Retrospektive Studie zur Untersuchung der Ergebnisse von Aortenbogenoperationen am schlagenden Herzen und selektiver Hirnperfusion in der Kinderherzchirurgie des Kinderherzzentrums Gießen

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

vorgelegt von Walter, Katharina, geb. Selzer
aus Darmstadt

Gießen 2023

Retrospektive Studie zur Untersuchung der Ergebnisse von Aortenbogenoperationen am schlagenden Herzen und selektiver Hirnperfusion in der Kinderherzchirurgie des Kinderherzzentrums Gießen

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

vorgelegt von Walter, Katharina, geb. Selzer
aus Darmstadt

Gießen 2023

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Kinderherzzentrum Gießen

Gutachter/in: Prof. Dr. med. Akintürk

Gutachter/in: Prof. Dr. med. Schönburg

Tag der Disputation: 31.05.2023

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 1

1.1 Einführung 1

1.2 Anatomie der Aorta 2

2. Aortenisthmusstenose-Komplex 4

2.1 Ätiologie 5

2.2 Klinik 6

2.3 Diagnostik 7

2.4 Behandlung 7

3. Perfusionsstrategien 9

3.1 historischer Exkurs 9

3.2 Prinzip der Herz-Lungen-Maschine 10

3.3 hypothermer Kreislaufstillstand 12

3.4 Zerebralperfusion 12

3.4.1 selektive retrograde Zerebralperfusion 13

3.4.2 selektive antegrade Zerebralperfusion 14

3.5 selektive Zerebral- und Myokardperfusion 14

3.6 Temperaturmanagement 15

3.7 angewandte Operationstechnik 16

3.7.1 Zugang und Kanülierung 16

3.7.2 CPB unter selektiver Zerebral- und Myokardperfusion 17

3.7.3 Monitoring 18

3.7.3.1 Fluss und Druckmonitoring 18

3.7.3.2 kardiales Monitoring 18

3.7.3.3 Neuromonitoring 18

3.7.4 Beendigung der extrakorporalen Zirkulation 18

4. Ziel und Fragestellung 20

5. Material und Methoden 22
5.1 Patientenauswahl 22
5.1.1 Einschlusskriterien 22
5.1.2 Ausschlusskriterien 22
5.2 Datenerhebung 22
5.2.1 Messparameter 22
5.2.2 Dokumentation 23
5.3 statistische Auswertung 23
6. Ergebnisse 25
6.1 Basisdaten 25
6.1.1 Geschlechter- und Altersverteilung 25
6.1.2 Größe, Gewicht und Körperoberfläche 25
6.2 präoperative Daten 26
6.2.1 begleitenden Gendefekte 26
6.2.2 Diagnosen 26
6.2.3 Voroperationen 29
6.3 intraoperative Daten 29
6.3.1 Prozeduren 29
6.3.2 Operations- und Perfusionszeiten 30
6.4 postoperative Daten 32
6.4.1 Aufenthalt auf Intensivstation 32
6.4.2 Gesamtaufenthaltsdauer 32
6.4.3 Beatmungsdauer 32
6.4.4 Frühkomplikationen 33

6.5 Nachbeobachtung 35
6.6 Mortalität 36
6.7 kardiale Funktion 38
6.8 neurologisches Outcome 41
6.9 Spätkomplikationen 45
6.9.1 Reintervention 45
6.9.2 arterielle Hypertonie 47
7. Diskussion 48
7.1 Frühkomplikationen 50
7.2 Mortalität 54
7.3 Kardiale Funktion 56
7.4 Neurologisches Outcome 58
7.5 Druck und Fluss 63
7.6 Temperatur 64
7.7 Spätkomplikationen 65
7.7.1 Restenose 65
7.7.2 Arterielle Hypertonie 67
7.7.3 Aneurysma 68
7.8 Detektion und Prävention 68
8. Limitationen 70
9. Zusammenfassung 71
9.1 Abstract 73
10. Abkürzungsverzeichnis 75
11. Abbildungsverzeichnis 76
12. Tabellenverzeichnis 77
13. Literaturverzeichnis 78

14. Anhang 91
14.1 Nutzugsgenehmigungen 91
Abbildung 2 91
Abbildung 3 91
14.2 Ethikantrag 95
14.3 Publikationsverzeichnis 99
15. Ehrenwörtliche Erklärung 100

1. Einleitung

1.1 Einführung

Mit einer Gesamtprävalenz von 107,6 pro 10.000 Lebendgeburten sind angeborene Herzfehler die häufigsten angeborenen Organfehlbildungen des Menschen [64]. Ihre klinische Bedeutung liegt nicht ausschließlich in ihrem häufigen Auftreten, sondern vielmehr in ihrer hohen Letalität und ist im Kindesalter eine der häufigsten Todesursachen. Die Behandlung angeborener Herzfehler besteht meist in der frühzeitigen operativen Korrektur. Durch permanente Weiterentwicklung der konservativen und operativen Maßnahmen kann die Letalität stetig gesenkt werden und gleichzeitig rücken die gesundheitlichen Folgen, die Entwicklung des Kindes und mögliche Einschränkungen oder Folgeschäden nach solchen Korrekturoperationen in den Vordergrund.

Die Aortenisthmusstenose (Coarktation, CoA, ISTA) an sich ist der 5. häufigste angeborene Herzfehler mit einer Prävalenz von 3,9 pro 10.000 Lebendgeburten [1] [40]. Generell sind Jungen doppelt so häufig betroffen wie Mädchen. [109]. Unbehandelt sterben etwa 90 % der Kinder bereits im Säuglingsalter, die an einer symptomatischen Aortenisthmusstenose mit schmalem Aortenbogen und/oder begleitendem Herzfehler leiden [109]. Somit ist die frühzeitige operative Korrektur des Aortenbogens unumgänglich für das Leben der Kinder, jedoch durch eine hohe Komplexität und häufigen Begleitanomalien erheblich erschwert. Gerade bei langstreckigen Verengungen im Arcus aortae und im Bereich des Aortenisthmus findet die Operation in der Regel unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) statt. Typische Komplikationen in der frühen postoperativen Phase nach Aortenbogenkorrekturen sind Blutungen, Sepsis, Chylothorax, Leberversagen und neurologische Auffälligkeiten, sowie Herzrhythmusstörungen und Infektionen. Generell gehören Aortenbogenanomalien zur Hochrisikogruppe mit der höchsten Frequenz an neurologischen Events [27]. Am häufigsten zeigen sich postoperativ Krampfanfälle, die glücklicherweise oft transient sind. Jedoch reichen die beobachteten neurologischen Auffälligkeiten bis hin zu Apoplexien, Tetraparesen und schweren Choreoathetosen [16] . Im Langzeitverlauf spielen interventionsbedürftige Re- oder Reststenosen, sowie Aneurysmabildung eine Rolle. Sowie das Auftreten eines arteriellen Hypertonus und Herzinsuffizienz [47]. Durch ständige Optimierung der Perfusionsstrategie, dem Temperaturmanagement, veränderter Kanülierung und erweitertem Monitoring zur Myokard- und Neuroprotektion versucht man Operationen am Aortenbogen sicherer zu machen. Deshalb der Versuch die unten

dargestellte Operationsmethode für Aortenbogenkorrekturen unter selektiver Myokard- und Zerebralperfusion mit 58 Patienten und einer Nachbeobachtungszeit von im Durchschnitt fast zwei Jahren, wissenschaftlich zur evaluieren und als komplikationsarme Strategie und Alternative zum hypothermen Kreislaufstillstand abbilden zu können.

1.2 Anatomie der Aorta

Die Aorta ist das größte arterielle Gefäß des menschlichen Körpers. Aus ihr gehen alle Arterien des Körperkreislaufs hervor. Sie unterteilt sich in folgende Abschnitte: Aorta ascendens, Aortenbogen und Aorta descendens. Die Aorta ascendens hat Ihren Anfang am Anulus der Aortenklappe. Sie besteht aus dem bauchig erweiterten Bulbus aortae und den nach kranial aufsteigendem Teil. Im Bulbus befinden sich die Koronarostien und die Kommissuren der Aortenklappe. Die Aorta ascendens geht über in den Aortenbogen, der bogenförmig über der Bifurkation der Trachea und vor dem Ösophagus verläuft. Aus dem Aortenbogen entspringen die Äste für die Versorgung von Kopf und Arme, die sogenannten supraaortalen Äste. Sein erster Gefäßabgang ist der Truncus brachiocephalicus, der sich in A. carotis communis dexter und A. subclavia dexter aufteilt. Darauf folgt der Stamm der A. carotis communis sinistra. Der Teil zwischen Truncus brachiocephalicus und A. carotis communis sinistra ist das proximale Segment des Aortenbogens. Der nächste Abgang ist die A. subclavia sinistra. Der Teil zwischen A. carotis communis sinistra und A. subclavia sinistra ist der distale Aortenbogen. Direkt nach dem Abgang der A. subclavia sinistra und gegenüber dem Ligamentum arteriosum, den Resten des fetalen Ductus arteriosus, befindet sich physiologisch eine Engstelle, Isthmus aortae oder auch Aortenisthmus genannt. Somit lässt sich der Aortenbogen an sich nochmal in 3 Segmente untergliedern (vgl. Abbildung 1). Der nächste Abschnitt ist die Aorta descendens mit dem in Richtung Becken absteigenden Teil. Der oberste Part ist die Pars thoracica und endet mit dem Durchtritt durch das Diaphragma. Hier beginnt der Pars abdominalis die durch den gesamten Bauchraum zieht bis zur Aufzweigung der Aorta in die Beckenarterien an der Birfurcatio aortae [15].

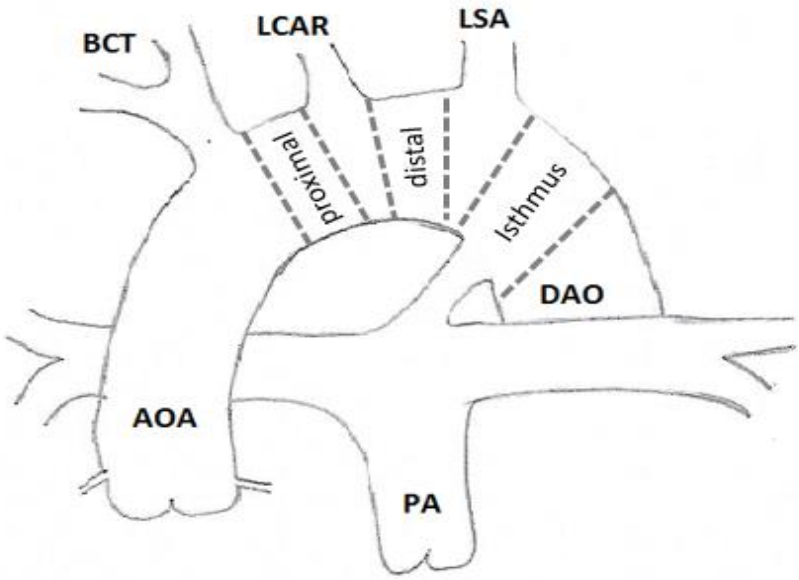

Abbildung 1 Schematische Darstellung des proximalen und distalen Segments des Aortenbogens mit Aortenisthmus

Abkürzungen: AOA, Aorta ascendens;; BCT, Truncus brachiocephalicus; LCAR, A. carotis sinistra; LSA, A. subclavia sinistra; PA, Truncus pulmonalis

Quelle: Eigene Darstellung

2. Aortenisthmusstenose-Komplex

Bei der Aortenisthmusstenose im klassischen Sinn handelt es sich um eine vermehrte Einengung im Isthmusbereich über den physiologischen Bereich [47]. Die frühere Unterteilung in prä- und postduktale Aortenisthmusstenose, also der Lage der Verengung vor oder nach dem Ductus arteriosus, ist mittlerweile verlassen worden. Anatomisch lässt sich die Aortenisthmusstenose besser in einen zirkumskripten- und einen hypoplastischen Typ einteilen. Bei dem zirkumskripten Typ handelt es sich um eine umschrieben, kurzstreckige Verengung von wenigen Millimetern direkt an der Einmündung des Ductus arteriosus im Isthmusbereich. Die Unterentwicklung und damit einhergehende Verengung eines langstreckigen Teils der Aorta meist vor dem Isthmus bezeichnet der hypoplastische Typ oder auch komplexe Aortenisthmusstenose genannt (vgl. Abbildung 2) [109]. Diese Unterentwicklung von teils langen Stücken des Aortenbogens erschwert die Korrektur der Aortenisthmusstenose erheblich. Als hypoplastisch wird eine Lumenreduktion des proximalen Bogens auf <60%, des distalen Bogens auf <50% und des Isthmus auf <40% des Aorta-ascendens-Durchmessers bezeichnet [71].

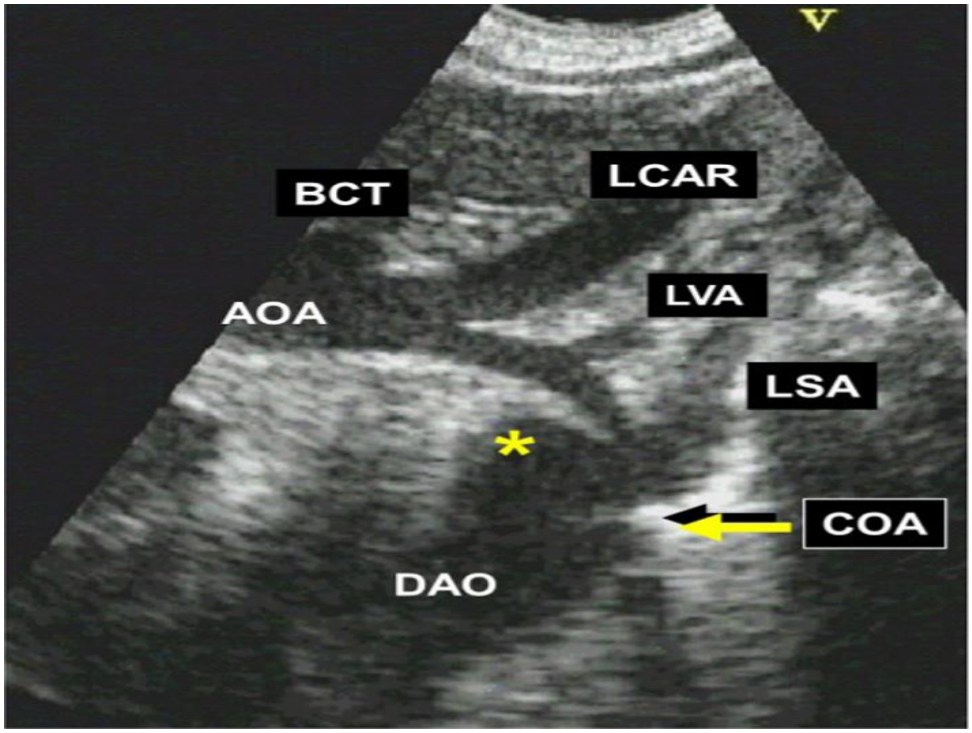

Abbildung 2: Neonatale Aortenisthmusstenose mit stark hypoplastischem Aortenbogen aus suprasternaler Ebene.

Ausgedehnter hypoplastischer Aortenbogen mit maximaler Verengung zwischen der linken A. carotis, A. vertebralis und A. subclavia, welche überwiegend versorgt wird vom Ductus arteriosus

Abkürzungen: CoA, Koarktation der Aorta; BCT, Ductus brachiocephalicus; DAO, Aorta descendens; LCAR, A. carotis sinistra; LVA, A. vertebralis sinistra; LSA, A. subclavia sinistra.

Quelle: Carr M., 2018; Attribution non commercial 4.0 International public licence, https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode.de [15]

Mittlerweile ist man zu der Ansicht gelangt, dass die Aortenisthmusstenose nicht mehr als isolierte Fehlbildung betrachtet werden kann. Insgesamt ist die Aortenisthmusstenose in 85% der Fälle mit Begleitanomalien vergesellschaftet [95] und wird eher als ein Aortenisthmusstenose-Komplex angesehen. Zum einen wird in 80% der Fälle die Aortenisthmusstenose von einer bikuspiden Aortenklappe begleitet. Diese Klappe mit nur zwei statt physiologisch drei Taschen, kann sich im Zuge der Entwicklung als zu eng erweisen (Aortenklappenstenose) oder auch als undicht (Aortenklappeninsuffizienz) und somit weitere Eingriffe nach sich ziehen. Zudem fällt bei jeder Zweiten CoA eine gestörte Wandstruktur der Aorta auf, die zu einer vermehrten Steifigkeit des Gefäßes führt und damit langfristig zu Blutdruckproblemen, aber auch zu Gefäßwanderweiterungen (Aneurysmen) und schlimmstenfalls zu lebensgefährlichen Einrissen (Dissektionen). Als dritte Komponente des Komplexes zählt die tubuläre Hypoplasie des Aortenbogens in 32-81% der Fälle [95] [109] wie oben bereits erwähnt als Aortenisthmusstenose vom hypoplastischem Typ beschrieben und ist Schwerpunkt dieser Arbeit.

Ein weiterer nicht zu verachtender Aspekt ist das gehäufte Auftreten von Ventrikelseptumdefekten (VSD), Mitralstenosen, Aortenatresien, aber auch komplexe univentrikuläre Anatomien [95] im Zusammenhang mit Aortenisthmusstenose-Komplexen, die die Therapie und Erfolgschancen deutlich beeinflussen.

Eine Spezialform der Aortenisthmusstenose stellt der unterbrochene Aortenbogen dar und gehört zu den seltenen angeborenen Herzfehlern mit einem Auftreten von nur 1,5 %. Wie der Namen schon impliziert, liegt eine vollständige Unterbrechung des Aortenbogens vor. Je nachdem auf welcher Höhe die Unterbrechung vorliegt, lässt sich diese Anomalie in 3 Untergruppen einteilen. Bei Typ A liegt die Unterbrechung im Bereich des Aortenisthmus, d. h. vor der Arterie subclavia (ca. 20 %). Bei Typ B tritt die Unterbrechung zwischen A. carotis sinistra und subclavia sinistra (ca. 78 %) auf und bei Typ C zwischen dem Truncus brachiocephalicus und der A. carotis sinistra (ca. 2 %) [82].

2.1 Ätiologie

Es gibt unterschiedliche Theorien über die Entstehung einer Aortenisthmusstenose und einer multifaktoriellen Genese. Eine Theorie basierend auf der Hämodynamik, ist, dass

es aufgrund einer lokalisierten Leiste in der Aortenwand, assoziierten intrakardialen Defekten und einer tubulären Hypoplasie zu einem reduzierten antegraden Flusses durch den Aortenbogen kommt und somit zur Unterentwicklung dieses Gefäßabschnittes führt [88]. Ein anderer Ansatz ist, dass sauerstoffsensibles Gewebe des Ductus arteriosus in den Aortenbogen versprengt wird. Mit Reduktion des Sauerstoffpartialdruckes im Ductus arteriosus nach der Geburt, aufgrund der physiologischen Shuntumkehr kommt es zu einer Kontraktion der glatten Muskulatur und somit zum Verschluss des Ductus. Man geht davon aus, dass dies auch durch das versprengte Gewebe in längeren Abschnitte der Aorta passiert und somit zur Einengung im Aortenbogen führt [91] [51].

Ein weiterer Faktor ist wohl auch die genetische Prädisposition. Vereinzelt zeigen Familien ein gehäuftes Auftreten von Aortenisthmusstenosen. Das Wiederholungsrisiko für Geschwister liegt bei 2-3%, und wenn die Mutter selbst betroffen ist sogar bei 5-7 % [109]. Daraus schließt man, dass eine genetische Komponente eine Rolle spielen muss. Bei einigen Familien konnten Mutationen im NOTCH1-Gen, im GATA5-Gen und an mehreren anderen Genloci nachgewiesen werden [47] und ist aktuell Gegenstand verschiedenster Forschungsgruppen.

2.2 Klinik

In der fetalen Zirkulation fließen gerade mal 10% des Herzzeitvolumens antegrad über den Aortenbogen und spielt somit hämodynamisch keine Rolle. Nach der Geburt verschließen sich physiologisch das Foramen ovale und der Ductus arteriosus, sodass nun das gesamte Herzzeitvolumen über den Aortenbogen fließt. Je nach Stenosegrad der Aorta kommt es zu lebensbedrohlichen Situationen bei unzureichender systemischer Perfusion des Körpers [47]. Rein klinisch lässt sich die kritische von der nicht kritischen Koarktation unterscheiden. Bei der kritischen Aortenisthmusstenose entwickelt sich nach dem Verschluss des Ductus arteriosus sehr rasch ein lebensbedrohliches Krankheitsbild mit fehlenden Femoralispulsen, progredienter Herzinsuffizienz, Trinkschwäche und Tachypnoe bis hin zum multiplen Organversagen. Dies ist dadurch bedingt, dass die untere Körperhälfte hierbei ausschließlich über den Ductus arteriosus mit Blut versorgt wird und nicht wie normal über die Aorta. Sobald sich der Ductus aber verschließt, kann die untere Körperhälfte über die verengte oder unterbrochene Aorta nicht mehr ausreichend perfundiert werden. Bei der nichtkritischen Koarktation formiert sich die Stenose sukzessiv. Deshalb sind die poststenotischen Blutdruckwerte zunächst noch einige Zeit normal und fallen erst mit der Zeit und dem Grad der Stenose weiter ab.

Hierbei spielt der ansteigende linksventrikuläre Druck und die damit einhergehende chronische Druckbelastung eine große Rolle [34].

2.3 Diagnostik

Diagnostisch wegweisend ist die Blutdruckdifferenz bei Blutdruckmessungen an allen 4 Extremitäten. Ein Unterschied von 20mmHg und mehr gilt als nahezu beweisend für das Vorliegen einer Aortenisthmusstenose und sollte rasch weiter abgeklärt werden. Jedoch kann diese Blutdruckdifferenz durch Bildung von Kollateralen zwischen oberer und unterer Körperhälfte auch vollständig fehlen. Zusätzlich kann sich eine sogenannte Differenzialzyanose ausbilden. Diese lässt sich mittels Pulsoxymetrie von rechtem Arm zu einem der Beine quantifizieren und ist besonders bei kritischen Koarktation ein wichtiges diagnostisches Mittel, bei meist deutlich abgeschwächten oder fehlenden Femoralispulsen. Mithilfe der Echokardiografie besteht die Möglichkeit Anatomie und Schwergrad der Verengung darzustellen, aber auch Kollateralkreisläufe oder zusätzliche angeborene Herzfehler aufzuzeigen. Laut Leitlinie der deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie sollte die linksventrikuläre Funktion, Aortenklappen Anatomie, Aortenbogen Anatomie, Lage, Ausdehnung und Diameter der Stenose, Diameter der Aorta poststenotisch und des Ductus arteriosus, Dopplerflussmessungen prä- und poststenotisch mit Gradientenbestimmung, Fluss in der abdominellen Aorta, Darstellung der Hals- und Kopfgefäße und zusätzliche Fehlbildungen am Herzen eruiert werden [34]. Bei unklarer Anatomie oder zur genaueren Planung einer notwendigen Operation hat man die Option eine Magnetresonanztomographie (MRT) durchzuführen. Diese ermöglicht die dreidimensionale Rekonstruktion des Herzens und auch die Messungen der Blutflüsse in den großen Gefäßen. Nachteilig ist jedoch die lange Aufnahmezeit, währenddessen der Patient ruhig liegen bleiben muss, was die Anwendung bei Säuglingen erschwert [109].

2.4 Behandlung

Die Behandlungsstrategie ist abhängig vom Allgemeinzustand des Säuglings. Besonders bei kritischer Koarktation ist meist zuerst eine intravenöse Gabe von Prostaglandin E1 zum Wiedereröffnen bzw. Offenhalten des Ductus arteriosus notwendig. Erst nach der Stabilisierung des Neugeborenen, kann die notwendige Korrekturoperation stattfinden [47]. Die operative Standardmethode bei kurzstreckiger isolierte Aortenisthmusstenose ist die Resektion mit primärer End-zu-End-Anastomose. Durch eine linksseitig posterolaterale Thorakotomie und nach Entfernung des verengten Bereiches können die aortalen Enden spannungsfrei anastomosiert werden, ohne dass der Anschluss einer Herz-

Lungen-Maschine (HLM) nötig ist. Jedoch ist dieses Verfahren wie oben bereits erwähnt nur bei sehr kurzstreckiger Koarktation durchführbar. Gegebenenfalls kann diese Methode noch erweitert werden und auch bei Aortenbogenhypoplasien angewandt werden durch eine erweiterte „Extended-end-to-end“ Anastomose. Meist ist die Aortenisthmusstenose jedoch eher Teil komplexer Anomalien. Hierbei spielt wie oben erwähnt der langstreckige hypoplastische Aortenbogen eine große limitierende Rolle. Bei ausgeprägtem bis nach proximal reichenden hypoplastischem Aortenbogen ist eine End-zu-End-Anastomose nicht durchführbar und man greift auf die Anwendung eines „ Flickens“ (Patch) zurück [47]. Bereits 1957 führt Karl Vossschulte eine Patch-Erweiterungsplastik mit Kunststoffgewebe für isolierte Isthmusstenosen ein [111], jedoch kam es im Langzeitverlauf in bis zu 30% der Fälle zu Aneurysmen und ist somit eher von historischer Bedeutung [50]. Allerdings etablierte sich eine modifizierte Technik und findet Anwendung für langstreckige Aortenbogenerweiterungsplastiken mithilfe eines Patches und Unterstützung der HLM. Bei dem verwendeten Patch handelt es sich meist um autologes (körpereigenes) Perikard, was nach Sternotomie entfernt, in Glutaraldehyd fixiert und anschließend passend zugeschnitten wird. Aber auch die Verwendung von synthetischem Material wie Polytetrafluorethylen und Polyethylenterephthalat ist möglich. Sowie pulmonale Homograftwand, menschliches Transplantat aus der Arterie pulmonalis , sowie xenogenes Material, das tierischem Ursprung ist, sind möglich [90].

3. Perfusionsstrategien

Bis es so weit war Operationen am Herzen durchführen zu können, war es ein langer Weg, geprägt von Siegen und Niederlagen. Eine Aortenbogenerweiterungsplastik unter Einsatz der HLM und meist gleichzeitigen intrakardialen Anomalien ist weiterhin eine sehr komplexe und teils lange Operation und birgt damit große Risiken für Komplikationen. Deshalb gibt es viele Versuche und Vorstöße die Operationsmethode sicherer und komplikationsärmer zu gestalten, besonders durch neue Durchblutungsstrategien an der HLM [76].

3.1 historischer Exkurs

Der 09.09.1896 wird oft als der „Beginn der Herzchirurgie“ gesehen. Denn an diesem Tag rettete der deutsche Chirurg Ludwig Rehn, durch seine Pioniertat, einem 22-jährigen Patienten mit thorakaler Stichverletzung das Leben, indem er nach seitlicher Thorakotomie die Wunde im rechten Ventrikel des Herzens mit 3 Stichen vernähte. Aber erst 1939, über 40 Jahre später, begann die Ära der Kinderherzchirurgie durch die erste erfolgreiche Ligatur eines Ductus arteriosus durch R.E. Gross [2] . Bereits wenige Jahre später, noch während des Zweiten Weltkrieges, operierte Clarence Crafoord 1944 in Stockholm die erste End-zu-End-Anastomose bei Aortenisthmusstenose [59]. Durch die Kinderärztin H. Taussig und den Chirurgen A. Blalock gelang es ebenfalls 1944 bei einem 18 Monate alten Mädchen mit Fallotscher Tetralogie, einem komplexen zyanotischen Herzfehler, eine arteriopulmonale Anastomose herzustellen, die zur Verbesserung der Lungendurchblutung führt. Damit erhielten die sogenannten „blue babies“ erstmalig eine Überlebenschance [11]. Jedoch war man nicht in der Lage intrakardial zu operieren und zu korrigieren und somit hatten viele Kinder mit angeborenen Herzfehlern keinerlei Perspektive zu Überleben.

Der Um- und Aufbruch in die moderne Herzchirurgie gelang in den 50er Jahren mit zwei elementaren Erfindungen. Zum einen durch die Einführung der Oberflächenhypothermie von G. Bigelow (Toronto) im Jahr 1950. Bigelow fand in einem Experiment mit Hunden heraus, dass sich durch Senkung der Körpertemperatur auf 20 Grad Celsius der Stoffwechsel verringert, woraufhin es möglich ist durch Abklemmen der Vv. Cavae den Kreislauf für ca. 15 Minuten zu unterbrechen, ohne Schädigung von sauerstoffsensibler Hirnsubstanz [10]. In den Anfängen erfolgte dies nur über eine Oberflächenkühlung**,** wobei der Körper eines sich in Narkose befindenden Patienten, in eine Wanne mit Eiswasser gelegt wird, bis man die Zieltemperatur für die OP erreicht hat. Mit dieser

Methode gelang es 1952 dem Team um John F. Lewis ein Vorhofseptumdefekt (ASD) unter direkter Sicht bei einem 5-jährigen Mädchen erfolgreich zu verschließen [120] . Trotz dem enormen Fortschritt war die Zeit der limitierende Faktor und längere, komplexere Operationen waren mit reiner Oberflächenhypothermie nicht möglich. Die entscheidende Idee hatte J. H. Gibbon (Philadelphia) mit der Entwicklung und dem erfolgreichen Einsatz der ersten Herz-Lungen-Maschine am 6. Mai 1953. Er entwickelte eine Maschine, die die Pumpfunktion des Herzens, sowie die Atmungsfunktion der Lunge ersetzt. Gibbon verschloss der 18-jährigen Cecilia Bavolek einen VSD, während sie für 45 Minuten an die extrakorporale Zirkulation (EKZ) angeschlossen war [13]. Die Kombination der beiden Innovationen war die Voraussetzung am stillstehenden Herzen unter Sichtkontrolle zu operieren. Auch wenn sich Gibbon nach weiteren frustranen Operationen mit seiner Herz-Lungen-Maschine von seiner Erfindung distanzierte [13], konnte spätestens Kirklin mit einer erfolgreichen Serie von 8 Operationen unter der extrakorporalen Zirkulation vom „Gibbon type“ den Nutzen dieser Maschine aufzeigen [52]. Hiermit trat die Herz-Lungen-Maschine ihren unverwechselbaren Siegeszug an und ist heute aus keinem herzchirurgischen Operationsaal mehr wegzudenken.

1959 verstarben noch 60% der Kinder mit angeborenen Herzfehlern vor dem 2. Lebensjahr ohne Operation [1]. Mit der Erfindung und Optimierung der Herz-Lungen-Maschine hatten nun auch Kinder mit angeborenen Herzfehlern, die vorher keine Überlebenschance hatten, eine Perspektive. Der Münchner Arzt Werner Klinner veröffentlichte einen Erfahrungsbericht nach 10 Jahren Nutzung der extrakorporalen Zirkulation. In dieser Zeit wurden allein in München 1122 angeborene Herzfehler erfolgreich operiert. Dabei verbesserte sich die Erfolgsquote der Operationen allein in diesen Jahren unter Nutzung der HLM. Im Zeitraum von 1958-1962 starben von 140 Patienten mit Fallotscher Tetralogie nach der Operation noch 27,1%, in den Jahren 1962-1967 von 227 Patienten dagegen gerademal 12,3% in der Münchner Klinik durch kontinuierliche Optimierung der Apparatur [53]. Anfangs benötigte man zum Aufbau der HLM 48 Stunden. In der Folge konnten die EKZ-Systeme durch Optimierung z.B. der Oxygenatoren und Verwendung biokompatibleren Materials, sowie der zunehmenden „Miniaturisierung“ immer weiter verbessert werden.

3.2 Prinzip der Herz-Lungen-Maschine

Das Grundprinzip der Herz-Lungen-Maschine besteht darin, dass sie während der Operation zum einen die Pumpfunktion des Herzens übernimmt und zum anderen die

Gasaustauschfunktion der Lunge, aber außerhalb des Körpers. Durch Kanülierung des rechten Vorhofes bzw. beider Hohlvenen wird das gesamte venöse Blut des Patienten in die Herz-Lungen-Maschine geleitet (Abb. 3; Nummer 1). Über Schläuche wird das venöse Blut in ein Reservoir (Abb. 3; Nummer 2) geleitet und dann weiter über Roller- und Zentrifugalpumpen zum Oxygenator (Abb. 3, Nummer 3). Dort wird das venöse Blut wieder mit Sauerstoff angereichert (oxygeniert) und von Kohlenstoffdioxid befreit (decarboxyliert), ähnlich wie in der Lunge. Über einen Wärmeaustauscher (Abb. 3, Nummer 4) in der Maschine kann das Blut sowohl erwärmt als auch heruntergekühlt werden. Für Operationen in tiefer Hypothermie mit Kreislaufstillstand, wird das Blut der Patienten mittels des Wärmeaustauschers auf zirka 18°C heruntergekühlt, um den Sauerstoffbedarf des Gewebes zu minimieren. Das nun oxygenierte Blut wird weitergleitet zu einer Rollerpumpe, die die Funktion des Herzens übernimmt und das Blut über eine weitere Kanüle in der Aorta (Abb. 3, Nummer 5), in oxygenierter Form, wieder dem Körperkreislauf zuführt. Somit hat man die Möglichkeit den Körper und all seine Organe während des Eingriffes am Herzen weiterhin adäquat mit Sauerstoff zu versorgen.

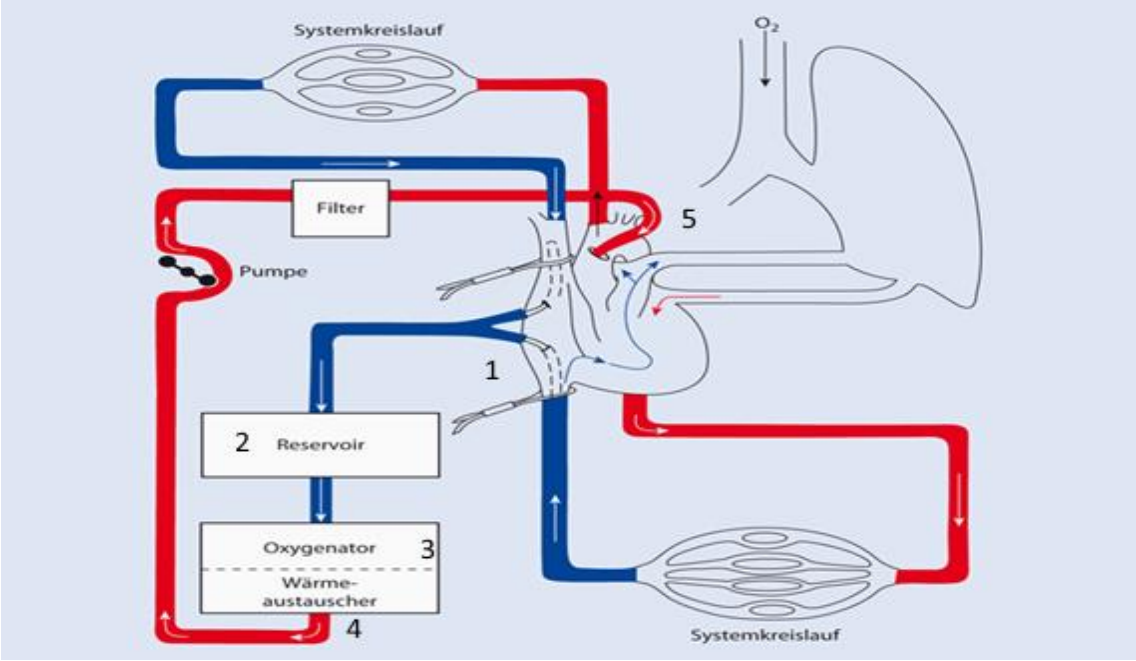

Abbildung 3: Schematische Darstellung der Funktionsweise einer Herz-Lungen-Maschine.

Abkürzungen: 1, venöse Ableitung; 2, venöses Reservoir; 3, Oxygenator; 4, Wärmeaustauscher; 5, Rückfluss in Aorta.

Quelle: Modifiziert nach Larsen Reinhard, mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature, Herz-Lungen-Maschine und extrakorporale Zirkulation, 2012 [60]

3.3 hypothermer Kreislaufstillstand

Somit ist es zwar möglich am Herzen mittels o.g. HLM zu operieren. Jedoch gestaltete sich dies für Operationen am Aortenbogen weiterhin schwierig. Mit der HLM ließ sich das Herz nun „ausklemmen“, bei weiter bestehender Durchblutung des Körpers. Die Aorta, die den gesamten Körper, inklusive des Gehirns, mit Blut versorgt lässt sich jedoch nicht ohne weiteres „ausklemmen“. Denn dann müsste sowohl die Hirndurchblutung als auch die gesamte Körperperfusion gestoppt werden, was dramatische ischämisch bedingte Komplikationen verursachen würde. Mit etwa 5 Minuten bis zum Auftreten von hypoxisch bedingten, schweren, und meist irreversible Hirnschädigungen, hat das zentrale Nervensystem die kürzeste Ischämietoleranz. 1975 entwickelte Griepp ein Verfahren, in dem er die Idee der Hypothermie zur Gewebsprotektion von Bigelow und den Kreislaufstillstand unter Hilfe der HLM kombinierte und damit Geschichte schreibt [32].

Der tiefe hypotherme Kreislaufstillstand (DHCA) bei 14.1-20°C ist das erste protektive Standardverfahren, das für chirurgische Eingriffe am Aortenbogen breite Akzeptanz findet. Zuerst erfolgt die Hypothermie über Oberflächenkühlung mittels Eispackungen und Eisbädern und anschließend im Wärmeaustauscher der Herz-Lungen-Maschine auf ca. 15°C. Nun kann der Kreislauf für wenigen Minuten „abgestellt“ werden und am stillstehenden, entleerten bzw. flimmernden Herzen operiert werden. Am Ende der Operation wird das Herz wieder gefüllt und das Blut kontrolliert an der HLM erwärmt.

Eine Alternative oder besser gesagt Weiterentwicklung zum hypothermen Herzstillstand ist der elektive iatrogene Herzstillstand durch eine kardioplege Lösung. Dafür wird die Aorta zuerst mit einer Klemme verschlossen und damit eine absolute Ischämie erzeugt, die zu Kammerflimmern führt. Der Herzstillstand wird mit der Perfusion der Koronararterien meist über einen Dorn in der Aortenwurzel mit einer kalten (4-10°C) kaliumhaltigen Lösung eingeleitet. Dabei führt die Erhöhung des extrazellulären Kaliums zu einer Depolarisierung der Myokardzelle und einer Inaktivierung der schnellen Natriumkanäle, sodass keine Aktionspotentiale mehr zustande kommen und das Herz innerhalb kürzester Zeit stillsteht [17].

3.4 Zerebralperfusion

Jedoch ist der tiefe hypotherme Kreislaufstillstand stark limitiert. Zum einen durch die geringe Ischämietoleranz des Gehirns, die die Kreislaufstillstandzeit trotz Hypothermie auf zirka 30 Minuten begrenzt und dem gehäuften Auftreten von neurologischen

Auffälligkeiten mit zunehmender Dauer des Kreislaufstillstands [8]. Aber komplexe Eingriffe am Aortenbogen mit ggf. zusätzlicher intrakardialer Korrektur benötigen deutlich mehr Zeit. Zum anderen besteht die Notwendigkeit, die Dauer an der HLM lang genug zu halten zum schonenden Herunterkühlen und Wiederaufwärmen des Patienten. Eine weitere Limitation ist der generell schädigende Effekt der Hypothermie auf das Gerinnungssystem und die Hämostase [46, 77]].

Mit der Vermeidung der o.g. Komplikationen und Limitationen setzte sich das Team um Bellinger und Jonas et. al in der Boston Circulatory Arrest Studie in den 90er Jahren erstmalig systematisch (randomisiert und prospektiv) auseinander. Diese Untersuchungsreihe erfolgt an Kindern mit einer Transposition der großen Arterie (TGA), die sich einer arteriellen Switch-Operation unterziehen. Hierbei kommt erstmals eine neue Perfusionsstrategie zum Einsatz. Die hypotherme kontinuierliche Low-Flow-Perfusions-Methode. Diese Perfusionsstrategie beruht darauf, dass während der aortalen- und koronaren Korrektur der Körper weiterhin mit einem reduzierten Fluss über die HLM perfundiert wird und somit auf den Kreislaufstillstand verzichtet werden kann. In der Hoffnung ein besseres Outcome zu erreichen als bei dem bis dahin routinemäßig durchgeführten Operationen im tiefen hypothermen Kreislaufstillstand. Und genau dies gelingt in diesem Versuch. Das neurologische Outcome direkt postoperativ, als auch 4 Jahre später noch, war in der Low-flow-Perfusionsgruppe eindeutig besser. [8] [74] [114].

Nun gilt es die o.g. neu gewonnenen Möglichkeiten auch für andere komplexe Korrekturen wie z.B. der Aortenbogenkorrekturen anwendbar zu machen.

3.4.1 selektive retrograde Zerebralperfusion

Ueda et. al hat die Idee das Gehirn retrograd zu durchbluten. Durch herznahe Blockierung der V. cava superior und sich dahinter befindlicher Kanüle wird das Gehirn über die Vene, gegen die übliche Flussrichtung, perfundiert sowie gekühlt, in der Hoffnung die Ischämietoleranz des Gehirns zu verlängern und durch Kühlung den Sauerstoffbedarf des Cerebrums zu reduzieren [85]. Erste Ergebnisse sind vielversprechend, so kann in einer tierexperimentellen Studie ein signifikanter Unterschied bezüglich neurologischen Dysfunktionen aufgezeigt werden gegenüber Tieren, die ohne retrograde Kopfperfusion operiert werden [92]. Andererseits erbringen weitere experimentelle Tierstudien widersprüchliche Ergebnisse. Die Forschungsgruppe um Boeckxstaens dagegen behauptet, dass das Gehirn aufgrund von venovenösen-Shunts nicht ausreichend mit dieser Methode perfundiert wird [12]. Die konträren Ergebnisse verschiedenster Studien

führen zu vielen Diskussionen und Kritik an der Perfusionsstrategie. Schlussendlich kann sich diese Vorgehensweise nicht durchsetzen.

3.4.2 selektive antegrade Zerebralperfusion

1996 ist es Asou et. al, der mit einer selektiven antegraden zerebralen Perfusionsmethode (SACP) während Aortenbogenoperationen, nun auch eine Alternative zum reinen hypothermen Kreislaufstillstand bei Aortenbogenkorrekturen aufzeigt [6]. Durch Kanülierung des Truncus brachiocephalicus werden die hirnzuführenden Gefäße während dem Kreislaufstillstand kontinuierlich weiter perfundiert. Durch Ausklemmen der Aorta, kann in einem blutleeren Operationsfeld, bei verlängerter sicherer Stillstandszeit und Protektion des Gehirns, gearbeitet werden. Diese Methode und Modifikationen erzielen einheitlich gute Ergebnisse, besonders in Bezug auf postoperative neurologische Komplikationen. Die guten Resultate führen dazu, dass sich diese Strategie etabliert und in immer mehr Instituten zur neuen Standardmethode wird und bis heute ist[80] [102] [16] [55] [73]

3.5 selektive Zerebral- und Myokardperfusion

Zusätzlich zu neurologischen Komplikationen spielt für eine erfolgreiche Operation auch die myokardiale Funktion eine wichtige und schlussendlich limitierende Rolle. Die Idee: durch Reduktion der myokardiale Ischämiezeit kommt es zu weniger myokardialem Schaden. Einer der ersten der sich mit diesem Sachverhalt auseinandersetzt war das Team um Sano und Mee. Durch abklemmen der Aorta distal der aortalen Kanüle perfundieren sie das Herz während der Aortenbogenkorrektur weiterhin retrograd [94]. Die Idee hinter dieser Myokardperfusionstechnik ist die Minimierung der Ischämiezeit und damit einhergehende Myokardschäden. Ishino und Kollegen präsentieren 2000 eine Methode, die die selektive Zerebral- und Myokardperfusion vereinen. Durch Kanülierung des Truncus brachiocephalicus und abklemmen der Aorta distal des Truncus kann die Aortenbogenkorrektur unter zerebraler- und myokardialer Perfusion stattfinden. Lediglich für die Rekonstruktion des proximalen Aortenabschnitts, der vor dem Truncus liegt, ist der Kreislaufstillstand vonnöten [43]. In einer späteren Studie beschreiben sie eine Technik mit selektiver Zerebralperfusion und einem „working beating heart“. Sie kanülieren wie zuvor den Truncus brachiocephalicus zur Perfusion des Kopfes. Des Weiteren klemmen sie die Aorta ascendens distal der Koronarienabgänge ab, durch eine adäquate Herzfüllung wirft das Herz bei konstanter Herzfrequenz weiterhin Blut aus und versorgt das Myokard mit Sauerstoff [44]. Jedoch ist noch nicht geklärt in welcher

Beziehung die ventrikuläre Füllung zum Druck in der Aorta oder dem Fluss in den Koronargefäßen steht. Im selben Jahr stellt Lim et. al eine ähnliche Perfusionsstrategie vor. Hier erfolgt ebenfalls die Kanülierung des Truncus brachiocephalicus, zusätzlich wird die Aortenwurzel kanüliert und über ein Y-Verbindungstück miteinander verbunden. Danach erfolgt die Aortenabklemmung und Rekonstruktionsoperation mit Perfusion des Kopfes und retrograd der Koronargefäße und des Myokards in der sogenannten „ non working beating heart“ Methode [62].

3.6 Temperaturmanagement

Im Wissen, dass Stoffwechselprozesse im Körper temperaturabhängig sind, nutzte man die induzierte Hypothermie zur Senkung des Stoffwechsels und erhöht damit die Ischämietoleranz der Organe. Bereits durch Abkühlen des Körpers auf 30°C sinkt der Sauerstoffverbrauch um 50 %. Bei Körperkerntemperaturen um die 15°C liegt der Sauerstoffverbrauch nur noch bei 10% vom Ausgangswert [33] und verlängert die sichere Ischämiezeit deutlich.

Nach Einführung der antegraden Zerebralperfusion, ist die tiefe Hypothermie als Neuroprotektion nicht mehr essenziell und lässt die Frage zu, ob das Anheben der Temperatur eine sichere Alternative zum tiefen hypotherme Kreislaufstillstand ist. Dies verkürze die kardiopulmonale Bypass Zeit, durch schnellere Kühlung und Wiedererwärmung. Auch Nachteile der tiefen Hypothermie wie Gerinnungsstörungen, verstärkte Entzündungsreaktionen, Niereninsuffizienz sowie die erhöhte Nachblutungsgefahr könnten minimiert werden [115]. Zusammenfassend können Studien mit moderater Hypothermie keine Nachteile zur tiefen Hypothermie zeigen, eher noch können sie eine kürzere Krankenhausverweildauer, geringere Mortalität und weniger neurologische Folgekrankheiten im Vergleich zum tiefen hypothermen Kreislaufstillstand erzielen [107] [76]. Eine große Studie um Kamiya et al. untersucht zwischen 1999 und 2005 377 Patienten, die eine Aortenbogenkorrektur mit antegrader Zerebralperfusion und moderater Hypothermie erhalten und unterteilt die Gruppen nochmalig anhand der verwendeten Temperatur. Gruppe 2, welche bei 25-28°C operiert wird zeigen weniger Entzündungsreaktion und ein geringeres Risiko für ein Blutungsereignis als Gruppe 1 bei 20-24.9°C [49]. Noch einen Schritt weiter geht die Arbeitsgruppe um Ly, die Operationen mit selektiver Zerebralperfusion in <28°C mit Operationen bei >34°C vergleichen und keine Nachteile im Überleben, der Komplikationsrate oder dem Auftreten von neurologischen Events [66] entdecken.

Zur besseren Vergleichbarkeit und einheitlichen Nomenklatur veröffentlicht 2013 ein Expertenkomitee von führenden Herzzentren Australiens, Asiens, Europas und Nordamerikas eine Hypothermie- Klassifikation für Aortenbogenoperationen. Eine tiefe Hypothermie wird klassifiziert bei nasopharyngealen Temperaturen von 14,1 - 20°C, eine moderate Hypothermie bei nasopharyngeal gemessenen Temperaturen von 20,1 - 28°C und von einer milden Hypothermie wird gesprochen bei Temperaturen von 28,1 - 34 °C [115].

3.7 angewandte Operationstechnik

Nachfolgend wird die Technik und ihre Merkmale bei Aortenbogenoperationen mit selektiver Kopf- und Myokardperfusion (SCMP) bei Kindern beschrieben, die am Kinderherzzentrum des Universitätsklinikums Gießen durchgeführt wird.

3.7.1 Zugang und Kanülierung

Die Patienten werden auf dem Rücken liegend gelagert, steril abgewaschen und abgedeckt. Anschließend erfolgt die mediane Sternotomie mittels oszillierender Säge und die Entfernung des Thymus. Freipräparation der supraaortalen Äste, Aortenbogen, Aorta ascendens und descendens und dem Ductus arteriosus mit folgender Eröffnung des Perikards. Bei einem Großteil der Patienten wird ein Patch aus dem Perikard in Glutaraldehyd fixiert und später als Patcherweiterung für den Aortenbogen genutzt. In unserem Fall kommt bei 41 Patienten (70,7%) autologes (körpereigenes) Perikard zur Erweiterungsplastik zum Einsatz. Bei 13 Patienten (22,4%) wird xenogenes (tierischen Ursprungs) Material notwendig und bei 2 weiteren Patienten (3,4%) eine synthetische Dacron-Prothese (Polyethylenterephthalat) verwendet. Nur bei 2 Patienten (3,4%) ist eine reine End-zu-End-Aorten-Anastomose möglich ohne Zusatzmaterial. Nach der Perikard Eröffnung erfolgt die Kanülierung des Truncus brachiocephalicus durch eine Polytetrafluorethylen (PTFE)-Prothese und daran angebrachte 6-8 French Kanüle. Bei ductusabhängiger Perfusion wird zusätzlich noch eine 6-8 French Kanüle im Ductus platziert und am Ende der Kühlung wieder entfernt. Die Truncus Kanüle und bei gegebenem Anlass die Ductus Kanüle werden mittels einem Y-Konnektors an den arteriellen Schenkel der HLM angeschlossen. Nach dem Einbringen der Kanüle in den rechten Vorhof kann der partielle kardiopulmonale Bypass beginnen. Der partielle Bypass oder auch „extrakorporale Zirkulation“ an sich unterstützt erstmal nur den Kreislauf, ohne Umgehung von Herz und Lunge. Anschließend wird die Vena cava

inferior freipräpariert und kanüliert. Die Kanüle im rechten Vorhof wird in die Vena cava superior vorgeschoben, nach anschlingen beider cavalen Kanülen kann der totale bicavale kardiopulmonale Bypass (CPB) starten. Hierbei übernimmt die HLM die komplette Blutzirkulation ohne Blutfluss über Herz oder Lunge.

3.7.2 CPB unter selektiver Zerebral- und Myokardperfusion

Nun wird zur Volumenentlastung in den linken Vorhof ein Vent eingebracht. Nach Herunterkühlen der Körpertemperatur auf etwa 28 - 30°C, gemessen durch eine Rektalsonde, wird der HLM-Fluss auf knapp 25-50ml/kg/KG heruntergefahren, dies entspricht zirka einer Flussreduktion auf 30% und soll nach dem Abklemmen des Truncus für eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Zerebrums sorgen. Der 4 French Kardioplegiedorn wird in die Aortenwurzel eingebracht und über einen Abzweig ebenfalls an den arteriellen Schenkel der HLM angeschlossen. Somit werden der zerebrale, als auch der myokardiale Anteil gemeinsam von der arteriellen Pumpe versorgt. Mit Schlingen werden die supraaortalen Ästen abgeschnürt und die Aorta ascendens und descendens ausgeklemmt. Nun kann der Aortenbogen eröffnet und mit der Erweiterungsplastik begonnen werden (vgl. Abbildung 4).

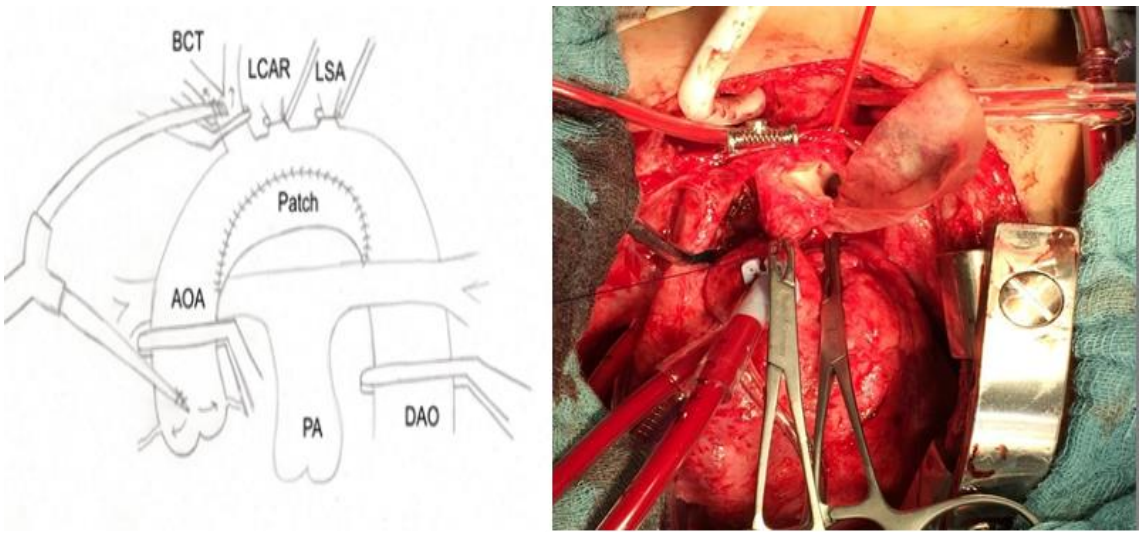

Abbildung 4 links: schematische Zeichnung, rechts: intraoperativer Situs einer Aortenbogenoperationen mit selektiver Zerebral- und Myokardperfusion

Abkürzungen: AOA, Aorta ascendens; BCT, Truncus brachiocephalicus; LCAR, A. carotis sinistra; LSA, A. subclavia sinistra; PA, Truncus pulmonalis; DAO, Aorta descendens.

Quelle: Links: Eigene Darstellung, Rechts: mit freundlicher Genehmigung durch Prof. Dr. Akintürk, Leiter Kinderherzzentrum Gießen.

3.7.3 Monitoring

3.7.3.1 Fluss und Druckmonitoring

Für die Druckmessung während der Operation wird ein arterieller Zugang in der rechten Arterie radialis angebracht. Der rechtsradiale Druck sollte ≥ 50mmHg betragen um mit einem Fluss von 50ml/kg/KG den Organismus und besonders das Zerebrum adäquat mit Sauerstoff versorgen zu können.

3.7.3.2 kardiales Monitoring

Die Überwachung des Myokards erfolgt mit kontinuierlicher Ableitung eines Elektrokardiogramms und regelmäßiger transösophagealer Echokardiografie im Laufe der Operation.

3.7.3.3 Neuromonitoring

Die Idee des Neuromonitorings ist die frühzeitige Detektion, oder Vorhersage von neurologischen Komplikationen, dass schnelles und frühes Handeln ermöglicht. Die Überwachung der selektiven Hirnperfusion erfolgt über die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS). Dieses Verfahren beruht darauf, dass Licht im Nah-Infrarot-Spektrum durch die Schädelkalotte gelangt und dort den physikalischen Gesetzen von Absorption, Refraktion und Reflektion unterliegt. Anhand der reflektierten Photonen erfolgt ein Rückschluss auf die Oxygenierung des Hämoglobins im gemessenen Gewebevolumen, wodurch ein Monitoring der zerebralen Sauerstoffversorgung ermöglicht wird [24]. Niedrige intraoperative durch NIRS gemessene Sättigungswerte stehen im engen Zusammenhang mit dem Auftreten von postoperativ neuropsychologischen Funktionsstörungen [118]. Das Anbringen zweier epikutaner Sensoren bilateral temporal ermöglicht das kontinuierliche nichtinvasive Echtzeit - Neuromonitoring während des Eingriffes. Eine weiterer NIRS-Sensor wird für die Messung der somatischen Gewebssättigung über der Flanke angebracht, in der Annahme, dass durch präformierte Kollaterale eine adäquate Sauerstoffversorgung der unteren Körperhälfte gewährleistet ist [24].

3.7.4 Beendigung der extrakorporalen Zirkulation

Nach Beendigung der Korrektur, erfolgt die weitere Perfusion über die PTFE-Kanüle im Truncus. Nach Entlüftung kann zuerst die Descendens Klemme gelöst werden, anschließend wird die Ascendens Klemme gelöst und die Schlingen der supraaortalen Ästen. Falls zusätzlich eine intrakardiale Korrektur stattfindet, kann der zur Myokardperfusion verwendete Kardioplegiedorn an die kardioplege Lösung angeschlossen werden und nach flimmern des Herzens kann die Operation in

kardioplegem Herzstillstand fortgeführt werden. Am Ende des Eingriffes erfolgt die reichliche Reperfusion und die Wiedererwärmung des Patienten auf 36°C. Nach Erreichen der Zieltemperatur erfolgt der Abgang der extrakorporalen Zirkulation, dem Anbringen der protektiven atrialen und ventrikulären Schrittmachelektroden und dem schichtweisen Wundverschluss.

4. Ziel und Fragestellung

Der tiefe hypotherme Kreislaufstillstand steht im Verruf verantwortlich für ein schlechtes Outcome zu sein und ist zeitlich stark limitiert. Er steht im Zusammenhang mit längerer Beatmungsdauer und Krankenhausaufenthalten, erhöhten Laktatspiegeln und gehäuftem Auftreten von neurologischen Komplikationen [113] [3]. Durch große Fortschritte und stetige Weiterentwicklung in den Operationsverfahren, dem besseren Verständnis der Pathophysiologie, dem optimierten perioperativen Management und intensivmedizinischen Therapie, sowie dem Fortschritt der HLM-Technologie, konnten große Erfolge in der Kinderherzchirurgie erreicht werden. Jedoch findet der Kreislaufstillstand in tiefer Hypothermie (DHCA) bei Aortenbogenkorrekturoperationen immer noch in einigen Zentren Anwendung aus Mangel an nachgewiesenen sicheren Alternativen [3]. Zwar werden fortwährend modifizierte und optimierte Perfusionsstrategien für Eingriffe bei Kindern am Aortenbogen publiziert mit teilweise sehr guten Ergebnissen. Jedoch liegt die Sterblichkeitsrate, der noch im Krankenhaus verstorbenen Kinder bei Aortenbogenoperationen laut ECHSA Congenital Database mit 11,17% immer noch höher als nach Herztransplantationen (10,59%) [42]. In Studien zum neurologischen Outcome bei Operationen am hypoplastischem Aortenbogen kam es in 19% bis 47,8% der Patienten zu Auffälligkeiten postoperativ [19] [19] . Diese hohen Zahlen zeigen die Dringlichkeit Eingriffe am Aortenbogen sicherer zu machen. Dazu hat das Kinderherzzentrum Gießen eine Operationstechnik entwickelt, die durch kontinuierliche selektive Zerebral- und Myokardperfusion in moderater Hypothermie den Organismus schonen soll und somit die Mortalität und Morbidität verringern soll.

Ziele dieser Arbeit sind die Evaluation der Morbidität, Mortalität und der postoperativen Myokardfunktion anhand laborchemischer, echokardiographischer- und magnetresonanztomographischer Werte bei o.g. Methode. Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf dem neurologischen Outcome. Besonderes Augenmerk wird hierbei auf die intraoperativ kontinuierlich durchgeführte regionale Gewebssättigungs (NIRS) Messung und der Frage, ob sich anhand dieser intraoperativ gemessenen Werte Aussagen über das Auftreten von postoperativen neurologischen Auffälligkeiten machen lassen, gelegt. Des Weiteren werden intraoperative Zeiten für den kardiopulmonalen Bypass und der selektiven Zerebral- und Myokardperfusion, sowie die postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer, Beatmungszeit sowie Organdysfunktionen ausgewertet. Aber auch die Rate an notwendigen Reinterventionen am Aortenbogen, sowie

Spätkomplikationen wie arterielle Hypertonie oder Aneurysmen bei o.g. Operationsmethode soll Beachtung finden.

5. Material und Methoden

5.1 Patientenauswahl

5.1.1 Einschlusskriterien

Es handelt sich um eine retrospektive, monozentrische, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie an 58 Patienten. Eingeschlossen in die Studie wurden Kinder zwischen 0 und 18 Jahren, die sich im Zeitraum von 2008 bis 2015 einer Aortenbogenrekonstruktionsoperation mit selektiver Zerebral- und Myokardperfusion in der Abteilung Kinderherzchirurgie im Kinderherzzentrum Gießen des Universitätsklinikums Gießen und Marburg unterzogen. Die Patienten litten dabei entweder unter einer Aortenbogenhypoplasie, unterbrochenem Aortenbogen oder aneurysmatischem Aortenbogen nach vorheriger Aortenbogenerweiterungsplastik.

5.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten, die eine andere Operations- und Perfusionsmethode zur Aortenbogenrekonstruktion erhielten, zum Beispiel nur mit selektiver Zerebralperfusion ohne myokardialer Perfusionslinie.

5.2 Datenerhebung

Zuerst wurde anhand der Einschlusskriterien eine Liste aller relevanten Patienten für das Studienvorhaben erstellt. Datenquellen hierfür waren die digitalen Patientenakten der Abteilung Kinderherzchirurgie des Kinderherzzentrums am Universitätsklinikum Gießen. Darin enthalten sind Patientenkurven, Operations- und Anästhesieprotokolle, Untersuchungsbefunde, Entlassungsbriefe und Ambulanzberichte.

5.2.1 Messparameter

Präoperativ wurde das Alter, Größe und Gewicht der Patienten bestimmt. Außerdem wurden Vorerkrankungen eruiert, besonders genetische Prädispositionen und neurologische Leiden, sowie Voroperationen am Herzen. Überdies wurden die kardiale Funktion und Morphologie anhand echokardiographischer- und magnetresonanztomographischer Werte analysiert.

Intraoperativ wurde die Dauer des kardiopulmonalen Bypasses, der Aortenabklemmzeit und der selektiven Zerebral- und Myokardperfusion bestimmt. Das Neuromonitoring erfolgte durch Dokumentation der NIRS-Messungen zu folgenden Zeitpunkten:

1 = Hautschnitt

2= Beginn kardiopulmonaler Bypass

3 = Start der selektiven Zerebral- und Myokardperfusion

4= Ende der selektiven Zerebral- und Myokardperfusion

5= Ende kardiopulmonaler Bypass

6= Hautnaht

Postoperativ wurde die Beatmungszeit und die Aufenthaltsdauer auf Intensiv- und Normalstation bestimmt. Zudem wurden alle Komplikationen, die von der regelrechten Entwicklung des Patienten postoperativ auffallen untersucht, insbesondere neu aufgetretene neurologische Events. Die kardiale Funktion wird, wie präoperativ, durch transthorakale Echokardiographie (TTE) und MRT-Werte dargestellt und zusätzlich der Ischämiemarker Troponin zu Stunde 0, 6, 12, und 36 bestimmt.

In der darauffolgenden Nachbeobachtung wurden notwendige Reinterventionen am Aortenbogen ermittelt und erneut der kardiale Zustand anhand TTE und/oder MRT, sowie die Befragung zum Allgemeinzustand und etwaigen Abweichungen, mit besonderem Augenmerk auf neurologische Auffälligkeiten.

5.2.2 Dokumentation

Die Dokumentation erfolgte via Excel. Jeder Patient erhielt eine Zeile mit den prä- intra- und postoperativ gemessenen Parametern, die oben genannt wurden.

5.3 statistische Auswertung

Die statistischen Berechnungen und graphischen Darstellungen erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS statistics 24.0, sowie mit Unterstützung von Johannes Hermann, Statistikberatung in 35390 Gießen. Parameter, die extrem schief verteilt sind wurden logarithmiert (LN) vor Aufnahme in die statistischen Modelle. Aufgrund der zumeist inhomogenen Patientendaten, ist zuerst eine Überprüfung der Daten auf Ausreißer sowie auf Normalverteilung durchgeführt worden. Bei nicht normalverteilten Daten wurde im Folgenden immer der Median mit dem dazugehörigen 25%- und 75%-Perzentil angegeben. Normalverteilte Daten wurden als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt.

Für alle durchgeführten Analysen lag das Signifikanzniveau bei 5%, d.h. p-Werte ≤ 0,05 wurden als signifikant different betrachtet. Der Vergleich zweier unabhängiger nicht-normalverteilter Stichproben wurde mittels Rangsummentest nach Mann-Whitney (U-Test) durchgeführt. Zusätzlich werden r als standardisiertes Effektstärkemaß sowie deskriptive Statistiken berichtet und die Daten graphisch dargestellt. Nach der Einteilung von Cohen (1992) gelten Zusammenhänge unter r = .10 als unbedeutend, ab r = .30 als mittel und ab r = .50 als groß. Die Werte zweier nominalskalierter Merkmale wurden anhand von Kreuztabellen mittels Chi-Quadrat-Test auf einen Zusammenhang geprüft. Bei einer Stichprobengröße ≤ 5 pro Tabellenfeld wurde der exakte Test nach Fisher angewandt. Als standardisiertes Maß der Effektstärke wird Phi berichtet. Phi liegt zwischen 0 und 1, dabei bedeutet 0 kein Zusammenhang, 0-0.25 einen schwachen Zusammenhang, 0.25-0.66 einen mittleren Zusammenhang, 0.66-1 einen starken Zusammenhang und 1 den perfekten Zusammenhang. Zur Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit nutzen wir das Kaplan-Meier-Modell oder auch Überlebenszeitkurve genannt. Dieses basiert auf der Schätzung bedingter Wahrscheinlichkeiten zu jedem Zeitpunkt eines auftretenden Ereignisses, hier das Versterben des Patienten. Zur graphischen Darstellung der Ergebnisse wurden Kreis- und Balkendiagramme sowie Box-Whisker-Plots/Boxplots gewählt. Die Box repräsentiert den Interquartilsbereich zwischen dem 25-igsten- und dem 75-igsten Perzentil. Der Median (50-igstesPerzentil) wird durch eine Querlinie innerhalb der Box dargestellt. Die Whisker-Caps definieren in dieser Untersuchung das 10-te und 90-igste Perzentil.

6. Ergebnisse

6.1 Basisdaten

6.1.1 Geschlechter- und Altersverteilung

Insgesamt entsprachen 58 Patienten den Einschlusskriterien. Davon waren 38 männlich und 20 weiblich. Dies entsprach einer prozentualen Verteilung von 65,5% zu 34,5% (Abb. 5).

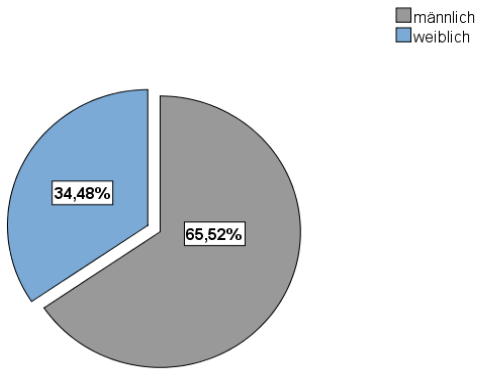

Abbildung 2: Geschlechterverteilung

Das Durchschnittsalter aller Patienten lag zum Operationszeitpunkt bei 75 Tagen, das sind 2,5 Monate. Der jüngste Patient war gerade mal 2 Tage alt, der älteste bereits 5329 Tage (14,6 Jahre).

6.1.2 Größe, Gewicht und Körperoberfläche

Die durchschnittliche Größe lag bei 55cm (32,5cm – 172cm), das durchschnittliche Gewicht bei 4,365kg (2000g – 79,2kg). Die enorm hohe Spannbreite zwischen minimaler und maximaler Größe und Gewicht war durch den großen Altersunterschied von 2 Tagen bis zu 14 Jahren begründet. Die Körperoberfläche der Patienten ließ sich mit folgender Formel aus Größe und Gewicht berechnen: $\sqrt{\frac{Gewicht\ x\ Größe}{3600}}$ und betrug im Mittel 0,2650 m2 (0,14m2–195m2). (Siehe Tabelle 1)

Tabelle 1 Größe, Gewicht und Körperoberfläche der Patienten zum Operationszeitpunkt

	Größe in cm bei OP	Gewicht in g bei OP	Körperoberfläche in m2 bei OP

N	Gültig	58	58	58
	Fehlend	0	0	0
Median		55,2500	4365,00	,2650
Minimum		32,50	2000	,14
Maximum		172,00	79200	195,00

6.2 präoperative Daten

6.2.1 begleitenden Gendefekte

Im Gesamtkollektiv lagen bei 15 der insgesamt 58 eingeschlossenen Patienten eine genetische Prädisposition vor. Bei 9 Patienten (15,52%) zeigten sich unklare Fehlbildungskomplexe mit Beteiligung multipler Organ- und Körperstrukturen. Bei 4 weiteren Patienten (6,90%) konnte eine Trisomie 21 festgestellt werden. Hierbei handelt es sich um eine genetisch bedingte Erkrankung, die durch eine Chromosomenaberration ausgelöst wird. Genauer liegt das Chromosom 21 nicht zweimal, sondern dreimal (Trisomie) im Erbgut vor. Klinisch zeigt sich das Syndrom durch eine typische Gesichts- und Körpermorphologie und ist häufig mit kardialen Fehlbildungen, sowie neurologischen Auffälligkeiten assoziiert. Bei jeweils einem Patienten (1,72%) wurde ein Ullrich-Turner-Syndrom und bei einem weiteren Patienten (1,72%) ein CHARGE-Komplex-Syndrom diagnostiziert. Dem Ullrich-Turner-Syndrom liegt eine Chromosomenaberration zugrunde mit einem fehlenden oder strukturell fehlerhaften X-Chromosom. Das Syndrom manifestiert sich ebenfalls mit typischen morphologischen Auffälligkeiten, sowie kardialen Dysgenesien unterschiedlicher Intensität, jedoch klassischerweise ohne neurologische Defizite. Das CHARGE-Syndrom liegt in 2/3 der Fälle eine oder mehrere Mutationen im Gen*CHD7* zugrunde. CHARGE ist ein Akronym für die typische Klinik des Syndroms, dass vorwiegend durch körperliche Fehlbildungen, mentale Retardierung sowie kardialen Fehlbildungen gekennzeichnet ist [112].

6.2.2 Diagnosen

Alle 58 Patienten wurden am Aortenbogen operiert. Dabei lautete die Diagnose bei 55 Patienten (94,8%) hypoplastischer Aortenbogen. Ein Patient (1,7%) zeigte einen unterbrochenen Aortenbogen vom Typ B. Und zwei Patienten (3,4%) litten unter einer aneurysmatischen Erweiterung des Aortenbogens nach einer früheren Aortenbogenerweiterungsplastik bei hypoplastischem Aortenbogen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2 Verteilung der aortalen Diagnosen

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	hypoplastischer Aortenbogen	55	94,8	94,8	94,8
	unterbrochener Aortenbogen	1	1,7	1,7	96,6
	Aneurysmatische Erweiterung nach Korrektur-OP	2	3,4	3,4	100
	Gesamt	58	100	100	

Nur 10 Patienten (17,2%) hatten keine zusätzliche intrakardiale Dysgenesie. 48 Patienten zeigten weitere angeborene Herzfehler. 14 Patienten (24,1%) litten unter einem hypoplastischen Linksherzkomplex (HLHC), 12 Patienten (20,7%) unter Ventrikelseptumdefekten, 7 Patienten (12,1%) unter einem hypoplastischen Linksherzsyndrom (HLHS), wovon ein Patient bereits transplantiert wurde. 4 Patienten (6,9%) zeigten einen atrioventrikulären Septumdefekt (AVSD). Weitere 3 Patienten (5,2%) zeigten eine Transposition der großen Arterien, wovon ein Patient unter einer cc-TGA litt und 2 unter einer d-TGA. Bei 3 Patienten (5,2%) lag ein Double-outlet-right-ventricle (DORV) vor und bei 2 Patienten (3,4%) zeigte sich ein Double-inlet-left-ventricle (DILV). Zudem zeigte je ein Patient (1,7%) eine Trikuspidalatresie Typ Ic, eine ausgeprägte Aortenklappenstenose und einen Atriumseptumdefekt.

Zur besseren Übersicht sind jeweils die Hauptdiagnosen im oberen Text erfasst, zur detaillierteren Verteilung der Diagnosen siehe Tabelle 3.

In Anlehnung an die Einteilung angeborener Herzfehler in mild, moderat und schwer, aus der PAN-Studie, die zwischen 2006-2008 bundesweit alle angeborenen Herzfehler erfasste und auswertete [64] , ordneten wir unsere Studiengruppe dem jeweiligen Schweregrad zu. Wobei die hier untersuchte Dysgenesie der Aortenisthmusstenose vom hypoplastischen Typen bereits zu den moderaten angeborenen Herzfehlern gehört und der unterbrochene Aortenbogen sogar als schwer klassifiziert wird.

Tabelle 3 Detaillierte Tabelle über kardiale Diagnosen, Prozedur und Schweregradeinteilung von allen Studienteilnehmern

Patienten-Nr.	aortale Diagnose	kardiale Diagnose	Prozedur	Schweregrad
1	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	HLHC	Aortenbogenerweiterungsplastik + biventrikuläre Korrektur	schwer
2	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	VSD + LPOH	Aortenbogenerweiterungsplastik + Ventrikelseptumverschluss	moderat
3	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	d-TGA + VSD	Aortenbogenerweiterunsplstik + arterielle Switchoperation	schwer
4	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	keine	Aortenbogenerweiterungsplastik	moderat
5	hypoplastische ISTA	kompletter AVSD + A. lusoria + aplastische V. jugularis interna links	Aortenbogenerweiterungsplastik + Doppel-Patch-Operation	moderat
6	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	HLHC + MS	Aortenbogenerweiterungsplastik + biventrikuläre Korrektur	schwer
7	hypoplastische ISTA	HLHS	Aortenbogenerweiterungsplastik + Comprehensive-Stage II	schwer
8	aneursymatische Aortenbogenerweiterung	VSD + bicuspide AV	Aortenbogenpatchplastik	moderat
9	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	valvulär & subvalvuläre AV-Stenose + Dysplasie MV + LPOH	Aortenbogenerweiterunsplastik + Ross-Konno-Operation	moderat
10	hypoplastische ISTA	ASD + A. lusoria + LPOH + Truncus bicaorticus	Aortenbogenerweiterungsplastik	moderat
11	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	HLHC	Aortenbogenerweiterungsplastik + biventrikuläre Korrektur	schwer
12	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	keine	Aortenbogenerweiterungsplastik	moderat
13	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	HLHC + LPOH	Aortenbogenerweiterungsplastik + biventrikuläre Korrektur	schwer
14	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	keine	Aortenbogenerweiterungsplastik	moderat
15	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	keine	Aortenbogenerweiterungsplastik	moderat
16	aneursymatische Aortenbogenerweiterung	HLHS	Aortenbogenprothese	schwer
17	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	DORV (Taussig-Bing-Syndrom) + Monoostium-Koronararterie	Aortenbogenerweiterungsplastik + arterielle Switch-OP mit PA-Umleitung	schwer
18	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	VSD	Aortenbogenerweiterungsplastik + VSD-Patch-Verschluss	moderat
19	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	HLHC	Aortenbogenerweiterungsplastik + biventrikuläre Korrektur	schwer
20	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	DILV + d-Malposition der großen Arterien	Aortenbogenerweiterungsplastik	schwer
21	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	VSD	Aortenbogenerweriterungsplastik	moderat
22	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	VSD	Aortenbogenerweiterungsplastik + VSD-Patch-Verschluss	moderat
23	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	keine	Aortenbogenerweiterungsplastik	moderat
24	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	kompletter AVSD	Aortenbogenerweiterungsplastik und PA-Banding	moderat
25	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	HLHC	Aortenbogenweiterungsplastik	schwer
26	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	VSD	Aortenbogenerweiterungsplastik + PA-Banding	moderat
27	hypoplastische ISTA	HLHS	Aortenbogenerweiterungsplastik + Comprehensive-Stage II	schwer
28	hypoplastische ISTA	HLHS	Aortenbogenerweiterungsplastik + Comprehensive-Stage II	schwer
29	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	keine	Aortenbogenerweriterungsplastik	moderat
30	hypoplastische Re- ISTA	keine	Aortenbogenerweriterungsplastik	moderat
31	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	kompletter AVSD	Aortenbogenerweiterungsplastik + Doppel-Patch-Operation	moderat
32	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	HLHC	Aortenbogenerweiterungsplastik + Comprehensive-Stage II	schwer
33	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	HLHC	Aortenbogenerweiterungsplastik + Comprehensive-Stage II	schwer
34	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	HLHC	Aortenbogenerweiterungsplastik + biventrikuläre Korrektur	schwer
35	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	keine	Aortenbogenerweiterungsplastik	moderat
36	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	VSD	Aortenbogenerweiterungsplastik + VSD Direktverschluss	moderat
37	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	HLHC	Aortenbogenerweiterungsplastik + biventrikuläre Korrektur	schwer
38	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	HLHC	Aortenbogenerweiterungsplastik + Comprehensive-Stage II	schwer
39	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	HLHS	Aortenbogenerweiterungsplastik + Comprehensive-Stage II	schwer
40	hypoplastische ISTA	HLHC	Aortenbogenerweiterungsplastik + bilaterales PA-Banding	schwer
41	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	kompletter AVSD	Aortenbogenerweiterungsplastik + bilaterales PA-Banding	moderat
42	hypoplastische ISTA	VSD	Aortebogenerweiterungsplastik + VSD-Patch-Verschluss	moderat
43	hypoplastische ISTA	VSD	Aortenbogenerweiterungsplastik + bilaterales PA-Banding	moderat
44	hypoplastische ISTA	d-TGA + VSD + CX aus RCA	Aortenbogenerweiterungsplastik + arterielle Switch-OP	schwer
45	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	HLHS	Aortenbogenerweiterungsplastik + Comprehensive-Stage II	schwer
46	hypoplastische ISTA	Situs inversus totalis + cc-TGA	Aortenbogenerweiterungsplastik + TCPC	schwer
47	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	VSD	Aortenbogenerweiterungsplastik + bilaterales PA-Banding	moderat
48	hypoplastische ISTA	Trikuspidalatresie Typ Ic + VSD + hypoplastischer rechter Ventrikel	Aortenbogenerweiterungsplastik + Comprehensive-Stage II	schwer
49	IAA Typ B	DORV + d-TGA	Aortenbogenerweiterungsplastik + modifizierte comprehensive-Stage II	schwer
50	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	HLHC	Aortenbogenerweiterungsplastik + biventrikuläre Korrektur	schwer
51	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	HLHS	Aortenbogenerweiterungsplastik + Comprehensive-Stage II	schwer
52	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	DORV + d-TGA	Aortenbogenerweiterungsplastik + arterielle Switch-OP mit PA-Umleitung	schwer
53	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	VSD	Aortebogenerweiterungsplastik + VSD-Patch-Verschluss	moderat
54	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	VSD + Cor triatriatum	Aortebogenerweiterungsplastik + VSD-Patch-Verschluss + linksartriale Membranresektion	moderat
55	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	keine	Aortenbogenerweiterungsplastik	moderat
56	hypoplastische ISTA	DILV + l-TGA	Aortenbogenerweiterungsplastik + Debanding	schwer
57	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	HLHC	Aortenbogenerweiterungsplastik + biventrikuläre Korrektur	schwer
58	zirkumskripte mit hypoplastischer ISTA	keine	Aortenbogenerweiterungsplastik	moderat

6.2.3 Voroperationen

Von allen 58 untersuchten Patienten hatten 8 Patienten (13,8%) in der Vorgeschichte bereits einen Eingriff an der Aorta. Bei Einem erfolgte dieser rein interventionell mittels Ballonangioplastie im Herzkatheterlabor. Bei 3 weiteren Patienten war nach der interventionellen Ballonangioplastie ein operativer Eingriff notwendig. Diese drei Patientin und zwei weitere unterzogen sich einer Aortenisthmusresektion mit End-zu-End-Anastomose, ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine. Bei 2 Patienten (3,4%) erfolgte bereits eine Aortenbogenerweiterungsplastik mittels Patch unter dem Einsatz der HLM mit kardioplegem Herzstillstand und selektiver Zerebralperfusion.

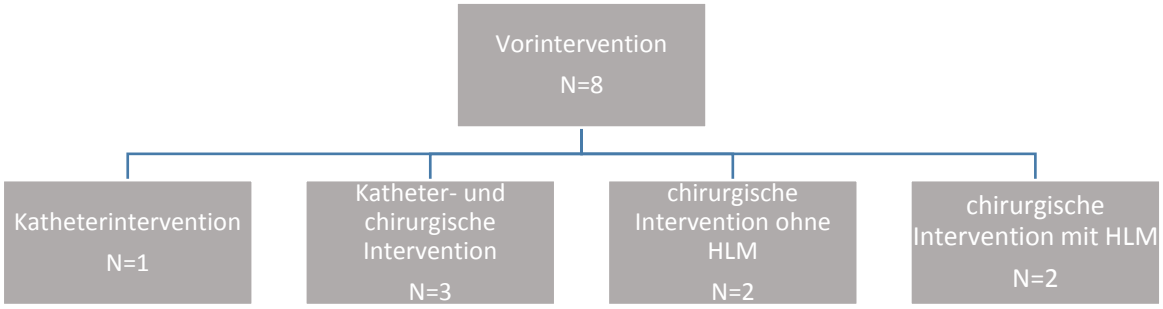

Abbildung 3 Verteilung der am Aortenbogen voroperierten Patienten nach Eingriffsmethode

Abkürzungen: N, Anzahl; HLM, Herz-Lungen-Maschine

Quelle: Eigene Darstellung.

6.3 intraoperative Daten

6.3.1 Prozeduren

Von den hier untersuchten Patienten benötigten 35 Patienten (60,3%) zusätzlich zu der Aortenbogenkorrektur eine Erweiterung des Eingriffs zur Behandlung intrakardialer Dysgenesien. 12 Patienten (20,7 %) erhielten eine univentrikuläre Korrektur des Herzens der Gießener-Hybrid-Strategie. Hierbei erhalten die Kinder mit hypoplastischem linkem Herz in den ersten Lebenswochen ein operatives bilaterales pulmonales Banding zur

Drosselung des Blutflusses und einen interventionell gesetzten Stent in den Dutcus arteriosus (Gießen hybrid stage I). Der zweite Schritt (Gießen comprehensive stage II) besteht aus der aortalen Rekonstruktion und anschließenden Verbindung zur Lungenschlagader und ist die Vorbereitung auf den finalen Ein-Kammer-Kreislauf durch die Fontan-Operation. Eine biventrikuläre Korrektur konnte insgesamt bei 12 Patienten (20,7%) durchgeführt werden, darunter 9 Patienten (15,5 %) nach der Hybrid stage I Operation, bei ausreichendem Wachstum des linken Herzens. 7 Patienten (12,1%) erhielten zusätzlich einen Ventrikelseptumverschluss, 4 Patienten (6,9%) eine arterielle Switch-Operation und 2 Patienten (3,4%) einen atrioventrikulären Septumverschluss in der Doppelpatch- Technik. Ein Patient (1,7%) benötigte eine Korrektur-Operation nach Ross-Konno. Dabei erfolgt neben der aortalen und linksventrikulärem Erweiterungsplastik, der Aortenklappenersatz mittels der körpereigenen Pulmonalklappe. Die Pulmonalklappe wird durch ein Pulmonalishomograft ersetzt.

Zur Durchführung der oben genannten Prozeduren waren bei 26 Patienten (44,8%) ein kardiopleger Herzstillstand im Anschluss an die Aortenbogenrekonstruktion am schlagenden Herzen, nötig.

6.3.2 Operations- und Perfusionszeiten

Aufgrund der Komplexität der durchgeführten Eingriffe, zeigten die Operationszeiten große Divergenzen. Zur besseren Übersicht werden die intraoperativen Zeiten unterteilt in Eingriffe ausschließlich am Aortenbogen und Aortenbogenkorrekturen plus weiteren korrigierenden Eingriff. Zur genaueren zeitlichen Beurteilung und Differenzierung wurde neben der Gesamtoperationsdauer noch die Zeit des kardiopulmonalen Bypasses angegeben, das heißt den gesamten Zeitraum der Perfusion an der Herz-Lungen-Maschine. Außerdem die Aortenabklemmzeit, sowie die Zeit der selektiven Zerebral- und Myokardperfusion während der Aortenbogenrekonstruktion.

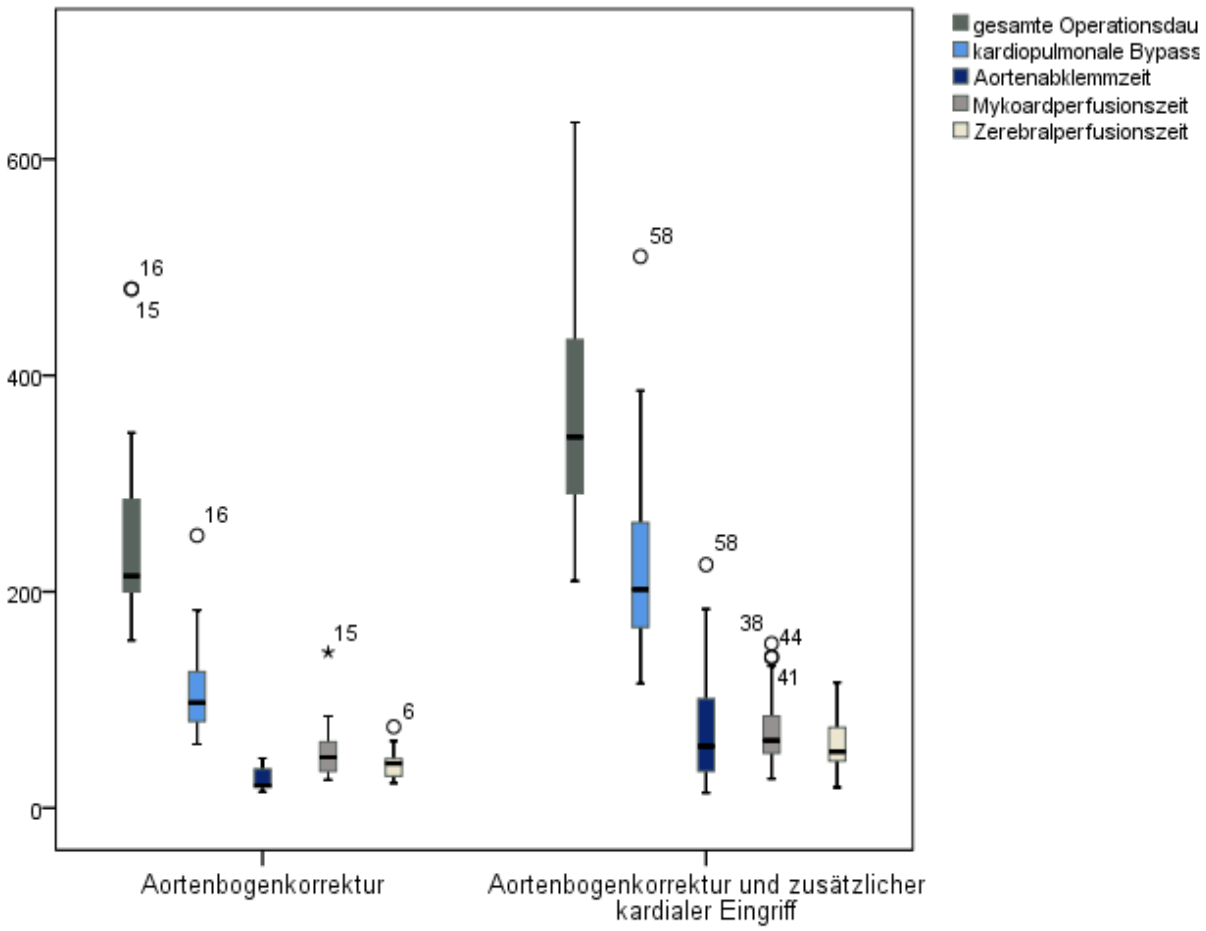

Abbildung 4 Boxplot der Operations- und Perfusionszeiten

x-Achse links: alleinige Aortenbogenkorrekturen, x-Achse rechs: Aortenbogenkorrekturen mit zusätzlichem kardialem Eingriff, y-Achse: Minuten

Die mittlere Operationsdauer für Patienten, die sich ausschließlich einer Aortenbogenkorrektur unterzogen, betrug 250.86 (+/- 89,25) Minuten. In der Gruppe, die zusätzlich noch eine weitere kardiale Korrektur benötigten lag die mittlere Operationsdauer erwartungsgemäß mit 367,89 (+/- 103,87) Minuten signifikant höher (p=0,000).

Genauso verhielt es sich bei den Zeiten für den kardiopulmonalen Bypass und der Aortenabklemmzeit. Die Zeiten für den kardiopulmonalen Bypass lagen bei den alleinigen Aortenbogenkorrekturen (Gruppe I) bei 111,36 (+/- 44,73) Minuten, bei notwendiger weiterer kardialer Korrektur (Gruppe II) bei 228,77 (+/- 85) Minuten (p=0,000; r =.71) und die Aortenabklemmzeit bei 27,40 (+/-13,1) Minuten in Gruppe I und 76,60 (+/- 57,03) Minuten in Gruppe II (p=0,028; r =.40). Die Perfusionszeiten für die selektive Myokard- als auch Zerebralperfusion, während der Aortenbogenkorrektur,

lagen in der alleinigen Aortenbogen-Operationsgruppe (Gruppe I) signifikant niedriger als in der Gruppe II mit zusätzlicher intrakardialer Korrektur. Die Myokardperfusion lag im Mittel bei 51,81 (+/-26,46) Minuten in Gruppe I zu 73,38 (+/-33,34) Minuten in Gruppe II und für die Zerebralperfusion bei 40,10 (+/- 12,81) Minuten in Gruppe I zu 57,37 (+/- 21,42) Minuten in Gruppe II. Die Effektstärken zeigten mit r= .38 für das Myokard- und r= .44 für die Zerebralperfusion nach der Einteilung für Cohen einen mittleren Effekt.

Tabelle 4 Mittelwerte und Standardabweichung der verschiedenen intraoperativ gemessenen Zeiten in Minuten der Patienten mit alleingier Aortenbogenkorrektur und der Patienten mit Aortenbogenkorrektur und zusätzlichem kardialen Eingriff

	Gesamt-dauer (min)	Kardio-pulmonale Bypasszeit (min)	Aorten-abklemmzeit (min)	Myokard-perfusion (min)	Zerebral-perfusion (min)
Alle (n=58)	322,72 (+/-133,315)	183,50 (+/- 91,174)	68,40 (+/-55,344)	64,83 (+/-32,335)	51,09 (+/-20,420)
alleinige Aortenbogenkorrektur (n= 23) Gruppe I	250,86 (+/- 89,252)	111,36 (+/- 44,727)	27,40 (+/-13,088)	51,81 (+/-26,462)	40,10 (+/-12,810)
Aortenbogenkorrektur plus kardialem Eingriff (n=35) Gruppe II	367,89 (+/-103,865)	228,77 (+/-84,992)	76,60 (+/- 57,029)	73,38 (+/-33,344)	57,37 (+/-21,422)

6.4 postoperative Daten

6.4.1 Aufenthalt auf Intensivstation

Postoperativ lag die mittlere Aufenthaltszeit auf Intensivstation bei 15 (2-177) Tagen. Im Vergleich, nur Aortenbogenkorrektur gegen Artenbogenkorrektur plus kardialen Eingriff zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Aufenthaltsdauer auf Intensivstation ($p = 0.047$), jedoch mit einem eher schwachen Effekt (r .26).

6.4.2 Gesamtaufenthaltsdauer

Die mittlere Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus für alle 58 Patienten betrug 21 (3-177) Tage.

6.4.3 Beatmungsdauer

Die mittlere invasive Beatmungszeit betrug für alle eingeschlossenen Patienten 6 (0-36) Tage.

6.4.4 Frühkomplikationen

Als Frühkomplikationen galten die Installation eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) i.R. eines low-cardiac-output, Reanimation, Dialyse, Sepsis, Leberversagen oder Chylothorax.

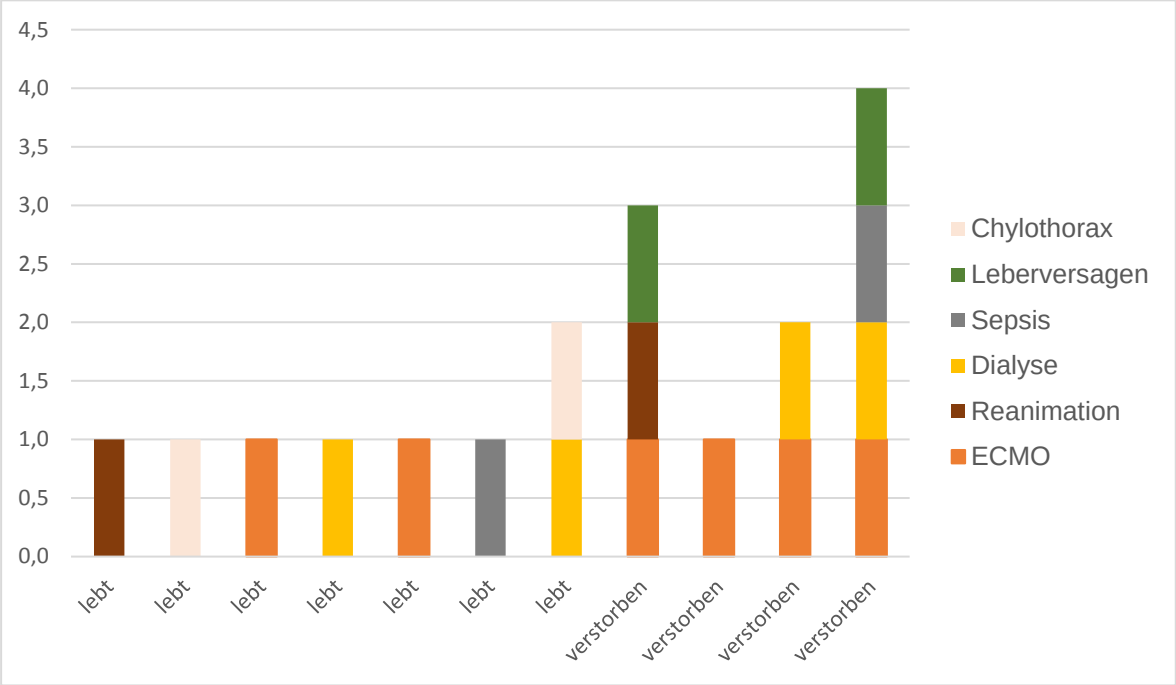

Abbildung 5 gestaffelte Verteilung der einzelnen Komplikationen

Abkürzungen: ECMO, extrakorporale Membranoxygenierung

Insgesamt traten bei 11 Patienten (19%) in der frühen postoperativen Phase Komplikationen auf (siehe Abbildung 5). 4 der 11 Patienten verstarben in Folge der aufgetretenen Komplikationen, näheres dazu unter Kapitel 6.6 Mortalität. Bei den überlebenden 7 Patienten (12%) erlitten 2 Patienten eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz, 2 Patienten benötigten eine transiente ECMO-Unterstützung mit erfolgreicher Entwöhnung bei vorübergehendem low-cardiac-output. 2 Patienten entwickelten einen Chylothorax, wovon einer ebenfalls oben bereits erwähnt dialysepflichtig wurde. Der Patient mit Sepsis konnte erfolgreich antibiotische therapiert werden. Ein Patient wurde erfolgreich defibrilliert.

Schaut man sich die Subgruppe der Patienten an, die entweder eine uni- oder biventrikuläre Korrektur erhielten, zeigten in der Gruppe der univentrikulär korrigierten Patienten drei Patienten Komplikationen. Ein Patient erlitt einen Chylothorax und zwei Patienten benötigten die Installation der ECMO und verstarben im weiteren Verlauf. In

der Gruppe der biventrikulär korrigierten Patienten traten zwei Komplikationen auf. Eine oben beschriebene therapierte Sepsis und ein nötiger ECMO-Anschluss mit versterben des Patienten im weiteren Verlauf. Ein Zusammenhang zwischen uni- oder biventrikulärer Korrektur und damit zusammenhängender Komplikationsrate konnte nicht aufgezeigt werden.

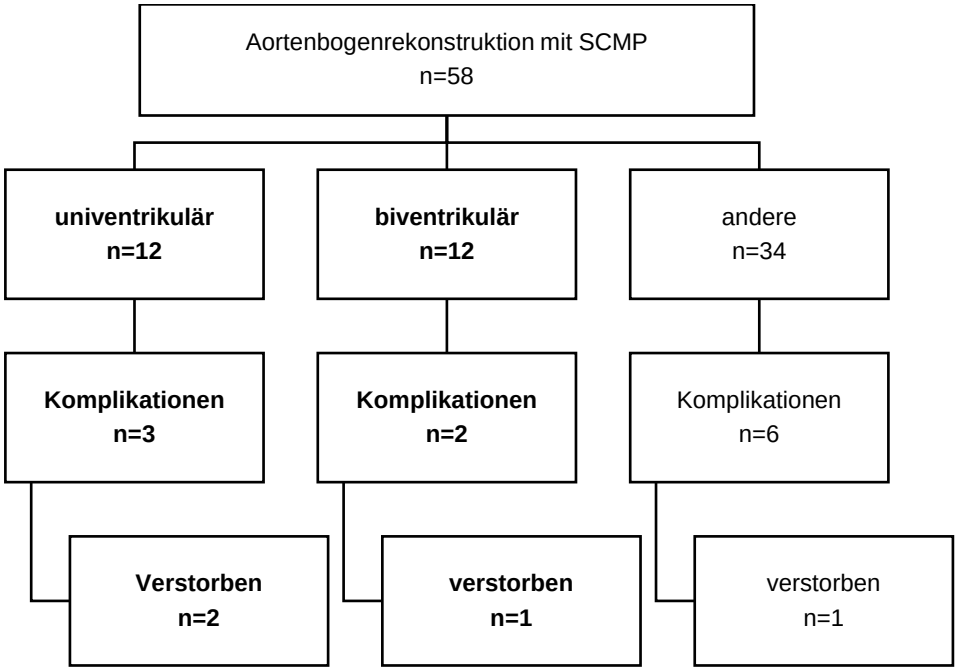

Abbildung 6 Unterteilung aller operierten Patienten nach univentrikulärer oder biventrikulärer Korrektur und der jeweiligen Komplikations- und Mortalitätsrate.

Abkürzungen: SCMP, selektive Zerebral- und Myokardperfusion

Wenn man die Gruppe der Patienten, die allein am Aortenbogen operiert wurde mit den Patienten vergleicht, die zusätzlich eine weitere kardiale Korrekturoperation erhielten, traten in der ersteren Gruppe signifikant weniger Komplikationen auf (p= 0,037), dieser Effekt ist als mittelstark einzuschätzen (phi = 0,302).

Tabelle 5 Kreuztabelle über frühe postoperativ aufgetretene Komplikationen

			keine Komplikationen	Komplikationen	Gesamt
Art der Operation	nur Aortenbogenkorrektur	Anzahl	22	1	23
			95,70%	4,30%	100,00%
	Aortenbogenkorrektur plus weitere kardiale Korrektur	Anzahl	25	10	35
			71,40%	28,60%	100,00%
Gesamt		Anzahl	47	11	58
			81,00%	19,00%	100,00%

Weitere potenzielle Einflussfaktoren auf die Komplikationsrate wurden untersucht. Bei dieser Studie zeigen sich signifikante Zusammenhänge zwischen dem Auftreten der oben genannten Komplikationen und der gesamten Operationsdauer (p = 0,004) und der kardiopulmonalen Bypasszeit. (p= 0,004) mit mittlerer Effektstärke (r = .38/ r=.38). Ein Zusammenhang zwischen der Aortenabklemmzeit oder der selektiven Myokard- und Zerebralperfusionszeit mit dem gehäuften Auftreten von unerwünschten Komplikationen in der frühen postoperativen Phase ließen sich dahingegen nicht aufzeigen.

Patienten, die einen kardioplegen Herzstillstand zur weiteren intrakardialen Korrektur benötigten zeigten in dieser Studie eine signifikant erhöhte Komplikationsrate (p = 0,0496) mit mittlerem Zusammenhang (phi = 0,271).

Ebenso verhält es sich mit dem Sterberisiko im Zusammenhang mit aufgetretenen Komplikationen. Die Mortalität zeigt sich signifikant abhängig von der Komplikationsrate (p= 0,001; phi= 0.563)

Bei der Betrachtung des Laktat-Levels lag dieser im Median bei 6.01 mmol/l für die 6 oben genannten Patienten mit low cardiac output und ECMO Anlage. Weitere 30 Patienten hatten kurzzeitig erhöhte Laktatwerte, im Median 4,83 mmol/l und 22 Patienten hatten stets normwertige Laktat Level. Generell lagen die Laktatlevel bei Patienten mit Frühkomplikationen häufiger über der Norm als bei Patienten ohne Komplikationen, jedoch ohne signifikanten Unterschied.

6.5 Nachbeobachtung

Die mittlere Nachbeobachtungszeit beträgt 1,63 Jahre mit einer Standardabweichung von 1,46 Jahren. Dies liegt an der starken Diskrepanz der Nachbeobachtungszeiträume von gerade mal 3 Tagen bis zu 4,95 Jahren.

6.6 Mortalität

Insgesamt starben 4 Patientin (6,9%) noch innerhalb der ersten 36 Tage postoperativ. In der weiteren Nachbeobachtungszeit ist kein weiterer Todesfall bekannt.

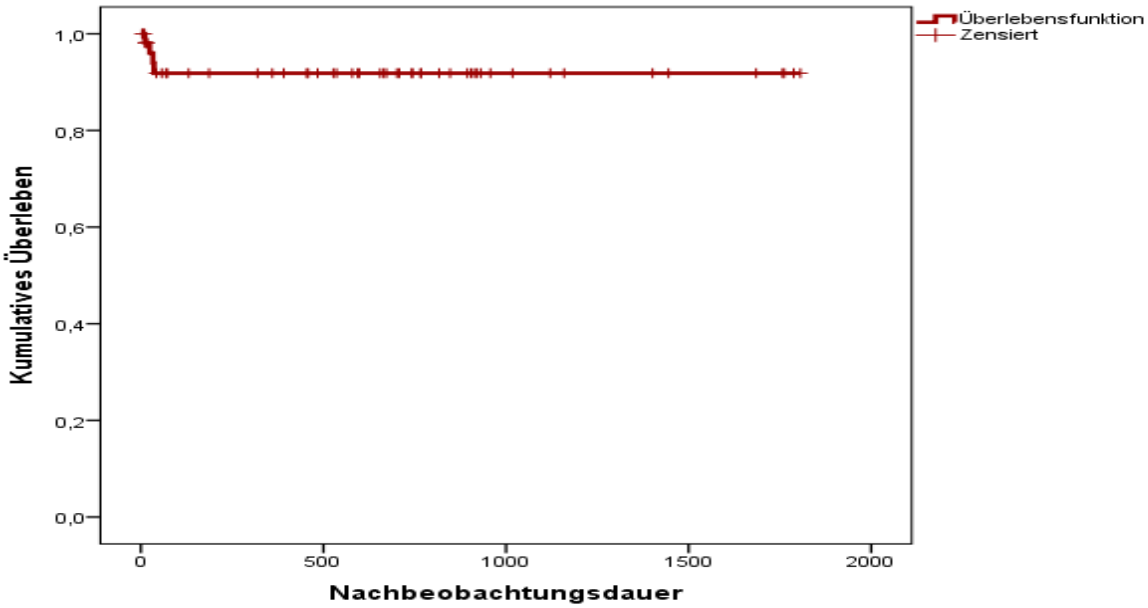

Abbildung 7: Überlebenszeitkurve nach Kaplan Meier Verfahren in Tagen.

x-Achse: Nachbeobachtungsdauer in Tagen, y-Achse: kumulatives Überleben

Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Aortenbogenoperationen unter selektiver Myokard- und Zerebralperfusion lag bei 93,1% nach einem Jahr, sowie nach 5 Jahren. Betrachtet man die Operationen getrennt nach alleiniger Aortenbogenkorrektur und Aortenbogenkorrektur plus weiteren kardialen Eingriff lag die Überlebenswahrscheinlichkeit für erstere Gruppe bei 95,7% und für die Zweite bei 91,4%.

Verstorbener Patient 1 litt zusätzlich zum hypoplastischen Aortenbogen unter einem Double-outlet-right-ventricle mit subpulmonalem VSD (Taussig Bing Anomalie). Nach der Aortenbogenkorrektur unter selektiver Myokard- und Zerebralperfusion fand die weitere Korrektur unter Kardioplegie statt. Bereits intraoperativ präsentierte der Patient Rhythmusstörungen, weshalb man sich zum ECMO-Anschluss entschied. Im weiteren Verlauf gestaltete sich die ECMO-Entwöhnung bei stark obstruierendem rechtsventrikulären Ausflusstrakt erschwert. Zudem kam ein Multiorganversagen mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und Leberversagen. Nach dem 4. und letzten

ECMO-Abgangsversuch kam es rasch zum kardialen Versagen und Versterben des Patienten.

Patient 2 mit hypoplastischem Linksherzkomplex unterzog sich bereits im Vorfeld der Gießen hybrid stage I mit Ductus arteriosus Stent und bilateralem Pulmonalarterien Banding. Hier fand nach der Aortenbogenkorrektur unter selektiver Myokard- und Zerebralperfusion die Gießen comprehensive Stage II bei zusätzlicher Mitralklappenstenose-Rekonstruktion nach kardioplegem Herzstillstand statt. Am Ende der Aufwärmphase zeigte sich bereits ein Oxygenierungsproblem, sowie eine stark eingeschränkte Ventrikelfunktion, weshalb hier auch der Entschluss zur ECMO-Installation getroffen wurde. Kurze Zeit postoperativ war eine erneute chirurgische Hämatomausräumung notwendig. Im weiteren Verlauf gelang schließlich der ECMO Abgangsversuch, jedoch kam es zum Einem zu starken Leberfunktionsstörungen und zum anderen zur einer massiven Trikuspidalinsuffizienz, die in einer erneuten Operation rekonstruiert werden musste. Kurze Zeit nach der OP kam es zum sekundären Herzversagen und elektromechanischer Entkopplung. Der Reanimationsversuch wurde bei bestehender metabolischer Azidose und lichtstarren Pupillen nach 30min. abgebrochen.

Patient 3 litt unter einem hypoplastischen Linksherzsyndrom und hat sich im Voraus ebenfalls schon der Gießen hybrid stage I unterzogen. Nun erfolgt im Anschluss an die Aortenbogenrekonstruktion, der Gießen comprehensive stage II ohne kardioplegem Herzstillstand. Am Ende der Operation zeigte sich eine stark eingeschränkte Ventrikelfunktion bei therapierefraktären Herzrhythmusstörrungen, somit erfolgte auch hier der Anschluss an die ECMO. Bei wiederholten Reduktionsversuchen des ECMO-Flusses kam es zu promptem myokardialem Versagen. Echokardiographisch zeigte sich eine fast komplett fehlende Kontraktilität des linken Ventrikels, woran der Patient verstarb.

Der 4. und letzte Patient präsentierte einen hypoplastischen Linksherzkomplex mit borderline linkem Ventrikel und unterzog sich der Gießen hybrid stage I mit direkter Aortenbogenerweiterungsplasik unter selektiver Myokard- und Zerebralperfusion. Bei postoperativ rechtsventrikulärer Dekompensation PA-De-Banding und leichteres PA-Re-Banding ohne gewünschten Erfolg und der Notwendigkeit des ECMO-Anschlusses. Schlussendlich verstirbt der Patientin nach mehrmaligen frustranen ECMO Abgangsversuchen.

In Betrachtung der Korrekturmodalität verstarben zwei Patienten (3,4%) nach einer univentrikulären Korrektur, ein Patient (1,7%) nach der biventrikulären Korrektur und ein Patient (1,7%) im Rahmen des Gießen-Hybrid Stage I mit gleichzeitiger Aortenbogenerweiterungsplastik.

Widmet man sich der Fragestellung, ob die Operations- und Perfusionszeiten und der kardioplege Herzstillstand Einfluss auf die Mortalität haben, zeigt sich bei der Gesamtdauer der Operation, sowie der kardiopulmonalen Bypasszeit ein signifikant häufigeres Auftreten von Todesfällen (p= 0,061 / r = .25 und p= 0,11/ r = .21). Die Aortenabklemmzeit, sowie die Myokard- und Zerebralperfusionszeiten zur Korrektur des Aortenbogens hingegen wiesen keinen Zusammenhang mit der Mortalität der Studiengruppe.

Der kardioplege Herzstillstand stand in keinem Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalität (p= 1,0)

6.7 kardiale Funktion

Ein wichtiger Aspekt nach herzchirurgischen Eingriffen ist die postoperative kardiale Funktion. Der Versuch den Erfolg der Myokardprotektion durch selektive Koronarperfusion anhand der echokardiographisch und - magnetresonanztomographisch gemessenen linksventrikulären Ejektionsfraktion, als Maß der Kontraktilität des Herzens, zu benutzen, zeigte in unserer Studie keinen signifikanten Unterschied von prä- zu postoperativ gemessenen Werten (p = 0,116). Die Ejektionsfraktion ist der Prozentsatz des Blutvolumens, den der Ventrikel pro Herzaktion auswirft zu dem Gesamtvolumen des Ventrikels und sollte >50% betragen [86], was in unserer Studiengruppe sowohl präoperativ (63,17 +/- 1,64%) und postoperativ (66,6 +/- 1,73%) der Fall war (Tabelle 6).

Tabelle 6 prä- und postoperativ gemessenen linksventrikulären Ejektionsfraktionen mittel Magnetresonanztomographie

				Konfidenzintervall 95%	
Messzeitpunkt	Mittelwert	Standardfehler	Freiheitsgrade	Untergrenze	Obergrenze
LV-EF präoperativ	63,175	1,642	52,986	59,881	66,468
LV-EF postoperativ	66,603	1,726	52,939	63,141	70,066

Abkürzungen: LV-EF präoperativ, linksventrikuläre Ejektionsfraktion präoperativ; LV-EF postoperativ, linksventrikuläre Ejektionsfraktion postoperativ

Bei der Volumenberechnung für die Ejektionsfraktion werden drei eindimensionale Werte multipliziert. Hierbei entsteht der Nachteil, dass mögliche Fehler maßgeblich vergrößert werden, da zwei Volumina zueinander in Verhältnis gesetzt werden. Deshalb gibt es einen weiteren Parameter zur Beurteilung der kardialen Funktionalität, die fraktionelle Verkürzung (engl. Fractional shortening, FS). Sie ist ein Parameter zur Bewertung der systolischen Funktion und drückt sich durch das Verhältnis zweier Längen aus und nicht zweier Volumina und wird nach folgender Formel berechnet: FS = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD) – linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser (LVESD) / LVEDD. Im Normalfall sollte der Wert zwischen 27-45% betragen [86]. Die fraktionelle Verkürzung lag in unserem Studienkollektiv postoperativ im Mittel bei 36,55% +/-4,6%, als Zeichen einer guten linksventrikulären Funktion.

Der Troponin I Wert (TnI), ein kardialer Ischämiemarker wurde postoperativ zu 4 verschiedenen Zeitpunkten gemessen: 1 Stunde, 6 Stunden, 12 Stunden und 36 Stunden nach der Operation. Die Mittelwerte lagen 1h postoperativ bei 26,7 +/- 23,2ng/ml, 6h postoperativ bei 29,7 +/- 29,7 ng/ml, 12h postoperativ 19 +/- 23,6 ng/ml und 36h postoperativ bei 8,6 +/- 9,2 ng/ml. Wenn man nun den Verlauf der Parameter in der Gruppe Patienten, die ausschließlich eine Aortenbogenkorrektur erhielten vergleicht mit der Gruppe, die zusätzliche Korrekturen benötigten, zeigt sich in der ersten Gruppe ein signifikant geringerer Anstieg des Troponin I Wertes zu allen gemessenen Zeitpunkten und wies mit r = .57 1h postoperativ, r = .50 6h postoperativ r = .55 12h postoperativ und r = .60 36h postoperativ einen starken Effekt auf (Tabelle 8).

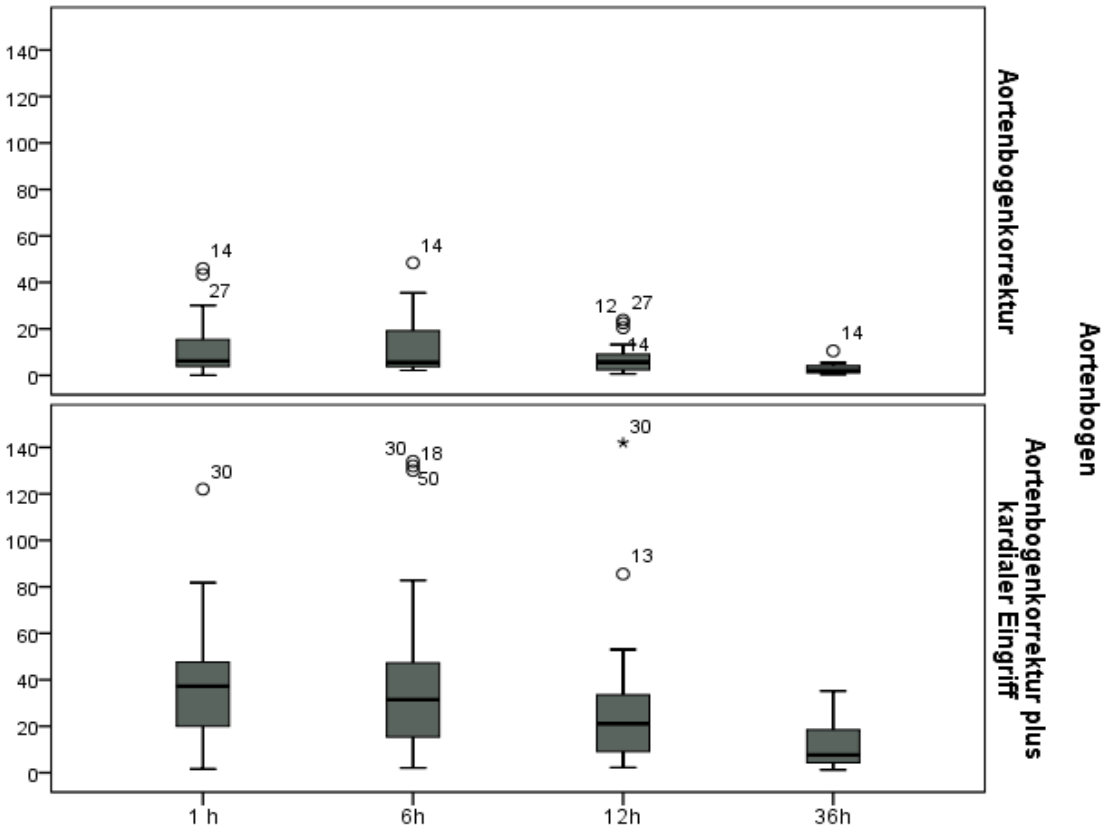

Abbildung 8: Boxplots zu den gemessenen TnI Werten 1h ,6h, 12h und 36h postoperativ nach Aortenbogen Eingriff

Ebenfalls signifikant niedrigere TnI Werte zu allen Zeitpunkten zeigten sich bei Patienten ohne kardioplegen Herzstillstand (Abbildung 9).

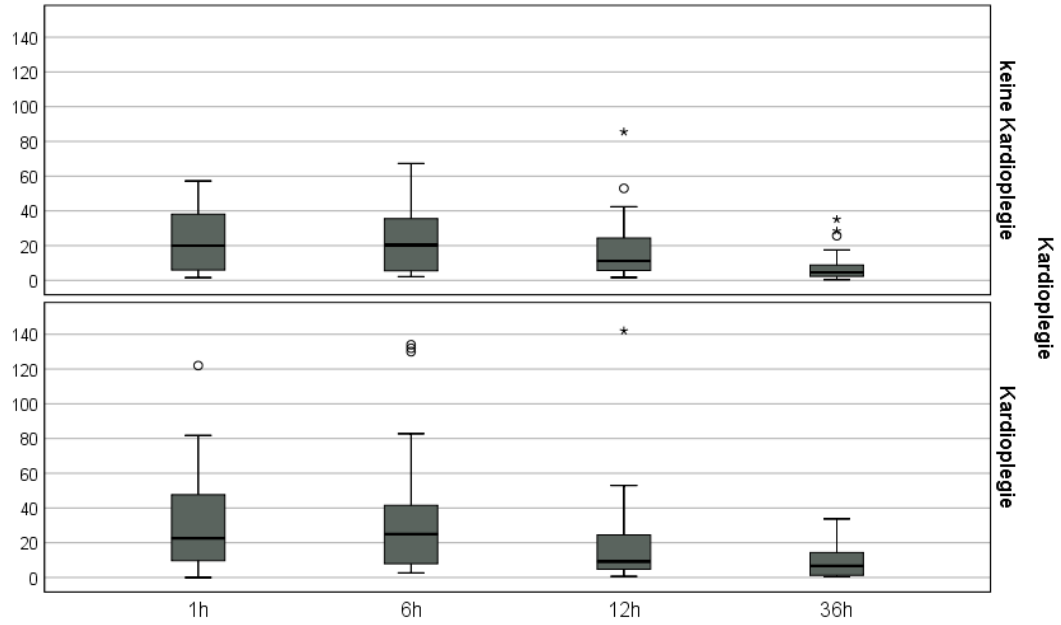

Abbildung 9: Boxplot zu den gemessenen TnI Werten 1h ,6h, 12h und 36h postoperativ mit und ohne Kardioplegie

Des Weiteren zeigte sich rein deskriptiv, dass höhere TnI Werte mit einer geringeren Mortalität zusammenhingen, dieser Zusammenhang war jedoch nicht signifikant.

6.8 neurologisches Outcome

Insgesamt zeigten sich bei 4 Patienten (6,9%) transiente neurologische Auffälligkeiten, im Sinne von fokalen Krampfanfällen. In der anschließend durchgeführten Bildgebung mittels Computertomogramm und MRT konnten zwei Infarkte lokalisiert werden und ein subdurales Hämatom. Bei Patient 4 konnten weder in der Bildgebung noch im Elektroenzephalogramm (EEG) Abweichungen detektiert werden und es fehlen Daten zur Nachbeobachtung. Die drei zuvor genannten Patienten zeigten in ihren regulären Nachkontrollen keine neurologischen Auffälligkeiten mehr.

Das intraoperative Neuromonitoring mittels Nahinfrarotspektroskopie wurde im Vorfeld bereits erwähnt. Die epikutanen Sensoren waren über der linken- und rechte frontotemporalen Hemisphäre, sowie über der Flanke zur renalen Messung angebracht. Es wurden die Messdaten zu Beginn der Operation, zu Beginn des kardiopulmonalen

Bypasses, zum Start der selektiven Myokard- und Zerebralperfusion, sowie zum Ende der Perfusion und zum Ende des kardiopulmonalen Bypasses genommen, sowie zum Ende der Operation.

Beim Vergleich der rechts und links gemessenen zerebralen NIRS-Werte zeigten sich unerwartet signifikante Unterschiede zu den gemessenen Zeitpunkten. Zu Beginn der Operation unterschieden sich die Mittelwerte der zerebralen Messung an beiden Hemisphären nicht. Mit Beginn der extrakorporalen Zirkulation zeigten die links gemessenen Sättigungswerte signifikant höhere Werte an als rechts- Dies kehrt sich genau zu Beginn der selektiven Zerebralperfusion um. Nun ließen sich rechts signifikant höhere Sättigungswerte ableiten als links. Am Ende der selektiven Zerebralperfusion waren dann wiederum links signifikant höhere Werte messbar. Dies zeigte sich stabil bis zum Ende der Operation (Abbildung 10).

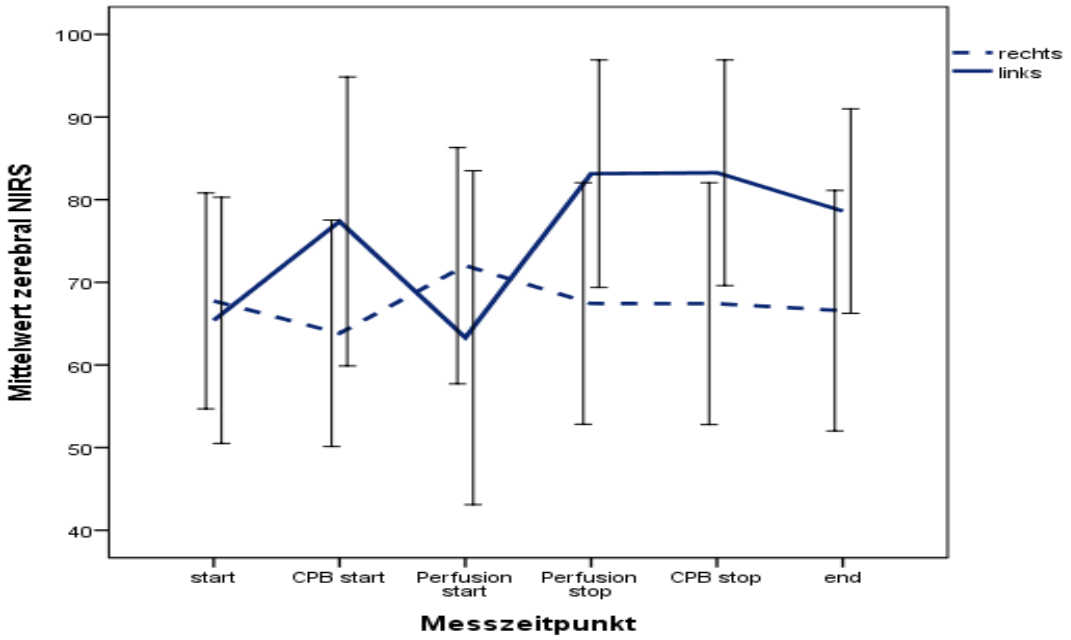

Abbildung 10 Verlauf der intraoperativ gemessenen zerebralen NIRS-Werte im Mittel der rechten und linken Hemisphäre zu verschiedenen Messzeitpunkten

Abkürzungen: start, Hautschnitt; CPB start, Beginn des kardiopulmonalen Bypasses; Perfusion start, selektive Zerebralperfusion; Perfusion stop, selektive Zerebralperfusion stopp, CPB stopp, Ende kardiopulmonale Bypass, end, Naht.

Tabelle 7 Mittelwerte mit Standardfehler der mittels NIRS gemessenen Werte der rechten und linken Hemisphäre zu den verschiedenen Messzeitpunkten

Zeitpunkt	Mittelwert rechts	Standardfehler rechts	Mittelwert links	Standardfehler links	p-Wert
Start	67,043	2,862	65,716	2,923	0,742
CPB start	63,828	2,710	77,135	2,768	0,001
Perfusion start	71,729	3,073	63,046	3,151	0,048
Perfusion stopp	67,227	1,879	83,260	1,910	0,000
CPB stop	67,210	1,879	83,262	1,910	0,000
End	66,569	2,790	78,007	2,883	0,004

Abkürzungen: start, Hautschnitt; CPB start, Beginn des kardiopulmonalen Bypasses; Perfusion start, selektive Zerebralperfusion; Perfusion stop, selektive Zerebralperfusion stopp, CPB stopp, Ende kardiopulmonale Bypass, end, Naht.

Generell lagen die zerebralen NIRS-Werte im gesamten Operationsverlauf rechts im Mittel bei 67,267% +/- 2,079% und links 75,071% +/- 2,112% (p= 0,008).

Wenn man die mittleren zerebralen NIRS-Werte von Patienten, die nur am Aortenbogen operiert wurden (Gruppe I) mit denen, die zusätzlich eine intrakardiale Operation benötigten (Gruppe II) verglich, ließen sich rechts in Gruppe I (74,690 +/- 2,974) signifikant (p= 0,001) höhere NIRS-Werte messen als in Gruppe II (62,335 +/- 2,480). Die Messungen der linken Hemisphäre dagegen zeigten in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied (Gruppe I: 78,092 +/- 3,076; Gruppe II: 73,172 +/- 2,495; p= 0,192)

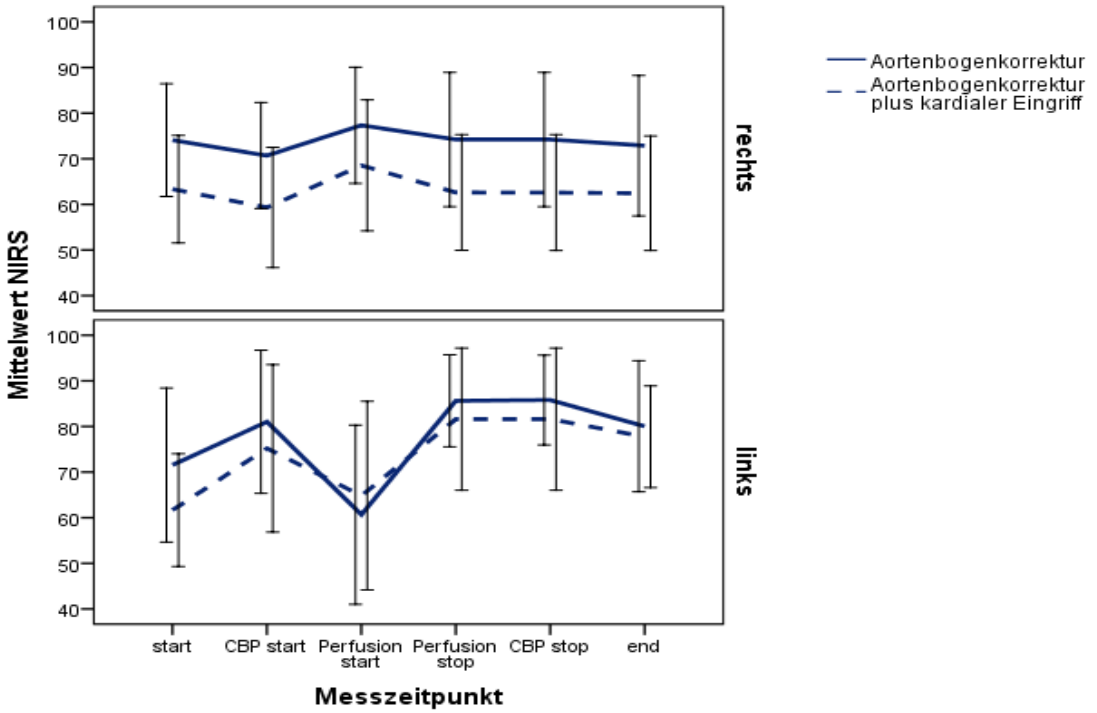

Abbildung 11 Verlauf der intraoperativ gemessenen zerebralen NIRS-Werte im Mittel der rechten und linken Hemisphäre zu den verschiedenen Messzeitpunkten unterteilt nach Art des Eingriffs.

Abkürzungen: 1 = Hautschnitt,2= Beginn kardiopulmonaler Bypass, 3 = Start der selektiven Zerebral- und Myokardperfusion, 4= Ende der selektiven Zerebral- und Myokardperfusion, 5= Ende kardiopulmonaler Bypass

Der Fisher's exact test diente der Analyse des Risikos eines unerwünschten neurologischen Ereignisses (n = 4), indem wir uns schrittweise so genannten "cut-off-Punkten" der abnehmenden zerebralen NIRS – Werte näherten (<65%, <60%, <55% <50%, <45%, <40%, <35%). Dabei kristallisierte sich kein klarer Grenzwert heraus, der ein neurologisches Event signifikant vorhersagt.

Betrachtete man nun die minimal gemessenen NIRS-Werte während dem Operationsverlauf zeigten sich rechts zerebral, bei Patienten ohne neurologische Auffälligkeiten ein NIRS-Mittelwert von 51,44 +/- 11,9 %, bei Patienten mit neurologischen Auffälligkeiten ein Mittelwert von 48 +/- 14,7 % (siehe Tabelle 13) ohne signifikanten Zusammenhang bezüglich niedrigen NIRS-Werten und dem Auftreten von neurologischen Komplikationen (p= 0,854). Links zerebral waren die gemessenen Werte bei Patienten ohne neurologische Ereignisse mit einem Mittelwert von 42,78 +/- 16,9 % sogar niedriger als bei Patienten mit neurologischem Ereignis mit einem Mittelwert von 52,25 +/- 11,8 % (siehe Tabelle 13) ohne signifikanten Zusammenhang (p= 0,127).

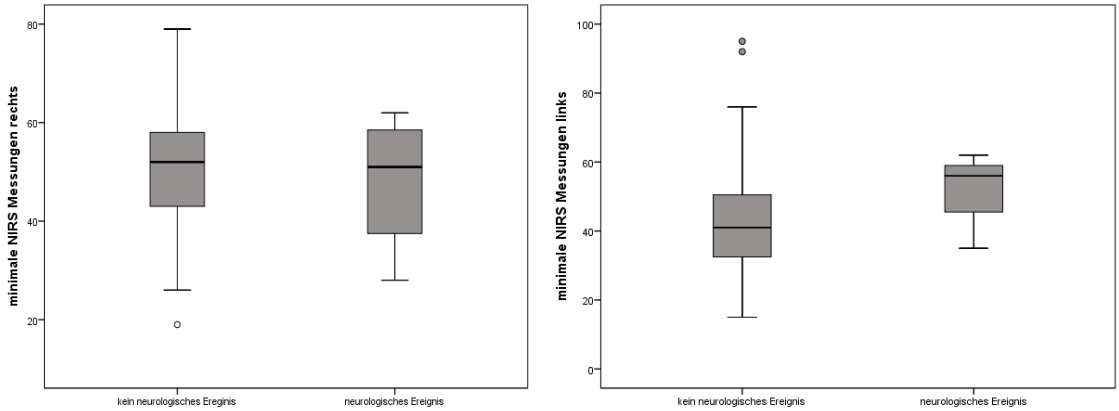

Abbildung 12: Boxplot mit Auftreten von neurologischen Komplikationen und den minimal gemessenen NIRS-Werten rechts und links während der Operation

Der kardioplege Herzstillstand zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von neurologischen Komplikationen (p = 0,620)

6.9 Spätkomplikationen

Wir untersuchten in der Nachbeobachtungsphase das Auftreten der typischen Spätkomplikationen nach Aortenbogenrekonstruktionen wie arterielle Hypertonie, Blutdruckdifferenzen bei interventionsbedürftige Restenosen oder Aneurysmabildung.

In der untersuchten Kohorte zeigten sich bei keinem der operierten Patienten während der Nachbeobachtungszeit eine Aneurysmabildung.

6.9.1 Reintervention

Reinterventionsbedürftige Verengungen wurden mittels echokardiographisch erhöhten systolisch und enddiastolischen Flussgeschwindigkeiten und typischem dopplersonographischem Flussmuster detektiert, sowie über Blutdruckdifferenzen von >15-20mmHg von oberer zu unterer Körperhälfte, oder sich bildgebend eine hochgradige Einengung darstellen lässt, mit nur geringem Druckunterscheid aufgrund der ausgebildeten Umgehungskreisläufe. In drei Fällen (5,2%) war eine Reintervention am Aortenbogen notwendig. Ein Patient erhielt eine suffiziente Ballondilatation der Rekoarktation im ISTA-Bereich im Herzkatheterlabor nach 4 Monaten. Bei einem weiteren Patienten bestand trotz mehrmaliger Ballondilatation ein hoher Stenose Gradient im distalen Aortenbogenbereich nach 4 Monaten, weshalb man sich zur erneuten operativen Patcherweiterungsplastik unter selektiver Zerebral -und Myokardperfusion entschied mit erfolgreichem Verlauf. Der letzte der drei Patienten erhielt direkt eine Re-

Aortenpatchplastik vom Aortenbogen Richtung Aorta ascendens in selektiver Zerebralperfusion im Rahmen seiner elektiv geplanten Korrekturoperation bei Transposition der großen Arterien nach ca. 20 Monaten.

Das interventionsfreie Überleben bezogen auf notwendige Reinterventionen am Aortenbogen liegt nach einem Jahr bei 96,6% und nach 5 Jahren bei 94,8 %.

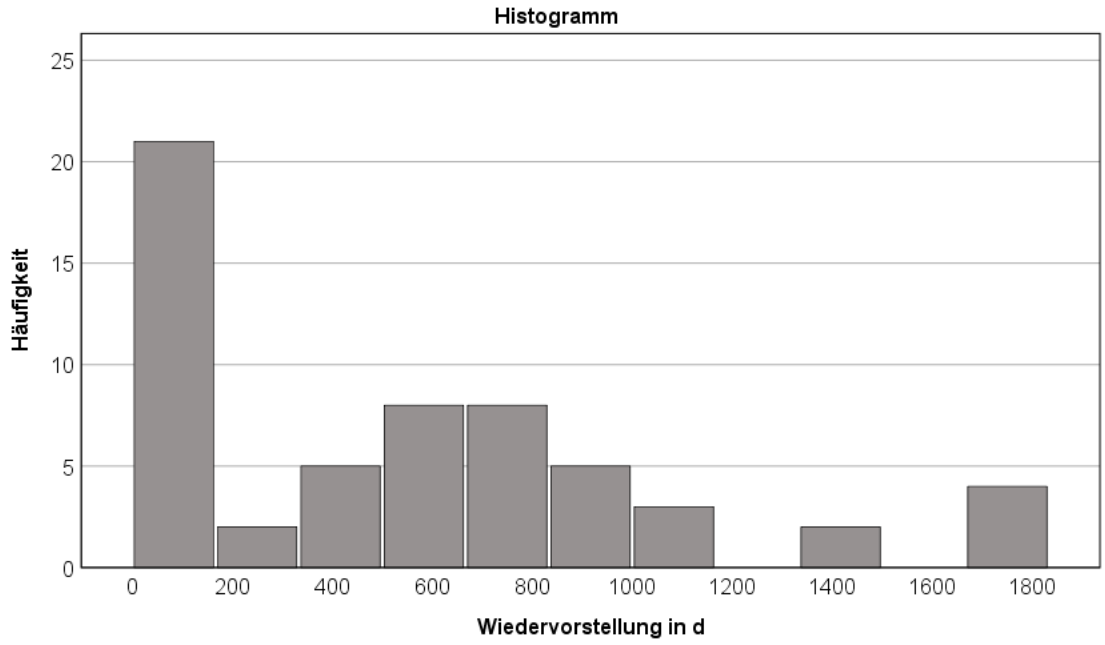

Abbildung 13: Histogramm der postoperativen Wiedervorstellung der Patienten am Kinderherzzentrum Gießen

x-Achse: Anzahl der Patientin, die sich im Kinderherzzentrum Gießen wiedervorstellen, y-Achse: letztmalige Wiedervorstellung postoperativ in Tagen

Um mögliche Prädiktoren für Reinterventionen zu finden, wurde der Zusammenhang von Reinterventionen mit dem Lebensalter bei OP, dem Gewicht bei OP sowie die Operations- und Perfusionszeiten getestet, ohne eine aussagekräftige Abhängigkeit nachzuweisen.

Bezüglich dem verwendeten Patchmaterial in der initialen Aortenbogenerweiterungsplastik und der interventionsbedürftigen Restenose zeigen sich keine vermehrte Häufigkeit bei einem bestimmten Material. Eine der drei Restenosen traten nach Patchplastik mit autologem Perikard auf, wobei dieses auch das am häufigsten verwendeten Material war bei 41 der 58 Patienten war (70,7%). Die anderen zwei Restenose waren nach Erweiterungsplastik mit Xenoperikard.

6.9.2 arterielle Hypertonie

Insgesamt zeigten sich bei allen operierten Kindern in der zuletzt erhobenen ärztlichen Vorstellung normotone Blutdruckwerte. 17 der 54 lebenden Patienten (31,5%) waren dabei ohne antihypertensive Medikation. Somit war eine medikamentöse Therapie bei 37 Patienten nötig. 13 davon erhielten eine Monotherapie zumeist mit einem ACE-Hemmer/Sartan oder β-Blocker, 20 eine Zweifachkombination mit beiden vorgenannten und 4 eine Dreierkombination mit zusätzlichen Diuretika.

7. Diskussion

Das Ziel dieser retrospektiven Studie ist die Evaluation der Sicherheit und Effizienz von selektiver Myokard- und Zerebralperfusion bei Aortenbogenerweiterungsplastiken mit dem Schwerpunkt der effizienten Myokard- und Neuroprotektion und möglichen Einflussfaktoren.

Das Patientenkollektiv in dieser Studie entsprach mit 65,5% Jungen und 34,5% Mädchen dem epidemiologischen Auftreten von Aortenisthmusstenose von ca. 2:1 zu Ungunsten der Jungen [109]. Die große Spannbreite bezüglich des Alters bei Operation von 2 Tagen bis 14,6 Jahren lag daran, dass einige Patienten im Vorfeld bereits eine korrigierende Intervention am Aortenbogen erhielten und der von uns untersuchte Eingriff bereits eine Reintervention darstellt.

Ungefähr ¼ (25,8%) der hier untersuchten Patienten waren bekannterweise genetisch vorbelastet oder zeigten ein bis anhin unklares Fehlbildungsmuster mit extrakardialer Ausprägung (syndromaler Herzfehler). Dies entspricht der aktuell etwa zu erwartenden Häufigkeit von bekannten genetischen Ursachen für angeborene Herzfehler in der Allgemeinbevölkerung von ca. 20% [30]. Die hier aufgetretenen numerischen Chromosomenaberrationen: Trisomie 21 und Ulrich-Turner Syndrom sind in typischer Weise vergesellschaftet mit kongenitalen Herzfehlern. 40-50% der Trisomie 21 Patienten leiden unter Herzfehlern, meist ASD, VSD oder kompletten AVSD, die wiederum gehäuft mit komplexen Aortenisthmusstenosen vergesellschaftet sind. Das Ulrich-Turner Syndrom steht sogar in direktem Zusammenhang mit Aortenisthmusstenosen und tritt bei bis zu 50% der Ulrich-Turner Patienten auf. Ähnlich verhält es sich bei dem monogen vererbten CHARGE-Syndrom, wobei das H im genannten Akronym für Herzfehler steht und am häufigsten mit der Fallotschen Tetralogie, aber auch dem hier untersuchte hypoplastische Aortenbogen, vergesellschaftet ist. Mittlerweile können einige genetische Mutationen und Syndrome in Zusammenhang mit angeborenen Herzfehlern gebracht werden, jedoch werden bei 40-60% der angeborenen Herzfehler (AHF) extrakardiale Fehlbildungen oder Dysmorphien festgestellt, ohne bekannte zugrunde liegenden Genetik. Erschwert wird das ganze durch ein heterogenes Wiederholungsrisiko, dass nicht immer der klassischen Vererbungslehre entspricht [48]. Hieran arbeiten immer mehr Arbeitsgruppen mittels Erstellung von Genotyp-Phänotyp-Kriterien, die es ermöglichen bekannte Genmutationen für bestimme AHF nachzuweisen zur besseren Diagnostik und Therapie und zum anderen neue AHF-assoziierte Gene zu identifizieren.

Eine öffentlich zugängliche Datenbank diesbezüglich hat das europäische Institut für Bioinformatik mit Sitz in Cambridge erstellt und kann unter folgendem Link: https://www.ebi.ac.uk/gene2phenotype aufgerufen werden.

Aortenisthmusstenosen sind gehäuft mit weiteren kardialen Fehlbildungen assoziiert, dazu gehören neben dem VSD vor allem Herzfehler mit Linksherzobstruktion, wie Aorten- und Mitralklappen Stenosen oder dem hypoplastischen Linksherzsyndrom bzw. komplex, aber auch die TGA oder der DORV [47]. Das isolierte Auftreten von Aortenisthmusstenosen gerade vom hypoplastischen Typ ist eher selten. Dies erklärt die Inhomogenität der untersuchten Studiengruppe bezüglich ihrer Diagnosen. Die hohe Zahl der Patienten mit hypoplastischem Linksherzkomplex (25,9%) und hypoplastischem Linksherzsyndrom (10,6%) lässt sich dadurch erklären, dass das Gießener Kinderherzzentrum Kompetenzzentrum für Linksherzhypoplasie ist. Verglichen mit anderen Studien, die Perfusionsstrategien bei Aortenbogenerweiterungsplastiken untersuchten, zeigt sich im Patientenkollektiv bei vielen Studien keine Unterschiede bezüglich der assoziierten kardialen Dysgenesien (s. Tabelle 8). Ein Gesichtspunkt hierbei ist jedoch, dass einige Studien univentrikuläre Herzfehler wie HLHS, HLHC, DILV, DORV aus dem Kollektiv ausschlossen, da sich bei diesen Patienten bereits kongenital zerebrale Anomalien und neuropathologische Läsionen nachweisen lassen und dadurch den Vergleich mit der restlichen Population erschwert. Generell haben Patienten mit univentrikulärem Herz das höchste Risiko für ein schlechtes neurologisches und kognitives Outcome [65].

Mit 21 Tagen Gesamtaufenthaltsdauer und 15 Tagen Intensivstation, lag unsere Studiengruppe im Vergleich mit anderen Studien mit selektiver Myokard- und Zerebralperfusion und ähnlichem Patientenkollektiv nicht maßgeblich höher [Lim et al. (14d; 22d), Rita et al. (5,8d)] [63, 87, 100]. Wobei ein nicht zu verachtender Einflussfaktor ist, dass im regulären Krankenhausbetrieb Verlegungen auf Normaltstation aus Kapazitätsmangel oder organisatorischen Gründen verschoben oder ausgesetzt werden müssen und nicht aufgrund des klinischen Befindens.

Vergleicht man die OP-Zeiten dieser Studie, die ausschließlich unter selektiver Zerebralperfusion und kardioplegem Herzstillstand stattfanden, konnten keine eindeutigen Unterschiede bezüglich der Krankenhausverweildauer und Intensivzeit aufgezeigt werden [Algra et al (7d; 17d) , Ly et al. (9,5d)] [3, 66]. Die Ergebnisse von Algra et al. 2012 zeigen ebenfalls keine Beziehung zwischen der selektiven

Zerebralperfusionsdauer und der Intensivliegedauer. Es kann jedoch aufgezeigt werden, dass die Dauer des tiefen hypothermen Kreislaufstillstands signifikanten Einfluss auf die Intensivaufenthaltsdauer hat. Jede 10 Minuten DHCA verlängerten den Intensivaufenthalt um 13% [3] . Das würde auf unsere Daten angewendet bedeuten, dass wir bei einer Myokardperfusionszeit von 64,83 Minuten und Vermeidung des DHCA in dieser Zeit die Intensivaufenthaltsdauer bei 15 Tagen und nicht bei 27,6 Tagen halten.

Betrachtet man in Tabelle 8, die Beatmungsdauer der Vergleichstudien mit SACP lag diese zwischen 120 und 181 Stunden. In den Vergleichstudien mit SCMP muss unterschieden werden zwischen der Beatmungsdauer bei alleiniger Aortenbogenkorrektur (38-67 Stunden) und Aortenbogenrekonstruktion mit intrakardialer Korrektur (120-141 Stunden). Im Gesamtbild zeigen sich hier keine deutlichen Unterschiede zu der von uns ermittelten Beatmungszeit von 144 Stunden. Eindeutig nimmt die Komplexität der Operation Einfluss auf die Beatmungsdauer, jedoch nicht die Perfusionsstrategie SACP gegen SCMP.

7.1 Frühkomplikationen

Die Auswertung der von uns detektierten Frühkomplikationen erweist sich als schwierig, da es kein einheitliches Maß oder keine klaren Kategorien bezüglich auftretender Komplikationen gibt. Generell ist die Morbidität gerade renal, hepatisch und kardiovaskulär schlecht untersucht. Dies bestätigt ebenfalls Yan et al in seinem „The Arch Projects“ [117]. Als klassische Frühkomplikationen zählen Niereninsuffizienz, low-cardiac output, Chylothorax und Blutungen [47] . Um eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse nach Aortenbogen Eingriffen zu ermöglichen hat die Arbeitsgruppe IAASSG (International Aortic arch surgery study goup) um Yan et al die o.g. klassischen Komplikationen definiert und in verschiedene Schwergerade kategorisiert [116]. Wir nehmen Bezug auf Komplikationen der Level III-V, diese werden gemäß IAASSG folgendermaßen klassifiziert:

Level III: Komplikationen, die eine operative, endoskopische oder radiologische Intervention ohne Regional- oder Allgemeinanästhesie benötigen oder eine interdisziplinäre Intervention nötig macht. Zum Beispiel die vorübergehende Hämodialyse bei akuter Niereninsuffizienz.

Level IV Komplikationen, die eine operative, endoskopische oder radiologische Intervention in Regional- oder Allgemeinanästhesie benötigen oder einen Neueintritt auf Intensivstation benötigen oder eine Intensivbehandlung für mehr als 7 Tage oder eine

Hospitalisation von mehr als 30 Tagen braucht oder ein sekundäres Organversagen verursacht. Zum Beispiel die ECMO-Anlage bei low cardiac output.

Level V: Todesfolge im Rahmen einer Komplikation. Zum Beispiel ECMO-Anlage mit Multiorganversagen und Versterben des Patienten.

Insgesamt traten bei 11 Patienten (19%) in der frühen postoperativen Phase Komplikationen auf. Vergleicht man dies mit den in Tabelle 8 aufgeführten Studien mit SCMP (Rita et al 40%; Rüffer et al 36%; Takeda et al 20%; Turkoz et al 13,5%, Chen et al 8%; Kim et al 4,6%; Lim et al 3,6%) liegt unsere Studie mit einer Frühkomplikationsrate von 19% ziemlich genau in der Mitte. Hierbei zeigten sich bei 3 der 12 (21%) univentrikulär korrigierten Patienten Komplikationen und bei 2 der 12 (16,6%) biventrikulär korrigierten Patienten. Eine statistische Signifikanz bezüglich des Auftretens von Komplikationen nach uni- oder biventrikulärer Korrektur ist aufgrund der geringen Gruppengröße nicht möglich.

Insgesamt haben 4 Patienten (3,4%) eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz entwickelt. Zwei davon verstarben im Rahmen zusätzlicher Komplikationen. Die anderen 2 erholten sich im Verlauf gut. Kornilov et al zeigte eine signifikant höhere Rate an Dialysepflichtigkeit bei Patienten der SACP Gruppe (40%) als der DHCA Gruppe (7,4%) in der Annahme, dass der hypoxische Schaden der unteren Körperhälfte mit steigender Operationstemperatur mehr wird und die tiefe Hypothermie oder eine zusätzliche Perfusionsstrategie der unteren Körperhälfte nötig sind [55]. Diese Theorie unterstützen auch die Ergebnisse von Pigula et al und Algra et al, die mit selektiver Perfusion in tiefer Hypothermie eine ausreichende Perfusion der unteren Körperhälfte sicher stellen konnten ohne vermehrte Niereninsuffizienz [87] [3] . Cesnjevar et al geht sogar so weit, dass er nach seinem Tierversuch aussagt, dass es bei „normaler Gefäßanatomie ohne trainierte, präformierte Kollateralen nicht zu einem messbaren Fluss im subdiaphragmalen Perfusionsbereich kommt, was lediglich eine hypothermie- und nicht perfusionsvermittelte Protektion der subdiaphragmalen Organe während der Aortenbogenkorrektur belegt“ [16]. Dass eine suffiziente Protektion in moderater Hypothermie bei präformierten Kollateralen möglich ist zeigt Rüffer et al [89]. Um dies jedoch zu quantifizieren wäre der direkte Vergleich verschiedener Temperaturen und Perfusionstrategien im Hinblick auf die renale bzw. somatische Dysfunktion nötig.

Des Weiteren war bei 6 Patienten (10,3%) mit low-cardiac output die ECMO-Anlage nötig. 4 der insgesamt 6 Patienten verstarben davon im Rahmen von weiteren

Komplikationen wie bereits oben erwähnter Niereninsuffizienz, Leberversagen und Sepsis. 2 der verstorbenen Patienten nach ECMO hatten eine univentrikuläre Palliation, einer der Verstorbenen eine biventrikuläre Korrektur. Die anderen 2 Patienten konnten erfolgreich von der ECMO entwöhnt werden. Verglichen mit den SCMP Studien in Tabelle 8 liegt die Rate an low-cardiac output/ECMO bei +/- 10% (Takeda et al 10%; Rüffer et al 9%; Rita et al 10%). Zur Identifizierung von Risikopatienten für ein low-cardiac output mit nötiger ECMO Anlage und leider auch versterben der Patienten berichtet Dodge et al Laktat Werte > 9,3mmol/l in den ersten 24h postoperativ [25]. In unserem Datensatz trifft dies nur für einen der sechs Patientin mit ECMO Einsatz zu, mit einem Laktat Wert von 10,3 mmol/l. Die Messung des arteriellen Laktatwertes ist eine etablierte Methode zur Beurteilung des kardiorespiratorischen Systems. Erhöhte Laktatwerte zeigen eine anaerobe Stoffwechsellage bzw. eine Gewebsischämie an. Passend zu unseren Ergebnissen, die bei Patienten mit Frühkomplikationen vermehrt erhöhte Laktatwerte zeigte. Basaran et al zeigt auf, dass bereits Laktat Werte >4,8mmol/l assoziiert sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität [7]. Die regelmäßige Bestimmung der Laktat Werte in der frühen postoperativen Phase sollte wohl standardmäßig erfolgen. Jedoch postoperative Komplikationen zu verhindern vermag dies nicht. Aber Risikopatienten können frühzeitig erkannt und therapiert werden.
Zwei Patienten entwickelten postoperativ einen Chylothorax. Eine wirkliche Aussage zu Auftreten und/oder Risikofaktoren eines Chylothorax lässt sich anhand der aktuellen Datenlage leider nicht machen.

Eine signifikant erhöhte Komplikationsrate war mit langer Operations- und CPB-Zeit, zusätzlich nötigen intrakardialen Korrekturen und kardioplegem Herzstillstand assoziiert. Gerade der kardioplege Herzstillstand zeigte auch bei Algra et al einen längerem Aufenthalt auf Intensivstation, höhere Laktat Level, die wiederum mit erhöhter Morbidität vergesellschaftet ist und höhere Kreatininwerte, die wiederum mit höherem Risiko für renale Dysfunktionen zusammenhängt [3]. Dagegen sprechen die Ergebnisse von Chen et al. Dort zeigten sich zu allen Messzeitpunkten höhere Laktat Level respektive ein erhöhtes Morbiditätsrisiko in der DHCA Gruppe im Vergleich zur SCMP Gruppe [18]

Tabelle 8 Tabellarische Aufstellung unterschiedlicher Studien mit ähnlichen Testparametern.

Autor	Patienten zahl	aortale Diganose	kardiale Diagnosen	Gewicht	Alter	Perfusionsmethode	Perfusionszeiten	Kanülierung	Temperatur	Fluss	Studien-dauer	Follow-up	Früh-mortalität	Spät-mortalität	Neurologisches Event	Beatmung	Intensivzeit	Gesamt-aufenthalt	Komplikationen	Re-intervention Aorta
Böttcher et al.																				
	17	HAA oder IAA	komplexe AHF	14,2kg	45 Monate	SACP	CPB: 147min HA: 41min	BCT	18-20° (rektal)	10-30%	1999-2003	n.f	5,88%	n.f		0 n.f	n.f	n.f	keine	5,80%
Ly et al.																				
			TGA;VSD; DORV; AV-Stenose; Taussig-Bing				CPB: 1173min/ II 112min AKZ: I 61min/ II 87min		I <28° / II >34°										3,6% Pneumonie 4,5% Zwerchfellparese 4,5% pulmHypertension	
	110	HAA oder IAA	Malformation	n.f	12 Tage	SACP	ACP: I32min/ II 32min	BCT	(rektal)	50 ml/kg/min	2002-2008	3,1 Jahre	9%	0%	0	0 18,1h	9,5Tage	n.f	1,8% Mediastinitis	8%
Nasirov et al.			VSD; DORV; AV + MV-Stenose;				CPB: 125min ACP: 34min		25° (Kerntemp.)											
	42	HAA oder IAA		6,3kg	8 Monate	SACP		BCT		40 ml/kg/min	2002-2012	4 Jahre	0	0	0	0 n.f	n.f	11 Tage	7,1% Zwerchfellparese	0
Algra et al.																				
			VSD; TGA;DORV;AV-Stenose; HLHC; HLHS;				CPB: 167min ACP:		18° (naso-pharyngeal)										lebend: 3,6% Dialyse, keine ECMO verstorben: 2,4% Sepsis mit Multiorganversagen 1,2% low cardiac output	
	83	HAA oder IAA	DILV; Trikuspidalatresie	3,4kg	12 Tage	SACP	34min H'A: 71min	BCT		30-50 ml/kg/min	2004-2009	n.f	4,80%	n.f	n.f	120h	7 Tage	17 Tage	1,2% Myokardinfarkt	n.f
Kornilov et al.																			insg: 41,2% Dialyse	
			VSD; TGA; DORV; AV-Stenose; MA; DILV				CPB 130min AKZ:												verstorben: 11,8% Sepsis und Multiorganversagen	
	35	HAA		3,4kg	1,8Monate	SACP	56min ACP: 23min	BCT oder AoA	25° (rektal)	30 ml/kg/min	2004-2014	3 Jahre	11,40%	5,70%	5,90%	n.f	n.f	n.f		n.f
Karaci et al.																			verstorben: 11,1% low cardiac output 3,7%	
			VSD; TGA;DORV;																	
	27	HAA oder IAA	Truncus arteriosus	n.f	n.f	SACP	n.f	n.f	n.f	50-80 ml/kg/min	2007-2012	n.f	18,50%	n.f	n.f	n.f	n.f	n.f	Sepsis ,3,7% NEC	n.f
Kotani et al.																				
						SCMP + kurze														
						TCA für proximale	CPB: 105min HA:	BCT (Myokardperfusion												
	65	HAA oder IAA	VSD	1,2-4,2kg	1-137 Tage	Aorta	45min	retrograd)	28° (rektal)	50-75 ml/kg/KG	1995-2006	n.f	1,50%	1,50%		0 n.f	n.f	n.f	n.f	n.f
Oppido et al.																				
			VSD; TGA; DORV; AV-Stenose; DILV; AVSD;					BCT (Myokardperfusion											lebend: keine Dialyse, Lebenversagen oder ECMO verstorben: Sepsis und	
							CPB: 169min SCMP	retrograd) oder BCT und	25° (naso-											
	40	HAA oder IAA	APW	2,8kg	14 Tage	SCMP	33min	AoR (Konnektor)	pharyngeal)	10-20 ml/kg/min	1997 - 2005	4,16 Jahre	12,50%	8,60%		0 n.f	n.f	n.f	kardiale Dysfunktione	n.f
Chen et al.							CPB: 105min AKZ:												lebend: keine ECMO, 8%	
	60	Coa +/- HAA	VSD	6,7kg	12 Monate	SCMP	27min	BCT + AoR (Y-Konnektor)	32° (rektal)	64 ml/kg/min	1999-2011	5,2 Jahre	0	0		0 38h	7 Tage	14 Tage	Multiorganversagen	3,30%
Takeda et al.																			verstorben: 10% low cardiac output, 10%	
							CPB: 215min AKZ:	BCT (Myokardperfusion												
	10	HAA oder IAA	HLHS	2,6kg	8d	SCMP	47min	retrograd)	29° (rektal)	30-90 ml/kg/min	2000-2002	3,2 Jahre	20%	n.f		0 n.f	n.f	n.f	Multiorganversagen,	0
Lim et al.																			früh verstorben: 1,8% Multiorganversagen, 1,8% Lebenversagen und GI-Blutungspät spät verstorben: 1,8% Herzversagen nach weiteren	
			VSD; TGA; DORV;AVSD;AV-Stenose; MA; PS;																	
	111	HAA oder IAA	Truncus arteriosus	3,6kg	41,8	SCMP	CPB: 140-182min AKZ: 32-82min	BCT und AoR (T-Kennektor)	28° (rektal)	70 ml/kg/min	2000-2008	3,16 Jahre	0,90%	0,90%	1,8% (transient)	141,6h	14,2 Tage	22,4 Tage	Korrekturoperationen	n.f
Rüffer et al.										zerebral: 50ml/kg/min myokard 15-25ml/kg/min									lebend: 9% Sepsis, 9% Chylothorax, 9% low-cardiac output verstorben: 9% ECMO ,	
			VSD; TGA; Taussig Bing Malformation; Truncus																	
	11	HAA oder IAA	arteriosus	9,4kg	535	SCMP	CPB: 173min AKZ: 78min, SCMP: 45min	BCT + AoR (getrennt)	25° (rektal)		2006-2008	n.f	9%	n.f		0 50,6h	6,1 Tage	14,5 Tage		n.f
Turkoz et al.																			lebend: 5,4 % Zwerchfellparese, 2,7% Mediastinits verstorben: 2,7% Sepsis , 2,7% Multiorganversagen	
			VSD; TGA; Taussig Bing Malformation; AV-Stenose; AVSD;			SCMP + kurze TotalCA für Ao asc	CPB: 144min AKZ: 43min SCMP: 22,6min TCA: 7min	BCT oder AoA TA für proximale Ao	24° (n.f)	30-40 ml/kg/min	2007-2012	2,8 Jahre	2,70%	0		0 67h	4,4 Tage	8,6 Tage		8,1%; (1x Aneurymsa, 2x Re-stenose)
	37	HAA oder IAA	Univentrikuläre AHF	4kg	2,5m															
Rita et al.										zerebral: 30-40ml/kg/min myokard: 15-20ml/kg/min									lebend: 40% Niereninsuffizienz, 30% Sepsis verstorben: 10 % ECMO +	
			VSD; TGA; HLHS;																	
	10	HAA oder IAA	Truncus arteriosus;	4kg	63d	SCMP	CPB: 163min SCMP: 39min	BCT + AoR (Y-Konnektor)	25° (naso-pharyngeal)		2008-2011	n.f	10%	n.f		0 120h	5,8 Tage	n.f	Lebenversagen	n.f
Kim et al.											2004-2015	6,1 Jahre	0%	2,30%					insg: 4,6%	3,70%
	87	HAA				SCMP														

7.2 Mortalität

Die Mortalität laut European Congenital Heart Surgeons Association bei der einfachen CoA im Neugeborenen- und Kleinkindalter wird mit unter 3% angegeben. Bei komplexen Aortenbogenrekonstruktionen oder schwer dekompensierten Kindern erhöht sie sich schnell auf bis zu 10%. Bei zusätzlich vorliegender intrakardialer Läsion steigt die Mortalität sogar auf bis zu 30%, besonders bei univentrikulären Herzen [42] [81]. Die oben gezeigte Spannbreite zeigt bereits die Schwierigkeit bei diesem Thema.

Dass die Mortalität deutlich erhöht ist, bei Vorliegen intrakardialer Läsionen, zeigt sich in dieser Studie ebenfalls. Alle 4 verstorbenen Patienten litten unter einem komplexen Herzfehler (DORV; HLHC; HLHS). Hierbei verstarben 2 der 4 Patienten nach univentrikulärer Korrektur und ein Patient nach der biventrikulären Korrektur.

Die Diagnosen der Kinder lassen sich nicht beeinflussen, deshalb gilt es die Operationsmethoden zu optimieren und negative Einflussfaktoren zu minimieren.

Die Einführung neuer Perfusionsstrategien wie der selektiven Zerebralperfusion als Alternative zum hypothermen Kreislaufstillstand für Operationen am Aortenbogen konnten die Mortalität bereits senken [55]. Jedoch ist weiterhin der kardioplege Herzstillstand nötig. Die Arbeitsgruppe um Oppido zeigte, dass die Zeit der myokardialen Ischämie Einfluss auf die Mortalität nimmt [76]. Auch Rüffer et al konnte nachweisen, dass eine kürzere Dauer der Kardioplegie mit ebenfalls niedrigeren Ischämiemarkern assoziiert ist. Durch selektive Zerebral- und Myokardperfusion lässt sich die Myokardischämiezeit weiter minimieren, und sollte somit die Mortalität weiter senken [89]. Vergleicht man in Tabelle 8, die Frühmortalität der SACP Studien mit der SCMP Gruppe zeigt sich in der SCMP Gruppe im Maximum eine geringere Mortalität (0-18,5% zu 0-12,5%). Die Ergebnisse dieser Studie liegen mit 6,9% ziemlich genau in der Mitte der ermittelten Mortalitätsrate vergleichbarer Studien mit selektiver Zerebral- und Myokardperfusion. Wobei in unserer untersuchten Klientel komplexe Herzfehler, gerade hypoplastische Linksherzen, aufgrund der Spezialisierung im Kinderherzzentrum Gießen, dominieren.

Zusammenfassend litten alle 4 verstorbenen Patienten initial unter einem low-cardiac output und benötigten den ECMO Anschluss mit all den Risiken für Multiorganversagen und Blutungen. Betrachtet man in Tabelle 8 die Gründe für das Versterben der Patienten finden sich vergleichbar zu dieser Studie: low cardiac output, Leber- und/oder

Nierenversagen bis hin zum Multiorganversagen, gastrointestinale Blutungen oder Sepsis.

Deckungsgleich zur Arbeitsgruppe um Oppido et al und Ly et al zeigt sich, dass die Mortalitätsrate mit steigender Gesamtoperationszeit und Zeit des kardiopulmonalen Bypasses ansteigt. Sowie die selektive Zerebral- und Myokardperfusionszeiten keinen Einfluss auf die Mortalität haben [66].[76]. Generell betrachtet lässt sich sagen, dass auch wenn man die Gesamtoperationsdauer und die kardioplumonale Bypasszeit mit der SCMP nicht vermindern kann, so lässt sich jedoch die kardiale Ischämiezeit als Risikofaktor bezüglich der Mortalität mit der SCMP Strategie deutlich reduzieren.

Die Spätmortalität wird in Tabelle 8 mit 0 – 8,6% in der SCMP Gruppe angegeben bei einer Nachbeobachtungszeit von 2 - 6 Jahren. Gründe für das spätere Versterben waren in den überwiegenden Fällen Herzinsuffizienz. Informationen, ob zwischenzeitlich weitere Operationen oder gar Komplettierungen erfolgt sind, liegen leider nicht vor, auch nicht in welchem zeitlichen Rahmen die Patienten nach OP verstarben. Lediglich das Deutsche Herzzentrum in München veröffentlichte eine retrospektive Querschnittstudie mit 191 Patienten, die sich einer operativen Aortenisthmus- mit oder ohne hypoplastischem Aortenbogenkorrektur unterzogen, mit einer Spätmortalität von ca. 1%. Grund für das Versterben der zwei Patienten in o.g. Studie war eine dekompensierte Herzinsuffizienz und trat bereits nach 3 Monaten auf. Im weiteren Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 30 Jahren kam es zu keinem weiteren erfassten Todesfall [35]. Einschränkend zur Vergleichbarkeit mit dieser Studie ist, dass München Patienten mit intrakardialen Läsionen ausschließt. Generell ist die differenzierte Betrachtung der Spätmortalität bei unserem o.g. Klientel aufgrund der inhomogenen Charakteristika und häufig notwendigen Komplettierungsoperationen im Verlauf deutlich erschwert bis unmöglich. Im von uns erfassten Zeitraum verstarb kein Patient im Rahmen der initial durchgeführten Operation. Ausgenommen sind Patienten, die nach einer oder gar zwei Komplettierungsoperation verstarben.

Abschließend lässt sich sagen, dass das kritische Zeitfenster wohl der direkte postoperative Krankenhausaufenthalt bezüglich der Sterblichkeit darstellt und stark abhängig ist von der Operations- Bypass Dauer und den auftretenden Frühkomplikationen.

7.3 Kardiale Funktion

Mit dem Wissen, dass die Myokardischämie und der damit verbunden Myokardschaden einen großen Einfluss auf das Outcome hat, erwartet man gut untersuchte Parameter zur Bestimmung der kardialen Integrität nach Aortenbogenoperationen in SCMP. Diese Erwartung kann jedoch nicht erfüllt werden.

Die Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) empfiehlt zur Diagnostik der Herzinsuffizienz an erster Stelle zur Bestimmung der systolischen Funktion die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) nach Simpson. Die prognostische Bedeutung als auch die diagnostische Wertigkeit der LVEF aufgrund großer Inter- und Intraobservervariabilität ist jedoch wie im Kapitel 6.7 bereits erwähnt, eingeschränkt [83]. Die Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie berichtet zudem, dass die Evaluation der Ejektionsfraktion bei univentrikulärer Anatomie nicht anwendbar ist. Jedoch ist die linksventrikuläre Ejektionsfraktion ein einfach und häufig routinemäßig bestimmter Wert vor und nach kardiochirurgischen Eingriffen. Als weniger empfindlichen und gut reproduzierbaren Parameter der linksventrikulären Funktion wurde das fractional shortening bestimmt [86] .

Die LVEF zum letzten Follow-up Zeitpunkt betrug im Mittel 66,6% und lag bei keinem Patienten zum gemessenen Zeitpunkt unter dem Grenzwert von 50%, jedoch fehlen uns hier Daten zu den verstorbenen Kindern. Formal erfüllt kein Proband die Kriterien einer relevanten Herzinsuffizienz postoperativ. Leontyev et al beschreibt in der Erwachsenen Population nach Aortenbogenkorrekturen einen Cut-off von LVEF <30% als Prädiktor für eine erhöhte Sterblichkeit [61]. Unterstützend für diese Aussage ist, auch wenn keine Kerndaten dazu vorliegen, dass alle 4 verstorbenen Patienten aufgrund eines low-cardiac output und somit einer äußerst niedrigen LVEF, die ECMO Unterstützung benötigten.

Die ermittelte FS postoperativ lag im Mittel bei 36,55%, also im Normbereich von 27-45% und ebenfalls unterschritt kein Studienteilnehmer den unteren Grenzwert von 27%. Zusammenfassend zeigt sich eine gute postoperative kardiale Funktion nach Aortenbogenrekonstruktionen in selektiver Zerebral- und Myokardperfusion in unserem Patientenkollektiv.

Zur Evaluation des Myokardschaden nutzten wir in Anlehnung an Taggart et al das Troponin als spezifischeren Marker für Schädigungen am Myokard, als Myoglobin und CK-MB es sind [99]. Troponin ist ein Bestandteil der kontraktilen Einheit des Myokardes. Troponin besteht aus drei verschiedenen Isoformen: Troponin C, T und I. Am häufigsten

wird Troponin I bestimmt. Es wird ins Plasma freigesetzt, wenn die kontraktile Einheit oder das Myokard zu Schaden kommen, ein sogenannter herzspezifischer Ischämiemarker. Auch Troponin T (TnT) ist herzspezifisch, der Nachteil zu Troponin I ist jedoch, dass erstgenannter auch bei Muskeldystrophien oder fallweise bei Niereninsuffizienz ansteigen kann. Vergleicht man den zeitlichen Verlauf des TnI konnte in dieser Studie, passend zu den Ergebnissen von Siaplaouras et al, zeigen, dass das Maximum ungefähr 6-12 Stunden postoperativ auftritt und anschließend wieder abfällt. [97] [39]. Einen elementaren Einfluss auf den TnI Level hat gemäß Siaplaouras et al die Ischämiedauer. Umso länger die Ischämie andauert, umso höhere TnI Werte wurden gemessen [97]. Auch bei unseren Ergebnissen zeigt sich, dass die Dauer der Ischämie bzw. Dauer der Kardioplegie mit signifikant höheren TnI- Werten assoziiert ist. Dazu passend konnte Rüffer et al nachweisen, dass Troponin T bei Patienten unter selektiver Zerebral -und Myokardperfusion signifikant geringer ist als in der Gruppe der Patienten mit selektiver Zerebralperfusion und Kardioplegie bei Ankunft auf Intensivstation [89]. Das Team um Janssen veröffentlichte 2015 die Ergebnisse der ersten prospektiv randomisierten Tierversuchsstudie zur Evaluation kardialer ischämischer Veränderungen von selektiver Zerebral -und Myokardperfusion im Gegensatz zum kardioplegen Herzstillstand. Hier zeigte sich zwar zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich des Troponin T Levels, jedoch eine verbesserte Kontraktilität in der SCMP Gruppe gegenüber der DHCA Gruppe [45].

Hirsch und Kollegen konnten zeigen, dass das TnI in den ersten Stunden postoperativ ein prognostischer Marker für die Rekonvaleszenz ist. Ein später oder prolongierter Anstieg bedeutete verzögerte Genesung und sollte an einen peri- oder postoperativen Myokardschaden denken lassen [39] [56]. Kristen et al geht sogar so weit Grenzwerte für 6 Stunden postoperativ gemessene Troponin T Level aufzustellen. In Zahlen ausgedrückt: Bei azyanotischen Herzfehlern sollte die TnT Konzentrationen bei einer Ischämiedauer von max. 60min unter 10ng/ml und bei einer Ischämiedauer von über 60 min max. 20ng/ml betragen. Bei zyanotischen Herzfehlern sollte die TnT Konzentration bei einer Ischämiedauer von unter 90 min. max. 20ng/ml und bei einer Ischämiedauer von über 90min. max. 40ng/ml ergeben und in allen Fällen sollte sich die TroponinT Konzentration innerhalb einer Woche normalisieren [56].

In Zusammenschau der Ergebnisse ist die Messung von TnI und TnT wohl ein geeigneter Marker zur Einschätzung der „Myokardgesundheit“. Eine Aussage über die

Überlegenheit eines der beiden Troponin Werte ist derzeit nicht möglich. Des Weiteren bietet die SCMP durch Verzicht bzw. Minimierung der Ischämiezeit womöglich eine Protektion des Myokards.

7.4 Neurologisches Outcome

Mit Weiterentwicklung der Operations- und Perfusionsmethoden konnte die Mortalität, wie oben bereits beschrieben, immer weiter gesenkt werden. Nun rückt das neurologische Outcome immer mehr in den Fokus. Das Gehirn des Neugeborenen und Kleinkindes unterliegt einer intensiven Periode der neuronalen Entwicklung und axonalem Wachstum. Die Anzahl an Prädispositionen, die hohe metabolische Aktivität und die unreife zerebrale Autoregulation machen das Gehirn noch anfälliger für ischämische Schäden [41]. Typischerweise zeigen sich akute neurologische Events postoperativ durch Krampfanfälle, aber auch durch Pyramidenbahnzeichen, extrapyramidale Störungen, Lähmungen oder Bewusstlosigkeit und Koma.

Risiken für neurologische Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen sind von vielen Faktoren abhängig. Diese lassen sich in fixe und modifizierbare Faktoren unterteilen. Fix bzw. unveränderlich ist der zugrunde liegenden Herzfehler und genetische Syndrome oder Prädispositionen. Beeinflussbare Faktoren sind z.B. die Operations- und Perfusionsmethode [114] .

Neugeborene mit AHF haben substantiell eine höhere Inzidenz für zerebrale Dysfunktion als die normale Bevölkerung [67]. Wie stark die zugrunde liegende Morphologie einen Einfluss auf das neurologische Outcome hat wird klar , wenn man sieht, dass univentrikuläre Herzen zu den Malformationen mit dem höchsten Risiko für neurologische Komplikationen gehört [65]. Glauser et al konnte in einer postmortalen Untersuchung von 41 Kindern mit HLHS in 29% der Fälle größere und kleinere Anomalien des zentralen Nervensystems, in 10% grobe Malformationen wie die Agenesie des Corpus callosum oder eine Holoprosenzephalie, in weiteren 27% Mikrozephalie und in 21% Abnormalitäten des Kortex feststellen [31].

Bezüglich prädispositionierender genetischer Defekte bei AHF kann, wie oben bereits erwähnt, von etwa 20% ausgegangen werden und sind in vielen Fällen mit neurologischen Einschränkungen vergesellschaftet. Genetische Erkrankungen werden als Risikofaktor für akute neurologische Events gehandelt. Bei Vorliegen einer genetischen Prädisposition mit hypoplastischem Aortenbogen oder DHCA >60 Minuten zeigten sich bei Clancy et al in rund 50% der Fälle ein neurologisches Event postoperativ und werden als

Hochrisikogruppe gewertet [19] . Auch Fallon et al musste feststellen, dass postoperativ die meisten neurologischen Events bei Aortenbogenanomalien und deren Korrekturen unter DHCA auftraten [27]. Nun gilt es dieses Hochrisikokollektiv bestmöglich zu schützen durch die Wahl der richtigen Operations- und Perfusionsmethode als beeinflussbaren Faktor.

Richtungsweisend für die Entwicklung von low flow Perfusionsstrategien zur Neuroprotektion ist und bleibt eine große Langzeitstudie von Bellinger und Kollegen (the Boston Circulatory Arrest Trial), die Patienten nach arterieller Switch Operation unter klassischer DHCA mit low flow CPB Strategie verglich und nach 1, 4 und 8 Jahren postoperativ mehr motorische Defizite und Verhaltensauffälligkeiten in der DHCA Gruppe aufzeigen konnten [8] [9]. In der Erwachsenenherzchirurgie gibt es mittlerweile Meta-Analysen, die zeigen, dass SACP in Bezug auf das neurologische Outcome dem DHCA überlegen ist [104] .

Das Risiko für ein akutes neurologisches Ereignis (ANE) nach Korrekturoperationen in DHCA liegt je nach gewählter Studienpopulation und Komplexität der AHF bei 5,9 – 30% [27] [19] [55] [107]. ANE in SACP oder SCMP dagegen liegen mit 0 - 5,9% (Tabelle 8) deutlich darunter. Diese Studie liegt mit 6,9% ANE sogar oberhalb der zu erwartenden Range. Gründe dafür kann die hohe Rate an Patienten mit hypoplastischem Linksherz sein, die im Vergleich zu anderen AHF das höchste Risiko für ein schlechtes neurologisches Outcome haben [65] . Zudem zeigt Fallon et al , dass Aortenbogenanomalien signifikant gehäuft postoperativ ANE aufzeigen [27]. Aber auch die Detektion von Krampanfällen bei Neugeborenen und Kleinkindern ist nicht immer augenfällig, durch teilweise untypische Verhaltensweise, die nicht dem Bild eines klassischen Krampfanfalles entsprechen und so schnell falsch oder gar nicht gedeutet werden [16].

Alle vier Kinder fielen mit fokalen Krampfanfällen postoperativ auf. Zwei der vier hatten ein hypoplastisches Linksherz, eines konnte nach Pulmonalisbanding biventrikulär korrigiert werden, das andere erhielt Comprehensive Stage II. Die anderen zwei Kinder hatten eine schwere Aortenisthmusstenose mit hypoplastischen Aortenbogen und erhielten eine Aortenbogenerweiterungsplastik. Diese Verteilung spiegelt 1:1 die o.g. Risikogruppen für ANE wider. Zusätzlich zeigten sich bei zwei Kindern eine Mutation im Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase Gen (MTHFR). Dieses Enzym verwandelt Homocystein in Methionin. Liegt nun hier ein Defekt kann diese Umwandlung nicht bzw.

reduziert erfolgen und der Homocystein Spiegel steigt an. Die MTHFR Mutation steht im Zusammenhang mit schweren atherosklerotische Veränderung der Gefäßwand und frühen arteriellen und venösen Gefäßverschlüssen [36]. Zusätzlich hatte eines der beiden Kinder zusätzlich zur MTHFR Mutation eine heterozygote Faktor V Leiden Mutation, die mit einem 5-10fach erhöhtem Thromboserisiko einhergeht. Eine Punktmutation im Faktor V Gen führt dazu, dass die Spaltung des prokoagulatorischen Faktor V deutlich verlangsamt ist und die Gerinnungsfähigkeit länger erhöht bleibt [57].

Bildgebend konnte bei zwei der o.g. Patienten ein Infarktareal dargestellt werden. Ein Patient zeigte ein Subduralhämatom und beim vierten Patienten konnte bildgebend keine Auffälligkeit dargestellt werden. Ein ähnliches Bild zeigt sich bei Menache et al in der postoperativen Bildgebung bei Kindern mit neurologischen Auffälligkeiten nach offener Herzchirurgie. 2 von 9 zeigten im Computertomogramm des Craniums (cCT) Infarkte, einer ein Subduralhämatom, einer eine unklare posteriore Hypodensität und die restlichen zeigten bildgebend keine Auffälligkeiten [70]. Weitere Vergleiche bezüglich der postoperativen Bildgebung nach neurologischen Events sind aus Mangel an Studien leider nicht möglich.

Allen Patienten in dieser Studie mit postoperativem Krampfanfall war gemeinsam, dass diese nur transient auftraten und im weiteren Verlauf nicht mehr beobachtet, werden konnten. Die Schwierigkeit an transienten neurologischen Events ist, dass sie aufgrund des diffusen Schadens bildgebend häufig nicht darstellbar sind, im Gegensatz zu persistierenden neurologischen Auffälligkeiten mit einem lokalisierten Defekt. Und auch wenn von transienten bzw. vorübergehenden neurologischen Ereignissen gesprochen wird konnte in der Boston Circulatory Arrest Studiengruppe gezeigt werden, dass Kinder mit transienten neurologischen Events postoperativ nach 1 und 2,5 Jahre noch ein schlechteres entwicklungsneurologisches Outcome haben [84].

Ursächlich für transiente neurologische Events wird eine zerebrale Hypoxie/Ischämie angenommen, z.B. durch lange Herzstillstandzeiten, zerebrale Makro- und Mikroembolien, low cardiac output oder interkurrenten Ereignissen [114] [104] [26]. Zur Detektion zerebraler Ischämien und Prädiktion möglicher neurologischer Komplikationen ist das Neuromonitoring implementiert worden.

Realtime Neuromonitoring wird als integraler Bestandteil zur Neuroprotektion verstanden und soll die Möglichkeit geben zuverlässig und reproduzierbar neurologische Events vorherzusagen und durch gezielte Intervention weiteren Schaden abzuwenden

oder gar zu vermeiden. Hierzu gibt es verschiedene Modalitäten wie das Elektroenzephalogramm, der transkranielle Doppler, das Protein S100 β oder die Nah-Infrarot-Spektroskopie, siehe Kapitel Neuromonitoring. Die Vorteile des NIRS-Monitorings liegen in der einfachen Anwendung mit Aufkleben der Elektroden auf die Haut, ohne invasive Komponente und der kontinuierlichen „realtime“ Ableitung vor, während und nach der Operation. Dent et al zeigte, dass zerebrale Sättigungswerte mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie <45% über 180 Minuten zu neuen und schwererenn Ischämien im postoperativ durchgeführten MRT führt [22]. Auch Sakamoto et al konnte in einem Tierversuch eine positive Korrelation zwischen der Tiefstwert Dauer der zerebralen Sättigung und dem Auftreten von neurologischen Defiziten herstellen. Alle Tiere, die ein zeitliches Nadir von weniger als 25 Minuten hatten, waren frei von histologisch nachweisbarem zerebralem Trauma [93]. Diese erfolgsversprechenden Ergebnisse, sowie die einfache Anwendung führten schnell zur standardmäßigen Einführung der NIRS-Methode.

In unserem Daten Gut zeigt sich zu Beginn kein signifikanter Unterschied in den gemessenen Werten rechts und links hemisphärisch, passend zu den Ergebnissen von Andropoulos et al. Signifikant niedrige zerebrale NIRS-Werte bereits zu Beginn der Operation lassen sich eventuell durch zyanotische Herzfehler, wie TGA, DORV, HLHS, HLHC, AVSD begründen. Fenton et al beschreibt sogar eine Assoziation von niedrigen zerebralen Baseline Sättigungswerten mit erhöhter perioperativer Sterblichkeit [28]. Während der SACP zeigten sich bei Andropoulos et al signifikant höhere Werte in der rechten Hemisphäre als links, dies zeichnet sich auch bei unseren Ergebnissen ab. Als mögliche Ursache wird das Anschlingen und damit verbundene Abdrücken der V. brachiocephalica beschrieben. Der dadurch verminderte venöse Rückfluss könne zur Akkumulation von venösem Blut in der linken Hemisphäre führen und die Diskrepanz erklären [5]. Ein anderer Erklärungsansatz ist, dass die SACP über die Truncuskanüle erfolgt und die rechte Hemisphäre direkt perfundiert, wobei die linke Hemisphäre über Kollateralkreisläufe perfundiert wird. Zu dieser Theorie nicht passend sind jedoch unsere anschließend signifikant höheren Werte der linken Hemisphäre bis zum Ende der Operation. In der Studie von Kussmann et al hingegen zeigt sich kein Unterschied der intraoperativen NIRS Messungen der rechten und linken Hemisphäre bei Patienten, die eine biventrikuläre Korrektur ohne Aortenbogenrekonstruktion erhielten [58]. Eine abschließende Beurteilung, ob die bilaterale NIRS-Messung einen Vorteil bringt, lässt

sich bei sehr divergenter Datenlage nicht sagen. Jedoch ist wohl von einem intakten Circulus arteriosus willisii auszugehen [4].

Bei getrennter Betrachtung der von uns erhobenen Daten zeigen sich bei alleinigen Aortenbogenkorrekturen an der rechten Hemisphäre signifikant höhere Werte als bei Patienten mit weiterer intrakardialer Korrektur und Kardioplegie. In der Annahme, dass man durch SCMP, während der Aortenbogenkorrektur höhere/stabilere zerebrale Sättigungswerte aufrechterhalten kann. Das würde im Umkehrschluss bezugnehmend auf Fenton und Dent et al bedeuten, dass es zu weniger Ischämien kommt und somit zu einem besseren neurologischen Outcome.

Der nächste Schritt war die Ermittlung eines „cut off“ der ein neurologisches Ereignis voraussagt, wie Yao et al einen Cut off von <40% als Prädikator für frühe neuropsychologische Dysfunktion ermittelt hat [118]. Dodge et al zeigt auf, dass NIRS < 45% mit ECMO und Tod korrelieren und Werte <30% mit längerem Intensivaufenthalt [25]. Dies können wir mit den uns vorliegenden Daten weder belegen noch widerrufen. Ebenso waren niedrige NIRS-Werte in unserem Kollektiv kein Indikator für das Auftreten von neurologischen Auffälligkeiten. Jedoch muss hierzu ergänzt werden, dass anhaltende niedrige Schwellenwerte <40%, wie oben erwähnt, bei keinem Patienten gemessen wurde. Aufgrund einer hohen Variabilität der NIRS Ausgangswerte propagiert Murkin et al in der Erwachsenen Herzchirurgie zum Beispiel einen relativen Abfall der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung von 25% als Ischämiekriterium zu wählen, anstatt eines absoluten Grenzwertes [72]. Inwieweit dies auf die Kinderherzchirurgie übertragbar ist, müssen weitere Studien zeigen.

In einem systematischen Review aus 38 Manuskripten über die intraoperative Anwendung von NIRS als Neuromonitoring kritisiert Hirsch die geringen Fallzahlen, fehlenden Vergleichsgruppen, Heterogenität der kardialen Fehlbildungen und die damit verbundene geringe Aussagekraft. Dieses ernüchternde Ergebnis spiegelt die aktuelle Datenlage wider, dass das Neuromonitoring mittels NIRS als unterstützende Maßnahme empfiehlt, aber aktuell noch keine fassbare Verbesserung im neurologischen Outcome bedingt [37]. Hirsch et al vergibt für die Nah-Infrarot-Spektroskopie ein Evidenzlevel III [38]. Definitionsgemäß ist dies Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fallstudien. Fairerweise muss man jedoch erwähnen, dass keines der Neuromonitoring Strategien, wie EEG, S100β oder transkranieller Doppler, evidenzbasiert bevorzugt empfohlen werden

kann [38]. Williams et al beschreibt eine Detektionsrate für ANE von 58% für NIRS, 37% für den transkraniellen Doppler und 5% für das EEG [113]. Andropoulos et al beschreibt sogar eine Detektionsrate von 90% mittels NIRS für neurologische Auffälligkeiten [5]. Passend dazu empfiehlt der wissenschaftliche Arbeitskreis Kardioanästhesie und Neuroanästhesie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin DGAI, die Cardiovascular and Thoracic Anaesthesia Group der Schweizer Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation SGAR, sowie die Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie DGTHG weiterhin die Anwendung der Nahinfrarotspektroskopie bei der Korrektur angeborener Herzfehler im Kindesalter und auch bei Operationen am Aortenbogen im Kindes- und Erwachsenenalter trotz nicht ausreichender Evidenz. Sozusagen als Good practice, die auf klinische Erfahrung der Expertengruppe beruht [98].

7.5 Druck und Fluss

Es ist schwierig aus der aktuellen Literatur das optimalen Fluss-, Druck- und Temperaturmanagement zur selektiven Myokard- und Zerebralperfusion herauszufiltern. Die meisten Daten basieren auf Tiermodellen und wurden auf den Menschen extrapoliert. Tanaka et al untersuchte den Effekt verschiedener Druckwerte, während der SACP bei 20°C auf die zerebrale metabolische Sauerstoffrate (engl. Cerebral metabolic rate of oxygen, $CMRO_2$) und dem zerebralen Blutfluss. Hierbei zeigten sich bei Drücken zwischen 40-90mmHg keine Veränderungen in der CMRO2 oder dem zerebralen Blutfluss. Bei Drücken unter 40mmHg sinkt der zerebrale Blutfluss abrupt, unter 30mmHg fällt der CMRO2 signifikant ab [101] . Durchblutungsdrücke von rund 40mmHg scheinen aktuell empfehlenswert [80] [4] [89]. Bezüglich der Festlegung der Flussrate beschreibt Amir et al eine einfache Rechnung. Man geht von einem physiologischen Herzzeitvolumen von 200cc/kg/min aus, ca. 20% davon werden zur zerebralen Durchblutung benötigt, das macht eine Flussrate von 40cc/kg/min bei Normothermie. Nun lässt sich mittels der Reaktionsgeschwindigkeit-Temperatur Regel (Temperaturerhöhung um 10°C verdoppelt die Reaktionsgeschwindigkeit von biochemischen Prozessen und umgekehrt) der zerebrale Fluss für verschieden starke Hypothermien gut abschätzen [4]. Ausgerechnet ergibt dies eine Flussrate von ungefähr 20 $ml/kg^{-1}/min^{-1}$. Auch Pigula et al empfiehlt Flussraten von 20 $ml/kg^{-1}/min^{-1}$ [80]. Andere Autoren dagegen beschreiben höhere Flussraten von 40-50 $ml/kg^{-1}/min^{-1}$ ebenfalls als sicher [29] [89]. Aber auch noch niedrigere Flussraten von 10-20 $ml/kg^{-1}/min^{-1}$ wurden mittlerweile vielversprechend angewandt [107] [20] [76]. Ein wirklicher

Vergleich ist aufgrund von unsäglich vielen Variablen (Kanülierung, Temperatur, Druck, Operationsmethode usw.) aktuell nicht möglich. Jedoch zeigen sich bei den angewandten Flussraten auch keine erkennbaren Nachteile.

7.6 Temperatur

Bei Patienten in tiefer Hypothermie unter SACP zeigten sich signifikant längere Bypass Zeiten, mehr Schlaganfälle, eine erhöhte Mortalität und eine erhöhte Rate an Reinterventionen bei Blutungen, als in den Gruppen der milden Hypothermie (>20-24°C) [107]. [49]. Moderates Abkühlen bedeutet verkürzte Wiedererwärmungszeit und damit kürzere EKZ-Zeit mit der Idee der ausreichenden Neuroprotektion. Auch Oppido et al beschreibt Operationen in SACP in milder Hypothermie bei 25°C als sicher [76] .

Conolly und Kollegen listeten alle nachteiligen Konsequenzen der Hypothermie auf. Wie sekundäre Arrhythmien bei Kaliumverlust, erhöhte Plasmaviskosität, Vasokonstriktion mit Beeinträchtigung der Mikrozirkulation, Gerinnungsstörung, Thrombozytopenie, verminderte glomeruläre Filtratonsrate, metabolische Azidose, Hyperglykämie und zerebrale Schädigungen bei Hyperthermie während des Wiedererwärmen [20].

All diese Risiken der Hypothermie lassen sich dementsprechend mit mäßigeren Temperaturen minimieren als weiterer Schutzfaktor für die jungen Patienten.

Einen Schritt weiter geht Takeda et al und operiert bei 30-32°C mit SACP ohne vermehrte neurologische Auffälligkeiten postoperativ, jedoch bei einer sehr geringen Fallzahl von 10 Patienten. Zudem wurden die Probanden bei zerebralen Gewebssättigungen <30% direkt auf 28°C gekühlt zur Neuroprotektion [100]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt Ly et al. In seinen Vergleichsgruppen <28° vs. >34°C zeigte keiner der Patienten neurologische Auffälligkeiten, jedoch war die Mortalität in der Normothermie Gruppe mit 10% höher als in der milden Hypothermie Gruppe (8.5%), jedoch ohne statistische Signifikanz. [66].

Ob Normothermie eine sichere Methode für solch komplexe Operationen sein wird, lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht abschließend beurteilen. Jedoch scheint die milde Hypothermie keinen Nachteil zu bringen, besonders im Hinblick der Neuroprotektion und reduziert die Risiken der tiefen Hypothermie.

7.7 Spätkomplikationen

7.7.1 Restenose

Im Allgemeinen wird die Restenoserate zwischen 5-30 % angegeben in Abhängigkeit des Schweregrades der initialen Aortenbogen Pathologie [79]. Und hier liegt auch die Schwierigkeit die ermittelten Restenoseraten zu vergleichen. Pigula et al, als auch McElhinney et al und Hager et al beschreiben den hypoplastischen Aortenbogen als Risikofaktor für Restenosen [69][35]. Somit würde man bei dem von uns untersuchten Klientel, die alle einen hypoplastischen Aortenbogen hatten, von einer relativ hohen Restenoserate ausgehen gegenüber der isolierten Aortenisthmusstenose. Insgesamt ergab sich eine Restenoserate mit nötiger Reintervention in 5,2% der Fälle bei einer Nachbeobachtungszeit von 1,63 Jahren. Dies liegt deutlich im unteren Drittel der zu erwartenden interventionsbedürftigen Restenoserate.

Bei der häufig angewandten erweiterten End-zu-End Anastomose bei isolierten Aortenisthmusstenosen mit kurzstreckigen Hypoplasien gibt es mittlerweile einige Untersuchungen, die Restenoseraten von 2-10% angeben [79]. Bezüglich Aortenbogenerweiterungsplastiken mit Patch bei langstreckigen hypoplastischen Aortenbögen mit intrakardialen Läsionen sieht das anders aus. Da häufig der assoziierte intrakardiale Defekt dominiert und Studien mit nur sehr geringen Fallzahlen möglich sind. Poirier et al stellt als eine der einzigen Arbeitsgruppe die Ergebnisse von isolierten Aortenbogen Pathologien mit erweiterter End-zu-End Anastomose, komplexen Aortenbogen Pathologien mit Patchplastik und intrakardialen Läsionen von 38 Patienten gegenüber. In der erst genannten Gruppe war eine Reintervention nötig, in zweiter Gruppe keine bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 48 Monaten. [81]. Hier zeigt sich kein wirklicher Unterschied der Restenoserate abhängig der Operationsmethode. Dies bestätigt auch die Arbeitsgruppe um Ulmer, die davon ausgehen, dass die heutzutage verwendeten Operationsmethoden keinen Einfluss mehr auf die Restenoserate hat [109]. Augenmerk liegt hier auf dem Wort "heutzutage", denn angegebene Restenoserate von bis zu den oben genannten 30% müssen unter dem Gesichtspunkt der mittlerweile verlassenen Operationsmethoden betrachtet werden, wie z.B. der subclavian flap Technik, die bei einer deutlich erhöhten Aneurysma Rate mittlerweile keine Anwendung mehr findet.

Untermauernd für die Annahme, dass die Operationsmethode keinen Einfluss auf die Restenoserate hat, zeigt sich im Vergleich von Ly et al mit einer Restenoserate von 8%,

die sich einer Aortenbogenrekonstruktion mittels erweiterter End-zu-End Anastomose oder Patchplastik mit intrakardialer Korrektur unter SACP unterzogen [66] mit einer Restenoserate von 7,9% in der Arbeitsgruppe um Tulzer bei Patienten nach Aortenbogenrekonstruktion ohne Patchplastik.

Eine mögliche Ursache für die niedrige Zahl an Restenosen könnte man in der relativ kurzen Nachbeobachtungszeit von 1,6 Jahren sehen. Erklärend hierzu ist die Annahme, dass Restenosen zu einem späteren Zeitpunkt auftreten und nicht miterfasst werden. Dagegen sprechen die Arbeitsgruppen um Tulzer et al mit einer notwendigen Re-Intervention bereits nach im Median von 3,84 Monaten, bei McElhinney nach 5 Monaten und Poirier et al nach 12 Monaten. In unserer Untersuchung erfolgte die Reintervention bei Restenose bei zwei der drei Restenosen bereits nach weniger als 4 Monaten, was sich mit den Ergebnissen von Tulzer et al deckt. Patient 3 mit interventionsbedürftiger Restenose nach 20 Monaten könnte wohl als Ausreißer betrachtet werden.

In Zusammenschau der vorliegenden Daten kann man davon ausgehen, dass notwendige Re- Interventionen bei einer Follow-up Zeit von einem Jahr, relativ gut abgebildet werden können.

Auch wenn die durchschnittliche Dauer bis zur Reintervention bei Brown et al im Mittel 4,8 Jahre betrug, bei 1012 untersuchten Patienten, berichtet er, dass 60% der Re-Interventionen innerhalb des ersten Jahrs auftraten [14]. Das Ergebnis deckt sich gut mit unseren Ergebnissen, wobei zwei der drei Restenose Patienten eine Reintervention noch vor Ende des ersten Jahres benötigten.

Das Alter zum Operationszeitpunkt und das Gewicht zum Zeitpunkt der Operation hatte bei unseren erhobenen Daten keinen Einfluss auf die Restenoserate. Diese Aussage ähnelt sich mit den Ergebnissen von Tulzer et al [108]. Die Arbeitsgruppe um McElhinney beschreibt ein Lebensalter zur Zeit der Operation von <14 Tagen als signifikanten Risikofaktor für Restenose. Die von uns erhobenen Daten können dies weder bestätigen noch dementieren. Das Alter der Patienten mit reinterventionsbedürftiger Restenose zum primären Operationszeitpunkt lag bei 2 Tagen, 17 Tagen und 242 Tagen. Bei der Aussage, dass das Gewicht zum OP-Zeitpunkt kein Risikofaktor für Restenosen ist, stimmt mit McElhinney et al überein. Die Frage, ob die Restenoserate bei univentrikulärer Korrektur höher liegt als bei biventrikulärer Korrektur lässt sich nicht abschließend beantworten. Zwei der drei Restenosen traten im Rahmen der univentrikulären Korrekturen auf, das

lässt lediglich eine tendenzielle Richtung erkennen, dass univentrikuläre Korrekturen potenziell eine höher Restenose Rate haben könnten.

Allen drei Reinterventionen ist gemein, dass sie nach Aortenbogenplastiken mit Einbezug angrenzender Gefäßabschnitte Richtung Aorta ascendens oder Aorta descendens eintraten.

7.7.2 Arterielle Hypertonie

Die Entwicklung eines postoperativen arteriellen Hypertonus und die damit einhergehenden kardiovaskulären Risiken zeigte sich als klarer ungünstiger prognostischer Marker [23]. Toro-Salazar et al konnte zeigen, dass ein erhöhter Blutdruck in der ersten Nachuntersuchung ein fünffach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Hypertonus im weiteren Follow-up darstellt. Als „Überlebens-Prädiktoren gibt er eine frühe operative Aortenisthmusstenose Korrektur und einen normwertigen Blutdruck in der Nachkontrolle an [105]. Angewandt auf unsere erhobenen Daten mit einem Durchschnittsalter bei OP von 2,5 Monaten und ausschließlich normotonen Blutdruckwerten in der zuletzt erhobenen Nachkontrolle, ungeachtet ob medikamentös therapiert oder nicht, sollten beste Voraussetzungen für die Patienten geschaffen sein.

Die Entstehung des arteriellen Hypertonus bei Restenose aufgrund des mechanischen Widerstandes ist selbsterklärend. Die Entstehung des arteriellen Hypertonus bei erfolgreich durchgeführter Operation ohne Anhalt für eine Restenose oder Verengung ist jedoch weiterhin nicht vollständig geklärt. Möglicherweise erklärt werden kann die durch ein zurückgesetztes Renin-Angiotensin-Aldosteron System, neurologische Dysfunktion, beeinträchtigte vaskuläre Reaktivität oder veränderte elastische Eigenschaften [23]. Gerade letzteres untersuchte Sehested et al und fand in der präcoarctalen Region bereits präoperativ eine rigidere Aortenwand. In einer genaueren Analyse des Gewebes zeigte sich signifikant mehr Kollagen und eine geringe Masse an glatten Muskelzellen in der prästenotischen Aortenwand im Vergleich zu einem untersuchten poststenotischen Abschnitt [96]. Auch Vogt et al beschreibt die elastischen Eigenschaften im prästenotischen Gefäßbett als angeboren und nicht reversibel, da sich keine positiven Veränderungen nach erfolgter Korrektur zeigen [110].

Möglicherweise ist dies eine Erklärung, dass Patienten mit hypoplastischem Aortenbogen, auch wenn der eigentliche Defekt deutlich größer ist als eine vermeintlich einfache Aortenisthmusstenose, durch eine langstreckige Aortenbogenkorrektur

inklusive der präcoarktalen Region, bezüglich des Risikos für spätere arterielle Hypertonie profitieren.

7.7.3 Aneurysma

Patienten mit Aortenisthmusstenose und hypoplastischem Aortenbogen gelten als Hochrisikopatienten für spätere Aneurysmabildung [68]. Die Inzidenz für Spätaneurysmen wird in der Literatur zwischen 1-51% angegeben und erschwert die Vergleichbarkeit aufgrund von unterschiedlichen Diagnosekriterien und Follow-up Strategien [54]. Typischerweise bildet sich postoperativ das Aneurysma in der poststenotischen Region auf der Seite der ehemaligen Verengung [54]. Eine Modellrechnung von Karck et al geht von einer Inzidenz von 12% etwa 10 Jahre nach der erfolgten Korrekturoperation aus [50]. Nach Datenlage aus dem Jahr 1986 von Kirklin et al. wird 15-20 Jahre postoperativ eine Aneurysma-Rate von fast 50% angegeben [106].

Der Versuch Prädiktoren wie Art der Korrektur, Alter bei OP, ein persistierender Dopplerdruck Gradient oder die arterielle Hypertonie aufzuzeigen, konnten keine signifikante Beziehung für das Auftreten eines Aneurysmas zeigen. Einzig das fortschreitende Alter (RR 1.4 pro Jahrzehnt) und eine bikuspide Aortenklappe waren in der Arbeit um Olivar et al. signifikant für Aneurysmenbildung [75]. Und gerade mal 1/3 der Patientin mit lokaler Aneurysmabildung zeigen Symptome wie Thoraxschmerz, Dyspnoe oder Hämoptysen [54] , womit der Nachsorge ein noch höherer Stellenwert zukommt. Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) Leitlinie der deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie empfiehlt derzeit jährliche Kontrollen mit klinischer Untersuchung, Blutdruckmessung an allen 4 Extremitäten, 24h Blutdruckmessung und die Echokardiographie. Alle 3-5 Jahre ist eine Belastungsuntersuchung angeraten, sowie alle 5-10 Jahren ein MRT während der gesamten Lebensdauer der Patienten [34].

Die Kombination von Echokardiographie plus klinische Untersuchung detektiert mit einer Sensitivität von 97% Restenosen und Aneurysmabildung. Wobei das MRT zusammen mit der klinischen Untersuchung als kosteneffektivste Methode zur Detektion von Komplikationen am Aortenbogen angegeben wird [103].

7.8 Detektion und Prävention

Gerade mal die Hälfte aller CoA werden bereits pränatal detektiert [64]. In den Mutterschaftsrichtlinien des gemeinsamen Bundesauschuss sind regulär 3 sonographische Kontrollen während der Schwangerschaft festgelegt. Im Rahmen der

Ultraschallkontrolle in der 19-22. SSW können schwangere Frauen wählen zwischen der Basis-Ultraschall-Untersuchung und einer erweiterten Basis-Ultraschall-Untersuchung. Zum erweiterten Ultraschall gehört eine Darstellung des 4-Kammerblicks des Herzens, der Herzfrequenz, die Relation des Atrium und der Ventrikel, sowie die Herzachse. Die direkte Darstellung der Aorta ascendens oder des Aortenbogens ist darin nicht enthalten. Somit werden nur indirekte Zeichen für das mögliche Vorliegen einer CoA, wie zum Beispiel jede Art der Rechtsherzbelastung durch die Volumenbelastung dargestellt, die auf eine CoA hinweisen kann. Und auch bei der Abbildung des Isthmus und Aortenbogens, Messung des Durchmessers oder Darstellung von Turbulenzen, ist die hämodynamische Bedeutung erst postnatal nach dem physiologischen Verschluss des Ductus arteriosus wirklich zu sehen [47] . Diesem Problem und der hohen Rate an falsch positiv als auch falsch negativen Ergebnissen in der pränatalen Diagnostik hat sich eine Arbeitsgruppe um Pasquini angenommen und pränatale Z-Scores generiert zur Messung des Aortenisthmus und duktalem Aortenbogen [78]. Anwendung finden diese jedoch derzeit nur in spezialisierten Pränatalzentren und zu Studienzwecken.

Als Sekundärprävention und ebenfalls als zukunftsweisend anzusehen ist die bereits pränatale Behandlung von Feten mit bildgebend detektierter CoA und/oder hypoplastischem Aortenbogen mit der chronisch-intermittierenden-materno-fetalen Hyperoxygenierung, oder nach ihrem Erfinder auch „Kohl-Verfahren“ genannt. Dabei atmet die Schwangere eine erhöhte Sauerstoffkonzentration ein, ein kleiner Teil des Sauerstoffs gelangt zum Fetus, führt dort zur vermehrten pulmonalen Perfusion und gelangt weiter über das linke Atrium und Ventrikel in die Aorta und wird zum „Aufhol“-Wachstum angeregt [21]. Zeng et al konnte in seiner Studie den Effekt, der oben beschriebenen Methode für das Wachstum des fetalen Aortenbogens, aber auch für alle anderen linkskardialen Parameter, klar aufzeigen [119]. In Anbetracht der Ergebnisse lassen sie hiermit postnatale Operationen umgehen bzw. die Operationsbedingungen deutlich erleichtern.

8. Limitationen

Limitationen der Studie sind sicher das retrospektive und nicht randomisierte Studiendesign. Zudem handelt es sich um eine inhomogene Gruppe aufgrund assoziierter kardialer Fehlbildungen. Dies begründet sich, wie oben bereits beschrieben darauf, dass komplexe Aortenisthmusstenose in den seltensten Fällen isoliert auftreten. Durchschnittlich zeigen sich in ca. 80% der Fällen Begleitanomalien. Eine Frage wäre auch, ob Untersuchungsergebnisse von isolierten komplexen Aortenisthmusstenosen auf das Allgemeinkollektiv mit den o.g. Begleitanomalien anwendbar wäre.

Des Weiteren erschweren geringe Fallzahlen im Gesamten vergleichbare Studien. Wie in Tabelle 8 ersichtlich bewegen sich die Patientenzahlen zwischen 10-100 Patienten. Damit einhergehend steigt die Gefahr eines „überschätzten“ Effektes, aber auch das Risiko für zufällige Fehler ganz unabhängig von dem Bias. Ein Vorteil hingegen einer kleinen Single Center Studie ist z. B die Kontinuität und Vergleichbarkeit der operativen und intensivmedizinischen Protokolle oder Labore. Hier zu beachten ist, dass das Gießener Kinderherzzentrum als Schwerpunktklinik für Kinder mit hypoplastischem Linksherz gilt und somit ein hoher Anteil Neugeborener in der Studiengruppe sind mit diesem komplexen Herzfehler. Und möglicherweise das generell schon schlechtere Outcome auf Grund des angeborenen Defektes zusätzlich zur Operation negativ beeinflusst.

Ein weiterer Faktor sind syndromale Erkrankungen und hiermit möglicherweise einhergehende neurologische Prädispositionen oder organischen Vorschädigungen, die bei der Evaluation der Komplikationen und Mortalität eine Rolle spielen und damit Einfluss auf die Ergebnisse nehmen können.

Ein großer Kernpunkt ist und bleibt die zerebrale Protektion und damit verbunden die neurologische Entwicklung der Patienten. Mittlerweile gibt es einige retro- als auch prospektive Studien mit kleinen Kohorten zu diesem Thema, die nur eingeschränkt vergleichbar sind aufgrund unterschiedlich erhobener Parameter, fehlenden Werten und größtenteils unzureichender oder kurzer Nachbeobachtungszeit. Eine prospektiv randomisierte Studie mit standardisierten neurologischen Untersuchungen und ein lebensbegleitendes Follow-up der Kinder bis ins Erwachsenenalter könnte die Frage der „neurologischen Sicherheit“ klären.

9. Zusammenfassung

Zielsetzung

Die optimale Strategie für die neurologische und myokardiale Sicherheit während Aortenbogekorrekturoperationen von Kindern ist bisher nicht klar festzulegen. In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden die Ergebnisse von 58 Patienten, die sich einer operativen Aortenbogenkorrektur mit selektiver Zerebral- und Myokardperfusion in moderater Hypothermie unterzogen, untersucht bezüglich Komplikationen, neurologischem Outcome und Mortalität. Der Studienzeitraum beläuft sich auf die Jahre 2008-2015.

Methoden

Eingeschlossen werden konnten 58 Patienten, die sich einer operativen Aortenbogenkorrektur unter selektiver Zerebral- und Myokardperfusion in moderater Hypothermie (26-28°C) am Kinderherzzentrum Gießen unterzogen. Das durchschnittliche Alter lag bei 75 Tagen (2 Tage – 14,6 Jahre). 26 Patienten (44,8%) litten an einen hypoplastischen Linksherz und deren Varianten.
Das mediane Gewicht lag bei 4,4kg (2-79). 16 Patienten (27,6%) hatten bereits zuvor eine Intervention an Aortenbogen. Die Komplettkorrektur erfolgte bei 45 Patienten (77,6%), wobei 12 Patienten (20,7%) eine univentrikuläre und 12 Patienten (20,7%) eine biventrikuläre Korrektur erhielten.

Ergebnisse

Hierbei zeigte sich eine postoperative Komplikationsrate von 12%, die signifikant mit der Anwendung des kardioplegem Herzstillstands und einer erhöhten Mortalität zusammenhängt. Es zeigten sich keine anhaltenden neurologischen Auffälligkeiten. 4 Patienten (6,9%) litten unter transienten neurologischen Auffälligkeiten. Einen klaren „cut -off“ bezüglich dem Neuromonitorings mittels NIRS oder einen signifikanten Zusammenhang zwischen niedrigen NIRS-Werten und dem Auftreten neurologische Komplikationen war nicht gegeben. Die Gesamtmortalität lag bei 6,9%. Die Nachbeobachtung erfolgte im Mittel für 1,63 Jahre. Es zeigte sich im Follow up bei keinem Patienten eine persistierende arterieller Hypertonie oder Aneurysma. Die

interventionsbedürftige Restenose trat bei 3 Patienten (5,2%) auf, ohne klar eruierbare Prädiktoren oder Risikofaktoren.

Fazit

Aortenbogenkorrekturen mit selektiver Zerebral- und Myokardperfusion in moderater Hypothermie (26-28°C) ist ein sicheres Verfahren bei Patientin mit komplexen Anomalien. Jedoch sind diesbezüglich sicher noch prospektiv randomisierte Studien im Vergleich zu alternativen Methoden zur zerebralen und myokardialen Protektion bei Aortenbogen-Korrektureingriffen nötig.

9.1 Abstract

Objective

The optimal strategies for neural and myocardial preservation during surgery for aortic arch reconstruction in the pediatric population remain undefined. This retrospective study analyses the outcomes of 58 patients undergoing combined selective cerebral and myocardial perfusion during aortic arch reconstruction in pediatric patients in a single center between 2008 and 2015.

Methods

All patients (n=58) who underwent combined selective cerebral and myocardial perfusion as indicated during aortic arch reconstruction were included. Twenty-six patients (44.8%) had hypoplastic left heart syndrome and variants. Aortic arch reconstruction was performed at a median age of 75 days (range: 2 days-14.6 years) at 26-28°C. Median weight of the patients was 4.4 kg (range: 2-79). Sixteen patients (27.6%) had already had a prior aortic arch intervention. Total repair was performed in 45 patients (77.6%), whereas 12 patients (20.7 %) had univentricular palliation. The mortality, morbidity, reinterventions and neurological outcomes were analyzed.

Results

There was a postoperative complication rate of 12%, which is significantly related to the rate of cardioplegic cardiac arrest and an increased mortality. There were no persistent neurological abnormalities. Four patients (6.9%) suffered from transient neurological abnormalities. There was no clear cut-off regarding neuromonitoring using NIRS or a significant correlation between low NIRS values and the rate of neurological complications. The overall mortality was 6.9%. The mean follow-up time was 1.63 years. In the follow-up, no arterial hypertension or aneurysms were identified in any patient. Restenosis requiring intervention occurred in 3 patients (5.2%) without any clearly determinable predictors or risk factors.

Conclusion

The combination of selective cerebral and myocardial perfusion with lower body perfusion in selected cases is a safe method for aortic arch reconstruction in the pediatric population. Prospective, randomized studies are warranted for the comparison of this strategy with alternative methods for cerebral and myocardial preservation during surgery on the aortic arch.

10. Abkürzungsverzeichnis

AHF ..... angeborener Herzfehler
ANE ..... akutes neurologisches Ereignis
ASD ..... Vorhofseptumdefekt
AVSD ..... atrioventrikulärer Septumdefekt
cCT ..... Schädel Computertomogramm
CMRO2 ..... zerebrale metabolische Sauerstoffrate
CoA ..... Aortenisthmusstenose
CPB ..... kardiopulmonale Bypass
DHCA ..... tiefer hypothermer Kreislaufstillstand
DILV ..... Double-inlet-left-ventricle
DORV ..... Double-outlet-right-ventricle
ECMO ..... extrakorporale Membranoxygenierung
EEG ..... Elektroenzephalogramm
FS…….. ..... fraktionelle Verkürzung
HLHC ..... hypoplastischer Linksherzkomplex
HLHS ..... hypoplastisches Linksherzsyndrom
HLM ..... Herz-Lungen-Maschine
ISTA ..... Aortenisthmusstenose
LVEDD ..... linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF ..... linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD ..... linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
MRT ..... Magnetresonanztomographie
MTHFR ..... Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase
NIRS ..... Nahinfrafrotspektroskopie
PTFE ..... Polytetrafluorethylen
SACP ..... selektive antegrade zerebrale Perfusion
SCMP ..... selektive zerebral- und Myokardperfusion
TGA ..... Transposition der großen Arterien
TnI ..... Troponin I Wert
TnT ..... Troponin T Wert
TTE ..... transthorakale Echokardiographie
VSD ..... Ventrikelseptumdefekt

11. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematische Darstellung des proximalen und distalen Segments des Aortenbogens mit Aortenisthmus 3
Abbildung 2: Geschlechterverteilung 25
Abbildung 3 Verteilung der am Aortenbogen voroperierten Patienten nach Eingriffsmethode 29
Abbildung 4 Operations- und Perfusionszeiten in Minuten 31
Abbildung 5 gestaffelte Verteilung der einzelnen Komplikationen 33
Abbildung 6 Unterteilung aller operierten Patienten nach univentrikulärer oder biventrikulärer Korrektur und der jeweiligen Komplikations- und Mortalitätsrate. 34
Abbildung 7: Überlebenszeitkurve nach Kaplan Meier Verfahren. 36
Abbildung 8: Boxplots zu den gemessenen TNI Werten 1h ,6h, 12h und 36h postoperativ nach Aortenbogeneingriff 40
Abbildung 9: Boxplot zu den gemessenen TNI Werten 1h ,6h, 12h und 36h postoperativ mit und ohne Kardioplegie 41
Abbildung 10 Verlauf der intraoperativ gemessenen zerebralen NIRS Werte im Mittel der rechten und linken Hemisphäre zu verschiedenen Messzeitpunkten 42
Abbildung 11 Verlauf der intraoperativ gemessenen zerebralen NIRS Werte im Mittel der rechten und linken Hemisphäre zu den verschiedenen Messzeitpunkten unterteilt nach Art des Eingriffs. 44
Abbildung 12: Boxplot mit Auftreten von neurologischen Komplikationen und den minimal gemessenen NIRS Werten rechts und links während der Operation 45
Abbildung 13: Histogramm der Wiedervorstellung der Patienten postoperativ 46

12. Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 GRÖßE, GEWICHT UND KÖRPEROBERFLÄCHE DER PATIENTEN ZUM OPERATIONSZEITPUNKT 25
TABELLE 2 VERTEILUNG DER AORTALEN DIAGNOSEN 27
TABELLE 3 DETAILLIERTE TABELLE ÜBER AORTALE UND KARDIALE DIAGNOSEN, PROZEDUR, SCHWEREGRADEINTEILUNG UND VOROPERATIONEN VON ALLEN STUDIENTEILNEHMERN VOROPERATIONEN VON ALLEN STUDIENTEILNEHMERN 28
TABELLE 4 MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNG DER VERSCHIEDENEN INTRAOPERATIV GEMESSENEN ZEITEN IN MINUTEN 32
TABELLE 5 KREUZTABELLE ÜBER FRÜHE POSTOPERATIV AUFGETRETENEN KOMPLIKATIONEN 35
TABELLE 6 PRÄ- UND POSTOPERATIV GEMESSENEN LINKSVENTRIKULÄREN EJEKTIONSFRAKTIONEN MITTEL MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE 38
TABELLE 7 MITTELWERTE MIT STANDARDFEHLER DER MITTELS NIRS GEMESSENEN WERTE DER RECHTEN UND LINKEN HEMISPHÄRE ZU DEN VERSCHIEDENEN MESSZEITPUNKTEN 43
TABELLE 8 TABELLARISCHE AUFSTELLUNG UNTERSCHIEDLICHER STUDIEN MIT ÄHNLICHEN TESTPARAMETERN. 53

13. Literaturverzeichnis

[1] Adams, F. H. 1959. Congenital heart disease; comments regarding incidence and natural history. *California medicine* 90, 3, 213–216.

[2] Alexi-Meskishvili, V. V. and Bottcher, W. 2010. The first closure of the persistent ductus arteriosus. *The Annals of thoracic surgery* 90, 1, 349–356.

[3] Algra, S. O., Kornmann, Verena N N, van der Tweel, Ingeborg, Schouten, Antonius N J, Jansen, Nicolaas J G, and Haas, F. 2012. Increasing duration of circulatory arrest, but not antegrade cerebral perfusion, prolongs postoperative recovery after neonatal cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 143, 2, 375–382.

[4] Amir, G., Ramamoorthy, C., Riemer, R. K., Reddy, V. M., and Hanley, F. L. 2005. Neonatal brain protection and deep hypothermic circulatory arrest: pathophysiology of ischemic neuronal injury and protective strategies. *The Annals of thoracic surgery* 80, 5, 1955–1964.

[5] Andropoulos, D. B., Diaz, L. K., Fraser, C. D., McKenzie, E. D., and Stayer, S. A. 2004. Is bilateral monitoring of cerebral oxygen saturation necessary during neonatal aortic arch reconstruction? *Anesthesia and analgesia* 98, 5, 1267-72, table of contents.

[6] Asou, T., Kado, H., Imoto, Y., Shiokawa, Y., Tominaga, R., Kawachi, Y., and Yasui, H. 1996. Selective cerebral perfusion technique during aortic arch repair in neonates. *The Annals of thoracic surgery* 61, 5, 1546–1548.

[7] Basaran, M., Sever, K., Kafali, E., Ugurlucan, M., Sayin, O. A., Tansel, T., Alpagut, U., Dayioglu, E., and Onursal, E. 2006. Serum lactate level has prognostic significance after pediatric cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 20, 1, 43–47.

[8] Bellinger, D. C., Jonas, R. A., Rappaport, L. A., Wypij, D., Wernovsky, G., Kuban, K. C., Barnes, P. D., Holmes, G. L., Hickey, P. R., and Strand, R. D. 1995. Developmental and neurologic status of children after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. *The New England journal of medicine* 332, 9, 549–555.

[9] Bellinger, D. C., Wypij, D., duPlessis, A. J., Rappaport, L. A., Jonas, R. A., Wernovsky, G., and Newburger, J. W. 2003. Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries : the Boston

Circulatory Arrest Trial. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 126, 5, 1385–1396.

[10] BIGELOW, W. G., CALLAGHAN, J. C., and HOPPS, J. A. 1950. General hypothermia for experimental intracardiac surgery; the use of electrophrenic respirations, an artificial pacemaker for cardiac standstill and radio-frequency rewarming in general hypothermia. *Annals of surgery* 132, 3, 531–539.

[11] Blalock, A. and Taussig, H. B. 1984. Landmark article May 19, 1945: The surgical treatment of malformations of the heart in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. By Alfred Blalock and Helen B. Taussig. *JAMA* 251, 16, 2123–2138.

[12] Boeckxstaens, C. J. and Flameng, W. J. 1995. Retrograde cerebral perfusion does not perfuse the brain in nonhuman primates. *The Annals of thoracic surgery* 60, 2, 319–328.

[13] Böttcher, W. and Woysch, H. 2006. Die erste erfolgreiche herzchirurgische Operation mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir* 20, 6, 248–260.

[14] Brown, J. W., Ruzmetov, M., Hoyer, M. H., Rodefeld, M. D., and Turrentine, M. W. 2009. Recurrent coarctation : is surgical repair of recurrent coarctation of the aorta safe and effective? *The Annals of thoracic surgery* 88, 6, 1923-30; discussion 1930-1.

[15] Carr, M., Curtis, S., and Marek, J. 2018. EDUCATIONAL SERIES IN CONGENITAL HEART DISEASE: Congenital left-sided heart obstruction. *Echo Res Pract* 5, 2, R23-R36.

[16] Cesnjevar, R. 2008. Aortenbogenoperation ohne hypothermen Kreislaufstillstand. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir* 22, 6, 322–328.

[17] Chambers, D. J. 2003. Mechanisms and alternative methods of achieving cardiac arrest. *The Annals of thoracic surgery* 75, 2, S661-6.

[18] Chen, H., Zhang, H., Hong, H., Zhu, Z., and Liu, J. 2013. Outcome of continuous cerebral and myocardial perfusion under mild hypothermia for aortic coarctation with ventricular septal defect repair. *Journal of cardiac surgery* 28, 1, 64–69.

[19] Clancy, R. R., McGaurn, S. A., Wernovsky, G., Gaynor, J. W., Spray, T. L., Norwood, W. I., Jacobs, M. L., and Goin, J. E. 2003. Risk of seizures in survivors of newborn heart surgery using deep hypothermic circulatory arrest. *Pediatrics* 111, 3, 592–601.

[20] Conolly, S., Arrowsmith, J. E., and Klein, A. A. 2010. Deep hypothermic circulatory arrest. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 10, 5, 138–142.

[21] Co-Vu, J., Lopez-Colon, D., Vyas, H. V., Weiner, N., and DeGroff, C. 2017. Maternal hyperoxygenation: A potential therapy for congenital heart disease in the fetuses? A systematic review of the current literature. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)* 34, 12, 1822–1833.

[22] Dent, C. L., Spaeth, J. P., Jones, B. V., Schwartz, S. M., Glauser, T. A., Hallinan, B., Pearl, J. M., Khoury, P. R., and Kurth, C. D. 2005. Brain magnetic resonance imaging abnormalities after the Norwood procedure using regional cerebral perfusion. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 130, 6, 1523–1530.

[23] Divitiis, M. de, Rubba, P., and Calabrò, R. 2005. Arterial hypertension and cardiovascular prognosis after successful repair of aortic coarctation: a clinical model for the study of vascular function. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 15, 5, 382–394.

[24] Dodge-Khatami, J. 2013. *Prognostischer Wert des perioperativen Monitorings mit Near - Infrared Spectroscopy während der Herzchirurgie mit der Herz - Lungen - Maschine bei Neugeborenen und Säuglingen*. Staats- und Universitätsbibliothek Hamburg, Hamburg.

[25] Dodge-Khatami, J., Gottschalk, U., Eulenburg, C., Wendt, U., Schnegg, C., Rebel, M., Reichenspurner, H., and Dodge-Khatami, A. 2012. Prognostic value of perioperative near-infrared spectroscopy during neonatal and infant congenital heart surgery for adverse in-hospital clinical events. *World journal for pediatric & congenital heart surgery* 3, 2, 221–228.

[26] Du Plessis, A. J. 1999. Mechanisms of brain injury during infant cardiac surgery. *Seminars in pediatric neurology* 6, 1, 32–47.

[27] Fallon, P., Aparício, J. M., Elliott, M. J., and Kirkham, F. J. 1995. Incidence of neurological complications of surgery for congenital heart disease. *Archives of disease in childhood* 72, 5, 418–422.

[28] Fenton, K. N., Freeman, K., Glogowski, K., Fogg, S., and Duncan, K. F. 2005. The significance of baseline cerebral oxygen saturation in children undergoing congenital heart surgery. *American journal of surgery* 190, 2, 260–263.

[29] Garman, J. K. 1991. Optimal pressures and flows during cardiopulmonary bypass. Pro: a low-flow, low-pressure technique is acceptable. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 5, 4, 399–401.

[30] Gelb, B. D. and Chung, W. K. 2014. Complex genetics and the etiology of human congenital heart disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 4, 7, a013953.

[31] Glauser, T. A., Rorke, L. B., Weinberg, P. M., and Clancy, R. R. 1990. Congenital brain anomalies associated with the hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics* 85, 6, 984–990.

[32] Griepp, R. B., Stinson, E. B., Hollingsworth, J. F., and Buehler, D. 1975. Prosthetic replacement of the aortic arch. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 70, 6, 1051–1063.

[33] H.E Koralewski. 2006. *Energiehaushalt und Temperaturregulation*. *Wärmehaushalt und Temperaturregulation,* Charite.

[34] Haas, N.A., Ewert, P., Hager, A., Schlensak,C. and (Keine Angabe). 2010. *Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Artenisthmusstenose*.

[35] Hager, A., Schreiber, C., Nutzl, S., and Hess, J. 2009. Mortality and restenosis rate of surgical coarctation repair in infancy: a study of 191 patients. *Cardiology* 112, 1, 36–41.

[36] Hertfelder H.-J., Gnida C., Pötzsch B., and Hanfland P. 2004. MTHFR-Polymorphismus C677T. Sinn oder Unsinn der Diagnostik. *Deutsches Ärzteblatt*, 46, 3101–3105.

[37] Hirsch, J. C., Charpie, J. R., Ohye, R. G., and Gurney, J. G. 2009. Near-infrared spectroscopy: what we know and what we need to know--a systematic review of the congenital heart disease literature. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 137, 1, 154-9, 159e1-12.

[38] Hirsch, J. C., Jacobs, M. L., Andropoulos, D., Austin, E. H., Jacobs, J. P., Licht, D. J., Pigula, F., Tweddell, J. S., and Gaynor, J. W. 2012. Protecting the Infant Brain During Cardiac Surgery: A Systematic Review. *The Annals of thoracic surgery* 94, 4, 1365–1373.

[39] Hirsch, R., Dent, C. L., Wood, M. K., Huddleston, C. B., Mendeloff, E. N., Balzer, D. T., Landt, Y., Parvin, C. A., Landt, M., Ladenson, J. H., and Canter, C. E. 1998. Patterns and Potential Value of Cardiac Troponin I Elevations After Pediatric Cardiac Operations. *The Annals of thoracic surgery* 65, 5, 1394–1399.

[40] Hoffman, Julien I E and Kaplan, S. 2002. The incidence of congenital heart disease. *Journal of the American College of Cardiology* 39, 12, 1890–1900.

[41] Hsia, T.-Y. and Gruber, P. J. 2006. Factors influencing neurologic outcome after neonatal cardiopulmonary bypass: what we can and cannot control. *The Annals of thoracic surgery* 81, 6, S2381-8.

[42] International community of pediatric cardiothoracic surgeons. *ECHSA Congenital Database*. http://www.echsacongenitaldb.org/mvp_report/. Accessed 1 December 2016.

[43] Ishino, K., Kawada, M., Irie, H., Kino, K., and Sano, S. 2000. Single-stage repair of aortic coarctation with ventricular septal defect using isolated cerebral and myocardial perfusion. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 17, 5, 538–542.

[44] Ishino, K. and Sano, S. 2003. Aortic arch repair with a working beating heart in premature infants. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 126, 5, 1653–1654.

[45] Janssen, C., Kellermann, S., Münch, F., Purbojo, A., Cesnjevar, R. A., and Rüffer, A. 2015. Myocardial Protection During Aortic Arch Repair in a Piglet Model: Beating Heart Technique Compared With Crystalloid Cardioplegia. *The Annals of thoracic surgery* 100, 5, 1758–1766.

[46] Jonas, R. A. 1996. Hypothermia, circulatory arrest, and the pediatric brain. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 10, 1, 66–74.

[47] Kaemmerer Harald, E. P. 2016. Aortenisthmusstenose. *Journal für angeborene Herzfehler*, 4, 1–56.

[48] Kahlert, A.-K., Hoff, K., and Hitz, M.-P. 2017. Genetik der angeborenen Herzfehler. *medgen* 29, 2, 248–256.

[49] Kamiya, H., Hagl, C., Kropivnitskaya, I., Böthig, D., Kallenbach, K., Khaladj, N., Martens, A., Haverich, A., and Karck, M. 2007. The safety of moderate hypothermic lower body circulatory arrest with selective cerebral perfusion: a propensity score analysis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 133, 2, 501–509.

[50] Karck, M. 2003. Patcherweiterungsplastik bei Aortenisthmusstenose. *Deutsches Ärzteblatt* 100, 7, 416–419.

[51] Kenny, D. and Hijazi, Z. M. 2011. Coarctation of the aorta: from fetal life to adulthood. *Cardiology journal* 18, 5, 487–495.

[52] KIRKLIN, J. W., DUSHANE, J. W., PATRICK, R. T., DONALD, D. E., HETZEL, P. S., HARSHBARGER, H. G., and WOOD, E. H. 1955. Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (gibbon type): report of eight cases. *Proceedings of the staff meetings. Mayo Clinic* 30, 10, 201–206.

[53] Klinner, W. 1968. *Chirurgie am offenen Herzen. 10jährige Erfahrungen mit dem extrakorporalen Kreislauf ; [Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. Rudolf Zenker zum 65. Geburtstag]*. Boehringer, Mannheim.

[54] Kodolitsch, Y. von, Aydin, A. M., Bernhardt, A. M., Habermann, C., Treede, H., Reichenspurner, H., Meinertz, T., and Dodge-Khatami, A. 2010. Aortic aneurysms after correction of aortic coarctation: a systematic review. *VASA. Zeitschrift fur Gefasskrankheiten* 39, 1, 3–16.

[55] Kornilov, I. A., Sinelnikov, Y. S., Soinov, I. A., Ponomarev, D. N., Kshanovskaya, M. S., Krivoshapkina, A. A., Gorbatykh, A. V., and Omelchenko, A. Y. 2015. Outcomes after aortic arch reconstruction for infants: deep hypothermic circulatory arrest versus moderate hypothermia with selective antegrade cerebral perfusion. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 48, 3, e45-50.

[56] Kristen, A. *Troponin T und Troponin I zur Verlaufskontrolle myokardialer Schädigung nach kardiochirurgischen Eingriffen bei Kindern*. Inaugural-Dissertation, Justus-Liebig Universität Giessen.

[57] Kujovich, J. L. 1993. *GeneReviews®. Factor V Leiden Thrombophilia*, Seattle (WA).

[58] Kussman, B. D., Wypij, D., DiNardo, J. A., Newburger, J., Jonas, R. A., Bartlett, J., McGrath, E., and Laussen, P. C. 2005. An evaluation of bilateral monitoring of cerebral oxygen saturation during pediatric cardiac surgery. *Anesthesia and analgesia* 101, 5, 1294–1300.

[59] Kvitting, J.-P. E. and Olin, C. L. 2009. Clarence Crafoord: a giant in cardiothoracic surgery, the first to repair aortic coarctation. *The Annals of thoracic surgery* 87, 1, 342–346.

[60] Larsen, R., Ed. 2012. *Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.

[61] Leontyev, S., Davierwala, P. M., Semenov, M., Aspern, K. von, Krog, G., Noack, T., Misfeld, M., and Borger, M. A. 2019. Antegrade selective cerebral perfusion reduced in-hospital mortality and permanent focal neurological deficit in patients

with elective aortic arch surgery†. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*.

[62] Lim, C., Kim, W.-H., Kim, S.-C., Rhyu, J.-W., Baek, M.-J., Oh, S.-S., Na, C.-Y., and Kim, C. W. 2003. Aortic arch reconstruction using regional perfusion without circulatory arrest. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 23, 2, 149–155.

[63] Lim, H.-G., Kim, W.-H., Park, C.-S., Chung, E.-S., Lee, C.-H., Lee, J. R., and Kim, Y. J. 2010. Usefulness of regional cerebral perfusion combined with coronary perfusion during one-stage total repair of aortic arch anomaly. *The Annals of thoracic surgery* 90, 1, 50–57.

[64] Lindinger, A., Schwedler, G., and Hense, H.-W. 2011. Angeborene Herzfehler in Deutschland. *Kardiologe* 5, 5, 325–333.

[65] Lozano, S. and Mossad, E. 2004. Cerebral function monitors during pediatric cardiac surgery: can they make a difference? *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 18, 5, 645–656.

[66] Ly, M., Roubertie, F., Belli, E., Grollmuss, O., Bui, M. T., Roussin, R., Lebret, E., Capderou, A., and Serraf, A. 2011. Continuous cerebral perfusion for aortic arch repair: hypothermia versus normothermia. *The Annals of thoracic surgery* 92, 3, 942-8; discussion 948.

[67] Mahle, W. T. and Wernovsky, G. 2004. Neurodevelopmental outcomes in hypoplastic left heart syndrome. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery: Pediatric Cardiac Surgery Annual* 7, 1, 39–47.

[68] Maxey, T. S., Serfontein, S. J., Reece, T. B., Rheuban, K. S., and Kron, I. L. 2003. Transverse arch hypoplasia may predispose patients to aneurysm formation after patch repair of aortic coarctation. *The Annals of thoracic surgery* 76, 4, 1090–1093.

[69] McElhinney, D. B., Yang, S. G., Hogarty, A. N., Rychik, J., Gleason, M. M., Zachary, C. H., Rome, J. J., Karl, T. R., Decampli, W. M., Spray, T. L., and Gaynor, J. W. 2001. Recurrent arch obstruction after repair of isolated coarctation of the aorta in neonates and young infants: is low weight a risk factor? *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 122, 5, 883–890.

[70] Menache, C. C., Du Plessis, A. J., Wessel, D. L., Jonas, R. A., and Newburger, J. W. 2002. Current incidence of acute neurologic complications after open-heart operations in children. *The Annals of thoracic surgery* 73, 6, 1752–1758.

[71] Moulaert, A. J., Bruins, C. C., and Oppenheimer-Dekker, A. 1976. Anomalies of the aortic arch and ventricular septal defects. *Circulation* 53, 6, 1011–1015.

[72] Murkin, J. M., Adams, S. J., Novick, R. J., Quantz, M., Bainbridge, D., Iglesias, I., Cleland, A., Schaefer, B., Irwin, B., and Fox, S. 2007. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. *Anesthesia and analgesia* 104, 1, 51–58.

[73] Nasirov, T., Mainwaring, R. D., Reddy, V. M., Sleasman, J., Margetson, T., and Hanley, F. L. 2013. Innominate artery cannulation and antegrade cerebral perfusion for aortic arch reconstruction in infants and children. *World journal for pediatric & congenital heart surgery* 4, 4, 356–361.

[74] Newburger, J. W., Jonas, R. A., Wernovsky, G., Wypij, D., Hickey, P. R., Kuban, K. C., Farrell, D. M., Holmes, G. L., Helmers, S. L., Constantinou, J., Carrazana, E., Barlow, J. K., Walsh, A. Z., Lucius, K. C., Share, J. C., Wessel, D. L., Hanley, F. L., Mayer, J. E., Costaneda, A. R., and Ware, J. H. 1993. A comparison of the perioperative neurologic effects of hypothermic circulatory arrest versus low-flow cardiopulmonary bypass in infant heart surgery. *The New England journal of medicine* 329, 15, 1057–1064.

[75] Oliver, J. M., Gallego, P., Gonzalez, A., Aroca, A., Bret, M., and Mesa, J. M. 2004. Risk factors for aortic complications in adults with coarctation of the aorta. *Journal of the American College of Cardiology* 44, 8, 1641–1647.

[76] Oppido, G., Pace Napoleone, C., Turci, S., Davies, B., Frascaroli, G., Martin-Suarez, S., Giardini, A., and Gargiulo, G. 2006. Moderately hypothermic cardiopulmonary bypass and low-flow antegrade selective cerebral perfusion for neonatal aortic arch surgery. *The Annals of thoracic surgery* 82, 6, 2233–2239.

[77] Ouzounian, M., Lemaire, S. A., and Coselli, J. S. 2013. Open aortic arch repair: state-of-the-art and future perspectives. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* 25, 2, 107–115.

[78] Pasquini, L., Mellander, M., Seale, A., Matsui, H., Roughton, M., Ho, S. Y., and Gardiner, H. M. 2007. Z-scores of the fetal aortic isthmus and duct: an aid to assessing arch hypoplasia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 29, 6, 628–633.

[79] Pigula, F. A. 2007. Surgery for aortic arch disease in the neonate. *Pediatric cardiology* 28, 2, 134–143.

[80] Pigula, F. A., Gandhi, S. K., Siewers, R. D., Davis, P. J., Webber, S. A., and Nemoto, E. M. 2001. Regional low-flow perfusion provides somatic circulatory support during neonatal aortic arch surgery. *The Annals of thoracic surgery* 72, 2, 401-6; discussion 406-7.

[81] Poirier, N. C., van Arsdell, G. S., Brindle, M., Thyagarajan, G. K., Coles, J. G., Black, M. D., Freedom, R. M., and Williams, W. G. 1999. Surgical treatment of aortic arch hypoplasia in infants and children with biventricular hearts. *The Annals of thoracic surgery* 68, 6, 2293–2297.

[82] Pongiglione, G. 2004. *Aortic Arch interruption*. https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-AAI.pdf. Accessed 15 December 2016.

[83] Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V.-P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G. M. C., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., Rutten, F. H., and van der Meer, P. 2016. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal* 37, 27, 2129–2200.

[84] Rappaport, L. A., Wypij, D., Bellinger, D. C., Helmers, S. L., Holmes, G. L., Barnes, P. D., Wernovsky, G., Kuban, K. C., Jonas, R. A., and Newburger, J. W. 1998. Relation of seizures after cardiac surgery in early infancy to neurodevelopmental outcome. Boston Circulatory Arrest Study Group. *Circulation* 97, 8, 773–779.

[85] Reich, D. L., Uysal, S., Ergin, M.A., and Griepp, R. B. 2001. Retrograde cerebral perfusion as a method of neuroprotection during thoracic aortic surgery. *The Annals of thoracic surgery* 72, 5, 1774–1782.

[86] Rickers, Läer, G.-P., Diller, J. Janousek, U. Hoppe, T.S. Mir, and J. Weil. 2015. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Chronische Herzinsuffizienz. DE.

[87] Rita, F. de, Lucchese, G., Barozzi, L., Menon, T., Faggian, G., Mazzucco, A., and Luciani, G. B. 2011. Selective cerebro-myocardial perfusion in complex congenital aortic arch pathology: a novel technique. *Artificial organs* 35, 11, 1029–1035.

[88] Rudolph, A. M., Heymann, M. A., and Spitznas, U. 1972. Hemodynamic considerations in the development of narrowing of the aorta. *The American Journal of Cardiology* 30, 5, 514–525.

[89] Rüffer, A., Klopsch, C., Münch, F., Gottschalk, U., Mir, T. S., Weil, J., Reichenspurner, H. C., and Cesnjevar, R. A. 2012. Aortic arch repair: let it beat! *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 60, 3, 189–194.

[90] Rüffer, A., Purbojo, A., and Cesnjevar, R. A. 2014. Chirurgische Therapie der Aortenisthmusstenose. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir* 28, 4, 241–248.

[91] Russell, G. A., Berry, P. J., Watterson, K., Dhasmana, J. P., and Wisheart, J. D. 1991. Patterns of ductal tissue in coarctation of the aorta in the first three months of life. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 102, 4, 596–601.

[92] Safi, H. J., Iliopoulos, D. C., Gopinath, S. P., Hess, K. R., Asimacopoulos, P. J., Bartoli, S., Raskin, S. A., Shaibani, A. T., Leveque, C. M., and Yawn, D. H. 1995. Retrograde cerebral perfusion during profound hypothermia and circulatory arrest in pigs. *The Annals of thoracic surgery* 59, 5, 1107–1112.

[93] Sakamoto, T., Zurakowski, D., Duebener, L. F., Lidov, H. G. W., Holmes, G. L., Hurley, R. J., Laussen, P. C., and Jonas, R. A. 2004. Interaction of temperature with hematocrit level and pH determines safe duration of hypothermic circulatory arrest. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 128, 2, 220–232.

[94] Sano, S. and Mee, R. B. 1990. Isolated myocardial perfusion during arch repair. *The Annals of thoracic surgery* 49, 6, 970–972.

[95] Schmid, C. and Boulos, A. 2009. *Leitfaden Kinderherzchirurgie*. Steinkopff Verlag.

[96] Sehested, J., Baandrup, U., and Mikkelsen, E. 1982. Different reactivity and structure of the prestenotic and poststenotic aorta in human coarctation. Implications for baroreceptor function. *Circulation* 65, 6, 1060–1065.

[97] Siaplaouras, J., Thul, J., Will, J. C., Bauer, J., Kreuder, J., Valeske, K., Akintürk, H., and Schranz, D. 2001. Kardiales Troponin I nach kardiochirurgischer Korrekturoperation im Säuglings- und Kindesalter. *Z Kardiol* 90, 6, 408–413.

[98] Söhle, Martin Dr. Ivo Brandes, Göttingen, Priv.-Doz. Dr. Michael Dinkel, Dr. Reto Basciani, Bern, Dr. Ingolf Eichler, Dortmund. DGAI-Empfehlungen Neuromonitoring in der Kardioanaesthesie. Eine gemeinsame Stellungnahme der: Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) Cardiovascular and Thoracic Anaesthesia Group (CTA) der Schweizerischen

Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation (SGAR) Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG). In *Anästhesie Intensivmedizin*, 1–18.

[99] Taggart, D. P., Hadjinikolas, L., Wong, K., Yap, J., Hooper, J., Kemp, M., d. Hue, Yacoub, M., and Lincoln, J. C. 1996. Vulnerability of paediatric myocardium to cardiac surgery. *Heart* 76, 3, 214–217.

[100] Takeda, Y., Asou, T., Yamamoto, N., Ohara, K., Yoshimura, H., and Okamoto, H. 2005. Arch reconstruction without circulatory arrest in neonates. *Asian cardiovascular & thoracic annals* 13, 4, 337–340.

[101] Tanaka, J., Shiki, K., Asou, T., Yasui, H., and Tokunaga, K. 1988. Cerebral autoregulation during deep hypothermic nonpulsatile cardiopulmonary bypass with selective cerebral perfusion in dogs. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 95, 1, 124–132.

[102] Tchervenkov, C. I., Korkola, S. J., and Shum-Tim, D. 2001. Surgical technique to avoid circulatory arrest and direct arch vessel cannulation during neonatal aortic arch reconstruction. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 19, 5, 708–710.

[103] Therrien, J., Thorne, S. A., Wright, A., Kilner, P. J., and Somerville, J. 2000. Repaired coarctation: a "cost-effective" approach to identify complications in adults. *Journal of the American College of Cardiology* 35, 4, 997–1002.

[104] Tian, D. H., Wan, B., Bannon, P. G., Misfeld, M., Lemaire, S. A., Kazui, T., Kouchoukos, N. T., Elefteriades, J. A., Bavaria, J., Coselli, J. S., Griepp, R. B., Mohr, F. W., Oo, A., Svensson, L. G., Hughes, G. C., and Yan, T. D. 2013. A meta-analysis of deep hypothermic circulatory arrest versus moderate hypothermic circulatory arrest with selective antegrade cerebral perfusion. *Annals of cardiothoracic surgery* 2, 2, 148–158.

[105] Toro-Salazar, O. H., Steinberger, J., Thomas, W., Rocchini, A. P., Carpenter, B., and Moller, J. H. 2002. Long-term follow-up of patients after coarctation of the aorta repair. *The American Journal of Cardiology* 89, 5, 541–547.

[106] Treasure, T. 1986. Cardiac surgery. John W. Kirklin and Brian G. Barratt-Boyes. 285 × 220 mm. Pp. 1550 + xiii. Illustrated. 1986. Chichester: John Wiley and Sons Ltd. £150.00. *Br. J. Surg.* 73, 11, 943.

[107] Tsai, J. Y., Pan, W., Lemaire, S. A., Pisklak, P., Lee, V.-V., Bracey, A. W., Elayda, M. A., Preventza, O., Price, M. D., Collard, C. D., and Coselli, J. S. 2013. Moderate

hypothermia during aortic arch surgery is associated with reduced risk of early mortality. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 146, 3, 662–667.

[108] Tulzer, A., Mair, R., Kreuzer, M., and Tulzer, G. 2016. Outcome of aortic arch reconstruction in infants with coarctation: Importance of operative approach. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 152, 6, 1506-1513.e1.

[109] Ulmer, E. H. 2012. Aortenisthmusstenose, viel mehr als eine angeborene Engstelle der Hauptschlagader. *Herzblatt*, 1, 1–15.

[110] Vogt, M., Kühn, A., Baumgartner, D., Baumgartner, C., Busch, R., Kostolny, M., and Hess, J. 2005. Impaired elastic properties of the ascending aorta in newborns before and early after successful coarctation repair: proof of a systemic vascular disease of the prestenotic arteries? *Circulation* 111, 24, 3269–3273.

[111] Vossschulte, K. 1956. Isthmusplastik zur Behandlung der Aortenisthmusstenose*). *Thorac cardiovasc Surg* 4, 05, 443–450.

[112] Weismann-Günzler, S. 2014. *Angeborene Syndrome mit Fehlbildungen des Herzens*. http://www.corience.org/de/angeborene-herzfehler/syndrome/. Accessed 8 June 2018.

[113] Williams, G. D. and Ramamoorthy, C. 2007. Brain monitoring and protection during pediatric cardiac surgery. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia* 11, 1, 23–33.

[114] Wypij, D., Newburger, J. W., Rappaport, L. A., duPlessis, A. J., Jonas, R. A., Wernovsky, G., Lin, M., and Bellinger, D. C. 2003. The effect of duration of deep hypothermic circulatory arrest in infant heart surgery on late neurodevelopment: the Boston Circulatory Arrest Trial. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 126, 5, 1397–1403.

[115] Yan, T. D., Bannon, P. G., Bavaria, J., Coselli, J. S., Elefteriades, J. A., Griepp, R. B., Hughes, G. C., Lemaire, S. A., Kazui, T., Kouchoukos, N. T., Misfeld, M., Mohr, F. W., Oo, A., Svensson, L. G., and Tian, D. H. 2013. Consensus on hypothermia in aortic arch surgery. *Annals of cardiothoracic surgery* 2, 2, 163–168.

[116] Yan, T. D., Tian, D. H., Lemaire, S. A., Hughes, G. C., Chen, E. P., Misfeld, M., Griepp, R. B., Kazui, T., Bannon, P. G., Coselli, J. S., Elefteriades, J. A., Kouchoukos, N. T., Underwood, M. J., Mathew, J. P., Mohr, F.-W., Oo, A., Sundt, T. M., Bavaria, J. E., Di Bartolomeo, R., Di Eusanio, M., and Trimarchi, S. 2014. Standardizing clinical end points in aortic arch surgery: a consensus statement from

the International Aortic Arch Surgery Study Group. *Circulation* 129, 15, 1610–1616.

[117] Yan, T. D., Tian, D. H., Lemaire, S. A., Misfeld, M., Elefteriades, J. A., Chen, E. P., Hughes, G. C., Kazui, T., Griepp, R. B., Kouchoukos, N. T., Bannon, P. G., Underwood, M. J., Mohr, F.-W., Oo, A., Sundt, T. M., Bavaria, J. E., Di Bartolomeo, R., Di Eusanio, M., Roselli, E. E., Beyersdorf, F., Carrel, T. P., Corvera, J. S., Della Corte, A., Ehrlich, M., Hoffman, A., Jakob, H., Matalanis, G., Numata, S., Patel, H. J., Pochettino, A., Safi, H. J., Estrera, A., Perreas, K. G., Sinatra, R., Trimarchi, S., Sun, L.-Z., Tabata, M., Wang, C., Haverich, A., Shrestha, M., Okita, Y., and Coselli, J. 2014. The ARCH Projects: design and rationale (IAASSG 001). *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 45, 1, 10–16.

[118] Yao, F.-S. F., Tseng, C.-C. A., Ho, C.-Y. A., Levin, S. K., and Illner, P. 2004. Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 18, 5, 552–558.

[119] Zeng, S., Zhou, J., Peng, Q., Deng, W., Zhang, M., Zhao, Y., Wang, T., and Zhou, Q. 2016. Sustained maternal hyperoxygenation improves aortic arch dimensions in fetuses with coarctation. *Scientific reports* 6, 39304.

[120] Ziemer, G. and Haverich, A. 2010. *Herzchirurgie. Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.

14. Anhang

14.1 Nutzugsgenehmigungen

Abbildung 2

Creative Commons Namensnennung – Nicht kommerziell 4.0 International Public License, Lizenzbedingungen unter: https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode.de abrufbar.

Abbildung 3

SPRINGER
NATURE LIZENZBEDINGUNGEN
11. April 2022

Diese Vereinbarung zwischen Frau Katharina Walter („Sie“) und Springer Nature („Springer Nature“) besteht aus Ihren Lizenzangaben und den Geschäftsbedingungen von Springer Nature und dem Copyright Clearance Center.

Lizenznummer	5278231143218
Lizenzdatum	29. März 2022
Lizenzierter Herausgeber von Inhalten	Springer Natur
Lizenzierte Inhaltsveröffentlichung	Springer-eBook
Titel des lizenzierten Inhalts	Herz-Lungen-Maschine und extrakorporale Zirkulation
Autor von lizenzierten Inhalten	Prof. Dr. med. Reinhard Larsen
Datum des lizenzierten Inhalts	1. Januar 2012
Art der Nutzung	Diplomarbeit/Dissertation
Requestor-Typ	nicht kommerziell (gemeinnützig)
Format	gedruckt und elektronisch
Portion	Abbildungen/Tabellen/Illustrationen
Anzahl der Abbildungen/Tabellen/Illustrationen	1
Werden Sie übersetzen?	nein
Verbreitung/Verteilung	1 - 29
Autor dieses Springer Nature-Inhalts	Prof. Dr. med. Reinhard Larsen
Titel	Retrospektive Studie zur Untersuchung der Ergebnisse von Aortenbogenoperationen am schlagenden Herzen und selektiver Hirnperfusion in

	der Kinderherzchirurgie des Kinderherzzentrums Gießen
Institutionsname	Kinderherzzentrum Gießen Universitätsklinikum Gießen und Marburg
Voraussichtlicher Präsentationstermin	August 2022
Portionen	Schematische Zeichnung der Herz-Lungen-Maschine
Standort des Anforderers	z.Hd.: Frau Katharina Walter
Gesamt	0,00 EUR

Geschäftsbedingungen

Allgemeine Geschäftsbedingungen der Springer Nature Customer Service Center GmbH

Diese Vereinbarung legt die Bedingungen der Lizenz (die **Lizenz**) zwischen Ihnen und der **Springer Nature Customer Service Center GmbH** (dem **Lizenzgeber**) fest.

1. **Lizenzgewährung**

    1. Der Lizenzgeber gewährt Ihnen eine persönliche, nicht exklusive, nicht übertragbare, weltweite Lizenz zur Vervielfältigung des lizenzierten Materials nur für den in Ihrer Bestellung angegebenen Zweck. Lizenzen werden für die in der Bestellung angeforderte spezifische Verwendung und für keine andere Verwendung gewährt, vorbehaltlich der nachstehenden Bedingungen.

    2. Der Lizenzgeber garantiert, dass er nach bestem Wissen über die Rechte zur Lizenzierung der Wiederverwendung des lizenzierten Materials verfügt. Sie sollten jedoch sicherstellen, dass das Material, das Sie anfordern, Originalmaterial des Lizenzgebers ist und nicht das Urheberrecht einer anderen Entität trägt (wie in der veröffentlichten Version angegeben).

    3. Wenn die Quellenangabe für einen Teil des von Ihnen angeforderten Materials anzeigt, dass es mit Genehmigung einer anderen Quelle nachgedruckt oder angepasst wurde, sollten Sie auch bei dieser Quelle die Erlaubnis zur Wiederverwendung des Materials einholen.

2. **Umfang der Lizenz**

    1. Sie dürfen die lizenzierten Inhalte nur in der Weise und in dem Umfang verwenden, der durch diese AGB und alle anwendbaren Gesetze gestattet ist.

    2. Für jede zusätzliche Nutzung des lizenzierten Materials kann eine separate Lizenz erforderlich sein, z. B. wenn eine Lizenz nur für die Verwendung zum Drucken erworben wurde, muss eine separate Genehmigung für die elektronische Wiederverwendung eingeholt werden. Ebenso ist eine Lizenz nur in der gewählten Sprache gültig und gilt nicht für Ausgaben in anderen Sprachen, es sei denn, zusätzliche Übersetzungsrechte wurden in der Lizenz

gesondert eingeräumt. Jegliche Inhalte Dritter sind ausdrücklich von der Lizenz ausgenommen.

3. Ebenso erfordern Rechte für zusätzliche Komponenten wie benutzerdefinierte Editionen und Derivate eine zusätzliche Genehmigung und können mit einer zusätzlichen Gebühr verbunden sein. Bitte beantragen Sie diese Rechte bei Journalpermissions@springernature.com / bookpermissions@springernature.com .

4. Wenn eine **kostenlose** Genehmigung für gedrucktes Material erteilt wurde, kann auch eine Genehmigung für jede elektronische Version dieses Werks erteilt werden, vorausgesetzt, dass das Material für Ihre Arbeit als Ganzes nebensächlich ist und die elektronische Version im Wesentlichen gleichwertig ist oder ersetzt für die Druckversion.

5. Für Unterzeichner der STM-Berechtigungsrichtlinien in der jeweils gültigen Fassung kann ein anderer Lizenzumfang gelten.

- **Dauer der Lizenz**

1. Eine Lizenz für ist ab dem Kaufdatum („Lizenzdatum“) am Ende des relevanten Zeitraums in der folgenden Tabelle gültig:

Umfang der Lizenz	**Dauer der Lizenz**
Posten Sie auf einer Website	12 Monate
Präsentationen	12 Monate
Bücher und Zeitschriften	Lebensdauer der Edition in der erworbenen Sprache

- **Wissen**

1. Die Genehmigung des Lizenzgebers muss neben dem Lizenzmaterial in gedruckter Form bestätigt werden. In elektronischer Form muss dieser Dank gleichzeitig mit den Abbildungen/Tabellen/Abbildungen oder dem Abstract sichtbar sein und mit der Homepage der Zeitschrift/des Buches verlinkt sein. Unser erforderliches Bestätigungsformat finden Sie im Anhang unten.

- **Nutzungsbeschränkungen**

1. Die Nutzung des lizenzierten Materials kann für gelegentliche Werbezwecke und geringfügige Bearbeitungsrechte gestattet sein, z. B. geringfügige Anpassungen einzelner Figuren, Änderungen des Formats, der Farbe und/oder des Stils, wenn die Anpassung wie in Anhang 1 unten angegeben gutgeschrieben wird. Alle anderen

Änderungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Zuschneiden, Anpassen, Weglassen von Material, die die Bedeutung, Absicht oder moralischen Rechte des Autors beeinträchtigen, sind strengstens untersagt.

2. Sie dürfen lizenziertes Material nicht als Teil eines Designs oder einer Marke verwenden.

3. Lizenziertes Material darf vor der Veröffentlichung durch Springer Nature in Open-Access-Publikationen (OAP) verwendet werden, aber jegliches lizenzierte Material muss vor der endgültigen Veröffentlichung von OAP-Sites entfernt werden.

- **Eigentum an Rechten**

1. Das lizenzierte Material bleibt Eigentum des Lizenzgebers oder des entsprechenden Dritten, und alle Rechte, die hierin nicht ausdrücklich gewährt werden, sind ausdrücklich vorbehalten.

- **Einschränkungen**

1. ***NUR BÜCHER:*** Wenn **„Wiederverwendung in einer Dissertation/Dissertation“** ausgewählt wurde, gelten die folgenden Bedingungen: Druckrechte des akzeptierten Manuskripts des endgültigen Autors (aus Gründen der Klarheit, NICHT der veröffentlichten Version) für bis zu 100 Exemplare, elektronische Rechte zur Verwendung nur auf a persönliche Website oder institutionelles Repository gemäß der Sherpa-Richtlinie (www.sherpa.ac.uk/romeo/).

2. Für Anfragen zur Wiederverwendung von Inhalten, die für eine Genehmigung gemäß den STM-Berechtigungsrichtlinien in Frage kommen, die von Zeit zu Zeit aktualisiert werden können, ersetzen die STM-Berechtigungsrichtlinien die in dieser Lizenz enthaltenen Bedingungen.

- **Kündigung und Stornierung**

1. Lizenzen laufen nach dem in Ziffer 3 (oben) angegebenen Zeitraum ab.

2. Der Lizenznehmer behält sich das Recht vor, die Lizenz zu kündigen, falls die Zahlung nicht vollständig eingegangen ist oder wenn Sie gegen diese Vereinbarung verstoßen haben.

Version 1.3

14.2 Ethikantrag

JUSTUS-LIEBIG UNIVERSITÄT GIESSEN

FACHBEREICH 11 MEDIZIN

Ethik-Kommission, Klinikstr. 32 (Alte Frauenklinik), D-35385 Gießen

PD Dr. C. Yerebakan
Kinderherzzentrum / Kinderherzchirurgie
Feulgenstr. 12
35385 Gießen

ETHIK-KOMMISSION
am Fachbereich Medizin
Vorsitz: Prof. H. Tillmanns

Klinikstr. 32 (Alte Frauenklinik)
D-35385 Gießen
Tel.: (0641)99-42470 / 47660
ethik.kommission@pharma.med.uni-giessen.de

Gießen, 13. Juni 2014
Dr. Kr./

AZ.: **297/13**

Titel: *Retrospektive Studie zur Untersuchung der Ergebnisse von Aortenbogenoperationen am schlagenden Herzen und selektiver Hirnperfusion in der Kinderherzchirurgie.*

Sitzung am 06.02.2014

Sehr geehrte(r) Antragsteller/Antragstellerin, Liebe Herr Yerebakan,

wir bedanken uns für die Vorstellung Ihres Forschungsprojektes. Im Folgenden erhalten Sie das Votum der Gießener Ethik-Kommission zur oben genannten Studie:

Es handelt sich um eine Erstbegutachtung für den Leiter der Klinischen Prüfung (LKP) ☒
Es handelt sich um eine Anschlussbegutachtung ☐
Eingesandte Unterlagen:

☒ Formalisierter Antrag
☒ Ausführliche Darstellung des Vorhabens (Studienprotokoll)

Der Antrag wurde unter ethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und rechtlichen Gesichtspunkten geprüft. Soweit betreffend, wurde **das auf Seite 2 wiedergegebene Protokoll** unter Berücksichtigung des Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community (ICH-GCP) erstellt. Es bezieht sich auf die vorgelegte Fassung des Antrags.

Forderungen der Ethik-Kommission, soweit darin aufgeführt, wurden inzwischen erfüllt. ☐
Sie stimmt dem Vorhaben zu. ☒
Sie stimmt dem Vorhaben unter Auflagen zu (siehe S. 2). ☐
Sie stimmt dem Vorhaben nicht zu (siehe S. 2). ☐

Die Ethik-Kommission erwartet, dass ihr bis 31.12.17 ohne Aufforderung ein kurzer Bericht auf beigefügtem (roten) Formblatt übermittelt wird. Er soll mitteilen, ob das Ziel der Studie erreicht wurde, ob ethische, medizinisch-wissenschaftliche oder rechtliche Probleme aufgetreten sind, und ob das Ergebnis publiziert ist/wird. Unabhängig davon ist die Ethik-Kommission über alle Änderungen des Prüfplans zu unterrichten. Ihr sind alle schweren unerwünschten Wirkungen mitzuteilen, soweit sie im Bereich der Zuständigkeit dieser Ethik-Kommission aufgetreten sind. Bei überregionalen Studien sind sie auch dem LKP mitzuteilen.
Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Prüfung und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethik-Kommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Auszug aus dem Protokoll der Kommissionsitzung vom 06.02.2014:

Herr Priv.--Doz. Dr. med. Can Yerebakan trägt vor, begleitet von der Doktorandin Frau Katharina Selzer. Hintergrund und Ziel der Studie: Der Einsatz der tiefen Hypothermie in der Kinderherzchirurgie hat eine lange Tradition. In den Jahren der ersten kinderherzchirurgischen Eingriffe wurden sogar einfache Operationen, wie z.B. der Verschluß von Ventrikelseptumdefekten, in tiefer Hypothermie und im Kreislaufstillstand operiert. Hierbei stellten sich die mangelnde Schonung des zentralen und des vegetativen Nervensystems, sowie lange Myokardischämiezeiten als ein großes Problem dar. Mit Entwicklung der technischen Gegebenheiten der extrakorporalen Zirkulation hat sich diese Strategie für viele Eingriffe in der Kinderherzchirurgie erübrigt. Es ist jedoch heute noch der Fall, daß einige Zentren weltweit die Technik der tiefen Hypothermie mit Kreislaufstillstand vor allem für bestimmte Operationsverfahren standardmäßig einsetzen. Sano und Mee (Sano, S., Mee, R.B.B., Ann. Thorac. Surg. 1990; 49: 970 – 972; Sano, S., Mee, R.B.B., Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2003; 23: 149 – 155) haben bereits 1990 eine erfolgreiche Methode zur isolierten Myokarddurchblutung mit Kardioplegie während Aortenbogenrekonstruktionen beschrieben. Ein weiterer Meilenstein war eine von Ishino und Sano (Ishino, K., Sano, S., J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2003; 126: 1653 – 1654) eingeführte neue, vielversprechende Praktik. Hierbei wird eine regionale Perfusion des Kopfes und des Herzens durch arterielle Kanülierung gewährleistet, ohne daß ein Kreislaufstillstand notwendig ist. - Mittlerweile gibt es eine große Vielfalt an Behandlungsstrategien mit selektiver getrennter oder kombinierter Myokard- und Hirnperfusion, mit Hypo- oder Normothermie, am schlagenden oder nicht-schlagenden Herz mit teilweise sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Die Gießener Kinderherzchirurgie hat sich seit Jahren darauf konzentriert, schonende Techniken einzusetzen. Ein gutes Beispiel hierfür ist die Gießener Hybrid-Strategie für das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) in Kooperation mit der kinderkardiologischen Abteilung. Ein Teil dieser Behandlungsweise beinhaltet die Vermeidung von potentiell schädlicher tiefer Hypothermie und Kreislaufstillstand, sowie zum Teil die Vermeidung von Herzstillstand. Nicht nur für das hypoplastische Linksherzsyndrom, sondern auch für andere Vitien mit Eingriffen am Aortenbogen wurde die schonende Technik hinsichtlich der Prävention von Schäden des Nervensystems und des Myokards übernommen. Die herzchirurgische Arbeitsgruppe beabsichtigt mit dieser Studie, sich genauer mit diesem Vorgehen zu beschäftigen, zur Überprüfung der Effektivität und Nachhaltigkeit der in Gießen angewendeten Methode. - Das Ziel dieser retrospektiven Datenanalyse ist die Evaluierung der Ergebnisse einer schonenden Operationstechnik bei Aortenbogen-Operationen am schlagenden Kinderherzen. Zu der Datenanalyse werden prä-, intra- und postoperative Daten herangezogen. Es soll untersucht werden, ob diese Operationsmethode im Hinblick auf Sterblichkeit, Morbidität und postoperative Komplikationen mit besseren Ergebnissen für die Patienten vergesellschaftet ist.

Bei dem Vorhaben handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische, rein deskriptive therapeutische Prüfung, um eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie. Das Projekt stellt gleichzeitig die Promotionsarbeit von Frau Katharina Selzer (Betreuer: Priv.-Doz. Dr. med. Can Yerebakan) dar. Leiter der klinischen Studie und hiesiger Prüfarzt ist Priv.-Doz. Dr. med. Can Yerebakan, Abteilung für Kinderherzchirurgie, Kinderherzzentrum, UKGM, Standort Gießen (Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. Hakan Akintürk). Die biometrische Bearbeitung erfolgt durch die Arbeitsgruppe Medizinische Statistik am Institut für Medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen (Leiter: Dr. Jörn Pons-Kühnemann). Die Studie soll baldmöglichst nach dem Erhalt des positiven Votums unserer Ethik-Kommission beginnen, sie wird voraussichtlich ca. 1 Jahr dauern. Insgesamt sollen die Daten von ca. 50 Patienten beiderlei Geschlechts (Alter: Zwischen 0 und 18 Jahren) in Gießen in die retrospektive Datenanalyse eingeschlossen werden. Einschlußkriterien sind: 1) Männliches bzw. weibliches Geschlecht, Alter der Kinder zwischen 0 und 18 Jahren; 2) Diagnosen: Aortenbogenhypoplasie, unterbrochener Aortenbogen, Koarktation der Aorta (Aortenisthmusstenose) mit hypoplastischem Aortenbogen, komprimierende Aortenanomalien; 3) eine stattgehabte Durchführung der Aortenoperationen in der „beating heart"-Methode und mit selektiver Hirnperfusion; 4) die Operationen fanden in der Abteilung für Kinderherzchirurgie im Kinderherzzentrum Gießen (Leiter: Prof. Dr. med. Hakan Akintürk) des UKGM, Standort Gießen statt.

Ausschlußkriterien erfüllen andere Operationsmethoden der Aortenbogenrekonstruktion. Hauptzielkriterien sind: 1) Der operative Verlauf: a) Die Komplikationsrate, b) das Druck- und Flußmonitoring, sowie 2) der postoperative Verlauf: a) Die Aufenthaltsdauer auf der Intensiv- und der Normalstation; b) Re-Operationen, c) postoperative Komplikationen (neurologisch, myokardial).

In der Diskussion berichtet Herr Priv.-Doz. Dr. Can Yerebakan, daß die optimale Therapie der Aortenbogenrekonstruktion mit optimaler Operationsmethodik und optimalem Operationsmaterial in der medizinischen Fachwelt noch immer kontrovers diskutiert werde. Dies habe zur Folge, daß das Krankheitsbild bei gleicher Diagnose an verschiedenen Herzzentren immer noch sehr unterschiedlich und mit sehr unterschiedlichen Ergebnissen behandelt werde. Er weist darauf hin, daß eine Aortenbogenrekonstruktion am häufigsten wegen eines hypoplastischen Linksherzsyndroms, das auch eine Aortenbogenhypoplasie beinhalte, durchgeführt werde. Er erläutert, daß die Aortenbogenrekonstruktion früher immer in Hypothermie und bei Kreislaufstillstand durchgeführt worden sei. In den ersten Jahren der Erwachsenen- und Kinderherzchirurgie sei eine tiefe Hypothermie (bis 18° C Körpertemperatur) durchgeführt worden. Seit die Herz-Lungen-Maschine bei Herz-Operationen zur Verfügung stehe, werde die Körpertemperatur nicht mehr auf 18° C, sondern auf 28° C gesenkt. Herr Priv.-Doz. Dr. Yerebakan betont, daß die gemäßigte Hypothermie mit einer geringeren intraoperativen Schädigung des perfundierten Gewebes einhergehe. Eine weitere Verbesserung der Operationsmethode sei durch die Einführung der selektiven Kopf- und Myokardperfusion gelungen, die von einer japanischen Arbeitsgruppe entwickelt worden sei. Er erläutert, daß im Kinderherzzentrum der Justus-Liebig-Universität Gießen schon seit vielen Jahren bei Säuglingen mit hypoplastischem Linksherzsyndrom zunächst eine Gießen I-Operation durchgeführt werde: Hierbei handle es sich um eine Hybrid-Operation (in Zusammenarbeit der Abteilung für Kinderherzchirurgie mit der Abteilung für Kinderkardiologie des Kinderherzzentrums Gießen) mit Stenting des Ductus arteriosus Botalli und bilateralem Banding der Pulmonalarterien, wodurch das linke Herz aus der Zirkulation ausgeschaltet werde. Bei etwas größeren Kindern, im Alter von 3 bis 4 Monaten werde anschließend die Gießen Comprehensive Stage II-Operation vorgenommen, analog der klassischen Norwood-Operation, je nach der peripher-arteriellen Sauerstoffsättigung. - Herr Priv.-Doz. Dr. Yerebakan berichtet, daß das Ziel der geplanten retrospektiven Datenanalyse die Evaluierung einer schonenden Operationstechnik bei Aortenbogenoperationen am schlagenden Herzen bei Kindern (Alter: 0 bis 18 Jahre) sei. Mit dieser retrospektiven Studie solle geklärt werden, ob die im Kinderherzzentrum der Justus-Liebig-Universität Gießen angewendete schonendere Operationstechnik im Hinblick auf Mortalität, Morbidität und postoperative Komplikationen mit besseren Ergebnissen für die Patienten einhergeht. Zum Vergleich sollen Resultate von Operationen mit Herzstillstand und tiefer Hypothermie aus der Literatur herangezogen werden. Herr Priv.-Doz. Dr. Yerebakan betont, daß im Rahmen der geplanten Studie der kardiale, pulmonale und der generelle neurologische Zustand der Patienten in der Auswertung berücksichtigt werden sollen. Speziell die Parameter perioperative kardiale Funktion (ermittelt mittels Echokardiographie und Herzkatheter-Untersuchung, Hämodynamik), Katecholaminbedarf, Intubationsdauer, Aufenthaltsdauer auf der Intensiv- und auf der Normalstation, die Entlassungsbefunde sowie die Ergebnisdaten der Nachuntersuchung sollten analysiert werden. Herr Priv.-Doz. Dr. Yerebakan betont, daß das Augenmerk in erster Linie auf kardial bedingte Komplikationen (z.B. Rhythmusstörungen, kardiale Dysfunktion) gelegt werde. Weiterhin könnten aus den postoperativen echokardiographischen Daten detaillierte Parameter für die Beurteilung der Herzfunktion gewonnen werden, welche die Wirksamkeit der kardial schonenden Operation belegen könnten. Die Datenerhebung erfolge mittels Sekundärforschung. Das Patientenkollektiv werde sich auf etwa 50 Patienten belaufen, die sich einer Aortenbogenoperation am schlagenden Herzen mit selektiver Hirnperfusion unterzogen hätten. Zur Datenerhebung würden die Krankenakten zu Hilfe genommen, um die Mortalität, den Verlauf während des Krankenhausaufenthalts und mögliche weitere Informationen zu ermitteln; ebenso dienten die Operationsberichte zum Informationsgewinn hinsichtlich des Druckmonitorings oder der Flußgeschwindigkeiten während des Eingriffs. Diese Daten würden zum größten Teil aus der elektronischen Datenbank (z.B. KAOS) des UKGM, Standort Gießen entnommen. Die Auswertung erfolge mittels deskriptiver Statistik. Für numerische

Daten würden – abhängig von der Verteilung – Mittelwerte und Standardabweichungen oder Mediane und Quartile berechnet; kategorische Daten würden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Herr Priv.-Doz. Dr. Yerebakan schildert, daß allen Patienten, die in die Studie aufgenommen würden, zur Codierung eine fortlaufende Nummer gegeben werde. Die auszuwertenden Daten würden, nur mit diesem Code versehen, in einer Excel-Tabelle auf einem PC mit Zugriffsbeschränkung in der Abteilung für Kinderherzchirurgie des Kinderherzzentrums Gießen gespeichert und anschließend ausgewertet.
Im weiteren Verlauf der Diskussion werden 1) das Vorgehen bei der selektiven Hirnperfusion; 2) das perioperative Monitoring der Hirnperfusion mit Hilfe der NIRS-Methode (spektroskopische Methode zur Dokumentation des regionalen Sauerstoffgehalts der Hirnareale); 3) die im Rahmen des Studienvorhabens auszuwertenden patientenbezogenen Dokumente (Operationsberichte, digitale Patientenakte, Patienten-Kurve, Anästhesieprotokoll, Ambulanzberichte und Entlassungsbriefe), sowie 4) der Datenschutz (Pseudonymisierung der Daten) erörtert.
Die Kommission stimmt der retrospektiven, deskriptiven Datenanalyse der kinderherzchirurgischen Arbeitsgruppe der Justus-Liebig-Universität Gießen ohne Einwände zu und wünscht den Antragstellern gutes Gelingen.

Prof. Dr. H. Tillmanns
Vorsitzender

Die Namen der bei dieser Sitzung anwesenden Mitglieder sind durch Unterstreichung hervorgehoben.
Mitglieder: Frau Dr. Dr. Blütters-Sawatzki (Pädiatrie); Dr. Bödeker (Informatik); Herr Brumhard (Pharmazie); Dr. Degenhardt (Gynäkologie/Pränatalmedizin); Prof. Dr. Dr. Dettmeyer (Rechtsmedizin); Prof. Dr. Krämer (Zahnheilkunde); Prof. Dr. Kretschmer (Rechtswissenschaften); Dr. Repp (Pharmakologie); Prof. Tillmanns, Vorsitzender (Innere Med).
Vertreter: Prof. Dreyer (Pharmakologie); Frau Prof. Kemkes-Matthes (Innere Medizin); Frau Kreckel (Pharmazie); Prof. Künzel (Gynäkologie); Dr. Pons-Kühnemann (Informatik); Prof. Rißе (Rechtsmedizin); Dr. Röhrig (Chirurgie); Prof. Schmidt, (Rheumatologie), Frau Schneider (Rechtswissenschaften).

P.S.: Bitte informieren Sie die Ethik-Kommission unter Benutzung des beigefügten Formulars über den Beginn der Studie!

14.3 Publikationsverzeichnis

Kongressbeitrag:

Die Dissertation wurde als Vortrag bei folgendem Kongress präsentiert:

- 45. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, 13.02.2016-16.02.2016, Leipzig (Deutschland): Outcome of Aortic Arch Reconstruction using Selective Cerebral and Myocardial Perfusion in the Pediatric Population

15. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

Datum

Unterschrift