

Kurz- und mittelfristige Ergebnisse und Risikofaktoren nach arterieller Switch  
Operation

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

vorgelegt von Anke-Susann Sprengel  
aus Schotten

Gießen 2016

Aus dem Kinderherzzentrum Gießen

Abteilung für Kinderherzchirurgie

Leiter: Prof.Dr. H. Akintürk

des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen

Gutachter: Herr Prof. Dr. Akintürk

Gutachter: Herr Prof. Dr. Böning

Tag der Disputation: 20.06.2017

Ich widme diese Arbeit: Meiner Familie

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	iii
1 Einleitung.....	1
1.1 Definition.....	1
1.2 Historischer Überblick .....	2
1.3 Epidemiologie .....	4
1.4 Klassifikation und Terminologie bei kompletter Transposition der grossen Arterien .....	5
1.4.1 DORV-Konfiguration bei TGA und Taussig-Bing-Anomalie.....	6
.....	6
1.4.2 Klassifikation der Koronaranatomie bei d-TGA.....	7
1.5 Pathophysiologie: prä- und postnatale Kreislaufsituation bei kompletter Transposition der grossen Arterien .....	9
1.6 Klinische Manifestation und Diagnostik.....	10
2 Therapie .....	11
2.1 Medikamentöse und interventionelle Therapie.....	11
2.2 Chirurgische Therapie.....	12
2.2.1 Atriale Switch Operation (nach Mustard und Senning).....	12
2.2.2 Anatomische Korrektur: Primäre arterielle Switch-Operation in der frühen Postnatalphase .....	13
2.2.3 Zweizeitige ASO mit pulmonalarteriellen Banding zur Präkonditionierung des morphologisch linken Ventrikels.....	14
2.4 Chirurgische Technik .....	14
2.5 Ziel und Fragestellung der Arbeit .....	16
3 Patienten und Methoden.....	17
3.1 Patientenselektion.....	17
3.2 Datenerhebung .....	17
3.2.1 Art der erhobenen Daten .....	17
3.2.2 Statistische Methoden .....	18
4 Ergebnisse.....	20
4.1 Präoperative Patientendaten.....	20
4.1.1 Zeitpunkt der echokardiografischen Diagnosestellung .....	20
4.1.2 Gewicht bei Aufnahme .....	21
4.1.3 Sättigung bei Aufnahme und Low-cardiac output Syndrom.....	21
4.1.4 Alter bei ASO.....	21

4.1.5 Medikamentöse und interventionelle Therapie vor ASO.....	22
4.1.6 Assoziierte Anomalien .....	22
4.1.7 Koronaranatomie .....	23
4.2 Intraoperativer Verlauf.....	24
4.2.1 Operationen.....	24
4.2.2 Bypasszeit.....	26
4.2.3 Ischämiedauer .....	27
4.2.4 Ischämiebedingte EKG-Veränderungen intraoperativ .....	28
4.2.5 Extrakorporale Membranoxygenierung.....	28
4.3 Postoperativer Verlauf.....	30
4.3.1 ICU-Dauer .....	30
4.3.2 Beatmungsdauer .....	31
4.3.3 Beatmungskomplikationen und pulmonale Komplikationen postoperativ .....	32
4.3.4 Perikardtamponade und Rethorakotomie .....	33
4.3.5 Low-Cardiac-Output-Syndrome .....	33
4.3.6 Kardiopulmonale Reanimation .....	34
4.3.7 Sekundärer Thoraxverschluss.....	36
4.3.8 Arrhythmien .....	37
4.3.9 Risikofaktoren für eine intermittierende postoperative Schrittmacher- stimulation .....	39
4.4 Letalität .....	39
4.5 Echokardiografische Frühergebnisse bei der Entlassung .....	40
4.5.1 Neoaorteninsuffizienz .....	40
4.5.2 Neoaortenstenose .....	40
4.5.3 Neopulmonalklappeninsuffizienz .....	40
4.5.4 Pulmonalstenose.....	41
4.5.5 AV-Klappeninsuffizienz.....	41
4.5.6 Postoperative biventrikuläre Funktion und residuelle echokardiografische Befunde .....	41

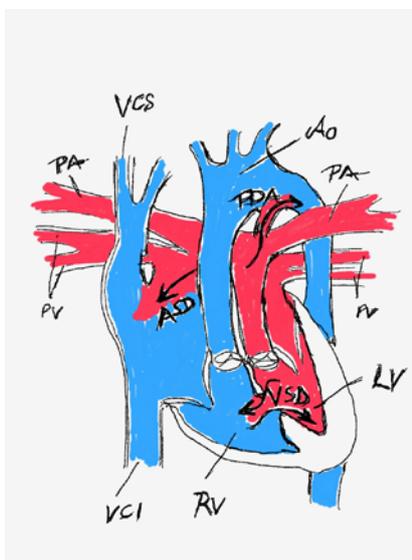
4.7 Kombiniertes Endpunkt (Major adverse cardiac events).....	42
4.8 Mittelfristige- bis späte Ergebnisse zum Zeitpunkt der ambulanten Nachuntersuchung.....	43
4.8.1 Gewichtsentwicklung.....	43
4.8.2 Längenentwicklung.....	44
4.8.3 Herzrhythmus .....	45
4.9 Echokardiografische Befunde bei Nachuntersuchung.....	46
4.9.1 Neoaorteninsuffizienz .....	46
4.9.2 Neoaortenstenose .....	46
4.9.3 Neopulmonalklappeninsuffizienz und Pulmonalstenose/ RVOTO ....	46
4.9.4 AV-Klappeninsuffizienz.....	47
4.10 Kaplan-Meier-Analyse .....	48
4.10.1 Kaplan-Meier-Analyse Gesamtüberlebensrate.....	48
4.10.2 Kaplan-Meier-Analyse Reinterventionen/ Reoperationen.....	48
4.11 Neurologische Nachbeobachtung nach ASO.....	49
4.11.1 Neurologischer Status .....	50
4.12 Körperliche Belastbarkeit nach ASO.....	52
5 Diskussion.....	53
5.1 Präoperativer Verlauf.....	53
5.1.1 Präoperative Diagnostik und interventionelle und medikamentöse Therapie vor ASO.....	53
5.1.2 Alter bei ASO.....	56
5.1.3 Koronarverteilung .....	59
5.2 Intraoperativer Verlauf.....	61
5.2.1 Aortenabklemmzeit.....	61
5.2.2 Extrakorporale Membranoxygenierung.....	61
5.3 Postoperativer Verlauf.....	62
5.3.1 Beatmungsdauer und Beatmungskomplikationen .....	62
5.3.2 ICU-Dauer .....	63
5.3.3 Sekundärer Thoraxverschluss.....	64
5.3.4 Herzrhythmusstörungen .....	64

5.4 Ambulante Nachuntersuchung.....	66
5.4.1 Biventrikuläre Funktion und körperliche Belastbarkeit nach arterieller Switch Operation .....	66
5.4.2 Reoperationen/ Reinterventionen.....	67
5.4.3 Neoaorteninsuffizienz.....	68
5.4.4 Pulmonalstenose/ RVOTO .....	71
5.5 Letalität und Morbidität.....	72
5.6 Neurologische Nachbeobachtung nach ASO.....	73
6 Zusammenfassende Wertung der Ergebnisse/Summary.....	77
6.1. Zusammenfassung.....	77
6.1.1 Schlussfolgerung.....	79
6.1.2 Einschränkungen der Ergebnisinterpretation.....	79
6.2 Summary .....	80
6.2.1 Conclusion .....	81
6.2.2 Study limitations.....	82
7 Anhang.....	82
7.1 Abkürzungsverzeichnis .....	82
7.2 Abbildungsverzeichnis .....	84
7.3 Grafikverzeichnis.....	84
7.4 Tabellenverzeichnis .....	84
7.5 Literaturverzeichnis.....	85
7.6 Ehrenwörtliche Erklärung.....	98
7.7 Danksagung.....	99

## 1 Einleitung

### 1.1 Definition

Die Transposition der grossen Arterien bezeichnet eine angeborene kardiale Fehlbildung der grossen Gefässe, Aorta und Arteria pulmonalis sowie der beiden Herzkammern. Bei diesem Krankheitsbild entspringt die Aorta aus dem rechten und die A.pulmonalis aus dem linken Ventrikel, während beide Vorhöfe anatomisch korrekt mit der entsprechenden Herzkammer verbunden sind. Diese Morphologie wird nach *van Praagh* als atrioventrikuläre Konkordanz bei gleichzeitiger ventrikuloarterieller Diskordanz bezeichnet<sup>1</sup>. Bei der anatomisch häufigsten Form nimmt die Aorta eine rechts-anteriore Malposition in Kontinuität mit dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt ein (d-Transposition, d-TGA)<sup>2</sup>. Daraus resultiert eine parallel geschaltete statt einer seriellen Kreislaufzirkulation. Bereits mit Sauerstoff angereichertes Blut gelangt über die Pulmonalvenen in den linken Vorhof, linken Ventrikel und von dort über die A.pulmonalis erneut in die Lunge, während desoxygeniertes Blut über die obere und untere Hohlvene in den rechten Vorhof, den rechten Ventrikel und somit wieder in die Aorta und den Körperkreislauf gelangt.



**Abbildung 1:** Die Kreislaufzirkulation bei D-TGA.

(PA= Pulmonalarterie; PV= Pulmonalvene; Ao= Aorta; VCS= Vena cava superior; VCI= Vena cava inferior; ASD= Atriumseptumdefekt; VSD= Ventrikelseptumdefekt; PDA= Persistierender Ductus Arteriosus; LV= Linker Ventrikel; RV= Rechter Ventrikel)

Ohne zusätzliche Shuntverbindungen - beispielsweise in Form eines Persistierenden Ductus Arteriosus (=PDA), eines ASD oder VSD - ist ein Leben bei kompletter Kreislauftrennung nicht möglich<sup>3</sup>.

## 1.2 Historischer Überblick

Erstmals erwähnt wurde das Krankheitsbild der Transposition der grossen Arterien 1797 durch den schottischen Arzt und Pathologen Matthew Baillie. In seinem Buch „*The Morbid Anatomy of some of the Most Important parts of the Human Body*“ beschreibt er die Anatomie und Pathologie bei Transposition der grossen Arterien<sup>4</sup>. Jean Paul Farre verwendete 1814 erstmalig die offizielle Bezeichnung „*Transposition von Aorta und Pulmonalarterie*“<sup>5</sup>. 1971 führte van Praagh eine einheitliche Begriffsdefinition für die Transposition der grossen Arterien ein, in dem er nur eine ventrikuloarterielle Diskordanz als TGA bezeichnete, andere Malformationen der Aorta relativ zur Pulmonalarterie aber als *Malposition* beschrieb<sup>6</sup>. In den späten 1940er Jahren anastomosierte Alfred Blalock, der zusammen mit C. Rollins Hanlon am John Hopkins Hospital arbeitete, erstmalig bei Hunden die Pulmonalvenen an die Vena cava superior und an den rechten Vorhof<sup>7</sup>. Blalock und Hanlon publizierten 1950 die ersten klinischen Erfahrungen mit einer später als *Blalock-Hanlon Operation* bezeichneten atrialen Septektomie, die eine Blutdurchmischung auf Vorhofebene durch einen operativ geschaffenen Vorhofseptumdefekt ermöglichte<sup>8</sup>. Diese Operation war der erste palliative chirurgische Eingriff, der ein Überleben von Kindern mit Transposition der grossen Arterien ermöglichte, wenn auch noch eine sehr hohe Letalität innerhalb der ersten Lebenswochen bestand<sup>9</sup>. Am 17. Januar 1952 erfolgte der erste Versuch einer arteriellen Switch Operation (**ASO**= anatomische Korrektur Operation mit Umkehr (Switch) der grossen Gefässe) durch Mustard, der eine Affenlunge als natürlichen Oxygenator verwendete<sup>10</sup>. Bei der Operation eines drei Monate alten Mädchens transponierte er nur die linke Koronararterie (=LCA) in die Neoaorta (= anatomischer Pulmonalisstamm), während er die rechte Koronararterie (=RCA) in der Neo-Pulmonalarterie (= anatomische Aorta ascendens) belies. Mustard ging davon aus, dass der geringe Perfusionsdruck in der Pulmonalarterie ausreichen würde, die Koronarperfusion und damit die Durchblutung des rechten Ventrikels nach der Operation zu gewährleisten. Das Mädchen starb nur wenige Stunden nach dem Eingriff. Im November desselben Jahres führte Mustard erneut eine Serie einer arteriellen Switch - Operation an sieben weiteren Kindern durch, wovon keiner der Patienten überlebte<sup>11</sup>. Neun Monate später führte auch Bailey eine zunächst noch erfolglose ASO an einem sieben Monate alten Jungen durch<sup>12</sup>. Eine erfolgreiche Durchführung der arteriellen Switch Operation scheiterte seinerzeit vor allem an der Transposition der Koronararterien sowohl durch die noch nicht ausgereifte technische Entwicklung entsprechender koronarchirurgischer Instrumente für Kinder als auch an der noch fehlenden Erfahrung mit einer neuen operativen Technik<sup>13</sup>. Bei Kindern mit simple TGA

erfolgte die arterielle Switch-Operation zu dieser Zeit häufig erst deutlich später als 10 Tage post partum, so dass der „untrainierte“ linke Ventrikel durch die Abnahme des pulmonal vaskulären Widerstands nach der ASO den Anforderungen der systemischen Perfusion nicht standhalten konnte und die Kinder kurze Zeit nach der Operation verstarben. Auch lag der chirurgische Focus zu dieser Zeit auf der Umkehr des venösen Rückflusses auf Vorhofebene. So anastomosierte Walton Lillehei 1952 die rechten Pulmonalvenen in den rechten Vorhof, während er das Blut der Vena cava inferior in den linken Vorhof leitete<sup>14</sup>. Von vier operierten Kindern überlebten zwei. 1956 folgten Thomas G. Baffes und Willis J. Potts mit einem neuen chirurgischen Ansatz in Chicago. Baffes operierte ohne kardiopulmonalen Bypass und verwendete einen aortalen Homograft, um die untere Hohlvene mit dem proximalen Ende der durchtrennten rechten Pulmonalvenen zu verbinden. Das distale Ende der rechten Pulmonalvenen leitete er dabei in den rechten Vorhof. Von insgesamt 38 in einem Jahr operierten Patienten überlebten 19 den Eingriff<sup>15</sup>. Auch plante er, in einem zweiten Schritt auch das Blut der oberen Hohlvene in die linken Pulmonalvenen umzuleiten, doch der Idee folgte keine klinische Anwendung. Baffes' Operation erlangte für die nächsten zehn Jahre einen herausragenden Stellenwert in der Behandlung von Kindern mit Transposition<sup>11</sup>. Die Idee einer kompletten Umkehr mittels Patchimplantation auf Vorhofebene stammte ursprünglich von Albert, der seine an Hunden erfolgreich durchgeführte Versuchsserie 1954 publizierte<sup>16</sup>. Merendino führte 1957 in Seattle schliesslich die erste atriale Switch Operation mit Patchplastik unter Zuhilfenahme von kardiopulmonalem Bypass und intermittierendem Herzstillstand an einem sechsjährigen Mädchen durch, welches nach langer Operationszeit an Kammerflimmern verstarb<sup>17</sup>. Im selben Jahr gelang Åke Senning durch Verwendung von autologem Vorhofgewebe die erste erfolgreiche atriale Switch Operation<sup>18</sup>. 1963 führte Mustard ebenfalls eine erfolgreiche Vorhofumkehr bei einem nach der Blalock-Hanlon-Methode voroperierten 18 Monate alten Mädchen durch, in dem er autologes Perikard für die Patchplastik verwendete<sup>19</sup>. Rashkind und Miller führten 1966 die erste interventionelle Ballonatrioseptostomie zur besseren Oxygenierung der Kinder mit TGA durch, wodurch sich die Überlebensrate der Kinder mit D-TGA und IVS rasch verbesserte<sup>20, 21</sup>. 1969 gelang Rastelli die erste anatomische Korrektur<sup>22</sup>.

1975 führten Jatene *et al.* bei einem Kind mit TGA und VSD die erste erfolgreiche arterielle Switch-Operation durch<sup>23</sup>. Yacoub *et al.* favorisierten 1977 ein zweizeitiges Vorgehen zur Präkonditionierung des linken Ventrikels bei Kindern mit TGA und intaktem Ventrikelseptum durch Anlage eines pulmonalarteriellen Bandings und eines aortopulmonalen Shunts im Alter von vier Wochen, dem die arterielle Switch-Operation

nach sechs Monaten folgte <sup>24</sup>. 1983 operierten Castañeda *et al.* in Boston erstmals erfolgreich ein Neugeborenes mit TGA und intaktem Ventrikelseptum <sup>25</sup>.

Tabelle 1: **Transposition der grossen Arterien- Historischer Überblick**

Jahr	Name	Ereignis
1797	Matthew Baillie	Erste Erwähnung der Transposition der grossen Arterien
1814	Jean Paul Farre	Offizielle Bezeichnung „ Transpositon von Aorta und Pulmonalarterie“
1940er	A.Blalock; C.R. Hanlon	Erste physiologische Korrektur an Hunden durch Anastomose der Pulmonalvenen an die Vena cava superior/ rechten Vorhof
1950er	A.Blalock; C.R. Hanlon	Erste operative Palliation durch atriale Septektomie ( Blalock-Hanlon-Operation)
Jan. 1952	Mustard	Erster Versuch einer anatomischen Korrektur durch arterielle Switch-Operation (=ASO) Affenlunge als natürlichem Oxygenator
1952	W. Lillehei	physiologische Korrektur auf Vorhofebene; Anastomose der rechten Pulmonalvenen an den rechten Vorhof/ der Vena cava inferior an den linken Vorhof
1956	G.Baffes; W.J.Potts	Anastomose der Vena cava inferior durch aortalen Homograft über prox. RPV in den LA; Anastomose dist. RPV/ RA
1957	Merendino	Erster Versuch einer atrialen Switch Operation mit Patchplastik unter Zuhilfenahme von kardiopulmonalem Bypass und intermittierendem Herzstillstand
1957	Ä. Senning	Erste erfolgreiche Vorhofumkehroperation mit autologem Vorhofgewebe
1963	Mustard	Erfolgreiche Vorhofumkehroperation
1966	Rashkind; Miller	Erste interventionelle Ballonatrioseptostomie
1969	Rastelli	Erste erfolgreiche anatomische Korrektur ( arterielle Switch-Operation)
1975	Jatene	erfolgreiche arterielle Switch-Operation bei TGA und VSD
1977	Yacoub	Präkonditionierung des linken Ventrikels bei Kindern mit TGA und intaktem Ventrikelseptum durch Anlage eines pulmonalarteriellen Bandings und eines aortopulmonalen Shunts
1983	Castañeda	Erste erfolgreiche neonatale Korrektur durch ASO bei TGA/IVS

### 1.3 Epidemiologie

Die Inzidenz von angeborenen Herzfehlern wird mit 4-8 pro 1000 Lebendgeborene angegeben <sup>26</sup>. Dabei tritt eine Transposition der grossen Arterien mit einer relativen Häufigkeit von 2,2% (5-7%) auf und gilt nach der Fallot'schen Tetralogie als der zweithäufigste angeborene Herzfehler mit Zyanose. Jungen sind im Vergleich zu Mädchen 2-3-mal häufiger betroffen <sup>27, 28, 29</sup>. Unbehandelt versterben ein Drittel aller Neugeborenen mit D-TGA und intaktem Ventrikelseptum und/oder kleinem Ductus

arteriosus Botalli (=PDA) innerhalb der ersten Lebenswoche, etwa die Hälfte der Kinder im ersten Lebensmonat und etwa 90% im ersten Lebensjahr, sobald es zum Verschluss des Ductus arteriosus gekommen ist<sup>3</sup>. Die Lebenserwartung bei D-TGA und VSD ohne zunehmende pulmonal arterielle Hypertonie liegt bei ca. 30% im ersten Lebensjahr. Besteht neben dem VSD zusätzlich eine die Pulmonalstrombahn „schützende“ Pulmonalstenose, so steigt die 1-Jahresüberlebensrate auf etwa 70%<sup>3</sup>. Bei Patienten mit D-TGA mit grossem assoziiertem VSD kommt es innerhalb des ersten Lebensjahres rasch zu einer Schädigung der Lungengefässe durch die Entwicklung einer pulmonal arteriellen Hypertonie mit irreversibler Schädigung der Lungengefässe<sup>30, 31, 32</sup>.

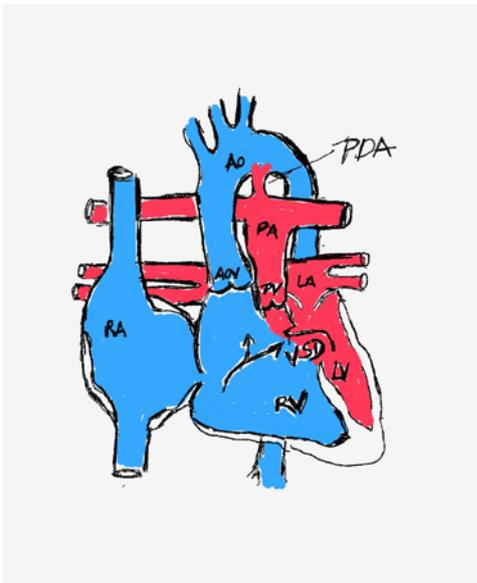
#### **1.4 Klassifikation und Terminologie bei kompletter Transposition der grossen Arterien**

Die morphologische Einteilung kongenitaler Herzfehler erfolgt heute zumeist mit Hilfe des sogenannten „segmental approach“ von Van Praagh<sup>1</sup>. Alle kardialen Segmente stehen hierbei in einer systematischen Beziehung zu den thorakalen und abdominellen Organen. Nach Anderson liegt eine „komplette Transposition“ dann vor, wenn eine abnorme ventrikuloarterielle Verbindung durch Fehlsprung der Aorta aus dem rechten bzw. der Pulmonalarterie aus dem linken Ventrikel besteht<sup>33</sup>. „Zugleich wird deutlich, dass es sich bei der kompletten TGA nicht um eine reine Lagerelation der grossen Gefässe zueinander handelt. So kann die Aorta bei D-Transposition in etwa 61% der Fälle genau vor der Pulmonalarterie, zu ca. 28% etwas nach rechtsverlagert und in etwa 3% der Fälle linksseitig der Pulmonalarterie liegen“<sup>34</sup>. Besteht neben einer ventrikuloarteriellen Diskordanz keine weitere assoziierte kardiale Fehlbildung, so wird in diesem Fall von einer „*simple TGA*“ gesprochen. Unter einer „*simple TGA*“ werden auch Patienten mit offenem Foramen ovale, offenem Ductus arteriosus und kleinem hämodynamisch nicht relevantem VSD zusammengefasst. Bei 25 % der Patienten mit simple TGA kann zusätzlich eine geringe dynamische linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion (=LVOTO) vorliegen, die durch den höheren rechtsventrikulären Druck mit Verlagerung des Ventrikelseptums in Richtung LVOT bedingt ist. Eine simple TGA findet sich in etwa 75% der Fälle. Bei einer komplexen TGA (ca. 25% der Fälle) bestehen zusätzliche schwerwiegende kardiale Fehlbildungen. Dabei findet sich ein grosser VSD bei etwa 20% der Patienten und ist in ca. 5% der Fälle mit einer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (= LVOTO) assoziiert. In seltenen Fällen können auch abnorme venoatriale Konnektionen vorliegen, die häufig mit einem sogenannten „atrialen Isomerismus“ assoziiert sind<sup>33,34</sup>. Bei etwa 5% der Patienten, insbesondere bei TGA mit VSD und Verlagerung des „Outlet-Septums“ in den rechtsventrikulären Ausflusstrakt (=RVOT) und dadurch verringertem Aortenfluss

während der Fetalzeit, kann weiterhin eine Aortenisthmusstenose oder selten ein unterbrochener Aortenbogen assoziiert sein <sup>35, 36, 37</sup>.

#### 1.4.1 DORV-Konfiguration bei TGA und Taussig-Bing-Anomalie

Eine besondere Konstellation besteht dann, wenn beide grossen Arterien aus dem rechten Ventrikel hervorgehen (DORV= Double Outlet Right Ventricle) oder nach der sogenannten „50%-Regel“ mindestens 50% des Aortenanus über dem rechten Ventrikel liegen <sup>38</sup>. Zusätzlich bestehen ein VSD und häufig eine Pulmonalstenose. Eine DORV-Konfiguration kann auch bei Transpositionsstellung der grossen Arterien vorliegen, wobei der VSD dann subpulmonal gelegen ist und das oxygenierte Blut aus dem linken Ventrikel überwiegend in die Pulmonalarterie fliesst, so dass die Sauerstoffsättigung in der A. pulmonalis höher ist als in der Aorta. Eine Taussig-Bing-



Anomalie (= TB) bezeichnet zusätzlich eine Seit-zu-Seit-Stellung der grossen Arterien, die durch subaortale- bzw. subpulmonale Koni auch auf gleicher Höhe liegen und von der AV-Klappenebene räumlich getrennt sind. Ein grosser subpulmonal gelegener VSD, der das Ventrikelseptum „überreitet“ grenzt nicht unmittelbar an die Pulmonalklappe, sondern ist durch das Konusseptum von ihr getrennt.

Die Aorta entspringt vollständig aus dem rechten Ventrikel [Abbildung 2] <sup>39</sup>.

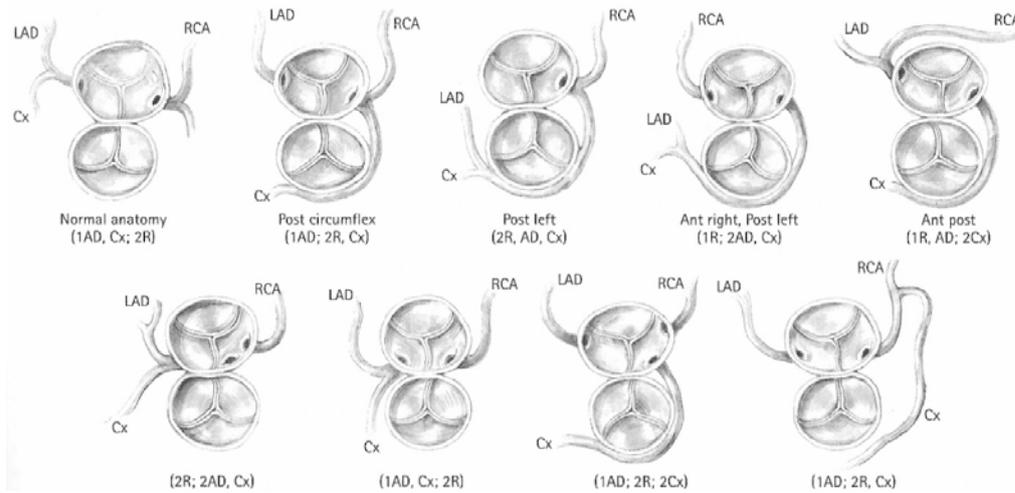
**Abbildung 2:** Double outlet right ventricle (DORV) mit sub-pulmonalem VSD und D-Transposition

(PV= Pulmonalklappe; Ao= Aorta; AoV= Aortenklappe; VCS= Vena cava superior; VCI= Vena cava inferior; ASD= Atriumseptumdefekt; VSD= Ventrikelseptumdefekt; PDA= Persistierender Ductus Arteriosus; RV= Rechter Ventrikel)

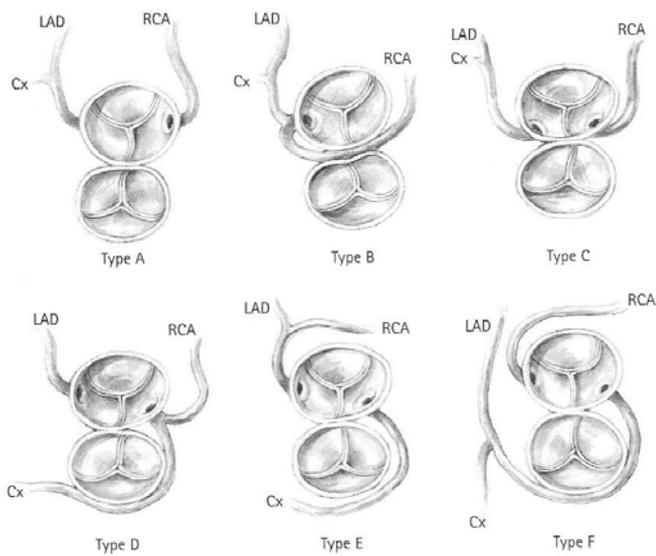
### 1.4.2 Klassifikation der Koronaranatomie bei d-TGA

In den letzten Jahren ist zur Einteilung der Koronaranatomie bei TGA die „Leiden-Klassifikation“ am gebräuchlichsten geworden, die aus der gemeinsamen Arbeit der beiden Anatomen Gittenberger-DeGroot und Sauer sowie der Arbeitsgruppe von Quaegebeur in Leiden/ Holland hervorging [Abbildung 3] <sup>40</sup>. Durch den Begriff der „facing“-Sinus der Aortenklappe können dabei alle Lage- und Verzweigungsanomalien der Koronararterien gut beschrieben werden. Ausgehend von einem Betrachter, der im nicht-koronartragenden oder „non-facing“ Sinus der Aortenklappe steht und in Richtung Pulmonalarterie blickt, spricht man auch vom „right“ -bzw. „left- (hand)-facing“ Sinus. Dabei wird der koronartragende Sinus der rechten Hand als Sinus 1, der entsprechende Sinus der linken Hand als Sinus 2 bezeichnet. Eine weitere gebräuchliche Klassifikation der Koronaranatomie bei TGA ist die Yacoub-und Radley-Smith- Klassifikation [Abbildung 4] <sup>41</sup>. Abhängig von der Lagerrelation der grossen Arterien (Aorta und A. pulmonalis) zueinander (anterior, posterior oder Seit-zu-Seit- Stellung) können unterschiedliche Koronarverteilungsmuster resultieren. Dabei entspringen in 99% der Fälle die Koronararterien aus den beiden der Pulmonalklappe gegenüberliegenden Aortensinus (=facing sinus). Bei einer Seit-zu-Seit-Stellung der großen Gefäße liegen die Koronarostien anterior oder posterior. In ca. 68% der Fälle liegt der Typ 1 (1 LAD, CX; 2 RCA) vor. Beim Typ 2 (ca. 20% der Fälle) entspringt die rechte Koronararterie aus dem linken Sinus (1LAD; 2 RCA, CX). Eine singuläre RCA (Monoostium) findet sich in 4,5%, eine singuläre LCA in 1,5% der Fälle. Intramurale- oder inverse Koronarverläufe treten in 2% respektive 3% der Fälle auf und finden sich häufiger bei Seit-zu-Seit-Stellung der grossen Gefäße ( z.B. Taussig-Bing-Anomalie) <sup>42</sup>.

**Abbildung 3:** Leiden-Klassifikation bei D-TGA nach <sup>13</sup>



**Abbildung 4:** Yacoub und Radley-Smith Klassifikation der Koronararterien bei D-TGA nach <sup>13</sup>



## 1.5 Pathophysiologie: prä- und postnatale Kreislaufsituation bei kompletter Transposition der grossen Arterien

Bei der D-Transposition der grossen Arterien sind Lungen- und Systemkreislauf parallel geschaltet. Da das systemvenöse Blut über den rechten Ventrikel wieder in den Systemkreislauf gelangt, während pulmonalvenöses Blut über den linken Ventrikel zurück in die Lunge fliesst, kommt es zu einer höheren Sauerstoffsättigung in der Pulmonalarterie als in der Aorta <sup>43</sup>. Intrauterin gelangt relativ sauerstoffreiches Plazentablut über die Nabelvene und den Ductus venosus, getrennt vom unteren Hohlvenenblut, in den rechten Vorhof und von dort über das Foramen ovale in den linken Vorhof <sup>44</sup>. Bei einer D-TGA gelangt sauerstoffarmes Blut über die Vena cava superior in den rechten Vorhof, den rechten Ventrikel und schliesslich in die Aorta ascendens. Im Gegensatz zum gesunden Feten ist der Sauerstoffpartialdruck für die zerebrale und koronare Blutversorgung daher leicht vermindert. Das Plazentablut gelangt über den Ductus venosus und die Vena cava inferior über das offene Foramen ovale in den linken Ventrikel, die Arteria pulmonalis und den Ductus arteriosus Botalli in die Aorta descendens. Im Gegensatz zum gesunden Feten besteht bei Kindern mit D-TGA daher ein höherer Sauerstoffpartialdruck im Lungenkreislauf und der Aorta descendens <sup>43</sup>. Während des fetalen Kreislaufes ist der Druck im rechten und linken Ventrikel durch den nicht-restriktiven Ductus arteriosus, auch unabhängig von einer Transposition, gleich hoch. Die Muskelstärke beider Herzkammern ist bei der Geburt gleich. Nach der Geburt kommt es bei Kindern mit D-TGA durch den abfallenden Lungengefässwiderstand innerhalb der ersten Lebenswochen bei intaktem Ventrikelseptum zu einem Abfall des linksventrikulären Druckes. Nach etwa 4 bis 6 Wochen kann der linke Ventrikel durch den Rückgang seiner Muskelstärke den notwendigen Perfusionsdruck für den Systemkreislauf nach der arteriellen Switch- Operation nicht mehr aufrechterhalten. Gleichzeitig kommt es zu einer zunehmenden linksventrikulären Dilatation durch die zum Teil drei- bis vierfach höhere Lungenperfusion im Vergleich zur Systemperfusion <sup>45, 46</sup>.

Besteht zusätzlich ein VSD, so bleibt der linksventrikuläre Druck abhängig vom Shuntfluss über den VSD erhalten. Jedoch kann es, im Falle eines spontanen VSD-Verschluss', zu einem Abfall des linksventrikulären Druckes unterhalb von zwei Dritteln des systemischem Druckes kommen, so dass die linksventrikuläre Wandstärke nach einer arteriellen Switch Operation nicht mehr ausreichen würde, ohne ein vorheriges linksventrikuläres Training (s. 14)<sup>13</sup>.

## 1.6 Klinische Manifestation und Diagnostik

Innerhalb der ersten Lebensstage kommt es physiologisch durch den abfallenden Lungengefässwiderstand zum Verschluss der fetalen Querverbindungen (Ductus arteriosus und Foramen ovale). Die Symptome bei Kindern mit D-TGA können unter Umständen nur wenig vom Normalbefund abweichen, insbesondere bei zusätzlich bestehendem VSD. Abhängig vom Grad des „mixing“ zwischen systemischem und pulmonalem Blutfluss sowie eventuell assoziierter Anomalien wie Ausflusstraktstenosen, Aortenbogenanomalien kann eine sehr unterschiedliche klinische Manifestation resultieren<sup>3</sup>. „Die Verdachtsdiagnose einer D-TGA ergibt sich bei einer gleichmässig verteilten zentralen Zyanose des Neugeborenen, bei röntgenologisch vermehrter Lungendurchblutung und zugleich unauffälligem Auskultationsbefund. Die Zyanose kann im Verlauf zunehmen oder eine wechselnde Ausprägung zeigen. Gleichzeitig bestehen Dyspnoe, Trinkschwäche und eventuell bereits eine metabolische Azidose. Differentialdiagnostisch muss eine Neugeborenenensepsis ausgeschlossen werden<sup>47</sup>.“ Vor allem bei Kindern mit D-TGA und intaktem Ventrikelseptum kommt es bereits innerhalb weniger Tage nach Verschluss des Ductus arteriosus bei gleichzeitig restriktivem Foramen ovale zu einer schweren Zyanose. Kinder mit D-TGA und VSD entwickeln meist im Verlauf des ersten Monats klinische Symptome mit zunehmender Herzinsuffizienz durch pulmonale Überflutung<sup>48</sup>. Mit Einführung der Ballonatrioseptostomie (BAS) durch Rashkind und Miller 1966 verbesserte sich die Überlebensrate der Kinder mit einfacher TGA ohne chirurgische Therapie deutlich, jedoch verstarben auch etwa 50 % der allein durch BAS behandelten Patienten innerhalb der ersten zwei Jahre<sup>42</sup>. Grundsätzlich besteht daher heute bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung die Indikation zur operativen Korrektur der TGA. Die postnatale Diagnosestellung einer D-TGA erfolgt bei klinischem Verdacht echokardiografisch innerhalb der ersten 24 Stunden oder bereits intrauterin durch fetale Echokardiografie.

Der Echokardiografie kommt bei der Diagnose der D-TGA eine zentrale Bedeutung zu. Im Neugeborenenalter stellt das die grossen Arterien und die Basis der Ventrikel umgebende Thymusgewebe ein sehr gutes Ultraschallmedium dar. Weiterhin kann die Koronarmorphologie in den allermeisten Fällen vollständig beurteilt werden. Lage- und Grössenrelationen der grossen Gefässe zueinander, sowie Koronarostien und Verlauf der Koronarien können definiert werden<sup>46,49</sup>. Eine Herzkatheteruntersuchung ist heutzutage häufig nur bei klinisch instabilen Patienten zur Durchführung einer Rashkind-Prozedur (=BAS) erforderlich<sup>20</sup>. Zusätzliche anatomische und/oder physiologische Fragestellungen bezüglich der Koronaratomie, eines VSD oder Anomalien im Bereich

des linksventrikulären Ausflusstraktes sowie Darstellungen der Aorta ascendens und des Aortenbogens können durch neuere MRT / MRA oder kardialer CT meist gut beantwortet werden<sup>50</sup> Intrauterin lassen sich mit Hilfe der fetalen Echokardiografie bereits viele der angeborenen Herzfehler diagnostizieren, so dass die Indikation zu einer frühzeitigen chirurgischen Intervention nach der Geburt gestellt werden kann<sup>51</sup>. Im Gegensatz zu der Anfangszeit der arteriellen Switch- Operation stellen Koronaranomalien zum aktuellen Zeitpunkt häufig keine Kontraindikation für eine ASO mehr dar. Intraoperativ kann die Koronaranatomie in den meisten Fällen ausreichend dargestellt und für die Operationsplanung berücksichtigt werden.

## **2 Therapie**

### **2.1 Medikamentöse und interventionelle Therapie**

Zeigen die Kinder zum Zeitpunkt der echokardiografischen Diagnosestellung bereits eine Zyanose mit metabolischer Azidose, beispielsweise bei Ductusverschluss und zugleich unzureichendem „mixing“ auf Vorhofebene, erfolgt die intravenöse Gabe von Prostaglandin [PEG1; Miniprog®], wodurch es mit Wiedereröffnung des Ductus zu einem stärkeren Links-Rechts-Shunt auf Vorhofebene und dadurch verbesserter Oxygenierung kommt<sup>52</sup>. Gleichzeitig ist die Grösse der interatrialen Verbindung (Foramen ovale) maßgeblich für die Rückführung des gesteigerten pulmonalen Shuntvolumens in den Systemkreislauf. Bei restriktiver interatrialer Verbindung kommt es rasch zur pulmonalen Kongestion, so dass hier über eine interventionell durchgeführte Ballonatrioseptostomie (Rashkind-Procedure/ BAS) das Gleichgewicht zwischen pulmonalem und systemischem Blutfluss wieder hergestellt werden muss. Meist kann die BAS unter echokardiografischer Kontrolle noch auf der Intensivstation über die Nabelvene erfolgen. Hierbei wird ein Ballonkatheter in den linken Vorhof vorgeschoben, mit Kontrastmittel gefüllt und der geblockte Ballon kräftig durch das Foramen ovale zurückgezogen<sup>21</sup>. Eine niedrig dosierte Prostaglandin-Therapie kann auch nach erfolgter Ballonatrioseptostomie noch für etwa 2-3 Wochen ohne wesentliche Nebenwirkungen fortgeführt werden<sup>47</sup>. Durch die Senkung des pulmonal-vaskulären Widerstands bei gleichzeitiger Steigerung des HZV kann durch die PGE1-Behandlung einer Atem- und Kreislaufdepression der Kinder vorgebeugt werden und die Zeit bis zur operativen Korrektur überbrückt werden. Der durch die BAS-Prozedur geschaffene ASD lässt dabei einen bidirektionalen Shuntfluss auf Vorhofebene zu. Während in der Diastole der Shuntfluss vom rechten (subaortalen) zum linken (subpulmonalen) Vorhof erfolgt, so kehrt sich die Shuntrichtung in der Systole um. Die Ursache für den diastolischen rechts-

links Shunt auf Vorhofebene erklärt sich hierbei durch den Abfall des pulmonalarteriellen Widerstands, wodurch der subpulmonal gelegene linke Ventrikel während der Diastole besser gefüllt werden kann als der subaortal gelegene rechte Ventrikel. Besteht jedoch ein erhöhter pulmonalvaskulärer Widerstand (z.B. bei Ductusverschluss oder intrapulmonaler Störung), gelangt auch über den neu geschaffenen bzw. vergrößerten ASD nur wenig desoxygeniertes Blut aus dem Systemkreislauf in die Lunge und von dort oxygeniert zurück in den linken Vorhof, wodurch auch der interatriale links-rechts-Shunt abnimmt. Bei diesen Patienten verbessert sich die Oxygenierung trotz BAS nur wenig, so dass unter Umständen nur durch eine Steigerung des pulmonalen Blutflusses eine symptomatische Besserung erzielt werden kann <sup>47</sup>.

## **2.2 Chirurgische Therapie**

### **2.2.1 Atriale Switch Operation (nach Mustard und Senning)**

Die atriale Switch Operation weist als physiologische Korrektur insgesamt gute Langzeitüberlebensraten auf <sup>53</sup>. Im Spätverlauf nach Vorhofumkehr-Operation kommt es dennoch häufig zu multiplen Komplikationen. Da der subaortal gelegene rechte Ventrikel Systemventrikel bleibt, jedoch aufgrund seiner Morphologie und seines Kontraktionsverhaltens nicht dauerhaft den Bedingungen des systemischen Kreislaufes standhalten kann, kommt es im Langzeitverlauf in etwa 10% der Fälle zu einer rechtsventrikulären Dysfunktion <sup>54</sup>. Neuere Untersuchungen von Hörer *et al.* ergaben nach Mustard- oder Senning-Operation eine Reoperationsrate aufgrund einer rechtsventrikulären Dysfunktion von 23-37% <sup>55,56</sup>. Insbesondere bei Patienten mit TGA+VSD kommt es häufiger zu einer rechtsventrikulären Funktionsstörung mit RV-Dilatation und zunehmender Trikuspidalklappeninsuffizienz. Mehr als 50% der Patienten weisen 10 Jahre nach atrialer switch Operation multiple Herzrhythmusstörungen auf, die durch Nahtreihen im Bereich des Reizleitungssystems erklärt werden können. Auch stellen Stenosen im Bereich der neu geschaffenen Lungenvenenfächer oder im Bereich der Vv. cavae sowie Undichtigkeiten des intraatrialen Patchmaterials (=baffles) häufige Indikationen für Reoperation nach atrialer switch Operation dar <sup>57, 58, 54, 53</sup>. Die Indikation zur primären Palliation durch eine physiologische Korrektur (Vorhofumkehroperation nach Mustard oder Senning) wird daher heutzutage nur noch in Ausnahmefällen gestellt; beispielsweise bei zu spät diagnostizierter TGA mit VSD und bereits irreversibler pulmonaler Hypertension mit Shuntumkehr (Eisenmengerreaktion). In diesem Fall würde es im Langzeitverlauf nach ASO zu einer raschen rechtsventrikulären Insuffizienz kommen, da der rechte Ventrikel als Systemventrikel aufgrund seiner an ein Niederdrucksystem angepassten Morphologie (runde Form mit starker

Trabekularisierung) dem erhöhten pulmonalvaskulären Widerstand auf Dauer nicht standhalten könnte <sup>59</sup>.

### **2.2.2 Anatomische Korrektur: Primäre arterielle Switch-Operation in der frühen Postnatalphase**

Mit der Diagnosestellung einer D-TGA ist in den meisten Fällen bereits die Indikation zur operativen Korrektur durch eine arterielle Switch-Operation (ASO) gegeben, da es im weiteren Verlauf, insbesondere bei D-TGA mit intaktem Ventrikelseptum, mit dem Abfall des pulmonalvaskulären Widerstands rasch zu einem Rückgang der linksventrikulären Masse und somit auch der Kontraktionskraft des späteren Systemventrikels kommt <sup>60</sup>. Eine von Kirklin *et al.* durchgeführte klinische Untersuchung im Rahmen einer Multicenter Studie der Congenital Heart Surgeons Society ergab einen bestmöglichen Zeitraum für eine primäre arterielle Switch-Operation innerhalb der ersten drei Wochen <sup>61</sup>. Bei zusätzlich bestehendem VSD oder offenem Ductus arteriosus bleibt die linksventrikuläre Funktion erhalten, solange ein linksventrikulärer Druck von etwa zwei Dritteln des systemischen Druckes aufrechterhalten werden kann. Jedoch kann es auch bei diesen Patienten zu einem deutlichen Rückgang der linksventrikulären Muskelmasse innerhalb eines Zeitraumes von vier bis acht Wochen kommen, sodass im Anschluss an eine primäre arterielle Switch-Operation eine zusätzliche Therapie mit extrakardialen Unterstützungssystemen (z.B. ECMO; LVAD) erforderlich werden kann <sup>62</sup>. Untersuchungen von Foran *et al.* <sup>63</sup>, sowie Kang und de Leval *et al.* konnten zeigen, dass auch Kinder mit TGA und IVS (= intact ventricular septum) älter als 3 Wochen bis zu 2 Monaten noch erfolgreich mit einer primären arteriellen Switch Operation therapiert werden können, auch unabhängig von präoperativen echokardiografischen LV-Parametern <sup>64</sup>.

### **2.2.3 Zweizeitige ASO mit pulmonalarteriellen Banding zur Präkonditionierung des morphologisch linken Ventrikels**

Die Idee einer zweizeitigen arteriellen Switch Operation stammt von Yacoub *et al.*, der in den Anfängen der arteriellen Switch Operation viele Patienten betreute, bei denen die Diagnose einer Transposition der grossen Arterien erst spät gestellt worden war und welche auch noch nach Ablauf der Neonatalzeit zur Operation vorgestellt wurden. Diese Kinder zeigten bereits eine stark reduzierte linksventrikuläre Muskelmasse und Funktion, so dass nach Durchführung einer unmittelbaren ASO der linke Ventrikel den Anforderungen des Systemkreislaufs nicht hätte standhalten können. Aus diesem Grund bereitete Yacoub den noch zu schwachen späteren Systemventrikel durch die Anlage eines pulmonalarteriellen Bändchens und pulmonalarteriellen Shunts durch konstante Druckbelastung auf eine zweizeitige ASO vor <sup>24</sup>. Ausgehend von ihrer klinischen Erfahrung warteten Yacoub *et al.* damals mehrere Monate bis zu einem Jahr, bis sie eine zweizeitige arterielle Switch-Operation durchführten. Neuere Untersuchungen ergaben, dass die linksventrikuläre Masse bereits nach einem Zeitraum von etwa 1-2 Wochen um durchschnittlich 85% zugenommen hat, so dass dann eine zweizeitige ASO erfolgen kann <sup>65, 66</sup>. Experimentell ließen sich diese klinischen Befunde durch eine extrem schnelle Induktion der sogenannten c-fos und c-myc-Protoonkogene bestätigen, welche nach rascher Druckbelastung (bei der Ratte bereits nach 48h) für die für den Adaptionsprozess verantwortlichen Isoenzyme der Myofibillen kodieren <sup>67, 68</sup>.

### **2.4 Chirurgische Technik**

Die arterielle Switch-Operation erfolgt unter Zuhilfenahme der extrakorporalen Zirkulation (HLM) in moderater Hypothermie (30-32°C). Nach medianer Sternotomie, subtotaler Resektion des Thymus und Eröffnen des Perikards erfolgt die Entnahme eines grossen Perikardpatches, der in 0,6% Glutaraldehydlösung fixiert wird. Die grossen Gefässe (Aorta, A. pulmonalis und Vv. cavae) werden freipräpariert und weitestgehend mobilisiert, die Koronararterien werden dargestellt. Nun erfolgt der Anschluss an die extrakorporale Zirkulation durch Kanülierung der distalen Aorta ascendens und der Vena cava superior und inferior. Der nächste Schritt beinhaltet die Darstellung des Ductus arteriosus, welcher nach zwei Durchstichligaturen mittig durchtrennt wird. Durch Einbringen einer Kardioplegiekanüle in die Aorta ascendens wird nach kurzem Anflimmern das Herz mit kardioplegischer kristalloider Lösung (Brettschneider-Kardioplegie) stillgestellt und der rechte Vorhof eröffnet, über den bestehenden ASD wird ein Linksherzvent zur Drainage in das linke Atrium gelegt. Besteht zusätzlich ein VSD, wird dieser entweder transatrial oder transaortal durch direkte Naht oder mit einem

Patch verschlossen. Die Aorta und die Pulmonalarterie werden auf Höhe der Pulmonalarterienbifurkation durchtrennt, die Koronararterien nach genauer Darstellung als „Buttons“ mit angrenzendem Aortengewebe exziiert. Korrespondierende ca. 3-4mm grosse Öffnungen werden aus der Neoaorta (Pulmonalarterie) ausgestanzt; in diese werden die Koronararterien später als „Buttons“ reinsertiert. Nach Koronaranastomose wird ein sogenanntes Lecompte-Manöver durchgeführt, in dem die posterior gelegene Pulmonalarterie vor die Neoaorta mobilisiert wird. Hinter der Pulmonalarterie wird die distale Aorta mit der Neoaorta End-zu-End anastomosiert [Abbildung 5].

Die Pulmonalarterienbasis (ehemalige Aortenwurzel) wird mit Hilfe des entnommenen Perikardflickens als „Pantalon-Patch“ rekonstruiert. Über der Aorta ascendens wird die proximale und distale Pulmonalarterie End-zu-End anastomosiert. Nach Verschluss des ASD wird die Aortenklemme entfernt. Am schlagenden Herzen wird der rechte Vorhof in fortlaufender Nahttechnik übernäht. Nach entsprechender Reperfusionzeit kann die extrakorporale Zirkulation beendet werden.



**Abbildung 5:** (v.l.n.r.) Arterielle Switch-Operation; chirurgische Technik (1) Isolierung der Koronarostien und Reimplantation in die ehemalige Pulmonaliswurzel (2); Lecompte-Manöver: die zunächst hinter der Aorta gelegene Pulmonalarterie wird vor die Aorta verlagert.

## 2.5 Ziel und Fragestellung der Arbeit

Seit ihrer ersten Einführung durch Jatene *et al.* 1975<sup>69</sup> und der chirurgischen Weiterentwicklung durch Lecompte *et al.*<sup>70</sup> gilt die arterielle Switch Operation als chirurgische Therapie der Wahl für Patienten mit Transposition der grossen Arterien<sup>60</sup>. Die arterielle Switch- Operation bietet als anatomische Korrektur im Gegensatz zur Vorhofumkehr (nach Mustard oder Senning) zahlreiche Vorteile: Der linke Ventrikel bleibt als Ventrikel für die systemische Perfusion, die Mitralklappe als systemische Atrioventrikularklappe erhalten. Weiterhin wird die Sinusknotenfunktion durch die ASO in der Regel nicht beeinträchtigt. Aktuelle Studien aus unterschiedlichen Zentren konnten bisher gute mittel- bis langfristige Ergebnisse nach arterieller Switch OP darstellen<sup>71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83</sup>. Besondere langfristige Komplikationen nach ASO sind 1) eine Dilatation der Neoaortenklappe mit oder ohne Aortenklappeninsuffizienz; 2) spätere Restenosen der Pulmonalarterien nach *Lecompte-Manöver* (= Anteposition der Arteria pulmonalis vor die Aorta); 3) spätere Koronarstenosen durch Denervation der Gefässe; 4) selten später Herzrhythmusstörungen<sup>84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 74, 80, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99</sup>.

Ziel dieser retrospektiven klinischen Untersuchung ist die Darstellung der Überlebensrate, sowie der Reinterventions- und Reoperationsrate im mittelfristigen Verlauf am Kinderherzzentrum Gießen bei Kindern mit simple TGA, TGA und VSD, komplexer TGA und bei Patienten nach zweizeitiger ASO bei Taussig-Bing mit HLHC (=Hypoplastischer Linksherzkomplex), sowie die Evaluation prädisponierender Risikofaktoren hinsichtlich des klinischen Verlaufs.

### **3 Patienten und Methoden**

#### **3.1 Patientenselektion**

In die Untersuchung wurden Patienten mit D-TGA sowie assoziierten Vitien eingeschlossen, die im Zeitraum von Januar 2002 bis einschließlich Dezember 2008 am Kinderherzzentrum Gießen operiert wurden. Die Einteilung der Patienten erfolgte in vier Gruppen: Gruppe (**A**) simple TGA (einfache TGA ohne assoziierte Vitien), Gruppe (**B**) TGA mit VSD, Gruppe (**C**) komplexe TGA (mit zusätzlich bestehenden Vitien) und Gruppe (**D**). In Gruppe **D** lag eine Taussig-Bing Konstellation mit Hypoplastischem Linksherzkomplex (\*= HLHC) und hypoplastischer Aorta ascendens und/oder Aortenbogen und/ oder Aortenisthmusstenose (= ISTHA) vor.

#### **3.2 Datenerhebung**

Die perioperative Datenerhebung erfolgte retrospektiv anhand der elektronischen Patientendatei, der stationären und ambulanten Patientenakten, echokardiografischer Befunde und Operationsberichte, sowie der intraoperativen Protokolle der Kardiotechnik. Die klinischen Daten des Follow-up beinhalteten die ambulante Nachuntersuchung in regelmäßigen Intervallen im Kinderherzzentrum Gießen sowie der weiterbehandelnden Kinderkardiologen. Weiterhin wurde zusätzlich zur ambulanten kardiologischen Nachuntersuchung eine neurologische Nachbeobachtung, sowie eine aktuelle Befragung der Eltern und weiterbehandelnden Kinderärzte- und Kinderkardiologen zur körperlichen Belastbarkeit im Alltag erhoben. Diese zusätzliche Nachbeobachtung erfolgte deskriptiv und wurde ohne standardisierte Fragebögen oder neurologische Scores durch die klinische Situation der Patienten beurteilt.

##### **3.2.1 Art der erhobenen Daten**

Die klinischen Daten wurden zu vier unterschiedlichen Zeitpunkten erfasst:

1. präoperativ bis zum Zeitpunkt der Operation
2. intraoperativ
3. postoperativ bis zum Zeitpunkt der stationären Entlassung in Gießen
4. zum Zeitpunkt der ambulanten Nachuntersuchung/ Follow-Up entweder in der Kinderkardiologischen Ambulanz in Gießen oder extern durch die zuweisenden Kliniken bzw. durch die nachbetreuenden niedergelassenen Kinderkardiologen.
5. Neurologische Nachbeobachtung und Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit im Alltag.

### 3.2.2 Statistische Methoden

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SPSS für Windows, Version 17.0 (SPSS Inc., U.S.A.) durchgeführt. Die Darstellung der kontinuierlichen Variablen erfolgte als Mittelwerte, während als Streumaße die Standardabweichungen gewählt wurden. Die kontinuierlichen Variablen wurden mittels des Shapiro-Wilk-Tests hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft. Während einige der getesteten Variablen keine Normalverteilung aufwiesen (Shapiro-Wilk-Test:  $p < 0,05$ ), konnte für andere Variablen eine Normalverteilung berechnet werden (Shapiro-Wilk-Test:  $p \geq 0,05$ ). Bei den Vergleichen der Stichproben wurden daher Tests für normalverteilte Stichproben und nichtparametrische Tests für nicht normalverteilte Stichproben herangezogen. Beim Vergleich von 2 unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Beim Vergleich von mehr als 2 unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben wurde der H-Test nach Kruskal und Wallis eingesetzt, während beim Vergleich von mehr als 2 unabhängigen, normalverteilten Stichproben die einfaktorielle ANOVA Anwendung fand.

Bei signifikanten Ergebnissen im Kruskal-Wallis-Test beziehungsweise bei der ANOVA, wurden post-hoc- Tests durchgeführt. Bei signifikanten Kruskal-Wallis-Tests wurden als post-hoc Tests Mann-Whitney-U Tests durchgeführt, wobei jede Gruppe mit jeder anderen Subgruppe verglichen wurde. Bei signifikanten Ergebnissen der ANOVA wurde als post-hoc Test der Bonferroni-Test durchgeführt, wobei hier eine Korrektur zur Minimierung des  $\alpha$ -Fehlers durchgeführt wurde. Die kategorisierten Daten dagegen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests, bzw. des exakten Tests nach Fisher ausgewertet. Bei Verwendung des Chi-Quadrat- Tests wurden die erforderlichen Testvoraussetzung erfüllt, so dass bei allen Tests weniger als 20% der erwarteten Häufigkeit kleiner 5 war. In Einzelfällen, in denen diese Testvoraussetzung nicht gegeben war, wird dies jeweils bei der Ergebnisdarstellung erläutert.

Als multivariates Verfahren zur Berechnung des kombinierten Endpunktes, der aus Tod, kardiopulmonaler Reanimation, Low-Cardiac-Output-Syndrom bestand, wurde eine logistische Regression durchgeführt. Weiterhin wurden logistische Regressionen zur Evaluation der Risikofaktoren für eine postoperative intermittierende Schrittmacherstimulation, sowie zur Evaluation von Risikofaktoren für eine postoperative Neoaorteninsuffizienz durchgeführt.

Das Überleben und die Reoperations-/ Reinterventionsrate wurde mittels einer Kaplan-Meier-Statistik ausgewertet.

Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p-Wert  $< 0,05$  als statistisch signifikant angenommen wurde. In den grafischen Darstellungen, die ebenfalls mit SPSS erstellt wurden, wurden zur Veranschaulichung der Mittelwerte bei normalverteilten Stichproben Fehlerbalken verwendet, wobei als Streumaß aufgrund der großen Streubreite die Standardfehler aufgeführt wurden. Zur Veranschaulichung der Mediane und Quartilsabstände bei nicht normalverteilten Stichproben wurden Boxplots verwendet. Während in den Boxen der Median sowie die 25.-75. Perzentile aufgetragen sind, entsprechen die T-Balken dem kleinsten und größten Wert, sofern diese keine Ausreißer bzw. Extremwerte sind. Die Ausreißer sind dabei Werte, die zwischen  $1 \frac{1}{2}$  - 3 Boxlängen außerhalb der Box liegen und sind in den Grafiken als Kreise dargestellt, während Extremwerte, die mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box gemessen wurden, als Kreuzchen aufgetragen sind.

Die kategorisierten Daten wurden grafisch mit Hilfe von einfachen und gruppierten Balkendiagrammen dargestellt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Präoperative Patientendaten

Es wurden 81 Patienten operiert. Davon waren 52 Patienten (64,2%) männlich.

Eine simple TGA bestand bei 51 Patienten (63%), eine TGA mit VSD bei 18 Patienten (22%), eine komplexe TGA bei 9 Patienten (11%), sowie eine TGA mit DORV/ TB\* und HLHC (\*= Hypoplastischer Linksherzkomplex) bei 3 Patienten (4%) [Tabelle 2].

**Tabelle 2:** Präoperative Patientendaten

Variable (% oder range)	Total (n=81)	Simple TGA (n=51)	TGA+VSD ( n=18)	Komplexe TGA ( n=9)	DORV/TB * (n=3)
Geschlecht					
Männlich n, (%)	52(64,2)	37 (72,5)	8 ( 44,4)	7 (77,8)	0
Intrauterine Diagnose n, (%)	2 (2,5)	1 (2,0)	1 (5,5)	0	0
Alter bei ASO [d] [Median]	8 (1-455)	8 (1-17)	7 (3-50)	10 (2-83)	146 (16- 455)
Neugeborene	78 (96,3)	51 (100)	17 (94,4)	8 (88,9)	1 (33,3)
1 Monat- 1 Jahr	2 (2,5)	0	1 ( 5,6)	1 (11,1)	1 (33,3)
>1 Jahr	1 (1,2)	0	0	0	1 (33,3)
Gewicht bei Aufnahme (g) [Median]	3350 (1200-4760)	3325 (2085- 4550)	3550 (2130- 4300)	3445 (3050- 4760)	2000 (1200- 3200)
O2-Sättigung bei Aufnahme (%) [MW±SD]	71±16	68±17	79±9	74±17	76
CPR	n=1 (1,2)	1 (2,0)	0	0	0
Kardiogene r Schock (=LCOS)	n=2 (2,5)	1 (2,0)	1 (5,6)	0	0

#### 4.1.1 Zeitpunkt der echokardiografischen Diagnosestellung

Bei 62 von 81 Patienten (76,5%) erfolgte die echokardiografische Diagnosestellung bereits durch die zuweisende Klinik. Dabei wurde die korrekte Diagnose einer D-TGA in 50/81 Fällen (61,7%) im Median am Tag der Geburt gestellt. In zwei Fällen war die Diagnose einer D-TGA bereits intrauterin bekannt (2,5%); davon jeweils ein Kind mit simple TGA und ein Kind mit TGA+VSD [Tabelle 2].

#### 4.1.2 Gewicht bei Aufnahme

Das mittlere Gewicht bei Aufnahme lag in Gruppe A bei  $3325 \pm 456$ g (2085-4550g), in Gruppe B bei  $3432 \pm 616$  g (2130-4300), in Gruppe C bei  $3574 \pm 519$ g (3050-4760) und in Gruppe D bei  $2133 \pm 1007$ g (1200-3200). Innerhalb der Gruppen bestand hinsichtlich des Aufnahmegewichts ein signifikanter Unterschied (ANOVA,  $p < 0,001$ ). Patienten aus Gruppe D wiesen im Vergleich zu den Patienten der anderen Gruppen ein signifikant geringeres Aufnahmegewicht auf (Bonferroni-Test  $p < 0,001$ ). Dabei waren zwei von drei Patienten aus Gruppe D ehemalige hypotrophe Zwillingfrühgeborene mit einem Geburtsgewicht von 2000g respektive 1200g. Das dritte Kind der Gruppe war ein eutrophes Neugeborenes mit 3200g Geburtsgewicht [Tabelle 2].

#### 4.1.3 Sättigung bei Aufnahme und Low-cardiac output Syndrom

Die mediane Sauerstoffsättigung bei Aufnahme betrug in Gruppe A  $68 \pm 17\%$  (20-93%), in Gruppe B  $79 \pm 9\%$  (60-91%), in Gruppe C  $74 \pm 17\%$  (48-88%), sowie 76% in Gruppe D. Im Gruppenvergleich konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (ANOVA  $p=0,157$ ). Bei einem Patienten mit simple TGA kam es im Rahmen einer präoperativen Hypoxie zu einer Reanimationspflichtigkeit. Bei jeweils einem Patienten aus Gruppe A und B (3%) bestand ein präoperatives Low Cardiac Output- Syndrom (LCOS) [Tabelle 2].

#### 4.1.4 Alter bei ASO

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der ASO lag für alle Patienten bei 8 Tagen (1-455 Tage). Bei 78 von 81 Patienten erfolgte die ASO im Neugeborenenalter (96%). Kinder mit simple TGA wurden im Median nach 8 (1-17) Tagen, TGA+VSD nach 7 (3-50) Tagen und komplexer TGA nach 10 (2-83) Tagen operiert. Bei insgesamt fünf Patienten bestand eine DORV/ Taussig-Bing-Anomalie. Davon erfolgte bei drei Patienten mit Taussig-Bing-Anomalie und hypoplastischem Linksherzkomplex (=HLHC) die arterielle Switch-Operation zweizeitig im Median nach 146 (16-455) Tagen (Gruppe D). Zwei von drei Patienten aus Gruppe D erhielten vor der ASO zunächst eine Gießen-Procedure (=bilaterales Banding der Pulmonalarterie + Ductusstent). Ein Kind aus Gruppe D erhielt zunächst ein zentrales pulmonalarterielles Banding (vgl.4.1.6 und 4.2.1). Der vierte Patient mit Taussig-Bing-Anomalie zeigte klinisch bei valvulärer und geringer subvalvulärer Pulmonalstenose und grossem subpulmonalem VSD zunächst nur milde Zeichen der Herzinsuffizienz mit leichter Tachypnoe. Bei diesem Kind erfolgte die Korrekturoperation 10 Wochen post partum bei guter peripherer Sauerstoffsättigung und biventrikulärer Funktion. Das fünfte Kind mit Taussig-Bing-Anomalie und

hypoplastischem Aortenbogen konnte bei guten peripheren Sauerstoffsättigungen nach initialer PGE-Infusion und geringer antikongestiver Therapie mit Diuretika 17 Tage post partum durch eine ASO korrigiert werden [Tabelle 2].

#### **4.1.5 Medikamentöse und interventionelle Therapie vor ASO**

Eine präoperative Beatmung erfolgte bei 38/81 Patienten (47%). Bei Patienten mit simple TGA war eine präoperative Beatmung in 51% der Fälle, bei TGA+VSD in 33%, sowie in 44% bei komplexer TGA und zwei von drei Kindern aus Gruppe D erforderlich. Patienten mit TGA und IVS wurden deutlich häufiger präoperativ beatmet im Vergleich zu den anderen Gruppen (B-D). Die beobachteten Gruppenunterschiede waren statistisch nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test  $p=0,539$ ).

Eine Prostaglandingabe (PGE1, Miniprog®) wurde bei 76/81 Patienten (94%) mit unzureichender Sauerstoffsättigung häufig bereits durch die zuweisenden Kliniken bei echokardiografischer Verdachtsdiagnose eines duktusabhängigen kardialen Vitium´ eingeleitet. 47/81 Patienten (58%) erhielten eine präoperative Herzkatheteruntersuchung. Bei 40 Patienten wurde vor ASO eine Rashkind-Prozedur (=BAS) (49%) durchgeführt (Gruppe A:  $n=29$ , B:  $n=4$ , C:  $n=4$ , D:  $n=3$ ); davon erfolgte bei 39 Patienten eine invasive Rashkind-Prozedur; bei einem Patienten wurde die BAS als Notfallintervention unter echokardiografischer Kontrolle durchgeführt. Im Gruppenvergleich wurde bei Patienten mit simple TGA signifikant häufiger eine BAS durchgeführt als bei Kindern mit TGA+VSD (Chi-Quadrat-Test,  $p=0,014$ ). Bei Patienten mit simple TGA/IVS erfolgte die BAS in einem mittleren Alter von  $17\pm 73$  Tagen (0-366), bei Patienten mit TGA+VSD nach  $11\pm 16$  Tagen (1-35), bei komplexer TGA nach  $5\pm 45$  Tagen (0-9) sowie nach  $45\pm 30$  Tagen (16-75) bei DORV/TB/ HLHC (Kruskal-Wallis-Test  $p=0,018$ ). Bei 15/47 Kindern (19%) wurde eine diagnostische Herzkatheteruntersuchung ohne BAS insbesondere bei Verdacht auf Koronaranomalien mit intramuralem Verlauf und/ oder zur Abklärung und Darstellung weiterer kardialer Anomalien, beispielsweise eines hypoplastischen Aortenbogens durchgeführt.

#### **4.1.6 Assoziierte Anomalien**

Assoziierte kardiale Anomalien zeigten 54,3% der Patienten mit D-TGA. Eine Taussig-Bing-Anomalie lag zusätzlich bei fünf Patienten (6,2 %) vor. Davon bestand bei 2 Patienten ausschliesslich eine Taussig-Bing Anomalie (Gruppe C); bei 3 Patienten lag neben der Taussig-Bing Konstellation zusätzlich ein hypoplastischer Linksherzkomplex (=HLHC) mit hypoplastischem Aortenbogen und/oder hypoplastischer Aorta ascendens und/oder hypoplastischer Aortenklappe vor. Bei vier Patienten aus den Gruppen C und

D bestand eine Aortenisthmusstenose (=ISTHA) [C: 22,2%]; D: (66,6%)]. Ein hypoplastischer Aortenbogen war in 7,4% der Fälle assoziiert und bestand bei vier von neun Patienten aus Gruppe C sowie bei zwei von drei Patienten aus D. In Gruppe C lag ein hämodynamisch relevanter VSD bei fünf von neun Patienten (55,6%) vor. Eine Pulmonalstenose trat bei drei von neun Patienten aus Gruppe C auf (davon: valvulär: n=1, subvalvulär: n=1, Kombination valvulär+subvalvulär: n=1). Eine native bikuspidale Aortenklappe bestand bei einem Patienten der Gruppe A [Tabelle 3].

**Tabelle 3:** Assoziierte Anomalien

Variable n, (%)	Total (n=81)	Simple TGA (n=51)	TGA+VSD (n=18)	Komplexe TGA (n=9)	DORV/TB* (n=3)
Assoziierte Anomalien	n=44 (54,3)				
DORV/ Taussig-Bing	n=5 (6,2)	0	0	2 (22,2)	3 (100)
ISTHA	4 (4,9)	0	0	2 (22,2)	2 (66,6)
VSD	26 (30,1)	0	18 (100)	5 (55,6)	3 (100)
Hypoplastischer Aortenbogen	6 (7,4)	0	0	4 (44,4)	2 (66,6)
MAPCA	2 (2,5)	2 (3,9)	0	0	0
PA-Stenose (valvulär)	1 (1,2)	0	0	1 (11,1)	0
PA-Stenose (subvalvulär)	1 (1,2)	0	0	1 (11,1)	0
PA-Stenose (valvulär + subvalvulär)	1 (1,2)	0	0	1 (11,1)	0
Bikuspidale Aortenklappe	1 (1,2)	1 (2,0)	0	0	0

#### 4.1.7 Koronaranatomie

Bei 60 von 81 Patienten (74,1%) bestand eine normale Koronaranatomie (1LAD, CX; 2 RCA). Koronaranomalien lagen bei 21 Patienten (25,9 %) vor. Die am häufigsten vorkommende Koronaranomalien waren (1LAD; 2 RCA, CX) [Yacoub Typ D] bei sieben Patienten (8,6%) und (1RCA, LAD; 2 CX) [Yacoub Typ E] bei sechs Patienten (7,4 %). Monoostien mit zum Teil intramuralem Verlauf zeigten sich bei fünf Patienten (6,2 %) [Yacoub Typ B]. Ein intramuraler Koronarverlauf trat bei acht Patienten (9,9%) auf. Bei einem Patienten aus Gruppe B lagen drei getrennte Ostien, alle ausgehend vom Sinus 1 mit teilweise intramuralem Verlauf vor. Innerhalb der Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit von Koronaranomalien (Chi-Quadrat-Test p= 0,161) [Tabelle 4].

Tabelle 4: Koronarverteilung in den vier Gruppen mit TGA

Variable n, (%)	Total (n=81)	Simple TGA (n=51)	TGA+VSD (n=18)	Komplexe TGA (n=9)	DORV/TB* (n=3)	p-Wert
Koronarverteilung (Yacoub A-E)						p=0,161
Normale Koronarverteilung (1LCX; 2RCA) (Yacoub Type A)	60 (74,1)	39 (76,5)	15 ( 83,3)	4 (44,4)	2 (66,7)	
Monoostium (Yacoub Type B)	4 (4,9)	1 (2,0)	2 (11,1 )	1 (11,1)	0	
CX aus RCA (Yacoub Type D)	7 (8,6)	5 (9,8)	0	2 (22,2)	0	
Intramuraler Verlauf (teilweise kombiniert)	8 (9,9)	5 (9,8)	1 (5,6)	2 (22,2)	0	
LAD aus RCA (Yacoub Type E)	6 (7,4)	4 (7,8)	0	2 (22,2)	0	
Andere : (3 getrennte Ostien ausgehend von Sinus 1; LCA und RCA aus Sinus 1)	1 (1,2)	0	1 (5,6)	0	1 (33,3)	

## 4.2 Intraoperativer Verlauf

### 4.2.1 Operationen

Eine primäre ASO wurde bei 78 von 81 Patienten (96,3 %) durchgeführt. Drei Patienten wurden zweizeitig operiert. Von diesen drei Patienten mit Taussig-Bing-Konstellation und Hypoplastischem Linksherzkomplex (=HLHC) erhielten zwei Kinder zunächst ein bilaterales Banding der Pulmonalarterie (=PAB) und Ductusstent [=„Gießen-Procedure“; Akintürk et al. 2002] zur Verbesserung der systemischen Perfusion und Wachstum der linkskardialen Strukturen bei hypoplastischer Aorta ascendens und/oder hypoplastischem Aortenbogen. Nach Palliation erfolgte die arterielle Switch-Operation dann nach bilateralem De-Banding der Pulmonalarterien, Erweiterungsplastik der Pulmonalarterien (LPA + RPA) und distaler Pulmonalarterie sowie Ductusstent-Entfernung in einem medianen Alter von 185 Tagen (17- 394 Tage).

Bei einem Kind aus Gruppe D kam es nach Anlage eines zentralen PA-Bandings am 7. Lebenstag zu einer deutlichen klinischen Verschlechterung bei PDA-abhängiger Aortenisthmusstenose, so dass eine ISTHA-Resektion am 9. Lebenstag noch vor der arteriellen Switch Operation erfolgte. Ein weiteres Kind aus Gruppe D mit Aortenisthmusstenose und hypoplastischem Aortenbogen erhielt vor der ASO eine interventionelle Dilatation der ISTHA durch Stentimplantation. Bei diesem Kind erfolgte zusätzlich zur ASO eine Resektion der Aortenisthmusstenose und Aortenbogen-

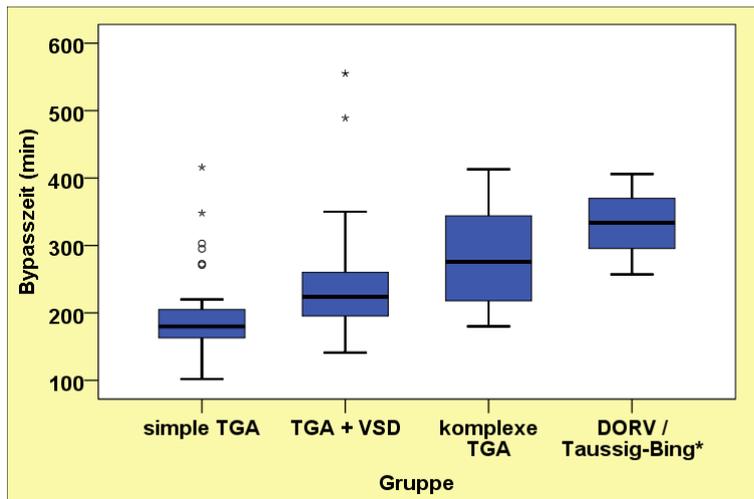
rekonstruktion. Bei zwei weiteren Patienten aus Gruppe C und einem Patienten aus Gruppe D erfolgte die Resektion einer Aortenisthmusstenose in gleicher Sitzung vor der ASO durch laterale Thorakotomie. Bei vier Kindern mit komplexer TGA sowie zwei von drei Patienten der Gruppe D mit Aortenbogenhypoplasie wurde eine Erweiterungsplastik des Aortenbogens mit Xenoperikard durchgeführt. Die plastische Erweiterung der Aorta ascendens bei unauffälligem Aortenbogen erfolgte als intraoperative Entscheidung bei einem Kind aus Gruppe B. Bei drei Kindern aus Gruppe C war eine valvuläre- bzw. subvalvuläre Pulmonalstenose assoziiert. Davon erhielt ein Patient zusätzlich zur ASO eine PA-Erweiterungsplastik mit autologem Perikard; in zwei Fällen erfolgte eine RVOT- / PA-Korrektur mit einem 12 mm Contegra-Graft®. Ein Patient aus Gruppe A mit Koronaranomalie (Yacoub Type E) erhielt zusätzlich eine plastische Erweiterung der RCA durch autologen Perikardpatch. Alle 81 Patienten der vorliegenden Untersuchung erhielten einen operativen ASD- und PDA-Verschluss. Ein bestehender VSD wurde operativ durch einen Dacron-Patch bei 14 Patienten (17,3%) und bei drei Patienten (3,7%) als Hybrideingriff intraoperativ durch Occluder-Schirmchen verschlossen. Bei einem Patienten der Gruppe B erfolgte ein zweizeitiger operativer VSD-Verschluss 5 Monate nach ASO nach zweimaligem frustriertem Hybridverschluss. Ein weiteres Kind aus Gruppe B erhielt einen zweizeitigen VSD-Verschluss bei zum Zeitpunkt der ASO zunächst nicht hämodynamisch relevantem Shuntvolumen. Bei 6/81 Patienten (7,4%) wurde ein hämodynamisch nicht relevanter VSD offen belassen [Tabelle 5].

**Tabelle 5:** Zusätzliche Operationen in den vier Gruppen mit TGA

Variable n, (%)	Total (n=81)	Simple TGA (n=51)	TGA+VSD ( n=18)	Komplexe TGA ( n=9)	DORV/TB* (n=3)
Zusätzliche Operationen	47 (58,0)				
ISTHA-Resktion	4 (4,9)	0	0	2 (22,2)	2 (66,6)
Aortenbogen- rekonstruktion	6 (7,4)	0	0	4 (44,4)	2 (66,6)
Aortaascendens- erweiterung (intraoperative Entscheidung)	1 (1,2)	0	1 (5,5)	0	0
RCA-Erweiterung	1 (1,2)	1 (2,0)	0	0	0
PA- Erweiterungsplastik (autologes Perikard)	1 (1,2)	0	0	1 (11,1)	0
RVOT-Erweiterung (Contegra®-Graft)	2 (2,5)	0	0	2 (22,2)	0
VSD-Verschluss	19 (23,5)	0	15 (83,3)	3 (33,3)	3 (100)
VSD-Verschluss (Patch)	14 (17,3)	0	10 (55,6)	3 (33,3)	2 (66,6)
VSD-Verschluss (Hybridverfahren/ Okkluder)	3 (37,0)	0	3 (16,7)	0	0
VSD offen belassen	6 (7,4)	0	3 (16,7)	2 (22,2)	1 (33,3)
Zweizeitiger VSD- Verschluss	3 (37,0)	0	2 (11,1)	0	1 (33,3)

#### 4.2.2 Bypasszeit

In Gruppe A lag die mittlere Bypasszeit  $195 \pm 55$  [Median 182] min., in Gruppe B bei  $257 \pm 116$  [Median 224] min., in C bei  $281 \pm 80$  [Median 276] min. und in Gruppe D bei  $332 \pm 75$  [Median 334] min. [Tabelle 7]. Mit zunehmender Komplexität des Herzfehlers konnte eine signifikante Verlängerung der Bypasszeit ermittelt werden. Im Gruppenvergleich ergab sich bezüglich der beschriebenen Unterschiede höchste Signifikanz (Kruskal-Wallis-Test  $p < 0,001$ ). Im unmittelbaren Vergleichstest war die mediane EKZ-Dauer bei Patienten der Gruppen B, C und D signifikant länger als bei Patienten mit simpler TGA (Mann-Whitney-U-Test: Simple TGA vs. TGA + VSD:  $p=0,011$ ; Simple TGA vs. komplexe TGA:  $p=0,001$ ; Simple TGA vs. DORV/TB\*:  $p=0,011$ ). In den Gruppen mit komplexen Begleitaneomalien bestand im Vergleich zu Patienten mit simple TGA eine signifikant verlängerte Bypasszeit [Tabelle 6].



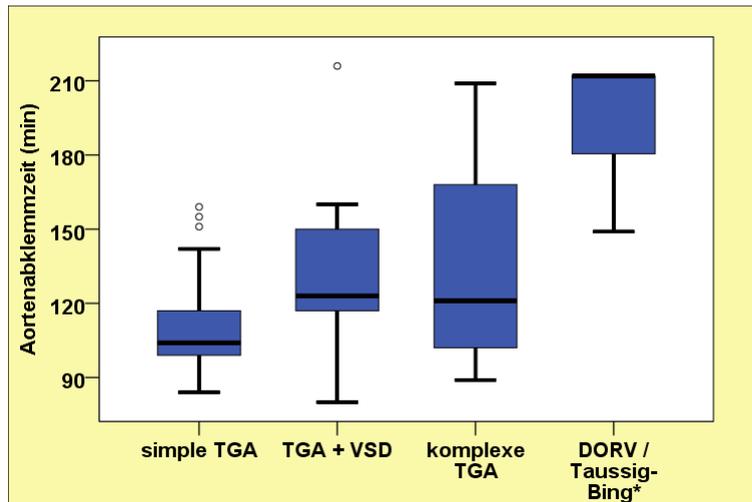
**Grafik 1:** Bypasszeit in den vier Gruppen mit TGA

**Tabelle 6:** Bypasszeit in den vier Gruppen mit TGA [min.]

Gruppe	Bypasszeit (MW±SD) [min]	Median	Minimum	Maximum	n	p-Wert
simple TGA	195 ± 55	182	102	416	50	< 0,001
TGA + VSD	257 ± 116	224	141	555	16	
komplexe TGA	281 ± 80	276	180	413	9	
DORV/TB *	332 ± 75	334	257	406	3	
Insgesamt	223 ± 83	202	102	555	78	

#### 4.2.3 Ischämiedauer

Die mittlere Ischämiedauer (Aortenabklemmzeit) in Gruppe A lag bei  $110 \pm 17$  [Median 104] min., Gruppe B bei  $131 \pm 33$  [Median 123] min.,  $134 \pm 42$  [Median 121] min. in Gruppe C und  $201 \pm 47$  [Median 212] min. in Gruppe D [Tabelle 9]. Bei Patienten der Gruppe D bestand im Median eine zweifach verlängerte Ischämiedauer verglichen mit simple TGA Patienten. Die Gruppenunterschiede waren hochsignifikant (Kruskal-Wallis-Test  $p=0,003$ ). Im unmittelbaren Vergleichstest zeigten Patienten mit TGA+VSD sowie Kinder mit Taussig-Bing/ HLHC Konstellation eine signifikant verlängerte Ischämiedauer im Vergleich zu Patienten mit simple TGA (Mann-Whitney-U-Test: Simple TGA vs. TGA + VSD:  $p=0,009$ ; Simple TGA vs. DORV/TB \*:  $p=0,006$ ). Auch zeigte sich im unmittelbaren Vergleich ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe B und D (Mann-Whitney-U-Test:  $p=0,039$ ). Mit zunehmender Komplexität des Vitiums liess sich eine signifikant längere Ischämiedauer nachweisen [Tabelle 7].



**Grafik 2:** Aortenabklemmzeit in den vier Gruppen mit TGA

**Tabelle 7:** Aortenabklemmzeit in den vier Gruppen mit TGA [min.]

Gruppe	Aortenabklemmzeit (MW±SD) [min]	Median	Minimum	Maximum	n	p-Wert
Simple TGA	110 ± 17	104	84	159	50	0,003
TGA+ VSD	131 ± 33	123	80	216	17	
komplexe TGA	134 ± 42	121	89	209	9	
DORV/TB*	201 ± 47	212	149	241	3	
Insgesamt	121 ± 32	131	80	241	79	

#### 4.2.4 Ischämiebedingte EKG-Veränderungen intraoperativ

Bei zwei Patienten traten intraoperative ST-Streckenveränderungen auf (2,5%). Bei beiden Patienten lagen intramurale Koronarverläufe vor. Das erste Kind aus Gruppe A wies eine Koronaranomalie vom Typ 2 (1LAD, RCX; 2 RCA) mit zusätzlich intramuralem LAD- und RCA-Verlauf auf. Bei einem zweiten Patienten aus Gruppe C lag eine assoziierte subvalvuläre Pulmonalstenose, sowie zusätzlich eine Koronaranomalie mit Monoostium der LAD/RCA mit zum Teil intramuralem Verlauf vor.

#### 4.2.5 Extrakorporale Membranoxygenierung

Eine zumeist noch intraoperativ begonnene ECMO-Therapie war bei 8 Patienten (10%) bei deutlich verlängerter EKZ-Dauer und Ischämiedauer und/oder reduzierter linksventrikulärer Funktion erforderlich. Anteilig wurde eine ECMO-Therapie bei 3/51 Patienten der Gruppe A (6%), 3/18 Patienten der Gruppe B (17%), sowie jeweils einem Patienten aus Gruppe C (11%) und D (33%) durchgeführt. Innerhalb der Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich einer notwendigen ECMO-Behandlung (Kruskal-Wallis-Test,  $p > 0,05$ ). Die mittlere Bypasszeit bei ECMO-Patienten lag bei  $266 \pm 78$  min. versus  $214 \pm 80$  min. bei Patienten ohne ECMO-Therapie. Im

statistischen Vergleich bestand ein signifikanter Unterschied hinsichtlich einer deutlich verlängerten Bypasszeit bei ECMO-Patienten (Mann-Whitney-U-Test:  $p=0,048$ ) [Tabelle 8]. Auch zeigte sich eine signifikant verlängerte Aortenabklemmzeit (Ischämiedauer) bei Kindern mit ECMO-Behandlung (Mann-Whitney-U-Test:  $p=0,038$ ). Die mittlere Ischämiedauer bei Kindern mit ECMO-Therapie lag bei  $144\pm 44$  min. versus  $116\pm 25$  min. ohne ECMO-Behandlung [Tabelle 9].

Bei 10 von 51 Patienten mit simple TGA erfolgte die ASO später als 10 Tage post partum. Davon war bei zwei später operierten Kindern eine ECMO-Therapie erforderlich. Bei älteren Kindern mit simple TGA/IVS und ASO später oder gleich 10 Tage post partum zeigte sich am Kinderherzzentrum Gießen keine statistisch signifikante häufigere Indikationsstellung einer notwendigen ECMO-Behandlung im Vergleich zu früher operierten Patienten (Fisher-Exakt-Test  $p= 0,094$ ) [Tabelle 10].

**Tabelle 8:** Bypasszeit bei ECMO-Patienten [min.]

ECMO	MW $\pm$ SD [min.]	Median	Minimum	Maximum	n	p-Wert
nein	214 $\pm$ 80	196	102	555	70	0,048
ja	266 $\pm$ 78	266	180	350	8	
Gesamtsumme	220 $\pm$ 81	202	102	555	78	

**Tabelle 9:** Aortenabklemmzeit bei ECMO-Patienten [min.]

ECMO	MW $\pm$ SD	Median	Minimum	Maximum	n	p-Wert
nein	116 $\pm$ 25	105	80	216	71	0,038
ja	144 $\pm$ 44	126	90	212	8	
Gesamtsumme	119 $\pm$ 28	113	80	216	79	

**Tabelle 10:** Kreuztabelle ECMO bei Patienten mit simple TGA in Abhängigkeit vom Operationszeitpunkt

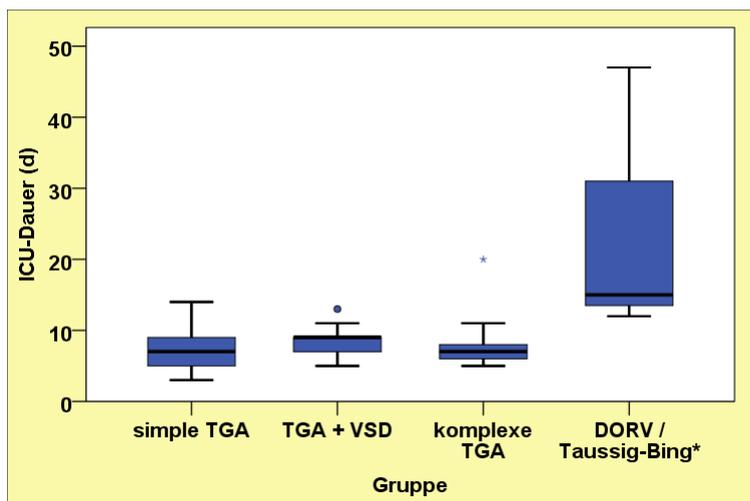
			Zeitpunkt der ASO		Gesamtsumme	p-Wert
			OP vor 10. Tag	OP später als 10. Tag		
ECMO	nein	Anzahl	40	8	48	0,094
		% in ECMO	83%	17%	100%	
		% in Zeit	98%	80%	94%	
	ja	Anzahl	1	2	3	
		% in ECMO	33%	67%	100%	
		% in Zeit	2%	20%	6%	
Gesamtsumme	Anzahl	41	10	51		
	% in ECMO	80%	20%	100%		
	% in Zeit	100%	100%	100%		

## 4.3 Postoperativer Verlauf

### 4.3.1 ICU-Dauer

Innerhalb der Gruppen ergab sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der intensivstationären Verweildauer (=ICU) (Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,011$ ). Bei Patienten der Gruppen B und D lag die mediane intensivstationäre Verweildauer deutlich über der ICU-Dauer bei simple TGA (A) [Tabelle 11]. In der paarweisen Vergleichstestung zeigte sich eine signifikant verlängerte intensivstationäre Verweildauer bei Gruppe D versus A ( $p=0,015$ ). Patienten der Gruppe D zeigten im Vergleich zu anderen Patienten mit komplexeren Begleitaneomalien (Gruppe B und C) eine deutlich verlängerte ICU-Dauer.

Patienten der Gruppe A, die zum Zeitpunkt der ASO älter waren als 10 Tage zeigten keine signifikant verlängerte ICU-Dauer verglichen mit jüngeren Patienten bis zum 10. Tag post partum [Tabelle 12] (Mann-Whitney-U-Test  $p=0,83$ ).



**Grafik 3:** Intensivstationäre Verweildauer in den vier Gruppen mit TGA

**Tabelle 11:** Intensivstationäre Verweildauer in den vier Gruppen mit TGA [d]

Gruppe	ICU-Dauer MW $\pm$ SD [d]	Median	Minimum	Maximum	n	p-Wert
simple TGA	7 $\pm$ 3	7	3	14	51	0,011
TGA + VSD	8 $\pm$ 2	9	5	13	18	
komplexe TGA	8 $\pm$ 5	7	5	20	9	
DORV/TB*	25 $\pm$ 19	15	12	47	3	
Gesamtsumme	8 $\pm$ 5	7	3	47	81	

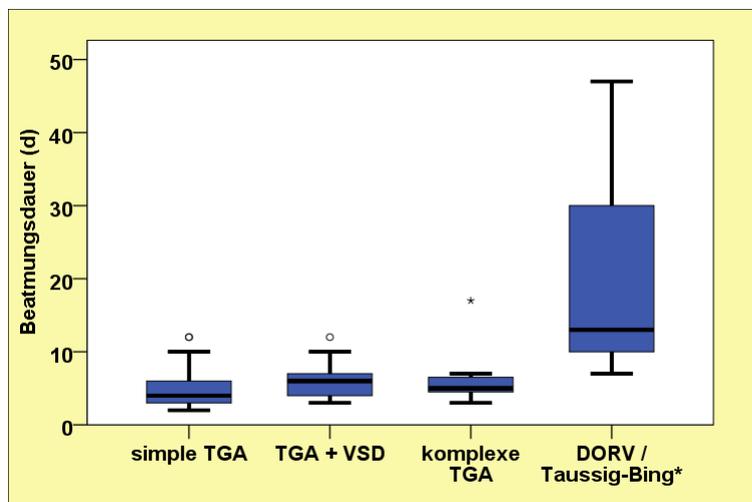
**Tabelle 12:** ICU-Dauer bei simple TGA nach Operationsalter [d]

Zeit	ICU-Dauer MW±SD	Median	Minimum	Maximum	n	p- Wert
OP vor 10. Tag	7± 2	7	3	12	41	0,83
OP später als 10. Tag	7± 3	6	4	14	10	
Gesamtsumme	7± 3	7	3	14	51	

#### 4.3.2 Beatmungsdauer

Innerhalb der vier Gruppen bestanden signifikante Unterschiede hinsichtlich der Beatmungsdauer (Kruskal-Wallis-Test  $p=0,013$ ). Es ließ sich ein stetiger Anstieg der mittleren Beatmungsdauer mit zunehmender Komplexität der kardialen Anomalien beobachten [Tabelle 13]. Die mittlere Beatmungsdauer lag bei Patienten mit DORV/TB\*-Patienten bei 13 Tagen und war damit mehr als zweifach verlängert im Vergleich zu den anderen Gruppen. Im direkten Vergleich konnte eine signifikant verlängerte Beatmungsdauer in Gruppe D im Vergleich zu Gruppe A festgestellt werden (paarweiser Vergleich; post-hoc-Test  $p=0,025$ ).

Patienten aus Gruppe A, die zum Zeitpunkt der ASO älter waren als 10 Tage zeigten keine signifikant verlängerte Beatmungsdauer verglichen mit jüngeren Patienten bis zum 10. Tag post partum [Tabelle 14] (Mann-Whitney-U-Test  $p=0,98$ )

**Grafik 4:** Beatmungsdauer in den vier Gruppen mit TGA

**Tabelle 13:** Beatmungsdauer in den vier Gruppen mit TGA [d]

Gruppe	Beatmungsdauer (MW±SD)	Median	Minimum	Maximum	n	p-Wert
simple TGA	5±2	4	2	12	49	0,013
TGA + VSD	6±2	6	3	12	17	
komplexe TGA	7±4	5	3	17	8	
DORV/TB*	22±22	13	7	47	3	
Gesamtsumme	6±5	5	2	47	77	

**Tabelle 14:** Beatmungsdauer bei simple TGA nach Operationsalter [d]

Zeit	Beatmungsdauer (MW±SD)	Median	Minimum	Maximum	n	p-Wert
ASO < 10. Tag	5± 2	4	2	10	39	0,98
ASO ≥10. Tag	5± 3	5	2	12	10	
Gesamtsumme	5± 2	4	2	12	49	

#### 4.3.3 Beatmungskomplikationen und pulmonale Komplikationen postoperativ

Hinsichtlich der Beatmung bestanden postoperativ innerhalb der vier Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Eine Reintubation wegen respiratorischer Insuffizienz war bei 3/81 Patienten (4%) erforderlich (Gruppe A: n=2; Gruppe B: n=1). Eine verlängerte Beatmungsdauer durch CPAP- Beatmung erfolgte bei insgesamt 7/81 Patienten. Patienten mit TGA+VSD sowie Kinder mit komplexer TGA waren anteilig nahezu doppelt so häufig betroffen als Patienten mit simple TGA (Gruppe A: 4/51; 8%; B: 2/18; 11%; C:1/9; 11%). Die beobachtete Tendenz innerhalb der Gruppen war statistisch nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test  $p>0,05$ ). Auch bestand keine Signifikanz hinsichtlich der Häufigkeit einer Reintubation in Gruppe A-D (Chi-Quadrat-Test  $p>0,05$ ). Bei insgesamt 13 Kindern (16%) traten zusätzliche pulmonale Komplikationen auf. Ein Zwerchfellhochstand zeigte sich mit 4% der Fälle als häufigste postoperative pulmonale Komplikation. Broncho-pulmonale Obstruktionen, Atelektasen oder ein pulmonaler Infekt traten in jeweils 3% der Fälle auf. Ein Patient zeigte postoperativ einen Pneumothorax. Ein klinisch relevanter Pleuraerguss trat postoperativ bei 10 Patienten auf (12%); Patienten der Gruppe D (n=3) und B waren hier anteilig etwas häufiger betroffen (D=33%; B=17%; C=11% vs. A=10%). Statistisch bestand keine Signifikanz (Chi-Quadrat-Test  $p>0,05$ ).

#### 4.3.4 Perikardtamponade und Rethorakotomie

Bei 10/81 Patienten (12%) trat ein hämodynamisch relevanter Perikarderguss auf. Davon war bei 9/81 Patienten (11%) eine Rethorakotomie mit Perikardentlastung erforderlich. Bei einem Patienten mit simple TGA erfolgte eine Perikardentlastung durch Drainageanlage. In Gruppe B traten anteilig die häufigsten Fälle von Rethorakotomien bei Perikardtamponade auf (17%). Am zweithäufigsten waren Patienten der Gruppe C betroffen (11%). Bei insgesamt kleinem Patientenkollektiv erschien eine Subgruppenanalyse hier nicht sinnvoll. Es zeigte sich eine Tendenz insbesondere bei Patienten mit TGA und komplexen Begleit anomalies (Gruppe B und C).

#### 4.3.5 Low-Cardiac-Output-Syndrome

Bei 11 Patienten (13,6 %) trat postoperativ ein Low-Cardiac-Output-Syndrom (=LCOS) auf. Kinder der Gruppen B, C und D waren hier im Vergleich zu Patienten mit simple TGA etwa drei- bis viermal so häufig betroffen (C: 2/9; 22%; D: 2/3; 67% versus B: 4/18; 22% und A: 3/51; 6%). Im Gruppenvergleich ergab sich ein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat-Test  $p=0,009$ ).

Ein Low-Cardiac-Output Syndrom trat bei Patienten der Gruppe D signifikant häufiger auf als bei Patienten mit simple TGA (Chi-Quadrat-Test  $p=0,020$ ).

Bei verlängerter medianer Aortenabklemmzeit bei den Patienten mit LCOS zeigte sich im statistischen Vergleich zwischen Ischämiedauer (Aortenabklemmzeit) und dem Auftreten eines LCOS keine Signifikanz (Mann-Whitney-U-Test  $p=0,211$ ) [Tabelle 15]. Bei Patienten mit Koronaranomalien trat ein postoperatives Low cardiac output Syndrom signifikant häufiger auf als bei Patienten mit normaler Koronaranatomie (55% versus 45%) [Tabelle 16].

Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Koronaranomalien und Kindern mit normalem Koronarmuster [1LAD, CX /2RCA] (Chi-Quadrat-Test  $p=0,030$ )

**Tabelle 15:** Auftreten eines Low-Cardiac-Output Syndrome in Abhängigkeit von der Aortenabklemmzeit

LCOS	Aortenabklemmzeit MW±SD	Median	Minimum	Maximum	n	p-Wert
nein	117±25	110	80	209	69	0,21
ja	139±50	120	84	216	11	
Gesamt - summe	120±30	113	80	216	80	

**Tabelle 16:** Auftreten eines Low-Cardiac-Output Syndrome mit und ohne Koronaranomalie

		Koronaranomalie		Gesamt- summe	p-Wert	
		Nein	ja			
LCOS	nein	Anzahl	55	15	70	0,030
		% in LCOS	78,6%	21,4%	100,0%	
		% in Koronaranomalie	91,7%	71,4%	86,4%	
ja	Anzahl	5	6	11		
	% in LCOS	45,5%	54,5%	100,0%		
	% in Koronaranomalie	8,3%	28,6%	13,6%		
Gesamtsumme	Anzahl	60	21	81		
	% in LCOS	74,1%	25,9%	100,0%		
	% in Koronaranomalie	100,0%	100,0%	100,0%		

#### 4.3.6 Kardiopulmonale Reanimation

Eine kardiopulmonale Reanimation wurde insgesamt bei 8 Patienten durchgeführt (A:n=3; B:n=4; C:n=1). Intraoperativ erfolgte bei zwei Patienten (Gruppe A und B) eine kurzzeitige CPR bei Kammerflimmern beziehungsweise Asystolie. Bei sechs weiteren Patienten kam es im postoperativen Verlauf auf der Intensivstation zu Kammerflimmern und/oder LCOS mit Reanimationspflichtigkeit. (jeweils 2 Patienten aus Gruppe A; 3 Patienten aus Gruppe B und ein Patient aus Gruppe C). Innerhalb der Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit einer CPR (Chi-Quadrat-Test  $p=0,227$ ). Weiterhin ergab sich keine statistische Signifikanz hinsichtlich einer CPR zwischen Patienten mit und ohne Koronaranomalie (Chi-Quadrat-Test  $p=0,421$ ).

Intraoperativ kam es bei einem Patienten (Gruppe A) nach Abgang von der Herzlungenmaschine bei stärkerer Blutungsneigung mit LCOS zu zweimaligem Kammerflimmern, das nach Defibrillation, Katecholamin- und Volumentherapie sistierte. Bei dem zweiten Patienten aus Gruppe B bestand eine Koronaranomalie mit Ursprung aller drei Ostien aus einem Sinus. Nach Abgehen von der HLM kam es zu einer kurzzeitigen Asystolie mit CPR.

Postoperativ trat bei dem ersten Patienten aus Gruppe A mit intramuralem LCA-Verlauf am dritten postoperativen Tag ein einmaliges Kammerflattern/Kammerflimmern mit Reanimationspflichtigkeit auf. Das zweite Kind aus Gruppe A mit normaler Koronaranatomie (1 LAD, CX; 2 RCA) zeigte drei Stunden postoperativ ein Low-Cardiac-Output-Syndrom (=LCOS) bei paradoxer Septumbewegung ohne begleitende Herzrhythmusstörungen, so dass eine kurzzeitige CPR mit Suprenin erfolgte.

Der erste Patient aus Gruppe B erhielt einen interventionellen VSD-Verschluss intraoperativ als Hybrideingriff mit einem 8 mm Amplatzeroccluder®. Postoperativ traten zunächst rezidivierende ventrikuläre- und supraventrikuläre Extrasystolen auf. Bei Übernahme auf die Intensivstation kam es zu einer hämodynamisch relevanten, reanimationsbedürftigen Tachykardie, die nicht näher klassifizierbar war. Nach intermittierendem AAI-Pacing bestand ab dem ersten postoperativen Tag ein stabiler Sinusrhythmus. Das zweite Kind aus Gruppe B wies postoperativ ein ausgeprägtes Kapillarleck mit generalisierten peripheren Ödemen und Lungenödem auf. Am fünften postoperativen Tag erfolgte zunächst eine problemlose Extubation. Unter fortgeführter Milrinon®-Infusion kam es zu einer kardialen Dekompensation mit einer zweiminütigen Reanimation und Reintubation. Die erneute Extubation erfolgte am 11. postoperativen Tag. Das dritte Kind aus Gruppe B wies bereits präoperativ bei kardialer Dekompensation eine deutliche Blutungsneigung und Gerinnungsstörung auf, so dass noch vor der ASO eine mehrfache Vitamin-K und Gerinnungssubstitution erfolgte. Nach ASO bestand auch nach erfolgter Volumensubstitution und Substitution von Gerinnungsfaktoren eine zunehmende Kreislaufinstabilität mit kurzer mechanischer und medikamentöser Reanimation.

Ein Patient aus Gruppe C mit Taussig-Bing-Anomalie, hypoplastischem Aortenbogen, ISTHA und intramural verlaufender RCA erhielt zunächst eine ISTHA-Resektion durch laterale Thorakotomie und in gleicher Sitzung eine ASO mit ASD- und VSD-Verschluss, sowie Rekonstruktion des hypoplastischen Aortenbogens. Ein erster Abgangsversuch von der HLM war aufgrund einer hämodynamisch relevanten Bradykardie bei AV-Block auch unter fortgeführter Katecholaminsubstitution und externer Schrittmacherstimulation

zunächst nicht möglich. Der zweite Abgangsversuch gelang unter unterstützender Medikation mit Betablocker und Milrinon. Der Thorax wurde offen belassen. Kurz nach Aufnahme auf die Intensivstation kam es zu einer kurzzeitigen Reanimation bei Asystolie. Im Verlauf kam es nach fortgeführter Schrittmacherstimulation zu einer Rhythmusnormalisierung.

#### 4.3.7 Sekundärer Thoraxverschluss

Bei 29 Patienten (35,8%) wurde ein sekundärer Thoraxverschluss bei verlängerter EKZ-/Ischämiedauer und Myokardödem und/oder noch bestehender Blutungsneigung durchgeführt. Ein sekundärer Thoraxverschluss erfolgte deutlich häufiger in den Gruppen mit komplexeren Begleit anomalies (Gruppen C und D) versus Patienten mit simple TGA. In Gruppe C wurde der Thorax in mehr als 50% der Fälle zweizeitig verschlossen. In Gruppe D erhielten alle Patienten einen sekundären Thoraxverschluss. Bei Patienten mit simple TGA wurde der Thorax in einem Drittel der Fälle sekundär verschlossen. Im Gruppenvergleich bestand ein signifikanter Unterschied bezüglich eines häufigeren zweizeitigen Thoraxverschluss´ bei den Gruppen mit komplexen Begleit anomalies (Gruppe C und D) (Chi-Quadrat-Test  $p=0,037$ ) [Tabelle 17].

**Tabelle 17:** Kreuztabelle Sekundärer Thoraxverschluss

Sekundärer Thoraxverschluss						Gesamtsumme	p-Wert
		simple TGA	TGA + VSD	komplexe TGA	DORV/TB*		
nein	Anzahl	34	14	4	0	52	0,037
	% in Sekundärer Thoraxverschluss	65,4%	26,9%	7,7%	0,0%	100,0%	
	% in Gruppe	66,7%	77,8%	44,4%	0,0%	64,2%	
ja	Anzahl	17	4	5	3	29	
	% in Sekundärer Thoraxverschluss	58,6%	13,8%	17,2%	10,3%	100,0%	
	% in Gruppe	33,3%	22,2%	55,6%	100,0%	35,8%	
Gesamt-Anzahl summe	Anzahl	51	18	9	3	81	
	% in Sekundärer Thoraxverschluss	63,0%	22,2%	11,1%	3,7%	100,0%	
	% in Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

#### 4.3.8 Arrhythmien

Arrhythmien waren im postoperativen Verlauf häufig und traten bei insgesamt 48/81 Patienten (59,3%) auf. Die häufigsten postoperativen Arrhythmien waren rezidivierende ventrikuläre- (17,3%) und supraventrikuläre Extrasystolen (14,6%). Die zweithäufigste Arrhythmie postoperativ stellte mit 8,5% der Fälle eine JET (=Junktionale-Ektope-Tachykardie) dar (7/81 Pat.). Eine ventrikuläre Tachykardie mit Kammerflimmern trat postoperativ bei 3/81 Patienten (3,7%) auf und erforderte eine kardiopulmonale Reanimation (Gruppe A: n=1; B: n=2). Sinusbradykardien kamen in 6,1% der Fälle vor. Höhergradige intermittierende AV-Blockierungen sowie ein AV-Ersatzrhythmus traten in 2,4% bzw. 4,9% der Fälle auf und erforderten eine intermittierende postoperative Schrittmacherstimulation. Innerhalb der Gruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat-Test  $p=0,018$ ). Bei Patienten mit komplexen Begleit'anomalien, insbesondere bei zusätzlich bestehendem VSD (Gruppen B- D) ergab sich im Vergleich mit simple TGA Patienten eine signifikant häufigere Notwendigkeit einer postoperativ intermittierenden Schrittmacherstimulation [Tabelle 18]. Ein operativer VSD-Verschluss konnte in der binären logistischen Regressionsanalyse als einziger unabhängiger Risikofaktor für eine postoperative Schrittmacherstimulation ermittelt werden [Tabelle 21].

Es bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Ischämiedauer und einer postoperativen JET [Tabelle 19] (Mann-Whitney-U-Test  $p=0,121$ ) respektive SVES, VES und Ventrikulären Tachykardien (VT) (Mann-Whitney-U-Test  $p=0,754$ ) [Tabelle 20] Patienten mit einer verlängerten Ischämiedauer zeigten kein erhöhtes Risiko für häufigere postoperative Herzrhythmusstörungen

**Tabelle 18:** Arrhythmien und postoperative Schrittmacherstimulation

Variable n,(%)	Total (n=8)	Simple TGA (n=51)	TGA+VSD (n=18)	Komplexe TGA (n=9)	DORV/TB* (n=3)	p-Wert (Gruppenvergleich)
Arrhythmien	48 (59,3)	VES/ Salven: n=14 (17,3) SVES/SVT: n=12 (14,6) JET: n=7 (8,5) VT/Kammerflimmern: n=3 (3,7) AV-Ersatzrhythmus: n=4 AV-Block I°: n=1 AV-Block II°: n=1 AV-Block III°: n=1 Sinusbradykardie: n=5 (6,1) Sinusarrhythmie: n=1				p>0,05
Schrittmacherstimulation (intermittierend)	22 (27,2)	10 (19,6)	6 (33,3)	3 (33,3)	3 (100)	p= 0,018

**Tabelle 19:** Aortenabklemmzeit vs. Junktional ektope Tachykardie

JET	Aortenabklemmzeit MW± SD	Median	Minimum	Maximum	n	p-Wert
nein	122± 32	116	80	241	68	0,121
ja	110± 25	104	89	168	12	
Insgesamt	120± 31	113	80	241	80	

**Tabelle 20:** Aortenabklemmzeit vs. SVES/ VES/ VT; SVES= Supraventrikuläre Extrasystolen; VES= Ventrikuläre Extrasystolen; VT= Ventrikuläre Tachykardie

SVES/VES/VT	Aortenabklemmzeit MW± SD	Median	Minimum	Maximum	n	p-Wert
nein	121± 35	113	80	241	50	0,754
ja	118± 25	113	84	209	30	
Insgesamt	120± 32	113	80	241	80	

#### 4.3.9 Risikofaktoren für eine intermittierende postoperative Schrittmacherstimulation

Bei 22 von 81 (27,2%) der Patienten erfolgte eine postoperative temporäre Schrittmacherstimulation Patienten mit TGA+ VSD sowie Patienten mit komplexer TGA und zweizeitiger ASO benötigten anteilig am häufigsten eine postoperative Schrittmacherstimulation (Gruppe B: 6/18; 33%; Gruppe C: 3/9; 33%; Gruppe D: 3/3; 100% vs. Gruppe A: 10/51; 20%) (Chi-Quadrat-Test  $p=0,018$ ). Eine binär logistische Regressionsanalyse im Hinblick auf eine postoperative Schrittmacherpflichtigkeit wurde für die Variablen Alter bei ASO, Geschlecht, Gruppe, EKZ-Dauer, Aortenabklemmzeit (=ACT), VSD, Rashkind-Prozedur durchgeführt. Hierbei zeigte sich ein bestehender VSD als einziger unabhängiger Risikofaktor mit einem vierfachen Risiko für eine intermittierende postoperative Schrittmacherpflichtigkeit ( $p=0,032$ ; OR 4,197; KI 1,132-15,557) [Tabelle 21].

**Tabelle 21:** Risikofaktoren für eine intermittierende postoperative Schrittmacherpflichtigkeit (Binäre logistische Regression)

Variable	Wald	Sig.	OR	95% Konfidenzintervall für OR	
				Unterer Wert	Oberer Wert
Alter	2,281	,131	1,448	,896	2,343
Geschlecht	,003	,957	,970	,326	2,890
Bypasszeit	,102	,750	,998	,987	1,009
Aortenabklemmzeit	1,260	,262	,984	,956	1,012
VSD	4,603	<b>,032</b>	4,197	1,132	15,557
Rashkind	1,058	,304	1,816	,583	5,664

#### 4.4 Letalität

97,5% der Patienten überlebten die Korrekturoperation. Zwei von 81 Patienten (2,5%) verstarben nach der ASO. Bei einem Kind mit TGA+VSD (Gruppe B) und intramuralem Koronarverlauf mit Monoostium kam es intraoperativ zu einem Vorderwandinfarkt, so dass eine notfallmäßige Bypassanlage der A.mammaria erforderlich wurde. Dieses Kind verstarb 12 Stunden postoperativ. Bei einem zweiten Kind mit TB/HLHC-Konstellation (Gruppe D) mit Koronaranomalie und intramuralem Koronarverlauf (1LAD/RCA, 2CX), hypoplastischem Aortenbogen und Aortenisthmusstenose kam es unmittelbar postnatal zu einer kardialen Dekompensation, so dass zunächst die Anlage eines bilateralen PA-Bandings und PDA-Stent (Gießen-Procedure) erfolgte [Akintürk *et. al.* 2002] Bei erneuter kardialer Dekompensation wurde im Alter von zwei Monaten eine interventionelle ASD-

Erweiterung mit Stent-Einlage in die ISTHA sowie den hypoplastischen Aortenbogen durchgeführt. Eine anatomische operative Korrektur mit ASO, Umleitung der ehemaligen Pulmonalarterie zum LVOT über den subpulmonalen VSD, Aortenbogenrekonstruktion, ISTHA-Resektion, Debanding der Pulmonalarterien und plastischer PA-Rekonstruktion und ASD-Verschluss erfolgte dann im Alter von fünf Monaten. Im Verlauf kam es erneut zu einer kardialen Dekompensation, so dass eine zweiwöchige ECMO-Therapie erforderlich wurde. Es entwickelte sich zunehmend eine foudroyante klinische Verschlechterung, insbesondere pulmonal, bedingt durch subtotalen Verschluss der linken PA und konsekutivem hämorrhagischem Infarkt der linken Lunge mit erneuter (pulmonaler) ECMO für weitere drei Wochen. Im weiteren Verlauf kam es zu einem progredienten Rechtsherzversagen bei therapieresistenter pulmonalarterieller Hypertonie, zur zunehmenden Hirnatrophie mit Infarkt der A.cerebri media und weiteren subduralen Hämatomen unter fortlaufender ECMO-Therapie. Dieses Kind verstarb bei progredientem Leber- und Multiorganversagen im Alter von 6 Monaten.

#### **4.5 Echokardiografische Frühergebnisse bei der Entlassung**

Eine postoperative transthorakale echokardiografische Untersuchung (TTE) wurde bei allen Patienten bis zum Entlassungszeitpunkt durchgeführt. Die echokardiografischen Ergebnisse zum Entlassungszeitpunkt sind in [Tabelle 22] zusammengefasst.

##### **4.5.1 Neoaorteninsuffizienz**

Unmittelbar postoperativ trat eine triviale (physiologische) Insuffizienz ( $<1^\circ$ ) der Neoaorta bei Patienten 9,9 %, eine milde Neoaorteninsuffizienz ( $1^\circ$ ) bei 11,1% der Patienten auf. Höhergradige Insuffizienzen der Neoaorta wurden bis zum Zeitpunkt der stationären Entlassung nicht beobachtet. Patienten mit TGA+VSD wiesen tendenziell etwas häufiger eine milde Insuffizienz der Neoaorta (Gruppe B: 3/18; 16,7%) auf.

##### **4.5.2 Neoaortenstenose**

Eine minimale supra-avalvuläre Neoaortenstenose ( $\Delta P = 12$  mmHg) trat bei einem Kind mit simple TGA (1,2% d.F.) auf. Alle anderen Patienten zeigten postoperativ einen unauffälligen echokardiografischen Befund.

##### **4.5.3 Neopulmonalklappeninsuffizienz**

Eine Neopulmonalklappeninsuffizienz (=PI) I° bestand zum Entlassungszeitpunkt bei 6 Patienten (7,4%). Bei zwei Patienten (2,5%) zeigte sich eine moderate

Neopulmonalinsuffizienz II° .Höhergradige Insuffizienzen der Neopulmonalklappe wurden zum Entlassungszeitpunkt nicht beobachtet.

#### **4.5.4 Pulmonalstenose**

Bei 75,3% der Patienten zeigte sich ein unauffälliger echokardiografischer Befund. 11/81 Patienten (13,6%) wiesen eine leichtgradige Pulmonalstenose I° auf. Eine leicht-mittelgradige (I-II°), sowie eine mittelgradige Stenose (II°) der Pulmonalarterie fand sich jeweils bei 4/81 Patienten (4,9%), davon anteilig jeweils 11,1% der Patienten mit komplexer TGA. Ein Kind aus Gruppe D und Zustand nach ISTHA-Korrektur wies klinisch nach ASO eine zunehmende RV-Dekompensation bei echokardiografisch höhergradiger infundibulärer Pulmonalstenose auf, so dass bei diesem Kind am zweiten postoperativen Tag nach ASO eine RVOT-Erweiterung und Infundibulumresektion erfolgte. In der transthorakalen Kontrollechokardiografie vor Entlassung zeigte sich bei diesem Patienten ein unauffälliger RVOT ohne Obstruktion.

#### **4.5.5 AV-Klappeninsuffizienz**

Insuffizienzen der Mitral (=MI)- und Trikuspidalklappe (=TI) waren zum Zeitpunkt der Entlassung insgesamt selten. In der postoperativen Kontrollechokardiografie wiesen 6,2% der Kinder eine triviale (5/81 Pat.) und 7,4% eine leichtgradige MI (6/81 Pat.) auf. Bei einem Kind mit simple TGA (1,2%) liess sich eine leicht-mittelgradige MI feststellen. Eine triviale Trikuspidalklappeninsuffizienz zeigten bei Entlassung 8/81 Patienten (9,9%). Davon bestand bei 4/81 Patienten (4,9%) eine leichtgradige, bei 2/81 Patienten eine leicht-mittelgradige TI (2,5%). Ein Patient aus Gruppe A wies eine mittelgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI 2°) auf.

#### **4.5.6 Postoperative biventrikuläre Funktion und residuelle echokardiografische Befunde**

Bei 98% der Kinder (n=79) zeigte sich postoperativ eine gute biventrikuläre Funktion. Zwei Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Entlassung noch eine leichte Hypokinesie des interventrikulären Septums auf. Bei einem Patienten mit komplexer TGA, subvalvulärer Pulmonalstenose und Koronaranomalie (Monoostium der LCA/RCA mit teils intramuralem Verlauf) bestand bei Zustand nach intraoperativer Ischämie eine noch deutlich reduzierte, jedoch insgesamt erhaltene linksventrikuläre Funktion. Ein rein systolischer Restgradient über dem Aortenbogen von 20 mmHg bestand bei einem Patienten mit komplexer TGA und Zustand nach Aortenbogenrekonstruktion (1,2% d.Pat.) [Tabelle 22].

**Tabelle 22:** Echokardiografische Befunde postoperativ

Variable (%)	Total (n=81)	A (n=51)	B (n=18)	C (n=9)	D (n=3)	% (von Gesamt)
(Neo)-AI	AI <1°: n= 8	5 (9,8)	3 (16,7)	0	0	9,9
	AI 1°: n= 9	4 (4,9)	3 (16,7)	1 (11,1)	1 (33,3)	11,1
	Keine AI: n= 64	42 (82,4)	12 (66,7)	8 (88,9)	2 (66,7)	79,0
(Neo)-AS	AS 1°: n= 1	1 (2,0)	0	0	0	1,2
	Keine AS: n= 80	50 (98,0)	18 (100)	9 (100)	3 (100)	98,8
(Neo)-PI	PI <1°:n= 7	6 (11,8)	1 (5,6)	0	0	8,6
	PI 1°:n= 6	2 (3,9)	2 (11,1)	1 (11,1)	1 (33,3)	7,4
	PI 1-2°:n= 2	1 (2,0)	0	1 (11,1)	0	2,5
	Keine PI: n= 66	42 (82,4)	15 (83,3)	7 (77,8)	2 (66,7)	81,5
(Neo)-PS	PS <1°: n= 1	1 (2,0)	0	0	0	1,2
	PS 1°: n= 11	4 (4,9)	5 (27,8)	2 (22,2)	0	13,6
	PS 1-2°: n= 4	2 (3,9)	1 (5,6)	1 (11,1)	0	4,9
	PS 2°: n= 4	2 (3,9)	1 (5,6)	1 (11,1)	0	4,9
	PS 3°: n= 1	0	0	0	1(33,3)	1,2
	Keine PS: n=60	42 (82,4)	11 (61,1)	5 (55,6)	2 (66,7)	74,1
MI	MI <1°: n= 5	4 (4,9)	0	1 (11,1)	0	6,2
	MI 1°: n= 6	4 (4,9)	1 (5,6)	1 (11,1)	0	7,4
	MI 1-2°: n=1	1 (2,0)	0	0	0	1,2
	Keine MI: n= 69	42 (82,4)	17 (94,4)	7 (77,8)	3 (100)	85,2
TI	TI <1°: n= 8	3 (5,9)	3 (16,7)	1 (11,1)	1 (33,3)	9,9
	TI 1°: n= 4	2 (3,9)	0	1 (11,1)	1 (33,3)	4,9
	TI 1-2°: n= 2	0	1(5,6)	1 (11,1)	0	2,5
	TI 2° : n= 1	1 (2,0)	0	0	0	1,2
	Keine TI n= 66	45 (88,3)	14 (77,8)	6 (66,7)	1 (33,3)	81,5

#### 4.7 Kombierter Endpunkt (Major adverse cardiac events)

Eine Multivarianzanalyse hinsichtlich eines kombinierten Endpunktes (MACE= Major-Adverse-Cardiac-Events) aus Tod, kardiopulmonaler Reanimation und Low-Cardiac-Output-Syndrom ergab für die getesteten Parameter Alter bei OP, Gruppe (A-D), Aortenabklemmzeit, EKZ-Dauer, VSD und Rashkind-Prozedur und Koronaranomalien ein signifikant erhöhtes postoperatives Risiko bei verlängerter Aortenabklemmzeit

( $p=0,013$ ; OR 0,959; 95% KI 0,927-0,991) sowie für Patienten der Gruppen C und D mit assoziierter Aortenisthmusstenose (=ISTHA) ( $p=0,036$ ; OR 25,371; 95% KI 1,235-521,79) [Tabelle 23].

**Tabelle 23:** Kombiniertes Endpunkt (Binär logistische Regression)

	Wald	Sig.	OR	95% Konfidenzintervall für OR	
				Unterer	Oberer
Alter	1,111	<b>,292</b>	1,025	,979	1,074
Gruppe	,718	<b>,397</b>	,581	,165	2,041
Rashkind	1,033	<b>,309</b>	1,920	,546	6,758
Koronaranomalie	2,296	<b>,130</b>	2,746	,743	10,145
VSD	3,767	<b>,052</b>	6,241	,982	39,658
Aortenabklemmzeit	4,515	<b>,034</b>	,973	,948	,998
Bypasszeit	,698	<b>,403</b>	1,005	,994	1,015
ISTHA	4,396	<b>,036</b>	25,371	1,235	521,279

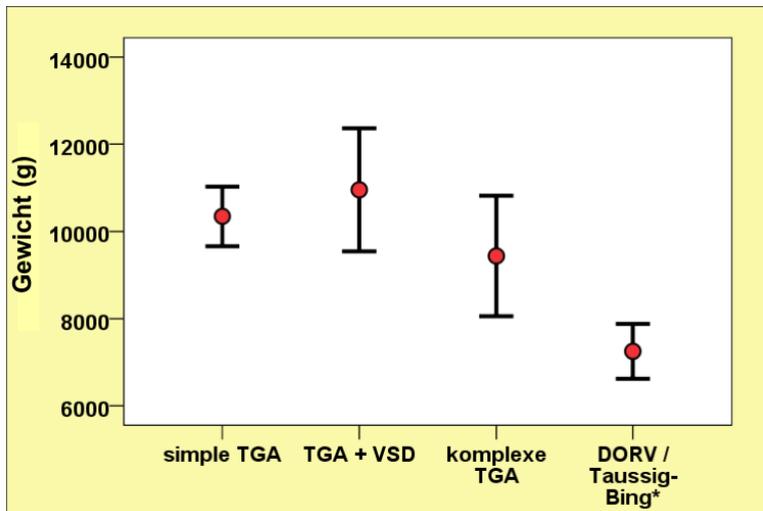
#### 4.8 Mittelfristige- bis späte Ergebnisse zum Zeitpunkt der ambulanten Nachuntersuchung

Insgesamt gingen 98 % der Patienten in die Nachuntersuchung ein ( $n=79$ ). Davon wurden 51 Patienten (65%) in der kinder-kardiologischen Ambulanz in Gießen, 28 Kinder (35%) in externen Kliniken und durch die zuweisenden kinder-kardiologischen Kollegen nachuntersucht. Ein Kind der Gruppe B verstarb 12h postoperativ und ging daher nicht in die Nachuntersuchung mit ein. Die Daten eines weiteren Kindes fehlten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung. Der mittlere Nachuntersuchungszeitraum betrug 1,7 Jahre (0,1 – 5,3 Jahre). Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der ambulanten Nachuntersuchung lag bei 2 ( $\pm 2,9$ ) Jahren.

##### 4.8.1 Gewichtsentwicklung

Das mittlere Gewicht der nachuntersuchten Patienten betrug  $10,3 \pm 4,6$  kg. In Gruppe A lag das mittlere Gewicht bei  $10,3 \pm 4,5$  (3,0-20,5) kg, in Gruppe B bei  $11,0 \pm 5,5$  (3,4-21,7) kg, sowie bei  $9,4 \pm 3,7$  (5,7-17,0) kg in Gruppe C. Bei den Patienten mit zweizeitiger ASO ( $n=2$ ) lag das mittlere Gewicht mit  $7,3 \pm 0,9$  (6,6-7,9) kg deutlich unter demjenigen der anderen Gruppen. In den Gruppen A und B bestand zum Zeitpunkt des Follow-up ein eutrophes Körpergewicht. Kinder der Gruppe C wiesen hingegen eine leicht verminderte Gewichtszunahme (z-score = -1) auf, während die beiden Patienten der Gruppe D eine deutliche Gewichtsretardierung aufwiesen, beide nachuntersuchten Patienten mit DORV/TB/HLHC waren ehemalige hypotrophe Zwillingengeborene (z-score= -2). Es

bestand hinsichtlich der Gewichtsentwicklung innerhalb der Gruppen keine statistische Signifikanz (ANOVA  $p>0,05$ ) [Tabelle 24].



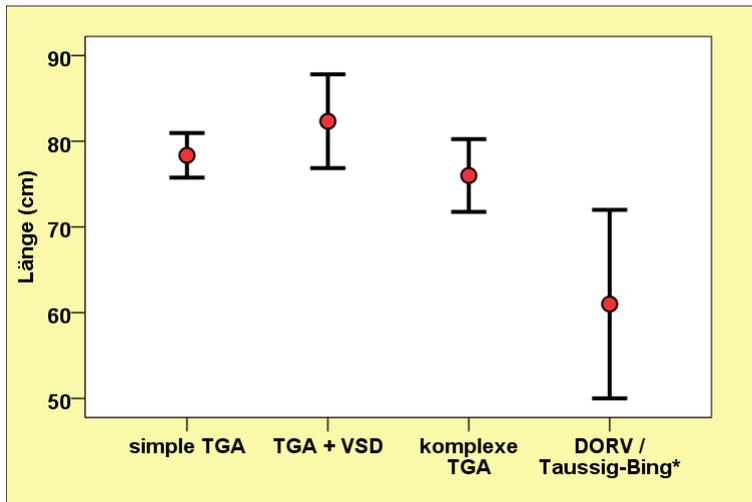
**Grafik 5:** Gewicht bei Nachuntersuchung in den vier Gruppen mit TGA

**Tabelle 24:** Gewicht bei Nachuntersuchung in den vier Gruppen mit TGA [g]

Gruppe	Gewicht [g] MW±SD	Standard- fehler des MW Mittelwertes	Median	Minimum	Maximum	n	p-Wert
simple TGA	10343± 4475	682	10200	3000	20500	43	0,70
TGA + VSD	10953± 5466	1411	12000	3360	21700	15	
komplexe TGA	9436± 3651	1380	8700	5700	17000	7	
DORV/TB*	7250± 891	630	7250	6620	7880	2	
Insgesamt	10292± 4557	557	9130	3000	21700	67	

#### 4.8.2 Längenentwicklung

Die mittlere Körperlänge lag bei  $78,5 \pm 17,3$  (50- 118) cm für alle nachuntersuchten Patienten. Bei Patienten der Gruppe A bestand eine mittlere Körperlänge von  $78,4 \pm 16,6$  cm, bei Gruppe B  $82,3 \pm 21,2$  cm, Gruppe C  $76,0 \pm 11,2$  cm, sowie in Gruppe D bei  $61,0 \pm 15,6$  cm. Es ergaben sich innerhalb der Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gewichtsentwicklung (ANOVA  $p>0,05$ ). Alle Kinder, bis auf zwei der drei Patienten mit DORV/TB/HLHC (ehemals hypotrophe Zwillingengeborene) (z-score= -3) zeigten ein eutrophes Längenwachstum [Tabelle 25].



**Grafik 6:** Längenentwicklung bei Nachuntersuchung in den vier Gruppen mit TGA

**Tabelle 25:** Körperlänge in den vier Gruppen mit TGA bei Nachuntersuchung [cm]

Gruppe	Länge MW± SD	Standardfehler r des MW	Median	Minimum	Maximum	n	p-Wert
simple TGA	78± 17	3	77	50	114	41	0,41
TGA + VSD	82± 21	6	85	50	118	15	
komplexe TGA	76± 11	4	73	66	100	7	
DORV/TB*	61± 16	11	61	50	72	2	
Insgesamt	78± 17	2	76	50	118	65	

### 4.8.3 Herzrhythmus

Ein stabiler Sinusrhythmus bestand bei 95 % der ambulant nachuntersuchten Kinder. Bei 4/79 Patienten lag ein junktionaler Ersatzrhythmus (5%) vor, davon 3 Kinder der Gruppe A, sowie 1 Kind der Gruppe B. Anteilig trat ein junktionaler Ersatzrhythmus bei jeweils 6% der Fälle bei Patienten der Gruppen A und B auf. Statistisch bestand keine Signifikanz bezüglich der beobachteten Häufigkeitsverteilung (Chi-Quadrat-Test  $p > 0,05$ ). Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung trat bei 9% der Patienten ein kompletter und bei 23% der Fälle ein inkompletter Rechtsschenkelblock auf. Insbesondere in den Gruppen C und D waren Anteilig mehr Patienten von einem kompletten RSB betroffen (C=22 %; D= 33%; vs. 2% bei A und B=17%). Innerhalb des Nachuntersuchungszeitraumes benötigte keines der Kinder eine dauerhafte Schrittmacherstimulation.

## 4.9 Echokardiografische Befunde bei Nachuntersuchung

Alle Patienten zeigten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung eine gute biventrikuläre Funktion. Bei einem Kind mit komplexer TGA bestand lediglich eine leichte Dyskinesie des interventrikulären Septums, bei global guter Ventrikelfunktion. Die echokardiografischen Befunde bei Nachuntersuchung sind in [ Tabelle 26] zusammengefasst.

### 4.9.1 Neoaorteninsuffizienz

47/79 Patienten (59,5%) zeigten keine Neoaorteninsuffizienz. 32/79 Patienten wiesen in der echokardiografischen Verlaufskontrolle eine Neo-AI I° (40,5%) ohne weitere hämodynamische Beeinträchtigung auf. Es ergab sich kein statistischer Zusammenhang hinsichtlich möglicher Risikofaktoren für das Auftreten einer Neoaorteninsuffizienz für die getesteten Parameter: *PAB* ( $p= 0,780$ ), *VSD* ( $p=0,796$ ), *ISTHA* ( $p=0,734$ ), *hypoplastischer Aortenbogen* ( $p=0,239$ ) und *DORV/ Taussig-Bing Anomalie* ( $p=0,377$ ) (Chi-Quadrat-Test).

### 4.9.2 Neoaortenstenose

Bei einem Patienten der Gruppe C mit Taussig-Bing/ HLHC Anomalie, der bei stabilen Kreislaufverhältnissen und guter Oxygenierung im Alter von 3,5 Monaten durch eine ASO mit Umleitung der ehemaligen Pulmonalarterie in der LVOT mit Dacronpatch operativ korrigiert worden war, zeigte sich zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 13 Monate postoperativ eine mittel- bis hochgradige Subaortenstenose Grad 3 (dP 66mmHg) sowie ein residueller VSD im Bereich des jetzt subaortalen Patches(  $\Delta P$  über L-/R-Shunt 66mm Hg). Bei diesem Kind erfolgte 15 Monate nach ASO eine komplikationslose transaortale LVOT-Erweiterung mit Rest-VSD-Direktverschluss.

### 4.9.3 Neopulmonalklappeninsuffizienz und Pulmonalstenose/ RVOTO

69/79 Patienten wiesen in der Verlaufskontrolle keine Insuffizienz der Neopulmonalklappe (87,3%) auf. In 13,9% der Fälle trat eine milde Neo-PI I° auf. Bei einem Kind aus Gruppe C bestand eine moderate Neo-PI II° (1,3%). Bei 16/79 Patienten (20,3%) trat eine milde Pulmonalstenose I° auf, davon 11 Patienten der Gruppe A, 3 Kinder aus Gruppe B, sowie bei 2 Patienten bei C. Eine milde-moderate Pulmonalstenose liess sich bei 8/79 Patienten (10,1%) feststellen. Anteilig traten mehr Fälle einer moderaten Pulmonalstenose in den Gruppen B und C auf (B=16,7%; C=11,1% vs. 8,0% bei A). Bei einem Kind aus Gruppe C mit ISTHA und hypoplastischem Aortenbogen erfolgte 9 Monate nach ASO erfolgte eine RVOT-

Erweiterungsplastik mit Xenoperikard, Pulmonalklappenkommissurotomie und Infundibulumresektion.

#### 4.9.4 AV-Klappeninsuffizienz

92,4% der Patienten zeigten einen unauffälligen Mitralklappenbefund. Bei 6,3% (n=5) bestand eine MI I°; davon 2 Patienten bei B und ein Kind bei C. Eine Mitralklappeninsuffizienz I-II° wies ein Kind der Gruppe A auf (1,3%). Einen unauffälligen Trikuspidalklappenbefund zeigten 82,2% der nachuntersuchten Kinder. Eine triviale TI bestand bei 1,3% der Patienten. Eine milde TI I° trat bei insgesamt 12 Patienten (15,2%) auf. Eine TI I-II° wurde in der transthorakalen Echokardiografie bei einem Kind mit TGA+VSD festgestellt. Es ergab sich eine leicht zunehmende Tendenz bei den Gruppen B, C und D (Gruppe B: 23,2%; C: 22,2 %; D: 33,3% [n=1]) versus 10,0% bei A. Tabelle

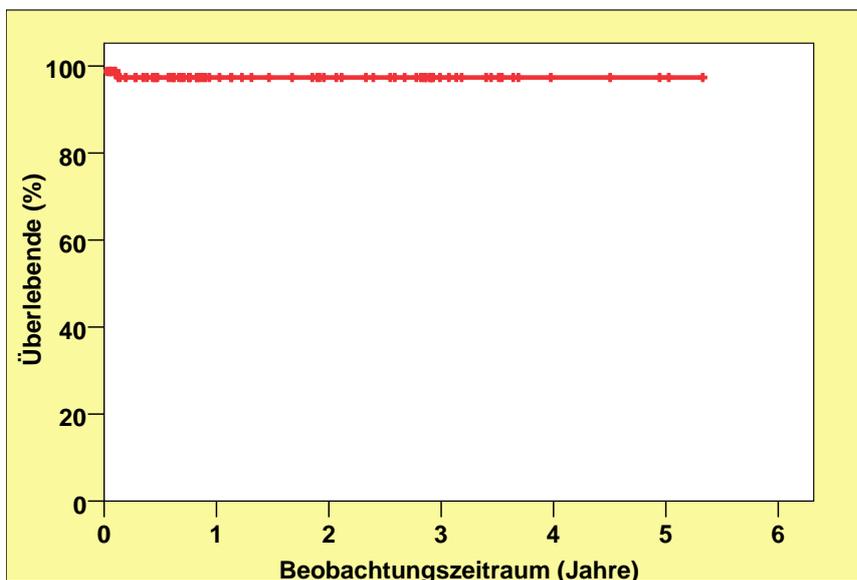
26: **Echokardiografische Befunde bei Nachuntersuchung**

Variable n( %)	Total (n=79)	A (n=50)	B (n=17)	C( n=9)	D (n=3)	%(von Gesamt)
(Neo)-AI	AI <1°: n= 7	6 (12,0)	0	1 (11,1)	0	8,9
	AI 1°: n= 32	20 (40,0)	8 (47,1)	3 (33,3)	1 (33,3)	40,5
	Keine AI: n= 40	24 (48,0)	9 (52,9)	5 (55,6)	2 (66,7)	50,6
(Neo)-AS	AS 3°: n= 1	0	0	1 (11,1)	0	1,3
	Keine AS: n= 78	50 (100,0)	17 (100,0)	8 (88,9)	3 (100,0)	98,7
(Neo)-PI	PI 1°: n= 11	8 (16,0)	1(5,9)	1 (11,1)	1 (33,3)	13,9
	PI 2°: n= 1	0	0	1 (11,1)	0	1,3
	Keine PI: n= 67	42 (84,0)	16 (94,1)	7 (77,8)	2 (66,7)	84,8
(Neo)-PS	PS 1°: n= 16	11(22,0)	3 (17,6)	2 (22,2)	0	20,3
	PS 2°: n= 8	4 (8,0)	3 (17,6)	1 (11,1)	0	10,1
	Keine PS: n= 55	35	11 (64,7)	6 (66,6)	3 (100,0)	69,6
MI	MI 1°: n= 5	2 (4,0)	2 (11,8)	1 (11,1)	0	6,3
	MI 1-2°: n= 1	1(2,0)	0	0	0	1,3
	Keine MI: n= 73	47	15 (88,2)	8 (88,9)	3	92,4
TI	TI <1°: n= 1	1(2,0)	0	0	0	1,3
	TI 1°: n= 12	5 (10,0)	4 (23,5)	2 (22,2)	1 (33,3)	15,2
	TI 1-2°: n= 1	0	1(5,9)	0	0	1,3
	Keine TI: n= 65	44 (88,0)	12 (70,1)	7 (77,8)	2 (66,7)	82,2

## 4.10 Kaplan-Meier-Analyse

### 4.10.1 Kaplan-Meier-Analyse Gesamtüberlebensrate

Von 81 Patienten überlebten 79 Patienten bei einem Beobachtungszeitraum von 5,19 Jahren den operativen Korrekturingriff (97,5% d. F.; Konfidenzintervall 5,001 – 5,379). Zwei Kinder verstarben, davon ein Patient mit TGA+ VSD aufgrund eines Vorderwandinfarktes bei komplizierter Koronaranatomie und versuchter Anlage eines A.mammaria-Bypass´12h nach ASO. Das zweite Kind mit TB/HLHC\*-Konstellation verstarb nach kompliziertem Verlauf 6 Monate nach erfolgter Korrekturoperation. Die 30-Tage Letalität lag bei 1, 2 % (n=1).

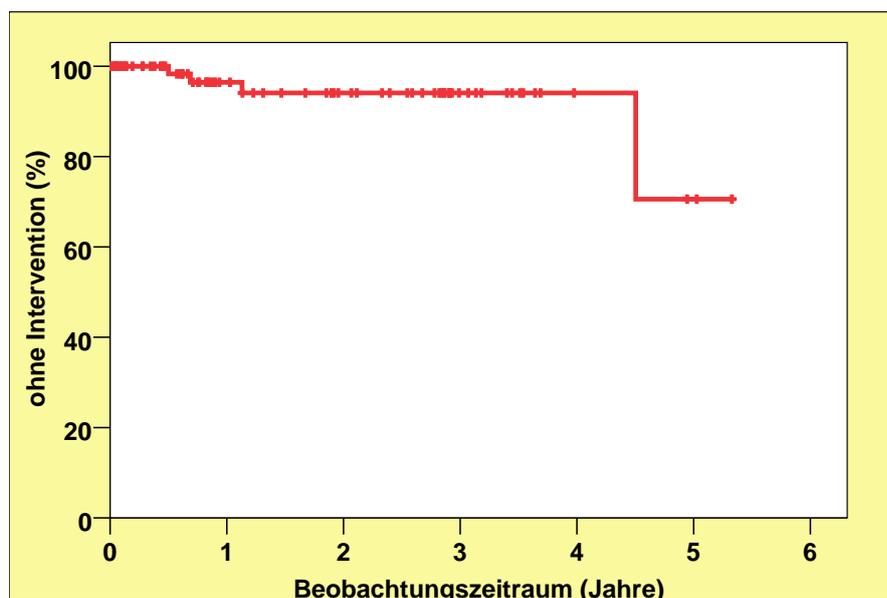


**Grafik 7:** Kaplan-Meier-Analyse Überlebende

### 4.10.2 Kaplan-Meier-Analyse Reinterventionen/ Reoperationen

Der geschätzte Mittelwert für den Zeitraum ohne Interventionen oder Reoperationen lag bei 4,8 Jahren (Konfidenzintervall: 4,43-5,3 Jahre). 95% der Patienten waren innerhalb dieses Zeitraumes beschwerdefrei. Bei insgesamt 4 Patienten wurde eine Reintervention respektive Reoperation erforderlich. Einmal erfolgte 4,5 Jahre nach ASO bei einem Kind mit TGA+VSD bei geringer In-Stent-Stenose eines PA-Stents (Z.n. erworbener LPA-Atresie nach Lecompte-Manöver) eine Ballonangioplastie der LPA mittels Stenting-Balloon. Ein zweites Kind aus Gruppe C erhielt bei Zustand nach Aortenbogenrekonstruktion bei hypoplastischem Aortenbogen eine Ballonangioplastie des distalen Aortenbogens 6 Monate postoperativ. Eine Reoperation war bei 2/ 81 Patienten erforderlich. Ein weiterer Patient aus Gruppe C mit Z.n. VSD-Verschluss,

Istharesektion und Aortenbogenrekonstruktion erhielt 9 Monate nach ASO bei valvulärer- und subvalvulärer Pulmonalstenose eine RVOT-Erweiterungsplastik mit Xenoperikard, PK-Kommissurotomie und Infundibulumresektion. Ein Kind aus Gruppe D, welches durch eine arterielle Switch-Operation mit Umleitung der ehemaligen Pulmonalarterie in den LVOT mittels transpulmonalem Dacronpatch operativ korrigiert worden war, zeigte 13 Monate postoperativ eine hochgradige Neoaortenstenose Grad 3 (dP 66mmHg), sowie einen Rest-VSD mit hämodynamisch relevantem Links-Rechts-Shunt. Es erfolgte 16 Monate postoperativ eine transaortale LVOT-Erweiterung mit Rest-VSD-Verschluss.



**Grafik 8:** Kaplan-Meier-Analyse: Zeitraum ohne Reoperationen/ Reinterventionen

#### 4.11 Neurologische Nachbeobachtung nach ASO

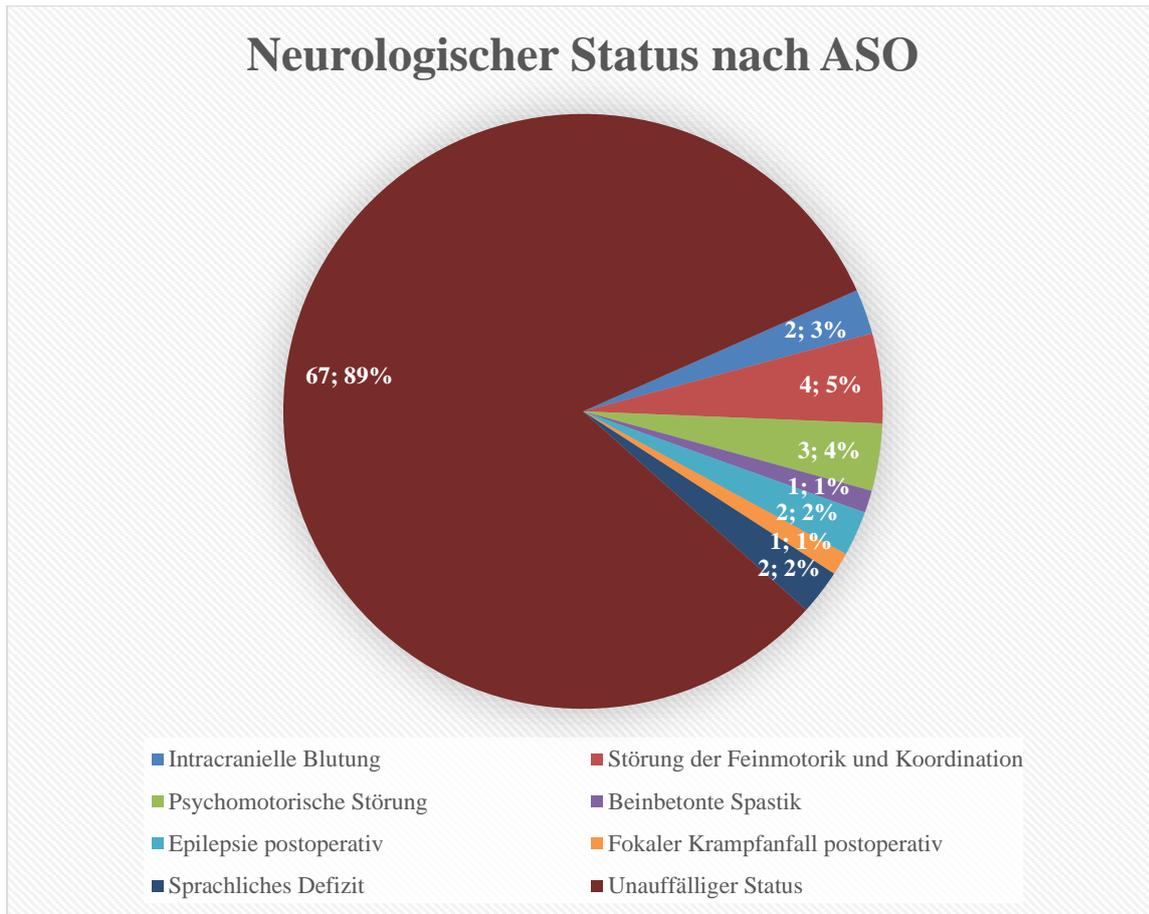
Bei Patienten nach ASO am Kinderherzzentrum Gießen waren frühe neurologische Komplikationen nach arterieller Switch Operation insgesamt selten. Eine spätere neurologische klinische Reevaluation erfolgte durch telefonische Befragung der Eltern sowie nach Zusendung aktueller Befunde der weiterbehandelnden Kinderkardiologen bei 75 von 79 lebenden Patienten nach einem mittleren Nachuntersuchungszeitraum von  $41 \pm 26$  Monaten [Tabelle 29]. Hierbei traten neurologische Auffälligkeiten bei insgesamt 8 von 75 Patienten (11%) auf (Gruppe A: n=2; Gruppe B: n=4; C:n=1; D: n=1). Im Gruppenvergleich konnte ein signifikanter Unterschied ermittelt werden (Chi-Quadrat-Test  $p=0,030$ ) [Tabelle 27]. Aufgrund der geringen Fallzahl mit neurologisch auffälligem Status erschien eine weitergehende post-hoc-Testung hier nicht sinnvoll. Nach stattgehabter Rashkind-Prozedur zeigte sich am Kinderherzzentrum-Gießen keine

statistische Signifikanz bezüglich eines auffälligen neurologischen Status im mittelfristigen Verlauf (Chi-Quadrat-Test  $p=0,47$ ) [Tabelle 28].

#### 4.11.1 Neurologischer Status

Im mittelfristigen Verlauf zeigten 67 von 75 Kindern der Kinder einen unauffälligen neurologischen Status. Ein neurologischer Befund konnte bei 8 Patienten festgestellt werden.

Ein Patient aus Gruppe A zeigte im unmittelbaren postoperativen Verlauf einen einmaligen fokalen Krampfanfall. Bei einem weiteren Kind mit simple TGA, welches präoperativ im Rahmen einer Hypoxie ( $spO_2= 40\%$ ) reanimiert worden war, fiel im postoperativen Verlauf ein abnormes EEG auf, so dass einen Monat nach ASO eine ambulante Kopf-MRT Untersuchung durchgeführt wurde. Hierbei waren beidseits okzipital zystische Substanzdefekte abgrenzbar, die am ehesten durch eine initiale Kombination aus Hypoxie und cerebraler Minderperfusion erklärbar waren. Bei zwei Kindern kam es perioperativ zu einer intracraniellen Blutung (Gruppe A und B). Der erste Patient aus Gruppe A mit postoperativ aufgetretener intraventrikulärer Hirnblutung Grad 3 wies 8 Jahre nach ASO eine deutliche psychomotorische Retardierung mit Vigilanzstörung und Beeinträchtigung der Feinmotorik bei unauffälliger sprachlicher Entwicklung auf. Der zweite Patient aus Gruppe B mit postoperativ aufgetretener Plexusblutung 1. Grades zeigte 6 Jahre nach ASO eine leichte Entwicklungsretardierung mit feinmotorischem Defizit und Störung der Koordination und Diadochokinese bei unauffälligem EEG. Insgesamt lag bei 4 Patienten eine Störung der Feinmotorik und Koordination vor. Bei zwei Patienten (Gruppe B und C) trat eine leichte Einschränkung der sprachlichen Entwicklung auf. Eine psychomotorische Störung zeigten insgesamt drei Patienten. Dabei kam es bei einem Kind 9 Monate nach ASO nach versuchter erneuter Intervention einer In-Stent-Restenose der Pulmonalarterie nach Stentdislokation zu einer zerebralen Hypoxie im Rahmen einer Reanimation. Dieser Patient zeigte eine deutliche psychomotorische Retardierung, eine beinbetonte Spastik sowie eine fokale Epilepsie. Bei einem Patienten aus Gruppe D bestand nach zweizeitiger ASO mit bilateralem PAB+ Ductusstent („Gießen-Procedure“), sowie stattgehabter interventioneller- und operativer ASD-Erweiterung eine periphere Fazialisparese. Bei einem Kind aus Gruppe B kam es zwei Jahre nach ASO zu einer neu aufgetretenen Epilepsie mit gelegentlichen Absencen [Abbildung 6].



**Abbildung 6:** Neurologischer Status nach ASO

**Tabelle 27:** Neurologischer Status innerhalb der vier Gruppen mit TGA

Neurostatus		Gruppe				Gesamtsumme	p-Wert
		simple TGA	TGA + VSD	komplexe TGA	DORV/TB*		
Unauffällig	Anzahl	47	12	7	1	67	0,030
	% in Neurostatus	70%	18%	10%	2%	100,0%	
auffällig	Anzahl	2	4	1	1	8	
	% in Neurostatus	25%	50%	12,5%	12,5%	100,0%	
Gesamtsumme	Anzahl	49	16	8	2	75	
	% in Neurostatus	65%	21%	11%	3%	100,0%	
	% in Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

**Tabelle 28:** Neurologischer Status bei Patienten nach Rashkind-Prozedur

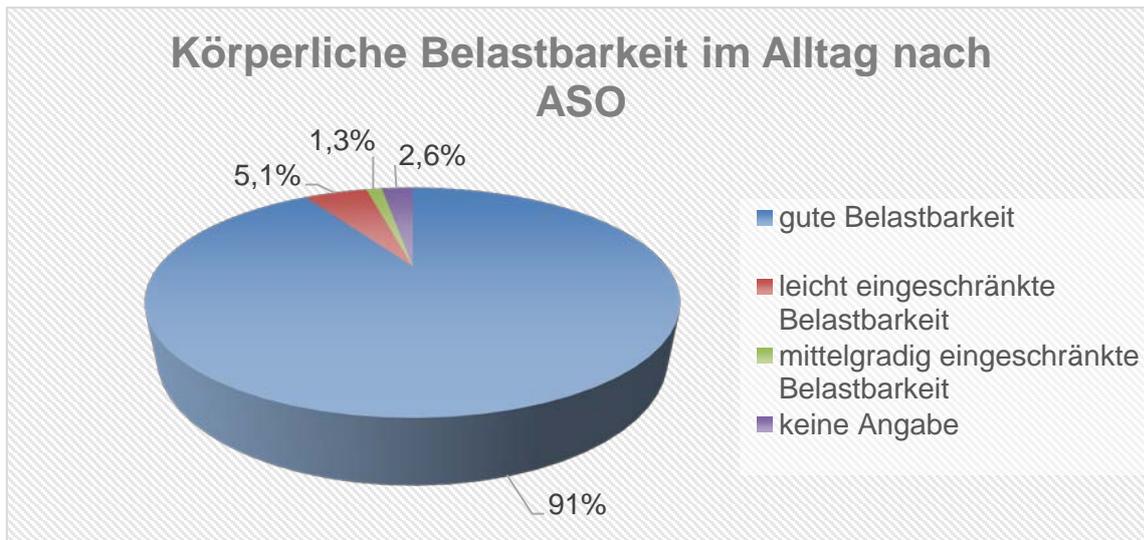
			Rashkind		Gesamtsumme	p-Wert
			nein	ja		0,47
Neurostatus	unauffällig	Anzahl	31	36	67	
		% in Neurostatus	46%	54%	100%	
		% in Rashkind	86%	92%	89%	
	auffällig	Anzahl	5	3	8	
		% in Neurostatus	62,5%	37,5%	100%	
		% in Rashkind	14%	8%	11%	
Gesamtsumme	Anzahl	36	39	75		
	% in Neurostatus	48%	52%	100%		
	% in Rashkind	100%	100%	100%		

**Tabelle 29:** Neurologischer Nachuntersuchungszeitraum (Monate)

Gruppe	Neurolog. Nachuntersuchungszeitraum MW±SD	Median	Minimum	Maximum	n	p-Wert
simple TGA	43± 27	43	1	93	49	0,76
TGA + VSD	37± 23	35	8	76	16	
komplexe TGA	36± 29	24	6	85	8	
DORV/TB*	44± 8	44	38	50	2	
Gesamtsumme	41± 26	38	1	93	75	

#### 4.12 Körperliche Belastbarkeit nach ASO

Bei 78 von 79 lebenden Patienten wurde zusätzlich zur ambulanten Nachuntersuchung eine aktuelle Untersuchung bezüglich der körperlichen Belastbarkeit durch telefonische Befragung der Eltern sowie der weiterbehandelnden kinderkardiologischen Ärzte durchgeführt (mittlere Nachuntersuchungszeit 45 Monate nach ASO). Davon waren 71 Patienten zum aktuellen Zeitpunkt beschwerdefrei, bei 4 Patienten bestand im Alltag eine leichtgradig eingeschränkte körperliche Belastbarkeit. Ein Kind aus Gruppe D zeigte zum letzten Untersuchungszeitpunkt eine mässiggradige Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit bei echokardiografisch guter biventrikulärer Funktion. Bei 2 von 78 nachuntersuchten Patienten fehlte eine Angabe zur körperlichen Belastbarkeit. Bei einem weiteren ausländischen Patienten waren keine aktuellen Angaben mehr eruierbar.



**Grafik 4:** Körperliche Belastbarkeit im Alltag nach ASO

## 5 Diskussion

### 5.1 Präoperativer Verlauf

#### 5.1.1 Präoperative Diagnostik und interventionelle und medikamentöse Therapie vor ASO

Die echokardiografische Diagnose einer D-TGA wurde bei Patienten am Kinderherzzentrum Gießen im Median noch am Tag der Geburt gestellt. In 76,5 % der Fälle erfolgte die Diagnosestellung bereits durch die zuweisenden Kliniken, sowie in zwei Fällen intrauterin durch fetale Echokardiografie (je ein Kind aus Gruppe A und B). Insbesondere Patienten mit simple TGA zeigten postnatal häufig eine zunehmende Zyanose, so dass frühzeitig die Verdachtsdiagnose eines PDA-abhängigen Vitium cordis gestellt und eine unmittelbare echokardiografische Abklärung erfolgte. Bei Patienten mit komplexer TGA wurde die echokardiografische Diagnose im Mittel nach zwei Tagen gestellt. Bei einem Patienten aus Gruppe C mit langstreckiger Aortenbogenhypoplasie, Malalignment VSD und Aortenisthmusstenose blieb die Diagnose bis zum neunten Tag post partum unerkannt. Die Mutter hatte eine zunehmende Abgeschlagenheit, zeitweilige Dyspnoe und Blässe bemerkt und eine Diagnostik veranlasst. Galindo *et al.* untersuchten die Häufigkeit von bereits pränatal sicher diagnostizierten Anomalien des Conotruncus (u.a. TOF, TGA und DORV) im einem Zeitraum von 1990 bis 2005. Bei 126 von insgesamt 144 Kindern konnte die Diagnose bereits intrauterin gesichert werden (87,5%), während postnatal eine korrekte Diagnosestellung bei 143 Kindern (99%) erfolgte. Eine TGA, sowie eine DORV-Konfiguration konnten dabei in 89,5% der Fälle durch fetale Echokardiografie erkannt

werden<sup>51</sup>. Andere Autoren berichten von einer pränatalen Detektionsrate bei D-TGA von 20%-72%, je nach Erfahrung des untersuchenden Zentrums<sup>100,101,102,103,104,105</sup>. Auch konnten klinische Untersuchungen derselben Autoren zeigen, dass bereits intrauterin diagnostizierte Kinder mit D-TGA einen deutlich stabileren perioperativen Verlauf und ein besseres chirurgisches outcome aufwiesen<sup>100,101,106,107</sup>. Am Kinderherzzentrum Gießen wurde die echokardiografische Diagnose nur in zwei Fällen intrauterin gestellt. Beide Patienten zeigten nach ASO einen komplikationslosen Verlauf. Bei zyanotischen Patienten mit simple TGA wurde die korrekte Diagnosestellung im Mittel noch am Tag der Geburt gestellt, so dass eine frühzeitige kinder-kardiologische Weiterbetreuung und chirurgische Therapieplanung erfolgen konnten. Aufgrund der guten diagnostischen Möglichkeiten durch die fetale und postnatale Echokardiographie ist heutzutage nur noch selten eine weitergehende Herzkatheteruntersuchung zur primären Diagnosestellung einer D-TGA notwendig. An vielen Zentren erfolgt daher eine weitergehende Herzkatheteruntersuchung nur noch bei klinisch instabilen Patienten zur Durchführung einer BAS<sup>20</sup> und/oder zur Abklärung begleitender kardialer Anomalien sowie zur Darstellung von Koronaranomalien<sup>108</sup>. In einer früheren Untersuchung am Kinderherzzentrum Gießen im Zeitraum von 1987-2001 war noch bei 96% der Kinder mit D-TGA zur abschliessenden Diagnostik eine präoperative Herzkatheteruntersuchung erfolgt [Kramer *et al.* 2006], während in der aktuellen Untersuchung lediglich 58% der Patienten präoperativ kathetert wurden. Davon erhielten 85% der Patienten gleichzeitig eine BAS. Im direkten Gruppenvergleich konnte ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit einer Rashkind-Prozedur sowohl zwischen simple TGA und TGA+VSD-Patienten als auch zwischen TGA+VSD und TB/HLHC\* nachgewiesen werden. Patienten mit simple TGA und vor zweizeitiger Operation bei TB/HLHC-Konstellation erhielten signifikant häufiger eine interventionelle ASD-Erweiterung als Patienten der Gruppen B und C. Auch hinsichtlich des Patientenalters zum Zeitpunkt der Rashkind-Prozedur bestanden am Kinderherzzentrum Gießen signifikante Unterschiede innerhalb der Gruppen. Patienten mit komplexer TGA erhielten im Median nach 4,5 Tagen eine interventionelle ASD-Erweiterung, während bei Patienten mit simple TGA und reduzierter peripherer Sättigung häufig bereits am ersten Tag post partum eine Rashkind-Prozedur durchgeführt wurde. Diese Unterschiede sind unter anderem durch eine deutlich bessere Sauerstoffsättigung und damit verbessertes „mixing“ von nicht-oxygeniertem und oxygeniertem Blut auf Ventrikel Ebene bei Patienten mit nicht restriktivem VSD erklärbar. In einer europäischen Multicenterstudie von 2006 erhielten 75% der Patienten eine Rashkind-Prozedur<sup>109</sup>. McQuillen *et al.* konnten eine BAS als unabhängigen Risikofaktor für einen präoperativen zerebralen Insult bei Neugeborenen mit D-TGA nachweisen<sup>110</sup>. Untersuchungen von Petit *et al.* ergaben jedoch kein erhöhtes

Risiko einer BAS hinsichtlich einer präoperativen zerebralen Schädigung. Hingegen sahen die Autoren eine deutliche Korrelation zwischen einer neonatalen Hirnschädigung bei bestehender präoperativer Hypoxämie und einer längeren Zeitdauer bis zur Korrekturoperation<sup>111</sup>. In der vorliegenden Untersuchung ergab sich ebenfalls keine signifikante Häufigkeit für das Auftreten neurologischer Komplikationen nach Rashkind-Prozedur. 29 Patienten mit simple TGA erhielten präoperativ bei verminderter peripherer Sättigung eine interventionelle ASD-Erweiterung (Rashkind-Prozedur) zur direkten Verbesserung der Oxygenierung vor ASO. Bei einem Patienten aus Gruppe A war präoperativ im Rahmen einer Hypoxie eine kardiopulmonale Reanimation erfolgt. Dieser Patient zeigte postoperativ ein auffälliges EEG. In der cranialen MRT-Untersuchung konnten bei diesem Patienten bereits einen Monat später zystische Substanzdefekte okzipital nachgewiesen werden. Daher wird bei unseren Patienten mit TGA/IVS neben einer optimalen präoperativen Oxygenierung eine rasche Korrekturoperation durch eine ASO noch innerhalb der ersten zwei Wochen post partum angestrebt, was die These von Petit *et al.* bestätigt. Eine präoperative PGE1-Infusion erhielten am Kinderherzzentrum Gießen insgesamt 93,8 % der Patienten. Die Prostaglandin-Therapie wurde häufig bereits durch die zuweisenden Kliniken begonnen und in Gießen bis zur Erreichung adäquater Sättigungswerte nach BAS und/oder Ductusstent weitergeführt. Schon in der Anfangszeit der arteriellen Switch-Operation konnte ein deutlicher Überlebensvorteil für Kinder mit ductusabhängiger Lungenperfusion und PGE-1-Gabe nachgewiesen werden<sup>112</sup>. Andere Autoren berichten von einer signifikanten Korrelation zwischen der Dauer einer präoperativen PGE1-Infusion und einer verlängerten Beatmungs- und Hospitalisationsdauer<sup>113</sup>. Neuere Untersuchungen konnten jedoch zeigen, dass trotz verlängerter Beatmungsdauer keine verlängerte EKZ-Dauer und/oder Hospitalisationsdauer nach PGE1-Gabe resultieren und mit PGE1 behandelte Kinder einen postoperativ deutlich verminderten Katecholaminbedarf aufwiesen<sup>114</sup>. Weiterhin konnte in aktuellen Studien gezeigt werden, dass bei Kindern mit ductusabhängiger Lungenperfusion eine niedrig dosierte Therapie mit PGE1 ohne schwerwiegende Nebenwirkungen durchgeführt werden kann<sup>115,116</sup> und zur präoperativen Stabilisierung bei Kindern mit D-TGA ohne ausreichende Kommunikation auf Vorhofebene beiträgt<sup>116,114,117</sup>. Bei unseren Patienten erhielten alle Patienten aus Gruppe A, 89% aus Gruppe B, 78% aus Gruppe C sowie 2 von 3 Patienten mit TB/HLHC-Konstellation in niedriger Dosierung eine prophylaktische PGE1-Infusion. Insbesondere bei Patienten mit simple TGA/IVS konnte dadurch ebenfalls eine präoperative Stabilisierung bei verbesserter Oxygenierung und Aufrechterhaltung des linksventrikulären Druckes erreicht werden. Daher wird auch am Kinderherzzentrum Gießen eine niedrig dosierte PGE-1-Infusion favorisiert.

### 5.1.2 Alter bei ASO

Zahlreiche Autoren berichten von einem direkten Zusammenhang zwischen dem Alter zum Zeitpunkt der ASO und der Überlebenswahrscheinlichkeit und postoperativen Morbidität<sup>118, 119, 79, 74, 120, 63, 80, 121, 122, 123</sup>. Norwood *et al.* konnten in der Anfangszeit der arteriellen Switch Operation in einer Multicenterstudie an 466 Neugeborenen mit D-TGA eine deutlich erhöhte Letalität bei Kindern mit simple TGA sowie TGA+VSD bei einem Operationsalter von mehr als 14 Tagen feststellen<sup>124</sup>. Neuere Untersuchungen von Hui *et al.* ergaben, dass später als 14 Tage post partum operierte Patienten mit TGA/IVS im Langzeitverlauf in Ruhe eine signifikant verminderte linksventrikuläre Kontraktilität aufwiesen, verglichen mit früher operierten Patienten<sup>121</sup>. Foran *et al.* hingegen fanden keine erhöhte Letalität bei Patienten mit TGA/IVS, die zum Zeitpunkt der ASO älter als drei Wochen waren. Weiterhin ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen früh operierten Patienten (Operationsalter weniger als 3 Wochen) und Kindern mit einem Operationsalter von 3 Wochen bis zu zwei Monaten hinsichtlich einer längeren Beatmungs-und/oder ICU-Dauer, mechanischer und/oder medikamentöser Kreislaufunterstützung. Bei den spät operierten Patienten waren das Alter zum Zeitpunkt der ASO, linksventrikuläre Volumen-und Massenparameter und Wandstärken, sowie ein offener Ductus arteriosus und Koronaranomalien keine negativen Prädiktoren für eine erhöhte Letalität, verlängerte Beatmungs- und ICU-Dauer<sup>63</sup>. Daraus folgerten Foran *et al.*, dass eine ASO auch nach bis zu zwei Monaten bei Patienten mit TGA/IVS ohne höheres Risiko durchgeführt werden könne. Eine Folgestudie der selben Autoren konnte an einer grösseren Patientenzahl belegen, dass hinsichtlich der Letalität und postoperativen mechanischen Kreislaufunterstützung zwischen jüngeren Patienten (< 3 Wochen bei ASO) versus spät operierten Kindern mit TGA/IVS keine signifikanten Unterschiede bestehen, jedoch eine signifikant verlängerte Beatmungs- und Hospitalisationsdauer bei den später als 3 Wochen operierten Patienten bestand. Es konnte in dieser Untersuchung weiterhin gezeigt werden, dass die linksventrikuläre Funktion auch nach Ablauf des ersten Monats bei TGA/IVS erhalten bleibt. Jedoch merken die Autoren an, dass bei später operierten Patienten eine postoperative mechanische Kreislaufunterstützung häufiger notwendig werden und dadurch keine generelle Empfehlung einer späteren ASO gegeben werden könne<sup>64</sup>. Untersuchungen von Jonas *et al.* konnten bei Patienten mit TGA/IVS, die nach Ablauf von 2 Wochen verspätet vorgestellt wurden, einen raschen Anstieg und Verbesserung der linksventrikulären Funktion bereits nach einem kurzen Intervall eines linksventrikulären Trainings durch ein pulmonalarteriell Banding mit gutem postoperativen outcome feststellen, so dass für diese Patienten von mehreren Autoren ein rasches zweizeitiges

(= „rapid-two-stage“) Verfahren vorgeschlagen wurde<sup>65, 119</sup>. Bei Patienten mit TGA+VSD und komplexer TGA bleibt abhängig vom bestehenden Shuntfluss bei nicht restriktivem VSD und ASD die linksventrikuläre Pumpfunktion auch noch nach Ablauf von 2 Monaten erhalten, jedoch kommt es im Verlauf zu einer progredienten Schädigung der Lungenstrombahn mit pulmonaler arterieller Hypertonie und dadurch schlechterer Prognose im Langzeitverlauf<sup>60</sup>. Für Patienten mit TGA+VSD sowie mit komplexer TGA wird heutzutage bei im Vergleich zur Anfangszeit der ASO sehr guten Langzeitüberlebensraten und postoperativer Morbidität- vor allem durch eine verbesserte chirurgische Technik und intensivmedizinische Erfahrung- eine eher möglichst frühzeitige Korrekturoperation empfohlen<sup>125, 119</sup>. Am Kinderherzzentrum Gießen wurden Patienten mit simple TGA im Mittel nach 8 Tagen, TGA+VSD nach 10 Tagen und Patienten mit komplexer TGA nach 17 Tagen operiert. Zehn Patienten mit TGA/IVS wurden später als 10 Tage operiert. Drei Kinder aus Gruppe A benötigten eine ECMO-Therapie, davon wurden zwei Patienten später als zehn Tage operiert. Im statistischen Vergleich ergab sich jedoch kein Anhalt für ein vermehrtes Auftreten oder Notwendigkeit einer postoperativen ECMO-Therapie für Patienten mit TGA/IVS. Auch liess sich in der vorliegenden Untersuchung bei den später als 10 Tage operierten Patienten mit simple TGA keine verlängerte Beatmungs- oder ICU-Dauer nachweisen, so dass zwar eine möglichst frühzeitige Operation an unserem Zentrum favorisiert wird, für ältere Patienten aber dennoch ein guter postoperativer Verlauf zu erwarten ist. Alle Patienten mit simple TGA zeigten bei der Nachuntersuchung eine gute linksventrikuläre Funktion. Für Patienten mit DORV/Taussig-Bing-Anomalie existieren unterschiedliche Angaben bezüglich des Operationszeitpunktes von wenigen Tagen bis zu mehreren Jahren<sup>126, 127, 128</sup>. Frühe Untersuchungen von Mavroudis *et al.* geben für Taussig-Bing Patienten ein mittleres Operationsalter von 1,4 Jahren mit und ohne pulmonalarteriellen Banding oder Rashkind-Prozedur an<sup>126</sup>. In aktuelleren Studien von Masuda *et al.* und Griselli *et al.* waren Taussig-Bing Patienten zum Zeitpunkt der ASO deutlich jünger bei einem medianen Operationsalter von 39 Tagen, respektive 6 Monaten<sup>128, 127</sup>.

Bei einer Taussig-Bing/ HLHC-Konstellation können zusätzlich multiple komplexe Anomalien, wie beispielsweise eine Aortenisthmusstenose und/oder hypoplastischer Aortenbogen sowie Stenosen des rechts- oder linksventrikulären Ausflusstraktes (=RVOTO/ LVOTO) assoziiert sein, die abhängig vom Schweregrad der klinischen Ausprägung den Operationszeitpunkt wesentlich beeinflussen. Eine Obstruktion des Aortenbogens wird für alle Patienten mit TGA lediglich in 5-9% beschrieben, jedoch findet sich eine deutliche Assoziation einer AAO (=Aortic Arch Obstruction) bei Patienten mit Taussig-Bing Anomalie in mehr als 50% der Fälle<sup>129, 130, 131, 132</sup>. Frühere Publikationen

von Planché *et al.* und Tchervenkov *et al.* konnten für Patienten mit DORV/ TB-Konstellation und HLH-Komplex eine deutliche Überlegenheit einer neonatalen Korrektur im Vergleich zu einem zweizeitigen operativen Vorgehen mit vorangehendem PAB und Aortenbogenrekonstruktion mit lateraler Thorakotomie und nachfolgender ASO hinsichtlich eines verbesserten postoperativen Verlaufs und einer im Vergleich deutlich verringerten Letalität und Morbidität im Langzeitverlauf zeigen<sup>133, 134</sup>. In erfahrenen Zentren konnte jedoch auch ein zweizeitiges Vorgehen mit sehr guten Langzeitergebnissen durchgeführt werden<sup>126, 127, 135</sup>. Griselli *et al.* weisen dennoch auf ein deutliches Risiko bei einem zweizeitigen Vorgehen gegenüber einer neonatalen Korrektur, vor allem hinsichtlich einer progredienten Schädigung der Lungenstrombahn, sowie der Progredienz einer rechtsventrikulären Dysfunktion durch Druck- und Volumenbelastung hin. Weiterhin könnte ein vorangegangenes Pulmonalisbanding zu peripheren Pulmalstenosen und/oder Distorsionen der Pulmonalarterien mit einem erhöhten Risiko für eine spätere Insuffizienz der Neoaortenklappe und zu einer Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (= RVOTO) führen. Allerdings könnte nach Aussage derselben Autoren eine initiale Palliation für weniger erfahrene Zentren vorteilhaft sein, die keine direkte Anbindung an ein spezialisiertes kinderherzchirurgisches Zentrum haben, bevor Kinder mit Taussig-Bing-/ HLHC Anomalie zu einer definitiven Korrektur-Operation weiter überwiesen werden können. Eine spätere Korrekturoperation mit ASO und VSD-Verschluss könnte dann nach einer deutlichen Wachstumsperiode der grossen Gefässe eine bessere Reevaluation der rechts- und linksventrikulären Ausflussbahn mit oder ohne zusätzliche subvalvuläre muskuläre Resektion und/oder Patchaugmentation ermöglichen<sup>127</sup>.

Am Kinderherzzentrum Gießen wurden 3 Kinder mit Taussig-Bing Anomalie und hypoplastischem Linksherzkomplex zweizeitig in einem medianen Alter von 146 Tagen operiert, davon waren zwei Kinder ehemals hypotrophe Zwillingsfrühgeborene mit einem Geburtsgewicht von 1200g und 2000g. Zwei von drei Patienten erhielten bei hypoplastischem Aortenbogen ein bilaterales PAB+ Ductusstent („Gießen-Procedure“) [Akintürk *et al.* 2002]. Das dritte Kind erhielt zunächst ein zentrales PAB am siebten Lebenstag. Bei klinischer Verschlechterung wurde die Diagnose einer präduktalen Aortenisthmusstenose gestellt. Daher erfolgte am neunten Lebenstag zunächst eine ISTHA-Resektion und Rashkind-Prozedur. Die arterielle Switch-Operation und Debanding erfolgte bei klinisch stabilem Allgemeinzustand 3 Monate postnatal. Zwei weitere Patienten mit Taussig-Bing-Anomalie und eutrophem Geburtsgewicht wurden bei stabilen Kreislaufverhältnissen und guter peripherer Sättigung nach 28 Tagen, beziehungsweise drei Monaten operiert. Bei einem dieser beiden Patienten lag

zusätzlich eine leichte infundibuläre-, sowie hochgradige valvuläre Pulmonalstenose vor, wodurch eine gewisse Druckreduktion im Lungenkreislauf eher günstig wirkte hinsichtlich eines späteren Operationszeitpunktes. Es bestand bei beiden Patienten weiterhin ein gutes „mixing“ über ASD und VSD, so dass keine Rashkind-Prozedur erforderlich war. In der vorliegenden Untersuchung war das Alter zum Zeitpunkt der ASO kein unabhängiger Risikofaktor für ein schlechteres postoperatives outcome (*MACE= Major Adverse Cardiac Events*). Nach unserer Erfahrung müsste daher bei Patienten mit DORV/Tausig-Bing Kostellation und /oder TB/HLHC-Anomalie jeweils eine individuelle Operationsplanung mit sorgfältiger Risikoabwägung, insbesondere hinsichtlich der Begleitaneomalien erfolgen.

### 5.1.3 Koronarverteilung

Während der arteriellen Switch Operation stellt der Koronartransfer und die Reimplantation der Koronarostien in die Neoaorta den chirurgisch anspruchvollsten Schritt dar. So kann es durch Distorsionsstress oder leichtes Kinking, vor allem bei dorsalem- oder intramuralem Verlauf nach Reimplantation aber auch durch unmittelbare Verletzung der Koronararterien während der Präparation zu einer transienten Myokardischämie mit Myokardödem und Distension des linken Ventrikels kommen.

Es entsteht dadurch eine sich selbst erhaltende progrediente linksventrikuläre Ischämie ( feedback-loop-Phänomen)<sup>136</sup>. Kirklin *et al.* konnten 1992 erstmalig eine komplexe Koronaranatomie als eigenständigen Risikofaktor für eine erhöhte postoperative Letalität nachweisen<sup>61</sup>. Insbesondere ein aus dem hinteren Sinus entspringender RIVA oder Ramus circumflexus, als auch ein intramuraler Verlauf des linken Hauptstammes oder des RIVA zeigte in dieser Untersuchung ein deutlich erhöhtes Letalitätsrisiko. Neuere Untersuchungen von Daebritz *et al.* ergaben ebenfalls ein deutlich erhöhtes postoperatives Risiko für eine singuläre Koronararterie mit Verlauf des RIVA hinter der Pulmonalarterie (B1), sowie für Monoostien mit Ursprung der RCA aus dem hinteren Sinus (A2)<sup>76</sup>. In einer grossen Metaanalyse von Pasquali *et al.* 2002, welche die Ergebnisse von insgesamt 1042 Patienten aus 9 voneinander unabhängigen Untersuchungsserien einbezieht, zeigte sich eine dreifach erhöhte Letalität für Monoostien mit transversalem Verlauf um die grossen Gefässe, im Gegensatz zu Patienten mit Koronaranomalie und zwei getrennten Ostien. Patienten mit intramuralem Koronarverlauf wiesen in dieser Untersuchung die höchste Letalität auf. Insgesamt ergab sich für alle Patienten mit Koronaranomalien ein etwa zweifach erhöhtes Letalitätsrisiko im Vergleich zu Patienten mit normalem Koronarmuster<sup>95</sup>. Auch eine von Metton *et al.* durchgeführte Studie bei 919 Patienten mit TGA und intramuralem

Koronarverlauf ergab eine perioperative Letalität von 28% im Vergleich zu 3,9% bei Patienten mit anderen Koronarmustern<sup>97</sup>. Angeli *et al.* konnten eine signifikante Korrelation zwischen Koronaranomalien (Yacoub Typ B-E) und einer postoperativen Koronarobstruktion feststellen<sup>137</sup>. Andere Autoren berichten von einer fünffach erhöhten Reoperationsrate bei Patienten mit LCA-Ursprung aus dem posterioren Sinus und signifikant häufigerem Verlauf der LCA aus dem posterioren Sinus bei Patienten mit „side-by-side“-Stellung<sup>138</sup>. Khairy *et al.* konnten im Langzeitverlauf 25 Jahre nach ASO eine singuläre RCA und ein postoperatives Low- Cardiac- Output- Syndrome (=LCOS) als unabhängigen Prädiktor für eine erhöhte Morbidität und schlechteres kumulatives Gesamtüberleben ermitteln<sup>83</sup>. Blume *et al.* hingegen konnten bei 223 Patienten an einem sehr erfahrenen Zentrum kein erhöhtes Risiko für Patienten mit Koronaranomalien feststellen<sup>75</sup>. Bei Patienten mit D-TGA am Kinderherzzentrum Gießen fand sich bei 25,9% der Patienten eine Koronaranomalie. Am häufigsten lag hierbei der Koronartyp CX aus RCA vor (8,6%). Bei 4 Patienten bestand ein Monoostium (4,9 %). Von diesen vier Patienten verstarb ein Patient mit Monoostium aus dem posterioren Sinus nach frustraner A. mammae Bypass-Anlage bei akzidenteller Verletzung der LAD nach Vorderwandinfarkt. Bei zwei weiteren Patienten mit Monoostium und intramuralem Koronarverlauf kam es intraoperativ zu einem akuten Koronarsyndrom, davon benötigte eines der Kinder bei postoperativem Linksherzversagen eine weitergehende ECMO-Behandlung für fünf Tage, das zweite Kind zeigte echokardiografisch eine deutliche Funktionseinschränkung der lateralen Wandabschnitte, jedoch kam es hier im Verlauf zu einer zunehmenden Besserung unter Katecholamintherapie und Phosphodiesterasehemmern, so dass von einer ECMO-Behandlung abgesehen werden konnte. Der vierte Patient mit Monoostium hatte nach sekundärem Thoraxverschluss einen unauffälligen postoperativen Verlauf. In der vorliegenden Untersuchung ergab eine univariate Analyse eine signifikant erhöhte Inzidenz für ein postoperatives Low cardiac output syndrome (=LCOS) bei Patienten mit Koronaranomalie. In der multivariaten Regressionsanalyse ergab sich für Patienten mit Koronaranomalie am Kinderherzzentrum Gießen keine Signifikanz im Hinblick auf einen kombinierten Endpunkt aus *Tod, CPR oder LCOS* im Vergleich zu Patienten mit normalem Koronarmuster (1LAD/CX; 2 RCA). Jedoch ist auch in der vorliegenden Untersuchung und der aktuellen Datenlage von einer deutlichen Tendenz hinsichtlich eines erhöhten perioperativen Risikos bei Patienten mit Monoostium und intramuralem Koronarverlauf auszugehen. Zahlreiche Autoren weisen auf stumme Ischämien bei Kindern nach ASO im Langzeitverlauf, sowie eine im Alltag klinisch ebenfalls häufig kompensierte chronotrope Insuffizienz hin, welche möglicherweise durch eine leichte kardiale sympathische Denervation nach ASO bedingt ist<sup>83, 121</sup>. Daher sollten bei Patienten nach

arterieller Switch Operation regelmässige körperliche Belastungstests und bei klinischem Verdacht auf eine Koronarischämie auch eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt werden<sup>121</sup>.

## 5.2 Intraoperativer Verlauf

### 5.2.1 Aortenabklemmzeit

Eine verlängerte kardiale Ischämiedauer wird von vielen Autoren als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Letalität und Morbidität beschrieben<sup>75, 73, 80, 139, 140</sup>.

Bei Patienten mit komplexer TGA ist eine deutlich verlängerte Aortenabklemmzeit häufig durch chirurgisch anspruchsvolle Begleit anomalies, beispielsweise der Rekonstruktion eines hypoplastischen Aortenbogens mitbedingt. Gottlieb *et al.* führten zur genaueren Evaluation anatomisch bedingter Risikofaktoren in Abhängigkeit von der Ischämiedauer bei Patienten mit komplexer TGA, VSD und hypoplastischem Aortenbogen eine Stratifizierung der Aortenabklemmzeit durch. Jedoch blieb auch in dieser Studie, in einem der weltweit erfahrensten Zentren, eine verlängerte Aortenabklemmzeit als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Letalität bestehen<sup>138</sup>. Losay *et al.* beschreiben in einer Studie mit einer sehr grossen Patientenzahl, einschliesslich Patienten mit Taussig-Bing-Anomalie eine mittlere Ischämiedauer von 77 Minuten<sup>77</sup>. Im Vergleich war die mittlere Ischämiedauer am Kinderherzzentrum Gießen mit 120,6 Minuten insgesamt deutlich verlängert. Diese Beobachtung ist sicherlich durch eine geringere Erfahrung im Vergleich zu internationalen Zentren mit grösseren Patientenzahlen erklärbar. In der vorliegenden Untersuchung ergab sich im direkten Gruppenvergleich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Ischämiedauer für Patienten der Gruppen B (131,0±32,6 min.) und D (200,7 ±47,0 min.) versus Patienten der Gruppe A (109,9±16,6 min.). Mit zunehmender Komplexität des Eingriffes war im Vergleich zu Patienten mit simple TGA eine stetig ansteigende und signifikant verlängerte Aortenabklemmzeit feststellbar. Wie auch in anderen sehr erfahrenen Zentren mit grösseren Patientenzahlen, konnte auch am Kinderherzzentrum Gießen in der multivariaten Analyse die Ischämiedauer als unabhängiger Risikofaktor für ein schlechteres postoperatives Outcome (MACE=Major- adverse- cardiac- events) evaluiert werden.

### 5.2.2 Extrakorporale Membranoxygenierung

In der vorliegenden Untersuchung war bei 8 Patienten (9,9 %) bei verlängerter EKZ-Dauer mit konsekutivem Myokardödem und/oder reduzierter linksventrikulärer Funktion

eine ECMO-Behandlung erforderlich. Dabei erfolgte eine temporäre ECMO-Therapie bei 3 von 51 Patienten mit simple TGA (5,9%), 3/ 18 Patienten mit TGA+VSD (16,7%) sowie bei jeweils einem Patienten mit komplexer TGA (11,1%) und einem Kind mit TB/HLHC (33,3%). Bei zwei von drei Kindern mit simple TGA war die ASO später als zehn Tage postnatal durchgeführt worden. Sechs von acht Patienten konnten nach einer mittleren ECMO- Behandlungsdauer von 3,5 Tagen erfolgreich von der ECMO entwöhnt werden. Zwei Kinder verstarben. Ein Patient der Gruppe B mit Koronaranomalie (Monoostium) verstarb 12h postoperativ unter laufender ECMO- Therapie bei Vorderwandinfarkt nach frustraner Anlage eines A. mammae Bypass´. Ein zweiter Patient verstarb nach einer insgesamt 43- tägigen ECMO-Behandlung aufgrund eines ARDS und Multiorganversagen (Gruppe D). Die mittlere EKZ- und Ischämiedauer war bei Patienten mit ECMO-Therapie signifikant verlängert. Hinsichtlich einer zumeist noch intraoperativ begonnenen ECMO-Behandlung (= Extrakorporale-Membran-Oxygenierung) bestanden innerhalb der Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Auch ergab sich keine statistische Signifikanz hinsichtlich einer häufigeren ECMO-Behandlung bei später als 10 Tage post partum operierten Patienten. Prifti *et al.* geben bei 88 Patienten mit simple TGA eine notwendige ECMO-Behandlung in 2,3% der Fälle und bei TGA+VSD in 6,4% der Fälle an. Auch in dieser Untersuchung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit simple TGA und Kindern mit TGA+VSD <sup>80</sup>. In einer aktuellen Untersuchung von Stoica *et al.* war keine ECMO-Behandlung bei 52 Patienten mit simple TGA erforderlich. Bei komplexer TGA wurde in 4% der Fälle (2/49 Patienten) eine postoperative ECMO- Unterstützung durchgeführt <sup>141</sup>. Am Kinderherzzentrum Gießen ist nach unserer Erfahrung vor allem bei Patienten mit komplexer TGA und LCOS nach langer Ischämiedauer und/oder komplexer Koronaranatomie zur kurzzeitigen postoperativen Stabilisierung eine ECMO-Behandlung vorteilhaft und führt bei der Mehrzahl der Kinder zur einer raschen Rekompensation.

### **5.3 Postoperativer Verlauf**

#### **5.3.1 Beatmungsdauer und Beatmungskomplikationen**

Hinsichtlich der Beatmungsdauer ergaben sich am Kinderherzzentrum Gießen innerhalb der vier Gruppen signifikante Unterschiede. Innerhalb der Gruppen war ein stetiger Anstieg der mittleren Beatmungsdauer bei zunehmend komplexeren Begleitviten feststellbar. Patienten mit TB/HLHC wurden im Mittel etwa doppelt so lange beatmet als Kinder der anderen Gruppen. Die mittlere Beatmungsdauer lag bei diesen Patienten bei 10±4 Tagen. Im Gruppenvergleich lag bei Patienten mit TGA+VSD sowie bei Kindern mit Taussig-Bing/ HLHC-Konstellation die mittlere Beatmungsdauer signifikant über der

Beatmungsdauer von Patienten mit simple TGA. Hinsichtlich der Beatmungsform fanden sich in der vorliegenden Untersuchung keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Gruppen. Eine Reintubation war bei insgesamt 3,7% der Patienten erforderlich. Eine verlängerte Beatmungsdauer durch CPAP war in den Gruppen B und C mit 11,1% der Patienten insgesamt etwas häufiger erforderlich vs. 7,8 % bei Gruppe A. Bei Foran *et al.* wurden Kinder mit simple TGA, die zum Zeitpunkt der ASO weniger als 21 Tage alt waren im Mittel 5,3 Tage, ältere Patienten (> 21 Tage) im Mittel 5,6 Tage beatmet. Es konnte in dieser Untersuchung kein signifikanter Unterschied zwischen früh- und spät operierten Patienten mit TGA/IVS nachgewiesen werden<sup>63</sup>. Am Kinderherzzentrum Gießen war keines der Kinder mit simple TGA älter als 21 Tage. Zehn Patienten aus Gruppe A waren zum Zeitpunkt der ASO 10 Tage bis 18 Tage alt. Die mittlere Beatmungsdauer lag bei diesen Patienten bei  $5 \pm 3$  (Median 4,5 (2-12)) Tagen und war im Vergleich mit jüngeren Patienten mit TGA/IVS ebenfalls nicht signifikant verlängert. Blume *et al.* beschreiben für alle Patienten mit TGA, auch bei komplexen Formen und DORV/TB-Anomalie eine mediane Beatmungsdauer von 3 (1-26) Tagen. Auch in dieser Untersuchung war die mediane Beatmungsdauer bei Patienten mit TGA+VSD im Vergleich zu Kindern mit simple TGA signifikant verlängert (3 vs. 4 Tage)<sup>75</sup>. Auch in der vorliegenden Untersuchung konnte diese Beobachtung bestätigt werden.

### 5.3.2 ICU-Dauer

Auch innerhalb des intensivstationären Aufenthaltes ergab sich am Kinderherzzentrum Gießen ein signifikanter Unterschied hinsichtlich einer verlängerten ICU-Dauer in den Gruppen mit komplexen Begleit anomalies (Gruppen C und D) im Vergleich zu Patienten mit simple TGA. Patienten mit Taussig-Bing/ HLHC-Konstellation hatten im Gruppenvergleich eine signifikant verlängerte intensivstationäre Verweildauer. Aufgrund der geringen Patientenzahl in der Gruppe mit TB/HLHC-Konstellation sind die beobachteten Unterschiede statistisch nicht ausreichend darstellbar, jedoch lässt sich auch hier eine Tendenz erkennen, welche die deutlich erhöhte Morbidität von Patienten mit komplexer TGA, sowie TGA+ VSD widerspiegelt. Bei Patienten mit TGA/IVS älter als 10 Tage bei ASO, war die intensivstationäre Verweildauer ebenfalls nicht signifikant verlängert im Vergleich zu früher operierten Patienten. Eine verlängerte intensivstationäre Verweildauer bei Patienten mit komplexen Begleit anomalies konnte auch durch andere Autoren bestätigt werden<sup>139</sup>.

### 5.3.3 Sekundärer Thoraxverschluss

Insgesamt wurde bei 29/81 Patienten (35,8%) der Thorax bei bestehender Blutungsneigung und/oder Myokardödem, insbesondere bei Neugeborenen zu einem späteren Zeitpunkt verschlossen. Anteilig waren Patienten mit komplexer TGA sowie DORV/TB\* zwei- bis dreifach häufiger betroffen als mit Patienten mit simple TGA. Die Unterschiede waren signifikant. Bei Patienten mit einem Aufnahmegegewicht von  $\leq 3000$ g erfolgte in 5 von 12 Fällen ein sekundärer Thoraxverschluss (41,7%). In der Untersuchung von Prifti *et al.* wurde bei 12,5% der Patienten mit simple TGA, sowie bei 17,4% der Kinder mit TGA+VSD der Thorax sekundär verschlossen<sup>80</sup>. Stoica *et al.* untersuchten in einer aktuellen Studie 101 Patienten mit TGA/IVS und komplexer TGA hinsichtlich der postoperativen Morbidität. In dieser Untersuchung wurde der Thorax bei allen Patienten mit Blutungsneigung und/oder reduzierter kardialer Funktion als prophylaktischer Bestandteil der operativen Strategie bei einem Fünftel der Patienten offen belassen und wurde nicht als eigenständige Komplikation gewertet. In dieser Untersuchung erfolgte bei 21% der Patienten mit simple TGA und bei 35% der Patienten mit komplexer TGA ein sekundärer Thoraxverschluss. Patienten mit zweizeitigem Thoraxverschluss wurden insgesamt länger beatmet, zeigten jedoch keinen signifikant verlängerten postoperativen Verlauf oder erhöhte Letalität<sup>141</sup>. Nach unserer Erfahrung am Kinderherzzentrum Gießen ist ein sekundärer Thoraxverschluss nach ASO ebenfalls als Teil der operativen Strategie einzuordnen und mit einem geringem Risiko hinsichtlich postoperativer Morbidität oder Letalität sowie im mittelfristigen Verlauf verbunden. Insbesondere Patienten mit komplexer TGA vermehrter Blutungsneigung und/oder reduzierter kardialer Funktion und langer Ischämiedauer profitieren aus unserer Sicht deutlich von einem sekundären Thoraxverschluss.

### 5.3.4 Herzrhythmusstörungen

In der vorliegenden Untersuchung erfolgte eine unterstützende Schrittmacherstimulation bei 24,7% der Patienten. Patienten mit TGA + VSD benötigten dabei durchschnittlich etwa doppelt so häufig eine Schrittmachertherapie als Patienten der anderen Gruppen. In der multivariaten Analyse zeigte sich ein VSD als einzig unabhängiger Prädiktor für eine intermittierende postoperative Schrittmacherstimulation.

Auch Hayashi *et al.* konnten in einer retrospektiven Multicenterstudie bei insgesamt 624 Patienten, die im Zeitraum von 1976-1995 eine ASO erhalten hatten, einen operativen VSD-Verschluss als signifikanten Risikofaktor für ein vermehrtes Auftreten postoperativer Arrhythmien, insbesondere für einen kompletten AV-Block mit

konsekutiver Schrittmacherpflichtigkeit feststellen. Bei Patienten mit TGA+VSD fanden sich ebenfalls häufiger Arrhythmien im Vergleich zu Patienten mit intaktem Ventrikelseptum. Dabei trat ein kompletter AV-Block in der Gruppe TGA+VSD etwa viermal häufiger auf als in der Gruppe der simple TGA <sup>142</sup>. Bei Patienten am Kinderherzzentrum Gießen war im mittelfristigen Verlauf nach ASO keine dauerhafte Schrittmacherstimulation erforderlich. Im postoperativen Verlauf traten VES, ventrikuläre Salven sowie SVES und junctional-ektope Tachykardien anteilig am häufigsten auf (17,1% bzw. 14,6%, 8%). Höhergradige AV-Blockierungen waren mit 2,4% der Fälle insgesamt selten. Unmittelbar postoperativ traten Arrhythmien bei der Mehrzahl unserer Patienten auf. Dies entspricht den Ergebnissen vorangehender Untersuchungen <sup>143</sup>. Zum Zeitpunkt der ambulanten Nachuntersuchung ließ sich bei 94,8 % der Kinder ein stabiler Sinusrhythmus dokumentieren. Bei 4 Patienten bestand ein junctionaler Ersatzrhythmus (5,1%), davon 2 Patienten mit TGA+VSD.

Batra *et al.* untersuchten postoperative Arrhythmien nach Herzoperationen im Kindesalter und konnten insbesondere nach arterieller Switch Operation ein vermehrtes Auftreten von junctional ektope Tachykardien (=JET) nachweisen. Im Vergleich mit Patienten ohne Arrhythmie waren signifikante Risikofaktoren für eine postoperative JET nach kongenitaler Herzoperation unter anderem ein jüngeres Alter bei Operation sowie eine verlängerte EKZ-Dauer und Katecholaminbedarf. In der multivariaten Analyse konnte in dieser Untersuchung jedoch nur eine verlängerte Ischämiedauer als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten einer postoperativen JET evaluiert werden <sup>143</sup>. Delaney *et al.* fanden ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen Arrhythmie- und Non-Arrhythmie-Gruppen nach Herzoperationen im Kindesalter. Auch in dieser klinischen Studie konnten sowohl ein jüngeres Operationsalter (22 vs. 44 Monate), als auch eine verlängerte Ischämiedauer (105 vs. 44 Minuten) als signifikante Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer Arrhythmien festgestellt werden. Hierbei fand sich insbesondere bei Patienten nach arterieller Switch Operation ein gehäuftes Auftreten von Arrhythmien im postoperativen Verlauf <sup>144</sup>. Am Kinderherzzentrum Gießen ergab sich hingegen kein statistischer Zusammenhang zwischen Ischämiedauer und dem Auftreten einer postoperativen JET, sowie SVES oder VES. Auch bestand keine Signifikanz hinsichtlich des Operationsalters und einer postoperativen Schrittmacherstimulation.

## 5.4 Ambulante Nachuntersuchung

### 5.4.1 Biventrikuläre Funktion und körperliche Belastbarkeit nach arterieller Switch Operation

Am Kinderherzzentrum Gießen zeigten 78 von 79 nachuntersuchten Patienten (97,5%) bei einer mittleren Nachuntersuchungszeit von 1,6 Jahren (0,1-5,3 Jahre) echokardiografisch eine gute biventrikuläre Funktion. Bei einem Patient mit komplexer TGA bestand eine leichte Dyskinesie des interventrikulären Septums bei global guter Ventrikelfunktion. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung sind mit den guten Langzeitergebnisse vorangehender Untersuchungen vergleichbar [vgl. Angeli *et al.* 2008], [Yamazaki *et al.* 2008], [Khairy *et al.* 2013]. Bei 78 von 79 der zwischen 2002-2008 im Kinderherzzentrum Gießen operierten Kinder wurde eine Befragung der Eltern und weiterbehandelnden Kinderärzte zur körperlichen Belastbarkeit durchgeführt. Nach einer mittleren Nachuntersuchungszeit von 44,7 (+/-38,6) Monaten waren 71 Patienten im Alltag uneingeschränkt körperlich belastbar, 4 Patienten zeigten eine leicht reduzierte Belastbarkeit. Diese Ergebnisse sind mit vorangehenden Untersuchungen vergleichbar. So beschreiben Hövels-Gürich *et al.* bei 56 asymptomatischen Patienten 10 Jahre nach ASO eine normale körperliche Belastbarkeit bei 95,4% der Patienten<sup>145</sup>. Neuere Langzeituntersuchungen von de Koning *et al.* und van Beek *et al.* ergaben für Kinder mit D-TGA 10-12 Jahre nach arterieller Switch Operation bei gleichem körperlichem Aktivitätsniveau eine deutlich reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit, maximale Sauerstoffaufnahmekapazität bei verminderter maximaler Herzfrequenz (chronotrope Insuffizienz)<sup>146, 147</sup>. Giardini *et al.* sehen neben einer chronotropen Insuffizienz auch eine residuelle RVOTO bei Kindern nach ASO als eine der Hauptursachen für eine verminderte körperliche Belastbarkeit an<sup>148</sup>. Pasquali *et al.* untersuchten 53 Patienten im Mittel 14,1 Jahre (7,7-20,6 Jahre) nach ASO mittels eines körperlichen Belastungstests. Hierbei ergab sich für Patienten mit TGA+VSD, sowie für Kinder mit Koronaranomalien eine signifikant reduzierte maximale Herzfrequenz unter Belastung.

Zudem konnte ein verlängerter Nachuntersuchungszeitraum als stärkster unabhängiger Prädiktor für eine verminderte maximale Sauerstoffaufnahmekapazität ermittelt werden<sup>96</sup>. Hui *et al.* führten bei 31 Patienten nach einem mittleren Nachuntersuchungszeitraum von  $9,4 \pm 2$  Jahren nach ASO eine Echokardiografie in Ruhe sowie eine Stressechokardiografie mit Dobutamin durch und verglichen die echokardiografischen Parameter mit den Ergebnissen gesunder Probanden. Eine eingeschränkte LV-Kontraktilität war bei 61% der ASO-Patienten feststellbar. Die Autoren fanden als unabhängige Risikofaktoren für eine reduzierte LV-Funktion nach

einer arteriellen Switch Operation unter anderem ein höheres Alter bei OP (älter als 16 Tage), eine verlängerte EKZ- und Ischämiedauer, sowie Koronaranomalien. Durch die Dobutamin- Stressechokardiografie konnten Wandbewegungsstörungen in dieser Studie bei insgesamt 74% der Patienten nach ASO auch bei klinischer Beschwerdefreiheit und unauffälligem koronarangiografischem Befund demaskiert werden<sup>121</sup>. Bei unseren Patienten bestand zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bei der Mehrzahl der Patienten eine weitgehend uneingeschränkte Belastbarkeit im Alltag.

#### 5.4.2 Reoperationen/ Reinterventionen

Der prädiktive Mittelwert für den Zeitraum ohne Interventionen oder Reoperationen lag am Kinderherzzentrum Gießen bei 4,8 Jahren (Konfidenzintervall: 4,43-5,3 Jahre). Aktuelle Untersuchungen berichten von einer Reoperationsrate von 5-10% nach arterieller Switch Operation<sup>79, 80, 137</sup>. Dabei besteht vor allem bei Patienten mit komplexer TGA/ DORV/TB ein erhöhtes Risiko für Reoperationen. Hirata *et al.* bestätigten, dass insbesondere bei Patienten mit Taussig-Bing Anomalie und Aortenisthmusstenose signifikant häufiger Obstruktionen im Bereich des RVOT auftreten, welche unter anderem durch deutliche Kalibersprünge zwischen dem präoperativen Aorten- und Pulmonalklappenannulus erklärbar sind. Der mittlere interventionsfreie Zeitraum lag in dieser Untersuchung bei 95%, 87% und 80% nach 1, 5 und 10 Jahren<sup>149</sup>. Angeli *et al.* fanden bei insgesamt 803 Patienten nach arterieller Switch Operation eine Reoperationsrate von 4,5% bei einer mittleren Nachuntersuchungszeit von 5,8 Jahren<sup>150</sup>. Dabei zeigten sich als häufigste Ursache für eine späte Reoperation Stenosen im Bereich des RVOT und/oder der Pulmonalarterien, sowie koronare Obstruktionen. Dabei ist eine Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (=RVOTO) meist subvalvulär oder im Bereich der Nahtreihe gelegen, was auf ein verzögertes Wachstum in diesem Bereich hindeutet. Auch können periphere Stenosen der Pulmonalarterien, insbesondere nach PA-Banding oder durch Torsion nach Lecompte-Manöver auftreten. Bei Patienten mit DORV/ TB-Konstellation besteht aufgrund des subpulmonalen VSD ein präferentieller Fluss vom linken Ventrikel in die Pulmonalarterien mit zugleich vermindertem Blutfluss über dem Aortenbogen, so dass bei diesen Patienten eine Obstruktion im Bereich des Aortenisthmus oder des Aortenbogens in bis zu 50% der Fälle beschrieben wurde<sup>151, 152</sup>. In dieser Patientengruppe stellen daher Reoperationen nach ASO ein besonderes Problem dar. Huber *et al.* untersuchten den mittelfristigen Verlauf bei Patienten mit TGA + AAO (= *Aortic arch obstruction*) und/oder DORV/TB + AAO nach neonataler ASO, ISTHA-Resektion oder Aortenbogenrekonstruktion. Die Veränderungen im Bereich des Aortenisthmus oder des Aortenbogens reichten dabei von diskreter ISTHA und/ oder hypoplastischem Aortenbogen bis zum komplett

unterbrochenen Bogen (IAA= *Interrupted aortic arch*). Innerhalb eines medianen Nachuntersuchungszeitraumes von 4,8 Jahren erfolgte in dieser Untersuchung bei 8 Patienten (44%) eine Reintervention wegen Re-Coarctation und bei 4 Patienten wurde eine Reintervention im Bereich des RVOT und / oder der Pulmonalarterie durchgeführt. Dabei war bei 9 von 18 überlebenden Patienten bereits innerhalb des ersten Jahres post ASO eine Re-Intervention beziehungsweise Re-Operation aufgrund einer Re-CoA oder einer Obstruktion im Bereich des RVOT erforderlich. In der vorliegenden Untersuchung lag die Reinterventions-/Reoperationsrate am Kinderherzzentrum Gießen insgesamt bei 4,9 % und war damit im Vergleich mit anderen Zentren eher gering. Auch am Kinderherzzentrum Gießen war eine Reintervention oder Reoperation in drei von vier Fällen bei Kindern mit komplexen Begleit anomalies (Gruppe C und D) erforderlich und erfolgte in einem Zeitraum von 6 Monaten bis zu 4,5 Jahren nach ASO. Bei Patienten am Kinderherzzentrum Gießen zeigte sich ebenfalls eine deutlich erhöhte Reoperationsrate bei Patienten mit komplexeren Begleit anomalies und/oder DORV-Taussig-Bing Konstellation, während bei Kindern mit simple TGA im Nachuntersuchungszeitraum keine Reintervention oder Reoperation notwendig war. Hiermit können auch in der vorliegenden Untersuchung die Aussagen vorangehender Studien hinsichtlich einer erhöhten postoperativen Morbidität im mittel- bis langfristigen Verlauf bei Patienten mit komplexer TGA bestätigt werden.

### **5.4.3 Neoarteninsuffizienz**

In der vorliegenden Untersuchung war im unmittelbar postoperativen Verlauf bei 11% der Patienten eine geringfügige Neoarteninsuffizienz (I°) feststellbar. Unmittelbar postoperativ traten keine höhergradigen Insuffizienzen der Neoaorta auf. Kinder mit TGA+VSD zeigten anteilig etwas häufiger eine geringgradige Neoarteninsuffizienz als Patienten mit simple TGA (15,8% vs. 7,8%), jedoch bestanden innerhalb der Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Zum Zeitpunkt des Follow-up [mediane Nachuntersuchungszeit 1,1 (0,1-5,3 Jahre)] zeigten 39,5 % der Patienten eine Neo-AI I° ohne weitere hämodynamische Beeinträchtigung. Höhergradige Insuffizienzen der Neoaorta wurden auch zu diesem Zeitpunkt nicht beobachtet. Hinsichtlich eventueller Risikofaktoren für das Auftreten einer Neoarteninsuffizienz nach ASO ergab sich für Patienten am Kinderherzzentrum Gießen keine statistische Signifikanz in Bezug auf die getesteten Parameter PAB, VSD, ISTHA/ Hypoplastischer Aortenbogen, und Taussig-Bing/ HLHC Anomalie.

Aktuelle Untersuchungen berichten von einer geringen Reoperationsrate aufgrund höhergradiger Neoarteninsuffizienzen und/oder einer Dilatation der Neoartenwurzel im Langzeitverlauf, bei jedoch insgesamt zunehmender Insuffizienz der Neoartenklappe bei längerem Nachbeobachtungszeitraum<sup>86,153,154</sup>.

In der Anfangszeit der arteriellen Switch Operation untersuchten Hourihan *et al.* systematisch die Grössenverhältnisse der Neoaorta im Bereich der Aorten Anastomose, der Neoartenwurzel und des Neoartenannulus bei 50 Patienten nach ASO im Vergleich mit 312 Patienten einer Kontrollgruppe. In dieser Untersuchung zeigte sich vor ASO bei D-TGA-Patienten eine signifikant erweiterte native Pulmonaliswurzel (Neoartenwurzel) und erweiterter nativer Pulmonalannulus (Neoartenannulus) verglichen mit den Aortendiametern der Kontrollgruppe. Nach einer mittleren Nachuntersuchungszeit von 22 Monaten (12 Monate bis 6,5 Jahre) nach ASO waren die Neoartendiameter an der Anastomosestelle signifikant kleiner als bei Kindern der Kontrollgruppe, während die Durchmesser der Neoartenwurzel sowie des Neoartenannulus weiterhin signifikant vergrössert blieben. Im Bereich der Anastomose der Neoaorta konnte ein im Verhältnis zur Körpergrösse angemessenes Wachstum beobachtet werden. Jedoch zeigte sich im Bereich der Neoartenwurzel eine über die Zeit zunehmende Dilatation, insbesondere bei Patienten nach stattgehabtem Pulmonalisbanding und bestehender Neoarteninsuffizienz. In dieser Untersuchung bestand kein statistischer Zusammenhang zwischen einem bestehendem VSD und der Grösse der postoperativen Neoartenwurzel<sup>84</sup>. Auch andere Autoren konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen vorangegangenen Pulmonalisbanding und dem Auftreten einer postoperativen Aorteninsuffizienz und/oder Dilatation der Neoartenwurzel feststellen<sup>80,86,87</sup>. Schwartz und Del Nido *et al.* konnten bei 335 Patienten nach ASO eine stetig zunehmende postoperative Dilatation der Neoartenwurzel und zunehmende Neoarteninsuffizienz, besonders nach zweizeitiger ASO bei insgesamt geringer Reoperationsrate nach 10 Jahren beobachten. In dieser Studie waren ein stattgehabtes Pulmonalisbanding, sowie eine spätere Zeitperiode im Vergleich zu früheren Operationen signifikante Risikofaktoren für eine spätere Dilatation der Neoartenwurzel. Unabhängige Risikofaktoren für eine AR waren ein höheres Patientenalter >1 Jahr bei ASO, ein VSD und PAB<sup>86</sup>. Neuere Untersuchungen von Losay *et al.* konnte in einer grossen Multicenterstudie bei 1156 Patienten nach ASO nach einem mittleren Nachuntersuchungszeitraum von 76 Monaten bei 14,9% der Patienten eine Neoarteninsuffizienz feststellen. Davon bestand zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bei 9% eine triviale, bei 3,7% eine milde, bei 1,6% eine moderate sowie und bei 0,52% eine schwere Neoarteninsuffizienz. Eine Reoperation bei

moderater bis schwerer Aortenklappeninsuffizienz war auch in dieser Untersuchung lediglich bei 1,4 % der Patienten erforderlich. Die Autoren konnten als Risikofaktoren für eine postoperative Neoorteninsuffizienz in der univariaten Analyse ein vorangegangenes PAB, eine komplexe TGA (insbesondere Taussig-Bing-Anomalie), Aortenbogenanomalien, ein höheres Alter bei ASO (älter als 2 Monate), ein Neoorteninsuffizienz bei Entlassung sowie Grössenunterschiede zwischen Neoorta und Pulmonalarterie ermitteln. In der multivariaten Analyse zeigten sich ein VSD oder Taussig-Bing-Anomalie, sowie eine AR bei Entlassung als unabhängige Prädiktoren für eine postoperative AR. Diese Faktoren wiesen ein zwei-beziehungsweise vierfaches Risiko für das Auftreten einer späten AR nach ASO auf. Der Zeitraum ohne signifikante AR lag in dieser Untersuchung bei 93,0%, 85,2% und 77,9% nach einem, 5 und 10 Jahren. Der reinterventions- und reoperationsfreie Zeitraum wurde von den Autoren mit 99,8%, 99,3%, 97,7% und 96,8% nach 1, 5, 10 und 15 Jahren angegeben<sup>153</sup>. Jedoch sehen del Nido *et al.* sowie auch Losay selbst deutliche Einschränkungen der vorbeschriebenen Multicenterstudie hinsichtlich einer fehlenden Quantifizierung und Standardisierung der nachuntersuchenden Zentren bei der Erfassung und Klassifikation der AR. Auch del Nido *et al.* weisen nochmals auf die von mehreren Autoren geäusserte Korrelation eines VSD mit höherem Operationsalter (> 1 Jahr) und Zustand nach PAB hin, sowie auf die Schwierigkeit, den wichtigsten Risikofaktor innerhalb dieser Variablen zu unterscheiden, bedingt durch eine hohe Kovarianz. Eine weitere Schwierigkeit bestehe auch hinsichtlich der engen Korrelation der Risikofaktoren für eine Dilatation der Neoortenwurzel und den Risikofaktoren für eine AR nach ASO<sup>155</sup>. Kramer *et al.* konnten in einer angiografischen Vergleichsstudie nach zweizeitiger versus neonataler Korrekturoperation zunächst eine deutliche Zunahme des linksventrikulären enddiastolischen Volumens im frühen Nachuntersuchungszeitraum nach zweizeitiger ASO feststellen, die sich im späten follow-up nach mehr als 4 Jahren deutlich normalisierte. Auch die Diameter des nativen Pulmonalklappenanus und der Pulmonalklappensinus waren nach PAB zunächst deutlich erhöht und zeigten eine weitere Grössenprogredienz nach ASO. Nach neonataler ASO hingegen waren sowohl der Neoortenanus als auch die Neoortensinus nur um +1.5- 2.7 S.D. grösser als normale Vergleichsstrukturen<sup>156</sup>.

Neben den von diesen Arbeitsgruppen ermittelten Risikofaktoren könnten aber auch bereits bestehende gewebespezifische Unterschiede zwischen Pulmonalarterie und Aorta bei Patienten mit Transposition der grossen Arterien erheblichen Einfluss auf die Entwicklung einer postoperativen AR haben. So fanden Lalezari *et al.* deutliche strukturelle Unterschiede in einer histologisch-immunohistochemischen

Vergleichsstudie zwischen normalen postmortalen Herzpräparaten und humanen Spezies mit TGA. In dieser Untersuchung zeigte sich bei den älteren TGA-Patienten ein zunehmendes Remodeling der Pulmonalarterie mit Down-Regulation aller Zellmarker für glatte Muskelzellen, unabhängig von einem erhöhten Blutfluss<sup>157</sup>. Eine weitere Untersuchung derselben Autoren ergab einen deutlich verminderten Kollagenanteil im Ursprungsbereich der grossen Gefässe bei TGA, sowie eine weniger starke Einbettung der grossen Gefässe in das umgebende Myokard im Vergleich mit normalen Herzen. Die Autoren nehmen an, dass eine Kombination aus vermindertem Kollagengehalt und geringerer Gewebestabilität der grossen Gefässe eine weitere Erklärung für das Auftreten einer Dilatation der Neoaortenwurzel darstellen könnte<sup>158</sup>. Auch könnte die chirurgische Technik bei der Reimplantation der Koronararterien einen Einfluss auf die Dilatation der Neoaortenwurzel durch Erweiterung des sinutubulären Übergangs haben. So beschreiben einige Autoren eine geringere Inzidenz für eine Dilatation der Neoaortenwurzel und dem Auftreten einer höhergradigen Neo-Aorteninsuffizienz bei Patienten mit „punch-button-technique“ versus klassischer „trap-door-implantation-technique“ der Koronararterien.<sup>159, 88</sup>

Am Kinderherzzentrum Gießen war bei Patienten nach ASO sowohl zum Zeitpunkt der echokardiografischen Untersuchung postoperativ als auch zum Zeitpunkt der ambulanten Nachuntersuchung keine höhergradige Aorteninsuffizienz feststellbar. Bei allen Patienten wurde zur Reimplantation der Koronarostien ausschliesslich die sog. „punch-button-technique“ angewendet. Der von zahlreichen Autoren beschriebene Zeitfaktor hinsichtlich einer Progression der Neo-Aorteninsuffizienz mit zunehmendem Beobachtungszeitraum könnte weiterhin die geringe Inzidenz einer höhergradigen Neo-AI im mittelfristigen Verlauf nach ASO in der vorliegenden Untersuchung erklären.

Ein längerer Nachbeobachtungszeitraum unter engmaschiger echokardiografischer Kontrolle mit standardisierter Erfassung der Neoaortendiameter verglichen mit einer Kontrollgruppe wäre zur weitergehenden Evaluation notwendig.

#### **5.4.4 Pulmonalstenose/ RVOTO**

Pulmonalstenosen und RVOTO (=Right-Ventricular-Outflow-Tract-Obstruction) wurden im Langzeitverlauf von vielen Gruppen als eine der häufigsten Ursachen für Reinterventionen und Reoperationen nach ASO bestätigt<sup>160, 161, 137, 162</sup>. Sinzobahamvya *et al.* konnten eine erhöhte Inzidenz einer RVOTO bei Patienten mit DORV/ TB-Konstellation nachweisen, welche in bis zu 50% der Fälle mit einer Hypoplasie des Aortenbogens, des Aortenisthmus und/ oder einer subvalvulären Aortenstenose

assoziiert ist<sup>151</sup>. So kam es in dieser Untersuchung bei 11 von 34 Patienten mit DORV/TB im Verlauf zu einer RVOTO, wobei 9 Patienten eine Obstruktion sowohl auf Pulmonalklappenebene als auch subvalvulär (infundibulär) aufwiesen. Auch hier erfolgte bei 2 Patienten eine interventionelle, bei vier weiteren Patienten eine operative RVOTO-Korrektur. Die Autoren fanden eine deutlich erhöhte Reinterventionsrate bei denjenigen Patienten, welche bereits zum Entlassungszeitpunkt eine RVOTO aufwiesen und eine verminderte Inzidenz einer RVOTO bei Patienten, die während der ASO auch eine subaortale Resektion erhalten hatten. Kinder mit DORV/ TB- Konstellation zeigten im Vergleich zu Patienten mit simple TGA eine erhöhte Reoperationsrate bei RVOTO von 11,8% vs. 0,3%<sup>93</sup>. Auch Hirata *et al.* berichten von einer deutlich erhöhten Inzidenz für Reinterventionen und Reoperationen aufgrund von Stenosen des RVOT bei Patienten mit DORV/TB und ISTHA mit deutlich vermindertem Aorten- (Neopulmonalklappen) Anulus bei einer interventionsfreien Zeitdauer nach 1,5 und 10 Jahren von 95%, 87% und 80%<sup>160</sup>. Am Kinderherzzentrum Gießen trat eine Neo-Pulmonalstenose I° bei 20 % der Patienten zum Zeitpunkt der ambulanten Nachuntersuchung auf (mediane Nachuntersuchungszeit 1,1 +/-0,6-5,3 Jahre). Eine milde-moderate Neo-Pulmonalstenose war zum letzten Nachuntersuchungszeitpunkt bei 8 Patienten in der ambulanten TTE- Untersuchung feststellbar. Im mittelfristigen Verlauf zeigt sich am Kinderherzzentrum Gießen bei 2,5% der Fälle eine geringe Reoperations- oder Reinterventionsrate aufgrund einer postoperativen Pulmonalstenose oder RVOTO.

Bei 2 von 81 Kindern erfolgte im Verlauf eine interventionelle PTA und Stenting der LPA beziehungsweise eine chirurgische RVOT-Erweiterung mit Pulmonalklappenkommissurotomie und Infundibulumresektion. Bei beiden Patienten war ein Lecompte-Manöver durchgeführt worden. Auch in der vorliegenden Untersuchung erfolgte eine RVOT-Erweiterung und Infundibulumresektion bei einem Kind mit komplexer TGA, ISTHA-Resektion und Aortenbogenrekonstruktion, wodurch die Aussagen vorangehender Studien hinsichtlich der Begleitmorbidity und Reinterventionsrate bei Patienten mit komplexer TGA und ISTHA bestätigt werden können.

### **5.5 Letalität und Morbidität**

Die Überlebensrate 5 Jahre nach ASO der im Zeitraum von 2002-2008 am Kinderherzzentrum Gießen operierten Patienten lag bei 97,5 % bei einer 30-Tage Letalität von 1,2 % und einer Gesamtletalität von 2,5 %. In der Untersuchung von Prifti *et al.* ergab sich bei insgesamt 134 Patienten eine Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren von 91,5%, bei einer Frühletalität von 12,7 %. Patienten mit simple TGA zeigten hierbei

eine signifikant verminderte Frühletalität und Langzeitüberlebensrate nach 5 Jahren (95% vs. 75%) im Vergleich zu Patienten der Gruppe TGA+ VSD<sup>80</sup>. Sarris *et al.* berichten von einer Frühletalität von 6% bei 613 im Zeitraum von 1998-2000 operierten Patienten. Bei Kindern mit IVS lag auch in dieser Untersuchung die Frühletalität deutlich unter derjenigen der Kinder mit TGA+VSD (3% vs. 13%)<sup>109</sup>. Auch andere Autoren berichten von einem signifikanten Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben bei einfacher TGA im Vergleich zu komplexer TGA und TGA+VSD<sup>138, 77, 82</sup>. Gottlieb *et al.* beschreiben bei 74 Patienten mit komplexer TGA, VSD und hypoplastischem Aortenbogen als unabhängige Prädiktoren für eine erhöhte postoperative Letalität neben einem operativen VSD-Verschluss auch einen verminderten Aortenbogen- und Trikuspidalklappendurchmesser (z-score)<sup>138</sup>. Prifti *et al.* konnten als unabhängige Risikofaktoren für ein schlechteres kumulatives Gesamtüberleben neben einer komplexen TGA und einem VSD unter anderem eine begleitende Aortenisthmusstenose (=ISTHA) und/oder hypoplastischen Aortenbogen, Koronaranomalien sowie eine LVOTO und/oder moderate Pulmonalarterienstenose ermitteln<sup>80</sup>. Am Kinderherzzentrum Gießen bestand hingegen kein erhöhtes Risiko für Patienten mit TGA und operativem und/ oder interventionellen VSD-Verschluss (Hybridverfahren). Eine verlängerte Aortenabklemmzeit (=Ischämiedauer) und eine begleitende Aortenisthmusstenose konnten wie bereits durch vorausgehende Untersuchungen bestätigt, auch in der vorliegenden Untersuchung als unabhängige Risikofaktoren ermittelt werden.

Im mittelfristigen Verlauf nach ASO zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung eine im Vergleich zu anderen Gruppen sehr geringe Früh- und Spätletalität. Wie bereits durch vorangehende Studien bestätigt, besteht auch in Gießen bei Patienten mit komplexer TGA und DORV/ Taussig-Bing-Konstellation eine im Vergleich zu Kindern mit simple TGA oder TGA+VSD deutlich erhöhte Komorbidität im mittelfristigen Verlauf.

## 5.6 Neurologische Nachbeobachtung nach ASO

Am Kinderherzzentrum Gießen waren frühe neurologische Komplikationen nach arterieller Switch Operation insgesamt selten. Bei 75 von 79 lebenden Patienten erfolgte nach einem mittleren Nachuntersuchungszeitraum von 41± 26 Monaten eine erneute neurologische Evaluation durch Befragung der Eltern und weiterbehandelnden Ärzte. Hierbei traten neurologische Auffälligkeiten insgesamt bei 8 von 75 Patienten (10,7%) auf. Im Gruppenvergleich konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Patienten mit TGA+ VSD sowie Patienten mit komplexer TGA zeigten anteilig häufiger neurologische Auffälligkeiten als Patienten mit simple TGA. In der vorliegenden Untersuchung waren feinmotorische- und Koordinationsstörungen (4 Patienten) sowie

psychomotorische Störungen (3 Patienten) die häufigsten postoperativen neurologischen Auffälligkeiten. Eine leichte sprachliche Entwicklungsretardierung trat in einem Fall auf. Auch Majnemer *et al.* konnten bei Schulkindern mit CHD ein gehäuftes Auftreten von grob- und feinmotorischen Störungen in bis zu 50 % der Fälle nachweisen<sup>163</sup>. Bellinger *et al.* untersuchten die neurokognitive Langzeitentwicklung von insgesamt 155 Kindern mit D-TGA in einer randomisierten klinischen Studie [The Boston Circulatory Arrest Trial, 2009], welche im Säuglingsalter eine ASO entweder im totalen Kreislaufstillstand (DHCA= *Deep Hypothermic Circulatory Arrest*) oder mittels Low-Flow-kardiopulmonalem Bypass hatten. Die Kinder wurden im Alter von 4 und 8 Jahren mittels spezifischer Tests und Verhaltenchecklisten durch die Eltern und Lehrer untersucht. Kinder beider Gruppen zeigten sowohl in den durch die Eltern als auch bei den von den Lehrern durchgeführten Tests vermehrte Verhaltensauffälligkeiten. Die Autoren berichten von deutlichen Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Anpassungsschwierigkeiten sowie im Bereich sozialer Kompetenz bei etwa einem Fünftel der Kinder.

Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Operationsmethode (DHCA vs. low-flow-CPB). Bei Patienten, welche im postoperativen Verlauf einen Krampfanfall erlitten hatten, traten häufiger Aufmerksamkeitsdefizite sowie soziale Anpassungsschwierigkeiten auf. Insbesondere Patienten nach Korrekturoperation komplexer kardialer Begleitvitien mit intraoperativ vermehrter Hämodilution zeigten ein erhöhtes Risiko für Verhaltensstörungen im Schulkind- und Jugendalter<sup>164</sup>. In einer von Simons *et al.* durchgeführten klinischen Untersuchung wurden 31 Patienten nach operativem VSD-Verschluss hinsichtlich ihrer neurokognitiven Entwicklung mittels standardisierter Testverfahren durch die Eltern und Lehrer prospektiv untersucht. Die Patienten wurden nach Alter (6 Jahre und älter oder jünger als 6 Jahre) in zwei Gruppen unterteilt. Dabei ergaben sich normwertige IQ-Ergebnisse für beide Patientengruppen, jedoch zeigten sich Unterschiede für beide Gruppen für bestimmte Teilbereiche. So wiesen die jüngeren Patienten häufiger Lernschwächen auf. Bei den älteren Patienten traten häufiger Störungen der visuellen Merkfähigkeit auf. Visuell-motorische Koordination sowie Anpassungsschwierigkeiten fanden sich gehäuft bei beiden Gruppen<sup>165</sup>. Donofrio *et al.* untersuchten die bisher veröffentlichten Einflussfaktoren bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern auf die cerebrale und neurokognitive Entwicklung durch eine systematische Literaturrecherche<sup>166</sup>. Limperopoulos *et al.* berichten von häufigeren neurologischen Symptomen und Verhaltensauffälligkeiten bei Neugeborenen mit kongenitalen Vitien<sup>167, 168</sup>. Die Autoren fanden als signifikante Risikofaktoren für ein bleibendes neurologisches Defizit bei

Kindern mit CHD (=Congenital heart disease) insbesondere einen bereits präoperativ und akut postoperativ bestehenden auffälligen neurologischen Status und Mikrocephalie, die Art des Herzfehlers, die Dauer eines induzierten tief-hypothermen Kreislaufstillstands, das Alter bei OP, sowie die intensivstationäre Verweildauer <sup>169</sup>.

Bei einer Untersuchung von Chock *et al.* bestand eine präoperative Inzidenz von bis zu 19 % für das Auftreten einer akuten neurologischen Symptomatik; definiert als Krampfanfall, muskulärer Tonusverlust oder Choreoathetose bei Kindern mit kombinierten angeborenen Vitien <sup>170</sup>. Auch weisen zahlreiche Autoren auf bereits präoperativ bei diesen Kindern bestehende strukturelle cerebrale Abnormalitäten hin, die in Kopf-Ultraschall- und MRT Untersuchungen feststellbar waren. Diese traten mit einer Inzidenz von bis zu 25-53% in manchen Untersuchungsreihen auf <sup>170, 171, 172, 173, 174, 175</sup>. Aktuellere Untersuchungen von Block *et al.* konnten hingegen zeigen, dass Kinder mit angeborenen Herzfehlern und klinisch nicht relevantem neurologischem Defizit, das jedoch durch cerebrale Bildgebung gesichert ist, nur ein geringes Risiko einer neurologischen Verschlechterung durch den kinderherzchirurgischen Eingriff und kardiopulmonalen Bypass haben und daher eine dringliche Korrekturoperation nicht verzögert werden sollte <sup>176</sup>.

Neuere cMR- Techniken können dabei nicht mehr nur intrakranielle Fehlbildungen darstellen, sondern liefern insbesondere auch Hinweise auf die Pathogenese dieser Abnormalitäten. Hier seien vor allem die neueren MR- DTI (= diffusion tensor imaging) Techniken sowie die weiterentwickelte MR Spektroskopie ( MRS) erwähnt, die als quantifizierbare Methoden eingesetzt werden können, um cerebrale Schädigungen von Kindern mit angeborenen Herzfehlern darzustellen. Miller *et al.* verglichen mittels präoperativer DTI und MRS- Untersuchungen 41 Patienten mit CHD mit gesunden Neugeborenen ohne Vitien. Die Autoren konnten durch oben genannte Techniken bei den Kindern mit CHD ein deutlich reduziertes Verhältnis von N-Acetylaspartat/ Cholin, sowie einen erhöhten Quotienten von Laktat/ Cholin feststellen. Weiterhin zeigten sich bei diesen Patienten verminderte fraktionierte Anisotropie Werte, vergleichbar mit den Werten Frühgeborener. Die Ähnlichkeit der gefundenen Profile mit denjenigen Frühgeborener führten die Autoren zu der Annahme, dass Kinder mit CHD eventuell bereits intrauterin eine abnormale Hirnentwicklung aufweisen<sup>166</sup>. Diese Annahme konnte durch weitere in- utero Studien der cerebralen Durchblutung bei Feten und im Schafmodell mit CHD gestützt werden <sup>177, 178, 179</sup>. Das neurologische Outcome von Patienten mit CHD im unmittelbaren postoperativen Verlauf wurde von verschiedenen Gruppen untersucht. So fanden Miller *et al.* bei der neurologischen Untersuchung von

91 Patienten nach kongenitalen herzchirurgischen Eingriffen in 15% der Fälle cerebrale Krampfanfälle, 34% der Patienten zeigten eine muskuläre Hypotonie, 7% eine muskuläre Hypertonie, bei 5% der Kinder trat ein seitendifferenzierter Muskeltonus auf und 19% der Patienten fielen durch eine vermehrte motorische Unruhe bei Entlassung auf<sup>170</sup>. Bei Chock *et al.* lag die Inzidenz für ein akutes neurologisches Geschehen eine Woche postoperativ bei 25% und bei 56% ab dem achten postoperativen Tag<sup>170</sup>. In anderen Untersuchungen lag die Inzidenz für einen postoperativen Krampfanfall bei 4-11% und liess sich in einer kontinuierlichen EEG- Ableitung 48 Stunden nach OP in bis zu 20% bei Kindern mit CHD detektieren<sup>180, 181, 182, 183</sup>.

Im Langzeitverlauf konnte gezeigt werden, dass Patienten mit angeborenen Herzfehlern in Teilbereichen zwar signifikant niedrigere IQ-Werte als gesunde Probanden zeigten, jedoch die ermittelten IQ-Werte noch im Normalbereich lagen<sup>184</sup>.

Eine von Hövels-Gürich *et al.* durchgeführte prospektive Langzeitstudie an Schulkindern mit D-TGA ergab im Unterschied zur Boston-Gruppe nach 10 Jahren keine signifikant verminderten IQ-Werte, hingegen fielen auch hier gehäufte Störungen im Bereich der grob- und feinmotorischen Koordination (>20%), verminderte expressive und repetitive sprachliche Kompetenz (ca. 20%) und Sprechabnormalitäten der Patienten auf (40%)<sup>185, 186, 187</sup>. Im Vergleich zu anderen Gruppen zeigte sich bei Patienten mit D-TGA am Kinderherzzentrum Gießen ein geringes Auftreten neurologischer Komplikationen im postoperativen Verlauf. Störungen der Feinmotorik und Koordination waren anteilig am häufigsten und zeigten sich bei 4 von 7 Patienten mit unmittelbar postoperativ auffälligem neurologischem Befund. Im Vergleich zu anderen Untersuchungen ergab sich für Patienten mit Rashkind-Prozedur kein signifikant erhöhtes Risiko hinsichtlich eines schlechteren neurologischen Verlaufes [vgl. 5.5.5].

## 6 Zusammenfassende Wertung der Ergebnisse/Summary

### 6.1. Zusammenfassung

- Am Kinderherzzentrum Gießen ergab sich nach arterieller Switch Operation eine Überlebensrate nach ASO von 97,5% nach 5 Jahren (KI 5,001-5,379) sowie eine 30-Tage-Letalität von 1,2% bei einer geringen GesamtLetalität von 2,5%. Diese Ergebnisse sind mit den sehr guten mittelfristigen Ergebnissen vorangehender Untersuchungen vergleichbar.
- Ein Low-cardiac-output Syndrom kam in der Gruppe der zweizeitig operierten Patienten mit Taussig-Bing Anomalie/HLHC signifikant häufiger vor als bei Patienten mit simple TGA. Auch zeigten Kinder mit Koronaranomalien signifikant häufiger ein LCOS als Patienten mit normaler Koronaranatomie [1 LAD, CX/2 RCA]. In der vorliegenden Untersuchung ergab sich keine statistische Signifikanz zwischen der Ischämiedauer (=Aortenabklemmzeit) und der Häufigkeit eines LCOS.
- Eine verlängerte Ischämiedauer (= Aortenabklemmzeit), sowie eine Aortenisthmusstenose (=ISTHA) konnten in der vorliegenden Untersuchung als unabhängige Risikofaktoren für ein schlechteres kumulatives Gesamtüberleben ermittelt werden. Diese Risikofaktoren konnten auch durch andere Studien bestätigt werden.
- Koronaranomalien traten in 26% der Fälle und damit im Vergleich zu anderen Gruppen anteilig deutlich häufiger auf. Bei zwei Patienten mit intramuralem Koronarverlauf kam es postoperativ zu einem LCOS. Patienten mit Koronaranomalien, insbesondere bei intramuralem Koronarverlauf, wiesen ein im Vergleich zu Kindern mit normalem Koronarmuster signifikant erhöhtes Risiko für ein postoperatives LCOS auf.
- Wie bereits durch andere Autoren bestätigt, besteht bei intramuralem Koronarverlauf ein deutlich erhöhtes perioperatives Risiko.
- Im Vergleich mit vorangehenden Untersuchungen ergab sich am Kinderherzzentrum Gießen insgesamt kein signifikant erhöhtes Risiko für einen kombinierten Endpunkt aus Tod, CPR und LCOS für Patienten mit variablem Koronararterienmuster.
- Arrhythmien waren auch in der vorliegenden Untersuchung häufig und zeigten sich im unmittelbar postoperativen Verlauf bei 60% der Patienten. Am häufigsten traten dabei VES, SVES und eine JET auf. Eine intermittierende postoperative Schrittmacherstimulation war bei 28% der Patienten erforderlich. Im

mittelfristigen Verlauf benötigte jedoch keines der Kinder einen dauerhaften Herzschrittmacher. Auffällig war in der vorliegenden Untersuchung ein etwa zweifach erhöhtes Auftreten einer postoperativen Schrittmacherstimulation bei Patienten mit TGA+VSD. Zudem zeigte sich ein operativer VSD-Verschluss als einziger unabhängiger Prädiktor für eine intermittierende postoperative Schrittmacherstimulation. Zum Zeitpunkt der ambulanten Nachuntersuchung wiesen 95% der Patienten nach ASO einen stabilen Sinusrhythmus auf.

- Im Vergleich zu anderen Gruppen ergab sich bei unserem Patientenkollektiv keine statistische Signifikanz zwischen der Ischämiedauer und dem Auftreten postoperativer Herzrhythmusstörungen (VES, SVES, JET).  
Der geschätzte Mittelwert für den Zeitraum ohne Reinterventionen und Reoperationen lag am Kinderherzzentrum Gießen bei 4,8 Jahren. Dabei waren auch bei unseren Patienten Stenosen im Bereich des RVOT und/oder der peripheren Pulmonalarterien der häufigste Grund für Reinterventionen oder eine Reoperation. Eine klinisch relevante Neoaortenstenose trat in einem Fall auf und erforderte eine Reoperation. Höhergradige Insuffizienzen der Neoaortenklappe wurden, wie bereits durch andere Gruppen bestätigt, auch in der vorliegenden Untersuchung im mittelfristigen Verlauf nicht beobachtet.
- Am Kinderherzzentrum Gießen ergab sich kein statistischer Zusammenhang hinsichtlich möglicher Risikofaktoren für das Auftreten einer Neoaorteninsuffizienz für die getesteten Parameter: PAB, VSD, ISTHA, hypoplastischer Aortenbogen und DORV/ Taussig-Bing Anomalie.  
Jedoch wären hier eine längerfristige Beobachtungszeit sowie eine standardisierte echokardiografische Untersuchung hinsichtlich der Diameter der grossen Gefäße prä- und postoperativ erforderlich.
- Die Mehrzahl der Patienten wies sowohl in der unmittelbaren postoperativen Echokardiografie als auch zum Zeitpunkt des follow up eine gute biventrikuläre Funktion (98%) bei im Alltag guter bis sehr guter körperlicher Belastbarkeit auf.
- Bei den untersuchten Patienten am Kinderherzzentrum Gießen waren neurologische Frühkomplikationen insgesamt selten, jedoch traten im Gruppenvergleich neurologische Spätkomplikationen in der Gruppe TGA +VSD und bei komplexer TGA häufiger auf als bei simple TGA.
- Am Kinderherzzentrum Gießen war eine stattgehabte Rashkind- Prozedur, im Gegensatz zu anderen Untersuchungen, kein Risikofaktor für neurologische Komplikationen

- Im mittelfristigen Follow up zeigten sich am Kinderherzzentrum Gießen insgesamt sehr gute Ergebnisse nach arterieller Switch Operation bei einer im Vergleich zu anderen Gruppen geringen Gesamtletalität und Reinterventionsrate.
- Im Vergleich zu anderen Gruppen war ein operativer VSD-Verschluss in der vorliegenden Untersuchung kein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Letalität.
- Patienten mit DORV/ Taussig-Bing- Konstellation und komplexen Begleitaneomalien stellen eine besondere Risikogruppe hinsichtlich der postoperativen Morbidität dar.
- Die Mehrzahl der Kinder war im Alltag beschwerdefrei und zeigte eine gute körperliche und kognitive Entwicklung.

### **6.1.1 Schlussfolgerung**

- Patienten mit TGA zeigen im mittelfristigen Verlauf nach ASO am Kinderherzzentrum Gießen einen sehr guten postoperativen Verlauf bei geringem Letalitätsrisiko und insgesamt geringer Reinterventions- und Reoperationsrate
- Für Patienten mit komplexen Begleitvitien besteht im längerfristigen Verlauf eine deutliche Komorbidität hinsichtlich einer Reintervention oder Reoperation
- 5-Jahre nach ASO zeigt sich bei Patientin mit TGA und komplexen Begleitaneomalien ein normales physisches Wachstum bei guter kognitiver Entwicklung und körperlicher Belastbarkeit im Alltag

### **6.1.2 Einschränkungen der Ergebnisinterpretation**

- Es handelt sich bei dieser Untersuchung um eine retrospektive Datenanalyse eines einzelnen Zentrums. Daher sind die Ergebnisse mit großen randomisierten Multicenteruntersuchungen nur begrenzt vergleichbar. Einige der Patienten wurden durch externe Kinderärzte und Kinderkardiologen weiterbetreut, so dass bei diesen Patienten bei der Nachuntersuchung zum Teil genauere Angaben fehlten. Insbesondere bei ausländischen Patienten, deren Aufenthalt auf den stationären Zeitraum der Operation beschränkt war, ließen sich postoperative Daten nur schwer erheben, beziehungsweise nur ein sehr kurzer Nachbeobachtungszeitraum verfolgen. Die kleine Gruppe D der zweizeitig operierten DORV/TB-Patienten mit HLHC war statistisch nur begrenzt abbildbar und ist daher als spezielle Untergruppe der komplexen TGA zu werten. Jedoch

war in dieser speziellen Gruppe eine deutliche Tendenz hinsichtlich einer erhöhten postoperativen Morbidität bei komplexen- und chirurgisch anspruchsvollen Begleitvitien erkennbar.

- Die neurologische Nachuntersuchung der Kinder basierte auf einer weitergehenden Befragung der Eltern und Kinderärzte ohne spezifische validierte Testverfahren, daher sind die beobachteten Unterschiede innerhalb der Gruppen als deutliche Tendenz in den Gruppen C und D hinsichtlich eines reduzierten postoperativen Outcome zu werten. Bei der Ermittlung der Risikofaktoren für eine postoperative Neoaorteninsuffizienz erfolgte die statistische Testung bei geringen Fallzahlen ohne standartisiertes echokardiografisches Protokoll und bildet nur einen relativ kurzen Nachuntersuchungszeitraum ab. Für eine genauere Evaluation hinsichtlich eventueller Risikofaktoren müsste eine längerfristige standartisierte echokardiografische Untersuchung mit Erfassung aller Gefäßdiameter der Aorta und Pulmonalarterie prä- und postoperativ erfolgen. Auch wurden im Rahmen der Nachuntersuchung in der vorliegenden Untersuchung keine standartisierten spezifischen Belastungstests, wie beispielsweise eine Stress-Echo /Stress-MRT oder spiroergometrische Untersuchungen durchgeführt, die eine genauere Aussage der postoperativen Belastbarkeit im Alltag und insbesondere hinsichtlich stummer Ischämien oder Wandbewegungsstörungen ermöglichen würden. Ein standartisiertes Nachuntersuchungsprotokoll bezüglich der körperlichen Belastbarkeit müsste hierzu evaluiert werden.

## 6.2 Summary

- The 5-year survival after ASO was 97, 5% for all patients including a low early mortality of 1, 2% and a late mortality of 2, 5%. These excellent midterm-results can be compared to previous reports.
- A postoperative low-cardiac output-syndrome was significantly more common in Taussig-Bing/ HLHC patients compared to patients with simple TGA. In addition patients with coronary anomalies suffered more frequently from LCOS than children with normal coronary pattern. In contrast to other reports we observed no association between aortic-cross-clamping time (ischemic time) and LCOS.
- Similar to other groups we found in the present study that a prolonged ischemic-time and a concomitant aortic coarctation repair resection were independant risk factors for reduced cumulative survival

- In our patients operative VSD-closure was no independent risk- factor for reduced postoperative outcome (=MACE).
- Coronary anomalies were more common in our patients (26%) than in other study populations. Especially patients with an intramural course showed a significantly increased risk for a postoperative LCOS.
- However, coronary anatomy was no independent risk factor for a reduced postoperative outcome (=MACE) in our patients.
- Compared to other studies postoperative arrhythmia were also common in our patients. Although surgical VSD-closure was an independent risk factor for intermediate postoperative pacemaker stimulation, there was no indication for permanent pacemaker implantation in the midterm -follow-up.
- 95% of our patients showed normal sinus-rhythm 5-years after ASO
- Freedom from reoperation or reintervention after 5-years was 95%. The most common indication for reoperation or reintervention was PA-stenosis or RVOTO especially in patients with TB/HLHC.
- We observed no major neo-aortic insufficiency in the midterm-follow-up. In the present study PAB, VSD, ISTHA, hypoplastic aortic arch and DORV/ Taussig-Bing anomaly were no predictors for neo-aortic insufficiency in the midterm.
- 98% of the patients showed good biventricular function and good physical condition 5-years after ASO.
- Early neurologic complications or impairment were rare. In the midterm follow-up neurologic impairment was more common in patients with TGA+VSD and complex TGA than in TGA/IVS.
- A performed Rashkind-procedure was not associated with neurologic impairment.

### 6.2.1 Conclusion

- In the midterm-follow-up patients after ASO in Gießen showed excellent postoperative outcome with a low mortality-rate and a low rate for reoperation/reintervention for all groups of TGA.
- Patients with complex TGA, especially Taussig-Bing anomaly are at increased risk for reoperation or reintervention in the long-term follow-up and have an overall increased risk for postoperative morbidity.
- 5-years after ASO the majority of patients showed normal physical growth and condition as well as good cognitive development.

## 6.2.2 Study limitations

This study was performed as a retrospective single-centre study and can therefore not be compared with high-volume randomised multi-centre trials. Some of our patients, especially coming from non-EU countries were followed-up by external foreign pediatricians and pediatric cardiologists, so that some clinical information was lost to follow-up. Statistical analysis was marginal for the small group of TB/HLHC- patients (group D) and so has to be assessed as a subgroup of surgically high-complexity of otherwise group C patients who were operated in a two-stage manner (Gießen-Procedure) and showed an increased risk for postoperative morbidity compared to all other groups. Neurologic postoperative evaluation of our patients was based on personal feedback by external pediatricians and pediatric cardiologists as well as parent's information concerning school-development and cognitive behavior. There was no standardized neurologic follow-up protocol or regular cMRT/ EEG results for all patients. Statistical evaluation for neo-AI was performed for a small- patient volume without standardized echocardiographic protocol for aortic diameters and reflects a very short follow-up period compared to high-volume study populations. Evaluation of postoperative physical condition based on routine clinical examination of experienced pediatricians and pediatric cardiologists and was assessed without spirometric testing or stress-echocardiography. Standardized follow-up protocols have to be established for future investigations in order to achieve comparable results for all patients groups.

## 7 Anhang

### 7.1 Abkürzungsverzeichnis

AAO	Hypoplastischer Aortenbogen
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ASD	Atrium Septum Defekt
AI	Aortenklappeninsuffizienz
ASO	Arterielle Switch-Operation
BAS	Ballonatrioseptostomie
cMR	craniale Magnetresonanztomografie
CPAP	Kontinuierliche positive Überdruckbeatmung
CPR	Kardiopulmonale Reanimation
CX	Ramus circumflexus
DORV	Double Outlet Right Ventricle

EKG	Elektrokardiogramm
EKZ	Extrakorporale Bypasszeit
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
FU	Follow Up/ Nachuntersuchung
HLHC	Hypoplastischer Linksherzkomplex
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IAA	Unterbrochener Aortenbogen
ICU	Intensivstation
ISTHA	Aortenisthmusstenose
JET	Junktional ektope Tachykardie
LCA	Arteria coronaria sinistra
LCOS	Low Cardiac Output Syndrome
(LV)-EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
LVOTO	Linksventrikuläre Ausflusstrakt Obstruktion
MI	Mitralklappeninsuffizienz
NYHA	New York Heart Assosiation
PA	Pulmonalarterie
PAB	Pulmonal arterielles Banding
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus
PGE	Prostaglandin E
PI	Pulmonalklappeninsuffizienz
PS	Pulmonalstenose
PTFE	Polytetrafluoroethylene
RCA	Arteria coronaria dextra
REV	Réparation à l'étage ventriculaire
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RVOT	Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
RVOTO	Rechtsventrikuläre Ausflusstrakt Obstruktion
S.D.	Standard Abweichung
TB	Taussig-Bing Anomalie
ccTGA	Kongenital korrigierte TGA
TGA	Transposition der grossen Arterien
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TOF	Fallot Tetralogie
VSD	Ventrikulum Septum Defekt

## 7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Kreislauf-zirkulation bei D-TGA.....	1
Abbildung 2: Double outlet right ventricle (DORV) mit sub-pulmonalem VSD und D- Transposition. ....	6
Abbildung 3: Leiden-Klassifikation bei D-TGA nach <sup>13</sup> .....	8
Abbildung 4: Yacoub und Radley-Smith Klassifikation der Koronaranatomie bei D-TGA nach <sup>13</sup> .....	8
Abbildung 5: (v.l.n.r.) Arterielle Switch-Operation; chirurgische Technik (1) Isolierung der Koronarostien und Reimplantation in die ehemalige Pulmonaliswurzel (2); Lecompte-Manöver: die zunächst hinter der Aorta gelegene Pulmonalarterie wird vor die Aorta verlagert. ....	15
Abbildung 6: Neurologischer Status nach ASO .....	51

## 7.3 Grafikverzeichnis

Grafik 1: Bypasszeit in den vier Gruppen mit TGA.....	27
Grafik 2: Aortenabklemmzeit in den vier Gruppen mit TGA.....	28
Grafik 3: Intensivstationäre Verweildauer in den vier Gruppen mit TGA .....	30
Grafik 4: Beatmungsdauer in den vier Gruppen mit TGA.....	31
Grafik 5: Gewicht bei Nachuntersuchung in den vier Gruppen mit TGA.....	44
Grafik 6: Längenentwicklung bei Nachuntersuchung in den vier Gruppen mit TGA ....	45
Grafik 7: Kaplan-Meier-Analyse Überlebende.....	48
Grafik 8: Kaplan-Meier-Analyse: Zeitraum ohne Reoperationen/ Reinterventionen ....	49
Grafik 9: Körperliche Belastbarkeit im Alltag nach ASO.....	53

## 7.4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Transposition der grossen Arterien- Historischer Überblick.....	4
Tabelle 2: Präoperative Patientendaten.....	20
Tabelle 3: Assoziierte Anomalien .....	23
Tabelle 4: Koronarverteilung in den vier Gruppen mit TGA.....	24
Tabelle 5: Zusätzliche Operationen in den vier Gruppen mit TGA .....	26
Tabelle 6: Bypasszeit in den vier Gruppen mit TGA [min.].....	27
Tabelle 7: Aortenabklemmzeit in den vier Gruppen mit TGA [min.].....	28
Tabelle 8: Bypasszeit bei ECMO-Patienten [min.] .....	29
Tabelle 9: Aortenabklemmzeit bei ECMO-Patienten [min.] .....	29
Tabelle 10: Kreuztabelle ECMO bei Patienten mit simple TGA in Abhängigkeit vom Operationszeitpunkt.....	29

Tabelle 11: Intensivstationäre Verweildauer in den vier Gruppen mit TGA [d] .....	30
Tabelle 12: ICU-Dauer bei simple TGA nach Operationsalter [d].....	31
Tabelle 13: Beatmungsdauer in den vier Gruppen mit TGA[d].....	32
Tabelle 14: Beatmungsdauer bei simple TGA nach Operationsalter [d] -.....	32
Tabelle 15: Auftreten eines Low-Cardiac-Output Syndrome in Abhängigkeit von der Aortenabklemmzeit.....	34
Tabelle 16: Auftreten eines Low-Cardiac-Output Syndrome mit und ohne Koronaranomalie .....	34
Tabelle 17: Kreuztabelle Sekundärer Thoraxverschluss.....	36
Tabelle 18: Arrhythmien und postoperative Schrittmacherstimulation.....	38
Tabelle 19: Aortenabklemmzeit vs. Junktional ektope Tachykardie.....	38
Tabelle 20: Aortenabklemmzeit vs. SVES/ VES/ VT; SVES= Supraventrikuläre Extrasystolen; VES= Ventrikuläre Extrasystolen; VT= Ventrikuläre Tachykardie	38
Tabelle 21: Risikofaktoren für eine intermittierende postoperative Schrittmacherpflichtigkeit (Binäre logistische Regression) .....	39
Tabelle 22: Echokardiografische Befunde postoperativ .....	42
Tabelle 23: Kombiniertes Endpunkt (Binär logistische Regression).....	43
Tabelle 24: Gewicht bei Nachuntersuchung in den vier Gruppen mit TGA[g].....	44
Tabelle 25: Körperlänge in den vier Gruppen mit TGA bei Nachuntersuchung [cm] ...	45
Tabelle 26: Echokardiografische Befunde bei Nachuntersuchung .....	47
Tabelle 27: Neurologischer Status innerhalb der vier Gruppen mit TGA.....	51
Tabelle 28: Neurologischer Status bei Patienten nach Rashkind-Prozedur .....	52
Tabelle 29: Neurologischer Nachuntersuchungszeitraum (Monate).....	52

## 7.5 Literaturverzeichnis

1. Van Praagh R. The segmental approach to diagnosis in congenital heart disease. In: Bergsma D, editor. Birth defects original article series, VIII N 5. TNF– M of DBW and W 1972. pp. 4–23..
2. Rickers, C.; Horke, A.; Paul T. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie Leitlinien.
3. Liebman J, Cullum L, Belloc NB. Natural History of Transposition of the Great Arteries: Anatomy and Birth and Death Characteristics. *Circulation*. 1969;40(2):237-262. doi:10.1161/01.CIR.40.2.237.
4. Baillie M. Selected Items From the History of Pathology Bowman Gray School of Medicine. 1877:1823.
5. Farre J.R.: Pathological Researches. Essay 1: On Malformations of the Human Heart, London, Longman, 1814. Hurst, Rees, Orme, Brown p. 28..
6. Van Praagh R, Perez-Trevino C, López-Cuellar M, et al. Transposition of the great arteries with posterior aorta, anterior pulmonary artery, subpulmonary conus and fibrous continuity between aortic and atrioventricular valves. *Am J Cardiol*. 1971;28(6):621-631. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5124722>. Accessed November 7, 2013.
7. BLALOCK A, HANLON CR. Interatrial septal defect; its experimental production

- under direct vision without interruption of the circulation. *Surg Gynecol Obstet.* 1948;87(2):183-187. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18875348>. Accessed November 7, 2013.
8. BLALOCK A, HANLON CR. The surgical treatment of complete transposition of the aorta and the pulmonary artery. *Surg Gynecol Obstet.* 1950;90(1):1-15, illust. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15396549>. Accessed November 8, 2013.
  9. Trusler GA, Kidd BS. Surgical palliation in complete transposition of the great vessels: experience with the Edwards procedure. *Can J Surg.* 1969;12(1):83-88. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4178648>. Accessed November 8, 2013.
  10. MUSTARD WT, CHUTE AL, KEITH JD, SIREK A, ROWE RD, VLAD P. A surgical approach to transposition of the great vessels with extracorporeal circuit. *Surgery.* 1954;36(1):31-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13178944>. Accessed November 8, 2013.
  11. Konstantinov IE, Alexi-Meskishvili V V, Williams WG, Freedom RM, Van Praagh R. Atrial switch operation: past, present, and future. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(6):2250-2258. doi:10.1016/j.athoracsur.2003.10.018.
  12. BAILEY CP, COOKSON BA, DOWNING DF, NEPTUNE WB. Cardiac surgery under hypothermia. *J Thorac Surg.* 1954;27(1):73-91; discussion 91-95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13118623>. Accessed November 8, 2013.
  13. Jonas RA. Comprehensive surgical management of congenital heart disease. In: Hodder Arnold; 2004:256.ff.
  14. LILLEHEI CW, VARCO RL. Certain physiologic, pathologic, and surgical features of complete transposition of the great vessels. *Surgery.* 1953;34(3):376-400. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13090030>. Accessed November 8, 2013.
  15. BAFFES TG. A new method for surgical correction of transposition of the aorta and pulmonary artery. *Surg Gynecol Obstet.* 1956;102(2):227-233. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13299038>. Accessed November 9, 2013.
  16. ALBERT HM. Surgical correction of transposition of the great vessels. *Surg Forum.* 1955;5:74-77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13246997>. Accessed November 9, 2013.
  17. MERENDINO KA, JESSEPH JE, HERRON PW, THOMAS GI, VETTO RR. Interatrial venous transposition; a one-stage intracardiac operation for the conversion of complete transposition of the aorta and pulmonary artery to corrected transposition: theory and clinical experience. *Surgery.* 1957;42(5):898-909. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13486402>. Accessed November 9, 2013.
  18. SENNING A. Surgical correction of transposition of the great vessels. *Surgery.* 1959;45(6):966-980. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13659340>. Accessed November 9, 2013.
  19. MUSTARD WT. SUCCESSFUL TWO-STAGE CORRECTION OF TRANSPOSITION OF THE GREAT VESSELS. *Surgery.* 1964;55:469-472. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14133108>. Accessed November 9, 2013.
  20. Rashkind WJ, Miller WW. Creation of an atrial septal defect without thoracotomy. A palliative approach to complete transposition of the great arteries. *JAMA.* 1966;196(11):991-992. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4160716>. Accessed November 9, 2013.
  21. Rashkind WJ, Miller WW. Transposition of the great arteries. Results of palliation by balloon atrioseptostomy in thirty-one infants. *Circulation.* 1968;38(3):453-462. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5673596>. Accessed November 9, 2013.
  22. Rastelli GC, Wallace RB, Ongley PA. Complete repair of transposition of the great arteries with pulmonary stenosis. A review and report of a case corrected by using a new surgical technique. *Circulation.* 1969;39(1):83-95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5782810>. Accessed November 9, 2013.
  23. Jatene AD, Fontes VF, Paulista PP, et al. Anatomic correction of transposition of the great vessels. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1976;72(3):364-370.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/957754>. Accessed November 9, 2013.
24. Yacoub MH, Radley-Smith R, Maclaurin R. Two-stage operation for anatomical correction of transposition of the great arteries with intact interventricular septum. *Lancet*. 1977;1(8025):1275-1278. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/68381>. Accessed November 9, 2013.
  25. Castaneda AR, Norwood WI, Jonas RA, Colon SD, Sanders SP, Lang P. Transposition of the great arteries and intact ventricular septum: anatomical repair in the neonate. *Ann Thorac Surg*. 1984;38(5):438-443. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6497474>. Accessed November 9, 2013.
  26. Carlgren LE. The incidence of congenital heart disease in children born in Gothenburg 1941-1950. *Br Heart J*. 1959;21(1):40-50. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=517963&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
  27. Milburn A. Of 1 , 006 Consecutive Cases of Congenital Heart Disease in the Fetus. 1980;(9).
  28. DC Fyler, LP Buckley, WE Hellenbrand HC. Report of the New England Regional Infant Cardiac Program. *Pediatrics*. 1980;65(2 Pt 2):375-461. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7355042>. Accessed November 9, 2013.
  29. Lindinger A, Schwedler G, Hense H-W. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Pädiatrie*. 2010;222(5):321-326. doi:10.1055/s-0030-1254155.
  30. Viles PH, Ongley PA, Titus JL. The spectrum of pulmonary vascular disease in transposition of the great arteries. *Circulation*. 1969;40(1):31-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5802510>. Accessed November 9, 2013.
  31. Newfeld EA, Paul MM, Muster AJ, Idriss FS. Pulmonary vascular disease in complete transposition of the great arteries: a study of 200 patients. *Am J Cardiol*. 1974;34(1):75-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4835757>. Accessed November 9, 2013.
  32. Clarkson PM, Neutze JM, Wardill JC, Barratt-Boyes BG. The pulmonary vascular bed in patients with complete transposition of the great arteries. *Circulation*. 1976;53(3):539-543. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1248086>. Accessed November 9, 2013.
  33. Anderson RH, Weinberg PM. The clinical anatomy of transposition. *Cardiol Young*. 2005;15 Suppl 1:76-87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15934697>. Accessed November 9, 2013.
  34. Kirklin JW, Barrat-Boyes BG ( 1993) Complete transposition of the greta arteries. In: Kirklin JW B-, Boyes BG ( eds) Cardiac Surgery. Morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results A, indications. Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Melbourne, Tokyo pp 1383-1467. No Title.
  35. Milanese O, Ho SY, Thiene G, Frescura C, Anderson RH. The ventricular septal defect in complete transposition of the great arteries: pathologic anatomy in 57 cases with emphasis on subaortic, subpulmonary, and aortic arch obstruction. *Hum Pathol*. 1987;18(4):392-396. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3557442>. Accessed November 9, 2013.
  36. Moene RJ, Oppenheimer-Dekker A, Bartelings MM. Anatomic obstruction of the right ventricular outflow tract in transposition of the great arteries. *Am J Cardiol*. 1983;51(10):1701-1704. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6858878>. Accessed November 9, 2013.
  37. Moene RJ, Oppenheimer-Dekker A, Bartelings MM, Wenink AC, Gittenberger-de Groot AC. Ventricular septal defect with normally connected and with transposed great arteries. *Am J Cardiol*. 1986;58(7):627-632. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3751933>. Accessed November 9, 2013.
  38. Walters HL, Mavroudis C, Tchervenkov CI, Jacobs JP, Lacour-Gayet F, Jacobs ML. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: double outlet

- right ventricle. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(4 Suppl):S249-S263. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10798433>. Accessed November 12, 2013.
39. Van Praagh R. What is the Taussig-Bing Malformation? *Circulation.* 1968;38(3):445-449. doi:10.1161/01.CIR.38.3.445.
  40. Gittenberger-de Groot AC, Sauer U, Quaegebeur J. Aortic intramural coronary artery in three hearts with transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;91(4):566-571. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3959576>. Accessed November 13, 2013.
  41. Yacoub MH, Radley-Smith R. Anatomy of the coronary arteries in transposition of the great arteries and methods for their transfer in anatomical correction. *Thorax.* 1978;33(4):418-424. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=470907&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
  42. Schmid C. AB. Leitfaden Kinderherzchirurgie. In: 2nd ed. Steinkopff Verlag Darmstadt; 2009:p. 122 ff.
  43. Moss AJ AF. *Heart Disease in Infants, Children and Adolescents: Including the Fetus and the Young Adult.* 5th ed. (Wilkins W and, ed.); 1995.
  44. Paul MH WG. *Heart Disease in Infants, Children and Adolescents Including the Fetus and Young Adult.* 5th ed.; 1995.
  45. Baño-Rodrigo A, Quero-Jiménez M, Moreno-Granado F, Gamallo-Amat C. Wall thickness of ventricular chambers in transposition of the great arteries: surgical implications. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;79(4):592-597. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7359938>. Accessed November 13, 2013.
  46. RA J. Comprehensive surgical management of congenital heart disease. In: first. Hodder Arnold; 2004:261 ff.
  47. Apitz J. ( Komplexe) Angeborene Herzfehler mit überwiegendem Rechts-links-Shunt. In: *Pädiatrische Kardiologie Erkrankungen Des Herzens Bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern Und Heranwachsenden.* 2nd ed. Steinkopff Verlag Darmstadt; 2002:422 ff.
  48. Keck, W.E.; Hausdorf G. Pädiatrische Kardiologie. In: 5. ed. Urban & Fischer; 2002:pp. 188ff.
  49. Pasquini L, Sanders SP, Parness I a, et al. Coronary echocardiography in 406 patients with d-loop transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24(3):763-768. doi:10.1016/0735-1097(94)90026-4.
  50. Frank L, Dillman JR, Parish V, et al. Cardiovascular MR imaging of conotruncal anomalies. *Radiographics.* 2010;30:1069-1094. doi:10.1148/rg.304095158.
  51. Galindo A, Mendoza A, Arbues J, Grañeras A, Escribano D, Nieto O. Conotruncal anomalies in fetal life: accuracy of diagnosis, associated defects and outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;146(1):55-60. doi:10.1016/j.ejogrb.2009.04.032.
  52. Reinhard D.: Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter, 7.Auflage 2003; p. 803 ff..
  53. Lange R, Hörer J, Kostolny M, et al. Presence of a ventricular septal defect and the Mustard operation are risk factors for late mortality after the atrial switch operation: thirty years of follow-up in 417 patients at a single center. *Circulation.* 2006;114(18):1905-1913. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.606046.
  54. Cochrane AD, Karl TR, Mee RBB. Staged conversion to arterial switch for late failure of the systemic right ventricle. *Ann Thorac Surg.* 1993;56(4):854-862. doi:10.1016/0003-4975(93)90343-G.
  55. Hörer J, Herrmann F, Schreiber C, et al. How well are patients doing up to 30 years after a mustard operation? *Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;55(6):359-364. doi:10.1055/s-2007-964847.
  56. Hörer J, Karl E, Theodoratou G, et al. Incidence and results of reoperations following the Senning operation: 27 years of follow-up in 314 patients at a single center. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2008;33:1061-1067.

- doi:10.1016/j.ejcts.2007.11.012.
57. Trusler GA, Williams WG, Izukawa T, Olley PM. Current results with the Mustard operation in isolated transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;80(3):381-389. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7412342>. Accessed November 15, 2013.
  58. Bender HW, Stewart JR, Merrill WH, Hammon JW, Graham TP. Ten years' experience with the Senning operation for transposition of the great arteries: physiological results and late follow-up. *Ann Thorac Surg.* 1989;47(2):218-223. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2919905>. Accessed November 15, 2013.
  59. Burkhart HM, Dearani JA, Williams WG, et al. Late results of palliative atrial switch for transposition, ventricular septal defect, and pulmonary vascular obstructive disease. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(2):464-468; discussion 468-469. doi:10.1016/S0003-4975(03)01349-3.
  60. R M Di Donato, G Wernovsky, E P Walsh, S D Colan, P Lang, D L Wessel, R A Jonas JE, Mayer J and ARC. Results of the Arterial Switch Operation for Transposition of the Great Arteries With Ventricular Septal Defect Surgical Considerations and Midterm Follow-up Data. 1989:1689-1705. doi:10.1161/01.CIR.80.6.1689.
  61. Kirklin JW, Blackstone EH, Tchervenkov CI, Castaneda a. R. Clinical outcomes after the arterial switch operation for transposition. Patient, support, procedural, and institutional risk factors. Congenital Heart Surgeons Society. *Circulation.* 1992;86(5):1501-1515. doi:10.1161/01.CIR.86.5.1501.
  62. Mee RB, Harada Y. Retraining of the left ventricle with a left ventricular assist device (Bio-Medicus) after the arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;101(1):171-173. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1986164>. Accessed November 15, 2013.
  63. Foran JP, Sullivan ID, Elliott MJ, de Leval MR. Primary arterial switch operation for transposition of the great arteries with intact ventricular septum in infants older than 21 days. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(4):883-889. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9525564>. Accessed September 23, 2013.
  64. Kang N, de Leval MR, Elliott M, et al. Extending the boundaries of the primary arterial switch operation in patients with transposition of the great arteries and intact ventricular septum. *Circulation.* 2004;110(11 Suppl 1):II123-II127. doi:10.1161/01.CIR.0000138221.68312.33.
  65. Jonas RA, Giglia TM, Sanders SP, et al. Rapid, two-stage arterial switch for transposition of the great arteries and intact ventricular septum beyond the neonatal period. *Circulation.* 1989;80(3 Pt 1):I203-I208. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2766528>. Accessed November 15, 2013.
  66. Ma K, Hua Z, Yang K, et al. Arterial Switch for Transposed Great Vessels With Intact Ventricular Septum Beyond One Month of Age. *Ann Thorac Surg.* November 2013. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.09.011.
  67. Izumo S, Nadal-Ginard B, Mahdavi V. Protooncogene induction and reprogramming of cardiac gene expression produced by pressure overload. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988;85(2):339-343. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=279543&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed November 15, 2013.
  68. Yazaki Y, Tsuchimochi H, Kurabayashi M, Komuro I. Molecular adaptation to pressure overload in human and rat hearts. *J Mol Cell Cardiol.* 1989;21 Suppl 5:91-101. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2534142>. Accessed November 15, 2013.
  69. Jatene AD, Fontes VF, Paulista PP, et al. Successful anatomic correction of transposition of the great vessels. A preliminary report. *Arq Bras Cardiol.* 1975;28(4):461-464. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1200893>. Accessed November 7, 2013.
  70. Lecompte Y, Zannini L, Hazan E, et al. Anatomic correction of transposition of the

- great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1981;82(4):629-631. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7278356>. Accessed November 7, 2013.
71. Castaneda AR, Trusler GA, Paul MH, Blackstone EH, Kirklin JW. The early results of treatment of simple transposition in the current era. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;95(1):14-28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3336229>. Accessed November 6, 2013.
  72. Kirklin JW, Blackstone EH, Tchervenkov CI, Castaneda AR. Clinical outcomes after the arterial switch operation for transposition. Patient, support, procedural, and institutional risk factors. Congenital Heart Surgeons Society. *Circulation.* 1992;86(5):1501-1515. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1423964>. Accessed November 7, 2013.
  73. Wernovsky G, Mayer JE, Jonas RA, et al. Factors influencing early and late outcome of the arterial switch operation for transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109(2):289-301; discussion 301-302. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7853882>. Accessed November 7, 2013.
  74. Haas F, Wottke M, Poppert H, Meisner H. Long-term survival and functional follow-up in patients after the arterial switch operation. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(5):1692-1697. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10585044>. Accessed November 7, 2013.
  75. Blume ED, Altmann K, Mayer JE, Colan SD, Gauvreau K, Geva T. Evolution of risk factors influencing early mortality of the arterial switch operation. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(6):1702-1709. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10334446>. Accessed November 2, 2013.
  76. Daebritz SH, Nollert G, Sachweh JS, Engelhardt W, von Bernuth G, Messmer BJ. Anatomical risk factors for mortality and cardiac morbidity after arterial switch operation. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(6):1880-1886. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10892941>. Accessed November 7, 2013.
  77. Losay J, Touchot a., Serraf a., et al. Late Outcome After Arterial Switch Operation for Transposition of the Great Arteries. *Circulation.* 2001;104(Supplement 1):I - 121 - I - 126. doi:10.1161/hc37t1.094716.
  78. Brown JW, Park HJ, Turrentine MW. Arterial switch operation: factors impacting survival in the current era. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(6):1978-1984. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11426778>. Accessed November 7, 2013.
  79. Prêtre R, Tamisier D, Bonhoeffer P, et al. Results of the arterial switch operation in neonates with transposed great arteries. *Lancet.* 2001;357(9271):1826-1830. doi:10.1016/S0140-6736(00)04957-6.
  80. Prifti E, Crucean A, Bonacchi M, et al. Early and long term outcome of the arterial switch operation for transposition of the great arteries: predictors and functional evaluation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22(6):864-873. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12467806>. Accessed September 17, 2013.
  81. Hutter PA, Krebs DL, Mantel SF, Hitchcock JF, Meijboom EJ, Bennink GBWE. Twenty-five years' experience with the arterial switch operation. 2002;(October). doi:10.1067/mtc.2002.120714.
  82. Schreiber C, Cleuziou J, Vogt M, Prodan Z, Busch R, Holper K. Improvement in long-term survival after hospital discharge but not in freedom from reoperation after the change from atrial to arterial switch for transposition of the great arteries. 2006;137(2):347-354. doi:10.1016/j.jtcvs.2008.09.015.
  83. Khairy P, Clair M, Fernandes SM, et al. Cardiovascular outcomes after the arterial switch operation for D-transposition of the great arteries. *Circulation.* 2013;127(3):331-339. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.135046.
  84. Hourihan M, Colan SD, Wernovsky G, Maheswari U, Mayer JE, Sanders SP. Growth of the aortic anastomosis, annulus, and root after the arterial switch procedure performed in infancy. *Circulation.* 1993;88(2):615-620. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8339425>. Accessed November 7, 2013.
  85. Hutter PA, Thomeer BJ, Jansen P, et al. Fate of the aortic root after arterial switch

- operation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20(1):82-88. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11423279>. Accessed November 7, 2013.
86. Schwartz ML, Gauvreau K, del Nido P, Mayer JE, Colan SD. Long-term predictors of aortic root dilation and aortic regurgitation after arterial switch operation. *Circulation.* 2004;110(11 Suppl 1):II128-II132. doi:10.1161/01.CIR.0000138392.68841.d3.
  87. Losay J, Touchot A, Capderou A, et al. Aortic valve regurgitation after arterial switch operation for transposition of the great arteries: incidence, risk factors, and outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(10):2057-2062. doi:10.1016/j.jacc.2005.12.061.
  88. Vandekerckhove KDHM, Blom NA, Lalezari S, Koolbergen DR, Rijlaarsdam MEB, Hazekamp MG. Long-term follow-up of arterial switch operation with an emphasis on function and dimensions of left ventricle and aorta. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35(4):582-587; discussion 587-588. doi:10.1016/j.ejcts.2008.12.034.
  89. Delmo Walter EM, Huebler M, Alexi-Meshkishvili V, Sill B, Berger F, Hetzer R. Fate of the aortic valve following the arterial switch operation. *J Card Surg.* 2010;25(6):730-736. doi:10.1111/j.1540-8191.2010.01144.x.
  90. Co-Vu JG, Ginde S, Bartz PJ, Frommelt PC, Tweddell JS, Earing MG. Long-term outcomes of the neo-aorta after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(5):1654-1659. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.10.081.
  91. Wernovsky G, Jr JM, Jonas R. Factors influencing early and late outcome of the arterial switch operation for transposition of the great arteries. ... *Cardiovasc Surg.* 1995;(January 1983). <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022522395703918>. Accessed November 7, 2013.
  92. Williams WG, Quaegebeur JM, Kirklin JW, Blackstone EH. OUTFLOW OBSTRUCTION AFTER THE ARTERIAL SWITCH OPERATION : 1997;(1).
  93. Sinzobahamvya N, Blaschczok HC, Asfour B, et al. Right ventricular outflow tract obstruction after arterial switch operation for the Taussig-Bing heart. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(5):873-878. doi:10.1016/j.ejcts.2007.02.004.
  94. Bonhoeffer P, Bonnet D, Piéchaud JF, et al. Coronary artery obstruction after the arterial switch operation for transposition of the great arteries in newborns. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(1):202-206. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996315>. Accessed November 7, 2013.
  95. Pasquali SK. Coronary Artery Pattern and Outcome of Arterial Switch Operation for Transposition of the Great Arteries: A Meta-Analysis. *Circulation.* 2002;106(20):2575-2580. doi:10.1161/01.CIR.0000036745.19310.BB.
  96. Pasquali SK, Marino BS, McBride MG, Wernovsky G, Paridon SM. performance late after the arterial switch operation. 2007;134(5):1207-1212. doi:10.1016/j.jtcvs.2007.06.022.
  97. Metton O, Calvaruso D, Gaudin R, et al. Intramural coronary arteries and outcome of neonatal arterial switch operation. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2010;37 (6 ):1246-1253. doi:10.1016/j.ejcts.2009.12.042.
  98. Menahem S, Ranjit MS, Stewart C, Brawn WJ, Mee RB, Wilkinson JL. Cardiac conduction abnormalities and rhythm changes after neonatal anatomical correction of transposition of the great arteries. *Br Heart J.* 1992;67(3):246-249. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1024800&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed November 7, 2013.
  99. Rhodes LA, Wernovsky G, Keane JF, et al. Arrhythmias and intracardiac conduction after the arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109(2):303-310. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7853883>. Accessed November 7, 2013.
  100. Bartlett JM, Wypij D, Bellinger DC, et al. Effect of prenatal diagnosis on outcomes in D-transposition of the great arteries. *Pediatrics.* 2004;113(4):e335-e340.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15060264>. Accessed January 10, 2014.
101. Skinner J, Hornung T, Rumball E. Transposition of the great arteries: from fetus to adult. *Heart*. 2008;94(9):1227-1235. doi:10.1136/hrt.2006.104737.
  102. Chew C, Stone S, Donath SM, Penny DJ. Impact of antenatal screening on the presentation of infants with congenital heart disease to a cardiology unit. *J Paediatr Child Health*. 2006;42(11):704-708. doi:10.1111/j.1440-1754.2006.00955.x.
  103. Stoll C, Garne E, Clementi M. Evaluation of prenatal diagnosis of associated congenital heart diseases by fetal ultrasonographic examination in Europe. *Prenat Diagn*. 2001;21(4):243-252. doi:10.1002/pd.34.
  104. Garne E, Stoll C, Clementi M. Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart diseases by ultrasound: experience from 20 European registries. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;17(5):386-391. doi:10.1046/j.1469-0705.2001.00385.x.
  105. Khoshnood B, De Vigan C, Vodovar V, et al. Trends in prenatal diagnosis, pregnancy termination, and perinatal mortality of newborns with congenital heart disease in France, 1983-2000: a population-based evaluation. *Pediatrics*. 2005;115(1):95-101. doi:10.1542/peds.2004-0516.
  106. Jouannic J-M, Gavard L, Fermont L, et al. Sensitivity and specificity of prenatal features of physiological shunts to predict neonatal clinical status in transposition of the great arteries. *Circulation*. 2004;110(13):1743-1746. doi:10.1161/01.CIR.0000144141.18560.CF.
  107. Kumar RK, Newburger JW, Gauvreau K, Kamenir SA, Hornberger LK. Comparison of outcome when hypoplastic left heart syndrome and transposition of the great arteries are diagnosed prenatally versus when diagnosis of these two conditions is made only postnatally. *Am J Cardiol*. 1999;83(12):1649-1653. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10392870>. Accessed January 10, 2014.
  108. Mavroudis C BC. Transposition of the great arteries. In: *Pediatric Cardiac Surgery*. 3rd ed. Philadelphia: PA: Mosby, Inc.
  109. Sarris GE, Chatzis AC, Giannopoulos NM, et al. The arterial switch operation in Europe for transposition of the great arteries: a multi-institutional study from the European Congenital Heart Surgeons Association. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132(3):633-639. doi:10.1016/j.jtcvs.2006.01.065.
  110. McQuillen PS, Hamrick SEG, Perez MJ, et al. Balloon atrial septostomy is associated with preoperative stroke in neonates with transposition of the great arteries. *Circulation*. 2006;113(2):280-285. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.566752.
  111. Petit CJ, Rome JJ, Wernovsky G, et al. Preoperative brain injury in transposition of the great arteries is associated with oxygenation and time to surgery, not balloon atrial septostomy. *Circulation*. 2009;119(5):709-716. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.760819.
  112. Neutze JM, Starling MB, Elliott RB, Barratt-Boyes BG. Palliation of cyanotic congenital heart disease in infancy with E-type prostaglandins. *Circulation*. 1977;55(2):238-241. doi:10.1161/01.CIR.55.2.238.
  113. Hiremath G, Natarajan G, Math D, Aggarwal S. Impact of balloon atrial septostomy in neonates with transposition of great arteries. *J Perinatol*. 2011;31(7):494-499. doi:10.1038/jp.2010.196.
  114. Butts RJ, Ellis AR, Bradley SM, Hulsey TC, Atz AM. of the Great Arteries with Intact Ventricular Septum. 2013;7(4):387-391. doi:10.1111/j.1747-0803.2012.00631.x.Effect.
  115. Huang F-K, Lin C-C, Huang T-C, et al. Reappraisal of the prostaglandin E1 dose for early newborns with patent ductus arteriosus-dependent pulmonary circulation. *Pediatr Neonatol*. 2013;54(2):102-106. doi:10.1016/j.pedneo.2012.10.007.
  116. Oxenius A, Hug MI, Dodge-Khatami A, Cavigelli-Brunner A, Bauersfeld U, Balmer C. Do predictors exist for a successful withdrawal of preoperative prostaglandin

- E(1) from neonates with d-transposition of the great arteries and intact ventricular septum? *Pediatr Cardiol.* 2010;31(8):1198-1202. doi:10.1007/s00246-010-9790-x.
117. Reddy SC, Saxena A. Prostaglandin E1: first stage palliation in neonates with congenital cardiac defects. *Indian J Pediatr.* 65(2):211-216. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10771966>. Accessed December 30, 2013.
  118. Smith A, Wilkinson JL, Anderson RH, Arnold R DD. Architecture of the ventricular mass and atrioventricular valves in complete transposition with intact septum compared with the normal: I The left ventricle, mitral valve, and atrioventricular septum. *Pediatr Cardiol.* 1986;6:253-257.
  119. Castaneda A. Arterial switch operation for simple and complex TGA--indication criterias and limitations relevant to surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;39 Suppl 2:151-154. doi:10.1055/s-2007-1020009.
  120. Sidi D, Planche C, Kachaner J, et al. Anatomic correction of simple transposition of the great arteries in 50 neonates. *Circulation.* 1987;75(2):429-435. doi:10.1161/01.CIR.75.2.429.
  121. Hui L, Chau a KT, Leung MP, Chiu CSW, Cheung YF. Assessment of left ventricular function long term after arterial switch operation for transposition of the great arteries by dobutamine stress echocardiography. *Heart.* 2005;91(1):68-72. doi:10.1136/hrt.2003.027524.
  122. Bisoi AK, Sharma P, Chauhan S, et al. Primary arterial switch operation in children presenting late with d-transposition of great arteries and intact ventricular septum. When is it too late for a primary arterial switch operation? *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2010;38 (6 ):707-713. doi:10.1016/j.ejcts.2010.03.037.
  123. Hayes DA, Jones S, Quaegebeur JM, et al. Primary arterial switch operation as a strategy for total correction of taussig-bing anomaly: a 21-year experience. *Circulation.* 2013;128(26 Suppl 1):S194-S198. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000061.
  124. Norwood WI, Dobell AR, Freed MD, Kirklin JW, Blackstone EH. Intermediate results of the arterial switch repair. A 20-institution study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96(6):854-863. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3057289>. Accessed January 15, 2014.
  125. Planche C, Serraf A, Comas J V, Lacour-Gayet F, Bruniaux J, Touchot A. Anatomic repair of transposition of great arteries with ventricular septal defect and aortic arch obstruction. One-stage versus two-stage procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1973;115:882-886. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9451087](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9451087).
  126. Mavroudis C, Backer CL, Muster a J, Rocchini a P, Rees a H, Gevitz M. Taussig-Bing anomaly: arterial switch versus Kawashima intraventricular repair. *Ann Thorac Surg.* 1996;61(5):1330-1338. doi:10.1016/0003-4975(96)00079-3.
  127. Griselli M, McGuirk SP, Ko C-S, Clarke AJB, Barron DJ, Brawn WJ. Arterial switch operation in patients with Taussig-Bing anomaly--influence of staged repair and coronary anatomy on outcome. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(2):229-235. doi:10.1016/j.ejcts.2006.11.034.
  128. Masuda M, Kado H, Shiokawa Y, et al. Clinical results of arterial switch operation for double-outlet right ventricle with subpulmonary VSD. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 1999;15 (3 ):283-288. doi:10.1016/S1010-7940(99)00002-0.
  129. Aoki M, Forbess JM, Jonas RA, Mayer JE, Castaneda AR. Result of biventricular repair for double-outlet right ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107(2):338-349; discussion 349-350. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8302052>. Accessed January 25, 2014.
  130. Tchervenkov CI, Marelli D, Béland MJ, Gibbons JE, Paquet M, Dobell AR. Institutional experience with a protocol of early primary repair of double-outlet right ventricle. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(6 Suppl):S610-S613.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8604947>. Accessed January 25, 2014.
131. Pigott JD, Chin AJ, Weinberg PM, Wagner HR, Norwood WI. Transposition of the great arteries with aortic arch obstruction. Anatomical review and report of surgical management. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;94(1):82-86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3600012>. Accessed January 25, 2014.
  132. Milanesi O, Bini RM, Pellegrino PA. Complete transposition. 1982:566-571.
  133. Planché C, Serraf A, Comas J V, Lacour-Gayet F, Bruniaux J, Touchot A. Anatomic repair of transposition of great arteries with ventricular septal defect and aortic arch obstruction. One-stage versus two-stage procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;105(5):925-933. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8487571>. Accessed January 25, 2014.
  134. Tchervenkov CI, Tahta SA, Cecere R, Be MJ. Single-Stage Arterial Switch With Aortic Arch Aortic Arch Obstruction. 1997;4975(97).
  135. Rodefeld MD, Ruzmetov M, Vijay P, Fiore AC, Turrentine MW, Brown JW. Surgical results of arterial switch operation for Taussig-Bing anomaly: is position of the great arteries a risk factor? *Ann Thorac Surg.* 2007;83(4):1451-1457. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.10.072.
  136. Mayer JE, Sanders SP, Jonas RA, Castañeda AR, Wernovsky G. Coronary artery pattern and outcome of arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Circulation.* 1990;82(5 Suppl):IV139-IV145. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2225398>. Accessed November 7, 2013.
  137. Angeli E, Formigari R, Pace Napoleone C, et al. Long-term coronary artery outcome after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38(6):714-720. doi:10.1016/j.ejcts.2010.03.055.
  138. Gottlieb D, Schwartz ML, Bischoff K, Gauvreau K, Mayer JE. Predictors of outcome of arterial switch operation for complex D-transposition. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(5):1698-1702; discussion 1702-1703. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.01.075.
  139. Qamar Z a, Goldberg CS, Devaney EJ, Bove EL, Ohye RG. Current risk factors and outcomes for the arterial switch operation. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(3):871-878; discussion 878-879. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.04.102.
  140. Dibardino DJ, Allison AE, Vaughn WK, McKenzie ED, Fraser CD. Current Expectations for Newborns Undergoing the Arterial Switch Operation. *Ann Surg.* 2004;239(5):588-598. doi:10.1097/01.sla.0000124293.52814.a7.
  141. Stoica S, Carpenter E, Campbell D, et al. Morbidity of the arterial switch operation. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(6):1977-1983. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.11.061.
  142. Hayashi G, Kurosaki K, Echigo S, et al. Prevalence of arrhythmias and their risk factors mid- and long-term after the arterial switch operation. *Pediatr Cardiol.* 27(6):689-694. doi:10.1007/s00246-005-1226-7.
  143. Batra AS, Chun DS, Johnson TR, et al. A prospective analysis of the incidence and risk factors associated with junctional ectopic tachycardia following surgery for congenital heart disease. *Pediatr Cardiol.* 27(1):51-55. doi:10.1007/s00246-005-0992-6.
  144. Delaney JW, Moltedo JM, Dziura JD, Kopf GS, Snyder CS. Early postoperative arrhythmias after pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(6):1296-1300. doi:10.1016/j.jtcvs.2006.02.010.
  145. Hövels-Gürich HH, Kunz D, Seghaye M-C, Miskova M, Messmer BJ, von Bernuth G. Results of exercise testing at a mean age of 10 years after neonatal arterial switch operation. *Acta Paediatr.* 2003;92(2):190-196. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12710645>. Accessed April 14, 2015.
  146. de Koning WB, van Osch-Gevers M, Ten Harkel ADJ, et al. Follow-up outcomes 10 years after arterial switch operation for transposition of the great arteries: comparison of cardiological health status and health-related quality of life to those of the a normal reference population. *Eur J Pediatr.* 2008;167(9):995-1004. doi:10.1007/s00431-007-0626-5.

147. van Beek E, Binkhorst M, de Hoog M, et al. Exercise performance and activity level in children with transposition of the great arteries treated by the arterial switch operation. *Am J Cardiol.* 2010;105(3):398-403. doi:10.1016/j.amjcard.2009.09.048.
148. Giardini A, Khambadkone S, Rizzo N, et al. Determinants of exercise capacity after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Am J Cardiol.* 2009;104(7):1007-1012. doi:10.1016/j.amjcard.2009.05.046.
149. Hirata Y, Chen JM, Quaegebeur JM, Mosca RS. Should we address the neopulmonic valve? Significance of right-sided obstruction after surgery for transposition of the great arteries and coarctation. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(4):1293-1298; discussion 1298. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.03.059.
150. Angeli E, Raisky O, Bonnet D, Sidi D, Vouhé PR. Late reoperations after neonatal arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34(1):32-36. doi:10.1016/j.ejcts.2008.04.007.
151. Parr G V, Waldhausen JA, Bharati S, Lev M, Fripp R, Whitman V. Coarctation in Taussig-Bing malformation of the heart. Surgical significance. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86(2):280-287. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6876864>. Accessed March 7, 2014.
152. kouchoukos nt, blackstone eh, doty db, hanley fl karp rb. kirklin/ barratt-boyces. , philadelphia, ; 2003.p.. cardiac surgery, edition, , pa: churchill I 1438-1507.o Title. In: Livingstone pa: churchill, ed. *Cardiac Surgery, 3rd Edition.* 3rd ed. philadelphia; 2003:1438-1507.
153. Losay J, Touchot A, Capderou A, et al. Aortic valve regurgitation after arterial switch operation for transposition of the great arteries: incidence, risk factors, and outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(10):2057-2062. doi:10.1016/j.jacc.2005.12.061.
154. Lange R, Cleuziou J, Hörer J, et al. Risk factors for aortic insufficiency and aortic valve replacement after the arterial switch operation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34(4):711-717. doi:10.1016/j.ejcts.2008.06.019.
155. del Nido PJ, Schwartz ML. Aortic regurgitation after arterial switch operation. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(10):2063-2064. doi:10.1016/j.jacc.2006.02.026.
156. Kramer H-H, Scheewe J, Fischer G, et al. Long term follow-up of left ventricular performance and size of the great arteries before and after one- and two-stage arterial switch operation of simple transposition. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;24(6):898-905. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14643806>. Accessed January 4, 2014.
157. Lalezari S, Hazekamp MG, Bartelings MM, Schoof PH, Gittenberger-de Groot AC. Pulmonary artery remodeling in transposition of the great arteries: relevance for neo-aortic root dilatation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(4):1053-1060. doi:10.1016/S0022-5223(03)00971-1.
158. Lalezari S, Mahtab E a F, Bartelings MM, Wisse LJ, Hazekamp MG, Gittenberger-de Groot AC. The outflow tract in transposition of the great arteries: an anatomic and morphologic study. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(4):1300-1305. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.06.058.
159. Picchio FM. Prevalence and predictors of neo-aortic regurgitation after arterial switch operation for transposition of the great arteries. 126(6):1753-1759. doi:10.1016/S0022-5223(03)01325-4.
160. Hirata Y, Chen JM, Quaegebeur JM, Mosca RS. Should we address the neopulmonic valve? Significance of right-sided obstruction after surgery for transposition of the great arteries and coarctation. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(4):1293-1298; discussion 1298. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.03.059.
161. Wetter J, Sinzobahamvya N, Blaschczok HC, et al. Results of arterial switch operation for primary total correction of the Taussig-Bing anomaly. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(1):41-46; discussion 47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14726031>. Accessed September 23, 2013.

162. Bové T, De Meulder F, Vandenplas G, et al. Midterm assessment of the reconstructed arteries after the arterial switch operation. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(3):823-830. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.10.043.
163. Majnemer A, Limperopoulos C, Shevell M, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C. Long-term neuromotor outcome at school entry of infants with congenital heart defects requiring open-heart surgery. *J Pediatr.* 2006;148(1):72-77. doi:10.1016/j.jpeds.2005.08.036.
164. Bellinger DC, Newburger JW, Wypij D, Kuban KCK, duPlessis AJ, Rappaport LA. Behaviour at eight years in children with surgically corrected transposition: The Boston Circulatory Arrest Trial. *Cardiol Young.* 2009;19(1):86-97. doi:10.1017/S1047951108003454.
165. Simons JS, Glidden R, Sheslow D, Pizarro C. Intermediate neurodevelopmental outcome after repair of ventricular septal defect. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(5):1586-1591. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.06.082.
166. Miller SP, McQuillen PS, Hamrick S, et al. Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease. *N Engl J Med.* 2007;357:1928-1938. doi:10.1056/NEJMoa067393.
167. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C. Neurologic status of newborns with congenital heart defects before open heart surgery. *Pediatrics.* 1999;103(2):402-408. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9925832>. Accessed January 25, 2015.
168. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C. Neurodevelopmental status of newborns and infants with congenital heart defects before and after open heart surgery. *J Pediatr.* 2000;137(5):638-645. doi:10.1067/mpd.2000.109152.
169. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, et al. Predictors of developmental disabilities after open heart surgery in young children with congenital heart defects. *J Pediatr.* 2002;141(1):51-58. doi:10.1067/mpd.2002.125227.
170. Chock VY, Reddy VM, Bernstein D, Madan a. Neurologic events in neonates treated surgically for congenital heart disease. *J Perinatol.* 2006;26(September 2005):237-242. doi:10.1038/sj.jp.7211459.
171. van Houten JP, Rothman A, Bejar R. High incidence of cranial ultrasound abnormalities in full-term infants with congenital heart disease. *Am J Perinatol.* 1996;13(1):47-53. doi:10.1055/s-2007-994202.
172. Te Pas AB, van Wezel-Meijler G, Bökenkamp-Gramann R, Walther FJ. Preoperative cranial ultrasound findings in infants with major congenital heart disease. *Acta Paediatr.* 2005;94(11):1597-1603. doi:10.1080/08035250510041150.
173. McQuillen PS, Barkovich a. J, Hamrick SEG, et al. Temporal and anatomic risk profile of brain injury with neonatal repair of congenital heart defects. *Stroke.* 2007;38:736-741. doi:10.1161/01.STR.0000247941.41234.90.
174. Mahle WT, Tavani F, Zimmerman R a, et al. An MRI study of neurological injury before and after congenital heart surgery. *Circulation.* 2002;106:I109-I114. doi:10.1161/01.cir.0000032908.33237.b1.
175. Licht DJ, Wang J, Silvestre DW, et al. Preoperative cerebral blood flow is diminished in neonates with severe congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128(6):841-849. doi:10.1016/j.jtcvs.2004.07.022.
176. Block a. J, McQuillen PS, Chau V, et al. Clinically silent preoperative brain injuries do not worsen with surgery in neonates with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(3):550-557. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.03.035.
177. Heymann MA, Rudolph AM. Effects of congenital heart disease on fetal and neonatal circulations. *Prog Cardiovasc Dis.* 15(2):115-143. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5056740>. Accessed January 25, 2015.
178. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics.* 1988;82(1):83-90.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3380603>. Accessed January 25, 2015.
179. Rosenthal GL. Patterns of prenatal growth among infants with cardiovascular malformations: possible fetal hemodynamic effects. *Am J Epidemiol.* 1996;143(5):505-513. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8610666>. Accessed January 25, 2015.
  180. Newburger JW1, Jonas RA, Wernovsky G, Wypij D, Hickey PR, Kuban KC, Farrell DM, Holmes GL, Helmers SL, Constantinou J et al. A comparison of the perioperative neurologic effects of hypothermic circulatory arrest versus low-flow cardiopulmonary bypass in infant heart surgery. *N Engl J Med* 1993 Oct 7;329(15):1057-64. 1993.
  181. Clancy RR, McGaurn SA, Wernovsky G, et al. Risk of seizures in survivors of newborn heart surgery using deep hypothermic circulatory arrest. *Pediatrics.* 2003;111(3):592-601. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12612242>. Accessed January 25, 2015.
  182. Gaynor JW, Nicolson SC, Jarvik GP, et al. Increasing duration of deep hypothermic circulatory arrest is associated with an increased incidence of postoperative electroencephalographic seizures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(November):1278-1286. doi:10.1016/j.jtcvs.2005.02.065.
  183. Gaynor JW, Jarvik GP, Bernbaum J, et al. The relationship of postoperative electrographic seizures to neurodevelopmental outcome at 1 year of age after neonatal and infant cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(1):181-189. doi:10.1016/j.jtcvs.2005.08.062.
  184. Wypij D, Newburger JW, Rappaport L a., et al. The effect of duration of deep hypothermic circulatory arrest in infant heart surgery on late neurodevelopment: The Boston Circulatory Arrest Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(5):1397-1403. doi:10.1016/S0022-5223(03)00940-1.
  185. Hövels-Gürich HH, Seghaye MC, Schnitker R, et al. Long-term neurodevelopmental outcomes in school-aged children after neonatal arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124(September):448-458. doi:10.1067/mtc.2002.122307.
  186. Hövels-Gürich HH, Seghaye MC, Sigler M, et al. Neurodevelopmental outcome related to cerebral risk factors in children after neonatal arterial switch operation. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(3):881-888. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11269469>. Accessed September 17, 2013.
  187. Hövels-Gürich HH, Seghaye MC, Däbritz S, Messmer BJ, von Bernuth G. Cognitive and motor development in preschool and school-aged children after neonatal arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;114(4):578-585. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9338643>. Accessed January 25, 2015.

### 7.6 Ehrenwörtliche Erklärung

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

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## 7.7 Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Schranz, Leiter des Kinderherzzentrums Gießen, für die freundliche Überlassung des Themas und die Unterstützung.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Akintürk, Leiter der Kinderherzchirurgie, sowie Herrn Prof. Dr. Müller für die gute Betreuung und Beratung. Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Valeske, der mir als leitender Oberarzt der Kinderherzchirurgie sehr geholfen hat und mir immer tatkräftig zur Seite stand -mich stets ermutigt und unterstützt hat, insbesondere in schwierigen Zeiten. Herrn PD Dr. Bauer möchte ich nochmals ganz herzlich für seine Unterstützung und Hilfsbereitschaft danken.

Mein Dank gilt auch der Kardiotechnikerin Susanne Nisztuk, sowie den beiden Kardiotechnikern Wilfried Fischer und Johannes Gehron für die freundliche Unterstützung und Hilfe bei der Datenaquisition der intraoperativen Daten.

Auch bedanken möchte ich mich bei Frau Britta Haurert, die mir sehr geholfen hat, insbesondere bei der Datenerhebung des Follow- up, sowie bei Frau Fullhorn aus dem Krankenblattarchiv, sowie ganz herzlich bei Frau Klotz für Ihre Unterstützung und Ermutigung.

Besonders danken möchte ich meiner Familie für ihren Rückhalt und die besondere Unterstützung von meinem Bruder Christian, von Suse, Anne und Michael.