren kardialen und extrakardialen Fehlbildungen vor. Die häufigsten assoziierten kardiovaskulären Fehlbildungen sind bei 10-23% ein ASD, in 0,6-6,9% der Fälle ein atrioventrikulärer Septumdefekt (*AVSD= AtrioVentricular Septal Defect*) , ein rechtsseitiger Aortenbogen (*RAA= Right sided Aortic Arch*) bei 16-21% mit zum Teil abnormer Abgang der Arteria subclavia (*ASA= Abnormality of Subclavian Artery*) in 2,5-8% [14, 15], und in 6% der Fälle eine links persistierende obere Hohlvene (*LSVC= Left persistant Superior Vena Cava*) [13, 14, 16]. In 5 % der Fälle treten Koronaranomalien auf [17, 18]. Relativ häufig (6,4%) liegt ein kräftiger Konusast aus der RCA (*Right Coronary Artery*) als Normvariante vor. Der Abgang der LAD (*Left Anterior Descending coronary artery*) aus der RCA ist mit 3-5% die häufigste assoziierte Koronaranomalie [13, 17, 18].

Eine gehäufte Assoziation mit syndromalen Erkrankungen, z. B. Trisomie 21 oder Deletion 22q11 (Di George-Syndrom) wird beschrieben. [19, 20].

Die assoziierten Fehlbildungen, insbesondere die kardiovaskulären Fehlbildungen sind zum Teil für die operative Planung und Strategien von entscheidender Bedeutung (s. auch 2.4).

2.3 Klinische Manifestation

Durch die Pulmonalstenose liegt eine konsekutive Minderperfusion der Pulmonalarterien vor. Abhängig vom Ausmaß der Pulmonalstenose bzw. des rechtsventrikulären Ausflußtrakts kann es zu einem intermittierenden oder permanenten rechts-links-Shunt über den VSD kommen, was sich klinisch als Zyanose der Haut und Schleimhäute äußert. Im Falle einer milden Pulmonalstenose tritt diese Situation nicht auf, so daß man von einem „Pink-Fallot“ spricht. Im Falle einer ausgeprägten Stenose des rechtsventrikulären Ausflußtrakts oder bei Pulmonalatresie werden die Patienten bereits kurz nach der Geburt klinisch auffällig. Die pulmonale Durchblutung bei Pulmonalatresie erfolgt über MAPCAs oder einen PDA, oder über beide. Wenn der Ductus arteriosus sich nach der Geburt verschließt und dann die Versorgung über MAPCAs nicht ausreicht, resultiert eine ausgeprägte Zyanose.

Bei ca. 20-35% der Patienten treten hypoxämische Anfälle auf, deren genaue Ursache nicht detailliert genug geklärt ist. Diese basieren auf einer plötzlichen Zunahme des rechts-links-Shunts über den VSD. Als mögliche Ursache wird eine plötzliche Verengung des muskulären RVOT angenommen.

Ohne chirurgische Therapie versterben ca. 30% der Patienten mit TOF innerhalb der ersten 6 Lebensmonate, 50% vor dem Erreichen des 2. Lebensjahres, 80% vor der Vollendung des 10. Lebensjahres und nur 5-10% erreichen das Alter von 21 Jahren. Die Pulmonalklappenatresie zeigt in den ersten Lebensjahren ohne chirurgische Therapie eine deutlich höhere Mortalitätsrate. So erreichen nur etwa 20% der Patienten das 5. Lebensjahr [21].

2.4 Therapie

Für eine kurative Therapie ist eine Operation unumgänglich. Das Hauptproblem liegt zunächst in der reduzierten pulmonalen Durchblutung. Bei postnataler Zyanose und Hinweise auf unzureichende pulmonale Perfusion besteht die Möglichkeit, zunächst durch Verabreichen von *Prostaglandin E1* (PGE1) in Form einer Dauertropfinfusion den Ductus arteriosus offen zu halten und somit die pulmonale Durchblutung zu verbessern. Bei hypoplastischen Pulmonalgefäßen wird zudem über das gesteigerte Flussvolumen deren Wachstum gefördert.

Die Therapie kann entweder als primäre Korrekturoperation oder in zwei Schritten im Sinne einer palliativen Katheterintervention oder Operation und sich erst im Verlauf anschließender Korrekturoperation durchgeführt werden. Zu palliativen Maßnahmen gehören die Anlage eines systemarteriell-pulmonalarteriellen Shunts, die Ballonangioplastie der Pulmonalklappe, die Einlage eines Stents in den Ductus arteriosus oder in die verengten Pulmonalgefäße und eine Patcherweiterungsplastik der Pulmonalarterie, des Pulmonalklappenrings (transanuläre Patcherweiterung) oder des rechtsventrikulären Ausflußtrakts .

Für die Shuntanlage stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung:

1. Der klassische Blalock-Taussig-Shunt (BT-Shunt) als End-zu-Seit-Anastomose von A. subclavia und Pulmonalarterie.
2. Der modifizierte BT-Shunt durch eine künstliche Verbindung zwischen A. subclavia und Pulmonalarterie mit End-zu-Seit-Anastomose auf beiden Seiten, bestehend aus einer Gore-Tex- oder PTFE-Gefäßprothese (Polytetrafluorethylen).
3. Der zentrale aortopulmonale (AP-) Shunt zwischen Pulmonalarterienhauptstamm und Aorta ascendens, mittels eines Gore-Tex- oder PTFE-Graft.

Die aus der Literatur bekannten Shunt-Formen wie Potts- (Seit-zu-Seit-Anastomose der Aorta descendens zu LPA) oder Waterston-Shunt (Seit-zu-Seit-Anastomose der Aorta ascendens zu RPA) werden heutzutage aufgrund von Komplikationen wie schlecht kontrollierbarem Shunt-

Volumen und Stenosebildung im Bereich der Anastomosen nicht mehr angewandt.

Der Shunt ist eine gute Möglichkeit zur Überbrückung bis zur Korrekturoperation. Die gewünschte Menge des Shuntflusses wird durch dessen Durchmesser bestimmt. Er ist jedoch mit typischen Komplikationsmöglichkeiten behaftet. Der klassische BT-Shunt führt gelegentlich zur Minderperfusion des Armes mit gestörtem Armwachstum als Folge [22]. Außerdem gewährleistet eine einseitige Shuntanlage bei älteren Patienten (>1 Jahr) und bei fehlendem antegraden Fluß über die Pulmonalklappe keine seitengleiche Perfusion beider Pulmonalgefäße [23, 24]. Es kann zu einer Distorsion der Pulmonalgefäße und Stenosen der Pulmonalarterien im Bereich der Anastomose kommen, was eine spätere Erweiterung des Gefäßes im Rahmen der Korrekturoperation notwendig macht [25]. Der modifizierte BT-Shunt stellt diesbezüglich eine Alternative dar. Da die A. subclavia nur seitlich anastomosiert wird, bleibt die Armperfusion bestehen. Die o.g. Nebenwirkungen werden dadurch vermieden. Jahangiri et al. [26] berichten, daß eine einseitige modifizierte BT-Shunt-Anlage zu keinem signifikanten Unterschied im Wachstum der beiden Pulmonalarterien und keinen Distorsionen der Pulmonalarterien führt.

Dem gegenüber steht der zentrale AP-Shunt aus einem Gore-Tex- oder PTFE-Graft. Er ist leicht durch eine mediane Sternotomie anzubringen und bei der endgültigen Korrektur zu entfernen. Zudem wird kein Kinking und Stenose der Pulmonalarterie provoziert. Bei kleinen Säuglingen ist jedoch die Anlage nur unter Einsatz der HLM möglich, was ein zusätzliches Risiko darstellt. Shunts sind im allgemeinen durch Thrombusbildung gefährdet, was insbesondere den früh-postoperativen Verlauf verkomplizieren kann.

Eine RVOT-Patcherweiterungsplastik ohne VSD-Verschluss kann ebenfalls die pulmonale Zirkulation verbessern. Diese ist jedoch nur unter Einsatz der HLM durchzuführen. Zudem ist die Regulierung des Blutflusses nur

schwer zu kontrollieren, und eine übermäßige Zunahme des Shunt-Volumens über den VSD kann zu einer globalen Herzinsuffizienz führen.

Die katheterinterventionellen Eingriffe im Sinne einer Ballonvalvuloplastie der Pulmonalklappe oder einer Ballonangioplastie und/oder Stentimplantation in den PDA oder in verengte Pulmonalgefäße stellen eine Alternative zu der palliativen Operation dar. Bei der Ballondilatation der PaV besteht jedoch die Gefahr eines hypoxämischen Anfalls während des Eingriffes.

Die primäre Korrekturoperation am offenen Herzen stellt seit der Möglichkeit des Einsatzes der HLM bei Neugeborenen und Säuglingen eine sinnvolle Alternative dar [9-11, 27].

Welche Operationsstrategie zu welchem Zeitpunkt durchgeführt werden soll, ist neben der Diagnose und Schweregrad der Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflußtrakts, von dem Zustand des Kindes, Größe der Pulmonalarterien zum Operationszeitpunkt und zusätzlichen Risikofaktoren, die eine Operation an der HLM ungünstig oder unmöglich erscheinen lassen, abhängig. Schwere hypoxämische Anfälle über mehreren Stunden vor der Operation oder das Vorliegen von Koronaranomalien sind Beispiele für solche Risikofaktoren.

Die Mortalität der primären Korrekturoperation liegt bei 2% gegenüber 12% bei zweizeitiger Operationsstrategie [9, 28]. Es wird hierbei nicht nur die perioperative Mortalität berücksichtigt, sondern auch die Tatsache, daß einige Kinder mit einem Shunt das Alter für die geplante Korrekturoperation nicht erreichen und bereits vorher an Komplikationen des Shunts versterben.

Die Korrekturoperation erfolgt an unserem Zentrum unter Einsatz der HLM und bei moderater Hypothermie. Sie besteht aus einem VSD-Verschluß mit einem Patch, Größenbestimmung und Inspektion der Pulmonalklappe und Beseitigung aller Obstruktionen (rechtsventrikulärer Ausflußtrakt, Pulmonalklappe, supra-valvuläre Stenose, Pulmonalarterienaststenosen). Ein vorbestehender Shunt oder PDA muß dann außerdem entfernt werden.

Es gibt verschiedene Zugangsmöglichkeiten für den VSD-Verschluß:

Bei einem transatrialen Zugang wird der rechte Vorhof eröffnet und der VSD durch die Trikuspidalklappe hindurch inspiziert. Ein Patch-Verschluß ist über diesem Weg meist möglich, setzt jedoch eine ausgedehnte rechtsventrikuläre Myektomie zur Beseitigung der infundibulären Stenose und Schaffung eines ausreichenden Zuganges zum VSD voraus.

Der operative Zugang kann ebenfalls durch eine rechtsseitige Ventrikulotomie erfolgen. Hierbei wird die Inzision vertikal gesetzt um im Bedarfsfall eine Erweiterung der Inzision in Richtung PA (transanulärer Zugang) zu ermöglichen. Nach dem Patch-Verschluß des VSD kann der RVOT anschließend ebenfalls mit einem Patch erweitert und verschlossen werden. Bei schmalen Pulmonalarterienhauptstamm kann eine Patcherweiterungsplastik in diesem Bereich erfolgen. Es wird häufig an dieser Stelle eine Kommissurotomie der Pulmonalklappe durchgeführt.

Falls der Pulmonalklappenring zu eng oder hypoplastisch ist und trotz der oben genannten Maßnahmen eine Reststenose im Bereich des RV-PA-Übergangs bestehen bleibt, besteht die Möglichkeit einer transanulären Erweiterungsplastik. Hierfür wird mittels eines Patches der RVOT, der Pulmonalklappenring und die MPA bis zum Übergang zur LPA erweitert.

Falls ein ASD vorliegt, wird dieser entweder mittels einer direkten Naht oder bei größerer Ausdehnung mittels eines Patches verschlossen. Einige Zentren belassen eine kleine Öffnung im Bereich der ASD zur Entlastung des rechten Vorhofes, bis der rechte Ventrikel sich an die neue hämodynamische Situation angepaßt hat [29].

Bei vollständigem Fehlen oder Atresie der Pulmonalklappe besteht die Möglichkeit einer Rekonstruktion des RV-PA-Überganges mittels eines klappenlosen oder klappentragenden Conduits. Hierfür stehen verschiedene Materialien zur Verfügung. Neben industriell hergestellten Conduits z.B. aus Gore-Tex werden häufig Xenografts, z.B. im Sinne einer bovinen Jugularvene mit Venenklappen (Contegra) oder aortale Homografts verwendet. Bei ausgeprägten Ektasien der Pulmonalgefäße bei

TOF mit APV wird zusätzlich noch eine Reduktionsplastik der Pulmonalgefäße vorgenommen.

Der unmittelbar postoperative Verlauf kann durch Blutung, insbesondere bei älteren Patienten mit lange bestehender Polyzythämie, Pulmonalklappeninsuffizienz, insbesondere bei transanulärer Patcherweiterung, passagerer Herzinsuffizienz mit antikongestivem Behandlungsbedarf und Herzrhythmusstörungen verkompliziert werden. Sehr häufig tritt ein kompletter Rechtsschenkelblock auf, der von den Patienten üblicherweise aber gut toleriert wird. Ein kompletter permanenter AV-Block mit Behandlungsbedarf (Schrittmachertherapie) ist sehr selten

3 Ziel der Arbeit und Fragestellung

In dieser Arbeit wurden die 10 jährigen Erfahrungen mit Patienten mit Fallot'scher Tetralogie und ihre Varianten (Pulmonalatresie mit VSD, DORV vom Fallot-Typ) aus unserem Zentrum zusammengestellt. Besonderes Augenmerk wurde auf die Operationstechnik und den kurz- und mittelfristigen Verlauf nach der Korrekturoperation gelegt. Von besonderem Interesse war die Frage, ob bestimmte Operationstechniken wie zum Beispiel eine transanuläre Erweiterungsplastik oder transventrikuläre Korrekturoperation die Entwicklung von für den Langzeitverlauf wichtigen prognostischen Parametern wie QRS-Dauer oder Pulmonalklappeninsuffizienz beeinflussen.

4 Material und Methodik

4.1 Patientenselektion

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse über die Patienten, die mit der Diagnose einer

1. TOF
2. DORV vom Fallot-Typ
3. PAT mit Ventrikelseptumdefekt (PAT und VSD)

in dem Zeitraum von 01.01.1998 bis 31.12.2007 im Kinderherzzentrum Giessen einer Korrekturoperation unterzogen wurden. Nicht mitberücksichtigt wurden die Patienten, die nach Erhalt einer palliativen Therapie vor Erreichen der Korrekturoperation verstarben, und die Patienten, die eine Palliation in unserem Zentrum, die Korrekturoperation jedoch in einem anderen Zentrum erhielten.

4.2 Datenakquisition

Die erfaßten Daten wurden aus den archivierten Patientenakten entnommen. Zusätzlich wurden die intraoperativen Daten aus den angefertigten OP-Berichten und angelegten HLM-Protokollen der Kardiotechnik entnommen. Es wurden die elektronische Datenbank sowie das Herzkatheter-Archiv des Kinderherzzentrums zur Hilfe genommen. Soweit vorhanden, wurden Berichte der betreuenden kinder-kardiologischen Kollegen der zuweisenden Kliniken und der niedergelassenen Kinderkardiologen zur Erfassung der Daten über den Zeitpunkt der Diagnosestellung und über das Follow-up herangezogen.

Bei jedem in dieser retrospektiven Studie eingeschlossenen Patienten wurden Daten zu verschiedenen Zeitpunkten erfaßt:

1. Diagnosestellung
2. Erstvorstellung im Kinderherzzentrum Giessen
3. Unmittelbar präoperativ (Korrekturoperation)

4. Zum Zeitpunkt der Entlassung aus der stationären Behandlung nach der Korrekturoperation
5. Im Alter von 5 Jahren
6. Letzte kinder-kardiologische Kontrolluntersuchung

Zudem wurden Verläufe in 3 verschiedenen Zeiträumen zusammengefaßt:

1. Von der Diagnosestellung bis zur Korrekturoperation
2. Unmittelbar postoperativer Verlauf bis zur Entlassung aus der stationären Behandlung
3. Nach der Entlassung aus der stationären Behandlung bis zum Abschluß der Datenerhebung am 10.03.2008 (Follow-up)

Interessante Punkte für diese Arbeit waren das Alter, Größe und Gewicht, transkutane Sauerstoffsättigung und Verbreiterung des QRS-Komplex und kompletter Rechtsschenkelblock im EKG zu den oben genannten Zeitpunkten. Die Patienten wurden je nach Diagnose in eine der Haupt-Diagnosegruppen (Fallot'sche Tetralogie, DORV vom Fallot-Typ, Pulmonalatresie mit VSD) eingeteilt. Es wurde zusätzlich erfaßt, ob eine Frühgeburtlichkeit vorlag und ob die Diagnose eines kongenitalen Herzvitiums intrauterin bereits bekannt war.

Neben der Einteilung in die Hauptdiagnosegruppen wurden alle assoziierten kardiovaskulären und extrakardialen Fehlbildungen erfaßt. Soweit vorhanden, wurde der Befund einer Chromosomenanalyse dokumentiert.

Die kardialen Befunde wurden zum großen Teil echokardiographisch unter Einsatz der Farbdopplersonographie erhoben. Andere Daten wurden aus den Berichten der Herzkatheteruntersuchungen entnommen, die in unserem Zentrum oder in einer auswärtigen Klinik durchgeführt wurden. Zur Diagnostik der extrakardialen Fehlbildungen wurden neben

körperlicher Untersuchung radiologische Methoden wie Sonographie und Röntgen verwendet.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bzw. Erstvorstellung in unserem Zentrum wurden der Stenosegrad der Pulmonalstenose bzw. der Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflußtrakts (*RVOTO= Right Ventricular Outflow Tract Obstruction*) in mmHg, das Vorhandensein von MAPCAs und ggf. das Vorliegen einer dualen Versorgung des pulmonalen Gefäßbetts, und die Größe des Pulmonalklappenrings (mm) dokumentiert. Unmittelbar vor der geplanten Korrekturoperation interessierten neben dem Ausmaß der Pulmonalstenose bzw. RVOTO (mmHg) das Vorhandensein und die Ausprägung einer Pulmonalklappeninsuffizienz (Grad I-IV), der Durchmesser des Pulmonalklappenrings (mm) und, soweit vorhanden, der McGoon-Index. Der McGoon Index wird durch Dividieren der Summe der Durchmesser von LPA und RPA im Bereich des Abganges durch den Durchmesser des Aorta descendens in Zwerchfellhöhe gerechnet und gibt Hinweise über den Maß der Pulmonalarterienhypoplasie. Der Normwert liegt bei 2,0-2,5.

Es wurde erfaßt, ob bei einer vorherigen Shunt-Operation oder Stent-Einlage in den Ductus arteriosus oder Pulmonalgefäße eine Stenose im Shunt bzw. Stent vorlag.

Es wurde dokumentiert, ob Prostaglandin-E1 (PGE1) notwendig war, und ob dokumentierte hypoxämische Anfälle vorlagen.

Bei palliativen Interventionen wurden die Art (Ballonangioplastie, Ballonvalvuloplastie, Stent-Implantation oder Verschluß) und Ort der Intervention (PaV, MPA und ihre Äste, RVOT, PDA, Shunt oder MAPCAs) und Komplikationen mit Datum erfaßt. Bei palliativen Operationen, wurden die Art der Operation, perioperative Komplikationen, Beatmungsdauer und Dauer des Krankenhausaufenthaltes und bei Shuntanlage die Größe des Shunts dokumentiert. Falls hierfür ein

kardiopulmonaler Bypass eingesetzt wurde, wurden auch die Dauer des Bypasses und bei Abklemmen der Aorta die Ischämiedauer in Minuten erfaßt.

Zu den Korrekturoperationen wurde neben dem Alter bei der Operation die Dauer des kardiopulmonalen Bypasses (min.), Dauer der Ischämie (AAZ= Aortaabklemmzeit, min.) und die Operationstechnik dokumentiert. Hierbei wurde unterschieden, ob ein reiner transatrialer Zugang gewählt wurde, oder ob eine rechtsseitige Ventrikulotomie erfolgte. Zudem wurde dokumentiert, ob eine Erweiterungsplastik mittels eines Patch der Pulmonalarterie, im RVOT-Bereich, oder transanulär erfolgte. Es wurde notiert, ob eine rechtsventrikuläre Myektomie durchgeführt wurde. Weitere Maßnahmen wie eine Kommissurotomie der Pulmonalklappe oder eine Erweiterungsplastik der Pulmonalarterienbifurkation oder ihrer Äste bzw. im Falle der Gefäßektasien eine Reduktionsplastik derselbigen wurden dokumentiert. Ein Patch-Verschuß eines ASD wurde ebenfalls festgehalten. Falls ein klappentragendes Conduit eingesetzt wurde, unterschieden wir zwischen Gore-Tex-, Xeno- oder Homograft. Die Größe des Conduits wurde miterfaßt. Falls eine MAPCA-Unifokalisierung oder ein -Verschuß durchgeführt wurden, wurden diese dokumentiert.

Die unmittelbar postoperativ aufgetretenen Komplikationen, wie Blutung, Perikard- oder Pleuraerguß und Aszites, Herzrhythmusstörungen, schwerwiegende Pneumonie oder Sepsis wurden notiert. Bei Ergüssen wurden nur die behandlungsbedürftigen Ergüsse (Drainage, Steroidtherapie bei Perikarderguß) in der Auswertung als relevant gewertet. Es wurde zwischen serösem und chylösem Pleuraerguß unterschieden. Bei den Herzrhythmusstörungen, wurde diskriminiert, ob eine bradykarde (Sinusbradykardie, Vorhofersatzrhythmus, AV-Block I-III) oder eine tachykarde Herzrhythmusstörung (Junktional ektopie Tachykardie, Vorhofflimmern, ventrikuläre Tachykardie) vorlag. Auch das Vorhandensein gehäufte ventrikulärer Extrasystolen (VES) wurde erfaßt. Es wurde festgehalten, ob es sich dabei um passagere, intermittierende

oder bleibende, d.h. persistierende Herzrhythmusstörungen handelte. Ein primär offener Thorax wurde entsprechend dokumentiert. Vereinzelt aufgetretene Komplikationen wie z.B. Krampfanfälle wurden gesondert erfaßt. Bei nötigen operativen Revisionen oder katheterinterventionellen Eingriffen wurden das Datum und die Art des Eingriffes dokumentiert. Ein postoperativer Einsatz der ECMO (*Extra Corporeal Membrane Oxygenation*) wurde mit Dauer notiert. Die postoperative Mortalität wurde dokumentiert. Die Beatmungsdauer und Dauer des stationären Krankenhausaufenthaltes wurde in Tagen erfaßt. Schließlich wurde dokumentiert, wie die echo- und elektrokardiographischen Befunde zum Zeitpunkt der Entlassung waren. Dies beinhaltete Reststenosen im RVOT/PaV-Bereich (mmHg), Pulmonalklappeninsuffizienz (Grad I-IV), das Vorhandensein eines Rest-VSD, einer rechtsventrikulären Dilatation, die Dauer des QRS-Komplexes (msec) und das Vorhandensein eines kompletten Rechtsschenkelblocks, der Grundrhythmus (Sinusrhythmus, Vorhofersatzrhythmus, AV-Block I-III), einer Extrasystolie, sowie notwendiger Schrittmacherbehandlung bei Entlassung.

In der Phase des Follow-up wurden zunächst der Zeitpunkt, die Art und Lokalisation aller spät postoperativen Katheterinterventionen und kardiovaskulären Operationen und die Indikation für die genannten Eingriffe dokumentiert. Bei erneutem Einsatz der HLM wurden die Bypassdauer und Ischämiedauer sowie Dauer der Beatmung und des stationären Aufenthaltes und die perioperativen Komplikationen in die Datenbank mit aufgenommen.

Es wurden im Alter von 5 Jahren (4 ⁶/₁₂ bis 5 ⁶/₁₂ Jahren) neben Größe (cm) und Gewicht (kg) die Breite des QRS-Komplexes (msec), das Ausmaß der rechtsventrikulären Ausflußbahnobstruktion bzw. Pulmonalstenose und im Falle des Vorliegens eines Conduits entsprechend die Conduitstenose (mmHg) und die Regurgitation in diesem Bereich (Grad I-IV) dokumentiert. Zusätzlich wurde zum Zeitpunkt der letzten Kontrolluntersuchung das Datum (Alter zu diesem Zeitpunkt), Größe (cm),

Gewicht (kg), NYHA-Stadium (I-IV), QRS-Breite (msec), das Vorhandensein eines kompletten Rechtsschenkelblocks, eines Rest-VSD, Pulmonalklappeninsuffizienz (Grad I-IV), rechtsventrikuläre Dilatation, das Vorhandensein von Arrhythmien mit genauer Angabe der Art und eine Schrittmacher- bzw. ICD (*Implantable Cardioverter Defibrillator*)-Therapie berücksichtigt. Soweit es aus den Berichten zu entnehmen war, wurde zusätzlich dokumentiert, ob der Patient an zusätzlichen Beschwerden leidet, z. B. ob eine Dystrophie oder neurologische Defizite vorliegen.

4.3 Datenauswertung

Die Datenauswertung erfolgte mit Hilfe der Software Excel und InStat3 und XLSTAT. Für die Basisparameter wurde Mittelwert (\pm SD) bzw. Median einschließlich der Minimal- und Maximalwerte und Anzahl n mit Berechnung des Prozentwerts verwendet.

Mittels einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) wurden Stichproben auf ihr Verteilungsmuster untersucht. Mittels eines t-Tests wurden Stichproben mit Normalverteilung auf Unterschiede untersucht.

5 Ergebnisse

5.1 Patienten

Es wurden insgesamt 149 Patienten in diese Analyse eingeschlossen, die zwischen 01.01.1998 und 31.12.2007 mit der Diagnose einer Fallot'schen Tetralogie oder einer ihrer Varianten (DORV vom Fallot-Typ oder Pulmonalatresie mit VSD) im Kinderherzzentrum Giessen einer Korrekturoperation im klassischen Sinne (siehe 2.4) unterzogen wurden. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die aufgrund zusätzlicher Diagnosen wie Transposition der großen Arterien oder Ventrikelimbalance nach einer alternativen Operationstechnik wie z.B. Operation nach Rastelli, Fontan-Operation oder unilateraler Glenn-Anastomose operiert wurden. Insgesamt wurden 81 männliche (54,4%) und 68 weibliche (45,6%) Patienten mit dem medianen Alter von 8,6 Monaten (11 Tage bis 53 Jahre) zum Zeitpunkt der Operation in die Analyse eingeschlossen.

5.1.1 Zeitpunkt der Diagnosestellung

Die Diagnose wurde häufig in einer auswärtigen Klinik gestellt. Insgesamt lagen Unterlagen über die klinischen Daten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung von 105 Patienten vor. Bei 20,7% der Patienten (24/116) handelte es sich um Frühgeborene. Bei 9,7% (11/113) war intrauterin der Verdacht eines kongenitalen Herzfehlers geäußert worden. Der Altersmedian zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag bei 2 Tagen (0 Tage bis 11,4 Monate), die mittlere Größe bei $49,9 \pm 5,6$ cm (n=74), das mittlere Gewicht bei $3,03 \pm 0,96$ kg (n=90). Die Angabe 0 Tage bedeutet, daß die Diagnose bereits am ersten Lebenstag gestellt wurde. Neben der echokardiographischen Sicherung der Diagnose wurde bei 38 Patienten ein Elektrokardiogramm abgeleitet. Bei 5,3% (n=2) der Patienten wurde

bereits eine Verlängerung der QRS-Dauer im EKG im Sinne eines kompletten Rechtsschenkelblocks festgestellt (siehe Tabelle 1).

5.1.2 Erste Vorstellung im Kinderherzzentrum Giessen

Bei der Erstvorstellung in unserer Klinik waren die Patienten im Median 44 Tage alt (0 Tage bis 53,4 Jahre). Das mediane Gewicht betrug 4,27 kg (0,69-68,3 kg), die mediane Größe 56,0 cm (35,0-178,0 cm). Die transkutane Sauerstoffsättigung lag im Mittel bei $90 \pm 10\%$. Bei 116 Patienten wurde im Rahmen der Erstvorstellung in Giessen ein Elektrokardiogramm abgeleitet. Die mittlere QRS-Dauer lag bei 62 ± 12 msec. 7,8% dieser Patienten (n=9) zeigten bereits zu diesem Zeitpunkt im EKG einen kompletten Rechtsschenkelblock (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Daten der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und Erstvorstellung in unserer Klinik.

TcSO₂ = Transkutane Sauerstoffsättigung

	Bei Diagnosestellung	n=	Bei der ersten Vorstellung in Giessen	n=
Alter		105		149
Mittelwert (\pm SD)	16 (\pm 55) Tage		14,9 Monate (\pm 5,5 Jahre)	
Median (min-max)	2 Tage (0-343 Tage)		44 Tage (0 Tage-53,4 Jahre)	
Größe (cm)		74		121
Mittelwert (\pm SD)	49,9 (\pm 5,6)		64,0 (\pm 24,0)	
Median (min-max)	50,0 (35,0-77,0)		56,0 (35,0-178,0)	
Gewicht (kg)		90		143
Mittelwert (\pm SD)	3,03 (\pm 0,96)		6,68 (\pm 8,87)	
Median (min-max)	3,07 (0,7-7,44)		4,27 (0,69-68,3)	
Mittlere TcSO ₂ (%)	89 (\pm 10)	61	90 (\pm 10)	139
Mittlerer QRS-Dauer (msec)	57 (\pm 9)	27	62 (\pm 12)	105
Kompletter Rechtsschenkelblock	2 (5,3%)	38	9 (7,8%)	116

5.2 Diagnose

In unserer Klinik wurde die Diagnose mittels Echokardiographie überprüft. 79,2% der Patienten wurden einer klassischen Fallot'schen Tetralogie zugeordnet (n=118). Bei 13,4% wurde die Diagnose eines DORV vom Fallot Typ (n=20) und bei 7,4% (n=11) einer Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt gestellt (siehe Abbildung 1) .

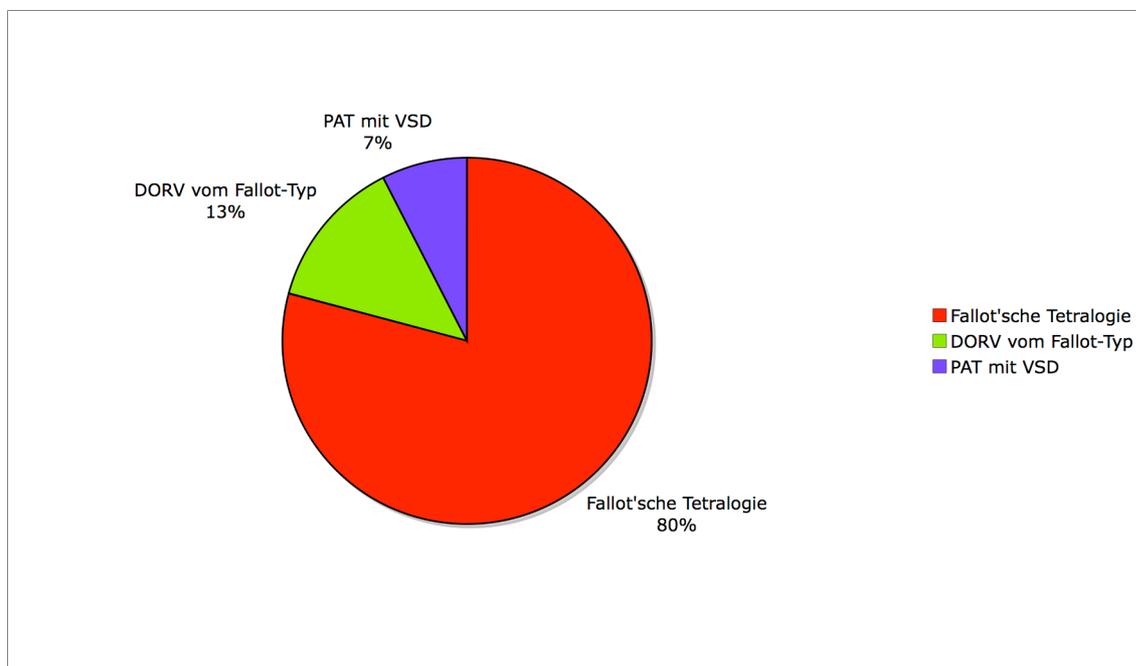


Abbildung 1: Hauptdiagnosen.

DORV= Double Outlet Right Ventricle, PAT= Pulmonalatresie, VSD= Ventrikelseptumdefekt

Durchschnittlich wurden in dem genannten Zeitraum ca. 15 Patienten pro Jahr mit einer der o.g. Diagnosen im Kinderherzzentrum Giessen operiert. Hierbei handelte es sich um durchschnittlich $11,8 \pm 2,0$ Patienten mit Fallot'scher Tetralogie, $2,5 \pm 1,7$ Patienten mit DORV vom Fallot-Typ und $1,6 \pm 0,5$ Patienten mit Pulmonalatresie und VSD pro Jahr. Abbildung 2 zeigt die Verteilung der Patienten über die Jahre 1998 bis 2007.

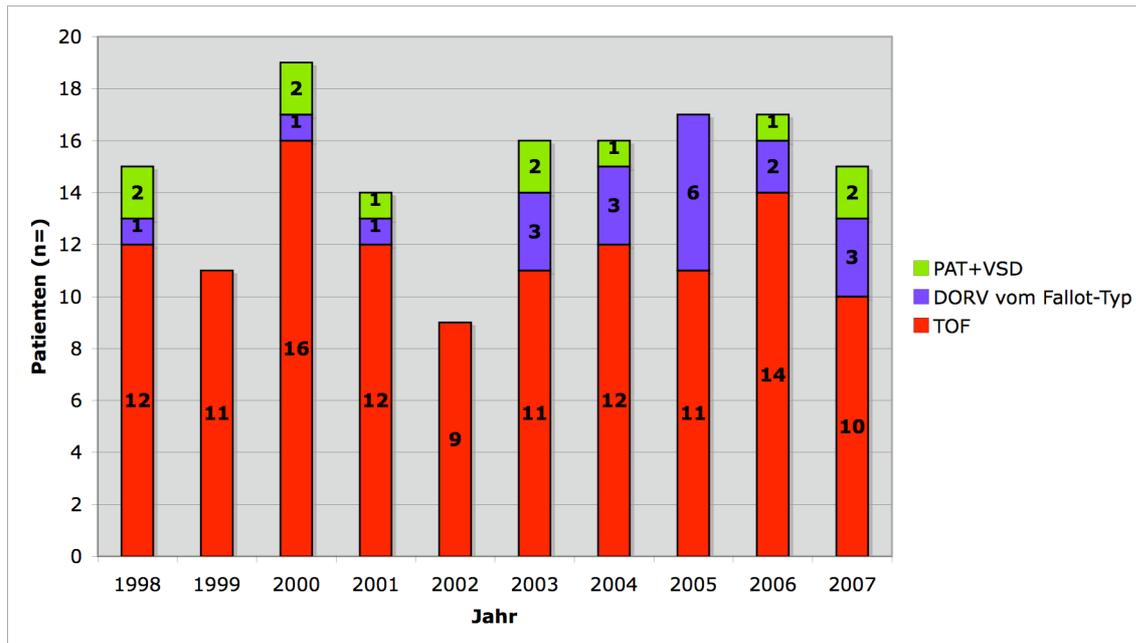


Abbildung 2: Verteilung der Diagnosen pro Jahr zwischen 1998 und 2007.

PAT= Pulmonatatriesie, TOF= Tetralogy of Fallot, DORV= Double Outlet Right Ventricle, VSD= Ventrikelseptumdefekt

Der mittlere Gradient im rechtsventrikulären Ausflußtrakt bzw. über die Pulmonalklappe betrug zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in Giessen 66 ± 25 mmHg (n=110).

5.2.1 Assoziierte kardiovaskuläre Fehlbildungen

Es wurden ebenfalls zusätzliche kardiovaskuläre Malformationen diagnostiziert und dokumentiert. Die Häufigsten wurden graphisch in Abbildung 3 zusammengefaßt. Am häufigsten wurden ein rechtsseitiger Aortenbogen (n=40), persistierender Ductus arteriosus (n=37) Vorhofseptumdefekt (n=23), links persistierende obere Hohlvene (LSVC, n=16) und große aortopulmonale Kollateralen (MAPCAs, n=10) festgestellt. Eine fehlende Pulmonalklappe (*APV=Absent Pulmonary Valve*) kam bei 6,7% (n=10) der Patienten vor.

Einige zusätzliche kardiovaskuläre Malformationen kamen nur selten vor. Tabelle 2 faßt alle beschriebene kardiovaskuläre Fehlbildungen zusammen.

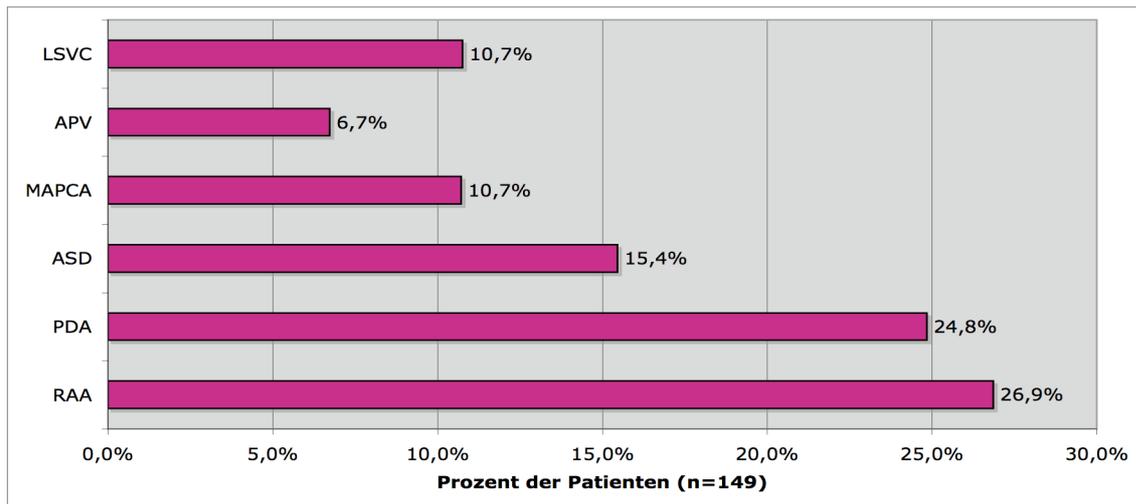


Abbildung 3: Häufige assoziierte kardiovaskuläre Fehlbildungen.

APV= Absent Pulmonary Valve, ASD= Atrial Septal Defect, LSVC=Left superior Vena Cava, MAPCA= Major Aortopulmonary Collateral Artery, PDA= Patent Ductus Arteriosus, RAA= Right sided Aortic Arch

Tabelle 2: Assoziierte kardiovaskuläre Fehlbildungen.

APV= Absent Pulmonary Valve, ASA= Abnormality of Subclavian Artery, ASD= Atrial Septal Defect, ccTGA=congenital corrected Transposition of The Grate Arteries, LSVC= Left Superior Vena Cava, MAPCA= Main AortoPulmonary Collateral Artery, PAPVR= Partial Abnormality of Pulmonary Venous Return, PDA= Patent Ductus Arteriosus, RAA=Right sided Aortic Arch, VSD= Ventricular Septal Defect

	n=	%
Gesamter Patientenzahl	149	
Vaskulär		
RAA	40	26,9%
PDA	37	24,8%
MAPCAs	16	10,7%
LSVC	16	10,7%
ASA	9	6,0%
Azygoskontinuität	1	0,7%
RPA-Abgangstenose	2	1,3%
LPA-Abgangstenose	8	5,4%
Periphere Pulmonalarterienstenose	1	0,7%
Truncus bicaroticus	2	1,3%
Kardial		
ASD	23	15,4%
APV	10	6,7%
ccTGA	1	0,7%
Dextrokardie	2	1,3%
Ectopia cordis	1	0,7%
Muskulärer VSD	2	1,3%
PARVR	1	0,7%
Aortenklappenaneurysma	1	0,7%

Bei 65 Patienten wurden die Koronararterien im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung entweder durch eine Aortographie oder durch eine gezielte Koronarangiographie beurteilt. Bei 9 Patienten wurden Koronaranomalien festgestellt. Ein Fehlengang der LAD (*Left Anterior Descending coronary artery*) aus der rechten Koronararterie kam dabei mit 55,5% (5/9) am häufigsten vor. Bei 13 Patienten wurde als Normvariante ein kräftiger Konusast der rechten Koronararterie über den RVOT gefunden (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Assoziierte Koronaranomalien.

LAD= Left Anterior Descending coronary artery, RCA= Right Coronary Artery, RCx= Ramus Circumflexus

	n=	%
LAD aus RCA	5	7,7%
Monoostium	3	4,6%
RCx aus LAD	1	1,5%
Konusast über RVOT	13	20,0%

5.2.2 Assoziierte extrakardiale Fehlbildungen

Bei 20% der Patienten wurden ebenfalls extrakardiale Fehlbildungen und Malformationen festgestellt. Bei einigen Patienten waren gleichzeitig mehrere Organe betroffen oder es lagen unterschiedliche Fehlbildungen des gleichen Organsystems vor. Abbildung 4 zeigt die Häufigkeit in Bezug zur Gesamtpatientenzahl, mit der die verschiedenen Organsysteme von Fehlbildungen getroffen waren.

Bei zwei Patienten lag eine VACTERL Assoziation vor. Hierbei handelt es sich um eine Kombination aus mindestens drei der folgenden Fehlbildungen: Vertebrale Fehlbildungen, Analatresie, Cardiale Fehlbildungen, Tracheoösophagealer Fistel, Ösophagusatresie (Esophagus Atresia), Renale Fehlbildungen, Fehlbildungen der Extremitäten (Limb Anomalies).

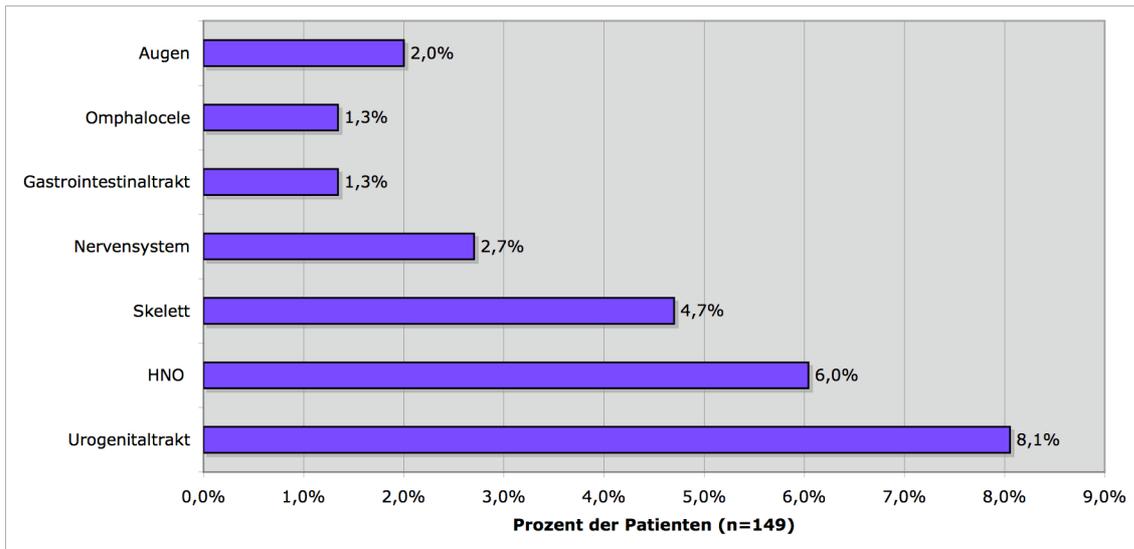


Abbildung 4: Häufigkeit des Betreffens verschiedener Organsysteme bei assoziierten extrakardialen Fehlbildungen.

Tabelle 4 liefert eine detaillierte Auflistung der einzelnen Fehlbildungen und deren Häufigkeiten.

Tabelle 4: Assoziierte extrakardiale Fehlbildungen.

	n=		n=
Urogenitaltrakt		Augen	
Doppelniere	2	Mikrophthalmus	2
Vesikouretraler Reflux	4	Iris- und Retinakolobom	1
Nierenagenesie	5	Achsenfeld-Anomalie	1
Ureterocele	1	ZNS	
Hypospadie	1	Mikrozephalus	1
Schleimhautanhängsel Vagina	1	Hirnatrophie	1
Uretermündungsstenose	1	Zwerchfellparese	1
Gastrointestinaltrakt		Facialisparese	2
Analatresie	2	Andere	
Gleitmagen	1	Omphalocele	2
HNO		Lungenhypoplasie	2
Lippen-Kiefer-Gaumenspalte	3		
Schwerhörigkeit	4		
Ohrmuscheldysplasie	1		
Skelett			
Klumpfuß	3		
Sichelfuß	1		
Radiusaplasie	1		
Schmetterlingswirbel	2		
Syndaktylie	1		
Hackenfuß	1		

Eine Chromosomenanalyse wurde bei 50 Patienten durchgeführt. Bei 29 von 50 dieser Patienten (58%) wurde ein pathologischer Befund festgestellt. Dabei kam die Deletion 22q11 (Di George-Syndrom) mit 6,0% und die Trisomie 21 (Down-Syndrom) mit 5,4% bezogen auf das gesamte Kollektiv am häufigsten vor (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Art und Häufigkeit der nachgewiesenen Chromosomen-Aberrationen.

Chromosomenaberrationen	n=	% von gesamten Patienten (n=149)
Deletion 22q11	9	18
Trisomie 21	8	16
CHARGE Assoziation	1	0,7
Deletion 7q	1	0,7
Deletion 1q21	1	0,7
Deletion 1ph	1	0,7

5.2.3 Pulmonale Gefäßversorgung

Die pulmonale Gefäßversorgung erfolgt in seltenen Fällen bei Patienten mit der Fallot'schen Tetralogie und ihren Varianten je nach Größe der Pulmonalgefäße teilweise oder vollständig über große aortopulmonale Kollateralen oder den Ductus arteriosus. Bei 93% der Patienten (n=138) erfolgte die pulmonale Perfusion antegrad über die Pulmonalklappe. Bei 4 dieser Patienten war jedoch die antegrade Blutversorgung der Pulmonalgefäße mangelhaft, so daß zusätzlich palliative Eingriffe durchgeführt werden mußten (PDA-Stent n=2, BT-Shunt n=1, zentraler AP-Shunt n=1). Bei einer dualen Versorgung werden einzelne Lungenabschnitte über zwei Gefäßsysteme perfundiert. Meist konkurrieren aortopulmonale Kollateralen und Äste des eigentlichen pulmonalen Gefäßsystems um die Perfusion der selben Lungenabschnitte. Insbesondere bei Patienten mit Pulmonalklappenatresie kann sich der Pulmonalarterienstamm in unterschiedlichem Maße hypoplastisch oder atretisch zeigen. Zum Teil fehlt der Pulmonalarterienkonfluenz, welcher für die operative Rekonstruktion der pulmonalen Gefäßversorgung von Bedeutung ist. Welche Art der pulmonalen Gefäßversorgung in unserem

Patientenkollektiv vorlag wurde in der Abbildung 5 graphisch dargestellt. Die prozentuale Angaben beziehen sich auf die gesamte Patientengruppe.

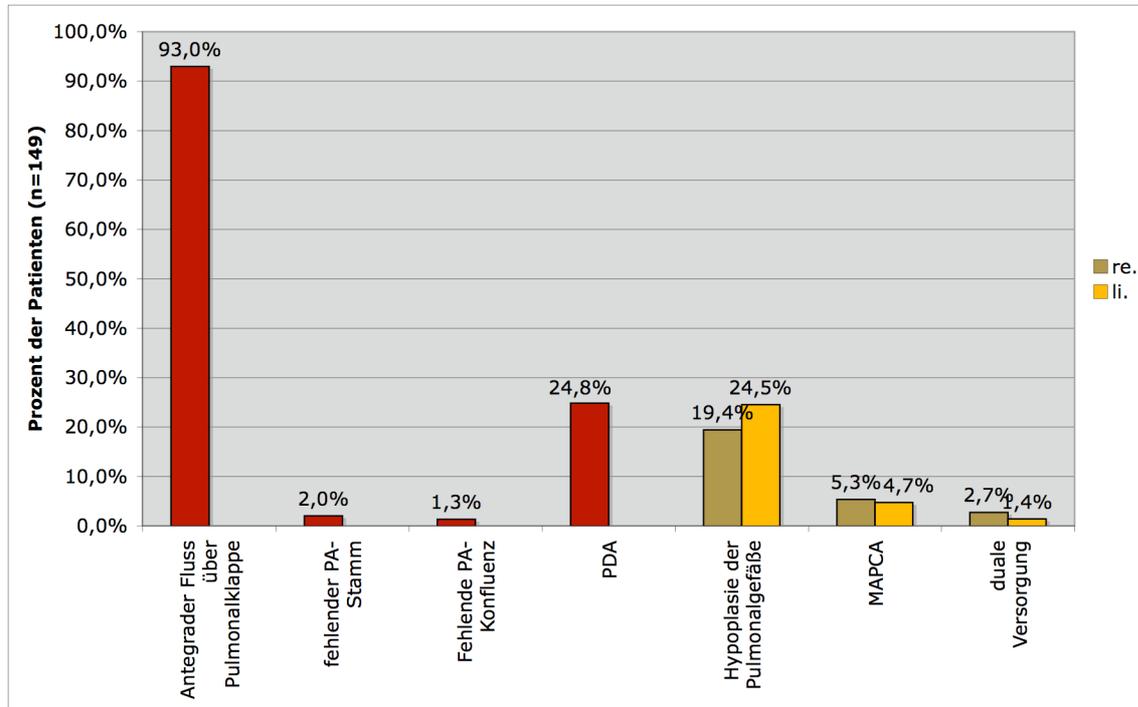


Abbildung 5: Pulmonale Gefäßversorgung.

PDA= Patent Ductus Arteriosus, MAPCA= Major Aortopulmonary Collateral Artery, PA=Pulmonary Artery

5.3 Therapie

5.3.1 Präoperative Maßnahmen

25 von 140 Patienten (17,9%) benötigten aufgrund einer ductusabhängigen pulmonalen Blutversorgung zum Offenhalten des Ductus arteriosus eine PGE1-Infusion.

Hypoxämische Anfälle traten bei 56 von 142 der Patienten (39,4%) auf. Diese treten üblicherweise anfallsweise im Rahmen eines zunehmenden Rechts-Links-Shunts über den VSD auf, die durch plötzliche Zunahme der Obstruktion im rechtsventrikulären Ausflußtrakt begünstigt wird. Patienten mit Pulmonalatresie sind von diesem Phänomen nicht betroffen. Abbildung

6 zeigt graphisch die Häufigkeit des Einsatzes von PGE1-Infusion und der hypoxämischen Anfälle in den drei Hauptdiagnosegruppen.

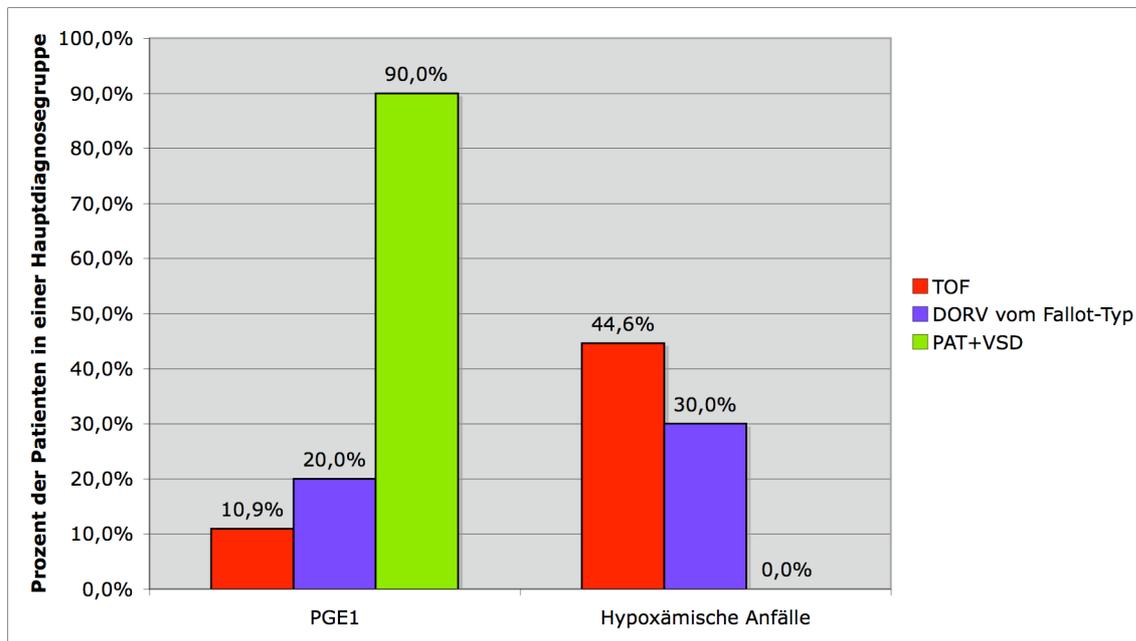


Abbildung 6: Häufigkeit des Einsatzes von PGE1 in Abhängigkeit zur Diagnose. Häufigkeit hypoxämischer Anfälle in den verschiedenen Patientengruppen.

DORV= Double Outlet Right Venricle, PAT= Pulmonalatresie, PGE1= Prostaglandin E1, TOF= Tetralogy of Fallot

Vor der eigentlichen kompletten Korrekturoperation im Sinne eines VSD-Verschlusses wurde bei einigen Patienten eine oder mehrere palliative Maßnahmen durchgeführt. Diese dienten neben Verbesserung der pulmonalen Blutversorgung zur Überbrückung der Zeit bis zur Korrekturoperation auch der Verbesserung des Wachstums des pulmonalen Gefäßbettes durch die Steigerung des pulmonalen Blutflusses. Dies kann die endgültige Korrekturoperation und Rekonstruktion der pulmonalarteriellen Gefäße erleichtern und postoperative Komplikationen reduzieren. Die palliativen Maßnahmen wurden entweder katheterinterventionell oder operativ durchgeführt (siehe auch 2.4).

Eine präoperative Katheterintervention erfolgte bei insgesamt 41 Patienten (27,5%). Eine palliative Operation vor der eigentlichen Korrekturoperation erfolgte bei 20 Patienten (13,4%). 13 Patienten

wurden sowohl katheterinterventionell, als auch operativ behandelt. 101 Patienten (67,8%) wurden einer primären Korrekturoperation unterzogen. Abbildung 7 zeigt die Häufigkeit des Einsatzes katheterinterventioneller, operativer oder beider Maßnahmen in den einzelnen Diagnosegruppen.

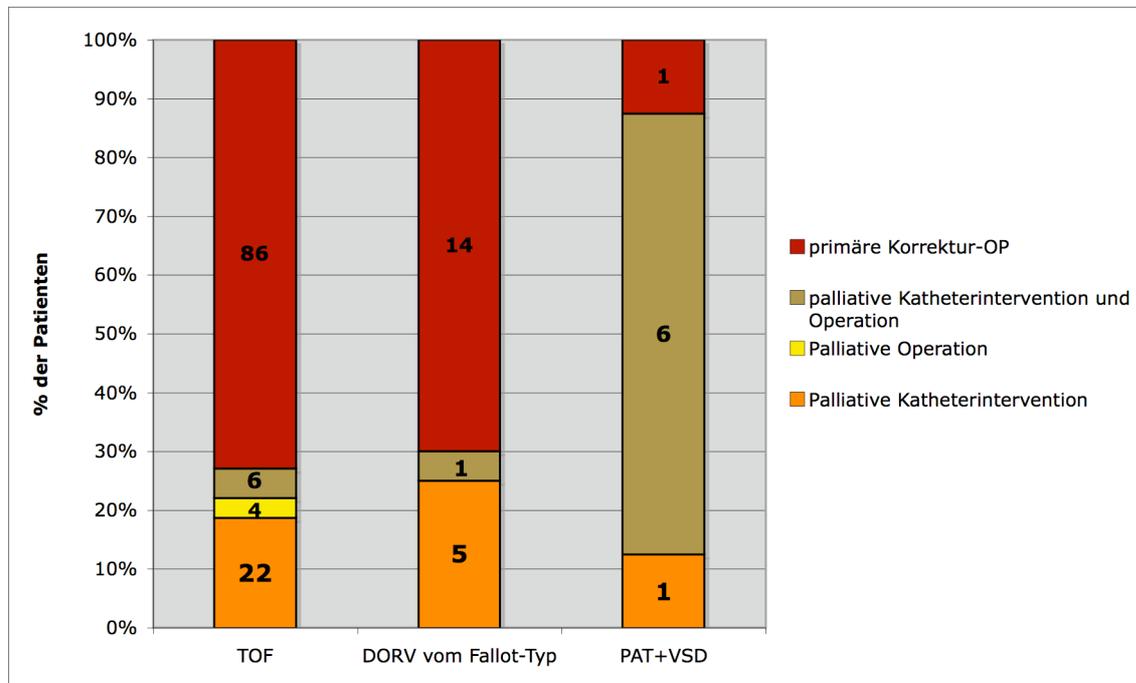


Abbildung 7: Prozentuale Häufigkeit von palliativen Katheterinterventionen bzw. Operationen sowie primäre Korrekturoperationen in den einzelnen Patientengruppen.

DORV=Double Outlet Right Ventricle, PAT= Pulmonalatresie, TOF= Tetralogy of Fallot, VSD= Ventricular Septal Defect

5.3.1.1 Palliative Katheterinterventionen

Eine Intervention im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung bietet die Möglichkeit, das Ziel einer Besserung der pulmonalen Perfusion ohne Operation zu erreichen. Eine Katheterintervention ist allerdings nicht immer möglich. Die Ballondilatation der Pulmonalklappe oder der verengten Pulmonalgefäße, Stenteinlage in dilatierten Gefäßen oder Ductus arteriosus sowie Verschluss der aortopulmonalen Kollateralen sind einige der Möglichkeiten. In unserem Patientenkollektiv wurden insgesamt 61 Interventionen bei 41 Patienten durchgeführt. Die Art und Häufigkeit

aller präoperativen Katheterinterventionen wurde in der Abbildung 8 dargestellt.

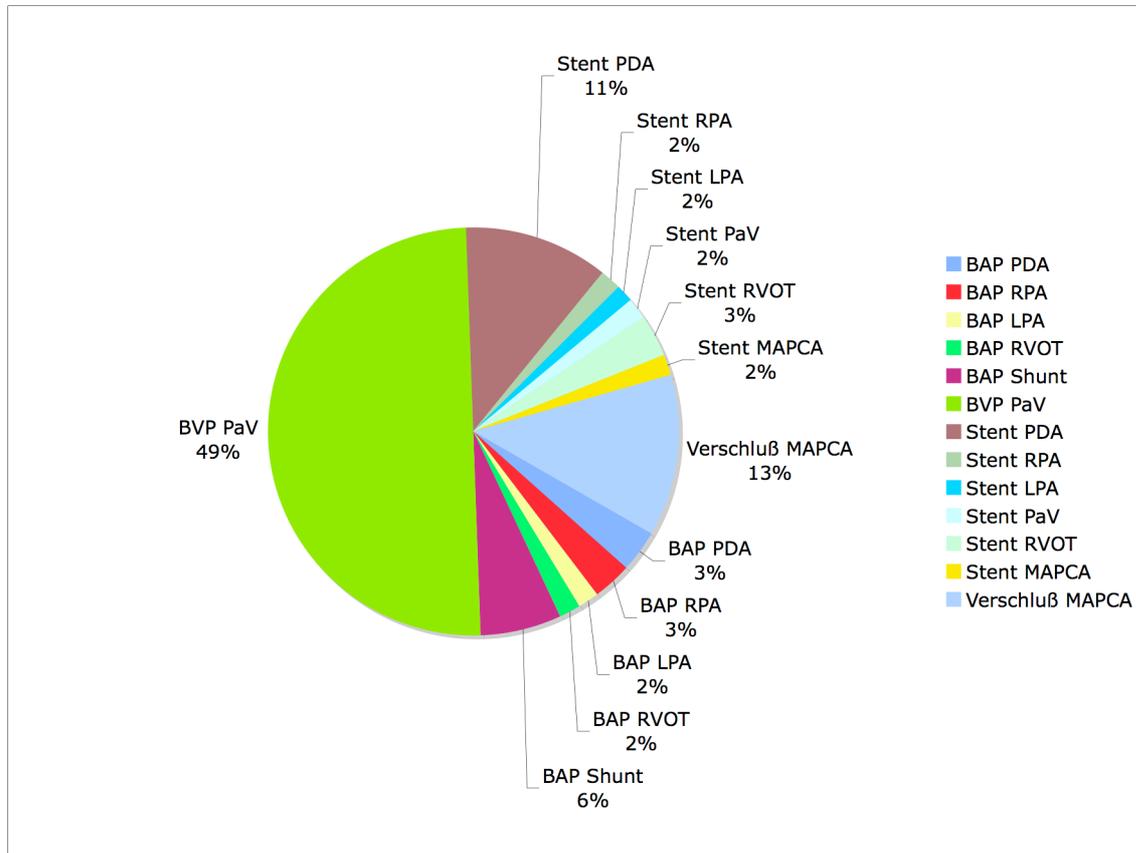


Abbildung 8: Palliative Katheterinterventionen.

BAP= Ballonangioplastie, BVP= Ballonvalvuloplastie, PDA=Patent Ductus Arteriosus, LPA= Left Pulmonary Artery, MAPCA= Major Aortopulmonary Collateral Artery, PaV= Pulmonary (artery) Valve, RPA= Right Pulmonary Artery, RVOT= Right Ventricular Outflow Tract

Insgesamt 54% der Interventionen befaßten sich damit, die Pulmonalklappe oder den rechtsventrikulären Ausflußtrakt zu erweitern und offen zu halten. Bei der restlichen 46% handelte es sich um vaskuläre Eingriffe, die eine Verbesserung der pulmonalen Perfusion über das eigentliche pulmonalarterielle Gefäßsystem erreichen sollten.

In Abbildung 9 wurde die Art und Häufigkeit der Katheterinterventionen in den drei Hauptdiagnosegruppen getrennt dargestellt.

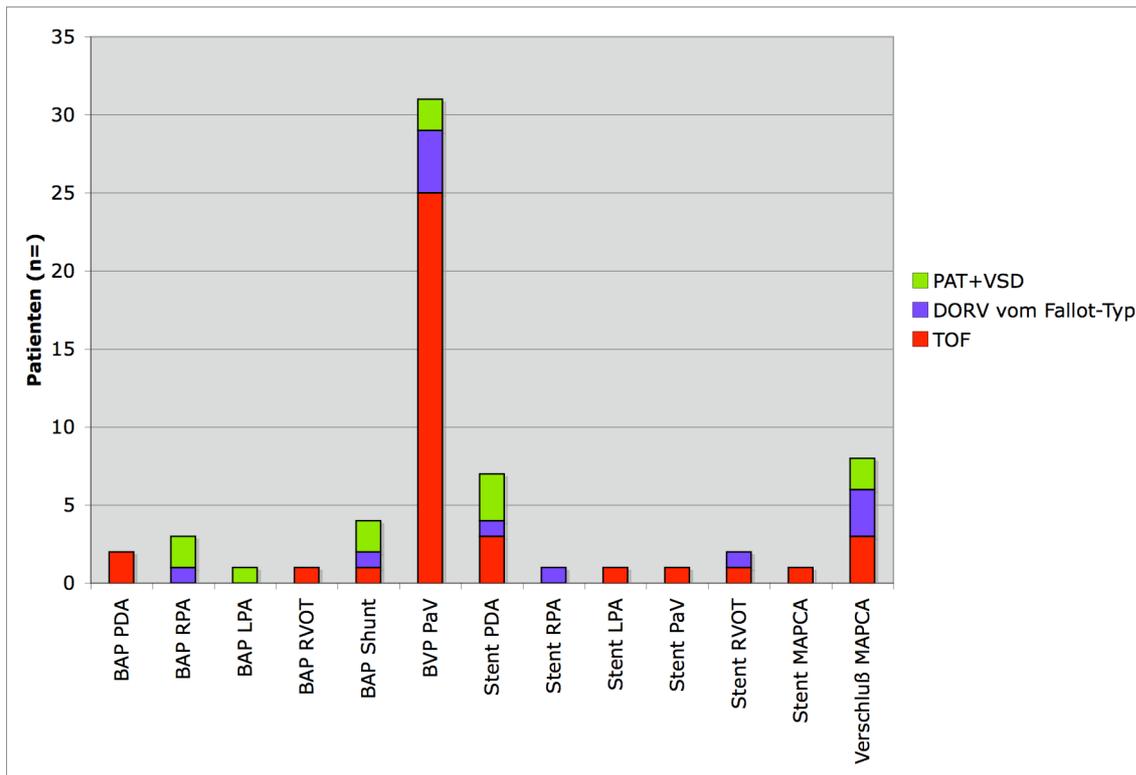


Abbildung 9: Palliative Katheterinterventionen in Zusammenhang zur Hauptdiagnose.

BAP= Ballonangioplastie, BVP= Ballonvalvuloplastie, PDA=Patent Ductus Arteriosus, RPA= Right Pulmonary Artery, LPA= Left Pulmonary Artery, RVOT= Right Ventricular Outflow Tract, PaV= Pulmonary (artery) Valve, MAPCA= Major Aortopulmonary Collateral Artery

Bei 17% der interventionellen Katheteruntersuchungen traten Komplikationen auf. Nähere Angaben hierzu sind der Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6: Komplikationen der palliativen Katheterinterventionen.

	n=
Passagerer AV-Block III°	1
Vorhofflattern	1
Myokardischämie	1
Hypoxämischer Anfall	2
Perforation mit Perikarderguß	1
Stentdislokation	1
Gesamtanzahl der interventionellen Untersuchungen	61

5.3.1.2 Palliative Operationen

Bei einigen Patienten waren Katheterinterventionen vor der eigentlichen Korrekturoperation nicht möglich oder als alleinige Maßnahme nicht ausreichend. In diesen Fällen wurden palliative Operationen durchgeführt. Insgesamt erfolgten 24 palliative Operationen bei 20 Patienten.

Tabelle 7: Palliative Operationen vor der eigentlichen Korrekturoperation.

AP-Shunt=Aortapulmonaler Shunt, BT-Shunt= Blalock-Taussig-Shunt, LPA= Left Pulmonary Artery, MBT-Shunt= modifizierter Blalock-Taussig-Shunt, RPA= Right Pulmonary Artery

		n=
Gesamtanzahl der Operationen		24
Anzahl der operierten Patienten		20
Art der Operation		
(Anteil auf Patienten bezogen)		
Zentraler AP-Shunt	90%	18
BT-Shunt	15%	3
MBT-Shunt	5%	1
RPA-Erweiterungsplastik	5%	1
LPA-Erweiterungsplastik	10%	2
Transanulärer Patch	5%	1
Reoperationen		2
Mittlere Shuntgröße (\pm SD)	3,5 (\pm 0,3) mm	17
Beatmungsdauer (Tage)		19
Mittelwert (\pm SD)		3,5 (\pm 3,1)
Median (min-max)		3,0 (0-14)
Postoperativer Krankenhausaufenthaltsdauer		19
Mittelwert (\pm SD)		30,7 (\pm 47,8) Tage
Median (min-max)		14 (5-213) Tage
Komplikationen		
(Anteil auf Anzahl der Operationen bezogen)		
Primär offener Thorax	16,7%	4
Shuntverschluss	4,2%	1
Myokardinfarkt	4,2%	1
Krampfanfälle	4,2%	1
Pneumonie	4,2%	1

Bei der 22 von 24 Operationen (91,7%) wurde ein systemarteriell-pulmonalarterieller Shunt angebracht. Die genauere Daten, einschließlich der Komplikationen dieser Operationen sind in der Tabelle 7 zusammengefaßt.

18 Patienten erhielten einen zentralen AP-Shunt, 3 Patienten einen Blalock-Taussig (BT)-Shunt und ein Patient ein modifizierter BT-Shunt. Die Zuletzt genannten erhielten diese Operation in einer auswärtigen Klinik bzw. im Ausland.

Eine unmittelbare Revisionsoperation im Rahmen des gleichen Krankenhausaufenthaltes (in Tabelle 7 als Reoperation bezeichnet) wurde bei 2 Patienten benötigt. Bei einem Patienten mußte bei Hämatothorax das Hämatom durch eine sekundäre Sternotomie ausgeräumt werden. Bei einem Patienten war der AP-Shunt durch einen Thrombus verlegt und mußte operativ wieder eröffnet werden.

Bei 3 Patienten wurden zu einem späteren Zeitpunkt eine zweite palliative Operation durchgeführt. Bei einem Patienten wurde einen zweiten BT-Shunt implantiert. Bei zwei Patienten mußte der vorher implantierte Shunt nach 148 bzw. 398 Tagen (4,8 bzw. 13 Monaten) revidiert werden. Bei dem zweiten Patient wurde zusätzlich zur Shuntrevision eine LPA-Erweiterung und eine transanuläre Patcherweiterungsplastik durchgeführt.

5.3.2 Korrekturoperation

101 Patienten (67,8%) wurden primär korrigierend operiert. 48 Patienten (32,2%) erhielten die Korrekturoperation nach einer oder mehreren vorausgegangenen palliativen Eingriffen. 108 Patienten (72,5%) waren zum Zeitpunkt der Korrekturoperation unter einem Jahr alt, 37 Patienten (24,8%) erhielten die Korrekturoperation in den ersten sechs Lebensmonaten. Abbildung 10 zeigt die Altersverteilung des gesamten Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Korrekturoperation.

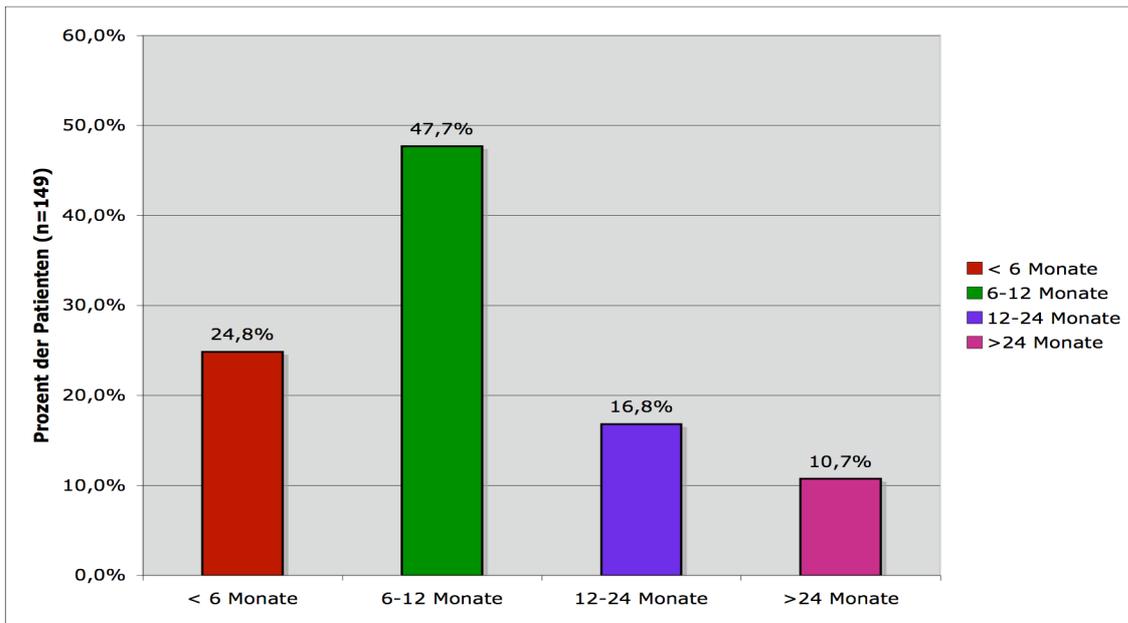


Abbildung 10: Altersverteilung aller Patienten bei Korrekturoperation.

Das mediane Alter bei der Korrekturoperation betrug 8,6 Monate (11 Tage bis 53,6 Jahre). Genauere Daten der Patienten unmittelbar vor der Korrekturoperation sind der Tabelle 8 zu entnehmen.

Tabelle 8: Unmittelbar präoperative Daten des gesamten Kollektivs.

PaV= Pulmonary (artery) Valve, PST= Pulmonary Stenosis, RVOTO= right Ventricular Outflow Tract Obstruction, TcSO₂= Transcutaneous Saturation with Oxygen

		n=
Medianes Alter (min-max)	8,6 Monate (11 Tage-53,6 Jahre)	
Mediane Größe (min-max)	70,0 (50,0-178,0) cm	
Medianes Gewicht (min-max)	7,4 (1,8-70,7) kg	
Mittlerer TcSO ₂	88% (50%-100%)	
EKG		
QRS-Dauer (msec)		
Mittelwert (±SD)	66 (±15)	
Median (min-max)	60 (40-130)	
Kompletter Rechtsschenkelblock	18%	24/133
Echokardiographie		
Mittlerer PST/RVOTO (±SD)	72 mmHg (±23)	
Pulmonalinsuffizienz (>I°)	13,6%	11/81
Mittlerer Durchmesser PaV-Ring	8,3 mm (±3,2)	71/149
Shuntstenose	18,1%	4/22
Stent-Stenose	15,4%	2/13

Die Korrekturoperationen wurden an der Herz-Lungen-Maschine mit totalem Kreislaufbypass und in moderater Hypothermie durchgeführt. Die

mittlere Bypassdauer betrug 165 ± 56 min, die mittlere Ischämiezeit 95 ± 28 min. Die Operation wurde nach verschiedenen Techniken durchgeführt. Zur Optimierung des rechtsventrikulären Ausflusses wurde bei einem Teil der Patienten eine Patcherweiterungsplastik supra- oder subvalvulär im Bereich des rechtsventrikulären Ausflußtrakts vorgenommen. Bei einigen Patienten wurden mehrere dieser Techniken eingesetzt. Insgesamt erhielten 82 Patienten (55%) eine supra- oder subvalvuläre Patcherweiterung, 40 Patienten eine transanuläre Patcherweiterung (26,8%), 96 Patienten (64,4%) eine Patcherweiterung des rechtsventrikulären Ausflußtrakts und 110 Patienten (74%) eine zusätzliche intrakavitäre rechtsventrikuläre Myektomie. Bei 49 Patienten (33%) wurde zusätzlich eine Kommissurotomie der Pulmonalklappe durchgeführt. Bei 25 Patienten (16,8%) wurde der rechtsventrikuläre Ausflußtrakt mit einem Xenograft ($n=17$, 11,4%) oder einem Homograft ($n=8$, 5,4%) rekonstruiert. Eine Erweiterungsplastik der rechten oder linken Pulmonalarterie erfolgte bei jeweils 8 Patienten (jeweils 5,3%). Bei 6 von 10 Patienten mit fehlender Pulmonalklappe lag eine poststenotische Ektasie der Pulmonalgefäße vor, so daß eine Reduktionsplastik der Gefäße durchgeführt werden mußte (4%). Bei einem Patienten mußte eine MAPCA an das pulmonale Gefäßsystem angeschlossen werden. Vereinzelt waren zusätzliche Maßnahmen wie die Rekonstruktion der Trikuspidalklappe ($n=2$), Verschluß von muskulären VSD ($n=1$) oder Korrektur eines DCRV (= *Double Chambered Right Ventricle*) durch rechtsventrikuläre Myektomie ($n=1$) notwendig. In der Abbildung 11 wurden die verschiedenen Operationstechniken in den einzelnen Patientengruppen zusammengefaßt.

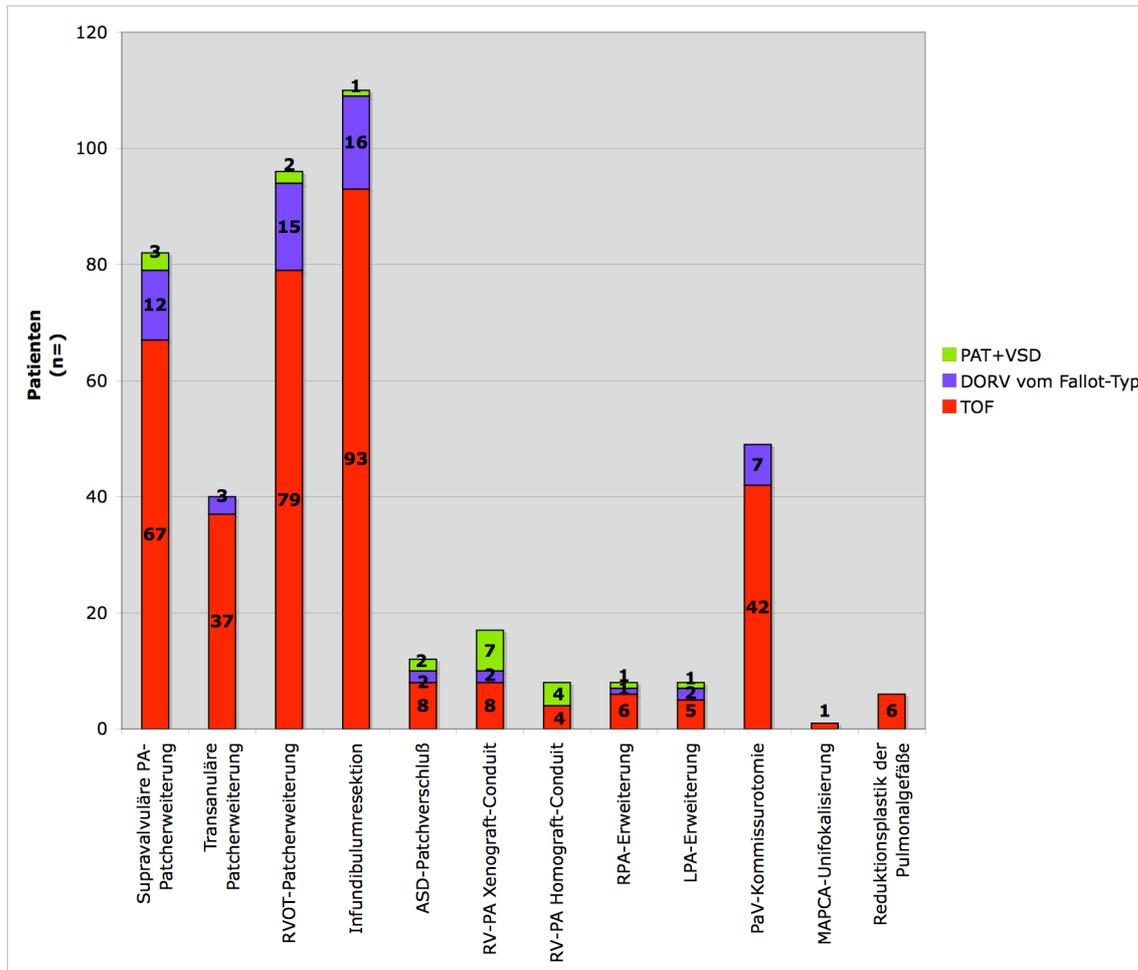


Abbildung 11: Operationstechniken in Bezug zur Hauptdiagnose.

ASD= Atrial Septal Defect, , LPA= Left Pulmonary Artery, MAPCA= Major Aortopulmonary Collateral Artery, PaV= Pulmonary (artery) Valve, PA= Pulmonary Artery, RPA= Right Pulmonary Artery, RV= Right Ventricle, RVOT= Right Ventricular Outflow Tract

5.3.2.1 Intra- und postoperative Komplikationen

Die intra- und postoperative Komplikationen, die eine zusätzliche Therapie benötigten, wurden in der Tabelle 9 zusammengefaßt. Bei 2 Patienten war der postoperative Einsatz von ECMO (*Extra Corporeal Membrane Oxygenation*) notwendig. Ein Patient verstarb trotz dieser Maßnahme an den Folgen eines Multiorganversagens. Die früh postoperative Mortalität lag bei 1,3% (n=2). Beide Patienten waren aus der Gruppe des DORV vom Fallot-Typ und zeigten hypoplastische Pulmonalgefäße. Einer der Patienten hatte im Rahmen palliativer Katheterinterventionen jeweils einen Stent in RPA und RVOT und einen MAPCA-Verschluss bekommen.

Ein Patient hatte multiple weitere Fehlbildungen (Omphalocele, Lungenhypoplasie, Zwerchfellparese). Bei einem der beiden Patienten wurde ein Contegra-Conduit eingesetzt, der zweite Patient erhielt eine Zwei-Patch-Erweiterungsplastik der Pulmonalarterie und des RVOT.

Tabelle 9: Früh Postoperative Komplikationen nach Korrekturoperation.

JET= Junktional Ektope Tachykardie, SVT= Supraventrikuläre Tachykardie.

	TOF (n=118)		DORV vom Fallot-Typ (n=20)		PAT+VSD (n=11)	
	n=	%	n=	%	n=	%
Blutung	20	17	3	15	5	45,4
Primär offener Thorax	5	4,2	2	10	2	18,2
Herzrhythmusstörungen						
- Ventrikuläre Arrhythmie	6	5,1	1	5	2	18,2
- AV-Block						
I°	1	0,8				
II°	3	2,5				
III°	5	4,2	3	20		
- Sinusbradykardie	1	0,8			1	9,1
- JET	13	11	3	15	4	36,4
- Vorhofersatzrhythmus	3	2,5				
- SVT			2	10		
- Vorhofflimmern			1	5		
Pleuraerguß	53	44,9	11	55	2	18,2
Chylothorax	4	3,4	2	10		
Perikarderguß	19	16,1			2	18,2
Aszites	19	16,1	6	30	3	27,3
Sepsis oder schwere Pneumonie	10	8,5	4	20	3	27,3
Verstorben			2	10		
Seltene Komplikationen						
Krampfanfälle	3	2,5	1	5		
Hirnödem	1	0,8				
Pneumothorax	1	0,8				
Zwerchfellparese	1	0,8				
Hämorrhagischer Lungeninfarkt			1	5		
Paralytischer Ileus			1	5		
Multiorganversagen			1	5		
Kardiopulmonale Reanimation	1	0,8	1	5	1	9,1

Insgesamt wurden in dem Gesamtkollektiv 18 Xenografts und 9 Homografts implantiert, davon ein Xenograft und ein Homograft im Rahmen einer Revision während des gleichen Krankenhausaufenthaltes. Die mittlere Größe der Xenografts betrug $15,1 \pm 2,3$ mm. Die Homografts hatten einen mittleren Durchmesser von $18,8 \pm 4,0$ mm.

5.3.2.2 Früh postoperative Katheterinterventionen

Noch während des stationären Aufenthaltes wurden bei einigen Patienten Katheterinterventionen bzw. Operationen notwendig. Postoperativ wurden 6 Katheterinterventionen bei insgesamt 4 Patienten (2,7%) durchgeführt (siehe Tabelle 10). Die Indikation für die genannten Eingriffe waren eine Stenose der Pulmonalgefäße bei 3 Patienten und eine duale Versorgung der Lunge mit MAPCA bei einem Patienten. Bei einem der Patienten war die LPA- und RPA-Stenose nach der Reduktionsplastik der Pulmonalgefäße (Ektasie der Pulmonalgefäße bei TOF mit Absent Pulmonary Valve) entstanden.

Tabelle 10: Postoperative Katheterinterventionen.

BAP=Ballonangioplastie, RPA=Right Pulmonary Artery, LPA=Left Pulmonary Artery, MAPCA= Major Aortopulmonary Collateral Artery

	n=	%
Patienten mit postop. Katheterintervention	4/149	2,7
Anzahl der postoperativen Interventionen	6	
Art der Intervention		
BAP RPA	1	
BAP LPA	1	
Stent RPA	1	
Stent LPA	2	
Verschluss MAPCA	1	

5.3.2.3 Früh postoperative (Re-)Operationen

Bei diesen Operationen handelt es sich um Revisionseingriffe die nach der Korrekturoperation in dem gleichen Krankenhausaufenthalt erfolgt sind. Insgesamt wurden 36 solcher Eingriffe bei 20 Patienten (13,4%) notwendig. Abbildung 12 zeigt im Detail die Art und Häufigkeit der durchgeführten operativen Eingriffe.

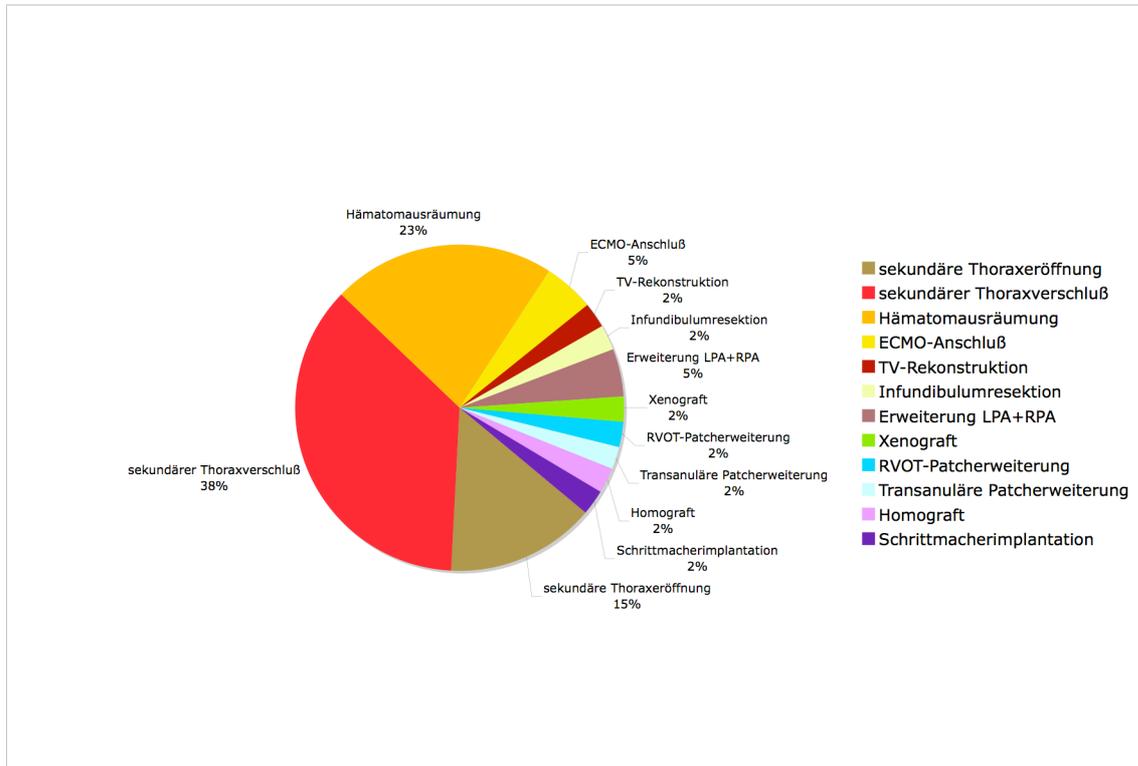


Abbildung 12: Art und Häufigkeit der postoperativen chirurgischen Revisionen.

Die Prozentangaben beziehen sich auf die gesamten operativen Eingriffe. *ECMO= Extracorporeal Membrane Oxygenation, LPA= Left Pulmonary Artery, RPA= Right Pulmonary Artery, RVOT= Right Ventricular Outflow Tract, TV= Tricuspidal Valve*

17% der früh postoperativen Revisionseingriffe befaßten sich mit einer nachträglichen Rekonstruktion oder Erweiterung des rechtsventrikulären Ausflußtrakts bzw. der RV-PA-Konnektion. 38% der Eingriffe dienten eine Verbesserung der Hämodynamik durch Eröffnung des Thorax oder der Beseitigung eines Hämatothorax. Ein Patient erhielt bei intermittierendem AV-Block II^o-III^o einen Schrittmacher.

5.3.2.4 Befunde bei Entlassung

Die Beatmungsdauer lag im Median bei 2,0 Tagen (0-29 Tage). 0 Tage bedeuten hierbei eine Beatmungsdauer unter 24 Stunden. Die mediane postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer betrug 12,7 Tage (4-100

Tage). Eine Zusammenfassung des postoperativen Verlaufes liefert die Tabelle 11.

Tabelle 11: Dauer der Beatmung und des postoperativen Krankenhausaufenthaltes nach Korrekturoperation

	Tage
Beatmungsdauer	
Mittelwert (\pm SD)	2,5 (\pm 3,1)
Median (min-max)	2,0 (0-29)
Postoperativer Krankenhausaufenthaltsdauer	
Mittelwert (\pm SD)	12,6 (\pm 11)
Median (min-max)	12,7 (4-100)

Bei allen Patienten erfolgte eine elektro- und echokardiographische Untersuchung vor der Entlassung aus der stationären Behandlung. Die erhobenen Befunde wurden in der Tabelle 12 zusammengefaßt.

Tabelle 12: Klinische Daten der Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung aus der stationären Behandlung.

VES= Ventrikuläre Extrasystolen

Bei Entlassung		
Mittlere Rest-Pulmonalstenose (\pm SD)	24 (\pm 20) mmHg	
Pulmonalinsuffizienz		
I°	39/130	30%
II°	39/130	30%
III°	2/130	1,5%
IV°	1/130	0,8%
Rest-VSD	46/146	31,5%
Mittlerer QRS-Dauer (\pm SD)	93 (\pm 18) msec	
Kompletter Rechtsschenkelblock	100/138	72,5%
Herzrhythmusstörungen		
Vorhofersatzrhythmus	3/143	2,1%
AV-Block I°	1/143	0,7%
AV-Block II°	2/143	1,4%
VES	1/143	0,7%
Schrittmacher	1/146	0,7%

5.3.3 Follow-up

Die mediane Nachbeobachtungszeit war 4,1 Jahre (22 Tage-9,3 Jahre). Zum Zeitpunkt der letzten Kontrolluntersuchung betrug das mediane Alter der Patienten 4,7 Jahre (4,5 Monate - 17,5 Jahre). Es lagen insgesamt

Daten von 105 Patienten (70,5%) vor. 62 Patienten erreichten in der Nachbeobachtungsphase das 5. Lebensjahr. Bei 47 von diesen Patienten (76%) wurden zusätzlich zu den Daten bei dem letzten Follow-up klinische, elektro- und echokardiographische Daten im Alter von 5 Jahren (4 6/12 bis 5 6/12 Jahre) erhoben. Diese Daten wurden in der Tabelle 13 zusammengefaßt.

Tabelle 13: Klinische Daten der Patienten im Alter von 5 Jahren.

	m (n=24)	w (n=23)
Größe (cm)		
Median (min-max)	106,0 (99,0-118,0) cm	104,0 (91,2-122,0) cm
Mittelwert (\pm SD)	107,0 (\pm 6,0) cm	105,0 (\pm 8,0) cm
Gewicht (kg)		
Median (min-max)	16,0 (13,5-23,0) kg	16,0 (10,4-26,4) kg
Mittelwert (\pm SD)	17,0 (\pm 2,0) kg	17,0 (\pm 4,0) kg

Bei 7 von 39 Patienten, bei denen ein EKG zu diesem Alter vorlag (17,9%) wurde eine für das Alter normwertige QRS-Dauer dokumentiert. 82,1% der dokumentierten Werte der QRS-Dauer lagen über den altersentsprechenden maximalen Normwert. 42,2% zeigten eine mehr als zweitgradige und somit ausgeprägte Pulmonalklappeninsuffizienz. Die mittlere Stenose im Bereich des rechtsventrikulären Ausflußtrakts oder der Pulmonalklappe war mit 27 mmHg nicht ausgeprägt (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Elektro- und echokardiographische Daten der Patienten mit 5 Jahren

Mittlerer QRS-Dauer (\pm SD)	108 (\pm 21) msec
Pulmonalinsuffizienz	
I°	14/45 (31,1%)
II°	5/45 (11,1%)
III°	19/45 (42,2%)
IV°	0/45 (0%)
Mittlerer Gradient PaV bzw. RVOT	26,6 (\pm 17,6) mmHg

In dem Zeitraum zwischen der Entlassung aus der stationären Behandlung nach der Korrekturoperation und der letzten Datenerhebung wurden einige Katheterinterventionen und Operationen durchgeführt.

Bei 79 von 105 Patienten (75,2%) waren hingegen in dem genannten Zeitraum keine Eingriffe notwendig. Die Kaplan-Meier-Analyse der Daten zeigt eine Wahrscheinlichkeit für das Überleben ohne die Notwendigkeit zusätzlicher Operationen im Verlauf nach 12 Monaten von 83%, nach 5 Jahren von 80,5% und nach 10 Jahren von 75,2%. (siehe Abbildung 13).

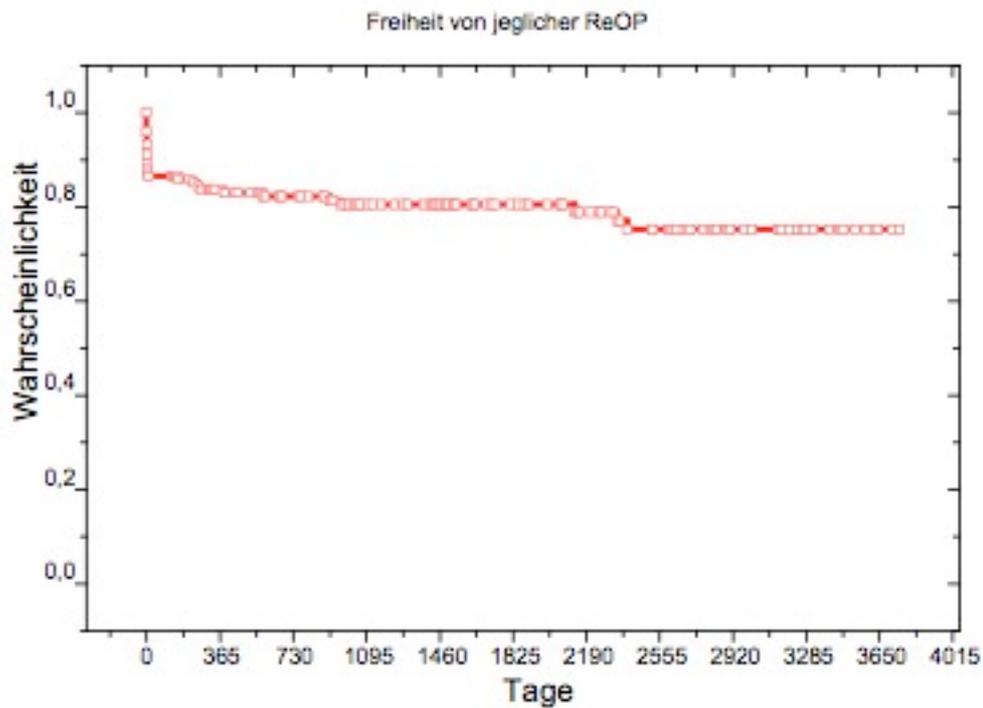


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Analyse der Wahrscheinlichkeit eines von Reoperationen freien Überlebens bezüglich des gesamten Patientenkollektivs.

Abbildung 14 zeigt die Kaplan-Meier-Analyse für die Wahrscheinlichkeit eines interventionsfreien Überlebens im Verlauf. Dabei beträgt die Wahrscheinlichkeit für die Interventionsfreiheit nach 12 Monaten 90%, nach 5 Jahren 85% und nach 10 Jahren 80%.

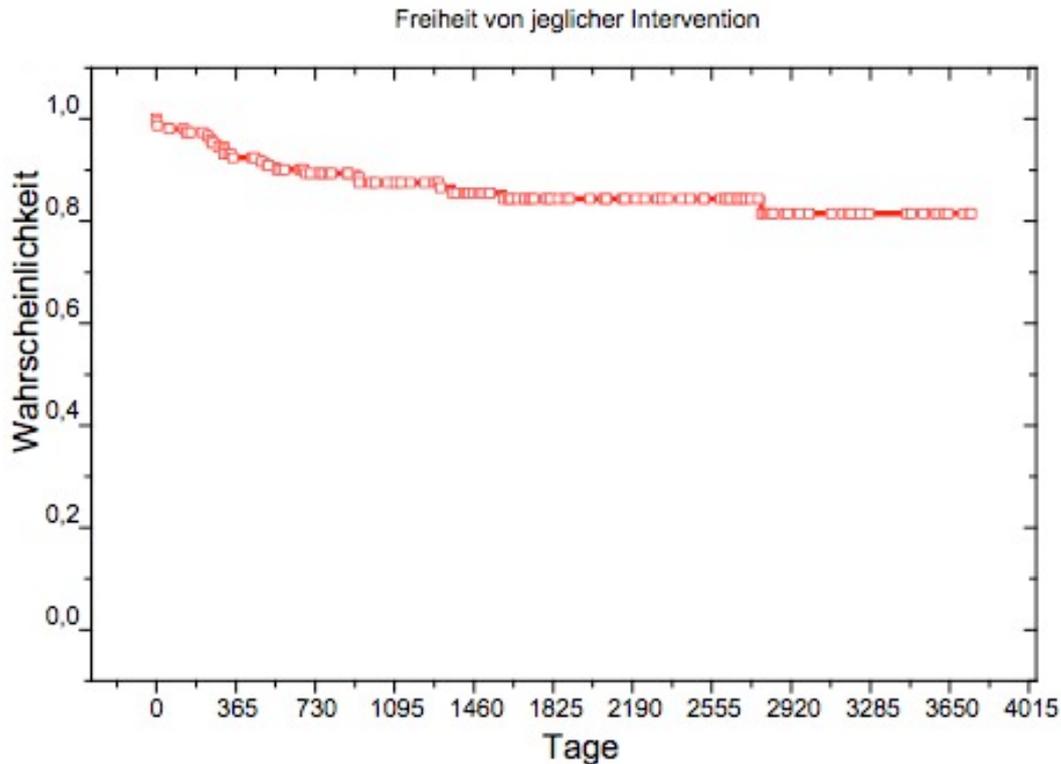


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Analyse der Wahrscheinlichkeit eines interventionsfreien Überlebens

Die Häufigkeit, mit der in jeder Diagnosegruppe im Verlauf die genannten Eingriffe vorgenommen wurden, ist in der Abbildung 15 zusammengefaßt. Insgesamt erhielten 14 Patienten (9,4%) Katheterinterventionen, 11 Patienten (7,4%) Operationen und 5 Patienten (3,3%) sowohl Katheterinterventionen als auch Operationen. Bei 119 Patienten (79,9%) wurden bisher keine Eingriffe im Verlauf notwendig. Die Art und Indikation der Eingriffe wird in den nächsten Abschnitten genauer erläutert.

Insgesamt wurden 31 Interventionen bei 19 Patienten und 18 Operationen bei 16 Patienten durchgeführt. 5 Patienten erhielten sowohl Katheterinterventionen, als auch Operationen.

In der Tabelle 15 wurden die Indikationen, die zu einem Eingriff im Verlauf geführt haben zusammengefaßt.

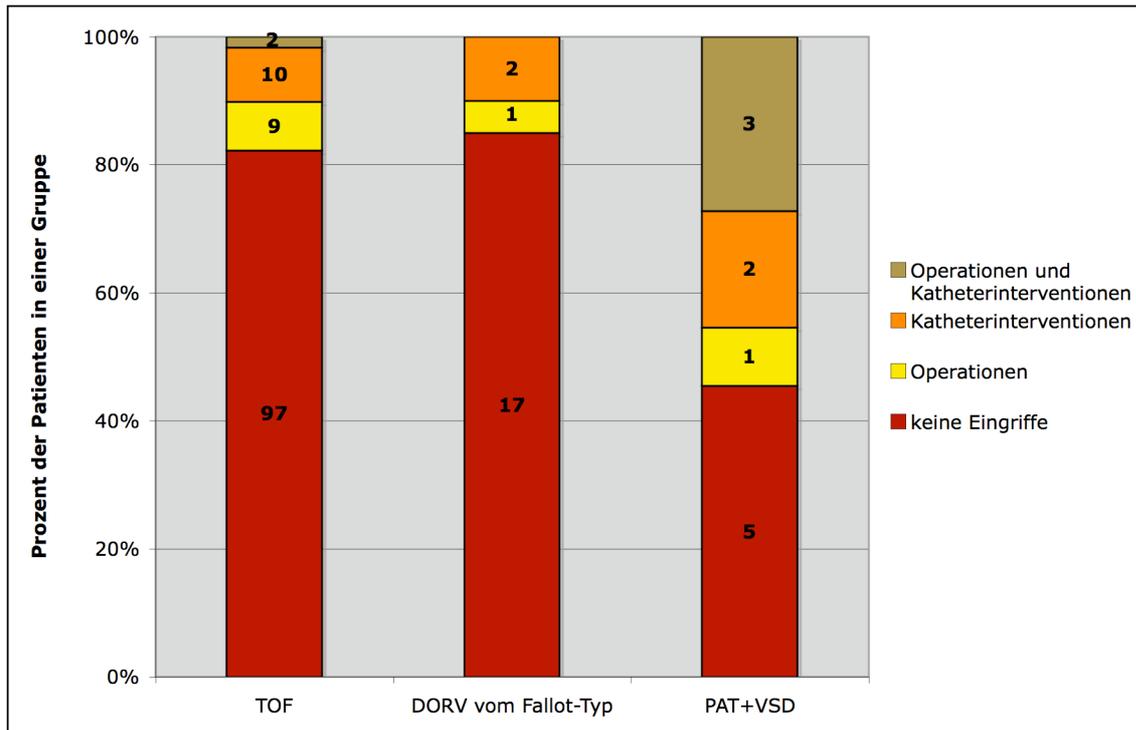


Abbildung 15: Häufigkeit der Katheterinterventionen und Operationen im Verlauf in den einzelnen Diagnosegruppen.

DORV= Double Outlet Right Ventricle, PAT= Pulmonalatresie, TOF= Tetralogy of Fallot, VSD= Ventricular Septal Defect

Tabelle 15: Indikationen für katheterinterventionelle oder operative Eingriffe im Verlauf.

LPA= Left Pulmonary Artery, RPA= Right Pulmonary Artery, RVOT= Right Ventricular Outflow Tract, RVOTO= Right Ventricular Outflow Tract Obstruction

	n=	%
Rest-VSD	2/50	4
Pulmonalstenose /RVOTO	17/50	34
Pulmonalklappeninsuffizienz	3/50	6
Xenograft		
Stenose	4/50	8
Insuffizienz	3/50	6
Stenose und Insuffizienz	0	
Homograft		
Stenose	1/50	2
Insuffizienz	0	
Stenose und Insuffizienz	3/50	6
RPA-Stenose	4/50	8
LPA-Stenose	9/50	18
RVOT-Aneurysma	1/50	2
Duale Gefäßversorgung der Lunge	2/50	4
Sick-Sinus-Syndrom	1/50	2

5.3.3.1 Katheterinterventionen im Verlauf

In dem Zeitraum zwischen der Entlassung aus der stationären Behandlung nach der Korrekturoperation bis zur letzten Datenerhebung wurden einige katheterinterventionelle Eingriffe notwendig. Es wurden 31 Interventionen bei insgesamt 19 Patienten durchgeführt. 12 dieser Patienten hatten die Diagnose eines klassischen Fallot'schen Tetralogie, 2 Patienten ein DORV vom Fallot-Typ und 5 Patienten eine Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt.

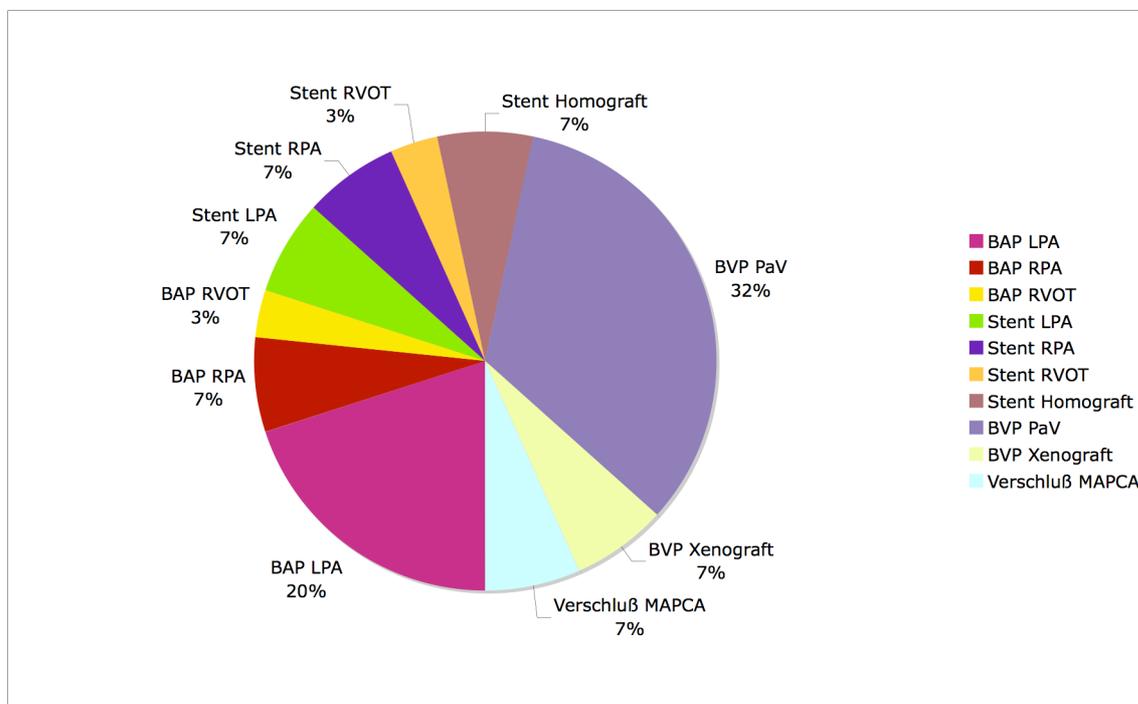


Abbildung 16: Art und Häufigkeit der Katheterinterventionen im Verlauf.

Die Prozentangaben beziehen sich auf die gesamten katheterinterventionellen Eingriffen im Verlauf. BAP= Ballonangioplastie, BVP= Ballonvalvuloplastie, LPA= Left Pulmonary Artery, MAPCA= Major Aortopulmonary Collateral Artery, PaV= Pulmonary (artery) Valve, RPA= Right Pulmonary Artery, RVOT= Right Ventricular Outflow Tract

52% dieser Eingriffe wurden aufgrund einer Reststenose im Bereich des rechtsventrikulären Ausflußtrakts oder der Pulmonalklappe bzw. des Xenografts bzw. Homografts notwendig. 27% der Interventionen wurden bei einer Stenose der linken Pulmonalarterie und 14% bei Enge der rechten Pulmonalarterie durchgeführt. Bei 7% der Interventionen wurde

eine oder mehrere große aortopulmonale Kollateralen verschlossen. Eine Zusammenfassung der Art und Häufigkeit dieser Katheterinterventionen wurde in der Abbildung 16 dargestellt.

Bei den Katheterinterventionen traten auch Komplikationen auf. Bei einer Patientin kam es bei der Ballondilatation der Pulmonalklappe zu einem passageren AV-Block III° und elektrokardiographischen und laborchemischen Zeichen einer Myokardischämie. Sie erholte sich von dem Eingriff ohne Persistenz der entstandenen pathologischen Befunde. Bei einer anderen Patientin dislozierte ein Stent, der in die linke Pulmonalarterie implantiert werden sollte. Dieser mußte notfallmäßig operativ entfernt werden. Im Rahmen der gleichen Operation wurde in Hybrid-Technik ein neuer Stent in die LPA plziert.

5.3.3.2 Operationen im Verlauf

In dem Zeitraum zwischen der Entlassung aus der stationären Behandlung nach der Korrekturoperation bis zur letzten Datenerhebung wurden einige neuerliche Operationen notwendig. Es wurden insgesamt 18 Operationen bei 16 Patienten durchgeführt. 11 von den 16 Patienten (68,8%) hatten die Diagnose einer Fallot'schen Tetralogie, 1 Patient (6,2%) ein DORV vom Fallot-Typ und 4 Patienten (25%) eine Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt (siehe Abbildung 17).

58% der operativen Eingriffe dienten der Rekonstruktion der RV-PA-Konnektion, 19% der Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflußtrakts im Sinne der Beseitigung einer Reststenose bzw. Resektion eines RVOT-Aneurysma nach vorausgegangener Patcherweiterung in diesem Bereich.

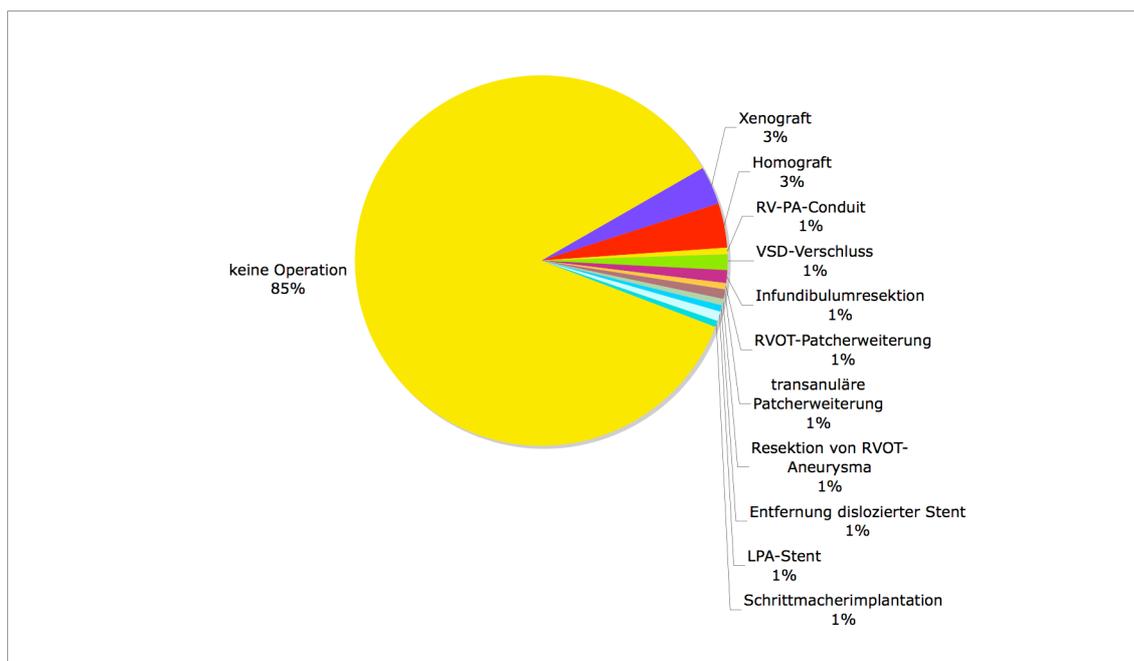


Abbildung 17: Art und Häufigkeit der Operationen im Verlauf.

Darstellung in Prozent bezogen auf das gesamte Patientenzahl. LPA= Left Pulmonary Artery, PA= Pulmonary Artery, RV= Right Ventricle, RVOT= Right Venricular Outflow Tract

Bei einer der genannten 18 Operationen (5,5%) kam es durch Luftembolie im Rahmen der Herz-Lungen-Maschinen-Operation zu einem ischämischen Hirnschaden. Bei einem Patienten trat postoperativ Fieber auf, welches eine Erweiterung der perioperativen antibiotischen Behandlung benötigte. Ein Patient entwickelte nach einer Homograft-Implantation einen Perikarderguß. Todesfälle sind im Rahmen dieser Operationen nicht aufgetreten.

5.3.3.3 Letzte klinische Untersuchung

Zum Zeitpunkt der letzten Kontrolluntersuchung betrug das mediane Alter der Patienten 4,7 Jahre (4,5 Monate - 17,5 Jahre). Es lagen insgesamt Daten von 105 Patienten (70,5%) vor. Zum Teil wurden die Daten aus den Berichten auswärtiger ärztlicher Kollegen übernommen. Das mediane Gewicht der Patienten betrug 16,7kg (6,3-49,4 kg), die mediane Größe

105,0 cm (66,0-161,0 cm). 96,5% der Patienten (83 von 86 Patienten) befanden sich in NYHA-Stadium I, 3,5% (3 von 86 Patienten) in NYHA Stadium II. Größere körperliche Belastungseinschränkungen wurden von keinem der Patienten angegeben.

Die mittlere QRS-Breite lag bei 113 ± 21 msec (n=89). 79 von 102 der Patienten (77,5%) hatten zu diesem Zeitpunkt im EKG einen kompletten Rechtsschenkelblock. 9 von 105 Patienten (8,7%) zeigten Arrhythmien im EKG in Form von ventrikulären Extrasystolen (n=2), ventrikulärer Tachykardie (n=1), Vorhofersatzrhythmus (n=1), intermittierender AV-Block II° (n=1), AV-Block I° (n=1). Bei 3 Patienten wurde die erkannte Arrhythmie nicht näher beschrieben. 2 Patienten trugen zum Zeitpunkt der letzten ambulanten Kontrolle einen Schrittmacher. Die gesamten Daten wurden zur besseren Übersicht in der Tabelle 16 zusammengefaßt. Echokardiographisch wurde bei 11,4% der Patienten (12/105) ein Rest-Shunt über das Ventrikelseptum festgestellt. Der Rest-Gradient über dem rechtsventrikulären Ausflußtrakt, der Pulmonalklappe oder ihrem Ersatz (Xenograft, Homograft, Conduit) betrug im Mittel $25,5 (\pm 17,4)$ mmHg. 20% der (20/100) Patienten hatten eine höhergradige (drittgradige bzw. höhere) Pulmonalklappeninsuffizienz. Bei 66,7% der Patienten (54/81) wurde eine rechtsventrikuläre Dilatation angegeben.

Von insgesamt 105 Patienten, über die aktuelle klinische Daten vorlagen, hatten zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung 18 Patienten (17,1%) einen Xenograft und 13 Patienten (12,4%) einen Homograft. 2 Patienten (1,9%) waren zu diesem Zeitpunkt mit einem Stent in der linken Pulmonalarterie und 3 Patienten (2,0%) mit einem Stent in der rechten Pulmonalarterie versorgt.

Tabelle 16: klinische, elektro- und echokardiographische Befunde der Patienten bei der letzten klinischen Untersuchung.

RV= Right Ventricle, RVOTO= Right Ventricular Outflow Tract Obstruction, VES= Ventrikuläre Extrasystolen, VSD= Ventricular Septal Defect, VT= Ventrikuläre Tachykardie

		n=
Alter bei letzter Kontrolle		
Mittelwert (\pm SD)	5,0 Jahre (\pm 3,3 Jahre)	
Median (min-max)	4,7 Jahre (4,5 Monate-17,5 Jahre)	
Zeitdauer seit Korrektur-OP		
Mittelwert (\pm SD)	4,1 Jahre (\pm 2,8 Jahre)	
Median (min-max)	4,1 Jahre (22 Tage-9,3 Jahre)	
Größe (cm)		
Mittelwert (\pm SD)	104,6 (\pm 21,7)	
Median (min-max)	105,0 (66,0-161,0)	
Gewicht (kg)		
Mittelwert (\pm SD)	18,2 (\pm 8,5)	
Median (min-max)	16,7 (6,3-49,4)	
NYHA-Stadium		
I	96,5%	83/86
II	3,5%	3/83
III		0/83
IV		0/83
QRS-Dauer (msec)		89
Mittelwert (\pm SD)	113 (\pm 21)	
Median (min-max)	114 (70-165)	
Arrhythmie	8,6%	9/104
AV-Block I°	1%	1/104
AV-Block II°	1%	1/104
VES	1,9%	2/104
VT	1%	1/104
Rest-VSD	11,4%	12/105
Pulmonalstenose/RVOTO (mmHg)		
Mittelwert (\pm SD)	25,5 (\pm 17,4) mmHg	100
Pulmonalinsuffizienz		
I°	21%	21/100
II°	32%	32/100
III°	20%	20/100
IV°		0/100
RV-Dilatation	66,7%	54/81
Schrittmacher	1,9%	2/105

Die mittlere QRS-Dauer bei allen Patienten zeigt postoperativ eine signifikante Verlängerung im Vergleich zum präoperativen Mittelwert (p value $<$ 0,0001). Die mittlere QRS-Dauer zeigt zudem im weiteren Verlauf eine zunehmende Tendenz. Dieser Verlauf ist in der Abbildung 18 graphisch dargestellt.

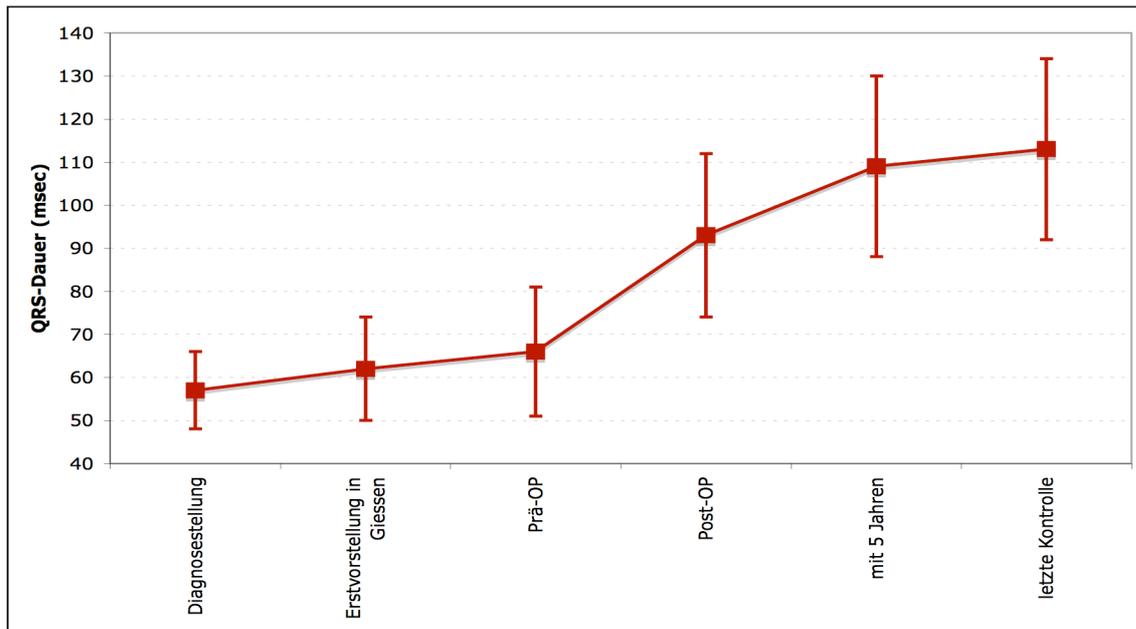


Abbildung 18: Mittlere QRS-Dauer aller Patienten im Verlauf.

5.3.4 Korrekturoperation in den ersten 3 Lebensmonaten

Es wurden insgesamt 8 Patienten in den ersten 3 Lebensmonaten korrigierend operiert. Alle Patienten waren der Gruppe der klassischen Fallot'schen Tetralogie zugeteilt. Bei 4 Patienten lag zusätzlich eine „absent pulmonary valve“ vor. 3 Patienten hatten eine Chromosomenaberration (Deletion 22q11 n=2, Trisomie 21 n=1). 2 Patienten hatten eine Koronaranomalie im Sinne eines Monoostiums. 5 Patienten zeigten präoperativ schwere hypoxämische Anfälle. Bei einem Patienten wurden palliative Katheterinterventionen (BAP des Ductus arteriosus, BVP der Pulmonalklappe) durchgeführt. Das mittlere Alter lag zum Zeitpunkt der Korrekturoperation bei 57 ± 30 Tage, das mittlere Gewicht bei $3,9 \pm 1,3$ kg. Die Korrekturoperation erfolgte bei einem Patienten durch eine transanuläre Patcherweiterung und bei 3 Patienten durch die RV-PA-Rekonstruktion mittels Xenograft. Die restlichen 4 Patienten erhielten eine RVOT-Erweiterungsplastik. Postoperativ lag bei 4 Patienten ein primär offener Thorax vor. Bei einem Patienten wurde der Thorax sekundär eröffnet. Junktional ektopie Tachykardie kam bei einem Patienten vor. Bei einem Patienten traten postoperativ Krampfanfälle auf.

Frühpostoperative Interventionen wurden nicht durchgeführt. Insgesamt erfolgten 6 Reoperation (1x Revision bei Hämatothorax, 1x Homograft-Implantation, 4x sekundärer Thoraxverschluss) bei 4 Patienten vor der Entlassung aus der stationären Behandlung. Bei Entlassung hatten 3 Patienten einen Rest-VSD und 2 Patienten eine höhergradige Pulmonalklappeninsuffizienz (mehr als zweitgradig). Innerhalb einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von $4,0 \pm 2,4$ Jahren wurden eine Katheterintervention (BVP des Xenografts) und zwei späte Operationen (1x Homograft-Implantation, 1x RV-PA-Conduit) durchgeführt. Zum Zeitpunkt der letzten klinischen Untersuchung wurden bei 2 von 8 Patienten einen Rest-VSD und bei 6 von 8 Patienten eine höhergradige Pulmonalklappeninsuffizienz festgestellt.

5.3.5 Transatriale Korrektur und transventrikuläre Korrektur

Insgesamt erhielten 26 Patienten (17,4%) eine transatriale Korrekturoperation. Zu dieser Gruppe zählten Patienten, die einen VSD-Verschluss über einen rechtsatrialen Zugang bekamen und bei denen keine Eröffnung des rechtsventrikulären Ausflußtraktes mit dem Ziel einer Erweiterungsplastik durchgeführt wurde. Bei diesen Patienten wurde die Enge im Bereich des rechtsventrikulären Ausflußtrakts durch eine transatriale, transvalvuläre Infundibulumresektion und rechtsventrikuläre Myektomie behoben.

Die mittlere Nachbeobachtungsdauer lag bei $3,16 \pm 2,8$ Jahren in der Gruppe der Patienten mit transatrialer Korrekturoperation im Vergleich zu $4,37 \pm 2,8$ Jahren in der Gruppe der Patienten mit transventrikulärer Korrekturoperation. Der Unterschied der Nachbeobachtungsdauer in beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant (p value=0,0538).

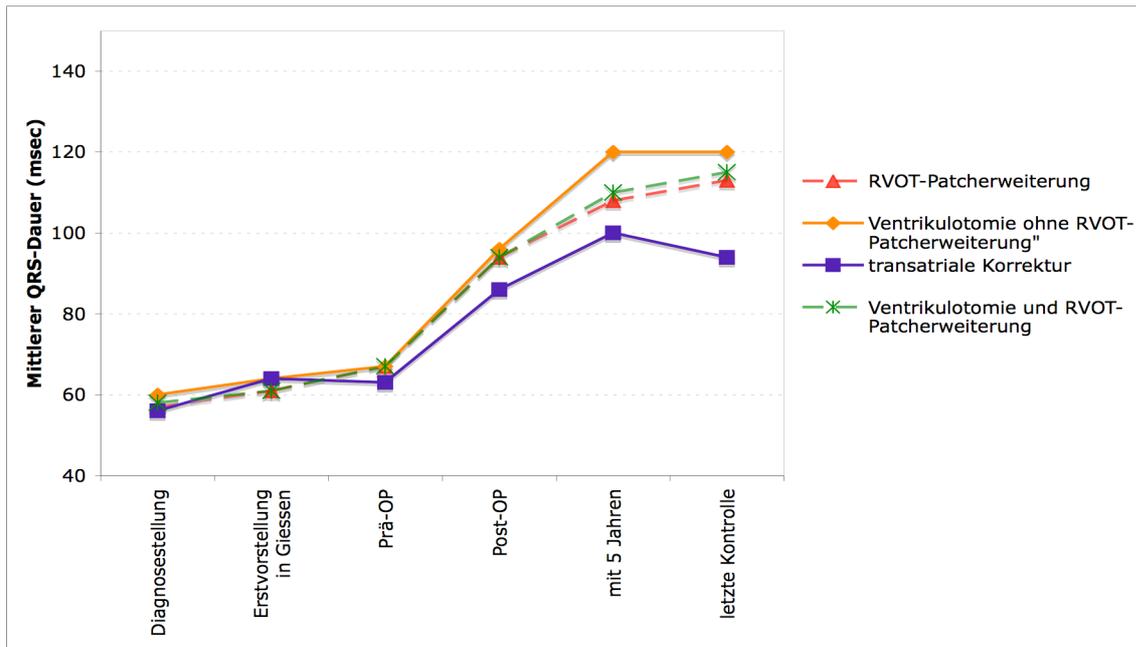


Abbildung 19: Mittlere QRS-Dauer im Verlauf. Vergleich zwischen Patienten nach transatrialer und transventrikulärer Korrekturoperation.

Die gemessene mittlere QRS-Dauer bei der letzten klinischen Untersuchung ist bei den Patienten nach transatrialer Korrekturoperation signifikant kürzer als bei Patienten nach transventrikulärer Korrekturoperation (p value=0,0050). Die mittlere QRS-Länge zwischen den Patienten nach transatrialer Korrektur und Patienten nach transventrikulärer Korrektur zeigte unmittelbar postoperativ und im Alter von 5 Jahren keinen signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 19).

5.3.6 Transanuläre Patcherweiterung im Vergleich zur klappenringerhaltenden Operation

Bei insgesamt 40 Patienten (26,8%) wurde eine transanuläre Patcherweiterung der Pulmonalklappe durchgeführt. Bei 7 der Patienten (17,5%) erfolgte zeitgleich eine Kommissurotomie der Pulmonalklappe. Demgegenüber erhielten 84 Patienten (56,4%) eine klappenringerhaltende Operation. Hier wurde eine Erweiterungsplastik des

Pulmonalarterienstamms und des rechtsventrikulären Ausflußtrakts mit einer Zwei-Patch-Technik durchgeführt, ohne den Klappenannulus zu durchtrennen. 41 dieser Patienten (48,8%) erhielten zudem eine Kommissurotomie der Pulmonalklappe.

Bereits bei Entlassung aus der stationären Behandlung bestand eine Rest-Pulmonalstenose im Mittel von 19 ± 15 mmHg nach der transannulären Patcherweiterungsplastik und von 30 ± 20 mmHg nach klappenringerhaltender Operation. Der Unterschied der mittleren Rest-Pulmonalstenose war zwischen den beiden Gruppen statistisch signifikant ($p=0,0058$). Nach transannulärer Patcherweiterung hatten 21 von 33 Patienten (64%) eine zweit- und 1 von 33 Patient (3%) eine drittgradige Pulmonalklappeninsuffizienz. Nach klappenringerhaltender Operation zeigten 12 von 72 Patienten (17%) eine zweit- und 1 von 72 Patient (1,4%) eine drittgradige Pulmonalklappeninsuffizienz. Die Nachbeobachtungsdauer betrug bei Patienten mit einer transannulären Patcherweiterungsplastik im Mittel 3,8 Jahre ($\pm 2,6$ Jahre) und im Median 3,3 Jahre (83 Tage bis 8,4 Jahre) ($n=33$), bei Patienten mit einer den Klappenring erhaltenden Operation im Mittel 4,01 Jahre ($\pm 2,8$ Jahre) und im Median 4,3 Jahre (22 Tage bis 9,3 Jahre) ($n=51$). Der Dauer des Follow-up unterschied sich zwischen den beiden Patientengruppen nicht signifikant.

Das Alter zum Zeitpunkt der letzten klinischen Untersuchung lag bei Patienten nach transannulärer Erweiterungsplastik im Mittel bei $4,4 \pm 2,6$ Jahren ($n=33$) und im Median bei 3,5 Jahren (5,5 Monate bis 5,4 Jahre). In der Gruppe nach klappenringerhaltender Operation lag das mittlere Alter zum Zeitpunkt der letzten klinischen Untersuchung bei $5,1 \pm 3,4$ Jahren ($n=54$), im Median bei 4,2 Jahren (5,5 Monate bis 6,0 Jahre). Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung unterschied sich in den beiden Gruppen nicht signifikant.

Bei 5 Patienten mit vorausgegangener transannuläre Patcherweiterung (12,5%) mußten im Verlauf katheterinterventionelle oder operative Eingriffe durchgeführt werden. Insgesamt erfolgten 5 Eingriffe. Drei der

Eingriffe wurden aufgrund einer Stenose in diesem Bereich durchgeführt, davon in zwei Fällen eine Ballonvalvuloplastie der Pulmonalklappe und in einem Fall eine nachträgliche Infundibulumresektion und RVOT-Erweiterungsplastik. Bei 2 Patienten wurde aufgrund einer Pulmonalklappeninsuffizienz jeweils ein Homograft implantiert. Die mediane Zeitdauer bis zu einem notwendigen Eingriff betrug 4,4 Jahre (4 Tage-5,8 Jahre).

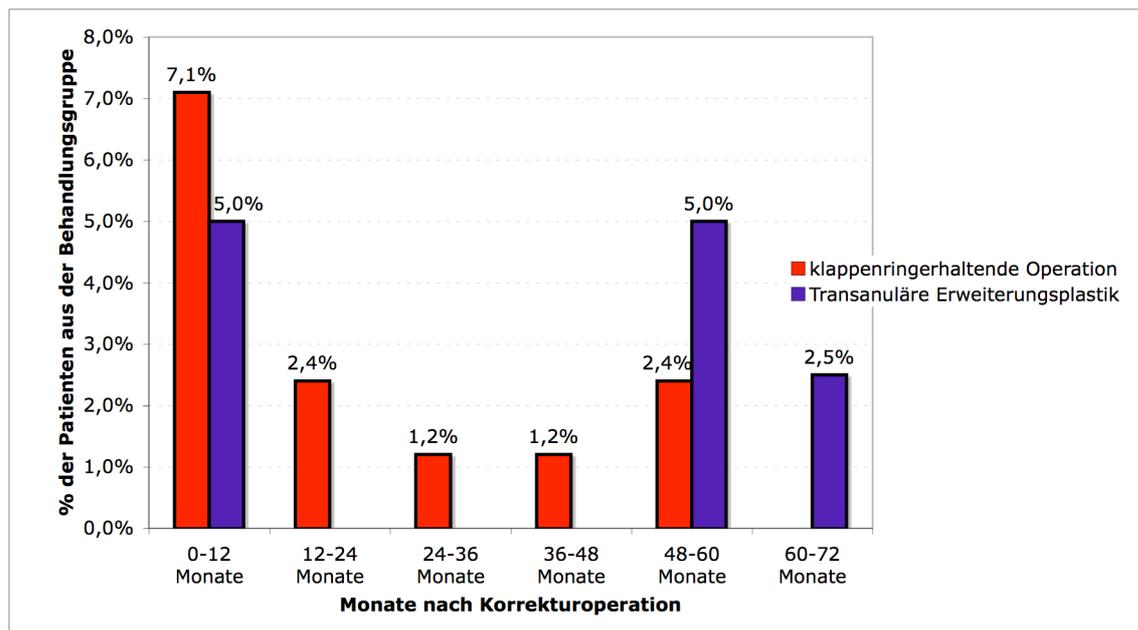


Abbildung 20: Katheterinterventionelle bzw. operative Eingriffe im Verlauf bei Patienten nach einer transanulären Patcherweiterung im Vergleich zu Patienten nach einer klappenringerhaltenden Operation

Bei Patienten nach der klappenringerhaltenden Operation wurden im Verlauf insgesamt 12 Eingriffe bei 11 Patienten (13,1%) notwendig. 11 dieser Eingriffe (92%) erfolgten aufgrund einer Reststenose im Bereich der Pulmonalklappe. Es handelte sich in 8 Fällen um eine Ballonvalvuloplastie der Pulmonalklappe und bei 3 Patienten um eine Xenograft-Implantation. Bei einem Patienten (8%) wurde aufgrund einer Pulmonalklappeninsuffizienz ein Homograft implantiert. Die mediane Zeitdauer bis zu einem erforderlichen Eingriff betrug 11 Monate (60 Tage-6,4 Jahre) (siehe Abbildung 20).

Zum Zeitpunkt der letzten klinischen Untersuchung lag bei 41,2% der Patienten (21 von 51) nach klappenringerhaltender Operation keine Pulmonalklappeninsuffizienz vor. Im Vergleich schloß die Pulmonalklappe nur bei 6,1% der Patienten (2 von 33) nach transanulärer Patcherweiterungsplastik vollständig. 78,8% der Patienten (26 von 33) nach einer transanulären Patcherweiterung zeigten bei der letzten Untersuchung eine zweit- oder höhergradige Pulmonalklappeninsuffizienz, im Vergleich 29,4% (15 von 51) der Patienten nach der klappenringerhaltenden Operation (siehe Abbildung 21).

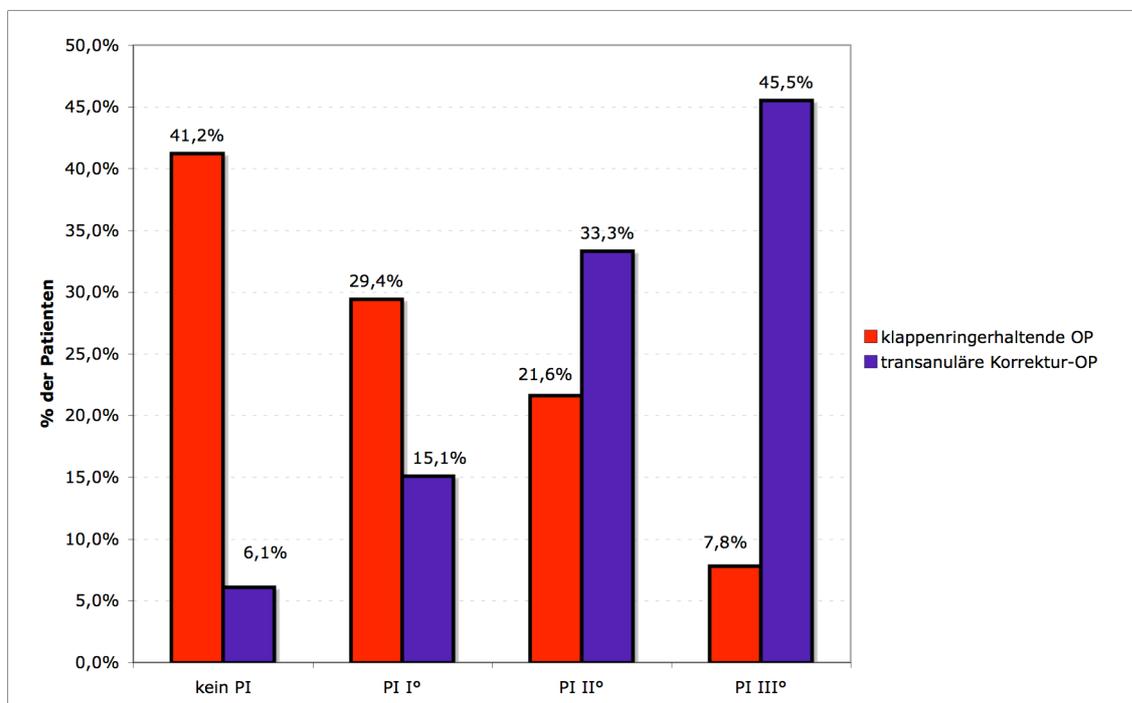


Abbildung 21: Ausmaß der Pulmonalklappeninsuffizienz zum Zeitpunkt der letzten klinischen Untersuchung im Vergleich nach transanulärer Patcherweiterung vs. klappenringerhaltender Operationstechniken.

PI= Pulmonalklappeninsuffizienz

25% (8 von 32) der Patienten der Gruppe mit transanulärer Patcherweiterung und 18,5% (10 von 54) der Patienten nach klappenringerhaltender Operation zeigten zum Zeitpunkt der letzten klinischen Untersuchung eine mittel- bis hochgradige Pulmonalklappenstenose d.h. Flußbeschleunigung in der CW-Dopplerechokardiographie ≥ 300 cm/sec.

Die mittlere QRS-Dauer lag zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung bei Patienten nach der transanulären Patcherweiterung bei 109 ± 23 msec und bei Patienten nach einer den Klappenring erhaltenden Operation bei 110 ± 18 msec. Der QRS-Dauer unterschied sich zu diesem Zeitpunkt zwischen den beiden Patientengruppen nicht signifikant.

6 Diskussion

6.1 Assoziierte Fehlbildungen

Die Literaturangaben zu der Häufigkeit der assoziierten kardiovaskulären Fehlbildungen bei Fallot'scher Tetralogie und ihren Varianten zeigten zum Teil eine große Variabilität. Die Häufigkeit des Vorkommens von ASDs zum Beispiel wird mit 10-23% angegeben. Die Häufigkeit an ASD, Absent Pulmonary Valve und Fehlabgang der Arteria Subclavia befand sich in unserem Patientenkollektiv im Rahmen der in der Literatur genannten Häufigkeiten [13, 14, 16]. In unserem Patientenkollektiv kamen jedoch der rechtsseitige Aortenbogen mit 26,9% (vs. 16-21%), LSVC mit 10,7% (vs. 6%) und PDA mit 24,8% (vs. 1,3-10%) häufiger vor. Die Angaben in der Literatur stammen häufig neben echokardiographischen und angiographischen Daten von Befunden postmortaler Untersuchungen [14, 16]. Zudem werden die Diagnosen der angeborenen Herzfehler zunehmend früher gestellt. Dies könnte das gehäufte Vorkommen eines PDA in unserem Patientenkollektiv erklären.

Bei unseren Patienten wurden die Koronaranomalien fast ausschließlich angiographisch beschrieben. Es wurde dennoch bei nur 44% der Patienten eine angiographische Darstellung der Koronarien durchgeführt. Bezogen auf diese Patientenzahl kommen die diagnostizierten Koronaranomalien mit insgesamt 13% vs. 5% häufiger vor als beschrieben (LAD von RCA 7,7% vs. 3-5%, Monoostium der Koronararterien 4,6% vs. 0,3-3,7%) [13, 18]. Da intraoperativ jedoch keine weitere Koronaranomalien beschrieben wurden, ist anzunehmen, daß die Häufigkeit einer Koronaranomalie in Assoziation zur Fallot'schen Tetralogie in unserem Patientenkollektiv den in der Literatur angegebenen Zahlen entsprechen.

Bei unseren Patienten ließ sich in 18% der untersuchten Fälle eine Deletion 22q11 nachweisen. Zuvor wurde das Vorkommen dieser

Chromosomenaberration bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie in 15% der Fälle beschrieben [19]. TOF kommt bei Patienten mit Trisomie 21 mit 6% als eine der selteneren kardialen Fehlbildungen vor [30]. Bei 4% der Patienten mit Fallot'scher Tetralogie liegt dennoch eine Trisomie 21 vor [20]. In unserem Patientenkollektiv wurde eine Trisomie 21 in 16% der genetisch untersuchten Patienten festgestellt. Die genetische Untersuchung wurde jedoch nur bei klinischem Verdacht veranlaßt. Die Wahrscheinlichkeit, daß einer der nicht untersuchten Patienten dennoch eine Trisomie 21-Variante hat, ist sehr gering. Bezieht man die Häufigkeit der genetisch gesicherten Trisomie 21 auf unser gesamtes Patientenkollektiv, entspricht dies mit 5,3% den aus der Literatur bekannten Angaben.

6.2 Palliative Behandlung vor der Korrekturoperation

Die Ballonvalvuloplastie der Pulmonalklappe ist eine der ersten und am häufigsten eingesetzten Katheterinterventionen [31]. Auch die Ballonangioplastie der Pulmonalarterien mit oder ohne anschließender Stentimplantation wird seit Anfang der 80er Jahre erfolgreich eingesetzt [32]. Patienten mit ductusabhängiger pulmonaler Perfusion benötigen als Alternative zur Langzeitinfusion von PGE1 eine sichere systemarteriell-pulmonalarterielle Verbindung bis zur Korrekturoperation. PGE1 ist aufgrund seiner Nebenwirkungen wie Hyperpyrexie, arterielle Hypotonie und Apnoe [33] für den Langzeiteinsatz nicht geeignet. Der aortopulmonale Shunt als Alternative ist mit einer Thorakotomie und assoziierte Komplikationen wie Verwachsungen, Verletzung des N. phrenicus und Chylothorax verbunden [34, 35]. Die Implantation eines Stent in den PDA stellt eine Alternative zu der operativen Vorgehensweise dar [36, 37]. In unserem Patientenkollektiv wurden 18,8% der Patienten mit einer oder mehrer Katheterinterventionen behandelt. 8,7% der Patienten bekamen sowohl eine palliative Katheterintervention als auch eine palliative Operation. Bei 5% der Katheterinterventionen traten

ernsthafte Komplikationen auf, wie Myokardperforation mit Perikarderguß, Stentdislokation. Es traten keine Komplikationen mit Todesfolge auf. Die palliativen Operationen waren in 11% der Fälle mit ernsthaften Komplikationen vergesellschaftet (Shuntverschluss, Myokardinfarkt, zerebrale Krampfanfälle). Bei den registrierten Fällen sind keine Patienten als Folge der palliativen Operation verstorben. Da jedoch nur Patienten mit erfolgter Korrekturoperation in der Analyse aufgenommen wurden, kann an dieser Stelle keine Aussage über die Auswirkungen der beiden genannten palliativen Therapiemethoden getroffen werden.

6.3 Korrekturoperation

Die allgemein genutzte Therapiestrategie bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie bewegt sich im derzeitigen Trend von einer zweizeitigen Strategie zu der primären Korrekturoperation ohne vorherige palliativen Maßnahmen [7, 10, 11]. Dennoch wird nach wie vor kontrovers über den richtigen Zeitpunkt der Korrekturoperation diskutiert [28, 38-40]. Die frühpostoperative Mortalität nach Blalock-Taussig-Shunt hat im Laufe der letzten 60 Jahre deutlich abgenommen. Es werden jedoch insgesamt auch weniger Shunts eingesetzt. Dies betrifft insbesondere Patienten mit Fallot'scher Tetralogie [41]. Die Gesamtmortalitätsrate der primären Korrekturoperation ist im Vergleich zu der zwei-Stufen-Therapie deutlich geringer (2% vs. 12%) [28]. Seliem et al. berichteten 1995, daß eine frühe Korrekturoperation in den ersten 6 Lebensmonaten zu einer schnelleren Erholung des rechtsventrikulären Myokards und Rückgang der rechtsventrikulären Hypertrophie führt als eine Korrekturoperation nach dem 6. Lebensmonat [42]. Eine primäre Korrekturoperation im Neugeborenenalter hat eine niedrige Mortalität. Die Angaben über die Notwendigkeit späterer Eingriffe nach einer Korrekturoperation im Neugeborenenalter sind jedoch sehr unterschiedlich [28, 39]. In unserem Patientenkollektiv wurde eine primäre Korrekturoperation in 67% der Fälle (100 von 149) durchgeführt. 99 der Patienten hatten die Diagnose eines

Fallot'schen Tetralogie bzw. DORV vom Fallot-Typ. 1 Patient hatte eine Pulmonalatresie mit VSD. 72,5% der Patienten waren zum Zeitpunkt der Korrekturoperation unter einem Jahr, davon 24,8% unter 6 Monaten. Nur 2 Patienten wurden bereits im Neugeborenenalter korrigierend operiert. Einer der beiden Patienten war ein Frühgeborenes mit einem Gewicht von 1,8 kg zum Zeitpunkt der Korrekturoperation. Bei ihm lag eine „absent pulmonary valve“ vor. Er war vor der Operation aufgrund extremer Ektasie der Pulmonalgefäße und Obstruktion der Hauptbronchien bereits maschinell beatmet worden. Die Rate der schweren intra- und früh postoperativen Komplikationen war gering. Insgesamt kamen bei 5% der Fälle relevante Blutungen vor. Die Häufigkeit von junktional ektope Tachykardie während der postoperativen Phase nach Korrektur der Fallot'schen Tetralogie wird in der Literatur mit 22-28% angegeben [43, 44]. Van Arsdell et al. berichten mit 7% über deutlich seltenere junktional ektope Tachykardien in der postoperativen Phase [45]. In unserem Patientenkollektiv kam dies in 13,4% der Fälle vor. Bradykarde Herzrhythmusstörungen waren selten. Bei einem Patienten mußte aufgrund eines intermittierenden AV-Blocks II-III° einen Schrittmacher implantiert werden. Die Rate von therapiebedürftigem Pleuraerguß und Aszites als Ausdruck für eine passagere Anpassungsstörung der Hämodynamik an die neue Kreislaufsituation war mit 44% bzw. 18% relativ hoch. Manche Zentren empfehlen das Belassen eines kleinen Vorhofseptumdefekts als Überlaufventil, insbesondere bei Neugeborenen und kleinen Säuglingen, bis der zunächst noch restriktive rechte Ventrikel sich erholt [29]. Die früh postoperative Mortalität lag insgesamt bei 1,3% und somit in dem aus den Berichten anderer Zentren angegebenen Bereich [9-11, 28]. Die Rate der postoperativen Reoperationen war mit 13,4% relativ hoch [11]. Ein Hämatothorax und sekundärer Thoraxverschluss bei primär offener Thoraxbehandlung stellten die häufigsten Indikationen für eine Reoperation dar. Die Kaplan-Meier-Analyse der früh-postoperativen Eingriffe zeigte eine Wahrscheinlichkeit der Operations- und Interventionsfreiheit von 86% bzw. 97% nach 11

Tagen. Zum Zeitpunkt der Entlassung zeigten bereits 27,5% der Patienten eine mehr als zweitgradige Pulmonalklappeninsuffizienz, und 31,5% ein Rest-VSD.

6.3.1 Korrekturoperation in den ersten 3 Lebensmonaten

Die primäre Korrekturoperation bei Säuglingen wird zunehmend favorisiert [8-11, 27, 39, 46-48] . Van Arsdell et al. zeigten 2000 die besten früh postoperativen Ergebnisse der Korrekturoperation im Alter von 3-11 Monaten [45]. Es wird berichtet, daß eine Korrekturoperation bei Neugeborenen und kleinen Säuglinge eine sichere Strategie darstellt, eine niedrige Mortalität aufweist und mit keinerlei Erhöhung der Inzidenz nötiger Katheterinterventionen oder Operationen im Verlauf vergesellschaftet ist [28, 40]. Weitere Berichte zeigen jedoch, daß Patienten, die eine Korrekturoperation im Neugeborenenalter erfahren haben, häufiger im Verlauf Reoperationen und Interventionen unterzogen werden müssen [39, 49]. Zudem wird der Verlauf von der Schwere des Krankheitsbildes beeinflusst. Patienten mit Pulmonalatresie haben eine erhöhte frühe und späte postoperative Mortalität [39, 49]. In unserem Patientenkollektiv wurden 5,3% in den ersten 3 Lebensmonaten korrigierend operiert. Diese Patienten hatten durch einige Risikofaktoren wie „absent pulmonary valve“ n=4, Syndromale Erkrankungen n=3, Frühgeburtlichkeit n=2, schwere hypoxämische Anfälle n=5, Kornaranomalien n=2, ein erhöhtes Risiko für peri- und postoperative Komplikationen. In der früh postoperativen Phase wurde eine offene Thorax-Behandlung und die konsekutive nötige Reoperationen häufiger beobachtet als in unserem Gesamtkollektiv (offener Thorax 50% vs. 6%, Reoperationen 50% vs. 13,4%). Es wurde keine Häufung von weiteren Komplikationen in dieser Patientengruppe beobachtet. Die beobachtete früh- und mittelfristige Mortalität war Null. Katheterinterventionen wurden im weiteren Verlauf mit der gleichen Häufigkeit eingesetzt wie in dem Gesamtkollektiv (12,5% vs. 12,7%). Die Häufigkeit der Reoperationen

war im Vergleich zum Gesamtkollektiv jedoch höher (25% vs. 10%). Zum Zeitpunkt der letzten klinischen Untersuchung zeigten diese Patienten zwar seltener als das Gesamtkollektiv eine dritt- oder höhergradige Pulmonalklappeninsuffizienz (12,5% vs. 20%), eine zweitgradige Regurgitation der Pulmonalklappe kam jedoch deutlich häufiger vor (62,5% vs. 32%). Unsere Daten zeigten, daß die früh postoperative und mittelfristige Mortalität der Korrekturoperation in den ersten drei Lebensmonaten trotz des deutlich erhöhten Risikos aufgrund der assoziierten Befunde und der klinischen Zustand der Kinder nicht höher war als im Gesamtkollektiv. Die Häufigkeit der früh postoperativen und späteren operativen Revisionen war bei diesen Patienten jedoch höher als in dem Gesamtkollektiv.

6.3.2 Transatrialer vs. transventrikulärer Korrekturoperation

Im Laufe der letzten Jahrzehnte hat die Häufigkeit der transatrialen Korrekturoperation bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie im Vergleich zur transventrikulären Korrektur zugenommen. Es ist bekannt, daß Patienten nach Korrektur der Fallot'schen Tetralogie häufig eine rechtsventrikuläre Dysfunktion und -Dilatation entwickeln [50]. Es ist mehrfach beschrieben, daß eine rechtsventrikuläre Dilatation mit einer Verlängerung des QRS-Komplexes einhergeht [51-53]. Gatzoulis M. et al. zeigte im Jahre 2000 anhand einer retrospektiven Analyse von 793 Patienten nach Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie im Rahmen einer Multicenter-Studie eine direkte Korrelation von Ventrikuläre Arrhythmien bzw. plötzlichem Herztod zu einer Verlängerung des QRS-Komplexes (bei Erwachsenen ≥ 180 msec). Dabei stellte eine Zunahme der QRS-Länge im Verlauf einen additiven Risikofaktor bei diesen Patienten dar [54]. Das Vorliegen einer Pulmonalklappeninsuffizienz und einer transanulären Erweiterungsplastik sind Risikofaktoren für die Entwicklung einer rechtsventrikulären Dilatation und Verlängerung von QRS-Dauer im Verlauf [55, 56]. Uebing A. et al. zeigten 2007, daß eine QRS-

Verlängerung bei Patienten nach Korrektur des Fallot'schen Tetralogie nicht in erster Linie mit einer globalen rechtsventrikulären Dysfunktion, sondern eher aus einer Dyskinesie im Bereich des RVOT resultiert [57]. Patienten nach RVOT- bzw. transanulärer Erweiterungsplastik stellen daher eine besondere Risikogruppe für die Entwicklung ventrikulärer Arrhythmien dar [58]. Uebing et al. empfehlen daher, für die antiarrhythmische Behandlung der ventrikulären Arrhythmien bei diesen Patienten und ggf. Resynchronisationstherapie die Rolle des RVOT zu berücksichtigen [57]. Bei Patienten nach transanulärer Erweiterung kommt noch hinzu, daß sie im Verlauf eine deutlich höhere Inzidenz für Pulmonalklappeninsuffizienz zeigen, die ihrerseits ebenfalls eng mit der rechtsventrikulären Dilatation korreliert. Uns interessierte, wie die QRS-Dauer sich postoperativ und im Verlauf in dem gesamten Patientenkollektiv verhält und ob diesbezüglich Unterschiede zwischen den Patienten existieren, die nach verschiedenen Operationstechniken behandelt wurden. Es zeigte sich, daß die QRS-Dauer in dem gesamten Patientenkollektiv unmittelbar postoperativ eine signifikante Verlängerung zeigt. Zudem war die QRS-Dauer nach einer medianer Nachbeobachtungszeit von 4,1 Jahren (22 Tage bis 9,3 Jahre) bei Patienten nach rein transatrialer Zugang ohne Eröffnung des RVOT bzw. Ventrikulotomie signifikant kürzer als bei allen anderen Patienten. Alle anderen Patientengruppen (RVOT-Erweiterungsplastik, Ventrikulotomie oder beides, transanulärer Erweiterungsplastik) zeigten im Vergleich diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied. Auch Patienten nach reiner Ventrikulotomie ohne Patcherweiterungsplastik des RVOT zeigten eine signifikant längere QRS-Dauer bei der letzten klinischen Untersuchung. Sollte aus chirurgischer Sicht ein rein transatrialer Zugang zum VSD und Erweiterung des RVOT durch Infundibulumresektion ohne Eröffnung des RVOT oder des Klappenringes möglich und ausreichend effektiv sein, ist dies aus unserer Sicht in Anbetracht des Langzeitverlaufes anderen Operationstechniken vorzuziehen. Es ist zu diskutieren, ob das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Operation und vorausgegangene palliative

Maßnahmen die Entscheidung bezüglich der Operationstechnik beeinflussen.

6.3.3 Transanuläre Korrektur vs. klappenringhaltende Operation

Die Mortalität der Korrekturoperation von Fallot'scher Tetralogie ist erfreulicherweise trotz Wandel der Operationstechnik und Zunahme der Operationen bei Neugeborenen und Säuglinge immer geringer geworden [28], so daß die Frage des langfristigen Follow-up behandelnde Zentren am meisten beschäftigt. In den Berichten aus der Vergangenheit wird klar dargestellt, daß als häufigstes Problem die rechtsventrikulären Dilatation und damit verbundene Herzrhythmusstörungen auftreten. Gleichzeitig kommt ihnen eine entscheidende Bedeutung hinsichtlich der Langzeitprognose zu [54, 58]. Die Verlängerung des QRS-Komplexes ist ein Indiz für die rechtsventrikuläre Dilatation. Dieser wiederum wird bei den meisten Patienten nach Korrekturoperation einer Fallot'schen Tetralogie durch eine erhebliche Pulmonalklappeninsuffizienz verstärkt [50]. Die Regurgitation der Pulmonalklappe ist auch die häufigste Indikation für spätere Operationen. Es wird viel über den richtigen Zeitpunkt des Pulmonalklappenersatzes diskutiert und darüber, ob ein Pulmonalklappenersatz eine Verbesserung der rechtsventrikulären Dilatation und eine Verschmälerung des QRS-Komplexes zur Folge hat [56, 59, 60]. Vergangene Arbeiten lassen vermuten, daß nach einem Pulmonalklappenersatz bei Insuffizienz der QRS-Komplex schmaler wird. Es wird vermutet, daß dies das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien und plötzlichem Herztod senkt. Oosterhof et al. zeigten im Jahr 2006 durch eine retrospektive Analyse der EKG-Ableitungen von 99 Patienten nach Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie, daß der Pulmonalklappenersatz zwar bei einigen Patienten zunächst eine Reduktion der QRS-Dauer zur Folge hatte, dieser Effekt jedoch nicht von bleibendem Dauer war [56]. Wir haben in unserem Patientenkollektiv Patienten nach einer transanulären Erweiterungsplastik mit Patienten nach einer Klappenring

erhaltender Operation insbesondere in Hinblick auf die Entwicklung von Pulmonalklappeninsuffizienz und nötige Reoperationen und Reinterventionen verglichen. Deutlich mehr Patienten hatten nach der transanulären Erweiterung bereits unmittelbar postoperativ eine mittelgradige bis hochgradige Pulmonalklappeninsuffizienz. Die Patienten nach klappenringerhaltender Operation hatten bei Entlassung eine signifikant höhere Restpulmonalstenose. Genau aus diesem Grund erfolgten im Verlauf der Nachbeobachtungsphase bei diesen Patienten mehr Interventionen und Operationen als bei Patienten nach transanulärer Erweiterung. Jedoch hatten 45% der Patienten nach transanulären Erweiterung bei der letzten klinischen Untersuchung eine drittgradige Pulmonalklappeninsuffizienz. Überraschenderweise war die mittlere QRS-Länge der beiden Patientengruppen zu diesem Zeitpunkt ohne signifikanten Unterschied. Dennoch stellt die deutlich verbreitetere und im Mittel schwerere Pulmonalklappeninsuffizienz in dieser Patientengruppe ein erhebliches Risiko bezüglich des Langzeitverlaufs dar. Nicht nur daß, wie oben erwähnt, eine Pulmonalklappeninsuffizienz durch die konsekutive rechtsventrikuläre Dilatation ein Risiko für die Entwicklung maligner Herzrhythmusstörungen darstellt, sondern auch die Tatsache, daß diese Patienten im Verlauf häufiger chirurgischer Interventionen unterzogen werden müssen, ist hierbei zu berücksichtigen. Bonhoeffer et al. berichteten erstmalig im Jahre 2000 über die Möglichkeit einer perkutanen Implantation eines klappentragenden Stents in Pulmonalklappenposition [61]. Die kurz- und mittelfristige Verlaufsbeobachtungen zeigen eine Wahrscheinlichkeit von Reoperation- bzw. Reinterventionsfreiheit von 70% bzw. 73% nach 70 Monaten [62]. In unserem Zentrum wurden bisher 4 Patienten mit Pulmonalstenose und -Insuffizienz erfolgreich mit dieser Methode behandelt. Die langfristige Ergebnisse müssen noch abgewartet werden. Dies könnte jedoch langfristig eine gute Möglichkeit sein, die Frequenz der nötigen Reoperationen bei diesen Patienten zu reduzieren.

6.4 Mittelfristiger Follow-up

Im Alter von 5 Jahren war die mediane Größe und das mediane Gewicht der Patienten nach Korrekturoperation in beiden Geschlechtsgruppen bei zwischen der 10. und der 25. Perzentile und somit etwas geringer als in der Normalbevölkerung. Spätere Todesfälle sind soweit die Daten vorlagen, nicht aufgetreten. Da es sich um eine retrospektive Analyse handelt und die Follow-up-Daten nicht vollständig sind, ist eine genaue Aussage über die Spätmortalität unseres Patientenkollektivs nicht möglich. Die Wahrscheinlichkeit für ein reoperations- bzw. re-interventionsfreies Überleben lag bei 83% bzw. 90% nach 12 Monaten, 80% bzw. 85% nach 5 Jahren und 75% bzw. 85% nach 10 Jahren. 46 (31,5%) der Patienten aus unserem Gesamtkollektiv zeigten zum Zeitpunkt der Entlassung aus der stationären Behandlung einen meist kleinen Rest-VSD. Von Dodge-Khatami et al. [63] wird eine Spontanverschlusssrate bei einem postoperativen Rest-VSD von 83% bei Defekten kleiner als 2 mm und 33,3% bei Defekten größer als 2 mm angegeben. Bei der letzten klinischen Untersuchung ließen sich bei 12 von 105 Patienten (11,4%) ein Rest-VSD nachweisen. Bei 2 Patienten wurde ein Rest-VSD zu einem früheren Zeitpunkt sekundär verschlossen. Somit lag die Häufigkeit für den Spontanverschluß eines Rest-VSD bei 18,2%. 97% der Patienten, von denen Daten vorlagen, befanden sich zum Zeitpunkt der letzten klinischen Untersuchung in einer sehr guten körperlichen Verfassung ohne Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Diese Aussage basierte überwiegend auf den anamnestischen Angaben und der entsprechenden NYHA-Stadieneinteilung. Belastungstests wie eine Fahrradergometrie wurden nicht regelmäßig durchgeführt und waren bei den meisten Patienten aufgrund des geringen Alters auch nicht möglich. Die Rate der dokumentierten ventrikulären Arrhythmien war bei unseren Patienten niedrig. Diese Aussage basiert überwiegend auf Befunde der 12 Kanal-EKGs bei den regelmäßigen halbjährlichen Kontrolluntersuchungen im Verlauf. Es bedarf einer regelmäßigen Ableitung eines 24-Stunden-Holter-

EKG und einer längeren Nachbeobachtungsphase, um über die Häufigkeit von ventrikulären Arrhythmien im Langzeitverlauf eine genauere Aussage treffen zu können.

6.4.1 Einschränkungen

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Datenanalyse. Von einigen Patienten liegen uns im Verlauf keine Daten vor. Einige Patienten waren ausländischer Herkunft und bei uns nur zu der Korrekturoperation vorgestellt. Es ist nicht auszuschließen, daß vereinzelt Patienten ihre weitere Behandlung in einem anderen Zentrum fortgeführt haben. Daher sind die Angaben insbesondere der Mortalität im Verlauf zum Teil eingeschränkt möglich.

6.5 Fazit

Die Korrekturoperation der Patienten mit Fallot'schen Tetralogie erfolgte in unserem Zentrum überwiegend im ersten Lebensjahr. Die Krankenhausmortalität war mit 1,3% sehr gering. Eine Korrekturoperation in den ersten 3 Lebensmonaten zeigte trotz einiger assoziierter Risikofaktoren in unserem Patientenkollektiv keine Mortalität. Diese Patienten benötigten jedoch unmittelbar postoperativ häufiger Reoperationen und im weiteren Verlauf häufiger Reinterventionen als das Gesamtkollektiv. Herzrhythmusstörungen kamen im Verlauf nur selten vor. Die Patienten gaben während der Nachbeobachtung eine gute körperliche Belastbarkeit im Alltag an. Patienten nach transatrialer Korrekturoperation zeigten insgesamt eine signifikant kürzere QRS-Dauer im Verlauf im Vergleich zu den Patienten mit RVOT-Erweiterungsplastik, transanulärer Erweiterungsplastik oder Ventrikulotomie. Patienten nach transanulärer Patcherweiterung zeigten bereits unmittelbar postoperativ und im Verlauf eine deutlich erhöhte Rate für moderate bis schwere Pulmonalklappeninsuffizienz. Demgegenüber hatten die Patienten nach der klappenringerhaltenden Operation eine ausgeprägte Rest-Pulmonalstenose und benötigten häufiger im Verlauf Eingriffe zur

Beseitigung der Stenose. Zum Zeitpunkt der letzten klinischen Kontrolluntersuchung hatten die Patienten nach einer transanulären Erweiterungsplastik deutlich häufiger und in ausgeprägterem Maße eine Pulmonalklappeninsuffizienz. Eine transatriale Korrekturoperation ohne Eröffnung des RVOT und des Klappenrings scheint, soweit chirurgisch möglich, vom Gesichtspunkt des längerfristigen Follow-up trotz der intermittierendem Bedarf an Reinterventionen aufgrund einer Reststenose die besten Ergebnisse zu liefern. In künftigen klinischen Studien wäre zu prüfen, wie weit eine prolongierte rechtsventrikuläre Hypertrophie bei Rest-Pulmonalstenose das Risiko für ventrikulären Arrhythmien erhöht.

7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Hauptdiagnosen.	25
Abbildung 2: Verteilung der Diagnosen pro Jahr zwischen 1998 und 2007.	26
Abbildung 3: Häufige assoziierte kardiovaskuläre Fehlbildungen.....	27
Abbildung 4: Häufigkeit des Betreffens verschiedener Organsysteme bei assozierten extrakardialen Fehlbildungen.....	29
Abbildung 5: Pulmonale Gefäßversorgung.	31
Abbildung 6: Häufigkeit des Einsatzes von PGE1 in Abhängigkeit zur Diagnose. Häufigkeit hypoxämischer Anfälle in den verschiedenen Patientengruppen.	32
Abbildung 7: Prozentuale Häufigkeit von palliativen Katheterinterventionen bzw. Operationen sowie primäre Korrekturoperationen in den einzelnen Patientengruppen.	33
Abbildung 8: Palliative Katheterinterventionen.....	34
Abbildung 9: Palliative Katheterinterventionen in Zusammenhang zur Hauptdiagnose.	35
Abbildung 10: Altersverteilung aller Patienten bei Korrekturoperation. ...	38
Abbildung 11: Operationstechniken in Bezug zur Hauptdiagnose.	40
Abbildung 12: Art und Häufigkeit der postoperativen chirurgischen Revisionen.....	43
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Analyse der Wahrscheinlichkeit eines von Reoperationen freien Überlebens bezüglich des gesamten Patientenkollektivs.....	46
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Analyse der Wahrscheinlichkeit eines interventionsfreien Überlebens	47
Abbildung 15: Häufigkeit der Katheterinterventionen und Operationen im Verlauf in den einzelnen Diagnosegruppen.....	48
Abbildung 16: Art und Häufigkeit der Katheterinterventionen im Verlauf.	49
Abbildung 17: Art und Häufigkeit der Operationen im Verlauf.	51
Abbildung 18: Mittlere QRS-Dauer aller Patienten im Verlauf.	54

Abbildung 19: Mittlere QRS-Dauer im Verlauf. Vergleich zwischen Patienten nach transatrialer und transventrikulärer Korrekturoperation.	56
Abbildung 20: Katheterinterventionelle bzw. operative Eingriffe im Verlauf bei Patienten nach einer transanulären Patcherweiterung im Vergleich zu Patienten nach einer klappenringerhaltenden Operation	58
Abbildung 21: Ausmaß der Pulmonalklappeninsuffizienz zum Zeitpunkt der letzten klinischen Untersuchung im Vergleich nach transanulärer Patcherweiterung vs. klappenringerhaltender Operationstechniken. .	59

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Daten der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und Erstvorstellung in unserer Klinik.	24
Tabelle 2: Assoziierte kardiovaskuläre Fehlbildungen.	27
Tabelle 3: Assoziierte Koronaranomalien.	28
Tabelle 4: Assoziierte extrakardiale Fehlbildungen.	29
Tabelle 5: Art und Häufigkeit der nachgewiesenen Chromosomen- Aberrationen.	30
Tabelle 6: Komplikationen der palliativen Katheterinterventionen.	35
Tabelle 7: Palliative Operationen vor der eigentlichen Korrekturoperation.	36
Tabelle 8: Unmittelbar präoperative Daten des gesamten Kollektivs.	38
Tabelle 9: Früh Postoperative Komplikationen nach Korrekturoperation..	41
Tabelle 10: Postoperative Katheterinterventionen.	42
Tabelle 11: Dauer der Beatmung und des postoperativen Krankenhausaufenthaltes nach Korrekturoperation	44
Tabelle 12: Klinische Daten der Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung aus der stationären Behandlung.	44
Tabelle 13: Klinische Daten der Patienten im Alter von 5 Jahren.	45
Tabelle 14: Elektro- und echokardiographische Daten der Patienten mit 5 Jahren.	45
Tabelle 15: Indikationen für katheterinterventionelle oder operative Eingriffe im Verlauf.	48
Tabelle 16: klinische, elektro- und echokardiographische Befunde der Patienten bei der letzten klinischen Untersuchung.	53

9 Literaturverzeichnis

1. Fallot, E., *Contribution a`Fanatomic pathologique de la maladie bleue (cyanose cardiaque)*. Marseille Med, 1888. 25: 77,138,207,270,341.
2. Blalock, A. and H.B. Taussig, *The surgical treatment of malformations of the heart, in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia*. JAMA, 1945. **128**: p. 189-202.
3. Lillehei, C.W., et al., *The first open-heart repairs of ventricular septal defect, atrioventricular communis, and tetralogy of Fallot using extracorporeal circulation by cross-circulation: a 30-year follow-up*. Ann Thorac Surg, 1986. **41**(1): p. 4-21.
4. Kirklin, J.W., et al., *Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (gibbon type): report of eight cases*. Proc Staff Meet Mayo Clin, 1955. **30**(10): p. 201-6.
5. Lillehei, C.W., et al., *Direct vision intracardiac surgical correction of the tetralogy of Fallot, pentalogy of Fallot, and pulmonary atresia defects; report of first ten cases*. Ann Surg, 1955. **142**(3): p. 418-42.
6. Barratt-Boyes, B.G. and J.M. Neutze, *Primary repair of tetralogy of Fallot in infancy using profound hypothermia with circulatory arrest and limited cardiopulmonary bypass: a comparison with conventional two stage management*. Ann Surg, 1973. **178**(4): p. 406-11.
7. Kirklin, J.W., et al., *Morphologic and surgical determinants of outcome events after repair of tetralogy of Fallot and pulmonary stenosis. A two-institution study*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1992. **103**(4): p. 706-23.
8. Seddio, F., et al., *Previous palliation in patients with tetralogy of Fallot does not influence the outcome of later repair*. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2007. **8**(2): p. 119-22.

9. Di Donato, R.M., et al., *Neonatal repair of tetralogy of Fallot with and without pulmonary atresia*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1991. **101**(1): p. 126-37.
10. Reddy, V.M., et al., *Routine primary repair of tetralogy of Fallot in neonates and infants less than three months of age*. Ann Thorac Surg, 1995. **60**(6 Suppl): p. S592-6.
11. Karl, T.R., et al., *Tetralogy of Fallot: favorable outcome of nonneonatal transatrial, transpulmonary repair*. Ann Thorac Surg, 1992. **54**(5): p. 903-7.
12. Zhang, G.C., et al., *Surgical repair of patients with tetralogy of Fallot and unilateral absence of pulmonary artery*. Ann Thorac Surg, 1997. **64**(4): p. 1150-3.
13. Dabizzi, R.P., et al., *Associated coronary and cardiac anomalies in the tetralogy of Fallot. An angiographic study*. Eur Heart J, 1990. **11**(8): p. 692-704.
14. Nagao, G.I., et al., *Cardiovascular anomalies associated with tetralogy of Fallot*. Am J Cardiol, 1967. **20**(2): p. 206-15.
15. Ramaswamy, P., et al., *Frequency of aberrant subclavian artery, arch laterality, and associated intracardiac anomalies detected by echocardiography*. Am J Cardiol, 2008. **101**(5): p. 677-82.
16. Lev, M. and F.A. Eckner, *The Pathologic Anatomy of Tetralogy of Fallot and Its Variations*. Dis Chest, 1964. **45**: p. 251-61.
17. Need, L.R., et al., *Coronary echocardiography in tetralogy of fallot: diagnostic accuracy, resource utilization and surgical implications over 13 years*. J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(4): p. 1371-7.
18. Fellows, K.E., et al., *Results of routine preoperative coronary angiography in tetralogy of Fallot*. Circulation, 1975. **51**(3): p. 561-6.
19. Goldmuntz, E., et al., *Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects*. J Am Coll Cardiol, 1998. **32**(2): p. 492-8.
20. Cascos, A.S., *Genetics of Fallot's tetralogy*. Br Heart J, 1971. **33**(6): p. 899-904.

21. JW Kirklin, B.B.-B., *Ventricular septal defect with pulmonary stenosis or atresia*, in *Cardiac Surgery*. 2003, Curchill Livingstone: Philadelphia. p. 967-968.
22. Skovranek, J., J. Goetzova, and M. Samanek, *Changes in muscle blood flow and development of the arm following the Blalock-Taussig anastomosis*. *Cardiology*, 1976. **61**(2): p. 131-7.
23. Ishikawa, S., et al., *Growth of the pulmonary arteries after systemic-pulmonary shunt*. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2001. **7**(6): p. 337-40.
24. Batra, A.S., V.A. Starnes, and W.J. Wells, *Does the site of insertion of a systemic-pulmonary shunt influence growth of the pulmonary arteries?* *Ann Thorac Surg*, 2005. **79**(2): p. 636-40.
25. Godart, F., et al., *Effects of modified and classic Blalock-Taussig shunts on the pulmonary arterial tree*. *Ann Thorac Surg*, 1998. **66**(2): p. 512-7; discussion 518.
26. Jahangiri, M., C. Lincoln, and E.A. Shinebourne, *Does the modified Blalock-Taussig shunt cause growth of the contralateral pulmonary artery?* *Ann Thorac Surg*, 1999. **67**(5): p. 1397-9.
27. Caspi, J., et al., *Surgical management of tetralogy of Fallot in the first year of life*. *Ann Thorac Surg*, 1999. **68**(4): p. 1344-8; discussion 1348-9.
28. Knott-Craig, C.J., et al., *A 26-year experience with surgical management of tetralogy of Fallot: risk analysis for mortality or late reintervention*. *Ann Thorac Surg*, 1998. **66**(2): p. 506-11.
29. Castaneda, A.R., *Classical repair of tetralogy of Fallot: timing, technique, and results*. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 1990. **2**(1): p. 70-5.
30. Freeman, S.B., et al., *Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: a report from the National Down Syndrome Project*. *Genet Med*, 2008. **10**(3): p. 173-80.
31. Lababidi, Z. and J.R. Wu, *Percutaneous balloon pulmonary valvuloplasty*. *Am J Cardiol*, 1983. **52**(5): p. 560-2.

32. Ring, J.C., et al., *Management of congenital stenosis of a branch pulmonary artery with balloon dilation angioplasty. Report of 52 procedures.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1985. **90**(1): p. 35-44.
33. Neutze, J.M., et al., *Palliation of cyanotic congenital heart disease in infancy with E-type prostaglandins.* Circulation, 1977. **55**(2): p. 238-41.
34. Lamberti, J.J., et al., *Systemic-pulmonary shunts in infants and children. Early and late results.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1984. **88**(1): p. 76-81.
35. Fermanis, G.G., et al., *Twelve year experience with the modified Blalock-Taussig shunt in neonates.* Eur J Cardiothorac Surg, 1992. **6**(11): p. 586-9.
36. Alwi, M., et al., *Initial results and medium-term follow-up of stent implantation of patent ductus arteriosus in duct-dependent pulmonary circulation.* J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(2): p. 438-45.
37. Michel-Behnke, I., et al., *Stent implantation in the ductus arteriosus for pulmonary blood supply in congenital heart disease.* Catheter Cardiovasc Interv, 2004. **61**(2): p. 242-52.
38. Fraser, C.D., Jr., E.D. McKenzie, and D.A. Cooley, *Tetralogy of Fallot: surgical management individualized to the patient.* Ann Thorac Surg, 2001. **71**(5): p. 1556-61; discussion 1561-3.
39. Hirsch, J.C., R.S. Mosca, and E.L. Bove, *Complete repair of tetralogy of Fallot in the neonate: results in the modern era.* Ann Surg, 2000. **232**(4): p. 508-14.
40. Lee, C., et al., *Outcome after one-stage repair of tetralogy of Fallot.* J Cardiovasc Surg (Torino), 2006. **47**(1): p. 65-70.
41. Williams, J.A., et al., *Two thousand Blalock-Taussig shunts: a six-decade experience.* Ann Thorac Surg, 2007. **84**(6): p. 2070-5; discussion 2070-5.
42. Seliem, M.A., Y.T. Wu, and K. Glenwright, *Relation between age at surgery and regression of right ventricular hypertrophy in tetralogy of Fallot.* Pediatr Cardiol, 1995. **16**(2): p. 53-5.

43. Dodge-Khatami, A., et al., *Impact of junctional ectopic tachycardia on postoperative morbidity following repair of congenital heart defects*. Eur J Cardiothorac Surg, 2002. **21**(2): p. 255-9.
44. Mahmoud, A.B., et al., *Propranolol: a new indication for an old drug in preventing postoperative junctional ectopic tachycardia after surgical repair of tetralogy of Fallot*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2008. **7**(2): p. 184-7.
45. Van Arsdell, G.S., et al., *What is the optimal age for repair of tetralogy of Fallot?* Circulation, 2000. **102**(19 Suppl 3): p. III123-9.
46. Groh, M.A., et al., *Repair of tetralogy of Fallot in infancy. Effect of pulmonary artery size on outcome*. Circulation, 1991. **84**(5 Suppl): p. III206-12.
47. Kolcz, J. and C. Pizarro, *Neonatal repair of tetralogy of Fallot results in improved pulmonary artery development without increased need for reintervention*. Eur J Cardiothorac Surg, 2005. **28**(3): p. 394-9.
48. Stellin, G., et al., *Repair of tetralogy of Fallot in the first six months of life: transatrial versus transventricular approach*. Ann Thorac Surg, 1995. **60**(6 Suppl): p. S588-91.
49. Pigula, F.A., et al., *Repair of tetralogy of Fallot in neonates and young infants*. Circulation, 1999. **100**(19 Suppl): p. II157-61.
50. Ho, K.W., et al., *Late complications following tetralogy of Fallot repair: the need for long-term follow-up*. Ann Acad Med Singapore, 2007. **36**(11): p. 947-53.
51. van den Berg, J., et al., *Clinical condition at mid-to-late follow-up after transatrial-transpulmonary repair of tetralogy of Fallot*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. **133**(2): p. 470-7.
52. Abd El Rahman, M.Y., et al., *Relation between right ventricular enlargement, QRS duration, and right ventricular function in patients with tetralogy of Fallot and pulmonary regurgitation after surgical repair*. Heart, 2000. **84**(4): p. 416-20.
53. Gatzoulis, M.A., et al., *Mechanoelectrical interaction in tetralogy of Fallot. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts*

- malignant ventricular arrhythmias and sudden death*. *Circulation*, 1995. **92**(2): p. 231-7.
54. Gatzoulis, M.A., et al., *Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study*. *Lancet*, 2000. **356**(9234): p. 975-81.
55. Hooft van Huysduynen, B., et al., *Pulmonary valve replacement in tetralogy of Fallot improves the repolarization*. *Int J Cardiol*, 2008. **124**(3): p. 301-6.
56. Oosterhof, T., et al., *Long-term effect of pulmonary valve replacement on QRS duration in patients with corrected tetralogy of Fallot*. *Heart*, 2007. **93**(4): p. 506-9.
57. Uebing, A., et al., *Right ventricular mechanics and QRS duration in patients with repaired tetralogy of Fallot: implications of infundibular disease*. *Circulation*, 2007. **116**(14): p. 1532-9.
58. Nollert, G., et al., *Long-term survival in patients with repair of tetralogy of Fallot: 36-year follow-up of 490 survivors of the first year after surgical repair*. *J Am Coll Cardiol*, 1997. **30**(5): p. 1374-83.
59. Davlourous, P.A., et al., *Timing and type of surgery for severe pulmonary regurgitation after repair of tetralogy of Fallot*. *Int J Cardiol*, 2004. **97 Suppl 1**: p. 91-101.
60. van Huysduynen, B.H., et al., *Reduction of QRS duration after pulmonary valve replacement in adult Fallot patients is related to reduction of right ventricular volume*. *Eur Heart J*, 2005. **26**(9): p. 928-32.
61. Bonhoeffer, P., et al., *Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction*. *Lancet*, 2000. **356**(9239): p. 1403-5.
62. Lurz, P., et al., *Percutaneous Pulmonary Valve Implantation. Impact of Evolving Technology and Learning Curve on Clinical Outcome*. *Circulation*, 2008.

63. Dodge-Khatami, A., et al., *Spontaneous closure of small residual ventricular septal defects after surgical repair*. *Ann Thorac Surg*, 2007. **83**(3): p. 902-5.

10 Abkürzungsverzeichnis

AAZ	Aorta Abklemmzeit
ASA	abnormality of the subclavian artery
ASD	atrial septal defect
AP-Shunt	aortopulmonary shunt
APV	absent pulmonary valve
AVSD	atrioventricular septal defect
BAP	Ballon-Angioplastie
BT-Shunt	Blalock-Taussig shunt
BVP	Ballon-Valvuloplastie
ccTGA	congenital corrected transposition of the great arteries
DHCA	deep hypothermic cardiac arrest
DCRV	double chambered right ventricle
DORV	double outlet right ventricle
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation
EKG	Elektrokardiogramm
HLM	Herz-Lungen-Maschine
ICD	implantable cardioverter defibrillator
JET	Junktional ektope Tachykardie
LAD	left anterior descending coronary artery
LPA	left pulmonary artery
LSVC	left persisting superior vena cava
MAPCA	major aortopulmonary collateral artery
MBT-Shunt	modified Blalock-Taussig shunt
MPA	main pulmonary artery
NYHA	New York Heart Association
NYHA-Stadien	Stadien der Herzinsuffizienz nach Vorgaben der New York Heart Association
PAT	pulmonary atresia
PaV	pulmonary artery valve
PDA	patent ductus arteriosus

PST	Pulmonalstenose
PTFE	Polytetrafluoroethylen
RA	right atrium
RAA	right sided aortic arch
RBBB	right bundle branch block
RCA	right coronary artery
Rcx	circumflex branch
RPA	right pulmonary artery
RV	right ventricle
RVOT	right ventricular outflow tract
RVOTO	right ventricular outflow tract obstruction
SVT	supraventrikuläre Tachykardie
TcSO2	transcutaneous saturation of oxygen
TOF	tetralogy of Fallot
VES	ventrikuläre Extrasystole
VSD	ventricular septal defect
VT	ventrikuläre Tachykardie

11 Zusammenfassung

Die Fallot'sche Tetralogie ist einer der häufigsten zyanotischen Herzfehler. Die operative Korrektur dieses Herzfehlers wird seit 1955 mit geringer Mortalität und guten postoperativen Ergebnissen durchgeführt. Die langfristige Prognose wird entscheidend durch die Funktionsstörung des rechten Ventrikels, ventrikuläre Arrhythmien und plötzlichen Herztod bestimmt. Aktuell wird intensiv über das optimale Alter und die Operationstechnik in Hinblick auf die Verbesserung des Langzeitverlaufes diskutiert. Retrospektiv berichten wir über 10 Jahre Erfahrung an unserem Zentrum bezüglich auf perioperative Befunde, assoziierte Fehlbildungen, Behandlungs-strategien, Komplikationen und den mittelfristigen postoperativen Verlauf. Eingeschlossen wurden Patienten, die mit Fallot'scher Tetralogie und ihren Varianten zwischen 1998 und 2007 in unserem Zentrum korrigierend operiert wurden. Es handelte sich um 149 Patienten (118 TOF, 20 DORV vom Fallot-Typ, 11 Pulmonalatresie mit VSD). Die assoziierten kardiovaskulären Fehlbildungen verteilten sich weitgehend wie aus der Literatur bekannt. Die Krankenhausmortalität bei der Korrekturoperation war insgesamt sehr gering. Bei Kindern unter 3 Monaten gab es keine operationsbedingte Todesfälle. Diese benötigten früh postoperativ deutlich häufiger eine Revisionsoperation und im weiteren Verlauf häufiger Interventionen. Nach transanulärer Erweiterungsplastik trat deutlich häufiger eine mittel- bis hochgradige Pulmonalklappeninsuffizienz auf, als bei klappenringerhaltender Operation. Patienten nach einer rein transatrialen Operation wiesen im Verlauf einen signifikant schmalen QRS-Komplex im EKG als nach einer Ventrikulotomie oder RVOT-Erweiterungsplastik auf. Eine transatriale Korrekturoperation, möglichst ohne Eröffnung des Klappenanulus, des RVOT oder des rechten Ventrikels, erscheint derzeit als günstigste Operationstechnik in Hinblick auf den Langzeitverlauf der Patienten mit Fallot'scher Tetralogie.

11.1 Summary

Tetralogy of Fallot is one of the most common cyanotic congenital heart defects. Since 1955 surgical repair is performed. Mortality is low and the postoperative outcome is excellent. However the long-term prognosis of the patients is limited due to right ventricular dysfunction, ventricular arrhythmias and sudden death. In the recent years optimal timing of operation and the employed strategy is controversially discussed. We present our data over the last 10 years on operative characteristics, strategies, complications and mid-term follow up. Included were 149 patients from 1998 until 2007 (118 TOF, 20 Fallot type DORV, 11 PAT with VSD). The rate of cardiovascular anomalies was similar as reported elsewhere. The hospital mortality was very low. No in-hospital mortality was observed in neonates and infants under 3 months age. However, these patients required more early postoperative redo-surgery and more often underwent percutaneous catheter interventions during the mid-term follow up. Patients after transannular repair had a higher incidence of moderate to severe pulmonary regurgitation during the mid-term follow up. Patients with transatrial approach had significantly shorter QRS-duration compared to those with transventricular approach or RVOT-patch. An operative strategy comprising transatrial approach and preserving the integrity of the pulmonary valve annulus, RVOT or right ventricular myocardium currently appears to be optimal regarding long-term outcome.

12 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Nona Mazhari
Geburtsdatum	13.06.1972, Teheran, Iran
Anschrift	Brucknerstrasse 6 35415 Pohlheim Tel: 06403-979983
Familienstand	verheiratet seit 16.09.1999

Schulbildung

1978-1983	Grundschule (Teheran / Iran)
1983-1986	Mittelstufe (Teheran / Iran)
1986-1990	Gymnasium (Teheran / Iran)
06/1990	Abitur
02/1992-12/1992	Besuch des Studienkollegs für ausländische Studierende in Frankfurt am Main

Hochschulausbildung

02/1991-07/1991	Einsemestriger Besuch der Universität Semnan/ Iran im Fach Humanmedizin
1993-2000	Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Giessen
04/1995	Ärztliche Vorprüfung
08/1996	Erstes Staatsexamen
03/1999	Zweites Staatsexamen
05/2000	Drittes Staatsexamen

Tätigkeiten neben dem Studium

WS 1995/1996 sowie	Studentische Hilfskraft im Kurs Makroskopische
--------------------	------------------------------------------------

WS 1997/1998	Anatomie am Institut für Anatomie und Zytologie der JLU-Gießen
SS 1996	Studentische Hilfskraft im Kurs Mikroskopische Anatomie am Institut für Anatomie und Zytologie der JLU-Gießen
SS 1997 sowie WS 1997/1998	Studentische Hilfskraft im Rudolf-Buchheim-Institut für Pharmakologie, Mitarbeit bei den pharmakologischen, Laborpraktika und beim Kursus für spezielle Pharmakologie

Beruf

16.10.2000-15.04.2002	Ärztin im Praktikum, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin der Universität Giessen
Seit 16.04.2002	Assistenzärztin , Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin der Universität Universität Giessen und Marburg (Standort Giessen)

13 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei PD Dr. Jürgen Bauer für die Überlassung des wissenschaftlichen Themas sowie seine kompetente Unterstützung und Beratung bei diesem Projekt.

Außerdem bedanke ich mich bei dem Leiter des Kinderherzzentrums Giessen Prof. Dr. D. Schranz, in dessen Abteilung die Patienten medizinisch betreut wurden.

Herzlichst bedanken möchte ich mich bei meinem Ehemann Moritz Haas und bei meiner Familie für ihre Geduld und ihren Rückhalt.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Kollegen auf Station Czerny des Kinderherzzentrum Giessen bedanken, die mir durch ihre Geduld und kollegiale Art die Arbeit an diesem Projekt erleichtert haben.

Mein Dank gilt auch Herrn J. Maschanow aus dem Krankenblattarchiv der Kinderklinik Giessen für seine tatkräftige Hilfe beim Aussuchen der Patientenakten.

14 Eidesstattliche Erklärung

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten 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.“

Nona Mazhari