

**Retrospektive Evaluierung der Effektivität und des Wiedererkrankungsrisikos
bei Kindern nach Aortenbogenrekonstruktion mit Hilfe eines neuen
Aortenbogenkonduits/Xenobogenperikards**

*Eine retrospektive Studie am Universitätsklinikum Gießen im Zeitraum
zwischen 2004 und 2014 an 92 Patienten*

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

vorgelegt von **Mügge, Wiebke Anna Auguste**
aus Hildesheim

Gießen 2020

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie / Kinderherzzentrum

Gutachter: Prof. Dr. Hakan Akintürk

Gutachter: PD Dr. Johannes Kalder

Tag der Disputation:

16.12.2021

Ich widme diese Arbeit meiner Familie

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung - Wissenschaftlicher Hintergrund	1
2. Angeborene stenosierende Erkrankungen der Aorta	1
2.1. Die physiologische Aorta.....	1
2.2. Klassifikation von stenosierenden Erkrankungen der Aorta.....	2
2.3. Epidemiologie	8
2.4. Embryologie und Pathogenese	8
2.5. Assoziierte kardiale Erkrankungen.....	11
2.5.1. Hypoplastisches Linksherzsyndrom	13
2.6. Pathophysiologie.....	15
2.7. Klinisches Krankheitsbild	16
2.7.1. Prognose der unbehandelten Aortenbogenpathologie.....	18
2.8. Diagnostik	18
2.9. Therapie.....	20
2.9.1. Indikationen zur chirurgischen Therapie	21
2.9.2. Operative Besonderheiten im Zuge der Aortenbogenrekonstruktion.....	22
2.9.3. Historischer Rückblick: chirurgische Therapie	23
2.9.4. Heutige chirurgische Techniken der Aortenbogenrekonstruktion	25
2.9.5. Materialien der chirurgischen Aortenbogenrekonstruktion	29
2.9.6. Intraoperative Herausforderungen der Kreislaufregulation	30
2.9.7. Komplikationen der operativen Therapie	34
3. Fragestellung – Intention der Arbeit	38
4. Patienten, Material und Methodik.....	39
4.1. Patientenkollektiv	39
4.2. Präinterventionelle Diagnostik.....	40
4.3. Aortenbogenrekonstruktion mit "Xenobogenperikard"	40
4.3.1. Das Material "Xenobogenperikard".....	40
4.3.2. Operatives Vorgehen bei der Xenobogenimplantation.....	41
4.4. Postoperatives Follow-up	43
4.5. Methodik der Datenerhebung und -verarbeitung	43
4.6. Statistische Auswertung.....	44
5. Ergebnisse - deskriptive und explorative Auswertung.....	46
5.1. Demographische und präoperative Daten	46
5.1.1. Geschlechterverteilung, Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit	46
5.1.2. Diagnostik der Aortenbogenstenose.....	46

5.1.3. Daten zur Aortenbogenpathologie	47
5.1.4. Haupt- und Nebendiagnosen.....	47
5.1.5. Präoperative Komplikationen.....	50
5.1.6. Präoperative Behandlung des Aortenbogens	51
5.1.7. Präinterventionelle Bridging-Therapie vor der Bogenrekonstruktion	52
5.2. Intraoperative Daten	54
5.2.1. Intraoperative Patientendaten	54
5.2.2. OP-Methode.....	56
5.2.3. Xenobogenperikard-Angaben.....	58
5.2.4. OP-Zeiten und intraoperative Kreislaufregulation	58
5.2.5. Intraoperative Komplikationen	59
5.3. Postoperative Daten	60
5.3.1. Direkt postoperativer Verlauf.....	60
5.3.2. Frühe direkt postoperative Komplikationen.....	60
5.3.3. Follow-up-Zeit	61
5.3.4. Postinterventionelle Diagnostik	62
5.3.5. Restenosierung des operierten Aortenbogens.....	62
5.3.6. Reinterventionen am restenosierten Aortenbogen.....	63
5.3.7. Mortalität	66
5.3.8. Weiterer postoperativer Verlauf und Komplikationen	67
5.4. Einflussfaktoren für eine Restenosierung	68
5.4.1. Demographische und präoperative Daten	68
5.4.2. Intraoperative Daten.....	75
5.4.3. Postoperative Daten.....	85
6. Diskussion	87
6.1. Effektivität und Wiedererkrankungsrisiko bei der Aortenbogenrekonstruktion ..	87
6.1.1. Bewertung der Einflussfaktoren für eine Restenosierung	98
6.1.2. Ausblick – das "ideale" Material.....	106
6.2. Limitationen der Studie	108
7. Zusammenfassung.....	110
7.1. Englisch	110
7.2. Deutsch	111
8. Abkürzungsverzeichnis	113
9. Abbildungsverzeichnis	116
10. Tabellenverzeichnis	117
11. Literaturverzeichnis	118

12. Anhang.....	133
13. Publikationsverzeichnis.....	152
14. Ehrenwörtliche Erklärung	153
15. Danksagung.....	154
16. Tabellarischer Lebenslauf	155

1. Einleitung - Wissenschaftlicher Hintergrund

In Deutschland kommen jährlich ca. 787.500 lebende Neugeborene auf die Welt (Stand: 2018) [1]. Dabei treten kongenitale (angeborene) Fehlbildungen auf [2]. Die größte Gruppe der Fehlbildungen sind kongenitale Herzfehler (33,3 %) [3]. Über 6.500 Neugeborene in Deutschland kommen jährlich mit Herzfehlern auf die Welt [4]. Noch vor ca. 65 Jahren starben 30-40 % dieser Kinder im ersten Lebensmonat und ca. 60 % im ersten Lebensjahr [5]. Durch die Fortschritte in der Medizin und speziell der Kinderherzchirurgie werden heute mehr als 90 % dieser Kinder erwachsen [4]. Große Herausforderungen sind weiterhin die Aortenbogenhypoplasie und der unterbrochene Aortenbogen. Bei diesen Krankheitsbildern ist die Hauptschlagader pathologisch langstreckig verengt bzw. unterbrochen. Dies verhindert eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Körpers. Häufig ist diese Erkrankung mit weiteren komplexen Herzfehlern assoziiert und die Kinder versterben an kardialen Schock mit Multiorganversagen. War die angeborene Aortenbogenhypoplasie unter anderem aufgrund der schwierigen intraoperativen Kreislaufregulation vor der Einführung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) 1953 [6] noch so gut wie inoperabel, kann man die Kinder heute mit den verschiedensten Operationsmethoden behandeln. Da es nach den Eingriffen im Verlauf aber immer wieder zur Restenosierung (erneuten Verengung) der ehemaligen Gefäßengstelle kommt, werden das Operationsmaterial bzw. die Operationstechnik in der Fachliteratur immer noch kontrovers diskutiert.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die retrospektive Untersuchung der Effektivität und des Wiedererkrankungsrisikos bei Kindern nach Aortenbogenrekonstruktion mit Hilfe eines neuen Aortenbogenkonduits/Xenobogenperikards. Schwerpunkte werden auf die Evaluierung der Restenose- und Re-Interventionsraten und möglicher Risikofaktoren gelegt. Die Studie bezieht sich auf 92 Patienten, die am Kinderherzzentrum des Universitätsklinikums Gießen zwischen 2004 und 2014 therapiert wurden.

2. Angeborene stenosierende Erkrankungen der Aorta

2.1. Die physiologische Aorta

Das größte arterielle Gefäß im Menschen ist die Körperschlagader – die Aorta (siehe Abb. 1). Sie entspringt beim gesunden Menschen als Aorta ascendens (AAO) aus dem linken Herzventrikel und transportiert sauerstoffreiches Blut in den Organismus.

Die Aortenklappe trennt den linken Herzventrikel von der AAO. Aufsteigend vom klappennahen Bereich unterteilt sich die AAO in die Aortenwurzel (Aortenbulbus mit Sinus valsalvae) und in den tubulären Teil. Aus dem Aortenbulbus treten die beiden herzversorgenden Koronararterien aus. Die fast senkrecht nach cranial verlaufende AAO geht in den Aortenbogen über, welcher dann bogenförmig nach links verläuft [7; 8; 9]. Der Aortenbogen wird in drei

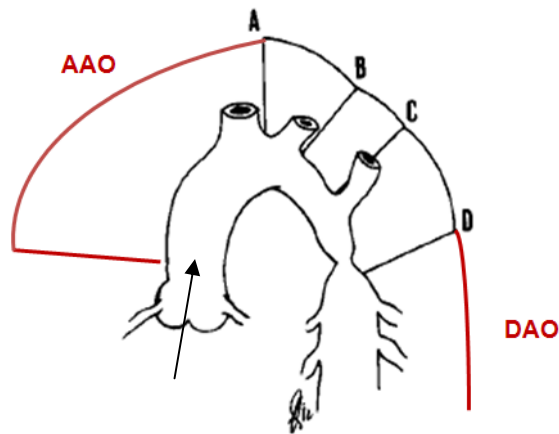


Abb. 1: anatomische Darstellung thorakale Aorta [11]/Grafik ergänzt. AAO= Aorta ascendens, A-C= transverser Aortenbogen, A-B= proximaler transverser Aortenbogen, B-C = distaler transverser Aortenbogen, C-D= Isthmus, DAO= Aorta descendens

Abschnitte eingeteilt und ihm entspringen die supraaortalen Gefäße – zunächst der Truncus brachiocephalicus (TBC), dann die linke Arteria carotis communis und danach die linke Arteria subclavia. Der Abschnitt zwischen dem TBC und der linken Arteria carotis communis nennt sich proximaler Aortenbogen (siehe Abb. 1, A bis B). Darauf folgt der distale Aortenbogen zwischen der linken Arteria carotis communis und der linken Subclaviaarterie (siehe Abb. 1, B bis C) [10]. Den proximalen und distalen Aortenbogen fasst man als transversen Aortenbogen zusammen [11]. Das Residuum des pränatalen Ductus arteriosus Botalli (DAB), das Ligamentum arteriosum, befindet sich am Übergang des transversen Aortenbogens in die Aorta descendens (DAO). Der Bereich nennt sich Aortenisthmus. Dies ist der dritte Abschnitt des Aortenbogens (siehe Abb. 1, C bis D). Der Isthmus stellt den schmalsten Teil der Aorta dar und ist beim Fetus und Neugeborenen physiologisch um ca. 25 % schmaler als der Durchmesser der AAO und DAO [12; 13]. Die DAO bildet den absteigenden Teil der Aorta und verläuft links der Wirbelsäule bis zum Zwerchfell. Nach dem Durchtritt durch das Zwerchfell wird sie als Aorta abdominalis bezeichnet [9].

2.2. Klassifikation von stenosierenden Erkrankungen der Aorta

Bei den angeborenen Erkrankungen der Aorta handelt es sich um Verengungen der Aorta oder um anatomische Anomalien [14]. Diese Arbeit konzentriert sich auf angeborene stenosierende Aortenbogenpathologien wie die "Koarktation" der Aorta, die Hypoplasie der Aorta und den unterbrochenen Aortenbogen, bei denen das Durchflussvolumen der Aorta verkleinert, verengt bzw. unterbrochen ist. Zwischen diesen drei Pathologien gibt es große Unterschiede bzgl. der hämodynamischen

Beeinträchtigung des Blutflusses und damit der Sauerstoffversorgung, die für die Therapieentscheidung und -bewertung bedeutend sind.

Bislang ist die Einteilung der stenosierenden Aortenbogenpathologien in der Fachliteratur nicht eindeutig [15; 16; 10]. Matsui et al. unterteilten 2007 die Erkrankungen der Aorta in folgende zwei Typen: unterbrochener Aortenbogen und Koarktation. Wobei die Koarktation entweder a.) lokal begrenzt, diskret oder als b.) diffus, tubuläre Hypoplasie auftritt. Autoren wie Matsui et al. grenzen also die lokal begrenzte sanduhrförmige kurzstreckige Einengung der Aorta von der tubulären diffusen langstreckigen Aortenbogenhypoplasie, die vor allem bei Neugeborenen auftritt, ab. Matsui et al. schreiben aber auch, dass die Koarktationstypen koexistieren können [17]. Laut Conte et al. tritt diese Koexistenz bei ca. 81 % der Kinder mit einer Koarktation am Isthmus auf. Sie weisen zu der Koarktation auch eine assoziierte tubuläre Hypoplasie des Aortenbogens mit unterschiedlicher Ausprägungen auf [18]. Durch die häufige Koexistenz betrachten andere Wissenschaftler wie Dave et al. die Pathologien als ein Erkrankungsbild mit diversen Schweregraden [19]. Die Hypoplasie des Aortenbogens ist demnach eine schwere Form der Koarktation [12; 17; 20; 19; 21; 15; 10]. Der unterbrochene Aortenbogen kann als besonders schwere Hypoplasie und als Extremform der Koarktation betrachtet werden [22].

Zur besseren Systematisierung und um den Unterschieden bei der hämodynamischen Beeinträchtigung des Blutflusses auch sprachlich gerecht zu werden, erscheint es in dieser Studie sinnvoll, zwischen 1. der diskreten zirkumskripten Koarktation der Aorta, 2. der hypoplastischen Aortenbogenstenose und 3. dem unterbrochenen Aortenbogen zu unterscheiden. Aufgrund des Gießener Patientenlientels wird ein besonderer Schwerpunkt auf den hypoplastischen Typ der Aortenbogenstenose gelegt, den man Dave et al. folgend auch als assoziierte Form bzw. Extremvariante der zirkumskripten Koarktation der Aorta bezeichnen kann [19]. Zudem wird auf ein mit der Hypoplasie der Aorta häufig assoziiertes Krankheitsbild fokussiert, das Hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS).

Zirkumskripte Aortenisthmusstenose

Die diskrete zirkumskripte Koarktation der Aorta (CoA) stellt eine hämodynamisch wirksame, umschriebene, kurzstreckige und sanduhrförmige Verengung der Aorta im unmittelbarem Bereich der Einmündung des DAB bzw. im Bereich des Isthmus dar [12; 23]. Ein vor allem in Deutschland häufig in der Medizin verwendetes Synonym für Koarktation der Aorta am Isthmus ist die Aortenisthmusstenose (ISTA) [24]. Die umschriebene kurzstreckige Stenose stellt sich meist mit einer Länge von maximal 1 cm [25] und einem Durchmesser von minimal 1-2 mm dar [26].

Eine gewisse Verengung am Isthmus gilt beim Fetus und in den ersten vier Lebenswochen beim Neugeborenen als physiologisch und reversibel, da im fetalen Kreislauf nur ein äußerst geringer Anteil des Herzzeitvolumen (HZV) über den Aortenisthmus fließt und die Blutversorgung der unteren Körperhälfte vor allem über den DAB abläuft (siehe 2.4.). Durch den postnatal veränderten Kreislauf und den damit erhöhten Fluss über den Aortenbogen wächst die aufsteigende Aorta im ersten Lebensjahr überproportional stärker als die absteigende Hauptschlagader [12]. Wenn die Verengung am Isthmus ein bestimmtes Maß überschreitet, spricht man von zirkumskripter ISTA. Dies trifft zu, sobald der Durchmesser des Aortenisthmus um mehr als 25-30 % kleiner ist als der Durchmesser der AAO [20].

Laut Dodge-Khatami et al. ist bei Patienten mit einer ISTA der Abschnitt mit den Abgängen der supraaortalen Äste signifikant länger als bei gesunden Patienten ohne Stenose [27]. Eine Länge von über 5 mm zwischen den Abgängen gilt bei Kindern als pathologisch [16]. Dieses verlängerte Teilstück kann z.B. zur Klassifikation der Aortenbogenpathologien oder bei der sonographischen Diagnostik als indirektes Zeichen für eine Koarktation dienen, wenn wegen eines großen persistierenden Ductus arteriosus Botalli (PDA) der Aortenbogen nur schlecht einsehbar ist [19; 27].

Nach Le Roux und Williams modifizierte Hudson 1965 die Einteilung von Bonnet aus dem Jahr 1903 nach dem Manifestationsalter der Symptome in (infantile) präduktale und (adulte) postduktale Form und setzte den Schwerpunkt auf die Lage der Enge proximal (präduktal) oder distal (postduktal) des DAB (siehe Abb. 2) [28].

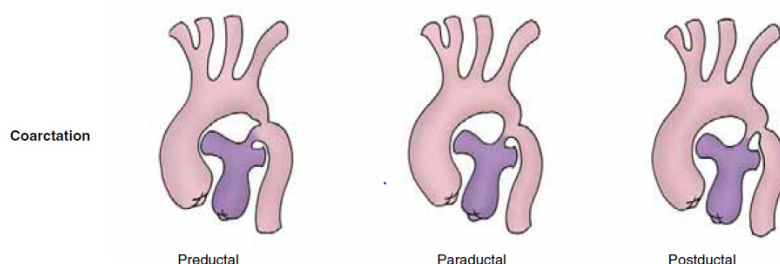


Abb. 2: graphische Darstellung: unterschiedliche Formen der zirkumskripten ISTA [17]

Gemäß Rudolph et al. sollte man bei der isolierten, lokalisierten Koarktation der Aorta wegen der direkten Verbindung des Ductusgewebes mit der Verengung der Aorta von einer "juxtaduktalen" (paraligamentären oder paraduktalen) Lage sprechen [13]. Da die juxtaduktale Koarktation der Aorta meist durch gut ausgebildete Kollateralkreisläufe für den Patienten lange symptomarm verläuft und eher im Erwachsenenalter symptomatisch wird, benutzt man in diesem Zusammenhang zum besseren klinischen Verständnis immer noch den Begriff der "adulten" ISTA. Eine juxta- oder postduktale Koarktation findet man nur selten im Neugeborenen- und Säuglingsalter.

Eine "präduktale" Stenose liegt dagegen meist bei der hypoplastischen Variante der ISTA vor und manifestiert sich klinisch bereits bei Neugeborenen und Säuglingen [29; 12]. Je nachdem wie bei der ISTA beim Neugeborenen die Perfusion der unteren Körperhälfte abläuft, unterscheidet man weiter in eine ductus-arteriosus-abhängige und eine ductus-arteriosus-unabhängige Form der Koarktation [12].

Laut Grosse-Brockhoff et al. unterteilte Bahnson 1952 die Aorten(isthmus)stenose in zwei Formen – kompliziert und nichtkompliziert. Eine komplizierte aortale Stenose lege demnach bei einer infantilen, langstreckigen und häufig mit assoziierten kardiovaskulären Erkrankungen auftretenden Stenose vor. Um eine nichtkomplizierte Form handele es sich dagegen bei einer isolierten bzw. zum Teil mit bikuspiden Aortenklappe (biAV) auftretender Stenose [30]. Heute nutzt man diesbezüglich eher die Unterteilung in isolierte und komplexe Form und setzt damit die Erkrankung in Bezug zu weiteren assoziierten kardialen Fehlbildungen (siehe 2.5.) [12; 20].

Hypoplastische Aortenbogenstenose

Die hypoplastische Aortenbogenstenose oder der hypoplastische Isthmus kann als eigenes Krankheitsbild oder als hypoplastische Form und damit "kritische" Extremvariante der zirkumskripten ISTA betrachtet werden. Das Wort "Hypoplasie" bedeutet eine numerische Atrophie, eine genetisch bedingte "unvollkommene Anlage" bzw. eine "Unterentwicklung von Geweben und Organen" [31; 32]. Diese Pathologie stellt sich als langstreckige, tubuläre, diffuse, hochgradige und lebensgefährliche Stenose dar. Der Aortenbogen ist dabei unterentwickelt. Das Lumen der Aorta verringert sich bei schweren Fällen bis auf einen fibrösen Faden nahezu ohne Lumen und kann so zu einem funktionell unterbrochenen Aortenbogen führen. Die ausreichende Blutversorgung des Organismus über die Aorta ist dann nicht mehr möglich [17]. Die Hypoplasie liegt meist präduktal, kann aber in der Länge stark variieren und vom Abgang der supraaortalen Gefäße bis zur Mündung des Ductus reichen und damit Teile oder den kompletten Aortenbogen mit einschließen (siehe Abb. 3) [17; 18].

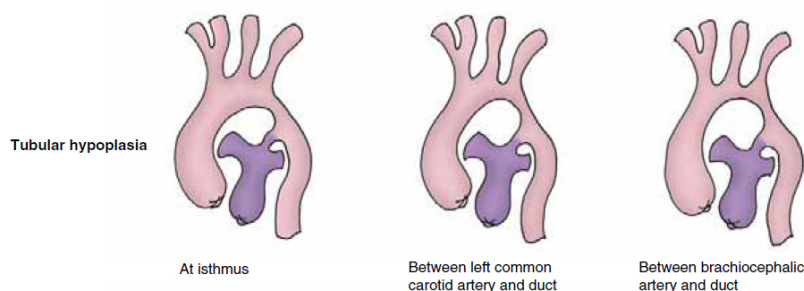


Abb. 3: graphische Darstellung: unterschiedliche Formen der hypoplastischen Aortenbogenstenose [17]

Häufig ist der hypoplastische Aortenbogen zusätzlich assoziiert mit einer am distalem Ende des Aortenbogens trichterförmig zulaufenden lokalisierten Koarktation [11]. Daher unterscheidet man einen hypoplastischen Aortenbogen von einem hypoplastischen Aortenbogen mit lokalisierter Koarktation [33]. In jedem Fall weist der hypoplastische Aortenbogen durch Veränderungen des Wandgewebes eine verminderte Ausdehnungsfähigkeit und damit reduzierte Windkesselfunktion der Aorta auf [34].

Die hypoplastische Form der ISTA wird nach dem Manifestationsalter bzw. der Behandlungsbedürftigkeit als infantil und nach der PDA-Wichtigkeit als ductus-arteriosus-abhängig bezeichnet. Bei Kindern mit ISTA liegt bei 32-81 % ein hypoplastischer Aortenbogen vor [21]. Zudem tritt die hypoplastische Aortenbogenstenose bzw. hypoplastische ISTA meist als komplexe ISTA mit komplexen intrakardialen Fehlbildungen auf [29]. Betrachtet man die pathophysiologischen Konsequenzen, spricht man bei Vorliegen einer hämodynamisch stark symptomatischen aortalen Verengung, die bereits bei Neugeborenen eine unmittelbare akute Lebensgefährdung und OP-Indikation darstellt, von einer kritischen ISTA. Meist liegt diesen Fällen ein hypoplastischer Aortenbogen zugrunde. Im Gegensatz dazu können zirkumskripte ISTAs eher elektiv behandelt werden [35].

Die Unterscheidung zwischen hypoplastischem Aortenbogen und einem sehr kleinen physiologischen Aortenbogen ist schwierig, weil sie von verschiedenen Variablen wie Größe, Gewicht und Gestationsalter des Kindes abhängt [36]. Eine Isthmushypoplasie liegt laut Moulaert et al. vor, sobald der äußere Durchmesser der Aorta am Isthmus weniger als 40 % des Durchmessers der AAO aufweist [16]. Von einer Aortenbogenhypoplasie ist dagegen die Rede, wenn der Durchmesser des proximalen oder distalen transversen Aortenbogens kleiner ist als 50 % bzw. 60 % des Durchmessers der AAO [37; 23; 16]. Des Weiteren kann man von einer Aortenbogenhypoplasie sprechen, wenn der Durchmesser des transversen Aortenbogens kleiner ist als 50 % des Durchmessers der DAO auf Höhe des Zwerchfelldurchtritts [12]. Eine tubuläre Hypoplasie liegt vor, wenn auf der einen Seite der Durchmesser des jeweiligen Segments um die oben angegebenen Prozentpunkte reduziert ist und wenn auf der anderen Seite die betreffenden Aortensegmente zwischen den Abgängen der Kopf-Hals-Gefäße abnormal lang mit einer Länge größer als 5 mm sind [16]. Eine extreme/kritische und damit umgehend nach Geburt behandlungsbedürftige Hypoplasie des gesamten Aortenbogens liegt vor, wenn der Durchmesser kleiner ist als 25 % der AAO [24]. Laut Langley et al. macht erst die Kombination von drei Einflussgrößen die Definition von einer Aortenbogenhypoplasie klar und präzise: wenn erstens, der Durchmesser des Aortenbogens (in Millimeter)

kleiner ist als das Patientengewicht (in Kilogramm) plus 1 und zweitens, wenn der Z-Score¹ des Aortenbogens kleiner ist als -2,0 und drittens, wenn das Verhältnis vom Durchmesser des transversen Aortenbogens zur DAO kleiner ist als 50 %. Langley et al. halten den Vergleich des transversen Aortenbogendurchmessers mit der AAO für nicht so zuverlässig wie mit der DAO, da die AAO durch den durch die Stenose verursachten geringeren Blutfluss in der Messung des Durchmessers kleiner erscheinen könnte, als es der Realität entspricht. Im Gegensatz dazu würde die DAO zudem gut das Patientengewicht widerspiegeln [38].

Wenn bei der Aortenbogenhypoplasie nur eine ligamentäre Verbindung ohne Lumen zwischen den "unterbrochenen" Aortensegmenten besteht, spricht man von Aorten-(isthmus)atresie [16], als extremste Form des hypoplastischen Aortenbogens [24].

Unterbrochener Aortenbogen

Der unterbrochene Aortenbogen (IAA) ist definiert als eine Aortenpathologie, bei der die Verbindung zwischen AAO und DAO unterbrochen ist. Diese komplette Unterbrechung der Aorta befindet sich im transversen Aortenbogen oder beim Isthmus. Der proximale herzenspringende Anteil der Aorta versorgt bei einem IAA die supraaortalen Gefäße bis zur Unterbrechung und ist damit isoliert von der Versorgung der unteren Körperhälfte. Der Blutfluss der DAO ist in diesem Fall so verändert, dass er aus der Pulmonalarterie (PA) über den meist vergrößerten PDA kontinuierlich in die DAO fließt. Die Blutzirkulation in die untere Körperhälfte ist somit ductus-arteriosus-abhängig [17; 39; 40; 20].

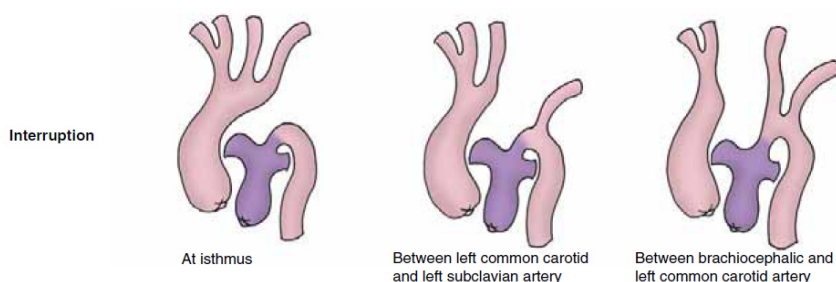


Abb. 4: graphische Darstellung: unterschiedliche Formen des unterbrochenen Aortenbogens (IAA) [17]

Bekannt ist die Einteilung des Ortes der Aortenbogenunterbrechung nach Celoria und Patton in drei Typen (siehe Abb. 4) [41]. Bei Typ A (Abb. 4 links; 27-43 %) liegt die Unterbrechung distal der linken Arteria subclavia. Dieser Typ weist manchmal eine

¹ Referenzwert, der den Aortendurchmesser und die individuelle Körperoberfläche mit einem alters-, gewichts- und körpergrößenkorrigierten Gefäßdurchmesser vergleicht. Der Z-Score ist definiert als Größe der Standardabweichung vom mittleren normal zu erwartenden Durchmesser und kann zum Beispiel den hypoplastischen Aortenbogen in Bezug setzen zu den normal zu erwartenden Ausmaßen. Ein kleinerer Z-Score entspricht einer stärkeren Stenose [34].

noch bestehende bindegewebige fibröse Verbindung ohne Lumen auf. In diesem Fall spricht man von Aorten(isthmus)atresie. Bei dem häufigsten Typ B (Abb. 4 Mitte; 53-69 %) befindet sich die Unterbrechung im distalen Aortenbogen [24; 21; 39; 41]. Vor allem bei diesem Typ kann es dazu kommen, dass die rechte Subclaviaarterie separat als Arteria lusoria (ARSA) aus der DAO entspringt. Bei 29 % der IAA tritt gemäß Ramaswamy et al. eine solche ARSA auf [42]. Der sehr seltene Typ C (Abb. 4 rechts; 4 %) weist eine Unterbrechung im proximalen Aortenbogen auf und ist die prognostisch schlechteste Variante. Hierbei ist die AAO meist sehr hypoplastisch [23; 21; 24; 39; 41].

2.3. Epidemiologie

Laut den Zahlen der EUROCAT-Studie von 2015 für den Zeitraum von 1980-2012 zu angeborenen Erkrankungen bei Neugeborenen in Europa sind angeborene Fehlbildungen die zweithäufigste Ursache der Säuglingssterblichkeit sowie die häufigste Todesursache im Kindesalter [3]. Insgesamt stehen 25 % aller kindlichen Todesfälle im Kontext mit kongenitalen Anomalien [43]. Die häufigsten Organfehlbildungen bei Neugeborenen sind angeborene Herzfehler [44]. Laut EUROCAT-Studie stellen angeborene Herzfehler in Europa 31 % aller kongenitalen Malformationen dar, in Deutschland, wie vorne bereits erwähnt, sind es 33,3 %. Damit ist im Durchschnitt jede dritte angeborene Erkrankung ein Herzvitium [3] und circa jedes 100. lebende Neugeborene wird mit einem Herzfehler geboren [4].

Die ISTA ist die fünfhäufigste Pathologie unter den kongenitalen Herzfehlern [45]. In der Literatur wird die Häufigkeit der ISTA allgemein mit 4-10 % der angeborenen Herzfehler angegeben [46; 45; 20; 17; 12]. Dabei ist zu beachten, dass es nicht eindeutig ist, ob sich diese Zahlen nur auf die zirkumskripte ISTA beziehen, da die hypoplastische Aortenbogenstenose häufig unter den mit ihr assoziierten Hauptherzfehlern eingeteilt wird und damit zahlenmäßig nicht unter der ISTA aufgeführt wird. Das Verhältnis von isolierter ISTA, ISTA mit VSD und komplexer meist hypoplastischer ISTA wird meist mit 1:1:1 angegeben [47]. Laut Schumacher et al. liegt gemäß Blumenthal 1961 die Prävalenz der kritisch komplexen ISTA sogar höher bei 12-15 % aller angeborener Herzfehler [20]. Die Prävalenz eines IAA lag in der EUROCAT-Studie zwischen 1980-2012 in Europa bei 0,33 auf 10.000 Geburten [3]. Bei 1,5 % aller angeborenen Herzfehler liegt ein IAA vor [40].

2.4. Embryologie und Pathogenese

Die Ursachen für das Auftreten von stenosierenden Aortenbogenpathologien sind nicht eindeutig geklärt und es existieren unterschiedliche Theorien:

1. Eine Betrachtungsweise sieht eine postnatale Kontraktion von versprengtem Duktusgewebe aus dem DAB als potenzielle Ursache der Stenosenentstehung. Diese Theorie bezieht sich vor allem auf die zirkumskripte Stenose. Intrauterin schadet das dislozierte Gewebe dem Feten nicht, da die glatten Muskelzellen des Duktusgewebes sich erst durch den erhöhten Sauerstoffpartialdruck und den erniedrigten Prostaglandinspiegel nach der Geburt kontrahieren und physiologisch den DAB verschließen bzw. pathologisch das Aortenlumen einengen. Postnatal kann also dieses pathologisch in die Aorta dislozierte Duktusgewebe aus glatten prostaglandinempfindlichen myoepithelialen Zellen durch Kontraktion die Entstehung einer lokal begrenzten ISTA begünstigen. Therapeutisch medikamentös nutzt man diese Pathologie des gesprengten Duktusgewebes postnatal bei kritischer ISTA mittels Prostaglandin-E1 Gabe. Dadurch entspannen die prostaglandin-abhängigen Muskelzellen am Isthmus und der Durchfluss durch die Aorta kann vorübergehend verbessert werden [20; 48; 12; 21; 24; 49]. Diese Theorie wird bekräftigt durch histologische Untersuchungen beispielsweise von Machii und Becker mit dem Nachweis von duktalem Gewebe im Bereich der stenosierten Aorta [50]. Diesbezüglich existieren in der Literatur aber auch kontroverse Ergebnisse verschiedener histologischer Studien [10; 51].

2. Eine weitere Theorie führt vor allem die Entstehung einer langstreckigen Hypoplasie der Aorta oder eines unterbrochenen Aortenbogens auf intrakardiale Fehlbildungen zurück, die bereits intrauterin zu einem verminderten Fluss über die Aorta führen und damit eine sekundäre Entwicklungsstörung der Aorta induzieren. In den ersten sechs Wochen der embryonalen Entwicklung stellt sich der Aortenbogen laut Mouton et al. ähnlich der tubulären Hypoplasie dar - mit zu schmalen und zu langen Aortensegmenten. In den darauffolgenden sechs Wochen findet physiologisch eine schnelle und starke Zunahme der aortalen Zirkulation mit einer Verkürzung und Erweiterung der Aortensegmente statt. Steigt in dieser Phase der Fluß über den Aortenbogen nicht suffizient genug an, bleibt das embryonale Muster der zu langen und zu schmalen Aortensegmente bestehen, die physiologische Entwicklung bleibt aus und das Bild einer tubulären Hypoplasie entsteht [16]. Betrachtet man diesen angesprochenen embryonalen Fluß über die AAO und den Aortenbogen, so strömen im fetalen Kreislauf physiologisch nur ca. 8 % des vom Herzen ausgeworfenen Blutes über den Aortenisthmus. Ein Drittel des HZVs wird vom linken Ventrikel in die Koronarien und Kopf-Hals-Gefäße ausgeworfen. Die restlichen zwei Drittel des HZVs fließen aus dem rechten Ventrikel über den DAB in die DAO und versorgen die untere Körperhälfte [52]. Der Isthmus stellt damit beim Ungeborenen das am schlechtesten

mit Blut und Sauerstoff versorgte Segment der Hauptschlagader dar [12]. Kommt es nun bereits bei der intrauterinen Entwicklung zu einer Reduktion des Blutausschlags aus dem linken Ventrikel, führt dies zu einer noch geringeren Sauerstoffversorgung dieses Areals und damit als Konsequenz zu einem verminderten Wachstum und Umbau des Aortenbogens. Dies kann in der Maximalvariante bis zum IAA oder zur Flussumkehr im Aortenbogen führen, bei der dann der Aortenbogen retrograd über den DAB versorgt wird und die AAO meist zusätzlich eine extreme Hypoplasie aufweist [52]. Ursachen für die pathologisch reduzierte linksventrikuläre Auswurfleistung wären beispielsweise ein Ventrikelseptumdefekt (VSD), eine biAV, eine Mitralstenose (MS), eine Aortenatresie (AA) oder in der Extremvariante ein HLHS [21]. Diese Theorie des verminderten Wachstums der Aorta durch assoziierte Erkrankungen und einen dadurch verminderten Blutfluss wird durch die Tatsache unterstützt, dass ein IAA oder eine hypoplastische ISTA nicht bei einer rechtsventrikulären Ausflusstraktobstruktion (RVOTO) auftreten. Bei einer Trikuspidalatresie (TA), Pulmonalatresie oder bei der Fallot-Tetralogie fließt bereits beim Fetus das Blut für den Körperkreislauf vor allem über die Aorta, da der DAB reduziert ist und die Entwicklung des Aortenbogens somit überlebensnotwendig und ausgeprägt stattfindet. Bei diesen Erkrankungen findet man also einen gut ausgebildeten gesunden Aortenbogen [13; 16].

3. Embryologisch betrachtet entstehen Aortenpathologien durch pathologische embryonale Entwicklungsstörungen der sechs paarigen Kiemenbogenarterien. Der Hauptteil des Aortenbogens zwischen der linken Carotisarterie und dem DAB entsteht aus der vierten linken Kiemenbogenarterie [38; 39]. Laut Doerr kann eine zu starke Rückbildung des sich embryonal aus den Kiemenbogenarterien entwickelnden Aortenbogens als Ursache der Aortenstrikturen angesehen werden [53].

4. Genetische Ursachen werden des Weiteren als Ursache der Entstehung einer Stenose in der Aorta betrachtet. Eine generelle familiäre Häufung konnte bis jetzt nicht festgestellt werden, aber es wurden Fälle von Familien mit gehäuftem Auftreten von ISTA, biAV, HLHS, Aortenaneurysma beschrieben [47]. McBride et al. konnten nachweisen, dass Genveränderungen am NOTCH1-Gen auf molekularer Ebene einen gemeinsamen pathologischen Einfluss haben auf die Entstehung von linksventrikulären Ausflusstrakt-Malformationen wie ISTA, Aortenklappenstenose (AS) und HLHS [54]. Bei genetischen Mutationen im GATA5-Gen konnte ein gehäuftes Auftreten von biAV mit CoA festgestellt werden [55]. Zudem beobachtet man die Häufung von einer Koarktation der Aorta bei genetischen Syndromen. Ca. 12,5 % aller [56] sowie 20-25 % der weiblichen Ullrich-Turner-Syndrom-Patienten zeigen eine

Koarktation der Aorta [29]. Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass 2-10 % aller Kinder mit einem Williams-Beuren-Syndrom und ca. 3 % aller Patienten mit einem Noonan-Syndrom an einer Koarktation der Aorta leiden [47]. Patienten mit IAA Typ B zeigten bei Van Mierop und Kutsche zu 48 % ein DiGeorge Syndrom [57]. Mishra gibt für dieses Mikrodeletionssyndrom 22q11 eine Assoziation mit einer Aortenbogenanomalie mit 24 % an [40]. Das Risiko für das Auftreten einer ISTA bei Kindern einer am gleichen Herzfehler erkrankten Mutter beträgt 5-7 % und bei Geschwistern eines erkrankten Kindes 2-3 % [29].

2.5. Assoziierte kardiale Erkrankungen

Vor allem Neugeborene mit einer kritischen ISTA/Aortenbogenpathologie haben oftmals eine schlechte Prognose. Einen entscheidenden Faktor für die Prognose stellen die vor allem mit der hypoplastischen Aortenbogenstenose oder dem IAA assoziierten Erkrankungen dar [58].

Die ISTA wird in der heutigen Betrachtungsweise als Teil des "Aortenisthmusstenosen-Komplexes" [29] betrachtet. Dieser Komplex setzt sich zusammen aus Begleit'anomalien, die in verschiedener Ausprägung in Quantität und Qualität bei jeder ISTA ausgebildet sind. Zu diesem Komplex zählt die biAV (80 %) und eine Dysplasie der Gefäßwand (40-60 %). Die tubuläre Hypoplasie des Aortenbogens kann wie oben bereits angesprochen als Extremform der zirkumskripten ISTA betrachtet werden und damit auch zum ISTA-Komplex gezählt werden [29]. Des Weiteren findet sich bei mehr als der Hälfte der Patienten mit einer ISTA ein persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA) und bzw. oder ein persistierendes Foramen ovale (PFO) oder ein Vorhofseptumdefekt (ASD) [21].

Davon unabhängig unterscheidet man, je nachdem ob neben der Stenose der Hauptschlagader ein schwerwiegender angeborener Herzfehler vorliegt, zwischen isolierter und komplexer ISTA/Aortenbogenpathologie. Entsprechend der häufigsten kardialen Begleiterkrankungen wird die ISTA in drei Gruppen aufgeteilt: Gruppe 1 isolierte ISTA, Gruppe 2 ISTA mit VSD und Gruppe 3 ISTA mit komplex kardio-vaskulären Anomalien. Bei der als isolierte ISTA bezeichneten Erkrankung (Gruppe 1) liegen neben einem PDA keine assoziierten weiteren Herzfehler vor, die schwerwiegender sind als die ISTA selber [29]. Die isolierte Form ist meist lokal umschrieben, liegt juxtaduktal und wird vor allem im Erwachsenenalter symptomatisch. Sie wird meist elektiv versorgt und als eigenständige Krankheit gesehen [20]. Hesslein et al. stellten in Untersuchungen fest, dass bei ca. 10 % der Kleinkinder mit einer symptomatischen ISTA diese isoliert auftritt [59]. Betrachtet man alle ISTAs in der Bevölkerung so sind 70 % isoliert [29].

Man spricht im Gegensatz dazu von einer komplexen oder komplizierten ISTA, wenn die verengte Aorta – zusätzlich zu einem PDA – nur einen Bestandteil eines eigentlich schwerwiegenderen angeborenen Herzfehler darstellt [20; 26]. Die häufigste ISTA-assoziierte intrakardiale Erkrankung ist der VSD (ISTA+VSD, Gruppe 2) [38]. Betrachtet man alle ISTAs in der Bevölkerung so treten 20 % mit einem VSD auf [29]. Im Gegensatz dazu tritt ein VSD bei einer kritischen komplexen ISTA im Durchschnitt zu 33-45 % auf [20]. Bei den Neugeborenen und Säuglingen mit hypoplastischem Aortenbogen und PDA, die ohne Therapie innerhalb der ersten sechs Monate versterben, konnten Becker et al. den VSD und an zweiter Stelle die linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion (LVOTO) als häufigste assoziierte intrakardiale Anomalien ausfindig machen [58].

Betrachtet man alle ISTAs so treten 10 % mit assoziierten komplexen Herzfehlern auf (Gruppe 3) [29]. Vor allem die Extremformen der ISTA – der hypoplastische Typ und der IAA – sind signifikant häufiger mit einem großen VSD oder komplexen anderen angeborenen intrakardialen Pathologien assoziiert als das sie isoliert vorliegen [13; 18]. In einer 1970 erschienenen Studie konnten Becker et al. zeigen, dass in ihrem Patientenkollektiv von allen Säuglinge mit einer kritischen ISTA, die ohne Therapie innerhalb der ersten sechs Lebensmonate versterben, über 90 % eine oder mehr und über 80 % zwei oder mehr assoziierte kardiale Malformation (ausgenommen biAV) aufwiesen. Zudem zeigten mehr als 60 % dieser Säuglinge einen tubulär hypoplastischen Aortenbogen und davon wiederum alle zusätzliche intrakardiale Anomalien [58]. Sinha et al. sah den Zusammenhang, dass je früher sich bei den Patienten eine klinische Symptomatik manifestiert, desto schwerwiegendere intrakardiale Herzfehler sind mit der ISTA oder dem IAA assoziiert [60], die dementsprechend mit einer erhöhten Mortalität einhergehen [26].

Die häufig (zu 40 %) mit einer ISTA auftretenden LVOTOs [27] fasst man in diesem Zusammenhang unter "ISTA-typische Herzfehlerkomplexe" [24 S. 534] zusammen. Folgende Erkrankungen zählen dazu: Rechter Doppelausstromventrikel (DORV), imbalancierter atrioventrikulärer Septumdefekt (iAVSD), Taussig-Bing Anomalie (TBA), Shone Komplex und HLHS [24]. Vor allem das im Folgenden näher betrachtete HLHS geht mit einer massiven Unterentwicklung des Aortenbogens einher und stellt aufgrund seiner Komplexität eine Herausforderung bei der Therapie der ISTA dar (siehe 2.5.1.). Weitere assoziierte kardiale Fehlbildungen der ISTA sind die Aortenklappenstenose (AS), die Transposition der großen Arterien (TGA) oder eine Endokardfibroelastose [20; 61]. Patienten mit einem kompletten AVSD weisen zu 2-6 % eine ISTA auf [62]. Bei bis zu 50 % der Patienten mit einer TBA, bestehend aus DORV und einem subpulmonalen VSD, tritt ein hypoplastischer Aortenbogen auf

[63]. Dagegen tritt die Kombination aus einer TGA mit einer Aortenbogenhypoplasie in 6 % der Fälle auf [33].

Ein IAA als einzelne separate Anomalie tritt fast niemals auf, da sie letal wäre. Die assoziierten Fehlbildungen stellen eine zwar pathologische aber für das kurzfristige Überleben wichtige alternative Blutzirkulation dar. So weist ein IAA zu 90 % einen VSD, zu über 97 % einen weiten PDA und zu über 98 % weitere intrakardiale Anomalien auf [64]. Wichtig für die Aufrechterhaltung des Kreislaufs beim IAA ist, dass die begleitenden Anomalien – wie z.B. ein VSD – eine Interaktion zwischen den Ventrikeln und der Aorta herstellen [24]. Bereits Everts-Suárez und Carson sahen 1959 den Zusammenhang zwischen IAA, VSD und PDA [65]. Sie betrachteten den VSD beim IAA mit PDA sogar als Krankheitssyndrom und "pathologische Triade"² mit "physiologischer Notwendigkeit"³ [65]. Zudem tritt der VSD häufiger beim IAA Typ B auf als beim Typ A oder bei der ISTA [66]. Der IAA wird nach assoziierten kardialen Anomalien aufgeteilt in Gruppen 1 mit PDA und VSD, Gruppe 2 mit TA oder aortopulmonalem Septumdefekt (APW) und in Gruppe 3 mit komplexen Herz-/Gefäßanomalien [20]. Weitere assoziierte kardiale Pathologien sind beim IAA häufig. Die Koinzidenz von einem IAA mit einer biAV ist mit 30-60 % und mit einer Subaortenstenose mit etwa 20-50 % beschrieben [21]. Ein PFO ist häufig, ein Truncus arteriosus communis (TAC, 10-18 % [40]) ist eher bei einem Typ B, ein aorto-pulmonaler Septumdefekt (APW, 5,3-7,3 % [40], [67]), eine TGA oder ein "double inlet left ventricle" (DILV) eher bei einem Typ A des IAA zu finden [20].

2.5.1. Hypoplastisches Linksherzsyndrom

Das HLHS ist mit ca. 2,5 % aller kongenitalen Herzfehler ein relativ seltenes Krankheitsbild. Dennoch ist das HLHS eines der häufigsten Gründe für eine Herzinsuffizienz bei Neugeborenen und stellt mit 25 % die häufigste Ursache für den Tod an einem angeborenen Herzfehler in der ersten Lebenswoche dar [68; 69]. Diese Ein-Kammer-Herzkrankung ist charakterisiert durch eine Hypoplasie des linken Ventrikels und einer vergesellschafteten Unterentwicklung der vor- und nachgeschalteten Strukturen. Jungen sind doppelt so häufig betroffen wie Mädchen [68]. Der linke Ventrikel erfüllt beim HLHS wegen der Hypoplasie, die den Ventrikel zum Teil bis auf Reiskorngröße reduziert, nicht mehr die Funktion des Systemventrikels und wirft in der Maximalvariante keine Ejektionsfraktion mehr aus. Die Hypoplasie des linken Ventrikels ist beim klassischen HLHS assoziiert mit einer Aorten- oder Mitralklappenstenose bis hin zu -atresie und einem hypoplastischen Aortenbogen mit

² "pathologic triad" übersetzt [65 S. 153]

³ "physiologic necessity" übersetzt [65 S. 159]

zum Teil massiv unterentwickelter AAO. Die AAO kann dabei vor allem beim gleichzeitigem Vorliegen einer Aortenatresie (AA) beim Neugeborenen pathologische Größen von unter 2 mm (physiologisch 10-12 mm) aufweisen. Die PA ist oft kompensatorisch um das Vier- bis Fünffache größer als die aufsteigende Aorta. Physiologisch sind AAO und die herzenspringende PA größenähnlich. Das gesamte rechte Herz ist beim HLHS meist kompensatorisch vergrößert/hypertrophiert und der rechte Ventrikel fungiert als "Ersatz"-Systemventrikel. Zudem besteht oft eine Endokardfibroelastose⁴ des linken Ventrikels und zum Teil des linken Atriums. Der Blutkreislauf beim HLHS ist duktus-abhängig und die Vermischung mit sauerstoffreichem Blut aus dem linken Vorhof geschieht über eine obligate Vorhofkommunikation (PFO oder ASD). Im Herzen findet somit ein Links-Rechts-Shunt vom linken in den rechten Vorhof statt. Später kommt es über den DAB wieder zum Rechts-Links-Shunt, in dem das Mischblut aus der PA über den DAB/PDA in die DAO und retrograd in den Aortenbogen sowie in die AAO zu den Koronarostien fließt [68; 24; 20; 70].

Man teilt das klassische HLHS gemäß Sinha et al. 1968, zitiert nach Schumacher, in vier Typen auf:

- Typ 1: Aortenatresie + Mitralatresie (AA+MA) (32 %)
- Typ 2: Aortenatresie + hypopl. Mitralstenose (AA+MS) (32 %)
- Typ 3: hypoplast. Aortenstenose + hypoplast. Mitralstenose (AS+MS) (19 %)
- Typ 4: hypoplast. Aortenstenose + Mitralatresie plus VSD (AS+MA) (5 %)
- sonstige Subtypen (12 %) [20]

Seltener tritt im Zuge des HLHS ein unterbrochener Aortenbogen auf, eine Koarktation der Aorta findet sich aber bei 50 % dieser Patienten. Weiterhin ist das HLHS öfters mit einem VSD assoziiert. Extrakardiale Fehlbildungen treten im Kontext des HLHS je nach Quelle zu 11-40 % [20] und syndromale Erkrankungen mit bis zu 10 % auf. Patel et al. untersuchten Daten von 1236 Kindern und ermittelten eine Prävalenz bei HLHS-Patienten von 15 % für extrakardiale Erkrankungen und genetische Syndrome [71]. Der hypoplastische Linksherzkomplex (HLHC) stellt eine Variante des HLHS dar. Der HLHC ist gekennzeichnet durch einen grenzwertig kleinen linken Ventrikel und die hauptsächliche Übernahme der Systemperfusion durch den rechten Ventrikel. Als palliative Therapie ist beim HLHC die Bildung eines Einkammersystems notwendig. Zum HLHC werden unter anderem ein DORV, iAVSD

⁴ fibröse Verdickung des Endokard ohne Funktion

oder kongenital korrigierte TGA (ccTGA) mit jeweils kleinem linken Ventrikel gezählt [68; 24].

Eine linksventrikuläre Einfluss- oder Ausflusstraktstörung auf Klappenebene (Atresie oder Stenose der Aorten- oder Mitralklappe) wird als Primärursache bei der Entwicklung zum HLHS angesehen. Es wird angenommen, dass dieser Klappendefekt die Minderentwicklung der Linksherzstrukturen und damit des linken Ventrikels bewirkt [68; 24; 72]. Ohne Therapie versterben 95 % der am HLHS erkrankten Neugeborenen innerhalb des ersten Lebensmonats [69]. Das postnatale Überleben wird vor allem durch zwei Faktoren beeinflusst, die Größe der Vorhofkommunikation für den Links-Rechts-Shunt des sauerstoffreichen Blutes und das Offenhalten des DAB für die Aufrechterhaltung des Systemkreislaufs. Pathophysiologisch kommt es durch den physiologischen postnatalen Verschluss des DABs zu einer Verschlechterung des Systemkreislaufs. Zudem sinkt physiologisch postnatal der pulmonalvaskuläre Widerstand. Die Folge ist wegen eines verminderten Rechts-Links-Shunts auf DAB-Ebene eine Abnahme des HZV und aufgrund des Rückflusses des Blutes durch den DAB in der Diastole eine Überflutung der Lunge mit Lungenödem und Rechtsherzbelastung. Es kommt in der Konsequenz zu einem kardialen Schock und Multiorganversagen [24; 52; 68; 20].

2.6. Pathophysiologie

Die Stenose bzw. Verengung eines kreisförmigen Leitungskörpers wie zum Beispiel der Aorta führt pathophysiologisch durch eine Verminderung des Flussdurchmessers bzw. Radius (r) nach dem Gesetz von Hagen-Poiseuille zu einer Zunahme des Strömungswiderstands (R) und einer starken Abnahme des Volumenstroms (I = geflossenes Volumen pro Zeit) (siehe Formel 1).

Formel 1: Hagen-Poiseuille Gesetz

$$R = \frac{(8 \times \eta \times l)}{(r^4 \times \pi)} \quad \text{und} \quad I = \frac{\Delta p}{R} \quad \text{Viskosität } (\eta), \text{ Länge } (l), \text{ Druckdifferenz } (\Delta p)$$

Obwohl Blut keine laminär fließende Newton'sche Flüssigkeit darstellt, kann das Hagen-Poiseuille-Gesetz die hämodynamischen Folgen einer ISTA oder eines hypoplastischen Aortenbogens und damit einer Abnahme des Aortendurchmessers anschaulich aufzeigen. Da der Strömungswiderstand mit der vierten Potenz vom Radius eines runden Leitungskörpers abhängt, bewirkt beispielsweise eine Halbierung des Radius (z.B. Aorta) einen 16-fach höheren Strömungswiderstand und in der Folge eine Abnahme des Volumenstroms (z.B. Blutstroms) mit einem Durchflussrückgang um 94 %. Zur Aufrechterhaltung des gleichen Volumenstroms

müsste die Druckdifferenz um ca. 1500 % steigen. Zudem wird der Strömungswiderstand gemäß dem Hagen-Poiseuille-Gesetz durch die Länge einer Stenose beeinflusst. Eine kurzstreckige Stenose bewirkt demnach im Vergleich zu einer langstreckigen Verengung eine geringere Zunahme des Strömungswiderstands und eine geringere Abnahme der Volumenstromstärke.

Auf das Herz angewendet bedeutet dies bei einer Stenose in der Aorta, je länger die Stenose und je kleiner der Radius der Aorta, desto höher ist der Druck, den das Herz aufwenden muss, um das gleiche HZV aufrecht zu erhalten [73; 74]. Dabei konnten Studien zeigen, dass sich der Ruhedruckgradient bei sehr kurzstreckigen Stenosen erst ab einer Lumenreduktion von 50 % erhöht, bei langstreckigen Stenosen wiederum schon eine Lumenreduktion von weniger als 50 % ausreicht, um höhere Druckgradienten über der Stenose auszubilden. Der durch die Stenose in der Aorta entstandene erhöhte Widerstand bewirkt in der Folge eine Erhöhung der linksventrikulären Nachlast und damit eine Mehrbelastung des linken Ventrikels – entweder kontinuierlich oder plötzlich [75; 76].

2.7. Klinisches Krankheitsbild

Wie in 2.4. bereits erwähnt, fließen im Fetus physiologisch nur ca. 8 % des kardialen Outputs über den Isthmus. 90 % der Blutversorgung der unteren Körperhälfte wird aus dem rechten Ventrikel über den Fluss durch den DAB sichergestellt und umgeht damit die ISTA. Daher ist im fetalen Kreislauf eine pathologische präduktale ISTA oder eine Aortenbogenhypoplasie hämodynamisch vergleichsweise symptomlos [52; 12; 13]. Erst postnatal nach physiologischem Verschluss des DAB kommt es durch ein verändertes Flussmuster zu einem physiologischen Fluss des gesamten HZV über den Aortenbogen. Eine ISTA, Aortenbogenhypoplasie oder ein IAA wird nun je nach anatomischer Ausprägung der Stenose symptomatisch [21]. Das Krankheitsbild und die Symptomanifestation unterscheiden sich zudem je nach Vorhandensein von DAB/PDA, Kollateralkreisläufen oder assoziierten Fehlbildungen [77; 12; 52].

Da in der vorliegenden Studie das Patientenkollektiv keine nicht kritischen isolierten zirkumskripten ISTAs aufweist, wird auf dieses Krankheitsbild hier und im Folgenden nicht weiter eingegangen. Die vor allem betrachtete kritische Aortenbogenpathologie im Sinne einer hypoplastischen ISTA bei Neugeborenen führt in den ersten Lebenstagen zur lebensgefährlichen hämodynamischen Beeinträchtigung [17; 77]. Bei einer kritischen Stenose im Bereich der Aorta liegt auch postnatal eine duktus-abhängige Systemperfusion vor [12]. Durch den direkt postnatal physiologisch noch offenen DAB besteht auch nach der Geburt ein Rechts-Links-Shunt, der

desoxygeniertes Blut vom rechtsventrikulären Ausflusstrakt über den DAB in die DAO leitet. Die Folge ist trotz kritischer Aortenbogenstenose/-hypoplasie/-atresie eine Aufrechterhaltung des Blutkreislaufs mit Versorgung der unteren Körperhälfte mit Mischblut und damit einhergehend eine Differenzialzyanose/paradoxe Zyanose mit geringerer Sauerstoffsättigung in der unteren Körperhälfte bei normaler Sauerstoffsättigung der oberen Körperhälfte [77; 12]. Die Neugeborenen sind direkt nach Geburt wenig symptomatisch, können aber durch ein inferior verstärktes blass-graues Hautkolorit sowie kalte Akren und warme Hände auffallen [20]. Zu beachten ist, dass die beschriebene Symptomatik durch assoziierte intrakardiale Fehlbildungen maskiert sein kann. So kann beispielsweise ein häufig assoziierter VSD durch einen intrakardialen Links-Rechts-Shunt zu "falsch"-hohen Sauerstoffsättigungen in der unteren Körperhälfte führen [21]. Durch den DAB besteht zu diesem Zeitpunkt trotz aortaler Stenose meist kein Pulsdefizit in der unteren Körperhälfte [14].

Mit dem physiologischen Verschluss des DAB bis zum 14. Lebenstag wird die kritische komplexe ISTA klinisch akut symptomatisch [78]. Es kommt zu einem plötzlichen Fluss des gesamten HZV durch die pathologisch zu enge Aorta. Die darin resultierende plötzliche massive Erhöhung der linksventrikulären Nachlast kann das Herz nicht bewältigen. Da das Neugeborene zudem durch bis dahin fehlende linksventrikuläre Druckbelastung keine ausreichende Umgehungskreisläufe im Sinne einer Kollateralisierung mit Verbindung der oberen und unteren Körperhälfte aufweist und eine Druck-Kompensation über beispielsweise eine adaptierte linksventrikuläre Hypertrophie kurzfristig nicht möglich ist, kommt es zu einer akuten linksventrikulären Volumen- und Drucküberbelastung mit Linksherzinsuffizienz und akuter Minderperfusion der unteren Körperhälfte [12; 35]. Klinische Leitsymptome der akuten Minderperfusion der unteren Körperhälfte sind eine reduzierte Diurese bis Anurie, Laktatanstieg, Blutdruckabfall und Sättigungsunterschiede sowie zum Teil eine nekrotisierende Enterokolitis [52; 12]. Der erhöhte linksventrikuläre Druck führt zudem zu einem Druck- und Volumenanstieg im linken Vorhof. In der Folge öffnet sich zum Teil das Foramen ovale und es kommt durch einen dadurch entstehenden Links-Rechts-Shunt zur Belastung und Dilatation des rechten Vorhofs und Ventrikels. Wenn das Foramen ovale nicht mehr durchgängig ist, führt die Überlastung des linken Herzens über eine Erhöhung des pulmonal-venösen und des pulmonal-arteriellen Drucks zur Rechtsherzbelastung mit Dilatation [79; 52]. Auf Herz-Kreislaufebene kommt es also über Vorwärts- und Rückwärtsversagen mit Lungenstauung zu einer globalen Herzinsuffizienz [12; 77]. Klinisch zeigt sich u.a. Dyspnoe, Tachypnoe, Tachykardie, Trinkschwäche, prärenales Nierenversagen, metabolische Azidose, Gewichtsstillstand, Hepatomegalie und Ödeme [78; 20; 77; 24]. Das klinische Bild

ähnelt dem des septischen Zustands nur ohne erhöhte Entzündungsparameter [52]. Ohne Therapie droht der kardiale Schock [77].

2.7.1. Prognose der unbehandelten Aortenbogenpathologie

Bei der kongenitalen hypoplastischen Aortenbogenstenose mit assoziierten intrakardialen Fehlbildungen treten die ersten Symptome meist in den ersten Stunden oder ein bis zwei Tagen auf. Die Erkrankung hat ohne Therapie eine äußerst geringe Lebenserwartung. Bei der seltenen kritischen ISTA ohne assoziierte intrakardiale Herzfehler sterben 60 % der Kinder im ersten Lebensjahr [20]. Je früher die Patienten klinisch symptomatisch werden, desto stärker ist die Aortenbogenpathologie und/oder desto schwerwiegendere assoziierte intrakardiale Herzfehler liegen vor und desto geringer ist die Lebenserwartung [60]. 90 % der Kinder mit komplexer ISTA versterben im ersten Lebensjahr [20]. Mustard et al. gab 1955 für Patienten mit infantiler präduktaler ISTA eine Mortalität von 89 % ohne Therapie in den ersten Lebenswochen bis Lebensmonaten an [80]. Bei Patienten mit hypoplastischer ISTA und HLHS liegt die Mortalität noch höher. Beim IAA ist die Letalität ebenfalls in den ersten Lebenswochen sehr hoch. Unbehandelt liegt das mediane Sterbealter bei zehn Lebenstagen [64]. 75 % der Neugeborenen sterben im ersten Lebensmonat [17].

2.8. Diagnostik

Aufgrund der großen anatomischen Varianz und der damit einhergehenden stark unterschiedlichen Klinik in den verschiedenen Altersgruppen muss eine Diagnostik alters- und symptomadaptiert ablaufen.

Durch die pränatale Diagnostik mittels Echokardiographie kann bereits intrauterin der Verdacht auf eine Aortenbogenstenose mit begleitenden intrakardialen Fehlbildungen gestellt werden. Eine Rechtsherzdominanz kann dabei als erstes Zeichen gewertet werden. Zudem sind als Indiz für eine Aortenbogenpathologie eine Hypoplasie der linken Herzstruktur, ein Kalibersprung am Isthmus oder eine retrograde Perfusion des Aortenbogens darstellbar. Bei Verdacht auf eine ISTA kann eine genetische Diagnostik in Erwägung gezogen werden. Zudem kann mittels Darstellung einer verdickten Nackenfalte der Verdacht auf einen Herzfehler oder auf das gerade bei Mädchen häufig mit einer ISTA assoziierte Turner-Syndrom geäußert werden. Die Ergebnisse dieser pränatalen Diagnostik liefern zum Teil falsch positive oder falsch negative Werte, dennoch ist durch die sorgfältige Diagnostik bereits in der pränatalen Situation eine bessere Betreuung und Vorbereitung und damit postnatal eine bessere Therapie des eventuell auftretenden komplexen Herzfehlers möglich [81].

Bei einem Neugeborenen mit hypoplastischem oder unterbrochenem Aortenbogen und kritischem Allgemeinzustand muss bei der Inspektion der Fokus auf die oben genannten Symptome gelegt werden (siehe 2.7.). Zudem können interkostale und juguläre Einziehungen, Nasenflügeln oder eine Pulsation am Jugulum und Hals sowie links parasternal sichtbar sein [20]. Bei der Palpation zeigen sich Pulsunterschiede mit einem Pulsdefizit zwischen den oberen und unteren Extremitäten. Fehlende Pulse der unteren Extremitäten bzw. abgeschwächte und stark schwankende (verspätete und langsamer ansteigende) Femoralispulse, bei normalen Pulsen der oberen Körperhälfte, sprechen für eine Stenose im Bereich der Aorta nach dem Abgang der Arteria subclavia sinister [82]. Bei einer Lage vor dem Abgang der linken Subclavia-Arterie kann am linken Arm ein reduzierter Puls im Vergleich zum rechten Arm auftreten [20]. Bei einer kritischen präduktalen ISTA und gleichzeitigem PDA fehlt dieses Merkmal der Pulsdifferenzen und die Pulse der unteren Extremitäten sind weiterhin tastbar [26].

Reine Herztöne, Galopprrhythmus, Systolikum im zweiten und dritten Interkostalraum (ICR) links sowie ein systolisch-diastolisches Geräusch auf dem Rücken zwischen den Schulterblättern sind mögliche Ergebnisse der Auskultation [20; 83]. Oftmals sind spezifische Herzgeräusche bei Neugeborenen nur schwach hörbar und erst im Säuglingsalter spezifisch [29].

Einen richtungsweisenden Befund bietet die Blutdruckmessung an allen vier Extremitäten. Physiologisch liegt der systolische Blutdruckwert in den Beinen 20-40 mmHg höher als in den oberen Extremitäten [82]. Eine Hypertonie der oberen bei gleichzeitiger Hypotonie der unteren Körperhälfte ist ein fast pathognomonischer Befund bei einer ISTA. Die Blutdruckdifferenz kann aber beispielsweise bei Vorliegen einer ausgeprägten Kollateralisierung abgeschwächt sein bzw. fehlen [84]. Eine bei der Pulsoxymetrie gemessene paradoxe Zyanose bzw. Differenzialzyanose mit normaler perkutaner Sauerstoffsättigung an den oberen und reduzierter Sauerstoffsättigung (SpO_2) von $< 95\%$ an den unteren Extremitäten lenkt den Verdacht auf eine Stenose der Aorta in präduktaler Position bei offenem DAB [77].

Häufig findet man im EKG einen Sinusrhythmus mit P-dextroatriale sowie bei Neugeborenen mehr oder weniger ausgeprägte Zeichen einer Rechtsherzbelastung mit z.B. Rechtslagetyp und inkomplettem Rechtsschenkelblock. Die Ursache liegt in einer Rechtsherzbelastung durch die nötige Versorgung der unteren Körperhälfte über den PDA [78]. Diese Veränderungen sind bei einem Neugeborenen eher unspezifisch [29]. Zudem treten Erregungsrückbildungsstörungen auf [20].

Die definitive Diagnose bei Neugeborenen wird mittels der transthorakalen Echokardiographie gestellt. Es zeigt sich dabei ein eingeschränktes Lumen der Aorta

und bei der Dopplermessung ein Flussgradient über der Stenose [85; 86]. Zudem findet man meist indirekte Indizien für eine ISTA wie zum Beispiel Hypoplasie des linken Ventrikels, Hypertrophie des rechten Ventrikels, pulmonale Hypertonie oder verlängerter transverser Aortenbogen [20]. Bei vorliegender ductus-arteriosus-abhängiger ISTA zeigt sich im PDA ein bidirektionaler Fluss mit antegradem Fluss in die DAO in der Systole und retrogradem Fluss aus der Aorta in den Lungenkreislauf in der Diastole [12]. Bei einer Ausschöpfung der gesamten diagnostischen Breite des Ultraschalls werden eine Stenose der Hauptschlagader sowie assoziierte intrakardiale Erkrankungen heutzutage mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 95 % diagnostiziert. Ist das Neugeborene in einem kritischen Allgemeinzustand gilt die Diagnose aus der Echokardiographie als ausreichend für das therapeutische Vorgehen [29]. Zur weiteren graphischen Darstellung kommen zum Teil neben dem Echo die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) und die Röntgenuntersuchung zur Anwendung [20; 78]. Eine Herzkatheter-(HK-)Untersuchung wird nicht standardmäßig durchgeführt. Bei assoziierten Herzfehlern kann sie genutzt werden, um Druckverhältnisse und anatomische Strukturen präoperativ besser darzustellen [78; 61]. Zudem bietet sie bei den kritischen Neugeborenen mit ductus-arteriosus-abhängiger ISTA und restriktiven Foramen ovale eine diagnostisch und gleichzeitig therapeutische Alternative.

2.9. Therapie

Bei der komplexen kritischen ISTA mit ductus-arteriosus-abhängiger Situation ist unmittelbar postnatal mit einer symptomatischen medikamentösen Therapie zu beginnen. Neben der intensivmedizinischen Versorgung mit medikamentöser und apparativer Kreislaufunterstützung kann Prostaglandin E1 (10 ng/kg/min) intravenös verabreicht werden [87]. Das in diesem Zusammenhang erstmals 1979 von Heymann et al. verwendete Medikament führt über duktale prostaglandin-empfindliche Zellen zu einer Entspannung des stenosierten Isthmus und vor allen zu einem postnatalen Offenbleiben oder Wiederöffnen des DAB [35; 88; 89]. Es bewirkt damit eine medikamentöse Aufrechterhaltung des fetalen Kreislaufs mit Umgehung des stenosierten Aortenbogens durch Versorgung der unteren Körperhälfte über einen PDA. Durch die Prostaglandintherapie können somit kritisch kranke Patienten vorübergehend stabilisiert werden und einer definitiven chirurgischen Rekonstruktion in der Folge zugänglich gemacht werden [90; 35]. Oftmals wird der DAB zur Überbrückung bis zur endgültigen Operation (OP) mittels HK gestentet [87; 91]. Durch den so geschaffenen PDA bei postnatal hohen systemischen und niedrigen pulmonalen Drücken entwickelt sich ein bidirektionaler Shunt im PDA mit Rechts-

Links-Shunt in der Systole und Links-Rechts-Shunt in der Diastole [12]. Damit diese Neugeborenen kein "High-Output-Failure" mit ventrikulärer Dysfunktion, reduzierter systemischer Perfusion und pulmonaler Überflutung (Gefahr der pulmonalen Hypertonie) entwickeln [92], wird als vorgelagerter Schritt bis zur chirurgischen Aortenbogenrekonstruktion teilweise ein bilaterales pulmonal-arterielles Banding (bPAB) durchgeführt [93]. Dabei wird ein Band, das das Lumen der Gefäße von außen einengt, um die linke und rechte PA fixiert und eine pulmonale Überflutung verhindert. Bei einer HLHS mit ISTA wird meist eine Ballonatrioseptostomie nach Rashkind durchgeführt. Bei diesem Manöver wird mittels Ballonangioplastie/-dilatation (BAP) ein restriktives Foramen ovale erweitert, um eine bessere Vorhof-Kommunikation zu erreichen und eine pulmonalvenöse Stauung mit Sättigungsabfällen zu verhindern. Durch den verbesserten Links-Rechts-Shunt auf Vorhofebene kann bei kritischer ISTA eine Entlastung des linken Atriums und eine Verbesserung des Sauerstoffgehalts im Systemkreislauf bewirkt werden [94; 52].

Als definitive Therapie der infantilen hypoplastischen ISTA dient die chirurgische Therapie mit Beseitigung der Engstelle und Herstellung eines stenosefreien Aortenbogens, sodass ein widerstandsarmer pulsatiler Blutfluss aus dem Herzen über den Aortenbogen möglich wird. Eine weniger invasive therapeutische HK-Intervention mit BAP wird heute bei der infantilen kritischen ISTA zwar zur Behandlung von auftretenden Restenosen eingesetzt, kann aber bei einem hypoplastischen Aortenbogen wegen anatomischer Gegebenheiten nicht als primäre Therapie durchgeführt werden und zeigt in der primären Therapie von Kindern bei den anatomisch durchführbaren Fällen hohe Rezidiv- und Komplikationsraten [95; 96]. In der Literatur werden Restenoseraten bei der infantilen hypoplastischen ISTA von bis zu 80 % nur wenige Monate nach primärer BAP [85] und ein Auftreten eines Aneurysma in 8-55 % der Fällen aufgeführt [97]. Vergales et al. sehen den Nutzen von der BAP bei der infantilen Stenose nur, wenn die BAP als Übergangslösung bei kritisch kranken Neugeborenen eingesetzt wird, die von einer späteren Operation und damit besseren OP-Voraussetzungen profitieren [85]. Als Hybridmethode vor der definitiven Therapie wird zum Teil auch ein Stenting der kritischen infantilen ISTA für die geschilderten Fälle durchgeführt [88].

2.9.1. Indikationen zur chirurgischen Therapie

Die Indikation zur endgültigen chirurgischen Therapie ist bei Neugeborenen mit infantiler hypoplastischer ISTA oder IAA die Klinik mit meist schneller kardialer Dekompensation beziehungsweise der Gefahr des hämodynamischen Schocks bei signifikanter Stenose bzw. LVOTO [85].

Die komplexe infantile ISTA wird in einem ein- oder zweizeitigen Verfahren rekonstruiert [98]. Dabei werden bei der einzeitigen Therapie die ISTA und die assoziierten kardialen Erkrankungen in derselben operativen Sitzung behoben. Dieser große chirurgische Eingriff, der oftmals mit dem Einsatz der HLM einhergeht, wird dabei meist in der Neugeborenenperiode notwendig (siehe 2.9.4.). Bei dem zweizeitigen Verfahren wird zum Beispiel zunächst die ISTA (oft in Kombination mit bPAB) korrigiert und zu einem späteren Zeitpunkt die intrakardialen Reparaturen durchgeführt [12; 98]. Bei dem in dieser Studie häufig durchgeführten Gießen-Comprehensive Schema als Beispiel einer zweizeitigen Methode zur Therapie des HLHSs mit ISTA wird zunächst nur ein "künstlicher" PDA geschaffen und ein Rashkind-Manöver sowie ein bPAB durchgeführt und erst sekundär die ISTA zeitgleich mit intrakardialen Pathologien korrigiert [99] (siehe 2.9.4.). Die Entscheidung über ein ein- oder zweizeitiges Vorgehen und den Zeitpunkt des Eingriffs muss dabei geschickt gewählt werden, da mittels einer interventionellen Notfalltherapie wie Prostaglandin, BAP, Stentimplantation, Rashkind-Manöver und bPAB zwar ein Zuwarten bis zur definitiven Therapie möglich ist, dies aber nicht nur Vorteile mit sich bringt. Auf der einen Seite können bei Neugeborenen durch das Hinauszögern des großen chirurgischen Eingriffs stabilere OP-Voraussetzungen erzielt werden. Kürzere OP-Zeiten sind in der Folge möglich und auf den kritischen Einsatz der HLM in der Neugeborenenperiode kann verzichtet werden [12]. Dadurch kann das erhöhte Operationsrisiko und die erhöhte Inzidenz von Restenosen bei einem OP-Termin in der Neugeborenenzeit reduziert werden [100; 12]. Auf der anderen Seite zeigen sich bei verspäteter primärer Rekonstruktion mehr Fälle mit myokardialer Hypertrophie und fixiertem brachiozephalem Hypertonus [12] oder als Folge des bPABs die häufigere Entwicklung von PA-Stenosen.

2.9.2. Operative Besonderheiten im Zuge der Aortenbogenrekonstruktion

Die chirurgische Aortenbogenrekonstruktion stellt die Operateure vor allem vor zwei große Herausforderungen:

1. Aufgrund der großen anatomischen Varianz der Erkrankung und dem äußerst komplexen und durch assoziierte Erkrankungen sehr unterschiedlichen Patientenkontext wurden mit der Zeit zahlreiche verschiedene chirurgische Techniken zur Therapie der stenosierten, hypoplastischen oder unterbrochenen Aorta entwickelt. Bis heute bestehen kontroverse Ansichten und kein Konsens bezüglich der besten operativen Methode [101; 98]. Vor allem die Therapie des hypoplastischen Aortenbogens und des IAA bei Neugeborenen und Kleinkindern mit assoziierten intrakardialen Erkrankungen

stellt für Kinderherzchirurgen immer noch eine Herausforderung dar [101]. Erhöhte Mortalität, Entwicklung von Restenosen, Thromben oder Hypertonus sowie die häufige Notwendigkeit von Reinterventionen sind signifikante Probleme nach der Aortenbogenchirurgie und werden zur Objektivierung und Identifizierung der besten Therapie herangezogen [102; 98] (siehe 2.9.7.).

2. Eine weitere Herausforderung ist die Problematik der intraoperativen kurzzeitigen Unterbrechung der lebensnotwendigen Hauptschlagader. Durch die Lage und Funktion der Aorta als Hauptschlagader am Ausgang des Herzens ist die Korrektur des Aortenbogens nur mit einer kurzfristigen Unterbrechung des Blutflusses durch die Aorta möglich. Die einfache komplette Unterbrechung der Aorta bei der Bogenkorrektur bewirkt aber in der unmittelbaren Konsequenz eine Überbelastung des Herzens und eine ungenügende Blutversorgung des Körpers, des Herzens und vor allem des Gehirns mit weitreichenden Komplikationen wie Herzversagen, Tod, Paraplegie oder Apoplex. Da diese Problematik bei der Korrektur des Aortenbogens im Bereich der supraaortalen Abgänge mit vollständiger Unterbrechung der zerebralen Versorgung ihre maximale Ausprägung hat, wurden bis Mitte der 50-iger Jahre zwar bereits alle Teile der Aorta erfolgreich rekonstruiert, der Aortenbogen blieb aber ein Problemfall [103] (siehe 2.9.6.).

2.9.3. Historischer Rückblick: chirurgische Therapie

1944 führte Crafoord und Nylin in Schweden die erste erfolgreiche operative Korrektur einer ISTA durch. Dabei resezierten sie bei zwei Patienten (12 und 27 Jahre) das stenosierte Aortensegment am Isthmus und vernähten direkt das proximal und distal verbleibende Ende der Aorta (=End-zu-End-Anastomose) [104] (siehe beispielhaft Abb. 5). Bei dieser in der Folge häufig verwendeten Methode entwickelten sich in der Langzeitbeobachtung bei vielen Patienten und vor allem bei Neugeborenen Restenosen [100; 86]. Blalock und Park

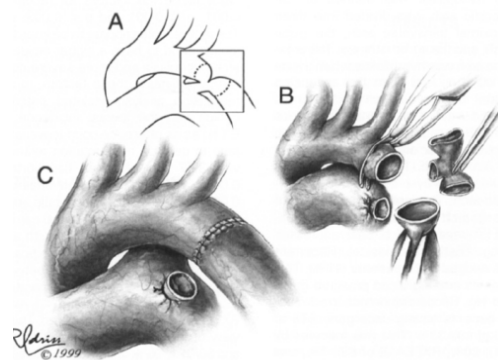


Abb. 5: End-zu-End-Anastomose [100].

führten 1944 an Hunden die erste Resektion der Stenose mit anschließender Umgehungsplastik mit Hilfe der Arteria subclavia sinistra durch [105]. Diese Methode (=Subclavia-Bypass) war durch die Größe des Bypasses limitiert [106].

Gross nutzte 1949 erstmals erfolgreich Gewebeteile von verstorbenen Menschen (=Homograft) im Sinne eines rohrförmigen Interponats, um langstreckige Stenosen

der Aorta chirurgisch zu versorgen, die aufgrund der Länge des zu resezierenden Gefäßabschnitts nicht mehr mit einer End-zu-End-Anastomose oder einem Subclavia-Bypass therapiert werden konnten [82].

Bernard führte in Gießen Ende 1949 die erste erfolgreiche Resektion einer ISTA in Deutschland durch und verschloss die Aorta nach der Entnahme der Stenose ebenfalls mit einem Homograft [107; 108]. Die erste erfolgreiche Korrektur einer ISTA beim Neugeborenen gelang 1952 Mustard in Toronto mittels direkter Anastomose. Nach neun Operationen, bei denen der jüngste Patient elf Tage alt war, starben im frühen Follow-up fünf Patienten [80]. Merrill et al. berichteten 1957 mit einem Fallbeispiel erstmals von einer erfolgreichen chirurgischen Korrektur eines IAA Typ A mit direkter Anastomose [109; 40].

Der deutsche Mediziner Karl Vosschulte etablierte zwischen 1957 bis 1961 in Gießen die direkte und indirekte Isthmusplastik (=Patch-Aortoplastie). Bei der vor allem bei der zirkumskripten ISTA angewendeten direkten Isthmusplastik wird die laterale Aortenwand an dem stenosierten Bereich in Längsrichtung eröffnet und in Querrichtung direkt verschlossen. Der Umfang des longitudinalen Schnitts bestimmt dabei das resultierende Lumen. Langstreckige hypoplastische Stenosen konnten mit dieser Methode nicht therapiert werden und so wendete Vosschulte in diesen Fällen die indirekte Variante mit der Verwendung eines individuell zugeschnittenen ellipsenförmigen Patches als Platzhalter an (siehe beispielhaft Abb. 6). Die Aorta wurde dabei zunächst mit einem Homograft später mit Kunststofftransplantaten verschlossen [110; 86]. Dabei findet keine Nahtbildung um die gesamte Zirkumferenz und keine ausgeprägte Mobilisierung der Aorta statt.

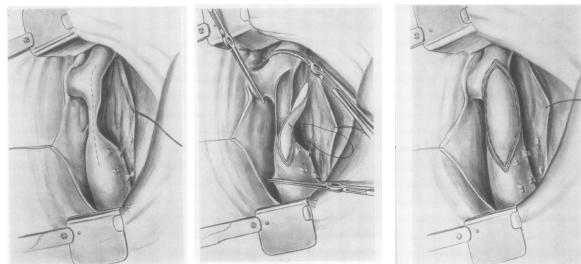


Abb. 6: Indirekte Isthmusplastik [110].

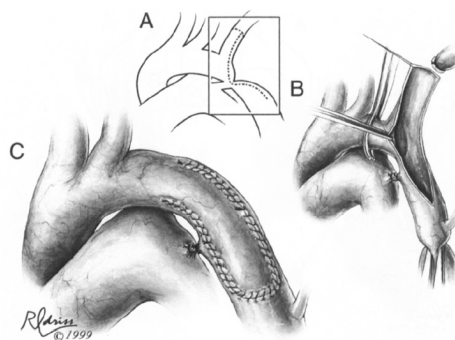


Abb. 7: Subclavia-Flap Aortoplastie [100].

Bei der erstmals von Waldhausen und Nahrwold 1966 beschriebenen Subclavia-Flap Aortoplastie wird das Lumen der stenosierten Aorta durch einen aus der Subclavia gebildeten körpereigenen Gewebepatch vergrößert. Bei dieser Methode wird die Arteria subclavia distal durchtrennt und aus diesem mit der Aorta verbundenen Subclaviastumpf ein Patch gebildet, der in

der Folge auf das eingeschnittene ehemals stenosierte Aortensegment geklappt wird und somit das Lumen der Aorta vergrößert [85; 86; 111] (siehe beispielhaft Abb. 7).

Die Resektion mit ausgedehnter (extended) End-zu-End-Anastomose orientiert sich an der Methode von Crafoord und Nylin von 1944 [104] und wurde erstmals von Amato 1977 in dieser "extended" (modifizierten) Methode beschrieben [112]. Bei diesem vor allem beim hypoplastischen Aortenbogen gut durchführbaren

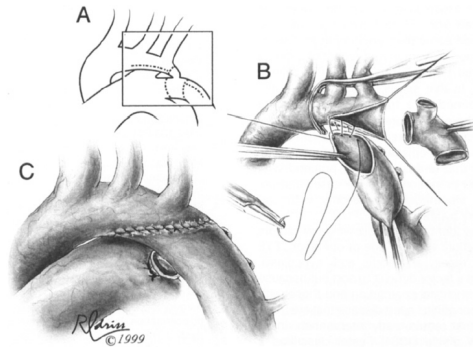


Abb. 8: Resektion mit extended End-zu-End-Anastomose [100].

chirurgischen Therapieschema wird die Aorta bereits proximal auf Höhe des Abgangs der linken Subclaviaarterie oder schräg entlang des transversen Aortenbogens auf Höhe der linken Carotisarterie abgeklemmt [85] (siehe beispielhaft Abb. 8). Die zerebrale Versorgung wird somit intraoperativ nur einseitig über den TBC durchgeführt, wobei eine antegrade

Versorgung der rechten Hirnseite und eine indirekte Versorgung der anderen Hemisphäre über den Circulus Willisii erfolgt. Distal erfolgt die Abklemmung der Aorta unterhalb der Koarktation [12]. Die Aorta wird an der Seite der kleinen Kuvertur in der vollen Länge zwischen den Aortenklappen inzidiert und eine lange schräge Anastomose zwischen dem cranial gebliebenen Aortenbogen und der mobilisierten DAO vernäht [12]. Der Eingriff fand mit der Zeit mehr Befürworter und wurde in den späten 1980er bis 90er Jahren gehäuft angewendet [86].

2.9.4. Heutige chirurgische Techniken der Aortenbogenrekonstruktion

Die vorausgehende Auflistung stellt die Entwicklung der chirurgischen Basistechniken der Aortenbogenkorrektur im zeitlichen Verlauf dar. Mit der Zeit wurden verschiedenste modifizierte Varianten orientierend an diesen Basis-Prozedere entwickelt [113; 114; 34; 115; 101; 116; 117; 118; 119; 120]. Die Entscheidung der chirurgischen Therapie hängt dabei vor allem von drei ineinander greifenden Faktoren ab – dem Typ der Aortenverengung, den assoziierten Erkrankungen und dem Zeitpunkt der klinischen Manifestation [102].

Bei der Therapie der (hypoplastischen) ISTA, die isoliert auftritt, wird heute bis zum dritten Lebensjahr die extended End-zu-End-Anastomose bevorzugt. Bei der Therapie von Neugeborenen und Säuglingen mit kritischer komplexer hypoplastischer ISTA zeigen die chirurgischen Verfahren noch immer eine große Varianz. Häufige OP-Konzepte sind die Patch-Aortoplastie, die extended End-zu-End-Anastomose, die

End-zu-Seit Anastomose oder heute seltener die Subclavia-Flap Aortoplastie [121; 18]. Vor allem bei der Korrektur des infantilen hypoplastischen Aortenbogens ist laut Huber et al. und Griselli et al. eine longitudinale Patchplastik notwendig, um überhaupt eine ausreichende Größe des Aortenbogens und eine spannungsfreie Anastomose zu erreichen [33; 69]. Laut einem 40-Jahre-Rückblick von Dodge-Khatami et al. aus dem Jahr 2000 zeigen die direkte End-zu-End-Anastomose und die Subclavian-Flap Technik bei Neonaten und beim Vorliegen eines hypoplastischen Aortenbogens die höchsten Restenoseraten [100]. Vor allem der Einsatz der direkten End-zu-End-Anastomose-Technik wurde in dieser Patientengruppe weitgehend verlassen [122]. Der IAA wird heute je nach Gegebenheiten mit der Patch-Aortoplastie, der Interposition mit einer Gefäßprothese oder der direkten End-zu-End-Anastomose versorgt [40].

Aortenbogenkorrektur bei der Norwood-1 und Gießen-Comprehensive Stage-II

Bezüglich des Patientenkontexts der vorliegenden Studie spielt die Korrektur der hypoplastischen komplexen Aortenbogenstenose von Neugeborenen mit HLHS eine besondere Rolle. Daher wird im Folgenden explizit auf die Aortenbogenkorrektur im Rahmen der Norwood-1 und Gießen-Comprehensive Stage-II (GCS-II) Prozedur bei HLHS eingegangen.

Bei den HLHS-Patienten mit komplexer/kritischer Aortenbogenstenose ist die operative Korrektur mit der Norwood-Operation oder der 1998 in Gießen erstmals angewendeten Gießen-Comprehensive Operation neben der Herztransplantation (HTX) die einzige Therapiemöglichkeit. Das Norwood- oder das GCS-Prozedere stellt dabei prinzipiell ein palliatives Vorgehen dar, was keine Heilung beinhaltet, sondern nur eine Lebensverlängerung bewirken kann [20]. Die erste erfolgreiche Behandlung des HLHS erfolgte 1983 durch den Herzchirurgen Norwood [123]. Der Eingriff wurde seit den 80er Jahren vielfach modifiziert, aber die Hauptziele der Methode blieben gleich: schrittweise Kreislaufftrennung mit Bildung eines stenosefreien Zuflusses und Abflusses in den bzw. aus dem alleinigen rechten Systemventrikel mit uneingeschränkter Vorhofkommunikation sowie Sicherstellung eines ungehinderten koronaren und eines suffizienten pulmonalen Blutflusses [124].

Die Norwood Prozedur gliedert sich in drei aufeinanderfolgende Operationen [68]. Bei der ersten OP (Norwood-1) in den ersten Lebenstagen mit HLM wird der PDA durchtrennt und eine Atrioseptektomie zur uneingeschränkten Vorhofkommunikation durchgeführt. Der Truncus pulmonalis wird vom Herzen abgetrennt und die PA distal mit einem Patch verschlossen. Die meist langstreckige hypoplastische Aorta wird unter Einbeziehung des proximalen Truncus pulmonalis rekonstruiert [125; 68; 20; 52]

(siehe Abb. 9). Norwood et al. rekonstruierten die Neo-Aorta dabei zu Beginn aus der nativen PA mit einer direkten Anastomose zwischen dem Pulmonalisstumpf und dem hypoplastischen Aortenbogen ohne den Einsatz von prothetischen Materialien [70; 123]. Später erfolgte die Korrektur

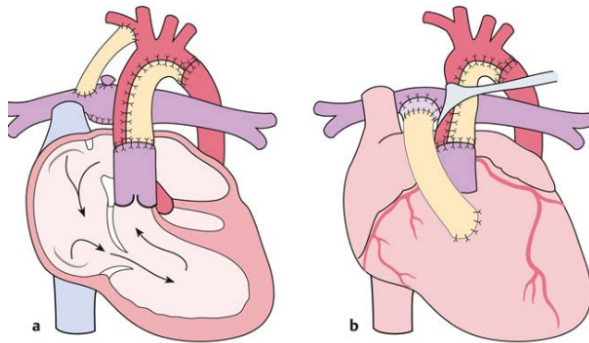


Abb. 9: Norwood-1 Operation mit a) mit Blalock-Taussig-Anastomose oder b) Sano-Shunt [68].

meist mit einer Patch-Aortoplastie z.B. einem pulmonal-arteriellen Homograft unter Einbeziehung der AAO und der Pulmonalklappe in den Systemkreislauf [125; 20]. Um eine Oxygenierung des venösen Blutes in der Lunge zu gewährleisten, wird ein aorto-pulmonaler Shunt, Blalock-Taussig-Anastomose⁵, angelegt. Modifiziert wurde der Eingriff unter anderem durch den Ersatz der Blalock-Taussig-Anastomose durch einen Sano-Shunt⁶ [68].

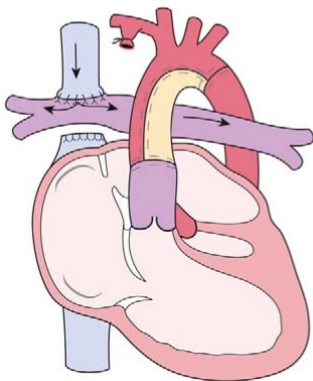


Abb. 10: Norwood-2 [68].

Nach vier bis sechs Monaten erfolgt im Anschluss die Norwood-2 Prozedur, bei der die obere bidirektionale cavo-pulmonale Anastomose zwischen oberer Hohlvene und rechter PA angelegt wird (Glenn-Anastomose) und die Blalock-Taussig-Anastomose bzw. der Sano-Shunt entfernt wird (siehe Abb. 10). Eine bessere Oxygenierung und eine Entlastung der rechten Herzkammer kann damit sichergestellt werden. Der rechte Ventrikel fungiert also auch nach dem Eingriff weiterhin als pathologischer

Systemventrikel und es liegt eine zentrale Zyanose mit Mischblut vor [52].

Die Fontankomplettierung oder auch totale cavo-pulmonale Anastomose (TCPC) beendet die Norwood Prozedur mit dem dritten Schritt im zweiten bis dritten Lebensjahr (Norwood-3, siehe Abb.11). In diesem Eingriff erfolgt die Trennung des Lungenkreislaufs vom Systemkreislauf durch die Herstellung einer extra- oder intrakardialen Shunt-Verbindung von der unteren Hohlvene

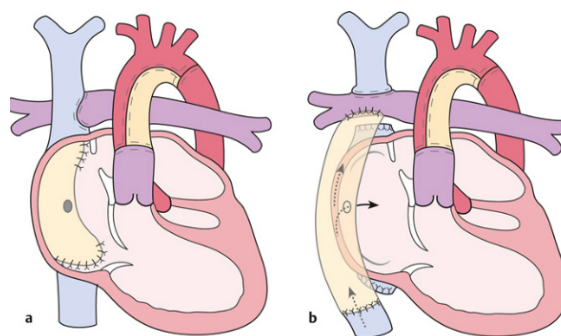


Abb. 11: Fontan Kompletierung (TCPC) [68].

⁵ iatrogene Verbindung zwischen einer supraaortalen Arterie und der PA

⁶ Ventrikulo-pulmonaler Shunt als Conduit zwischen rechtem Ventrikel und PA

in die rechte PA. Nach der Fontan-Komplettierung findet nun ein rein passiver Fluss aus beiden Hohlvenen in die Lunge statt [68; 52].

Bei der Norwood-OP erfolgt die Aortenbogenkorrektur also bereits in den ersten Lebenstagen in einem einzeitigen Vorgehen mit dem Einsatz der HLM.

Dem gegenüber steht die Aortenbogenkorrektur beim HLHS im Rahmen der ebenfalls dreizeitigen Gießen-Comprehensive Prozedur (GCS). Bei der Gießen Hybrid Stage I (GHS-I) Prozedur wird in der ersten Lebenswoche nur ein für das Neugeborene

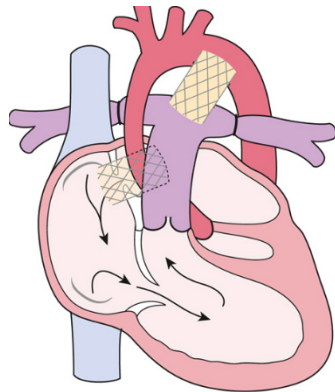


Abb. 12: Gießen Hybrid Stage-I Prozedur [68].

belastungsärmerer Eingriff als bei dem Norwood-Vorgehen durchgeführt. Dabei wird zunächst per HK ein Stent in den DAB/PDA implantiert sowie gegebenenfalls ein Rashkind-Manöver durchgeführt. Ein bis drei Tage nach der HK-Intervention erfolgt das chirurgische bPAB (siehe Abb. 12). Durch das bPAB werden dabei der systolische pulmonale Druck auf weniger als die Hälfte des systemischen Drucks reduziert und Sauerstoffsättigungen von 80 % +/- 5 % bei Raumluft erreicht. Physiologische Ziele

dieses Vorgehens sind ein uneingeschränkter systemischer Blutfluss in die untere Körperhälfte sowie eine Protektion des pulmonal-vaskulären Gefäßbettes und damit Schutz vor der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie auf dem Boden einer pulmonalen Überflutung. Durch das zeitliche Hinauszögern der großen OP werden bessere und hämodynamisch stabilere Operationsvoraussetzungen erreicht. Des Weiteren bleibt durch die Gießen Hybrid Stage-I die Chance eines Wachstumspotenzials des linken Herzens erhalten [91; 126]. Dadurch kann Patienten mit HLHS oder HLHC zum Teil ein biventrikuläres Verfahren ermöglicht werden [127].

Bei der drei bis sechs Monate später stattfindenden Gießen-Comprehensive Stage-II (GCS-II, kombinierte Norwood-1 und -2) wird die Aorta aus dem PA-Stamm und dem unterentwickelten Aortenbogen als "Neo-Aorta" rekonstruiert und in der gleichen Sitzung die obere cavopulmonale Glenn-Anastomose gebildet. Zudem werden der PDA-Stent, das duktile Gewebe und das bPAB entfernt sowie gegebenenfalls die PA im Bereich des Bandings rekonstruiert oder mit einem intraoperativen Ballon dilatiert [91] (siehe 4.3.2.). Im Rahmen des Gießen Hybrid Vorgehens kann somit auf eine Aortenbogenrekonstruktion in der kritischen Neugeborenenperiode verzichtet werden, was sich positiv auf die Restenoserate und Mortalität auswirkt (siehe 2.9.6. und 2.9.8.). Nach der GCS-II Operation liegt postoperativ das gleiche anatomische

Ergebnis vor wie nach der Norwood-2 OP. Die folgende Fontankomplettierung (TCPC) entspricht dem Vorgehen bei der Norwood-3 Prozedur [52].

2.9.5. Materialien der chirurgischen Aortenbogenrekonstruktion

Um 1950 wurden erstmals externe biologische und synthetische Materialien bei der Therapie von Aortenbogenstenosen und Aortenaneurysmen beim Menschen erfolgreich eingesetzt [82; 128]. Seitdem ist der Einsatz von externen Geweben in Form von Patches und Prothesen vor allem bei der Korrektur der infantilen hypoplastischen ISTA und dem IAA im Zuge der Erweiterung des Aortenbogens weit verbreitet. So konnte die Patch-Erweiterung nicht nur die Komplikationen reduzieren (siehe 2.9.6. und 2.9.7.) sondern macht den Eingriff gemäß Griselli et al. auch reproduzierbarer und chirurgisch einfacher [69]. Dabei hat sich bei der Rekonstruktion mit einem Patch das Verhindern einer zirkumskripten Naht und die Rekonstruktion entlang der inneren Krümmung durchgesetzt, um weiterhin ein Wachstumspotenzial des Aortenbogens und einen möglichst natürlichen Fluss entlang der physiologischen Konfiguration des äußeren Aortenbogens beizubehalten [101; 100]. Das verwendete Material zeigt verschiedene Eigenschaften, die mit Vor- und Nachteilen behaftet sind. Die am häufigsten eingesetzten Materialien für Patches oder Gefäßprothesen in der Aorten Chirurgie sind im Folgenden aufgeführt:

Autologes Perikard⁷ kann bei der Aortenbogenrekonstruktion in der gleichen Sitzung beispielsweise aus dem antephrischen Herzbeutelteil entnommen werden [129]. Im Anschluss wird es laut Bautista-Hernandez et al. zehn Minuten in 4%-iger Glutaraldehyd-Lösung fixiert und zur Erweiterung des Aortenbogens genutzt. Durch die Fixierung mit Glutaraldehyd-Lösung kann das Risiko der Aneurysmenbildung reduziert werden [70]. Da es aus dem Patienten selbst gewonnen wird, ist es zwar grundsätzlich gut und einfach verfügbar, zeigte aber beispielsweise bei Bernabei et al. bei der Entnahme bei Neugeborenen eine limitierte Entnahme-Verfügbarkeit, sodass in dieser Studie zusätzlich auf PTFE-Patches zurückgegriffen werden musste [129]. Autologes Perikard weist als körpereigenes Gewebe eine gute Verarbeitbarkeit sowie eine niedrige Kalzifizierungsneigung auf [129]. Des Weiteren ist es nicht immunreaktiv und bewirkt keine Abstoßungsreaktionen. In der Kinderherzchirurgie ist autologes Perikard eines der am häufigsten verwendeten Materialien [70].

Allograft⁸ bzw. beim Menschen Homograft als biologisch inaktives Material neigt selten zu Abstoßungsreaktionen, unterliegt aber den natürlichen Degenerations-

⁷ Autogenes körpereigenes Herzbeutelgewebe

⁸ Gewebetransplantat von einem genetisch nicht-identischen Spender dergleichen Art bzw. hier von verstorbenen Menschen

prozessen wie Calcifizierungen. Homograft ist nur begrenzt verfügbar und damit teuer [130; 70]. Mit Homograft lässt sich gut die Form des Aortenbogens nachahmen und bei der Anastomosierung besteht eine geringe Blutungsneigung. In der Aortenbogenrekonstruktion wird beispielsweise menschliches Perikardium oder Pulmonalis-Homograft eingesetzt [128; 117].

Bei Xenograft⁹ handelt es sich beispielsweise um Schweine- und Rinderperikard. Dies ist sehr gut verfügbar, biokompatibel, langlebig und wird nach der Gewinnung chemisch aufbereitet, sterilisiert und bis zur Nutzung gelagert in Glutaraldehyd, Ethanol und Propylenoxid [128; 124]. Vergleicht man Rinder- und Schweineperikard, so stellt sich das Herzbeutelgewebe von Rindern dicker und dehnbarer dar, in der Viskoelastizität seien beide Materialien aber äquivalent [131; 132].

Polyethylenterephthalat (PET) ist eine Polyesterfaser und in der Medizin unter dem Markennamen Dacron bekannt. In der Chirurgie wird es in gewebter (primär blutdicht) oder gestrickter (Abdichtung durch Preclotting mit Blut vor Verwendung) Variante für Gefäßinterponate, Bypassprothesen, Patches oder als nichtresorbierbares Nahtmaterial verwendet. Dacron ist kommerziell verfügbar und ebenso wie Pericardium leicht zu implantieren, langlebig und neigt nicht zu Thrombosierungen, wenn es in kalibergroßen durchflussstarken Gefäßen verwendet wird [128]. Dacron ist das am häufigsten verwendete Material in Gefäßen größer als 4 mm [133].

Polytetrafluorethylen (PTFE) ist ein vielfach verwendetes Kunststoffgewebe für Gefäßinterponate, Bypassprothesen, Patches oder als nichtresorbierbares Nahtmaterial und in der Medizin unter dem Markenname Gore-Tex® bekannt. Es bewirkt nach dem Einbau eine geringere inflammatorische Reaktion als Dacron. Im Vergleich zum Dacron-Kunststoff ist es weniger dehnbar und nachgebend. Zudem neigt PTFE seltener zu einer Aneurysmenbildung als Dacrongewebe [37].

2.9.6. Intraoperative Herausforderungen der Kreislaufregulation

Um die herzenspringende hypoplastische Aorta chirurgisch eröffnen und beispielsweise mit einem Patch erfolgreich rekonstruieren zu können, ist die kurzzeitige intraoperative Unterbrechung der lebensnotwendigen Hauptschlagader notwendig [134]. Die Unterbrechung des Blutflusses über die Aorta bewirkt in der unmittelbaren Konsequenz einen Kreislaufstillstand [135]. Die Schwierigkeit des chirurgischen Eingriffs besteht darin, trotzdem eine ausreichende systemische, zerebrale und myokardiale Sauerstoffversorgung aufrecht zu erhalten. Die Aortenbogenrekonstruktion war durch diesen intraoperativ kurzfristig hergestellten Kreislaufstillstand und die damit einhergehende ischämische Endorganschädigung

⁹ Gewebetransplantat von einem Spender einer anderen Art/Spezies

historisch betrachtet lange mit hohen Mortalitätsraten assoziiert. Mögliche ischämische Endorganschädigungen sind dabei zum Teil weitreichende neurologische, kardiovaskuläre, renale oder gastrointestinale Komplikationen (siehe 2.9.7.) [135; 136]. Die optimale Technik der Kreislaufregulation und zerebralen Protektion bei der Aortenbogenrekonstruktion ist immer noch umstritten [135].

Die Versorgung des Körpers während der Bogenkorrektur übernimmt heute die HLM mit einer extrakorporalen Zirkulation. Zusätzlich haben sich Verfahren wie der kardiopulmonale Bypass mit kurzfristigem Kreislaufstillstand in tiefer Hypothermie (14,1-20 °C) oder der kardioplegische Herzstillstand mit unter anderem moderatem hypothermischen Kreislaufstillstand (20,1-28 °C), selektiver zerebraler Perfusion sowie "Beating-heart"-Methode etabliert [137; 134].

Die historische Entwicklung bis zu diesen technischen Verfahren war langwierig und schwierig [138; 103; 139; 140; 135; 141; 142]. Ein Problem bei dem künstlich hergestellten Herzstillstand im Zuge der Bogenkorrektur stellt die mangelhafte Sauerstoffversorgung des Körpers dar und hierbei besonders des Gehirns, welches eine 7,5-fach höhere basale Stoffwechselrate als nicht nervales Gewebe und damit die geringste Resistenz gegen Sauerstoffmangel aufweist [135; 143]. Daher nutzt man bei der Technik des Herzstillstands in Hypothermie die Eigenschaft, dass der Zeitraum des Herzstillstands, in dem es zu keinen ischämischen Komplikationen kommt, umgekehrt proportional zu der jeweiligen Körpertemperatur ist [143]. Bei einer im operativen Kontext künstlich geschaffenen reduzierten Körperkerntemperatur von 30 °C sinkt der zerebrale Sauerstoffumsatz bereits auf die Hälfte des normalen Sauerstoffverbrauchs. Die Ischämietoleranz des Gehirns kann dabei auf eine Dauer von 50 bis 60 Minuten verlängert werden, wenn eine Hypothermie von 18-20 °C hergestellt wird [144].

Die Mortalität bei der Bogenkorrektur unter hypothermischem Herzstillstand wird in der Literatur mit 2-11 %, die Schlaganfallhäufigkeit mit 4-14 % angegeben [134]. Weitere Probleme im Zuge des tiefen hypothermischen Kreislaufstillstands sind die Entwicklung einer myokardialen Ischämie und einer kardialen Dysfunktion [145]. Bei zu langer Anwendung treten zusätzlich neurologische Komplikationen und psychomotorische Schädigungen wie Paraplegie auf [146; 147]. Auch in die Gerinnungskaskade wird bei tiefer Hypothermie stärker eingegriffen als bei moderater Kühlung und daher besteht bei tiefer Hypothermie eine deutlich erhöhte Blutungsneigung [137; 148]. Zudem erhöht sich bei tiefer Hypothermie die Viskosität des Blutes und die Sauerstoffbindungskurve wird nach links verschoben, was einer erschwerten Abgabe von Sauerstoff in der Peripherie entspricht [134]. Durch die

längere Dauer bis zum Erreichen der tiefen Hypothermie verlängert sich des Weiteren die intraoperative Bypasszeit sowie die Wiedererwärmungszeit und damit die gesamte Operationszeit, was mit einer höheren Belastung sowie Mortalität der Patienten und mit höheren Kosten verbunden ist [137; 148]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass zehn Minuten des hypothermischen Kreislaufstillstands die Intensivstationsdauer um 13 % und die Beatmungszeit um 19% erhöhen [38]. Aufgrund dieser Komplikationen beim isolierten tiefen hypothermischen Kreislaufstillstand wird diese Technik seit ca. 20 Jahren zunehmend seltener verwendet und modifiziert [38]. Da sich ein deutlicher Anstieg der Apoplex- und Mortalitätsrate vor allem bei Eingriffen mit länger andauerndem Kreislaufstillstand von über 40 Minuten abgezeichnet hat, etablierte sich als Alternative bei diesen Eingriffen die Behandlung mit moderater (20,1-28 °C) Hypothermie und selektiver antegrader Kopfperfusion [134; 135; 148]. Diese Technik ist heute ein fester Bestandteil der Neuroprotektion bei der Bogenkorrektur und weltweit das führende Konzept der Kreislaufregulation bei der Aortenbogenrekonstruktion [149; 103; 135]. Dabei wird mehrheitlich nur noch eine moderate Kühlung der Körpertemperatur auf ca. 28 °C herbeigeführt, da bereits mit der antegraden selektiven Kopfperfusion eine zufriedenstellende Neuroprotektion des Gehirns aber auch des Rückenmarks erreicht wird und die viszerale Organe durch die grundsätzlich geringere Stoffwechselrate auch bei moderater Hypothermie ausreichend gegen Ischämie geschützt sind [147; 134; 135]. Limitierende Faktoren und Probleme der selektiven zerebralen Perfusion bestehen vor allem in der Gefahr von möglichen Embolisationen von Luft, Dissektionen oder in der Hypo- oder Hyperperfusion des Gehirns mit Ischämie bzw. Hirnödem [150].

"Beating-heart"-Methode zur Myokardprotektion

Abgesehen von den Schwierigkeiten bezüglich der Neuroprotektion ist ein weiteres Problem bei der Aortenbogenrekonstruktion die durch den Kreislaufstillstand entstehende myokardiale Ischämie mit den damit einhergehenden kardialen Dysfunktionen wie Herzinfarkt, akute postoperative Herzinsuffizienz (=Low-cardiac-output-Syndrom), Arrhythmie oder Perikarderguss [151;

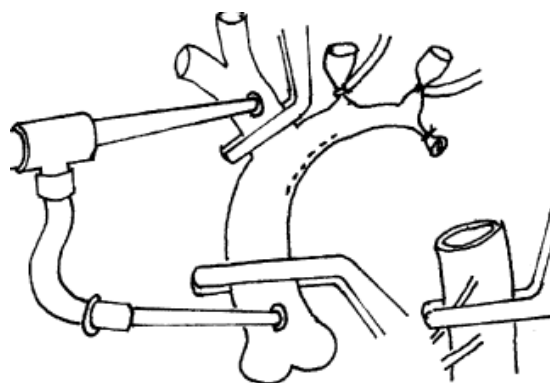


Abb. 13: Anschlüsse der HLM bei selektiver zerebraler und myokardialer Perfusion [154]

136]. Sano und Mee beschrieben 1990 eine Technik zum Schutz des Myokards, bei der isoliert das myokardiale Gewebe während der Abklemmung der AAO versorgt

wird [152]. Bei dieser isolierten myokardialen Versorgung können durch eine arterielle Kanüle der HLM in der Aortenwurzel bei der Bogenkorrektur die Koronararterien und damit das Herz weiter perfundiert werden und eine myokardiale Ischämie reduziert werden [147; 152] (siehe Abb. 13). 2003 gelang Ishino und Sano die erste Aortenbogenrekonstruktion am schlagenden Herzen, bei der durch die arterielle Kanüle in der Aortenwurzel eine intraoperative konstante Sauerstoffversorgung des Herzens sichergestellt wurde und das Herz bei adäquater Volumenfüllung der Ventrikel während der Operation bei geschlossener AAO weiter schlug [153]. Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde in den letzten Jahren eine "Beating-heart"-Methode entwickelt, bei der ein kardioplegischer Herzstillstand mit myokardialer Ischämie durch ein intraoperativ weiterhin mit Sauerstoff versorgtes und schlagendes Herz verhindert wird [137]. Dadurch kann die Aortenklemmzeit verringert werden und eine verbesserte postoperative Erholungszeit mit reduziertem Anstieg der kardialen Ischämiemarkers im Blut erzielt werden [151].

Heutiger modifizierter Einsatz der HLM bei der Aortenbogenrekonstruktion

Bei der Bogenkorrektur mittels kardiopulmonalem Bypass unter der HLM werden die venösen Kanülen in der oberen und unteren Hohlvene oder isoliert in den rechten Vorhof platziert [91; 152; 137].

Eine arterielle Kanüle wird zum einen in dem Truncus pulmonalis und zum Teil vorübergehend in der DAO befestigt [152]. Zum anderen wird eine arterielle Kanüle bei einem gering unterentwickelten Aortenbogen in der AAO und bei einer ausgeprägten Hypoplasie in dem TBC befestigt.

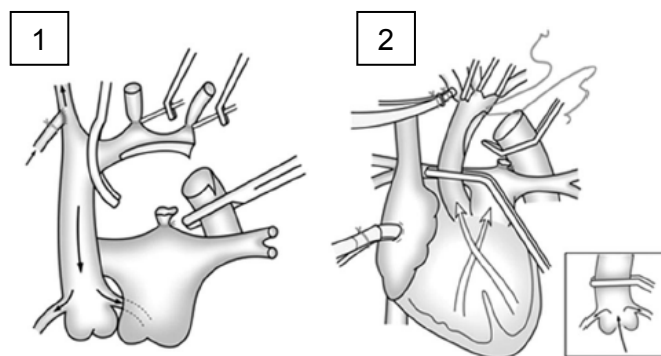


Abb. 14: Aortenabklemmung bei OP je nach Pathologie. 1) Abklemmen der Aorta distal des TBC bei Rekonstruktion eines wenig unterentwickelten Aortenbogens. 2) Abklemmen der AAO bei hypoplastischem Aortenbogen [147]

Erfolgt ein Abklemmen der Aorta distal des TBC (Abb. 14, 1), so kann zwar das proximale Segment des Aortenbogens und die AAO nicht chirurgisch erweitert werden, die antegrade arterielle zerebrale Versorgung der rechten Hirnhälfte und eine indirekte Versorgung der linken Hemisphäre, der unteren Körperhälfte und des Rückenmarks über den Circulus Willisi ist aber über den TBC sichergestellt [12; 147; 152; 137]. Müssen ebenfalls weiter proximal gelegene Anteile der Hauptschlagader rekonstruiert werden und muss die Abklemmung der Aorta bereits auf Höhe der AAO, also proximal des Abgangs des TBC, erfolgen (Abb. 14, 2), wäre nach der

regelmäßigen Anwendung der HLM damit die zerebrale arterielle Versorgung unterbrochen. Neurologische Komplikationen wären die Folgen oder ein hypothermischer Kreislaufzustand müsste initiiert werden. Alternativ wird die antegrade zerebrale Perfusion in diesen Fällen über eine weitere arterielle Kanülierung im TBC sichergestellt [147]. Die Kanüle im TBC läuft dabei mit einer reduzierten Flussrate von ca. 30-50 % des vollen HLM-Flusses [154; 147]. Dabei ist zu beachten, dass der für die ausreichende Neuroprotektion notwendige zerebrale Blutfluss vor allem vom Druck (40-50 mmHg) abhängt und die Flussrate bei Eingriffen bei Neugeborenen deutlich höher sein muss als bei Erwachsenen, da das Gehirn beim Neugeborenen bereits 1/7 bis 1/10 des Körpergewichts und beim Erwachsenen nur 1/50 ausmacht [154; 155]. Eine Überperfusion darf hingegen nicht erfolgen, da dies zu einem Hirnödem und neurologischen Ausfällen führen kann [137]. Zusätzlich kann bei der "Beating-heart"-Methode zur isolierten selektiven Blutversorgung der Koronarien und des Herzens eine weitere (dritte) arterielle Kanüle in die Aortenwurzel proximal der Klemme der AAO angebracht werden [137]. Zur Volumenentlastung des schlagenden linken Ventrikels kann dabei eine weitere venöse Kanüle über die rechte obere Pulmonalvene in den linken Vorhof gelegt werden [137].

2.9.7. Komplikationen der operativen Therapie

Die Komplikationen der operativen Aortenbogenkorrektur lassen sich unterteilen in:

- 1.) Komplikationen der chirurgischen Rekonstruktion
- 2.) Komplikationen der intraoperativen Kreislaufunterbrechung

Beide gemeinsam bedingen dabei 3.) Mortalitätsrate.

Die drei Komplikationen untergliedern sich jeweils gemäß dem zeitlichen Auftreten in intraoperative, frühe und späte Komplikationen. Die frühe (direkt postoperative) Komplikation ist definiert als Komplikation, die noch während des stationären Aufenthalts im Zuge der OP bzw. innerhalb von 30 Tagen postoperativ auftritt. Wenn es später als 30 Tage postoperativ oder nach der Entlassung aus dem Krankenhaus zu Komplikationen kommt, spricht man von späten Komplikationen [34].

2.9.7.1. Komplikationen der chirurgischen Aortenbogenrekonstruktion

Komplikationen im Zuge der chirurgischen Rekonstruktion sind intraoperativ vor allem Blutungen, hämorrhagischer Schock, Perikardtamponade, Anastomoseinsuffizienz, Koronarinsuffizienz, ventrikuläres Versagen, Arrhythmien oder Klappenfunktionsstörungen [156]. Diese Komplikationen können ebenfalls auch als frühe, direkt postoperative Komplikationen auftreten und bedingen zum Teil eine Thoraxrevision. Häufige weitere frühe Komplikationen sind pulmonale Hypertension,

Lungenversagen, Chylothorax, Atelektasen, Herzrhythmusstörungen (HRST) wie AV-Block 3. Grades, Hypo- und Hypertension und Bradykardie, Nervus phrenicus Lähmung, thrombembolische Ereignisse wie Apoplex oder Infektionen wie Sepsis, Endokarditis, Mediastinitis und Pleuritis [34; 37; 156; 18]. Die intraoperativ und ein bis zwei Wochen postoperativ zum Teil auftretende paradoxe arterielle Hypertonie ist mit antihypertensiven Medikamenten zu therapieren, da durch den Hypertonus neben der erhöhten ventrikulären Belastung das Risiko für Anastomosen- und Nahtinsuffizienzen, Aortenruptur und -dissektion sowie Mesenterialinfarkten erhöht wird [157]. Laut Bautista-Hernandez et al. treten nach der Rekonstruktion bei HLHS-Patienten Restenosen am Aortenbogen am häufigsten innerhalb des ersten postoperativen Monats auf und stellen daher meist frühe Komplikationen dar [70].

Unter den späten Komplikationen der chirurgischen Rekonstruktion kann man die Restenosierungen des rekonstruierten Aortenbogens, Aneurysmabildung, Aortendissektionen und -rupturen, tracheale und pulmonale Obstruktionen, Endokarditis und die Entstehung eines späten arteriellen Hypertonus zählen [37; 45]. Besonders nach der chirurgischen Rekonstruktion eines IAA beobachtet man in 20-40 % LVOTOs [158]. Zudem können je nach chirurgischem Operationsschema assoziierte Komplikationen auftreten. Nach der Subclavian-Flap Methode kann es zum Beispiel aufgrund der Durchtrennung und Verwendung der den Arm hauptsächlich versorgenden A.subclavia zu Armschämien mit Claudicatio, Subclavian-Steal-Syndrom, Gangrän oder zum reduzierten Wachstum des linken Arms kommen [101; 18]. Im Zuge des in 2.9. angesprochenen bPAB als Bridging-Variante bis zur endgültigen Bogenkorrektur können Stenosen im Bereich der rechten Pulmonalarterie (RPA) und linken Pulmonalarterie (LPA) [159] und der Subaorta entstehen [101]. Die mit diesen Komplikationen einhergehende Mortalität wird gesondert betrachtet (siehe 2.9.7.3.).

Restenosierung des Aortenbogens

Die Restenosierung ist ein gutes Maß, um die Effektivität und die Langzeitkomplikationen nach der Aortenbogenrekonstruktion zu objektivieren. Das Auftreten einer erneuten Verengung nach der chirurgischen Rekonstruktion wird in der Literatur mit 11-47 % angegeben [100; 160]. Auch die erneute Restenose des rekonstruierten Aortenbogens geht wie die primäre Verengung der Aorta mit Komplikationen wie Herz- und Klappeninsuffizienz, brachiozepalem spätem Hypertonus und erhöhter Mortalität einher (siehe 2.7.) und bedarf daher einer umgehenden Therapie [161; 162; 151]. Folgenden Aspekten wird ein Einfluss auf die Restenosierung zugeschrieben:

- primäre pathologische Anatomie des Aortenbogens [163; 45; 100; 37]
- Vorliegen assoziierter kardialer Erkrankungen (komplexe ISTA) [183]
- chirurgisches Vorgehen bei der Bogenrekonstruktion z.B. Patcheinsatz [128], Naht entlang der gesamten Zirkumferenz der Aorta [100; 85] oder unvollständiges Entfernen von duktalem Gewebe im Bereich der Stenose [70; 164; 165; 50; 100]
- demographische Faktoren wie Alter bei primärer Aortenbogenrekonstruktion [166]
- Wachstumspotenzial des pathologischen bzw. rekonstruierten Aortenbogens [34]

Zur Therapie der aortalen Restenose dienen HK-Interventionen wie Ballondilatation (BAP) und Stentimplantationen oder eine erneute chirurgische Korrektur [166]. Eine ausführliche Betrachtung und Bewertung der aortalen Restenosierung wird unter 6. durchgeführt und in diesem Kontext auf die eigenen Studienergebnisse bezogen.

Weitere Langzeitkomplikationen der chirurgischen Aortenbogenrekonstruktion

Ein Aneurysma liegt vor, wenn das Verhältnis des Aortendurchmesser am reparierten Aortenbogen und der thorakalen Aorta größer als der Faktor 1,5 ist [37]. Die Inzidenz von Aortenaneurysmen nach der primären Rekonstruktion einer ISTA liegt bei 9 bis 30 % [75; 167], wobei laut der Studie von von Kodolitsch et al. ein höheres Alter bei der primären Bogenkorrektur, das Vorliegen einer biAV und präoperativ erhöhte systolische Blutdruckgradienten mit einem erhöhten proximalen Aneurysmarisiko einhergehen [167]. Eine gehäufte Aneurysmainzidenz konnte wiederholt nach der Korrektur mittels Patch-Aortoplastie und dabei signifikant vor allem nach dem Dacron-Einsatz gezeigt werden [100; 37]. Zudem scheint die chirurgische Resektion der Koarktationsleiste und die damit einhergehende Tunica intima Exzision eine Aneurysmabildung zu begünstigen [37].

Ein später fixierter arterieller Hypertonus mit erhöhten Werten von mindestens 150/90 mmHg am rechten Arm ist eine weitere langfristige Komplikation der Aortenbogenerkrankung und -therapie. Häufig tritt dieser Hypertonus im Zuge der Restenosierung des therapierten Aortenbogens auf, persistiert auch nach der erneuten Korrektur der Restenose und macht bei ca. 11 % eine lebenslange antihypertensive Medikation notwendig [37; 166]. Ein gehäuftes Auftreten wird laut Walhout et al. nach der direkten End-zu-End-Anastomose und vor allem nach der Patch-Aortoplastie sowie bei einem OP-Alter über 1,5 Jahren beobachtet [37].

Sowohl präoperativ als auch postoperativ liegt bei Patienten mit einer Aortenbogenstenose und assoziierten intrakardialen Erkrankungen ein erhöhtes Risiko für eine pathologische Atemwegsobstruktion vor. Jhang et al. konnte mittels Computertomographie (CT) zeigen, dass in seinem Patientenkollektiv von Kindern mit Aortenbogenstenose und assoziierten intrakardialen Erkrankungen 27 % der

Untersuchten bereits präoperativ Atemwegsobstruktionen aufwiesen. Aufgrund einer häufig assoziierten veränderten Anatomie im Bereich der aortalen und pulmonalen Gefäße sowie des Bronchialbaums neigen diese Patienten vor allem nach der Bogenkorrektur mittels direkter Anastomose zu Atemwegsproblemen durch Bronchial- oder Tracheal-obstruktion mit verlängerter Beatmungspflichtigkeit und rezidivierenden broncho-pulmonalen Komplikationen [168]. Durch den Einsatz erweiternder Verfahren wie die extended End-zu-End-Anastomose und die Patch-Aortoplastie können diese Komplikationen minimiert werden [129; 168].

Eine Endokarditis wird vermehrt im Zuge der Aortenbogenstenose/ISTA beobachtet und dabei sowohl bei der nativen Erkrankung, im Zuge der OP und beim Vorliegen einer aortalen Restenose. Daher war lange Zeit eine lebenslange Endokarditis-Prophylaxe empfohlen. Heute ist dies nur noch in den Fällen mit Verwendung prosthetischer Materialien indiziert [85].

2.9.7.2. Komplikationen der intraoperativen Kreislaufregulation

Komplikationen, die im Zuge der Bogenkorrektur durch die intraoperativen Kreislaufregulation zustande kommen, betreffen vor allem den neurologischen und kardiovaskulären Bereich (siehe 2.9.6.). Neurologische Endorganschädigungen sind permanente und temporäre sowie globale oder fokale neurologische Defizite wie Hirnblutungen, Enzephalomalazie, Apoplex, sensorische oder motorische Ausfälle, Krampfanfälle, Myoklonien, Unruhe, Verwirrtheit, Sopor oder Koma, sowie spinale neurologische Defizite wie Paraplegie. Kardiovaskuläre Schädigungen beinhalten die myokardiale Ischämie mit Dysfunktion, Arrhythmien und Herzinfarkt, akute postoperative Herzinsuffizienz (=Low-cardiac-output-Syndrom), Herzbeutelerguss bis Perikardtamponade, Blutungen und kardialen Schock mit Todesfolge [136; 169].

Daneben kommt es durch die intraoperative Kreislaufunterbrechung in reduzierter Häufigkeit zu ischämischen Schädigungen aus dem renalen, gastrointestinalen und respiratorischen Spektrum. Mögliche pulmonale Schädigungen sind dabei parenchymale und pulmonale Komplikationen wie Atelektasen, Pneumonie, Lungen-ödem, akutes Atemnotsyndrom, Pneumothorax, Chylothorax, Pleuraerguss. Im Zuge der OP kann es zudem zu einer akuten Niereninsuffizienz kommen. Gastrointestinale und hepatobiliäre Komplikationen aufgrund vorübergehender viszeraler Hypoperfusion treten in 3-14,5 % der Aortenbogenoperationen auf. Beispiele sind Ileus oder Leberinsuffizienz. Weitere generelle Komplikationen sind postoperative Blutungen, Wundheilungsstörungen, Infektionen und Nervus laryngeus Läsionen. Sämtliche der hier aufgeführten Komplikationen zeigen eine enge Korrelation mit der Mortalität im Zuge der chirurgischen Aortenbogenrekonstruktion [135; 136].

2.9.7.3. Mortalität

Ursachen für das intraoperative, frühe und späte Versterben der Patienten bei bzw. nach der chirurgischen Bogenkorrektur sind Multiorganversagen mit oder ohne Sepsis und metabolische Störungen sowie alle unter 2.9.7. aufgeführten Komplikationen [169; 136]. Ein Risikofaktor ist das Vorliegen einer komplexen Stenose im Vergleich zu einer isolierten ISTA, wobei die Mortalitätsinzidenz mit steigender Komplexität der assoziierten intrakardialen Erkrankungen weiter zunimmt [169]. Zudem sinkt das Risiko zu versterben mit Zunahme des Lebensalters des Patienten bei der primären Bogenoperation. In einer Studie von Omeje et al. waren über 95 % der Todesfälle nach der Bogenkorrektur aus der Patientengruppe unter sechs Monaten [169]. Laut Bautista-Hernandez et al. besteht bei HLHS-Patienten eine signifikant erhöhte frühe postoperative Mortalität, wenn das Gewicht der am Aortenbogen korrigierten HLHS-Patienten bei der Operation unter 3 kg liegt (19 % zu 4 % bei > 3 kg) [70].

3. Fragestellung – Intention der Arbeit

Das übergeordnete Ziel dieser retrospektiven Studie ist die Evaluierung des Therapieerfolges der komplexen Aortenbogenrekonstruktion mit einem neuen gebogenen Xenobogenperikard bei Neugeborenen und Kindern. Im Zeitraum zwischen 2004 und 2014 wurden im Rahmen dieser retrospektiven Datenanalyse sämtliche kinderherzchirurgischen Operationen am Universitätsklinikum Gießen gesammelt und untersucht, bei denen zur Behandlung einer angeborenen kritischen und komplexen Aortenbogenstenose eine Patch-Aortoplastie mit neuartigem gebogenen Xenobogenperikard durchgeführt wurde. Die Ergebnisse dieser chirurgischen Aortenbogenrekonstruktionen bei 92 Patienten werden in der vorliegenden Arbeit präsentiert.

Eine Intention der Arbeit ist die retrospektive Auswertung der Effektivität der Bogenkorrektur mit Xenogenperikard. Zur Bestimmung der Effektivität erfolgt die Aufarbeitung der intraoperativen, frühen und späten Komplikationen wie unter anderem Restenose und Mortalität. Im Follow-up Beobachtungszeitraum von 10 Jahren (2004-2014) wird dabei unter dem Aspekt des neu verwendeten Materials ein Schwerpunkt auf die Restenosierung des operierten Aortenbogens gelegt. Das Wiedererkrankungsrisiko wird unter dem Gesichtspunkt des besonderen Patientenkontexts unserer Studie mit 59,8 % HLHS-Patienten, 100 % Patienten mit der schwerwiegenden hypoplastischen Form der ISTA oder einem IAA und 70,7 % Patienten mit einem Lebensalter unter sechs Monaten beim OP-Zeitpunkt,

interpretiert und mittels einer ausgiebigen Literaturlaufarbeitung mit dem aktuellen Forschungsstand verglichen und bewertet.

In der Einleitung wird zudem eine ausführliche Literaturrecherche mit historischem Rückblick bezüglich der Therapie, Evaluierung der bis heute in der Aortenbogenchirurgie eingesetzten Materialien und der Betrachtung der intraoperativen Herausforderungen der Kreislaufregulation sowie ihrer Handhabung durchgeführt. Dies dient dazu abschließend die Effektivität des durchgeführten chirurgischen Verfahrens mit Besonderheiten wie dem neuartigen Xenobogenperikard, der selektiven zerebralen Perfusion, der "Beating-heart"-Methode und der Rekonstruktion im Zuge der komplexen gleichzeitig auch intrakardiale Pathologien therapierenden GCS-II Prozedur, besser prüfen und einschätzen zu können. Eine Einordnung bezüglich anderer Behandlungskonzepte wird somit anhand der eigenen Ergebnisse und der Literaturlaufbereitung möglich und realisiert.

Als weiterer Aspekt bei der Untersuchung der Effektivität und des Wiedererkrankungsrisikos werden die Ergebnisse bezüglich prädiktiver Variablen und Risikofaktoren untersucht, die ein gehäuftes Auftreten von aortalen Restenosen begünstigen. Hintergrund dieser Ursachenanalyse ist der Wunsch, das Outcome der Bogenkorrektur zukunftsorientiert durch eine gute Evaluierung heutiger chirurgischer Verfahren verbessern zu können und neue Impulse und Empfehlungen auszusprechen: Ist im Hinblick darauf das gebogene Xenobogenperikard bereits das effektivste und vollkommene Material? Oder: Wie müsste das perfekte Material beschaffen sein, mit dem man die kritischen, komplexen, neonatalen, hypoplastischen Aortenbogenstenosen zukünftig operieren wird?

4. Patienten, Material und Methodik

4.1. Patientenkollektiv

Diese Studie umfasst alle Patientinnen und Patienten (weiblich/männlich – keine Priorität), die im Zeitraum von 2004 bis 2014 in der kinderherzchirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen eine Operation am Aortenbogen mittels Xenobogenperikard erhalten haben. Gemeinsame Einschlusskriterien liegen auf der Aortenbogenerkrankung und dem im Zuge der operativen Korrektur verwendeten Patchmaterial. Alle Patienten weisen die Diagnose Aortenbogenhypoplasie, hypoplastische AAO, kritische ISTA oder unterbrochener Aortenbogen auf. Spezielle Begleiterkrankungen als Neben- oder Hauptdiagnose, Voroperationen oder unterschiedliche Altersklassen spielen bei der primären

Rekrutierung der Patienten keine Rolle. Ausschlusskriterien für die Studie sind sämtliche andere Materialien wie autologes Perikard, Homograft, Dacronpatch, die im gleichen Zeitraum bei der gleichen Diagnose anstatt des Xenobogenperikards verwendet wurden. Insgesamt entsprachen in dem genannten Zeitraum 92 Patienten den vorgegeben Einschluss- und Ausschlusskriterien. Es wurde keine Kontrollgruppe in der Studie etabliert. Die Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität wurde im Vorhinein über das Forschungsvorhaben informiert und hat die Studie geprüft sowie dem Vorhaben ihre Zustimmung gegeben (Ethikvotum: 270/13).

4.2. Präinterventionelle Diagnostik

Die Diagnosestellung der Aortenbogenerkrankung erfolgte pränatal und postnatal. Aus diesem Grund wurden auch Patienten in die Studie aufgenommen, die erst sekundär von anderen Krankenhäusern zur Versorgung des Aortenbogens ins Universitätskrankenhaus verlegt wurden. Die routinemäßige Diagnostik vor der Xenobogenimplantation umfasste als Basis die klinische und labor-chemische Untersuchung, EKG, Echokardiographie, sowie weiter reichende Untersuchungen wie die HK-Untersuchung und die Bildgebung mittels MRT (siehe Abb. 15).

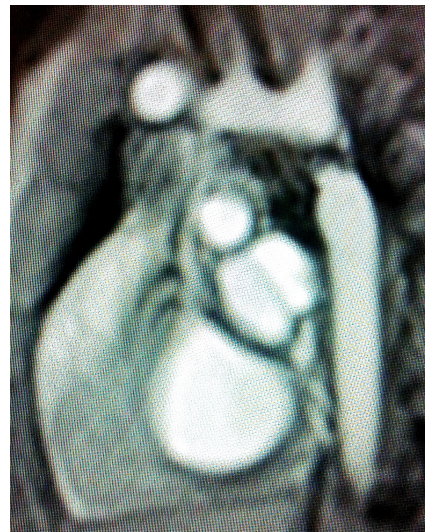


Abb. 15: Präinterventionelles MRT eines Patienten der vorliegenden Studie mit hypoplastischer Aorta.

4.3. Aortenbogenrekonstruktion mit "Xenobogenperikard"

4.3.1. Das Material "Xenobogenperikard"

Bei dem in dieser Studie verwendeten Xenobogenperikard handelt es sich um ein synthetisch aufbereitetes Herzbeutelgewebe von Schweinen oder Rindern. Die Besonderheit des Perikards ist die gebogene Form, welche die Krümmung des nativen Aortenbogens nachbildet (siehe Abb. 16 und 2.9.5.). Die Studie beginnt 2004 mit dem erstmaligen Einsatz dieses Materials bei der Aortenbogenrekonstruktion in der kinderherzchirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums Gießen.

Während des Studienzeitraums wechselte 2009 die Firma, von der die kinderherzchirurgische Abteilung das Patchmaterial bezogen hat, von Shelhigh® zu BioIntegral Surgical NoReact®. Seit 2009 wird kontinuierlich der Patch der Firma BioIntegral NoReact® verwendet. Bei dem Material beider Firmen handelt es sich gleichermaßen um Xenoperikard. Der einzige Unterschied besteht in der Handhabung im OP durch den Chirurgen. Das von der Firma Shelhigh® von 2004-

2009 gelieferte Perikardgewebe war bei der Lieferung wie ein Rohr "verschlossen" und der Chirurg musste das "Rohr" zum Einbau selbst an der großen äußeren Krümmung aufschneiden. Das gelieferte Xenobogenperikard der Firma BioIntegral NoReact® ist ebenfalls gebogen aber das "Rohr" im Gegensatz dazu bereits serienmäßig entlang der gesamten äußeren Krümmung "aufgeschnitten" (siehe Abb. 16). Das gebogene Patchmaterial ist in verschiedenen Größen verfügbar. In der Studie wurden gebogene Patches mit Durchmessern von 11 bis 15 mm und mit Längen von 9 bis 15 cm verwendet. Das Patchmaterial ist Heparin basierend entgiftet durch einen "NoReact® -Aldehyd Detoxifikation Prozess", durch den das Gewebe eine geringe Toxizität, eine verbesserte Biokompatibilität, eine geringere Rate an sekundärer Infektion, Verwachsungen und Kalzifizierung aufweist [170; 171; 172]. Es wird bis zum Einsatz wie bei Xenoperikard üblich in Benzylalkohol aufbewahrt [172].



Abb. 16: Xenobogenperikard der Firma BioIntegral Surgical NoReact® (Foto Uni Gießen)

Eine Besonderheit der Studie ist, dass die Xenobogenimplantationen im gesamten Untersuchungszeitraum von dem gleichen Chirurgen, Prof. Dr. Hakan Akintürk, durchgeführt wurden. Der Zugang erfolgte im gesamten Patientenkollektiv mittels einer Sternotomie. Die Bogenkorrektur erfolgte in 92,4 % der Fällen nicht isoliert, sondern im Zuge verschiedener komplexer intrakardialer Korrekturen. Da der häufigste mit der Aortenbogenrekonstruktion assoziierte Eingriff die GCS-II Operation ist, wird bei diesem Eingriff der Einbau des Xenobogenperikards beispielhaft beschrieben. Zur intraoperativen Kreislaufregulation und Verhinderung weitreichender Komplikationen fanden bei den Patienten in der Studie folgende Verfahren in unterschiedlichem Maße Anwendung: Hypothermie, selektive zerebrale und koronare Perfusion, "Beating-heart"-Methode (siehe 2.9.6.).

Xenobogenimplantation im Zuge der Gießen-Comprehensive Stage II

Die Beschreibung der intraoperativen Aortenbogenkorrektur mit dem Xenobogen-perikard erfolgt hier beispielhaft bei einem HLHS-Patienten im Zuge der GCS-II (mit Hypothermie, selektiver Zerebral- und Koronarperfusion, "Beating-heart"-Methode):

Nach der Sternotomie und dem Freilegen des Operationsfeldes werden die arteriellen und venösen Kanülen der HLM eingebracht und ein totaler Bypass realisiert. Es wird am weiterhin schlagenden Herzen die Körpertemperatur herunter gekühlt, um eine hypotherme Kreislauftsituation zu erreichen. Eine Tabaksbeutelnaht wird an der Aortenwurzel gesetzt. Ein Kardioplegiedorn wird eingebracht, der an einen arteriellen Maschinenschlauch angeschlossen ist, um arterielles Blut in die AAO und in die Koronararterien zu pumpen. Dadurch ist eine selektive Zerebral- und Koronarperfusion und – über eine weitere arterielle Kanüle im DAB – eine Körperperfusion sichergestellt. Darunter wird der rechte Vorhof eröffnet und der ASD erweitert. Anschließend wird der rechte Vorhof verschlossen. Die PA wird proximal der Bifurkation vom Truncus pulmonalis durchtrennt und die distale Seite direkt verschlossen. Danach erfolgt die Ductusstententfernung von der pulmonalen Seite und eine Ductusligatur. Das gesamte duktales Gewebe im Bereich der PA wird entfernt. Zudem findet ein bilaterales Debanding der rechten und linken PA statt. Dabei werden die beiden PA meist mittels Ballon dilatiert oder es findet eine LPA- und/oder RPA-Erweiterungsplastik mit einer PTFE-Prothese statt. Im Anschluss wird die Vena cava superior vom rechten Vorhof abgetrennt und der rechte Vorhof direkt verschlossen. Die rechte PA wird nun eröffnet und mit der absteigenden Vena cava superior über eine bidirektionale cavopulmonale Glenn-Anastomose end-zu-seit verbunden. Nun erfolgt im nächsten Schritt die Rekonstruktion des Aortenbogens. Zunächst wird die AAO distal der in der Aortenwurzel liegenden Kardioplegiekanüle abgeklemmt. Es erfolgt ein weiteres Abklemmen der supraaortalen Gefäße und der DAO sowie die Entfernung der arteriellen Kanüle, die über den Ductusstumpf in die absteigende Hauptschlagader gereicht hat. Es liegt eine selektive Zerebral- und Koronarperfusion bei schlagendem Herzen unter Hypothermie vor. Der Aortenbogen wird distal durchtrennt und dann retrograd von distal nach proximal bis zu der Klemme in der AAO entlang der kleinen Krümmung eröffnet. Das duktales Gewebe im Bereich der Aorta sowie eine eventuell vorliegende Isthmusstenose werden vollständig reseziert. Erfolgt eine Isthmusresektion, so wird die DAO nach kranial mobilisiert und mit dem distalen Aortenbogen von der Hinterwand End-zu-End anastomosiert. Danach wird die meist kleine AAO und der Pulmonalarterienstamm als Damus-Kaye-Stansel-Anastomose (DKS) seit-zu-seit anastomosiert. Das

verwendete Xenobogenperikard ist entlang der großen Krümmung offen oder wird von dem Operateur in dieser Weise eröffnet. Es wird gemäß den Gegebenheiten zurechtgeschnitten. Mit dem Xenobogenperikard wird eine DAO-Aortenbogen-AAO Erweiterungsplastik entlang der kleinen Krümmung für den vorderen ventralen Teil des Aortenbogens durchgeführt. Damit ist die Anastomose fertig und danach erfolgt die Freigabe der distalen Aortenklappe und der supraaortalen Äste. Der ursprüngliche Kardioplegiedorn in der Aortenwurzel dient nun als Entlüftungskanüle. Mit der Zeit erfolgen die Aufwärmung der Patienten, die Umstellung auf partiellen Bypass und die maschinelle Drosselung. Dann werden passagere Vorhof- und Ventrikel-Schrittmacherelektroden angelegt, die HLM getrennt und das Sternum verschlossen.

4.4. Postoperatives Follow-up

Die Patienten dieser Studie wurden über den Zeitraum von zehn Jahren in regelmäßigen Abständen nachuntersucht. Durch den zeitlichen Unterschied zwischen Früh- und Spätoperierten variieren die Follow-up-Zeiten entlang der Zeitachse mit beispielsweise kurzen Nachbeobachtungszeiträumen bei am Ende des Beobachtungszeitraums operierten Patienten. Die Studie beginnt mit der ersten Bogenkorrektur mit Xenobogenperikard am 01.11.2004. Das Follow-up endet am 01.05.2014.

Im Nachbeobachtungszeitraum wurden die Patienten durch ihre ambulanten und stationären Behandlungen im Universitätsklinikum nachkontrolliert. Aufgrund des großen Einzugsbereichs der Klinik mit Patienten zum Beispiel unter anderem aus Saudi-Arabien kam es im Beobachtungszeitraum von zehn Jahren zu "Lost to Follow-up"-Fällen. Aufgrund dieser beobachteten "Lost to follow-up"-Fälle und um die Follow-up-Zeiten zu verlängern wurde ein Schreiben an die in den letzten Entlassungsbriefen genannten Kinderärzte von 16 Patienten verfasst, mit der Bitte um die Übermittlung von Follow-up-Daten der Patienten bezüglich des Auftretens von Restenosen oder sonstigen Komplikationen (siehe Anhang 1). Leider zeigte dies keine Resonanz. Wir erhielten im Beobachtungszeitraum keine zusätzlichen Daten von den Kinderärzten zu den Patienten und die "Lost to Follow-up"-Zahl konnte nicht vermindert werden.

4.5. Methodik der Datenerhebung und -verarbeitung

Die Erfassung der Patienten für die Studie erfolgte anhand der in 4.1. genannten Kriterien rein retrospektiv. Die Studie basiert vollständig auf bereits vorhandenen Patientendaten. Die Gewinnung der Patientendaten erfolgte aus digitalen und analogen Quellen aus dem krankenhausinternen Datenarchiv mittels der Auswertung von Patientenkrankenakten, OP-Berichten, Kardiotechnik- und Anästhesieprotokollen,

HK-Befunden, Laborbefunden, Echo-, Röntgen- und MRT-Befunden sowie Entlassungsbriefen. Neben den eigenen Befunden wurden auch externe Berichte, beispielsweise bei den für die Aortenbogenrekonstruktion von extern überwiesenen Patienten, mit einbezogen. Bei der Auswertung der Follow-up-Daten wurden nur krankenhausinterne Daten verwendet (siehe 4.4.). Sämtliche Daten wurden für die Auswertung anonymisiert.

Die Daten wurden in Microsoft Office Excel Version 2007 gesammelt, tabellarisch gespeichert und ausgewertet. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Statistik- und Analyse-Software IBM® SPSS® für Windows Version 20.0. und SAS 9.4 (SAS® Institute, Cary, NC, USA) Graphiken wurden mit Hilfe von PowerPoint und Excel Version 2007 erstellt.

Im Zuge der weiteren Analyse der Patientendaten wurden retrospektiv die Aortenbögen der 92 Patienten anhand vorhandener echokardiographischer Untersuchungen nachträglich ausgemessen. Ziel war die Errechnung eines präoperativen Z-Score des Aortenbogens, um eine bessere Vergleichbarkeit mit den in der Literatur vorhandenen Daten zu ermöglichen.

Die Literaturrecherche erfolgte anhand der englischsprachigen digitalen Datenbank pubmed.gov, dem deutschsprachigen Suchportal medpilot.de bzw. livivo.de sowie dem OPAC-Onlinekatalog der Universitätsbibliothek Marburg.

4.6. Statistische Auswertung

Im Rahmen dieser retrospektiven Untersuchung wurden die prä-, intra- und postoperativen Daten der Aortenbogenrekonstruktion erfasst und für die Datenaufbereitung zu Beginn auf Plausibilität und Vollständigkeit gescreent sowie auf Ausreißer kontrolliert. Da die Patientendaten in der Studie zum Teil Ausreißer aufweisen, wird der Datensatz zunächst im Allgemeinen und später bei der Einflussfaktorenuntersuchung bezüglich der Restenosierung des Aortenbogens auf das Vorliegen einer Normalverteilung in verschiedenen Gruppen untersucht. Hierzu wird eine Ausreißeranalyse (siehe beispielhaft Anhang 2) durchgeführt. Zur Beurteilung einer Normalverteilung dienen der Kolmogoroff-Smirnoff Anpassungstest mit einem Signifikanzniveau von 5 %, $p \leq 0,05$ (siehe Anhang 3), sowie die Betrachtung der zugehörigen QQ-Diagramme (siehe Anhang 4) und Histogramme.

Die Verteilungen der kontinuierlichen Variablen mit Normalverteilung werden mit dem Mittelwert (M) und der Standardabweichung (SD) angegeben. Verteilungen von kontinuierlichen Variablen ohne Normalverteilung werden im Gegensatz dazu mit dem Median (Md) und der dazugehörigen 25 % - sowie 75 % -Perzentile (Q0,25; Q0,75) angeführt (siehe Anhang 5). Verteilungen von kategorischen Variablen

werden mittels der absoluten Anzahl bzw. als Anteil an der untersuchten Gruppe und damit als relative Häufigkeiten in Prozentwerten dargestellt. Zur graphischen Darstellung der Ergebnisse dienen Balken- und Kreisdiagramme sowie Box-Whisker-Plots. Dabei sind in den Boxen jeweils die 25 % - bis 75 % -Perzentile graphisch angegeben. Der Median stellt eine waagerechte Linie innerhalb der Box dar und die horizontalen Ausläufer der Box, die Whisker, definieren die 10 % - und die 90 % - Perzentile. Ausreißer werden außerhalb der Whisker dargestellt.

Die Ergebnisse bezüglich der Restenosierung und der Reinterventionen des operierten Aortenbogens werden schwerpunktmäßig betrachtet. Ihr zeitlicher Verlauf wird dabei in Überlebenskurven mittels Kaplan-Meyer Analyse dargestellt.

Für die weitere statistische Untersuchung des Wiedererkrankungsrisikos und zur Ermittlung von Einflussfaktoren auf die Entwicklung einer Restenose am operierten Aortenbogen wird für jede mögliche Einflussvariable überprüft, ob Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen den Ausprägungen dieser Variablen und dem Auftreten einer Restenose gefunden werden können (siehe 5.4.). Die Analyse der Daten und die Interpretation der Ergebnisse erfolgt im explorativen Sinne. Bei der Darstellung der Ergebnisse wird daher immer die errechnete Wahrscheinlichkeit für das beobachtete oder ein extremeres Ereignis unter der Nullhypothese angegeben. Die errechnete Wahrscheinlichkeit ist damit ein Maß für die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse unter der Nullhypothese. Als Grenze für die Wahrscheinlichkeit für einen möglichen Einfluss einer Variablen wird $p = 0,15$ festgelegt.

Zur Untersuchung auf einen möglichen Zusammenhang zwischen kategorischen Variablen in zwei unabhängigen Stichproben (Gruppenvariable: Auftreten einer Restenose ja/nein) wird der Chi-Quadrat-Test und bei kleiner Stichprobe (≤ 5 pro Tabellenfeld) der zweizeitige exakte Test nach Fisher angewendet.

Der mögliche Einfluss von kontinuierlichen Variablen mit Normalverteilung in zwei unabhängigen Stichproben wird mit dem ungepaarten t-Test untersucht. Da in dieser Studie auch Variablen vorliegen, die keine Normalverteilung aufweisen, wird zum Vergleich der nicht normalverteilten Variablen zweier unabhängiger Stichproben und damit zur Untersuchung auf einen Unterschied in der zentralen Tendenz zwischen den verschiedenen Gruppen der nicht-parametrische U-Rangsummentest nach Mann und Whitney (Mann-Whitney-U-Test) durchgeführt. Zur Interpretation der Effektstärken und damit der jeweiligen Zusammenhänge bzw. Unterschiede dienen die unter Anhang 6 aufgeführten unterschiedlichen Maßzahlen.

5. Ergebnisse - deskriptive und explorative Auswertung

5.1. Demographische und präoperative Daten

5.1.1. Geschlechterverteilung, Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit

Im gesamten Patientenkollektiv sind 55 männliche und 37 weibliche Patienten. Dies entspricht einem Verhältnis von 59,8 % männlich zu 40,2 % weiblich (siehe Abb. 17).

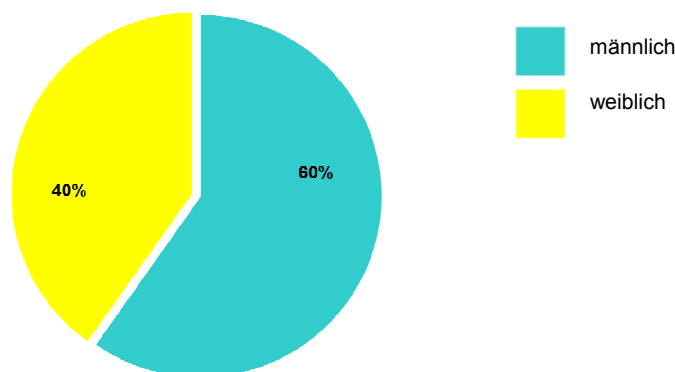


Abb. 17: Geschlechterverteilung im Patientenkollektiv, N = 92

Das Geburtsgewicht konnte bei 64 Patienten retrospektiv evaluiert werden. Das mittlere Geburtsgewicht lag bei 2992,23 g mit einer SD von 688 g (siehe Anhang 7). Das geringste Geburtsgewicht in der Studie war 1300 g. Die mittlere Dauer der Schwangerschaft bei Geburt waren 268 Tage mit einer SD von 16 Tagen (n = 66). Dies entspricht im Mittel der 38+3 Schwangerschaftswoche (SSW). Eine Frühgeburtlichkeit, das heißt eine Geburt vor der Vollendung der 37. SSW, trat bei 14 von 66 Patienten auf. Das früheste Neugeborene in der Studie kam in der 31+4 SSW auf die Welt.

5.1.2. Diagnostik der Aortenbogenstenose

Pränatale Diagnostik

Die Diagnose Aortenbogenerkrankung wurde in dem Patientenkollektiv pränatal und postnatal gestellt. Retrospektiv konnten die Daten von 80 Patienten bezüglich dieser Variable erhoben werden. Bei 41 Patienten (51,2 %) wurde die Diagnose vor der Geburt gestellt, bei 39 Patienten (48,8 %) erst postnatal.

Präinterventionelle Diagnostik

Präinterventionell erfolgten neben der Basisdiagnostik (siehe 2.8.) speziell für die Untersuchung des Aortenbogens HK- und MRT-Untersuchungen. Sieben Patienten wiesen bereits Voroperationen am Aortenbogen vor der Rekonstruktion mittels Xenobogenperikard auf. Die voroperierten Patienten wiesen zu 100 % und mit Abstand die häufigsten präinterventionellen MRT- und HK-Untersuchungen auf.

Von den 85 am Aortenbogen nicht voroperierten Patienten erfolgte bei 79 Patienten mindestens eine präinterventionelle HK-Untersuchung (92,9 %). Fünf der sechs Patienten ohne präoperative HK-Untersuchung wurden mittels Norwood-1 Operation in den ersten Lebenstagen operiert. Von den 85 nicht voroperierten Patienten erhielten 46 (54,1 %) mindestens eine präinterventionelle MRT-Bildgebung (siehe Anhang 8). Im Median erhielten die 85 nicht voroperierten Patienten vor der Xenobogenimplantation zwei HK- und eine MRT-Untersuchung.

Zur Bestimmung der Stärke und Ausprägung der Aortenbogenerkrankung wurde der Z-Score des transversen Aortenbogens vor der Aortenbogenrekonstruktion bei n = 39 Patienten nachträglich anhand vorhandener MRT-Befunde bestimmt. Anhand dieser Werte konnte ein mittlerer Z-Score von -4 und eine SD von 1,488 ermittelt werden. Der höchste gemessene Z-Score war -2, der minimale -8.

5.1.3. Daten zur Aortenbogenpathologie

Ein IAA lag bei acht Patienten vor (8,7 %). Alle restlichen 84 Patienten (n = 92-8), also 91,3 % des Patientenkollektivs, wiesen eine Aortenbogenhypoplasie auf. Neben der Aortenbogenhypoplasie (n = 84) trat bei 49 Patienten (58,3 %) zusätzlich eine umschriebene zirkumskripte ISTA auf. Weiterhin zeigten von den 92 Patienten mit IAA oder Aortenbogenhypoplasie 53 Patienten zusätzlich eine Hypoplasie der AAO (57,6 %) und fünf Patienten (5,4 %) eine assoziierte DAO-Hypoplasie (siehe Tab. 1).

Tab. 1: Übersicht der Daten zur Aortenbogenhypoplasie, N = 92

Aortenbogenpathologie	N	n	%
IAA	92	8	8,7
Aortenbogenhypoplasie	92	84	91,3
+ zirkumskripte ISTA	84	49	58,3
IAA oder Aortenbogenhypoplasie			
+ AAO-Hypoplasie	92	53	57,6
+ DAO-Hypoplasie	92	5	5,4

% = relative Häufigkeit in Prozent bezogen auf den jeweiligen Stichprobenumfang

5.1.4. Haupt- und Nebendiagnosen

Isolierte versus komplexe ISTA

Bei den therapierten Aortenbogenpathologien handelt es sich bei 100 % um komplexe Aortenbogenstenose aus der Gruppe 3 der ISTA-Klassifikation mit schwerwiegenden assoziierten intrakardialen Pathologien (siehe 2.5.). Einfache isolierte ISTAs (Gruppe 1) oder ISTAs mit einem isolierten VSD (Gruppe 2) traten in dem Patientenkollektiv nicht auf.

Assoziierte Hauptdiagnosen

Die am häufigsten vorliegende Haupterkrankung neben der Aortenbogenverengung war mit 59,8 % das HLHS. Weitere Erkrankungen mit abnehmenden Häufigkeiten: TGA (8,7 %), DORV (8,7 %), imbalancierter AVSD (3,3 %), Shones Komplex (3,3 %) und andere (16,3 %, darunter acht HLHC-Patienten, ein Patient mit TA 1c, ein Patient mit VSD + hypoplastischem linken Ventrikel und fünf am Aortenbogen voroperierte Patienten) (siehe Abb. 18). Ein primär univentrikuläres Herz bzw. ein funktionell univentrikuläres Herz wiesen 79 der 92 Patienten auf (86 %) (siehe Abb. 19).

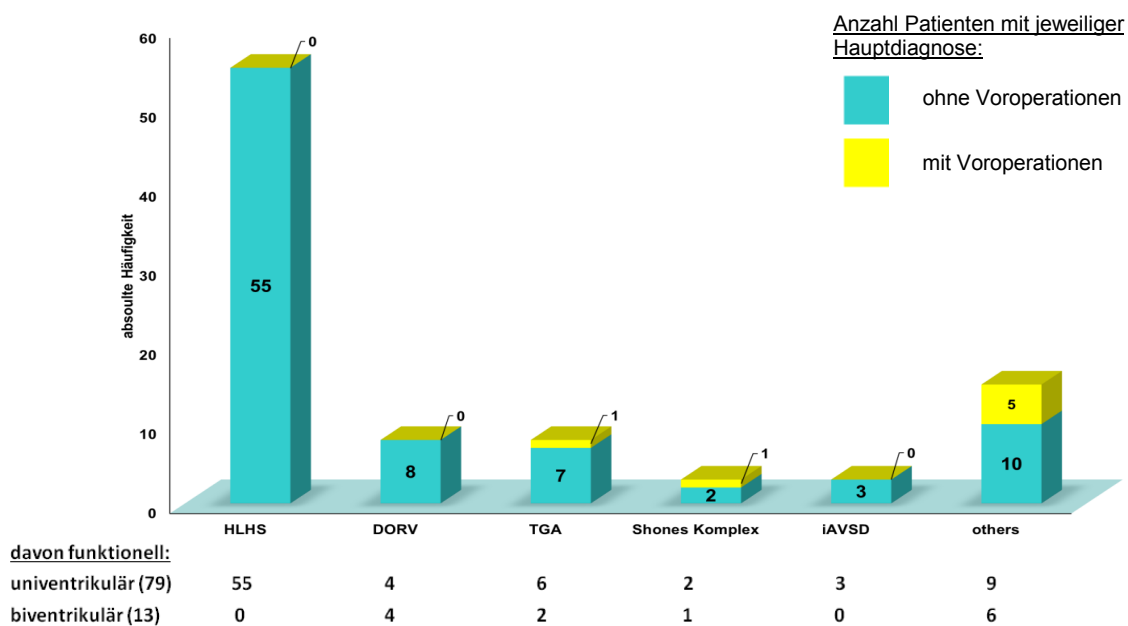


Abb. 18: Absolute Häufigkeiten der Hauptdiagnosen mit Anzahl nicht voroperierter und voroperierter Patienten und Unterteilung bzgl. funktionell uni- bzw. biventrikulärer Herzfunktion, N = 92

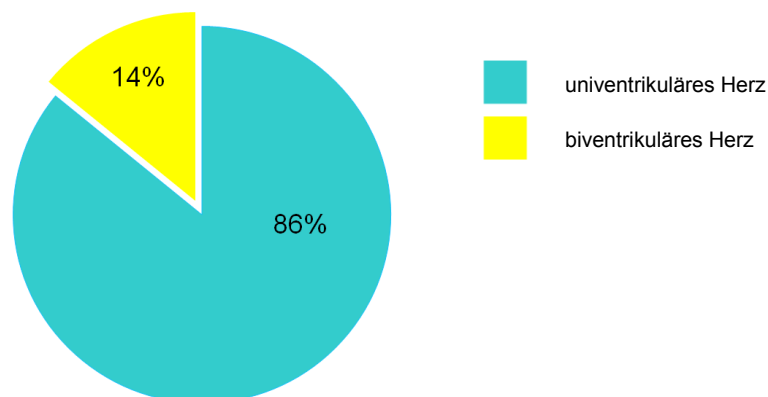


Abb. 19: Häufigkeitsverteilung uni- versus biventrikuläre primäre Herzfunktion, N = 92

Der Anhang 9 zeigt die detaillierte Auflistung der primär kardialen Pathologien im gesamten Patientenkollektiv gegliedert nach primärer uni- bzw. biventrikulärer Kreislaufzirkulation.

Unter den 85 Patienten, die erstmals am Aortenbogen operiert wurden, zeigten 55 Patienten und damit 65 % ein HLHS. Von den 55 HLHS-Patienten wiesen 53

Patienten verschiedene Varianten des typischen HLHS auf. Insgesamt zeigten 40 % der HLHS-Patienten die schwerste HLHS-Form mit AA und MA. 20 % wiesen eine AA mit MS sowie 20 % eine AS mit MS auf. Der Typ 4 (AS + MA) lag bei 16,4 % vor. Daneben hatte ein Patient eine isolierte MA ohne Aortenklappenauffälligkeit und ein weiterer Patient eine AS mit ebsteinartiger Mitralklappendysplasie (siehe Tab. 2).

Tab. 2: Häufigkeitsverteilung kardialer Pathomorphologien der HLHS-Patienten, N = 55

Pathomorphologien der 55 HLHS-Patienten	n	%
Typ 1: AA + MA	22	40,0
Typ 2: AA + MS	11	20,0
Typ 3: AS + MS	11	20,0
Typ 4: AS + MA (mit VSD)	9	16,4
Sonstige	2	3,6

% = relative Häufigkeit in Prozent bezogen auf die 55 HLHS Patienten der Studie

Weitere assoziierte Erkrankungen

Eine subvalvuläre AS zeigte sich bei 15 Patienten (16,3 %). Eine supra-avalvuläre AS wurde bei zwei Patienten beobachtet (2,2 %). 16 Patienten (17,4 %) hatten eine hypoplastische Aortenklappe und fünf Patienten eine Aorteninsuffizienz. Weiterhin zeigten 33 Patienten (35,9 %) eine AA und 31 (33,7 %) eine AS, wovon alle mit AA und 21 mit AS ein assoziiertes HLHS aufwiesen. Eine bikuspidale Aortenklappe wiesen 8,7 % der Patienten auf, eine monoskupide Aortenklappe wurde bei einem Patienten diagnostiziert. Weitere Klappenpathologien waren vor allem Insuffizienzen an der Trikuspidalklappe. 17 von den 92 Patienten (18,5 %) wiesen eine Trikuspidalklappeninsuffizienz auf. Zwei weitere Patienten zeigten eine Ebstein-Anomalie und drei Patienten litten unter einer TA. Eine Mitralklappeninsuffizienz zeigten im Gegensatz dazu zwei Patienten und eine Pulmonalklappeninsuffizienz neun Patienten (siehe Anhang 10).

Bezüglich weiterer kardialer Besonderheiten fanden sich eine Dextrocardia bei drei Patienten und ein Cor triatum bei zwei Patienten. Eine totale Lungenvenenfehl-mündung zeigten zwei Patienten. Eine partielle Lungenvenenfehleimündung wurde bei weiteren zwei Patienten diagnostiziert. Koronaranomalien fanden sich bei sechs Patienten. Eine Endokardfibroelastose konnte bei fünf Patienten festgestellt werden.

Weiterhin traten extrakardiale Erkrankungen wie das akute Atemnotsyndrom, nekrotisierende Enterokolitis oder Morbus Hirschsprung auf. Syndromale Auffälligkeiten fanden sich bei sieben Patienten, wobei nicht alle Syndrome bis zum Ende des Beobachtungszeitraums klassifiziert wurden. Unter anderem wies ein

Patient eine Trisomie 21 auf, ein weiterer Patient ein Williams-Beuren-Syndrom und eine weitere Patientin das Mikrodeletionssyndrom 22q11 (DiGeorge-Syndrom). Eine MTHFR-Mutation wurde bei 16 Patienten (17,4 %) festgestellt. Diese war bei drei Patienten homozygot und bei zehn heterozygot. Bei drei Patienten konnten keine Angaben zur Allelausprägung ermittelt werden.

5.1.5. Präoperative Komplikationen

Gemäß der von der American Society of Anesthesiologists (ASA) entworfenen ASA-Klassifikation von Saklad et al. können die Patienten präoperativ bezüglich ihrer systemischen Erkrankungen und des körperlichen Zustands in verschiedene Gruppen eingeteilt werden und damit die Schwere der Erkrankung und das präoperative Risiko der Patienten grob eingeschätzt werden [173]. Die mit der Zeit modifizierte Sechspunkte-Risikostkala der ASA-Klassifikation beurteilt dabei Patienten vom gesunden (ASA 1) bis zum hirntoten Patienten (ASA 6). Betrachtet man die nicht am Aortenbogen voroperierten Patienten dieser Studie, so wiesen alle die Stufen 3 oder 4 auf. ASA-3-Patienten haben schwere systemische Funktionseinschränkungen und ASA-4-Patienten extreme systemische Funktionsstörungen, die unmittelbar lebensbedrohlich und teilweise irreversibel sind [174].

Bei elf der 92 Patienten (12 %) traten präoperativ schwerwiegende und behandlungsbedürftige Komplikationen auf. Wichtige präoperative Komplikationen sämtlicher Patienten dieser Studie sind in Tab. 3 aufgeführt.

Tab. 3: Übersicht präoperative Komplikationen, N = 92

Präoperative Komplikationen	Anzahl
Z.n. kardiogenem Schock	3
Z.n. kardiogenem Schock + nekrotisierende Enterokolitis	1
Z.n. kardiogenem Schock + postnatale Asphyxie + Neugeborenenanämie	1
Amnioninfektionssyndrom	1
Akutes Atemnotsyndrom + Amnioninfektionssyndrom	1
Akutes Atemnotsyndrom	1
Z.n. Hemikolektomie rechts bei nekrotisierender Enterokolitis	1
Morbus Hirschsprung	1
Z.n. Mediainfarkt	1

Fünf Patienten erlitten zum Teil reanimationsbedürftige kardiogene Schocks aufgrund von postnatalem PDA-Verschluss (zwei Patienten), linksventrikulärem Myokardinfarkt bei Koronarischämie im Bereich des Ramus interventricularis anterior (ein Patient), dekompensierter Linksherzinsuffizienz NYHA IV (ein Patient), Restenose eines

voroperierten Aortenbogens (ein Patient). Der Patient mit kardialer Dekompensation aufgrund eines Myokardinfakts wies in der Folge eine sehr schlechte linksventrikuläre Funktion auf, sodass eine Listung zur HTX stattfinden musste. Aufgrund mangelnder Organverfügbarkeit und einer leichten Verbesserung der Ventrikelfunktion wurde im Verlauf die Entscheidung zur operativen Korrektur mittels GCS-II mit der Bogenkorrektur mit Xenobogenperikard gestellt. Zwei dieser genannten fünf Patienten mit präoperativem kardiogenem Schock verstarben später im Follow-up.

5.1.6. Präoperative Behandlung des Aortenbogens

Bei einem Teil der Patienten erfolgte eine Therapie am Aortenbogen vor der im Zuge der Studie durchgeführten Aortenbogenrekonstruktion mit Xenobogenimplantation. Dabei handelt es sich entweder um eine HK-Intervention oder bzw. und um eine chirurgische Operation am Aortenbogen vor dem Eingriff mit der Xenobogenimplantation. Eine HK-Intervention oder eine Voroperation am Aortenbogen stellt in dieser Studie kein Ausschlusskriterium dar.

Insgesamt erhielten 76 der 92 Patienten der Studie (82,6 %) ihre primäre Therapie am Aortenbogen durch die Xenobogenimplantation und somit weder eine voroperative HK-Intervention noch eine chirurgische Voroperation am Aortenbogen.

16 Patienten (17,4%) erhielten eine präoperative Behandlung am Aortenbogen. Davon erhielten neun Patienten eine oder mehrere HK-Interventionen, fünf Patienten sowohl HK-Interventionen als auch Voroperationen am Aortenbogen und zwei Patienten nur chirurgische Eingriffe am Aortenbogen.

Somit erhielten 14 der 92 Patienten (15,2 %) HK-Interventionen vor der Xenobogenperikardimplantation. 84,8 % erhielten keine HK-Intervention (siehe Abb. 20).

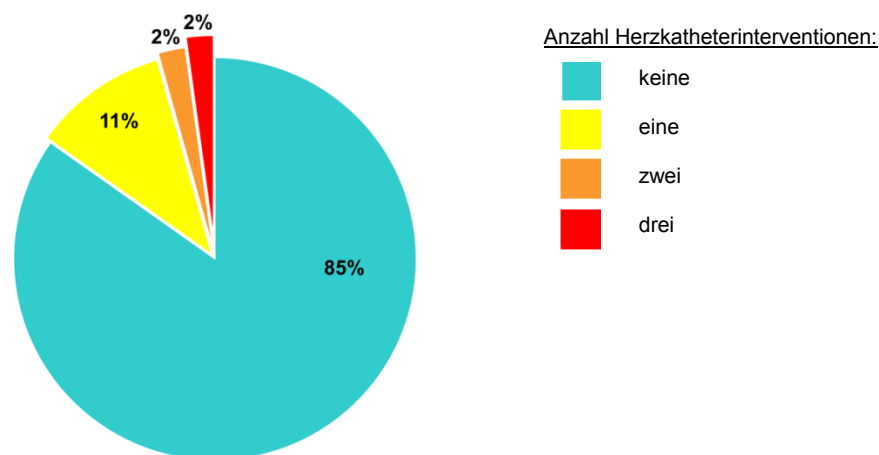


Abb. 20: Häufigkeitsverteilung der Anzahl von HK-Interventionen am Aortenbogen vor der Xenobogenimplantation, N = 92

Die Intervention am Aortenbogen mittels HK beinhaltete entweder eine Ballondilatation oder eine Stentimplantation in die stenosierte Aorta. Bei zehn Patienten (10,9 %) erfolgte eine HK-Intervention, bei zwei Patienten zwei HK-Interventionen und bei weiteren zwei Patienten drei HK-Eingriffe (siehe Abb. 20). Im Median waren diese Patienten bei ihrer ersten HK-Intervention 40 Tage alt. Das mittlere Alter betrug 995 Tage (SD 2503,83). Der jüngste Patient war bei der präoperativen HK-Intervention am Aortenbogen zwei Tage alt, der älteste 8423 Tage.

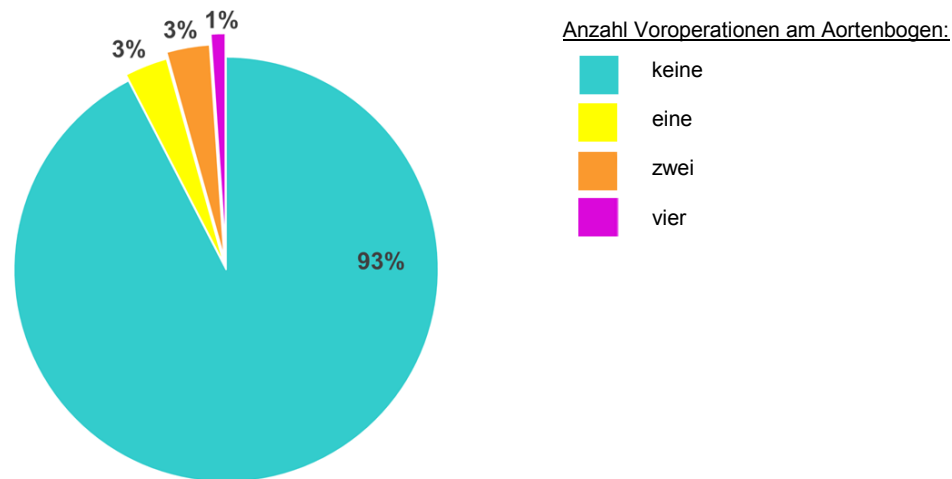


Abb. 21: Häufigkeitsverteilung der Anzahl Vor-OPs am Aortenbogen vor der Xenobogenimplantation, N = 92

Eine chirurgische Voroperation am Aortenbogen erfolgte insgesamt bei sieben Patienten. 92,4 % der Patienten erhielten keine Voroperation am Aortenbogen. Von den Voroperierten erhielten drei Patienten (3,3 %) eine, weitere drei Patienten zwei und ein Patient vier Voroperationen am Aortenbogen (siehe Abb. 21). Bei ihrer ersten Operation waren diese Patienten im Median 27 Tage alt. Das mittlere Alter entsprach 152 Tage (SD 244,17). Der jüngste Patient wurde am Aortenbogen am fünften Lebenstag voroperiert, der älteste am 673. Lebenstag.

In dem Patientenkollektiv zeigt sich beim Vorliegen von Voroperationen eine deutlich Zunahme des Alters, des Gewichts, der Körperlänge und der KOF zum Zeitpunkt der Xenobogenimplantation. Um ein einheitlicheres Patientenkollektiv zu betrachten, werden die Daten diesbezüglich zum einen in der vollen Gesamtheit und zum anderen separat zwischen am Aortenbogen nicht voroperierten (Gruppe N, n = 85) versus voroperierten Patienten (Gruppe V, n = 7) betrachtet (siehe 5.2.1 und 5.4.).

5.1.7. Präinterventionelle Bridging-Therapie vor der Bogenrekonstruktion

Die voroperierten Patienten erhielten keine präinterventionelle Bridging-Therapie im Sinne eines bPAB, Rashkind-Manövers oder PDA-Versorgung. Bei den 85 noch nicht am Aortenbogen voroperierten Patienten, wurde bei 72 Patienten (84,7 %) vor der

Xenobogenimplantation ein bPAB durchgeführt (siehe Abb. 22). Das bPAB erfolgte bei den 72 Patienten im medianen Alter von fünf Lebenstagen (Q0,25 = 3 und Q0,75 = 10). Einige Patienten erhielten das bPAB extern zum Beispiel in Riad oder Österreich. Zum Teil erhielten die Patienten kein bPAB, weil der Fluss in die Lunge bei diesen Patienten durch hypoplastisch veränderte RPA und LPA auch ohne bPAB reduziert war.

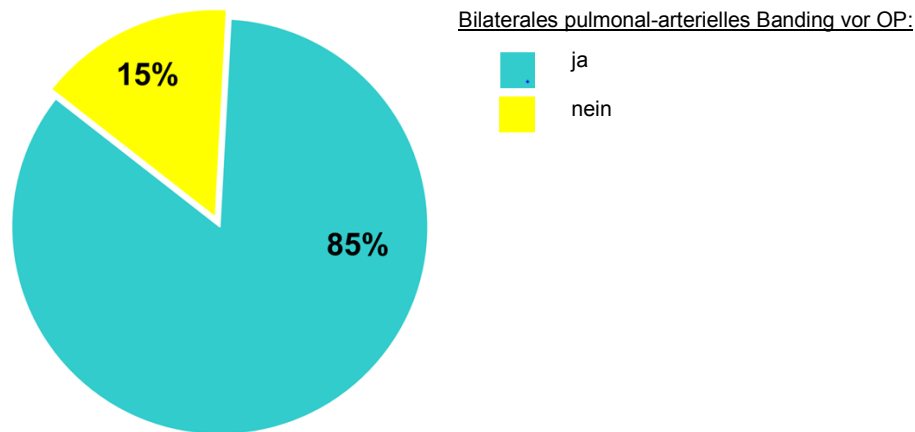


Abb. 22: Häufigkeitsverteilung des bilateral pulmonal-arteriellen Bandings bei nicht voroperierten Patienten, n = 85

Im Zuge der GHS-I Prozedur wurde neben dem bPAB ein PDA-Stenting sowie bei restriktivem Foramen ovale gegebenenfalls ein Rashkind-Manöver durchgeführt. Bei allen 85 nicht voroperierten Patienten war die Perfusion der unteren Körperhälfte durch die Aortenbogenerkrankungen duktus-abhängig. 82 der 85 nicht voroperierten Patienten (96,5 %) erhielten zunächst nach Geburt eine medikamentöse Offenhaltung des DAB mittels Prostaglandin. Bei den restlichen drei Patienten persistierte der DAB auch ohne Therapie. Im Anschluss an die Prostaglandintherapie erhielten 73 der 85 Patienten (85,9 %) im HK eine Stentimplantation in den PDA (siehe Tab. 4).

Tab. 4: Übersicht präinterventionelle Therapie bei nicht voroperierten Patienten, N = 85

Präinterventionelle Therapie	n	%
bPAB	72	84,7
PDA-abhängig	85	100
Prostaglandininfusion	82	96,5
PDA-Stent	73	85,9
Rashkind-Manöver	44	51,8
bPAB+PDA-Stent+Rashkind	42	49,4

% = relative Häufigkeit in Prozent bezogen auf die 85 nicht voroperierten Patienten

Neben den bPAB und der medikamentösen oder interventionellen DAB-Therapie benötigten 44 der 85 Patienten (51,8 %) ein Rashkind-Manöver zur Verbesserung der

Vorhofkommunikation. Die Patienten, bei denen kein Rashkind Manöver durchgeführt werden musste, benötigten entweder keine Vorhofkommunikation oder wiesen durch vorliegende nicht restriktive PFOs oder ASDs eine ausreichende Vorhofkommunikation auf. Insgesamt erhielten von den 85 nicht voroperierten Patienten 42 (49,4 %) alle drei Eingriffe im Zuge der GHS-I (siehe Tab. 4).

5.2. Intraoperative Daten

5.2.1. Intraoperative Patientendaten

Im gesamte Patientenkollektiv (N = 92) ist das mediane Alter bei der Korrektur des Aortenbogens mit Xenobogenperikard 134 Tage (Q0,25 = 110 und Q0,75 = 232,25). Der jüngste Patient wurde am zweiten Lebenstag operiert und der älteste am 8805. Lebenstag (ca. 24 Jahre).

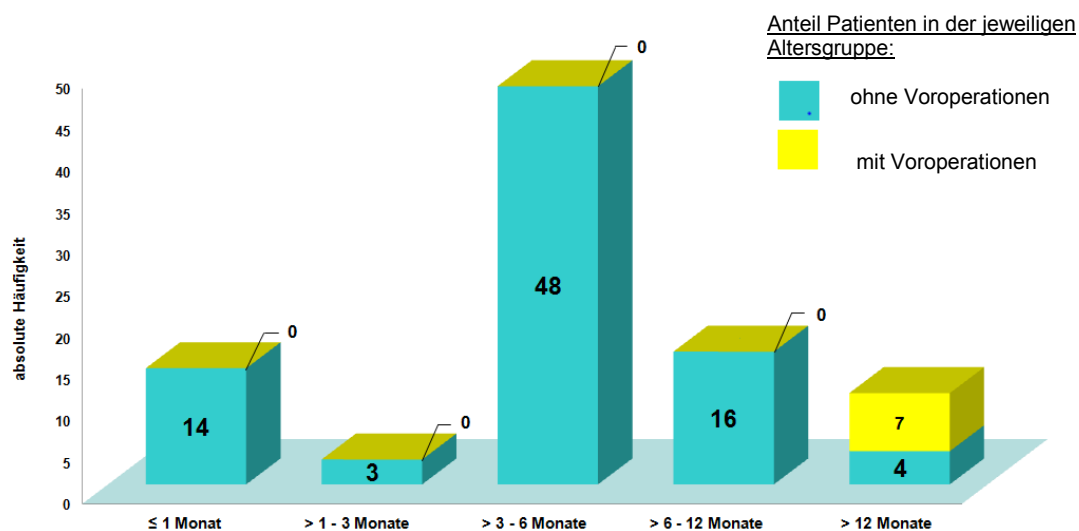


Abb. 23: Absolute Häufigkeiten der verschiedenen Altersgruppen bei Aortenbogenrekonstruktion mit Anteil Patienten mit Voroperationen am Aortenbogen, N = 92

Die meisten Patienten (48 Patienten, 52 %) waren bei der Aortenbogenrekonstruktion zwischen dem dritten und sechsten Lebensmonat alt (siehe Abb. 23).

Das Körpergewicht bei OP war im Median 5345 g (Q0,25 = 4500 und Q0,75 = 6400). Das geringste Operationsgewicht betrug 1900 g und das maximale 58000 g. Die Körpergröße bei OP war im Median 61,15 cm (Q0,25 = 58 und Q0,75 = 65,38) und die ermittelte mediane KOF bei OP 0,3 m² (Q0,25 = 0,27 und Q0,75 = 0,33) (siehe Tab. 5).

Des Weiteren wurde bei sämtlichen Patienten im Operationssaal vor der Bogenkorrektur von der Anästhesie die arterielle Sauerstoffsättigung gemessen. Diese betrug bei allen Patienten im Mittel 81,7 %. Das Herzzeitvolumen wurde ebenfalls bestimmt. Dieses betrug bei allen Patienten im Median 0,77 l/min.

Tab. 5: Intraoperative Patientendaten: Alter, Gewicht, Größe, KOF im gesamten Patientekollektiv und in Bezug auf das Vorliegen einer Voroperation am Aortenbogen, N=92

Intraoperative Patientendaten	Alle Patienten, N = 92		Gruppe N, n = 85		Gruppe V, n = 7	
	Median	Q25 - Q75	Median	Q25 - Q75	Median	Q25 - Q75
Alter (Tage)	134	110-232,3	129	106,5-171	3193	1692-4998
Gewicht (g)	5345	4500-6400	5200	4380-6110	20400	12500-52000
Größe (cm)	61,2	58-65,4	61	58-64,8	122	97-160
KOF (m ²)	0,3	0,27-0,3	0,3	0,26-0,32	0,84	0,6-1,37

KOF=Körperoberfläche; Gruppe N = Patienten ohne Voroperation am Aortenbogen, Gruppe V = Patienten mit Voroperation am Aortenbogen; Q25 - Q 75 = 25 %- und 75 %-Quartile

Vergleich intraoperativer Daten: voroperierte und nicht voroperierte Patienten

Das Operationsalter war bei den 85 nicht voroperierten Patienten (Gruppe N) im Median 129 Tagen. Das mediane Operationsalter bei den sieben Patienten mit Voroperationen am Aortenbogen (Gruppe V) war im Vergleich dazu mit 3193 Lebenstagen (ca. 8,7 Jahre) wesentlich höher und die Streuung reichte von 853 bis 8805 Tagen (ca. 24 Jahre). Der mit Abstand älteste Patient der Studie mit einem Alter bei OP von 8805 Tagen war bereits viermal am Aortenbogen voroperiert.

An dem Boxplot in Abb. 24 sieht man beispielhaft anhand des Patientenalters bei der Xenobogenimplantation, wie sich das Alter zu größeren Werten verschiebt, je mehr Voroperationen stattgefunden haben.

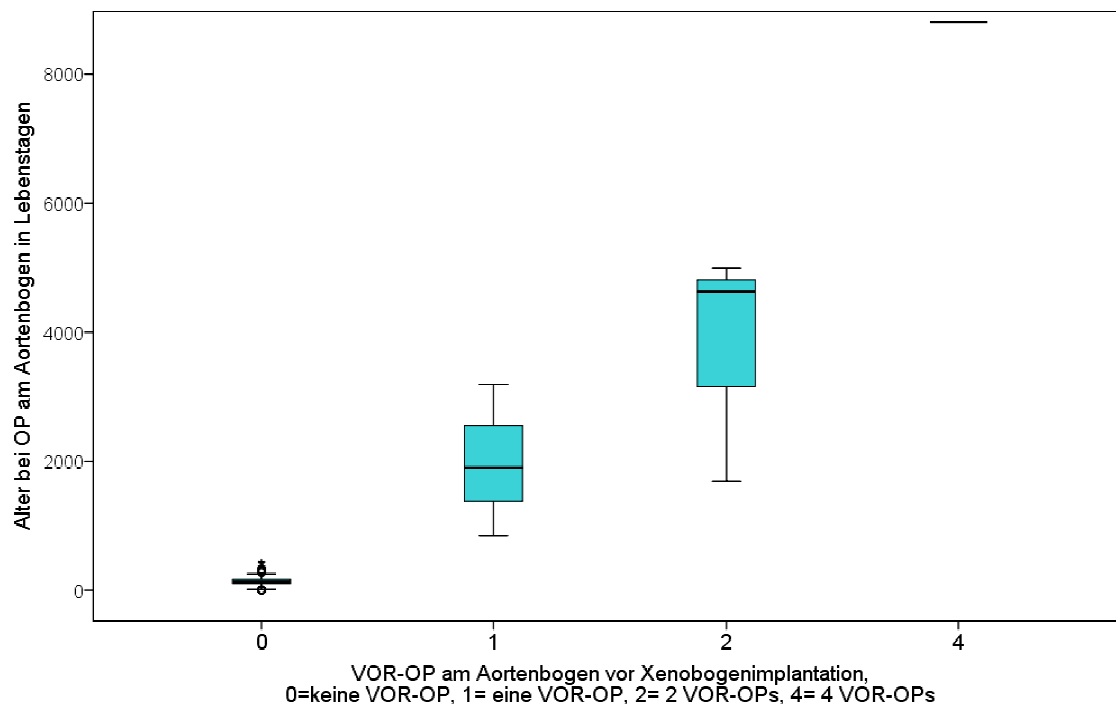


Abb. 24: Box-Plot Patientenalter bei OP bezogen auf Anzahl Vor-OPs am Aortenbogen, N = 92

Auch bei den weiteren intraoperativen Patientendaten (Gewicht, Körpergröße und KOF zum Zeitpunkt der OP) zeigt sich eine deutliche Verschiebung zu höheren Werten bei den Patienten mit Voroperation (Gruppe V) im Vergleich zu den Patienten ohne Voroperation (Gruppe N) (siehe Tab. 5).

Im Anhang 11 sind die genannten Variablen (Alter, Gewicht, Körpergröße und KOF zum Zeitpunkt der OP) für die Gruppe N, Patienten ohne Voroperation, graphisch dargestellt.

5.2.2. OP-Methode

Sämtliche chirurgische Eingriffe im Zuge der Xenobogenimplantation wurden hauptverantwortlich von dem gleichen Operateur, Professor Dr. Hakan Akintürk, durchgeführt.

Bei allen 85 Patienten, die noch nicht am Aortenbogen voroperiert waren, wurde eine Duktusresektion durchgeführt. Eine Duktusresektion und eine zusätzliche vollständige Entfernung des gesamten Duktusgewebes mit einer Isthmusresektion und nachfolgender Aortenbogen-DAO Hinterwand End-zu-End-Anastomose sowie einer Patch-Erweiterungsplastik der Vorderwand fand bei 52 Patienten statt (56,5 %). Sieben Patienten waren bereits am Aortenbogen voroperiert und erhielten deshalb im Zuge der Xenobogenerweiterung nur eine Patch-Erweiterungsplastik der Vorderwand. Die restlichen 33 Patienten erhielten eine Duktusresektion und eine Patch-Erweiterungsplastik der Vorderwand.

Die Isthmusresektion mit anschließender Aortenbogen-DAO Hinterwand End-zu-End-Anastomose wurde in den letzten Jahren des Untersuchungszeitraums im Vergleich zu den ersten Jahren proportional häufiger durchgeführt.

Der häufigste Eingriff bei der Bogenkorrektur war die GCS-II Operation (siehe 2.9.4.). Von den 92 Patienten dieser Studie wurden 61 (66,3 %) mit dieser Methode operiert. Daneben wurden weitere zehn Patienten mit der klassischen Norwood-1 operiert und somit insgesamt 71 Patienten (77,2 %) "single ventricle" operiert.

Weitere mit der Aortenbogenkorrektur assoziierten Eingriffe waren mit abnehmender Häufigkeit die direkte biventrikuläre Korrektur, die isolierte Aortenbogenrekonstruktion, die arterielle Switch OP und die Norwood/Rastelli Operation (siehe Abb. 25). Eine biventrikuläre Kreislagsituation lag somit postoperativ bei 21 Patienten (22,8 %) vor. Davon hatte bei acht Patienten primär eine univentrikuläre Herzfunktion bestanden und die Patienten konnten nach dem GHS-I bei der Aortenbogen-OP direkt biventrikulär operiert werden. Von den voroperierten Patienten wurden sechs von sieben (85,7 %) isoliert am Aortenbogen operiert (siehe Abb. 25).

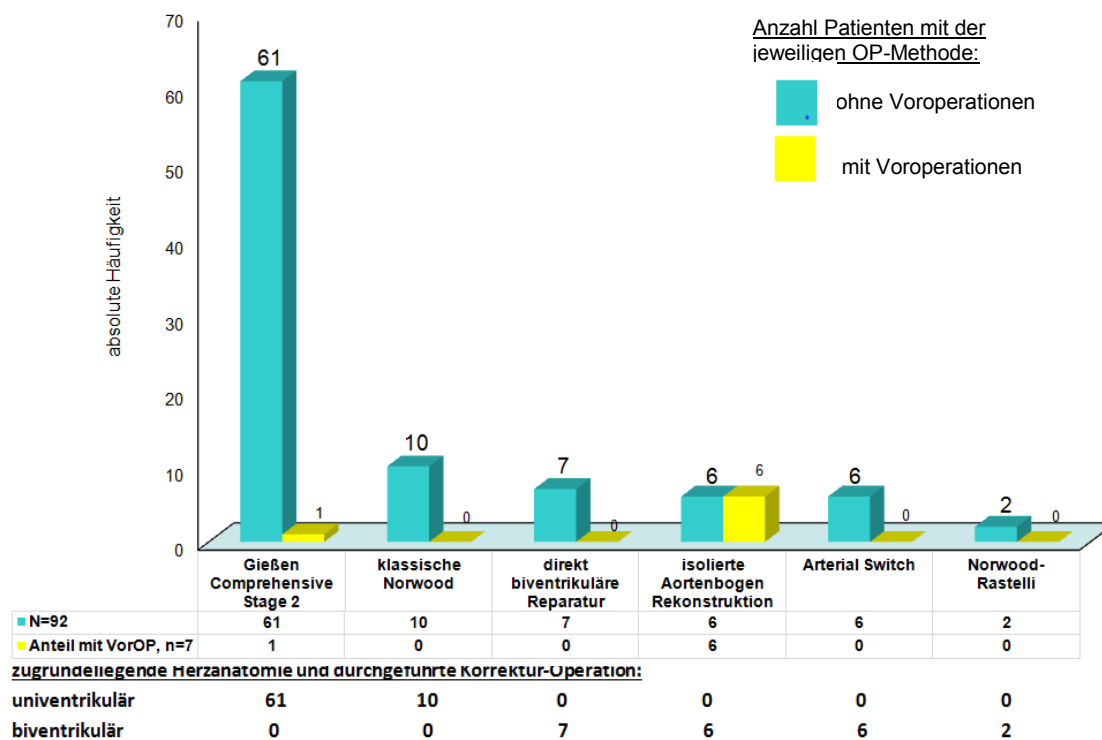


Abb. 25: Absolute Häufigkeiten der OP-Methoden bei Bogenkorrektur und Anteil Patienten mit Vor-OPs am Aortenbogen sowie Unterteilung in die zugrundeliegende Herzanatomie, N = 92

Assoziierte intraoperative kardiale Korrekturen

Im Zuge der hier genannten Operationen wurden bei der Aortenbogenrekonstruktion begleitende kardiale Pathologien behandelt. Die am häufigsten assoziierten chirurgischen Korrekturen bei der Bogenrekonstruktion zeigt Tab. 6.

Tab. 6: Übersicht der häufigsten assoziierten kardialen Korrekturen, N = 92

Mit der Bogenkorrektur assoziierte intraoperative kardiale Korrekturen	N	n	%
ASD Vergrößerung	92	63	68,5
ASD Verschluss	92	8	8,7
VSD Verschluss	92	10	10,9
Debanding	92	74	80,4
LPA Dilatation	92	19	20,7
RPA Dilatation	92	16	17,4
LPA Erweiterungsplastik	92	45	48,9
RPA Erweiterungsplastik	69	12	13,0
Glenn-Anastomose	92	61	66,3
DKS-Anastomose	92	71	77,2
TV Rekonstruktion	92	7	7,6
MV Rekonstruktion	92	1	1,1
AV Rekonstruktion	92	4	4,3

% = relative Häufigkeit in Prozent bezogen auf die intraoperative kardiale Korrektur

5.2.3. Xenobogenperikard-Angaben

Das verwendete Xenobogenmaterial variierte im Durchmesser und in der Länge. Der mediane Durchmesser des Xenobogenperikards war 15 mm und die mediane Länge 12 cm (siehe Anhang 12). Zudem erhielten die Patienten von 2004 bis 2009 das gebogene aber noch rohrförmig verschlossene Xenobogenperikard der Firma Shelhigh®. Nach 2009 wurde der serienmäßig eröffnete gebogene Patch der Firma BioIntegral NoReact® verwendet (siehe 4.3.1.). Insgesamt wurden bei der Hälfte der Patienten das Material der Firma Shelhigh® und bei den anderen 50 % das BioIntegral NoReact® - Patch verwendet.

5.2.4. OP-Zeiten und intraoperative Kreislaufregulation

Die mittlere Gesamt-OP-Zeit betrug 400 min (SD: 78,55). Die mediane partielle Bypasszeit war 251 min (Q0,25 = 218 und Q0,75 = 282).

Zur Verbesserung der intraoperativen Kreislaufsituation sowie zur Verminderung von Komplikationen im Zuge der Aortenbogenrekonstruktion (siehe 2.9.6.) wurde die Bogenkorrektur unter moderatem hypothermischem und selektiv zerebralem Kreislauf durchgeführt. Die intraoperativ gemessene rektale Temperatur betrug dabei im Median 26 °C mit einer minimalen Temperatur von 18,5 °C und einer maximalen Körpertemperatur von 30,8 °C. Die nach der Aortenbogenkorrektur stattfindende Reperusionszeit betrug im Median 84 min (Q0,25 = 74 und Q0,75 = 115).

Eine selektive zerebrale Perfusion zur Neuroprotektion während der Bogenkorrektur wurde bei 100 % der Patienten durchgeführt. Die jeweilige intraoperative Dauer dieser selektiven Kopfperfusion konnte bei 84 Patienten retrospektiv ermittelt werden und betrug im Median 66,5 min (Q0,25 = 55,3 und Q0,75 = 78).

Die intraoperative Aortenabklemmzeit (AAZ) zur Korrektur des Aortenbogens entspricht der Ischämiezeit des Herzens und damit auch gleichzeitig der Zeit des kardioplegischen Herzstillstands. Die AAZ betrug im Median 68,5 min (Q0,25 = 52 und Q0,75 = 101,5).

Die "Beating-heart"-Methode zur Myokardprotektion fand in dieser Studie bei 19 von 92 Patienten (20,7 %) Anwendung. Bei diesen Patienten wurde kein Herzstillstand herbeigeführt, sondern mittels selektiver myokardialer Perfusion und ohne Kardioplegiegabe die Bogenkorrektur sowie der gesamte herzchirurgische Eingriff am schlagenden Herzen durchgeführt (siehe 2.9.6.). Bei Durchführung der "Beating-heart"- Methode beträgt die AAZ folgerichtig 0 min, da es zu keiner Ischämie des Herzens durch einen kardioplegischen Herzstillstand kommt (siehe Tab. 7). Weitere sieben Patienten wurden bei der Operation im Zuge der Bogenkorrektur zum Teil mittels "Beating-heart"-Methode operiert. Bei diesen Patienten musste aber zeitweise

aufgrund besonderer intraoperativer Gegebenheiten ein kardioplegischer Herzstillstand herbeigeführt werden, sodass sie hier nicht unter den "Beating-heart"-Patienten aufgeführt werden.

Tab. 7: OP-Zeiten und intraoperative Kreislaufregulation, N = 92

OP-Zeiten und intraoperative Kreislaufregulation	n	M	Md
OP-Zeit gesamt (min)	92	400	
Partielle Bypasszeit (min)	92		251
Rektale Temperatur (°C)	92		26
Reperusionszeit (min)	71		84
Selektive zerebrale Perfusionszeit (min)	84		66,5
Aortenabklemmzeit (AAZ) (min)	92		68,5
- Patienten ohne "Beating-heart"- Methode (min)	73		79,5
- "Beating-heart"-Patienten (N = 19, Missings 3)			
- Md selektive koronare Perfusionszeit (min)	16		105,5
- Md AAZ (min)	16		0

Angabe Md = Median bzw. M = Mittelwert je nach Vorliegen einer Normalverteilung

5.2.5. Intraoperative Komplikationen

Intraoperative Komplikationen waren neben verstärkten Blutungen vor allem HRST. 19 Patienten entwickelten intraoperativ behandlungsbedürftige HRSTs. Bei neun von diesen Patienten trat dabei Kammerflimmern auf, was jeweils erfolgreich mittels Defibrillation und medikamentöser Reanimation behandelt wurde.

Intraoperativ kam es bei 24 von den 92 Patienten (26,1 %) zu starken Blutungen. Bei 14 von diesen 24 Patienten musste der Thorax postoperativ primär offengelassen werden. Insgesamt musste bei 31 der 92 Patienten der Thorax postoperativ offenbleiben. Drei von diesen Patienten verstarben früh postoperativ noch bevor es zu einem sekundären Thoraxverschluss kam. Die restlichen 28 erhielten einen sekundären Thoraxverschluss nach Median zwei Tagen (Q0,25 = 2 und Q0,75 = 4) (siehe Tab. 8).

Tab. 8: Intraoperative Komplikationen, N = 92

Intraoperative Komplikationen	n	%
Starke intraoperative Blutung	24	26,1
Intraoperative Herzrhythmusstörungen	19	20,7
- Kammerflimmern mit Defibrillation	9	9,8
Thorax postoperativ offen	31	33,7
ECMO postoperativ	9	9,8

% = relative Häufigkeiten in Prozent bezogen auf alle 92 operierten Patienten

Neun von den 31 Patienten mit postoperativ primär offenem Thorax mussten vorübergehend mittels extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) versorgt werden. Ein Patient verstarb an der ECMO. Bei den restlichen acht Patienten erfolgte der ECMO-Abgang im Mittel nach 5,25 Tagen (Median vier Tage) (siehe Tab. 8).

5.3. Postoperative Daten

5.3.1. Direkt postoperativer Verlauf

Die postoperativen Beatmung dauerte im Median zwei Tage ($Q_{0,25} = 1$ und $Q_{0,75} = 4$). Die mediane postoperative Zeit auf der Intensivstation (ITS) war acht Tage ($Q_{0,25} = 5$ und $Q_{0,75} = 12$) und der mediane stationäre postoperative Aufenthalt 21 Tage lang ($Q_{0,25} = 15$ und $Q_{0,75} = 28$) (siehe Tab. 9).

Tab. 9: Übersicht postoperative Beatmungs- und Aufenthaltsdauer, N = 92

Postoperative Beatmungs- und Aufenthaltsdauer	n	Md
Postoperative Beatmungszeit (Tage)	78	2
Postoperative ITS-Dauer (Tage)	73	8
Postoperativer stationärer Aufenthalt (Tage)	91	21

Md = Median

5.3.2. Frühe direkt postoperative Komplikationen

Neben den oben genannten 31 Patienten ohne primären Thoraxverschluss, kam es bei 18 Patienten während des postoperativen stationären Aufenthalt zu einer erneuten Operation. Diese Operation fand im Median nach einem Tag und im Mittel nach 5,34 Tagen nach der Xenobogenimplantation statt. Bei zwölf dieser 18 Patienten (66,6 %) war dies aufgrund von erneuten oder persistierenden meist diffusen Blutungen im Operationsgebiet notwendig, sodass eine Thoraxrevision mit Hämatomausräumung und zum Teil Entlastung einer Perikardtamponade mit erneutem Thoraxverschluss stattfand. Bei fünf dieser zwölf Patienten musste dabei mehr als eine Thoraxrevision im Verlauf durchgeführt werden. Bei den restlichen sechs Patienten war die erneute Operation aufgrund intra- oder extrakardialer Probleme indiziert. Eine Trikuspidalklappenrekonstruktion bei Trikuspidalklappeninsuffizienz war bei drei Patienten notwendig. Weitere OP-Indikationen waren ein bPAB, eine RPA-Erweiterungsplastik, eine TBC-Erweiterungsplastik und eine operative Ductus thoracicus Korrektur.

Zudem wurde bei 17 Patienten (18,5 %) direkt postoperativ eine behandlungsbedürftige Verengung im Bereich der PA festgestellt. Elf Patienten benötigten eine HK-Intervention aufgrund einer isolierten LPA-Stenose, wobei diese bei vier Patienten mittels BAP und bei sieben Patienten mittels Stentimplantation therapiert wurde. Im

Zuge der Stentversorgung einer LPA-Stenose kam es bei drei Patienten zu reanimationspflichtigen HRST. Eine LPA- und eine RPA-Stenose mussten bei weiteren drei Patienten therapiert werden. Eine isolierte RPA-Stenose wurde bei einem Patienten mittels BAP therapiert und eine Stenose im Bereich der ehemaligen PA-Bifurkation wurde bei zwei Patienten mittels Stentimplantation versorgt. Behandlungsbedürftige HRST traten insgesamt bei acht Patienten auf.

Eine pneumologisch frühe Komplikation war bei vier Patienten ein Chylothorax, der bei zwei Patienten behandlungsbedürftig war. Bei drei Patienten traten behandlungsbedürftige Pleuraergüsse auf und bei sechs Dystelektasen. Eine Kompression des linken Hauptbronchus wurde bei einem Patienten diagnostiziert. Diese Verengung wurde in der Bronchoskopie als nicht behandlungsbedürftig eingestuft.

Eine Nervus phrenicus Lähmung oder zentral-neurologische Komplikationen wie Hirnblutung und Hirnischämie sind hier unter den frühen postoperativen Komplikationen aufgeführt. Eine Zwerchfellparese, zurückzuführen auf eine intraoperative Nervus phrenicus Läsion, wurde bei vier Patienten beobachtet. Zentral neurologische Komplikationen, die im Verlauf persistierten, manifestierten sich bei drei Patienten primär durch fokale betonte Krampfanfälle. Durch MRT-Untersuchungen konnten bei zwei Patienten linkshemisphärische Infarktareale diagnostiziert werden. Bei einer weiteren Patientin wurde im MRT eine Hirnatrophie mit beidseitigen Hygromen nachgewiesen. Zwei weitere Patienten zeigten temporäre neurologische Symptome, die im Verlauf rückläufig waren und die aufgrund von postoperativen Subduralhämatomen auftraten.

Behandlungsbedürftige postoperative Infektionen wurden bei sechs Patienten erfolgreich therapiert. Im Anhang 13 sind die frühen direkt postoperativen Komplikationen aufgeführt. Die Restenosierung wird gesondert in 5.3.5. betrachtet.

5.3.3. Follow-up-Zeit

Alle 92 Patienten wurden nachbeobachtet. Das Enddatum der Studie, bis zu welchem die Patienten maximal nachbeobachtet werden konnten, war der 01.05.2014. Die Nachbeobachtungszeit, in der eine Restenose hätte beobachtet werden können, war im Mittel bei Betrachtung aller 92 Patienten 1083 Tage und im Median 733 Tage ($Q_{0,25} = 201$ und $Q_{0,75} = 1810$). Die maximale Follow-up-Zeit beträgt 3304 Tagen (neun Jahre). Da zwölf Patienten im Follow up verstarben (davon acht Patienten Frühmortalität und vier Patienten Spätmortalität), wird die mediane Follow-up Zeit zudem für die nicht verstorbenen Patienten berechnet. Diese beträgt unter den 80 Überlebenden im Median 828 Tage ($Q_{0,25} = 334$ und $Q_{0,75} = 1841$).

5.3.4. Postinterventionelle Diagnostik

Um das Ergebnis der Aortenbogenrekonstruktion im Follow-up bzw. im Rahmen weiterführender Diagnostik assoziierter Herzfehler nach zu beobachten, wurden neben beispielsweise Sonographie, EKG und Blutdruckmessung diagnostische HK- und MRT-Untersuchungen durchgeführt. Von allen 92 Patienten wurden 65 (70,65 %) mit mindestens einer diagnostischen HK-Untersuchung nachbeobachtet. Im Median fanden zwei HK-Untersuchungen statt. Zudem wurde das MRT zur Nachbeobachtung des Aortenbogens genutzt. 64 der 92 Patienten (69,6 %) erhielten mindestens eine postinterventionelle MRT-Untersuchung (siehe Anhang 14).

5.3.5. Restenosierung des operierten Aortenbogens

Eine Restenosierung des operierten Aortenbogens trat bei 23 der 92 Patienten auf (25 %) (siehe Abb. 26). Von den am Aortenbogen voroperierten Patienten entwickelte kein Patient eine aortale Restenose.

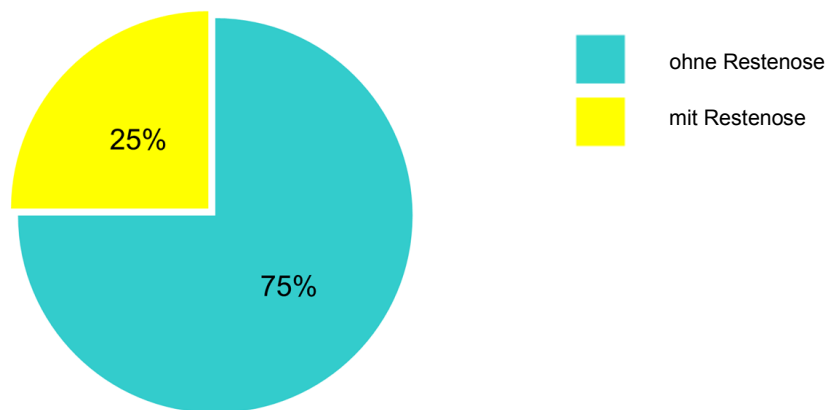


Abb. 26: Häufigkeitsverteilung der Patienten mit und ohne Restenosierung des Aortenbogens, N = 92

Weiterhin unterschieden sich die jeweiligen Positionen, an denen sich am korrigierten Aortenbogen eine Restenose entwickelte. Betrachtet man die Lage der Restenose am mit Xenobogenperikard operierten Aortenbogen so trat diese bei 22 der 23 Patienten (96 %) im Bereich des distalen transversen Aortenbogens bis zum Isthmus auf. Dies entspricht dem Abschnitt der distalen Anastomose von Xenobogenperikard und nativer Aorta. Drei Patienten zeigten eine isolierte hämodynamisch relevante Restenose am distalen transversen Aortenbogen, elf Patienten eine etwas langstreckigere Restenose vom distalen transversen Aortenbogen über den Isthmus bis zum Teil in die DAO reichend. Acht Patienten wiesen eine isolierte Restenose am Isthmus auf. Lediglich ein Patient entwickelte eine Restenose im Bereich der proximalen Anastomose – also zwischen AAO und proximalem transversen Aortenbogen (siehe Tab. 10).

Tab. 10: Lage der Restenose am Aortenbogen, N=23

Lage der Restenose am Aortenbogen	n	%
Restenose isoliert AAO	0	0
Restenose AAO und proximaler transverser Aortenbogen	1	4,4
Restenose distaler transverser Aortenbogen	3	13,0
Restenose distaler transverser Aortenbogen und Isthmus	6	26,1
Restenose distaler transverser Aortenbogen, Isthmus und DAO	5	21,7
Restenose isoliert Isthmus	8	34,8
Restenose isoliert DAO	0	0

% = relative Häufigkeit in Prozent bezogen auf alle aufgetretenen 23 Restenosen

5.3.6. Reinterventionen am restenosierten Aortenbogen

Die Restenosierung am Aortenbogen wurde im Median 181 Tage nach der Xenobogenimplantation behandlungsbedürftig. Dies entspricht einer Dauer von ca. sechs Monaten (Q0,25 = 84 Tage und Q0,75 = 516 Tage) (siehe Tab. 11). Zwei Patienten entwickelten die aortale Restenose direkt postoperativ und insgesamt elf der 23 Patienten in den ersten sechs postoperativen Monaten (47,8 %) (siehe Anhang 15).

Tab. 11: Zeitraum zwischen Xenobogenimplantation und Reintervention am Aortenbogen, N = 23

Zeit bis Reintervention	n	Md	Q0,25	Q0,75
Zeit bis Reintervention allgemein (Tagen)	23	181	84	516
Zeit bis Re-OP (Tagen)	5	138	74	1152
Zeit bis Herzkatheterintervention (Tagen)	23	244	103	516

Md = Median; Q0,25 und Q0,75 = 25% und 75% Perzentile

Von den 23 Patienten mit behandlungsbedürftiger Restenosierung wurde bei 22 Patienten die Restenose primär mit HK versorgt. Davon erhielten 17 Patienten (73,9 %) primär ein BAP und 21,7 % primär eine Stentimplantation. Ein Patient erhielt primär eine Reoperation des restenosierten Aortenbogens (4,4 %) (siehe Abb. 27).

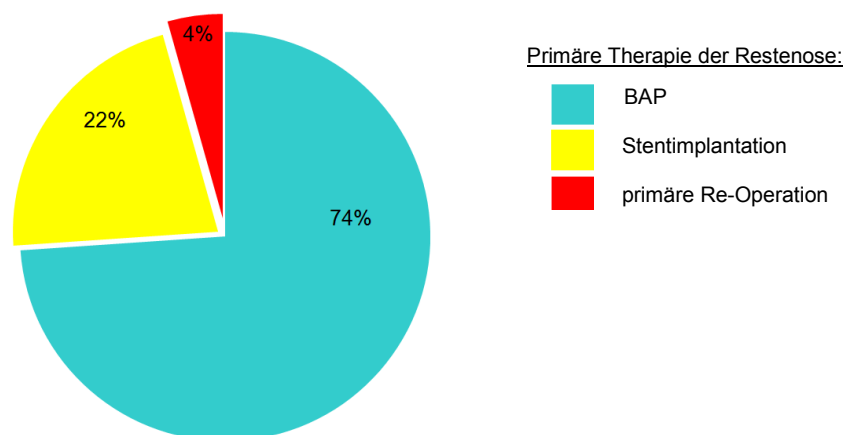


Abb. 27: Häufigkeitsverteilung der primären Therapie der Restenose, n = 23

Im Verlauf der Nachbeobachtung war bei zwölf Patienten (52,2 %) nur eine isolierte primäre Reintervention notwendig. Bei elf Patienten war die primäre Reintervention langfristig nicht erfolgreich. Sieben Patienten erhielten zwei Reinterventionen, ein Patient drei, zwei Patienten vier und ein Patient sechs Reinterventionen (siehe Abb. 28).

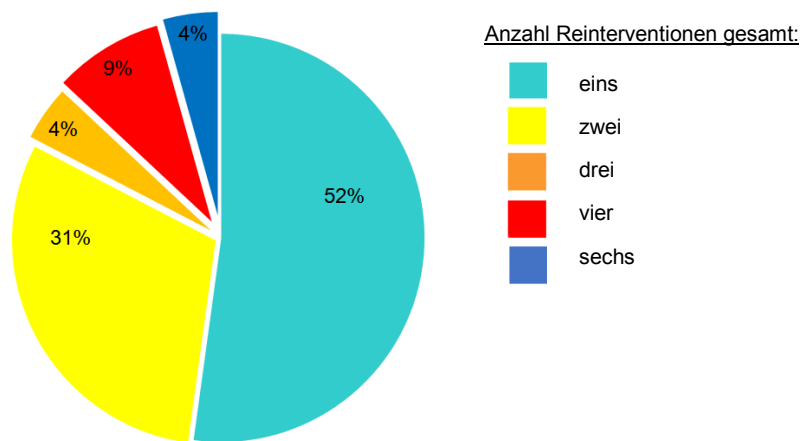


Abb. 28: Häufigkeitsverteilung Anzahl Reinterventionen am Aortenbogen, n = 23

Insgesamt wurden alle 23 Patienten mit behandlungsbedürftiger Restenosierung im Verlauf mindestens ein Mal mittels HK therapiert. Die Anzahl der HK-Interventionen ist in Tab. 12 aufgeführt.

Tab. 12: Überblick Reinterventionen am restenosierten Aortenbogen, N = 23

Anzahl HK-Interventionen pro Patient:	n	%
1	15	65,2
2	5	21,7
3	2	8,7
6	1	4,4
Anzahl Re-Operation pro Patient:		
0	18	78,3
1	4	17,4
2	1	4,4

% = relative Häufigkeit in Prozent bezogen auf alle aufgetretenen 23 Restenosen

Von den 23 Patienten mit Restenose mussten im Follow-up insgesamt fünf Kinder erneut am Aortenbogen operiert werden. Insgesamt mussten vier Patienten einmal reopiert werden, ein Patient erhielt zwei Re-OPs (siehe Tab. 12). Dies entspricht einer Reoperationsrate unter allen 92 Patienten von 5,4 %. Die operative Korrektur der Restenose erfolgte im Median nach 138 Tagen (Q0,25 = 74 und Q0,75 = 1152) (siehe Tab. 11). Bei der Re-OP erfolgte jeweils eine Erweiterungsplastik des Aortenbogens mit Xenoperikard-Patch.

Bei allen fünf Patienten mussten neben der Re-OP auch HK-Interventionen stattfinden. Drei Patienten (60 %) mussten sich im Follow-up zunächst einer BAP und später einer OP unterziehen, wobei bei diesen Patienten die Re-OP endgültig zum Erfolg führte. Bei einem Patienten mussten zwei BAPs, eine Re-OP und später eine Stentimplantation stattfinden und ein Patient wurde primär re-operiert und danach waren ein BAP, eine Re-OP und eine Stentimplantation notwendig. In Abb. 29 sind die Reinterventionen graphisch nach Therapieart veranschaulicht.

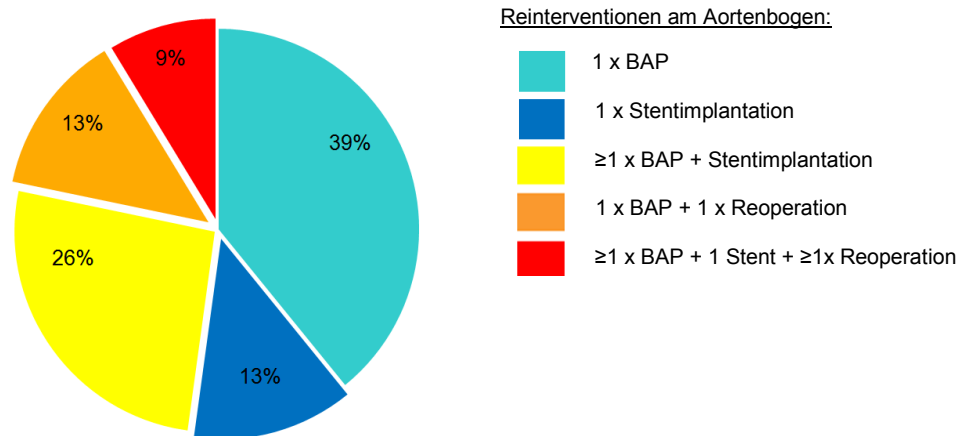


Abb. 29: Häufigkeitsverteilung der Reinterventionen im Überblick, n = 23

Der zeitliche Verlauf der Wahrscheinlichkeit der Freiheit einer erneuten Aortenbogen-OP ist anhand der Kaplan-Meyer-Kurve in Abb. 30 dargestellt. Außerdem ist die jeweils verbleibende Zahl der Risikopatienten angegeben.

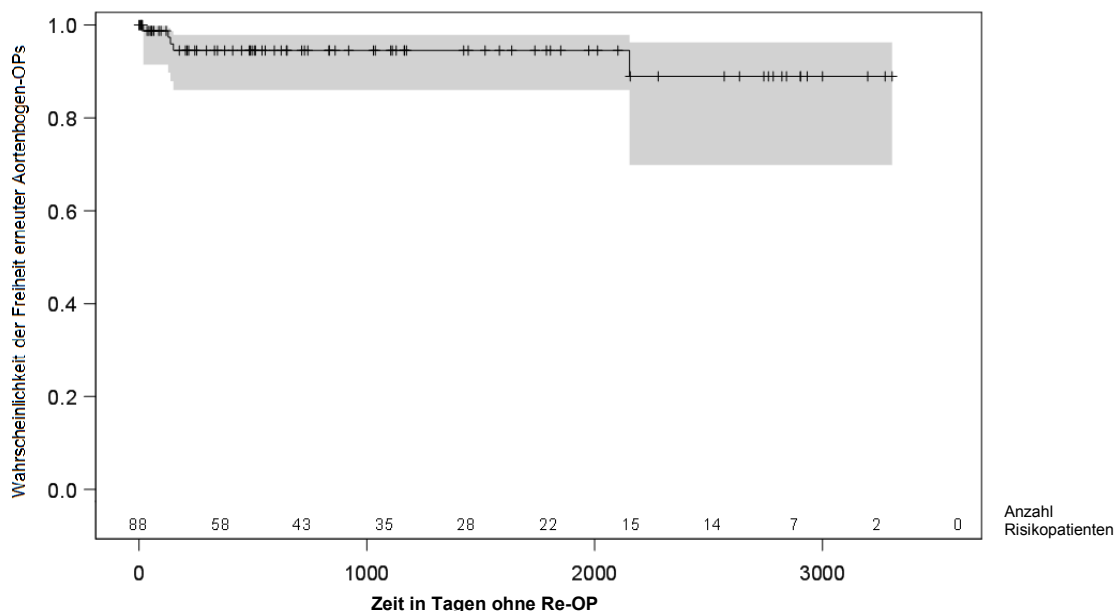


Abb. 30: Kaplan-Meyer-Kurve Re-OP: Wahrscheinlichkeit der Freiheit erneuter Aortenbogen-OPs mit 95%-Konfidenzintervall, N = 92

Anhang 16 zeigt tabellarisch eine Übersicht über alle Patienten mit Restenose nach Lage und Therapieform bei der Re-Intervention.

5.3.7. Mortalität

Im gesamten Untersuchungszeitraum verstarben zwölf Patienten (13 %) und davon acht als frühe direkt postoperative Komplikation (frühe bzw. Hospital-Mortalität, 8,7 %). Ein Patient verstarb dabei intraoperativ, fünf weitere Patienten verstarben innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage und zwei weitere innerhalb des stationären post-operativen Aufenthalts. Die späte Mortalität beträgt 4,3 %. Die vier Patienten, die spät postoperativ gestorben sind, verstarben am 87., 96., 2156., 2279. Tag nach der Aortenbogenrekonstruktion.

Unter den zwölf Verstorbenen wiesen elf ein HLHS auf (91,7 %). Von diesen elf Patienten wurden fünf mittels GCS-II und sechs mittels Norwood-1 operiert. Ein verstorbener Patient hatte ursprünglich ein HLHC und war nach GHS-1 biventrikulär operiert worden. Die jeweiligen Todesursachen sind auf die mit der Aortenbogenhypoplasie/IAA assoziierten intrakardialen Herzfehler zurückzuführen (siehe Tab. 13).

Tab. 13: Mortalität: Ursachen und zeitlicher Verlauf, N = 92

Pat.-Nr.	Alter	Zeit OP-Tod	Restenose	Todesursachen
5	157	11	nein	Kardiogener Schock bei verschlossener LCA
11	26	15	nein	Kardiogener Schock, toxischer Iktuerus unter ECMO
15	2535	2279	nein	Spontaner Herzstillstand unklarer Genese mit irreversiblen Hirnfunktionsausfall
20	2260	2156	nein	Hochgradig zelluläre Transplantatabstoßung nach HTX mit Herzstillstand, hypoxisch-ischämischer Hirnschädigung und Multiorganversagen
36	146	12	nein	Therapierefraktäres Kreislauf- und Lungenversagen
45	228	87	nein	Spontaner Herzstillstand unklarer Genese mit irreversiblen Hirnfunktionsausfall
49	5	2	nein	Exitus letalis an postoperativer ECMO
57	184	50	ja	Therapierefraktäres Kreislauf- und Lungenversagen mit Myokardversagen, Chylo- und Pneumothorax, Oxygenierungsstörungen
66	4	2	nein	Therapierefraktäres Herzkreislaufversagen
70	342	96	nein	Spontaner rhythmogener Herzstillstand mit akutem Innenschichtinfarkt
78	5	0	nein	Intraoperativ
80	110	35	nein	Bei chirurgischer Trikuspidalrekonstruktion Hypoxämie mit Massentransfusionen, Herzstillstand und erfolgloser Reanimation am offenen Thorax

Pat.-Nr.= Stichprobennummer der verstorbenen Patienten; Alter = Alter bei Tod in Lebenstagen; Zeit OP-Tod = Zeitraum zwischen Aortenbogenoperation und Todestag in Tagen

Betrachtet man den gesamten zeitlichen Verlauf, so verstarb die Hälfte aller in der Studie verstorbenen Patienten bereits innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ. Die zwölf Verstorbenen sind im Median 25 Tage postoperativ verstorben (Q0,25 = 4 und Q0,75 = 94). Der zeitliche Verlauf ist anhand der Kaplan-Meyer-Überlebenskurve in Abb. 31 dargestellt.

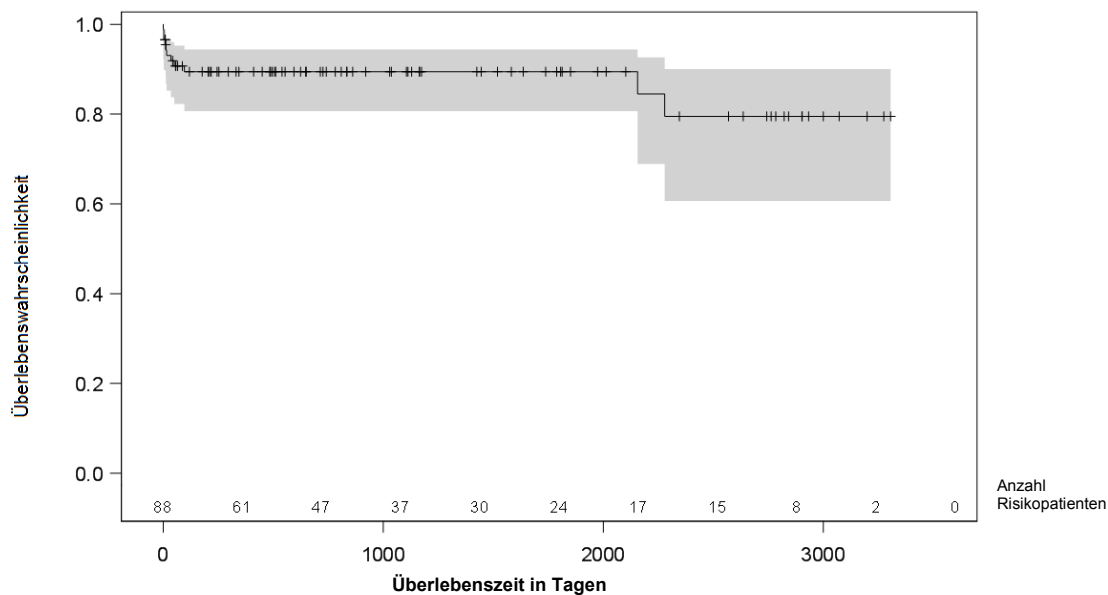


Abb. 31: Kaplan-Meier-Kurve Überleben: Wahrscheinlichkeit zu Überleben mit 95%-Konfidenzintervall, N = 92

5.3.8. Weiterer postoperativer Verlauf und Komplikationen

Im weiteren Follow-up erhielten 32 der 92 Patienten (34,8 %) eine totale cavopulmonale Anastomose (TCPC) und damit eine Fontanzirkulation als dritten Schritt der Norwood bzw. Gießen-Comprehensive OP (siehe 2.9.4.). Zwei Patienten erlitten intraoperativ bei der TCPC einen zerebralen Insult. Einer dieser Patienten entwickelte im Verlauf eine Failing-Fontan¹⁰, sein Herz musste transplantiert werden und er war zum Ende des Beobachtungszeitraums wegen einer Transplantatabstoßung erneut HTX-gelistet. Ein weiterer Patient entwickelte 230 Tage nach der TCPC eine Failing-Fontan und war zum Studienende HTX-gelistet.

Im Nachbeobachtungszeitraum wurde bei drei Patienten eine HTX durchgeführt. Der Aortenbogen der Empfänger wurde dabei jeweils beibehalten. Bei einem HTX-Patienten wurden bei der HTX beide PA zusätzlich mit PA des Spenders versorgt. Ein weiterer HTX-Patient verstarb im Verlauf nach einer hochgradigen zellulären Transplantatabstoßung mit akutem Herzstillstand, Reanimation und ECMO-Versorgung an hypoxisch-ischämischem Hirnschaden und Multiorganversagen.

Weitere späte postoperative Besonderheiten waren chirurgische Trikuspidalklappenrekonstruktionen bei drei Patienten, wobei zweien später Herzen transplantiert wurden. Therapiebedürftige LPA- oder RPA-Stenose wurden im weiteren Follow-up bei 22 Patienten diagnostiziert und mittels Stentimplantation, BAP oder chirurgischer Erweiterungsplastik behandelt (immer im Zuge anderer OPs, z.B. bei der TCPC). Bei keinem Patienten kam es zu behandlungsbedürftigen aortalen Aneurysmen. Bei sechs Patienten wurde ein leicht aneurysmatisch erweiterter Aortenbogen dargestellt.

¹⁰ Kardiale Komplikation und Herzversagen unter Fontanzirkulation

5.4. Einflussfaktoren für eine Restenosierung

Zur Ermittlung von Einflussfaktoren für die Entwicklung einer Restenose am operierten Aortenbogen werden die in 4.6. aufgeführten Tests verwendet. Dabei werden die möglichen verschiedenen Einflussvariablen bezüglich ihrer Verteilung und Ausprägung in den Gruppe A (Patienten ohne Restenose) und B (Patienten mit Restenose im Follow-up) auf einen möglichen Zusammenhang beziehungsweise Unterschied hin getestet.

5.4.1. Demographische und präoperative Daten

5.4.1.1. Geschlechterverteilung, Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit

In der Gruppe A waren 25 (36,2 %) weibliche und 44 (63,8 %) männliche Patienten. In der Gruppe B war die Geschlechterverteilung nahezu ausgeglichen. Es zeigte sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten einer Restenose ($\chi^2(1) = 1,83$, $p = 0,177$, $\phi = 0,141$) (siehe Tab. 14).

Tab. 14: Geschlechterverteilung im Patientenkollektiv und in Bezug auf Restenosierung, N = 92

Geschlecht	gesamt N = 92	Gruppe A n = 69	Gruppe B n = 23
weiblich	37	25 (36,2%)	12 (52,2%)
männlich	55	44 (63,8%)	11 (47,8%)

In Klammern = Prozentzahlen beziehen sich auf die jeweilige Gruppe; Gruppe A = Patienten ohne Restenose, Gruppe B = Patienten mit Restenose

Das mittlere Geburtsgewicht war bei den Patienten, die später eine Restenose entwickelt haben, mit 2852 g geringer (SD = 689 g) als bei den Patienten der Gruppe A (M = 3052 g; SD = 687 g). Die beiden Gruppen waren bezüglich der Variable Geburtsgewicht gemäß dem Kolomogorov-Smirnov Test normalverteilt (je $p = 0,2$). Im Datensatz befanden sich keine Ausreißer und der Levene-Test ergab Varianzhomogenität ($p = 0,581$). Das Geburtsgewicht war in der Gruppe B durchschnittlich um 199,5 g geringer als in der Gruppe A (95 %-CI [-176,4 ; 575,4]). Es zeigte sich kein Hinweis auf einen Unterschied ($t(62) = 1,061$; $p = 0,293$) (siehe Tab. 15).

Tab. 15: Geburtsgewicht und Schwangerschaftsdauer im Patientenkollektiv und in Bezug auf Restenosierung, N = 92

Variable	gesamt		Gruppe A		Gruppe B		p-Wert
	n	M (SD)	n	M (SD)	n	M (SD)	
M Geburtsgewicht (g)	64	2992,2 (688,0)	45	3051,5 (686,8)	19	2852 (688,7)	0,293
M SSW (d)	66	268,5 (16,0)	49	268,8 (16,1)	17	267,4 (16,2)	0,745

M = Mittelwert; in Klammern = SD = Standardabweichung; Gruppe A = Patienten ohne Restenose; Gruppe B = Patienten mit Restenose

Die Schwangerschaftsdauer bei Geburt war zwischen den Patienten der Gruppe A und B nahezu gleich (siehe Tab. 15). Auch konnte kein Hinweis auf einen Unterschied der Schwangerschaftsdauer (SSW) bei Geburt zwischen der Gruppe mit und ohne Restenose gefunden werden ($t(64) = 0,327$; $p = 0,745$).

5.4.1.2. Diagnostik der Aortenbogenstenose

In der Gruppe A wurde die Diagnose Aortenbogenhypoplasie bei 28 (48,3 %) Patienten pränatal und bei 30 (51,7 %) postnatal gestellt. Bei den Patienten, die im Follow-up eine Restenose des Aortenbogens entwickelten, wurde die Diagnose Aortenbogenstenose bei 59,1 % pränatal gestellt. Dabei ergab sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen dem prä- oder postnatalen Zeitpunkt der Diagnosestellung und dem Auftreten einer Restenose ($\chi^2(1) = 0,747$; $p = 0,388$; $\phi = 0,097$).

In Tab. 16 sind die Daten des Z-Scores des transversen Aortenbogens getrennt nach den Gruppen A und B aufgeführt (retrospektiv erhoben bei $n = 39$ Patienten). Ein kleinerer Z-Score entspricht definitionsgemäß einer stärkeren Stenose (siehe 2.2.). In der Gruppe A lag der mittlere Z-Score bei -3,8 (SD = 1,4). Der Z-Score der Patienten der Gruppe B war im Mittel niedriger mit -5,2 (SD = 1,8) (siehe Abb. 32).

Tab. 16: Z-Score transverser Aortenbogen vor der Xenobogenimplantation im Patientenkollektiv und in Bezug auf Restenosierung, $N = 39$

Variable	Gesamt		Gruppe A		Gruppe B		p-Wert
	N	M (SD)	n	M (SD)	n	M (SD)	
z-Score transverser Aortenbogen vor OP	39	-4 (1,5)	34	-3,8 (1,4)	5	-5,2 (1,8)	0,056

M = Mittelwert; in Klammern = SD = Standardabweichung; Gruppe A = Patienten ohne Restenose, Gruppe B = Patienten mit Restenose

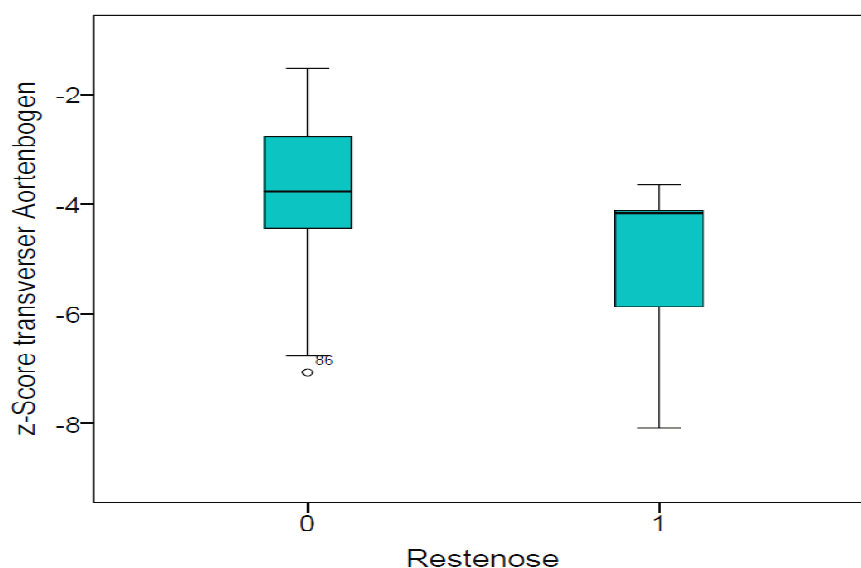


Abb. 32: Boxplot: Z-Score transverser Aortenbogen vor OP in Bezug auf Restenose. Gruppe A = 0 = Patienten ohne Restenose, Gruppe B = 1 = Patienten mit Restenose, $N = 39$.

Die beiden Gruppen waren bezüglich der Variable Z-Score gemäß dem Kolomogorov-Smirnov Test normalverteilt (A $p = 0,2$; B $p = 0,133$). Im Datensatz befanden sich keine Ausreißer und der Levene-Test ergab Varianzhomogenität ($p = 0,376$). Der ungepaarte t-Test ergab den Hinweis auf einen Unterschied zwischen den Z-Scores der Gruppe A und B ($t(37) = 1,971$; **$p = 0,056$**). In der Gruppe A war der Z-Score durchschnittlich um den Faktor 1,4 größer als in der Gruppe B (95 %-CI [-0,04; 2,75]) (siehe Tab. 16 und Abb. 32). Die Effektstärke lag bei $d = 0,914$. Dies entspricht gemäß der Interpretation der Effektstärken nach Cohen einem starken Effekt [175].

5.4.1.3. Aortenbogenpathologie

Acht Patienten wiesen einen IAA auf. Nur einer von den Patienten mit IAA entwickelte eine Restenose (12,5 %). Alle restlichen sieben Patienten mit IAA (87,5 %) zeigten im Follow-up keine Restenosierung des operierten Aortenbogens. Statistisch ergab sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang (exakter Fisher-Test: $p = 0,674$, $\phi = -0,089$).

Sämtliche Patienten ohne IAA zeigten eine Aortenbogenhypoplasie. Betrachtet man das assoziierte Auftreten einer Aortenbogenhypoplasie mit einer zirkumskripten ISTA in den beiden Gruppen A und B, so wiesen elf von den 22 Patienten aus der Gruppe B eine Aortenbogenhypoplasie mit zirkumskripten ISTA auf (50 %). Von den Patienten ohne Restenose (Gruppe A) zeigten 38 von 62 (61,3 %) eine Aortenbogenhypoplasie plus zirkumskripte ISTA. Ein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Aortenbogenhypoplasie mit assoziierter zirkumskripten ISTA und dem späteren Auftreten einer Restenose ergab sich nicht ($\chi^2(1) = 0,852$, $p = 0,356$, $\phi = -0,101$) (siehe Tab. 17).

Tab. 17: Daten zur Aortenbogenpathologie im Patientenkollektiv und in Bezug auf Restenosierung, N = 92

Aortenbogenpathologie	Gesamt N = 92	Gruppe A n = 69	Gruppe B n = 23	p-Wert
IAA	8 (8,7%)	7 (10,1%)	1 (4,3%)	0,674
Aortenbogenhypoplasie	84 (91,3%)	62 (89,9%)	22 (95,7%)	
+ zirkumskripte ISTA	49/84 (58,3%)	38/62 (61,3%)	11/22 (50%)	0,356
IAA oder Aortenbogenhypoplasie				
+ AAO-Hypoplasie	53 (57,6%)	38 (55,1%)	15 (65,2%)	0,394
+ DAO-Hypoplasie	5 (5,4%)	1 (1,4%)	4 (17,4%)	0,013

Gruppe A = Patienten ohne Restenose; Gruppe B = Patienten mit Restenose; in Klammern = relative Häufigkeit in Prozent in der jeweiligen Gruppe

Betrachtet man die beiden Gruppen A und B bezüglich des assoziierten Vorliegens einer Aortenbogenhypoplasie/IAA mit einer Hypoplasie der AAO, so wiesen 15 von den 23 Patienten mit Restenose zusätzlich eine AAO-Hypoplasie auf (65,2 %). In der Gruppe A ohne Restenosierung des Aortenbogens zeigten 55,1 % ursprünglich eine assoziierte AAO-Hypoplasie. Statistisch betrachtet ergab sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen einer zusätzlich vorliegenden AAO-Hypoplasie und dem Auftreten einer Restenose ($\chi^2(1) = 0,727$, $p = 0,394$, $\phi = 0,089$) (siehe Tab. 17).

Von den fünf Patienten mit einer Aortenbogenhypoplasie/IAA plus einer Hypoplasie der DAO entwickelten im Verlauf vier eine Restenose (Gruppe A = 1,4 % (1/69), Gruppe B = 17,4 % (4/23)). Es wurde der exakte Test nach Fisher bezüglich des Vorliegens einer Aortenbogenhypoplasie/IAA mit DAO-Hypoplasie und der Entwicklung einer Restenosierung angewendet. Es ergab sich ein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Aortenbogenhypoplasie/IAA plus DAO-Hypoplasie und dem Auftreten einer Restenose ($p = 0,013$, $\phi = 0,305$) (siehe Tab. 17). Entsprechend der Interpretation der Effektstärken nach Cohen ist die Stärke des statistischen Zusammenhangs als mittel einzustufen [175].

5.4.1.4. Haupt- und Nebendiagnosen

Bei den Patienten mit Restenose, Gruppe B, war die häufigste Hauptdiagnose das HLHS (elf von 23 Patienten, 47,8 %). Weiterhin wiesen unter den Patienten der Gruppe B fünf Patienten (21,7 %) verschiedene Varianten eines DORVs auf mit zum Teil Taussig-Bing Anomalie, TGA-Stellung und/oder Mitralatresie sowie funktionell uni- bzw. biventrikulärer Herzfunktion. Die Diagnose iAVSD hatten zwei Patienten der Gruppe B (8,7 %). Zwei weitere Patienten der Gruppe B zeigten eine Links-Ventrikulär-abhängige Zirkulation mit einer TA IIc mit D-TGA (8,7 %). Drei Patienten (13 %) litten unter unterschiedlich stark ausgeprägten Formen eines HLHC (diese Patienten sind in Abbildung 33 unter sonstige aufgeführt).

Insgesamt wiesen 19 der 23 Patienten (83 %) primär einen funktionell univentrikulären Herzfehler auf, wobei einer dieser Patienten nach GHS-I später im Zuge der Aortenbogenrekonstruktion biventrikulär operiert werden konnte.

Nach der Aortenbogenrekonstruktion wiesen von den 18 univentrikulären Patienten mit Restenose 16 eine rechtsventrikulär-abhängige Zirkulation und zwei Patienten eine linksventrikulär-abhängige Zirkulation auf (siehe Abb. 33 und detailliert Anhang 9).

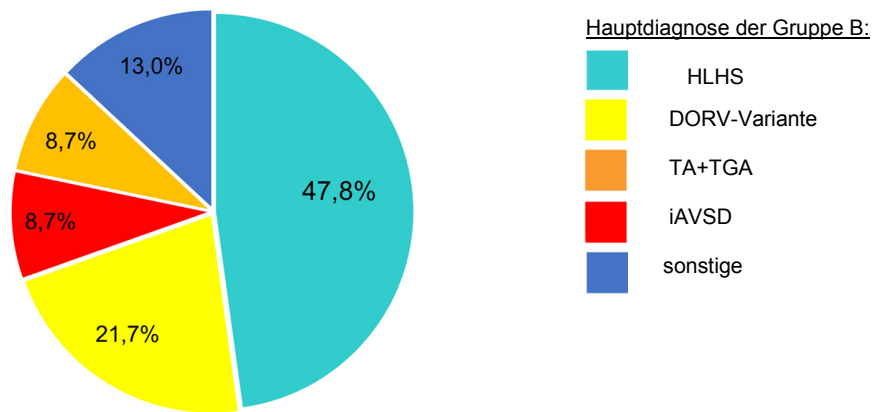


Abb. 33: Häufigkeitsverteilung der Hauptdiagnosen bei Patienten mit Restenose, Gruppe B, n = 23

Betrachtet man alle 92 Patienten der Studie bezüglich ihrer jeweiligen Hauptdiagnose und dem Auftreten von behandlungsbedürftigen Restenosierungen, so entwickelten von den 55 Patienten mit einem HLHS elf Patienten im Follow-up eine Restenose am Aortenbogen (20 %). Von den acht Patienten in dieser Studie mit DORV entwickelten fünf Patienten im Follow-up eine Restenose (62,5 %), von den drei Patienten mit iAVSD entwickelten zwei später eine Restenose (siehe Abb. 34).

Statistisch ergab sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines HLHS und der Entwicklung einer aortalen Restenose ($\chi^2(1) = 1,823$, $p = 0,177$, $\phi = -0,141$) (siehe Tab. 18).

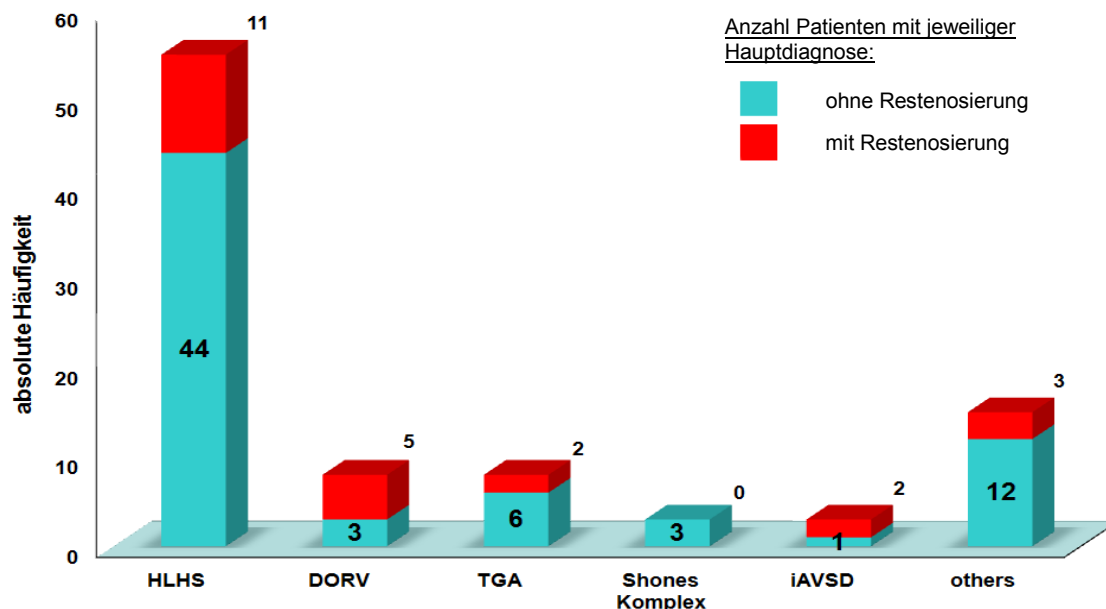


Abb. 34: Absolute Häufigkeiten der Hauptdiagnosen mit Anzahl Patienten mit und ohne Restenose des operierten Aortenbogens, N = 92.

Es zeigte sich ein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines DORVs und der späteren Entwicklung einer aortalen Restenose ($p = 0,022$; $\phi = 0,267$). Entsprechend der Effektstärke ist die Stärke des statistischen Zusammenhangs als gering einzustufen. Zwischen der Hauptdiagnose TGA, iAVSD oder Shones Komplex und der Entwicklung einer Restenose am Aortenbogen zeigte sich im Gegensatz dazu kein Hinweis auf einen Zusammenhang (siehe Tab. 18).

Tab. 18: Hauptdiagnose im Patientenkollektiv und in Bezug auf Restenosierung, N = 92

Hauptdiagnose	Gesamt N = 92	Gruppe A n = 69	Gruppe B n = 23	p-Wert
HLHS	55	44 (80,0%)	11 (20,0%)	0,177
DORV	8	3 (37,5%)	5 (62,5%)	0,022
TGA	8	6 (75,0%)	2 (25,0%)	1,00
Shones Komplex	3	3 (100%)	0	0,57
iAVSD	3	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0,153
others	15	12 (80,0%)	3 (20,0%)	

Gruppe A = Patienten ohne Restenosen, Gruppe B = Patienten mit Restenose; in Klammern = relative Häufigkeit in Prozent bezogen auf die jeweilige Hauptdiagnose

Zwischen den verschiedenen Untertypen des HLHS und der Entwicklung einer Restenose am Aortenbogen zeigte sich beim exakten Fisher-Test kein Hinweis auf einen Zusammenhang (siehe Tab. 19).

Tab. 19: HLHS-Untertypen in Bezug auf das Auftreten einer Restenose, N = 55

Pathomorphologie der 55 HLHS-Patienten	HLHS-Patienten N = 55	Gruppe A n = 44	Gruppe B n = 11	p-Wert
MA/AA	22 (40,0%)	18 (40,9%)	4 (36,4%)	1,0
MA/AS	9 (16,4%)	7 (15,9%)	2 (18,2%)	0,64
MS/AA	11 (20,0%)	9 (20,5%)	2 (18,2%)	1,0
MS/AS	11 (20,0%)	10 (22,7%)	1 (9,0%)	0,665
Sonstige	2 (3,6%)	0	2 (18,2%)	

Gruppe A = Patienten ohne Restenosen, Gruppe B = Patienten mit Restenose; in Klammern = relative Häufigkeit in Prozent in der jeweiligen Gruppe

Weitere assoziierte Erkrankungen

Von allen 92 Patienten hatten 33 Patienten eine MA. Von diesen entwickelten acht (24,2 %) eine aortale Restenose und 25 (75,8 %) keine erneute Verengung. Von allen 33 Patienten mit Aortenatresie zeigten 27 (81,8 %) im Follow-up keine Restenosierung des operierten Aortenbogens und sechs Patienten (18,2 %) eine Restenosierung. Insgesamt konnte mittels Chi-Quadrat-Test und exaktem Fisher-Test kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen den jeweiligen Klappen-

erkrankungen und der Entwicklung einer Restenose am operierten Aortenbogen aufgezeigt werden (siehe Tab. 20).

Tab. 20: Klappenpathologien im Patientenkollektiv und in Bezug auf Restenosierung, N = 92

Klappenpathologien	gesamt N = 92	Gruppe A n = 69	Gruppe B n = 23	p-Wert
subvalvuläre Aortenstenose	15 (16,3%)	12 (17,4%)	3 (13,0%)	0,753
supravalvuläre Aortenstenose	2 (2,2%)	2 (2,9%)	0	1,00
hypoplastische Aortenklappe	16 (17,4%)	10 (14,5%)	6 (26,1%)	0,217
Aorteninsuffizienz	5 (5,4%)	4 (5,8%)	1 (4,3%)	1,00
Aortenatresie	33 (35,9%)	27 (39,1%)	6 (26,1%)	0,259
Aortenklappenstenose	31 (33,7%)	25 (36,2%)	6 (26,1%)	0,373
bikuspidale Aortenklappe	8 (8,7%)	7 (10,1%)	1 (4,3%)	0,674
monoskupide Aortenklappe	1 (1,1%)	1 (1,4%)	0	1,00
Trikuspidalklappeninsuffizienz	17 (18,5%)	13 (18,8%)	4 (17,4%)	1,00
Ebstein-Klappe	2 (2,2%)	1 (1,4%)	1 (4,3%)	0,44
Trikuspidalatresie	3 (3,3%)	1 (1,4%)	2 (8,7%)	0,153
Mitralatresie	33 (35,9%)	25 (36,2%)	8 (34,8%)	0,9
Mitralklappeninsuffizienz	2 (2,2%)	2 (2,9%)	0	1,00
Pulmonalklappeninsuffizienz	9 (9,8%)	6 (8,7%)	3 (13%)	0,686

Gruppe A = Patienten ohne Restenosen, Gruppe B = Patienten mit Restenose, in Klammern = relative Häufigkeit in Prozent in der jeweiligen Gruppe

15 aller 16 Patienten, bei denen eine MTHFR-Mutation nachgewiesen wurde, zeigten im Follow-up keine Restenosierung des rekonstruierten Aortenbogens (93,8 %). Damit war unter den Patienten mit Restenose (Gruppe B) nur ein Patient mit MTHFR-Mutation. Es wurde der exakte Fisher-Test durchgeführt. Es ergab sich ein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer MTHFR-Mutation und dem späteren Auftreten einer Restenose ($p = 0,064$; $\phi = -0,199$). Dies entspricht gemäß der Interpretation der Effektstärken nach Cohen einem schwachen Effekt [175].

5.4.1.5. Präoperative Behandlung des Aortenbogens

Von den 16 Patienten mit präoperativer Therapie am Aortenbogen (HK oder Vor-OP) entwickelten drei Patienten (18,8 %) im Follow-up eine Restenose des – später mit Xenobogenperikard rekonstruierten – Aortenbogens (Gruppe B: drei von 23; 13 %). Diese drei Patienten hatten vor der Xenobogenoperation eine oder zwei HK-Interventionen am Aortenbogen erhalten. Kein Patient, der eine chirurgische Voroperation am Aortenbogen vor der Xenobogenimplantation hatte, entwickelte eine aortale Restenose. Es wurde ein exakter Fisher-Test zwischen der präoperativen Therapie am Aortenbogen und der späteren Entwicklung einer Restenose

angewendet. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den beiden Variablen ($p = 0,752$; $\phi = -0,066$).

5.4.1.6. Präinterventionelle Therapie im Zuge der Aortenbogenerkrankung

Die präinterventionellen Begleittherapien (wie bPAB, PDA-Stenting, Rashkind-Manöver oder die Kombination dieser drei Therapien) wurde nur bei den nicht am Aortenbogen voroperierten Patienten durchgeführt und daher gesondert für diese betrachtet. Bei den bereits voroperierten Patienten waren die jeweiligen präinterventionellen Begleittherapien zeitlich und inhaltlich nicht mehr im Kontext der Xenobogenimplantation zu betrachten. Es zeigte sich statistisch kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der jeweiligen präinterventionellen Therapie und der Entwicklung einer Restenose am Aortenbogen (siehe Tab. 21).

Tab. 21: Präinterventionelle Therapie im Zuge der Aortenbogenerkrankung isoliert bezogen auf nicht voroperierte Patienten und die Entwicklung einer Restenose am operierten Aortenbogen, N = 85

Präinterventionelle Therapie	Nicht vorop. Pat. N = 85	Ohne Restenose n = 62	Mit Restenose n = 23	p-Wert
bPAB	72 (84,7%)	54 (87,1%)	18 (78,3%)	0,325
PDA-abhängig	85 (100%)	62 (100%)	23 (100%)	
Prostaglandininfusion	82 (96,5%)	59 (95,2%)	23 (100%)	
PDA-Stent	73 (85,9%)	55 (88,7%)	18 (78,3%)	0,293
Rashkind-Manöver	44 (51,8%)	34 (54,8%)	10 (43,5%)	0,352
bPAB+PDA-Stent+Rashkind	42 (49,4%)	33 (53,2%)	9 (39,1%)	0,248

vorop. = voroperierte; in Klammern = relative Häufigkeit in Prozent in der jeweiligen Gruppe

5.4.2. Intraoperative Daten

5.4.2.1. Intraoperative Patientendaten

Vergleicht man die intraoperativen Patientendaten (Alter, Gewicht, Körpergröße und KOF) im gesamten Patientenkollektiv (N = 92) bezüglich des Auftretens einer Restenosierung, so ist die statistische Auswertung durch die voroperierten Patienten ("voroperierten Ausreißer") eindrucklich verzerrt und erschwert.

Bei der graphischen Betrachtung mittels Box-Plots lässt sich nur sehr schwer eine Korrelation zwischen dem Alter, Gewicht, Größe und KOF der Patienten bei OP und der Entwicklung einer Restenose am Aortenbogen erkennen. Die Box-Plots zeigen eindrucklich, dass extreme Ausreißer vorliegen, bei denen die jeweiligen Werte mehr als drei SD vom Mittelwert entfernt liegen. Diese extremen Ausreißer sind in Abb. 35 und im Anhang 17, 18 und 19 mit Sternchen und der jeweiligen Stichprobennummer versehen.

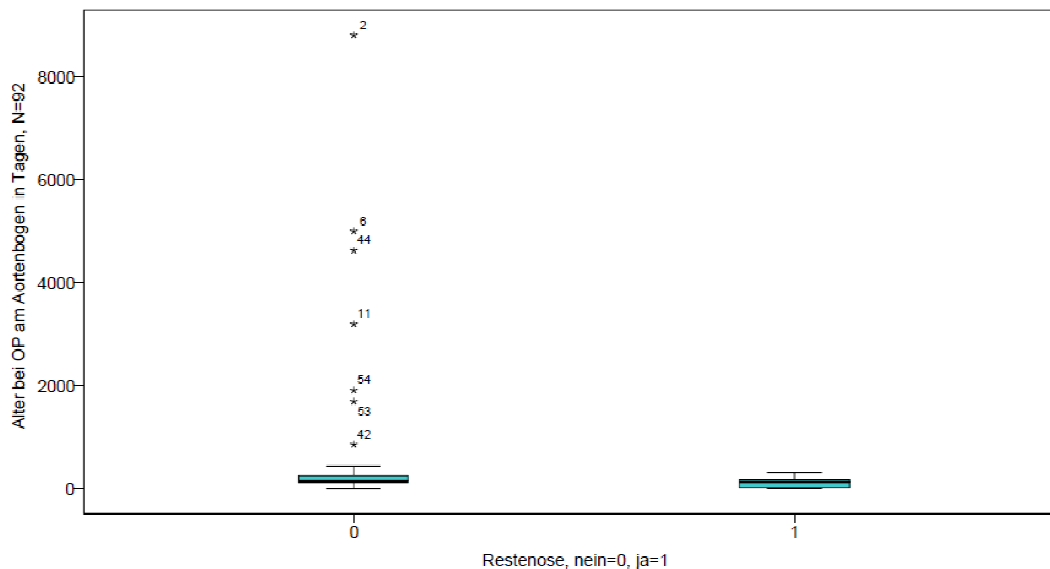


Abb. 35: Boxplot: Alter bei OP in Lebenstagen in Bezug auf Restenose (Gruppe A = 0 = keine Restenose (n = 69), Gruppe B = 1 = Restenose (n = 23), N = 92)

Auch der ungepaarte t-Test ist für die Variablen nicht anwendbar, da eine Voraussetzung das Fehlen von Ausreißern ist. Dies ist wie beschrieben nicht erfüllt. Zudem ist eine weitere Voraussetzung des Tests die Normalverteilung. Die Gruppe A (ohne Restenose) war bezüglich der Variablen Alter, Gewicht, Körpergröße und KOF bei OP gemäß dem Kolomogorov-Smirnov Test allerdings nicht normalverteilt (A jeweils $p < 0,001$). Um dennoch statistische Aussagen machen zu können, wurde daher der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Beim Vergleich der beiden Gruppen A und B bezüglich des Alters zeigt sich, dass die Patienten mit Restenose (Gruppe B) bei der Operation am Aortenbogen im Median mit 124 Tagen ($Q0,25 = 16$ und $Q0,75 = 171$) jünger waren als die der Gruppe A (Md 137 Tage, $Q0,25 = 113$ und $Q0,75 = 251$). Statistisch konnte ein Hinweis auf einen Unterschied in der zentralen Tendenz beim Alter zwischen den Gruppen A und B nachgewiesen werden (Mann-Whitney-U-Test: $z = -1,804$, **$p = 0,071$**). Die Effektstärke lag bei $r = -0,188$. Dies entspricht gemäß der Interpretation der Effektstärken nach Cohen einem schwachen Effekt [175].

Des Weiteren wurde untersucht, ob es statistisch einen Hinweis auf einen Unterschied in der zentralen Tendenz beim Operationsgewicht der Patienten der Gruppe A und B gibt. Die Patienten der Gruppe B waren im Median zum Zeitpunkt der OP am Aortenbogen leichter als die Patienten, die später keine Restenose entwickelt haben (Gruppe B: Md 4800g, $Q0,25 = 3670$ und $Q0,75 = 5460$; Gruppe A: Md 5500g, $Q0,25 = 4690$ und $Q0,75 = 6850$) (siehe Anhang 17). Statistisch gesehen ergab sich ein Unterschied in der zentralen Tendenz des Gewichts der Patienten bei der Aortenbogenoperation zwischen den Gruppen A und

B (Mann-Whitney-U-Test: $z = -2,548$, $p = 0,011$). Die Effektstärke lag bei $r = -0,266$. Dies entspricht gemäß der Interpretation der Effektstärken nach Cohen einem schwachen Effekt [175].

Vergleicht man die Körpergröße bei der Xenobogenimplantation zwischen den beiden Gruppen A und B, so waren die Patienten der Gruppe B mit Restenose im Median mit 59 cm kleiner ($Q0,25 = 52$ und $Q0,75 = 63$) als die Patienten der Gruppe A (Md 62 cm, $Q0,25 = 59$ und $Q0,75 = 67$) (siehe Anhang 18). Statistisch zeigte sich ein Hinweis auf einen Unterschied in der zentralen Tendenz der Körpergröße bei OP je nachdem, ob eine Restenose am Aortenbogen aufgetreten war oder nicht (Mann-Whitney-U-Test: $z = -2,193$, $p = 0,028$). Die Effektstärke lag bei $r = -0,223$. Dies entspricht gemäß der Interpretation der Effektstärken nach Cohen einem schwachen Effekt [175].

Untersucht man ferner die KOF der Patienten zum Zeitpunkt der OP und vergleicht diese zwischen den Gruppen A und B, so weisen die Patienten der Gruppe B eine kleinere KOF bei der OP auf als die Patienten der Gruppe A (Gruppe B: Md $0,28 \text{ m}^2$, $Q0,25 = 0,22$ und $Q0,75 = 0,31$; Gruppe A: Md $0,3 \text{ m}^2$, $Q0,25 = 0,27$ und $Q0,75 = 0,35$) (siehe Anhang 19). Die beiden zentralen Tendenzen der beiden Gruppen A und B bezüglich der KOF bei der OP sind dabei statistisch unterschiedlich (Mann-Whitney-U-Test: $z = -2,107$, $p = 0,035$). Die Effektstärke lag bei $r = -0,22$. Dies entspricht gemäß der Interpretation der Effektstärken nach Cohen einem schwachen Effekt [175] (siehe Tab. 22).

Tab. 22: Alter, Gewicht, Größe und KOF bei OP im Patientenkollekt und in Bezug auf Restenosierung, N = 92

Patientendaten bei OP	gesamt N = 92	Gruppe A n = 69	Gruppe B n = 23	p-Wert
Median Alter (Tage)	134 (110-232)	137 (113-251)	124 (16-171)	0,071
Median Gewicht (g)	5345 (4500-6400)	5500 (4690-6850)	4800 (3670-5460)	0,011
Median Größe (cm)	61,15 (58-65,38)	62 (59-67)	59 (52-63)	0,028
Median Körperoberfläche (m^2)	0,3 (0,27-0,33)	0,3 (0,27-0,35)	0,28 (0,22-0,31)	0,035

Gruppe A = Patienten ohne Restenose, Gruppe B = Patienten mit Restenosen; in Klammern = 25 %- und 75 %-Quartile

Seperate Betrachtung der Patienten ohne Voroperation am Aortenbogen

Da die nicht voroperierten Patienten (Gruppe N, n = 85) durch weniger extreme Ausreißer ein einheitlicheres und die Patientengesamtheit besser repräsentierendes

Patientenkollektiv darstellen und da sämtliche Restenosen in der Studie in der Gruppe der nicht voroperierten Patienten auftraten, werden die intraoperativen Patientendaten Gewicht, KOF und Alter zudem auf die Gruppe N bezüglich des Auftretens einer Restenose untersucht. In dieser Gruppe N kam es bei 23 von 85 Patienten zu einer aortalen Restenose.

Im Mittel waren die Patienten der Gruppe N, die im Verlauf eine Restenose des Aortenbogens entwickelten, bei der Xenobogenimplantation leichter als die Patienten, die keine erneute aortale Verengung ausbildeten. In Abb. 36 sieht man beispielhaft die Verschiebung des OP-Gewichts zu geringeren Werten bei den Patienten, die später eine Restenose entwickelt haben, im Vergleich zu den Patienten ohne spätere Restenose des operierten Aortenbogens.

In der Gruppe N war die Variable Gewicht bei OP gemäß dem Kolmogorov-Smirnov Test normalverteilt ($p > 0,05$). Im Datensatz befanden sich keine extremen Ausreißer. Der Levene-Test ergab Varianzhomogenität ($p = 0,75$) und der ungepaarte t-Test unter allen nicht voroperierten Patienten ($n = 85$) ergab den Hinweis auf einen Unterschied zwischen dem OP-Gewicht der Patienten, die eine Restenose entwickelt haben und denen, die keine erneute aortale Verengung aufwiesen ($t(83) = 2,089$; **$p = 0,040$**). In der Gruppe mit aortaler Restenose war das Körpergewicht bei der OP durchschnittlich um 714,6 g leichter als in der Gruppe ohne Restenose (95 %-CI [34,32 ; 1394,88]). Die Effektstärke lag bei $d = 0,5$. Dies entspricht gemäß der Interpretation der Effektstärken nach Cohen einem mittleren Effekt [175].

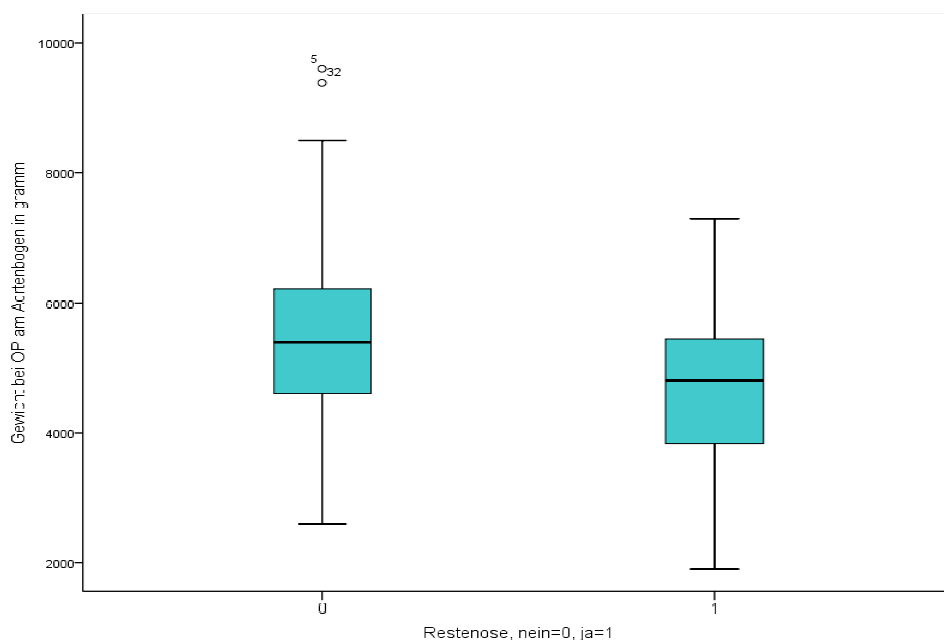


Abb. 36: Boxplot: Gewicht der nicht voroperierten Patienten bei OP in Bezug auf Restenose, (keine Restenose = 0, Restenose = 1), $n = 85$

Die KOF bei der OP war im Mittel kleiner bei den Patienten, die im Follow-up eine aortale Restenose entwickelten, als bei den Patienten ohne Restenose (siehe Anhang 20, Nr.1). In der Gruppe mit aortaler Restenose war die KOF bei der OP durchschnittlich um $0,023 \text{ m}^2$ geringer als in der Gruppe ohne Restenosierung (95 %-CI [-0,002 ; 0,049]). Die KOF zeigte keine extremen Ausreißer und war gemäß dem Kolmogorov-Smirnov Test normalverteilt ($p > 0,05$). Es lag Varianzhomogenität vor ($p = 0,395$). Es zeigte sich ein Hinweis auf einen Unterschied der KOF bei OP zwischen den Patienten, die eine Restenose entwickelt haben und denen, die keine erneute Verengung am Aortenbogen aufwiesen ($t(83) = 1,865$; **$p = 0,066$**). Die Effektstärke lag bei $d = 0,45$. Dies entspricht gemäß der Interpretation der Effektstärken nach Cohen einem schwachen Effekt [175].

Die nicht voroperierten Patienten, die im Follow-up eine Restenose entwickelt haben, waren bei der Aortenbogenoperation im Median mit 124 Tagen ($Q0,25 = 16$ und $Q0,75 = 171$) jünger als die Patienten ohne Restenose mit im Median 133 Tagen ($Q0,25 = 110$ und $Q0,75 = 191,5$) (siehe Anhang 20, Nr.2). Zur Untersuchung auf einen Hinweis auf einen statistischen Unterschied in der zentralen Tendenz wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, da die Variable Alter bei der OP auch unter den nicht voroperierten Patienten ($n = 85$) nicht normalverteilt war und extreme Ausreißer vorlagen. Unter den nicht voroperierten Patienten gab es keinen statistischen Hinweis auf einen Unterschied in der zentralen Tendenz des Alters bei OP zwischen den Patienten mit und ohne spätere Restenose des Aortenbogens (Mann-Whitney-U-Test: $z = -1,182$; $p = 0,237$).

5.4.2.2. OP-Methode

Bei 52 Patienten wurde die Aortenbogenrekonstruktion mittels vollständiger Entfernung des gesamten Duktusgewebes plus Isthmusresektion durchgeführt. Dabei wurde nachfolgend eine End-zu-End-Anastomose der Aortenbogen-DAO-Hinterwand sowie eine Vorderwand Patch-Erweiterungsplastik durchgeführt. Elf dieser Patienten (21,2 %) entwickelten eine aortale Restenose und 41 Patienten (78,9 %) keine aortale Restenose.

Die 40 Patienten ohne Isthmusresektion erhielten im Zuge der Xenobogen-erweiterung nur eine Vorderwand Patch-Erweiterungsplastik. Sieben Patienten aus diesem Kollektiv waren am Aortenbogen voroperiert. Um eine genauere Betrachtung bzgl. der Auswirkungen einer Isthmusresektion auf die Bildung einer aortalen Restenose zu ermöglichen, wurden die am Aortenbogen bereits voroperierten Patienten ausgeschlossen, da bei ihnen die Situation im Isthmusbereich nicht einheitlich nachvollziehbar war. Von den restlichen 33 Patienten entwickelten zwölf

Patienten (36,4 %) eine Restenose und 21 Patienten (63,6 %) keine Restenose des Aortenbogens (siehe Tab. 23). Die Isthmusresektion wirkte sich somit positiv auf den Aortenbogen aus. Nach Isthmusresektion entwickelten deutlich weniger Patienten eine Restenose am Aortenbogen. Auch statistisch zeigte sich ein Hinweis auf diesen Zusammenhang ($\chi^2(1) = 2,366$, $p = 0,124$, $\phi = -0,167$). Entsprechend der Effektstärke ist die Stärke des statistischen Zusammenhangs als schwach-mittel einzustufen.

Tab. 23: Isthmusresektion bei der Bogenkorrektur in Bezug auf das Auftreten einer Restenosierung unter den nicht voroperierten Patienten, N = 85

AoB-Korrektur mit Isthmusresektion	Nicht voroperierte Patienten, N = 85	Patienten ohne Restenose n = 62	Patienten mit Restenose n = 23	p-Wert
Ja	52 (61,2 %)	41 (66,1 %)	11 (47,8 %)	0,124
Nein	33 (38,8 %)	21 (33,9 %)	12 (52,2 %)	

in Klammern = relative Häufigkeit in Prozent der jeweiligen Patientengruppe

Betrachtet man alle 92 Patienten der Studie bezüglich ihrer OP-Methode und dem späteren Auftreten von Restenosierungen, so entwickelten von den 61 Patienten, die mit der GCS-II operiert wurden, 14 Patienten eine Restenose (23 %). Bei den mit Norwood-1 operierten Patienten entwickelten vier von zehn Patienten (40 %) eine Restenose (siehe Tab. 24).

Von allen 23 Patienten, die eine Restenose des Aortenbogens entwickelt haben, fand bei 14 Patienten die ursprüngliche Aortenbogenkorrektur im Zuge der GCS-II Operation statt (60,9 %). Bei vier Patienten mit späterer Restenose war die Bogenkorrektur im Zuge der Norwood-1-Operation durchgeführt worden (17,4 %). Drei Patienten mit Restenose waren mittels arterieller Switch OP therapiert worden (13 %), weitere zwei Patienten mittels direkt biventrikulärer Korrektur (8,7 %). Kein Patient, bei dem die Bogenrekonstruktion isoliert oder im Zuge der Rastelli-Norwood OP stattfand, entwickelte eine Restenose (siehe Abb. 37).

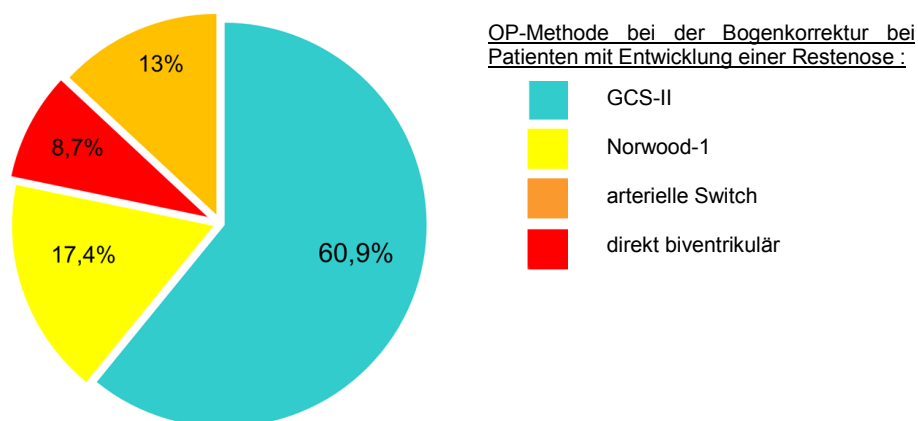


Abb. 37: Häufigkeitsverteilung der OP-Methoden bei den Patienten mit Restenose, n = 23

Insgesamt trat eine Restenose am Aortenbogen bei 18 von den 71 Patienten mit univentrikulärer Korrektur auf (25,4 %). Bei den 21 Patienten mit biventrikulärer Korrektur trat bei fünf Patienten eine Restenose auf (23,8 %).

Statistisch zeigte sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der im Zuge der Aortenbogenkorrektur jeweils durchgeführten OP-Methode und dem späteren Auftreten einer Restenose am Aortenbogen. Auch ergab sich statistisch beim exakten Fischer-Test kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der Durchführung einer uni- oder biventrikulären Korrektur und der Entwicklung einer aortalen Restenose ($p = 1,0$; $\phi = 0,015$) (siehe Tab. 24).

Tab. 24: OP-Methoden bei der Bogenkorrektur im Patientenkollektiv und in Bezug auf Restenosierung, N = 92

OP-Methoden bei der Bogenkorrektur	Gesamt N = 92	Gruppe A n = 69	Gruppe B n = 23	p-Wert
GCS-II	61 (66,3%)	47 (68,1%)	14 (60,9%)	0,524
Klassische Norwood 1	10 (10,9%)	6 (8,7%)	4 (17,4%)	0,261
Direkt biventrikuläre Korrektur	7 (7,6%)	5 (7,2%)	2 (8,7%)	1,00
Isolierte AoB-Rekonstruktion	6 (6,5%)	6 (8,7%)	0	0,331
Artrielle Switch	6 (6,5%)	3 (4,3%)	3 (13,0%)	0,163
Norwood/Rastelli	2 (2,2%)	2 (2,9%)	0	1,00
Univentrikuläre Korrektur	71 (77,2%)	53 (76,8%)	18 (78,3%)	
Biventrikuläre Korrektur	21 (22,8%)	16 (23,2%)	5 (21,7%)	

Gruppe A = Patienten ohne Restenose, Gruppe B = Patienten mit Restenose; in Klammern = relative Häufigkeit in Prozent in der jeweiligen Gruppe

5.4.2.3. Xenobogenperikard-Angaben

Das bei der Aortenbogenkorrektur verwendete Xenobogenperikard unterschied sich in Durchmesser und Länge im Median kaum zwischen den beiden Gruppen A und B (siehe Tab. 25). Die Variablen waren gemäß dem Kolmogorov-Smirnov-Test nicht normalverteilt (je $p < 0,05$) und bei der Variable Xbp Länge lag ein extremer Ausreißer vor. Der Mann-Whitney-U-Test zeigte, dass sich die zentralen Tendenzen beim Durchmesser und der Länge des verwendeten Xenobogenperikards zwischen den Gruppen A und B nicht unterscheiden (Mann-Whitney-U-Test: Xbp Durchmesser: $z = -1,466$, $p = 0,153$; Mann-Whitney-U-Test: Xbp Länge: $z = -0,122$, $p = 0,903$).

Tab. 25: Maße des Xenobogenperikards im Patientenkollektiv und in Bezug auf Restenosierung, N = 92

Xenobogenperikard	gesamt		Gruppe A		Gruppe B		p-Wert
	N	Md	n	Md	n	Md	
Durchmesser (mm)	89	15	67	15	22	15	0,153
Länge (cm)	59	12	46	12,5	13	12	0,903

Gruppe A = Patienten ohne Restenose, Gruppe B = Patienten mit Restenose; Md = Median

Während des Studienzeitraums wechselte der Anbieter des bei der Bogenkorrektur verwendeten Xenobogenperikards. Von den 23 Patienten mit Restenose wurden 17 (73,9 %) mit dem Xenobogenperikard von Shelhigh® zwischen 2004 und 2009 und sechs Patienten (26,1 %) mit dem von BioIntegral NoReact® zwischen 2010 und 2014 operiert. In der Gruppe A wurden im Gegensatz dazu 58 % mit BioIntegral NoReact® operiert. Statistisch betrachtet ergab sich ein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen dem verwendeten Xenobogenperikard und dem Auftreten einer aortalen Restenose ($\chi^2(1) = 7,014$, $p = 0,008$, $\phi = -0,276$). Gemäß der Effektstärkeinterpretation nach Cohen entspricht dies einem mittleren Effekt [175] (siehe Tab. 26).

Tab. 26: Xenobogenperikard in Bezug auf Einsatzjahre und das Auftreten einer Restenose, N = 92

Firma des verwendeten Xenobogenperikards	n	Einsatzjahre	Gruppe A n = 69	Gruppe B n = 23
Shelhigh®	46	2004-2009	29 (42,0%)	17 (73,9%)
BioIntegral NoReact®	46	2010-2014	40 (58,0%)	6 (26,1%)

Gruppe A = Patienten ohne Restenose, Gruppe B = Patienten mit Restenose; in Klammern = relative Häufigkeit in Prozent in der jeweiligen Gruppe

5.4.2.4. OP-Zeiten und intraoperative Kreislaufregulation

Die mittlere Gesamt-Operationszeit war in der Gruppe B (414 min, SD 93,4) länger als in der Gruppe A (395 min, SD 73,2). Die Voraussetzungen für den ungepaarten t-Test waren erfüllt. Es gab keinen statistisch Hinweis auf einen Unterschied zwischen den Gesamt-OP-Zeiten in Gruppe A und B ($t(86) = -0,94$, $p = 0,35$) (siehe Tab. 27). Die partielle Bypasszeit war im Median in der Gruppe B minimal länger als in Gruppe A. Gemäß dem Kolmogorov-Smirnov Test lag keine Normalverteilung vor. Es wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Dieser ergab keinen Hinweis auf einen Unterschied in der zentralen Tendenz zwischen den partiellen Bypasszeiten in Gruppe A und B (Mann-Whitney-U-Test: $z = -0,063$; $p = 0,95$) (siehe Tab. 27).

Die Patienten der Gruppe B wurden im Median bei 23,7 °C operiert, die der Gruppe A bei 26 °C. Die Voraussetzungen für den ungepaarten t-Test waren nicht erfüllt. Statistisch zeigte sich ein Hinweis auf einen Unterschied der beiden zentralen Tendenzen der verschiedenen hypothermischen Bedingungen bei OP zwischen den Gruppen A und B (Mann-Whitney-U-Test: $z = -1,525$; $p = 0,127$). Die Effektstärke lag bei $r = -0,159$. Dies entspricht gemäß der Interpretation der Effektstärken nach Cohen (1988) einem schwachen Effekt [175] (siehe Tab. 27).

Die im Anschluss an die Hypothermie stattfindende Reperfusionzeit war in Gruppe B im Median (Md 87,5 min) länger als in der Gruppe A (Md 83 min). Die Voraus-

setzungen für den ungepaarten t-Test waren nicht erfüllt. Statistisch ergab sich kein Hinweis auf einen Unterschied der zentralen Tendenz bezüglich der Reperfusionzeit in Gruppe A und B (Mann-Whitney-U-Test: $z = -0,506$; $p = 0,613$) (siehe Tab. 27).

Tab. 27: Intraoperative Zeiten und Kreislaufregulation im Patientenkollektiv und in Bezug auf Restenosierung, N = 92

Intraoperative Zeiten und Kreislaufregulation	n	gesamt	Gruppe A n = 69	Gruppe B n = 23	p-Wert
M OP-Zeit gesamt (min)	92	400	395	414	0,35
Md partielle Bypasszeit (min)	92	251	252	250	0,95
Md rektale Temperatur (°C)	92	26	26	23,7	0,127
Md Reperusionszeit (min)	71	84	83	87,5	0,613
Md sel.zerebrale Perfusion (min)	84	66,5	66,5	66,5	0,515
Md AAZ (min)	92	68,5	67	95	0,176
M sel.koronare Perf. (min)	19	94	94	96	0,942

M = Mittelwert; Md = Median; sel.zerebrale Perfusion = selektive Kopfperfusion; AAZ = Aortenabklemmzeit; sel. koronare Perf. = selektive koronare Perfusion; Gruppe A = Patienten ohne Restenose; Gruppe B = Patienten mit Restenose

Die mediane Zeit, bei der intraoperativ eine selektive antegrade zerebrale Perfusion stattfand, war in der Gruppe A und B gleich. Die Voraussetzungen für den ungepaarten t-Test waren nicht erfüllt. Statistisch ergab sich kein Hinweis auf einen Unterschied in der zentralen Tendenz der selektiven antegraden zerebralen Perfusionszeit zwischen Gruppe A und B (Mann-Whitney-U-Test: $z = -0,651$; $p = 0,515$) (siehe Tab. 27).

Die mediane Aortenabklemmzeit war in der Gruppe B mit Restenose (Md 95 min, $Q0,25 = 0$ und $Q0,75 = 132$) länger als in der Gruppe A (Md 67 min, $Q0,25 = 55$ und $Q0,75 = 96$). Die Voraussetzungen für den ungepaarten t-Test waren nicht erfüllt. Statistisch ergab sich kein Hinweis auf einen Unterschied der zentralen Tendenz bezüglich der Aortenabklemmzeit in Gruppe A und B (Mann-Whitney-U-Test: $z = -1,354$; $p = 0,176$) (siehe Tab. 27).

Insgesamt wurden in der Studie 19 Patienten bei der Bogenkorrektur durchgehend mit der "Beating-heart"-Methode operiert. Diese Patienten erlitten keine myokardiale Ischämie im Zuge des chirurgischen Eingriffs am Aortenbogen. Neben diesen 19 Patienten wurden weitere vier Patienten während der Bogenkorrektur nur teilweise am schlagenden Herzen operiert. Von den 19 Patienten mit durchgehender "Beating-heart"-Methode entwickelten sechs Patienten (31,6 %) eine aortale Restenose und 13 (68,4 %) keine erneute aortale Verengung. Statistisch betrachtet ergab sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der Anwendung der "Beating-heart"-Methode und dem Auftreten einer aortalen Restenose ($\chi^2(1) = 0,553$, $p = 0,457$,

$\phi = 0,078$). Von den 19 Patienten mit durchgehender "Beating-heart"-Methode konnte die selektive myokardiale Perfusionszeit ermittelt werden. Die mittlere Koronarperfusionszeit war in der Gruppe B minimal länger als in der Gruppe A (Gruppe B: M 96 min, SD 36; Gruppe A: M 94 min, SD 55). Die Variablen waren normalverteilt (je $p > 0,05$), ohne Ausreißer und es lag Varianzhomogenität vor ($p = 0,253$). Der ungepaarte t-Test ergab, dass es keinen Hinweis auf einen Unterschied zwischen den koronaren Perfusionszeiten in Gruppe A und B gab ($t(21) = -0,073$, $p = 0,942$) (siehe Tab. 27).

5.4.2.5. Intraoperative Komplikationen und Volumentherapie

Vergleicht man das Auftreten von intraoperativen Komplikationen zwischen den beiden Gruppen A und B, so entwickelten die Patienten, die später eine aortale Restenose entwickelten, zu 21,7 % intraoperativ starke Blutungen und zu 17,4 % HRST. Die Patienten der Gruppe A litten im Vergleich dazu intraoperativ häufiger an starken Blutungen (27,5 %) und HRST (21,7 %). Statistisch zeigte sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen den intraoperativen Komplikationen (verstärkte Blutungen und HRST) und dem späteren Auftreten/Nicht-Auftreten einer Restenose am Aortenbogen (Blutung: $\chi^2(1) = 0,301$; $p = 0,583$, $\phi = -0,057$; HRST: exakter Fisher-Test: $p = 0,773$, $\phi = -0,047$) (siehe Tab. 28).

Tab. 28: Intraoperative Komplikationen im Patientenkollektiv und in Bezug auf das Auftreten einer Restenose, N = 92

Intraoperative Komplikationen	Gesamt N = 92	Gruppe A n = 69	Gruppe B n = 23	p-Wert
starke Blutung intra-OP	24 (26,1%)	19 (27,5%)	5 (21,7%)	0,583
Herzrhythmusstörungen intra-OP	19 (20,7%)	15 (21,7%)	4 (17,4%)	0,773
- Kammerflimmern mit Defibrillation	9 (9,8%)	5 (7,2%)	4 (17,4%)	0,220
Thorax offen post-OP	31 (33,7%)	20 (29,0%)	11 (47,8%)	0,098
ECMO post-OP	9 (9,8%)	7 (10,1%)	2 (8,7%)	1,000

Gruppe A = Patienten ohne Restenose, Gruppe B = Patienten mit Restenose; in Klammern = relative Häufigkeit in Prozen in der jeweiligen Gruppe

Der Thorax musste in der Gruppe B in 47,8 % der Fälle postoperativ primär offen belassen und später sekundär verschlossen werden. Bei den Patienten, die später keine Restenose entwickelten (Gruppe A), musste der Thorax nur bei 29 % der Patienten primär offenbleiben. Statistisch zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einem postoperativ primär offenem Thorax und dem Auftreten einer Restenose am Aortenbogen ($\chi^2(1) = 2,741$; $p = 0,098$, $\phi = 0,173$) (siehe Tab. 28). Entsprechend der Interpretation der Effektstärken nach Cohen ist die Stärke des Zusammenhangs als schwach-mittel einzustufen [175].

Zwei Patienten der Gruppe B mussten postoperativ mittels ECMO versorgt werden (8,7 %). In der Gruppe A waren sieben Patienten davon betroffen (10,1 %). Statistisch zeigte sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang (exakter Fisher-Test: $p = 1,000$, $\phi = -0,021$) (siehe Tab. 28).

5.4.3. Postoperative Daten

5.4.3.1. Postoperative Beatmungszeit, ITS- und stationärer Aufenthalt

Die Patienten, die später eine Restenose entwickelt haben, mussten im Median länger beatmet werden, waren aber im Median kürzer auf der ITS und weniger lange postoperativ im Krankenhaus. Für die zu testenden Variablen lagen keine Normalverteilung aber extreme Ausreißer vor. Es wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Statistisch zeigte sich bezüglich der Beatmungszeit, der ITS-Dauer und der Dauer des stationären Aufenthalts zwischen den Gruppen A und B kein Hinweis auf einen Unterschied in der zentralen Tendenz (siehe Tab. 29).

Tab. 29: Postoperative Beatmungs- und Aufenthaltsdauer im Patientenkollektiv und in Bezug auf Restenosierung, N = 92

Postoperative Beatmungs- und Aufenthaltsdauer	gesamt		Gruppe A		Gruppe B		p-Wert
	n	Md	n	Md	n	Md	
Postop. Beatmungszeit (Tage)	78	2	61	1	17	3	0,218
Postop. ITS-Dauer (Tage)	73	8	54	8	19	7	0,757
Postop. stationärer Aufenthalt (Tage)	91	21	68	22	23	19	0,246

Gruppe A = Patienten ohne Restenose, Gruppe B = Patienten mit Restenose; Md = Median

5.4.3.2. Frühe direkt postoperative Komplikationen

18 von 92 Patienten (19,6 %) mussten direkt postoperativ aufgrund von diffusen Blutungen und anderen Komplikationen (siehe genaue Indikationen unter 5.3.2.) reoperiert werden. Von diesen Patienten entwickelten fünf Patienten (27,8 %) eine Restenose und 13 Patienten (72,2 %) keine Restenose am Aortenbogen.

Eine direkt postoperativ auftretende mittels HK-behandlungsbedürftige Stenose im Bereich der Pulmonalarterien entwickelten 17 Patienten. Davon entwickelten im Verlauf zwei (8,7 %) Patienten eine Restenose und 15 Patienten (21,7 %) keine Restenose am Aortenbogen.

Neurologische Komplikationen wie eine Nervus-phrenicus-Läsion oder zentral neurologische Komplikationen sowie infektiöse Komplikationen traten direkt postoperativ nur isoliert in Gruppe A auf.

Es zeigte sich statistisch kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von direkt postoperativen Komplikationen und der späteren Entwicklung von einer Restenose des Aortenbogens (siehe Anhang 13).

5.4.3.3. Follow-up-Zeit

Die Follow-up-Zeit war in der Gruppe B im Median 1974 Tage (Q0,25 = 822 und Q0,75 = 2840). Die Patienten, die später keine Restenose des Aortenbogen entwickelten, wurden im Median 496 Tage und damit kürzer nachbeobachtet (Q0,25 = 92 und Q0,75 = 1146).

5.4.3.4. Mortalität

Unter den zwölf verstorbenen Patienten war eine Patientin (Patienten-Nr. 57), die eine Restenose entwickelt hatte (siehe Tab. 13 und Tab. 30). Diese verstarb am 50. postoperativen Tag und zählt damit in die Gruppe der frühen Mortalität. Die vier Patienten, die spät verstarben, wiesen keine Restenose am Aortenbogen auf.

Bei der verstorbenen Patientin mit Restenose wurde intraoperativ eine ECMO angelegt. Diese wurde am zweiten postoperativen Tag beendet. Die Patientin musste im weiteren Verlauf bis zum 39. postoperativen Tag weitere viermal wegen Blutungen, Kompression des Herzens oder Pleuraerguss- und Chylothoraxtherapie reoperiert werden. Am 46. postoperativen Tag wurde bei der Patientin der restenosierte Aortenbogen mittels HK-Intervention erfolgreich therapiert. Die Patientin verstarb vier Tage später an therapierefraktärem Kreislauf- und Lungenversagen mit Myokardversagen, Chylo- und Pneumothorax mit ausgeprägten Oxygenierungsstörungen.

Ein Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Restenosierung des Aortenbogens und dem jeweiligen Todesereignis in der gesamten Patientengruppe konnte nicht festgestellt werden (exakter Fisher-Test, $p = 0,282$, $\phi = -0,149$) (siehe Tab. 30).

Tab. 30: Übersicht Mortalität im Patientenkollektiv und in Bezug auf Restenoseierung, N = 92

Mortalität	Gesamt N = 92	Gruppe A n = 69	Gruppe B n = 23
gesamt	12 (13%)	11 (15,9%)	1 (4,3%)
- früh	8 (8,7%)	7 (10,1%)	1 (4,3%)
- spät	4 (4,3%)	4 (5,8%)	0

In Klammern = relative Häufigkeit in Prozent in der jeweiligen Gruppe; Gruppe A = Patienten ohne Restenose, Gruppe B = Patienten mit Restenose

6. Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden retrospektiven Studie zeigen, dass der Einsatz des gebogenen Xenobogenperikards bei der chirurgischen Aortenbogenrekonstruktion von angeborenen hypoplastischen oder unterbrochenen Aortenbögen zu einer effektiven, erfolgreichen und dauerhaften Versorgung der aortalen Verengung geeignet ist. Der Gebrauch des neuartigen Xenobogenperikards zur chirurgischen Rekonstruktion des Aortenbogens, nach der Entfernung des stenosierenden hypoplastischen Aortenbogengewebes, führte bei den 92 Patienten der Studie zu der gewünschten Verbesserung des aortalen Flusses. Zudem führte der Gebrauch des Perikards im Follow-up zu einer geringen Komplikationsrate und zeigte in der als schwierig zu wertenden Patientengruppe im Vergleich zur Literatur zufriedenstellende Ergebnisse bezüglich der Restenoserate von 25 % und der Mortalitätsrate von 13 %.

Patienten mit angeborener Aortenbogenhypoplasie oder IAA weisen oftmals komplexe intrakardiale Pathologien auf und stellen u.a. aus diesem Grund bezüglich der chirurgischen Aortenbogenkorrektur ein schwieriges Patientenkontinuum dar. Das übergeordnete Ziel bei der chirurgischen Bogenrekonstruktion ist die definitive Korrektur des Aortenbogens und das Verhindern einer aortalen Restenosierung und damit einhergehenden Re-Interventionen. Eine Restenosierung geht wie auch die primäre Stenose der Aorta mit einer Reihe schwerwiegender Komplikationen und einer Erhöhung der Mortalitätsrate einher (siehe 2.7. und 2.9.7.1.) [124]. Daher ist eine erneute Therapie von nach Bogenkorrekturen auftretenden Restenosen wichtig. Häufige spätere Reoperationen des Aortenbogens müssen bereits bei der primären Aortenbogenbehandlung bestmöglich verhindert werden, um Komplikationsrisiken, die mit erneuten Operationen einhergehen, zu minimieren. Zudem gilt es zu verhindern, dass betroffene Kinder, die in den meisten Fällen häufig kardial voroperiert sind, unnötig weiteren chirurgischen Traumata ausgesetzt werden.

6.1. Effektivität und Wiedererkrankungsrisiko bei der Aortenbogenrekonstruktion

Das Outcome der Aortenbogenrekonstruktion wird in der Literatur überwiegend mit der Restenoserate bewertet. Daneben dienen die Mortalität und weitere postoperative Komplikationen als Maßstab.

In der vorliegenden Studie wurden 92 Patienten über einen Zeitraum von 2004-2014 aufgrund einer neonatalen Aortenbogenhypoplasie oder eines unterbrochenen Aortenbogens am Aortenbogen mit einem neuartigen Xenobogenperikard operiert. Die Studiengröße entspricht in etwa denen der aktuellen Literatur [162; 124; 176]. Da

neben größeren Studien [117; 177] viele veröffentlichte Studien auch deutlich kleinere Gruppen untersucht haben [33; 101; 129], *ist die vorliegende Studie von der Stichprobengröße her sogar als umfangreichere Untersuchung zu bewerten. Das Patientenkollektiv wies ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis auf (siehe 5.1.1.).*

Betrachtet man als Outcome der Aortenbogenrekonstruktion schwerpunktmäßig zunächst die Restenoserate, *so entwickelten in der vorliegenden Studie 23 der 92 Patienten im Nachbeobachtungszeitraum eine aortale Restenosierung. Dies entspricht 25 %.* Eine eindeutige Regel, ab wann man vom Vorliegen einer Restenose nach der Aortenbogenrekonstruktion spricht, hat sich bis jetzt – ebenso wie bei der Definition der Stenose – nicht durchgesetzt. Von einer signifikanten und damit behandlungs-bedürftigen Restenose des bereits operativ korrigierten Aortenbogens spricht man laut Bautista-Hernandez et al., wenn der permanente mittlere systolische Gradient über der Verengung im Echo größer oder gleich 15 mmHg ist. Die Indikation zu einer Re-Intervention am Aortenbogen wird demnach anhand dieses signifikanten Gradienten auf der Basis der Echokardiographie und der HK-Untersuchung oder des MRTs gestellt [70]. Dabei muss laut Vergales et al. gerade bei der Diagnose der Restenose darauf geachtet werden, dass der gemessene Druck verglichen mit der Schwere der Verengung durch ausgebildete Kollateralkreisläufe nicht abgeschwächt bzw. zu niedrig gemessen wird und damit die therapeutische Dringlichkeit unterschätzt wird [85]. Zusätzlich wird zur Diagnosestellung einer Restenose eine Blutdruckdifferenz von mehr als 20 mmHg zwischen den oberen und unteren Extremitäten [100] oder im Echo-Doppler das Vorliegen eines diastolischen kontinuierlichen Flusses über der rekonstruierten Enge sowie ein dilatierter oder hypertrophischer linker Ventrikel zur Hilfe gezogen [37; 166]. Des Weiteren dient teilweise der Z-Score oder ein "Coarctations-Index"¹¹ (CI) zur Ermittlung einer Restenose. Ist der CI kleiner als 0,7 spricht man von einer Restenose [176]. Limitierender Faktor des CI ist die eingeschränkte Anwendbarkeit – nur am Isthmus und nicht bei allen Verengungen im gesamten Aortenbogen [165]. Abgesehen davon wird in kinderherzchirurgischen Zentren die Restenose individuell anhand der Notwendigkeit für Re-Interventionen definiert [124; 177; 178]. Demnach wird laut Ashcraft et al. oder Whiteside et al. individuell in Zusammenschau aller Befunde anhand des hämodynamischen Status des Patienten entschieden, anstatt einen absoluten Gradienten heranzuziehen, der die spezifische Indikation zur Re-Intervention nicht ausreichend abbildet [124; 177]. *Auch in der vorliegenden Studie*

¹¹ Verhältnis der Durchmesser zwischen der distalen Anastomose der rekonstruierten Neoaorta und der DAO

wurde individuell entschieden und dieses Vorgehen bei der Definition der Restenose verwendet.

Die häufigsten Restenosen nach der Aortenbogenkorrektur von Neugeborenen und Säuglingen treten postoperativ innerhalb der ersten Monate auf [124; 70]. Bei einer Studie von Conte et al. mit 307 Bogenkorrekturen traten im Mittel die Restenosen im vierten postoperativen Monat mit einer Streuung zwischen ein bis elf Monaten auf [18]. Im Mittel nach 6,4 +/- 5 Monaten wurden die HLHS-Patienten in der Studie von Cleuziou et al. an der Restenose des Aortenbogens therapiert [162] und 63% der behandlungsbedürftigen Restenosen wurden bei Ashcraft et al. innerhalb der ersten sechs Monate beobachtet [124]. *In der vorliegenden Studie entwickelten die Patienten im Median nach 181 Tagen eine behandlungsbedürftige Restenose. Dies entspricht einer postoperativen Dauer von knapp sechs Monaten zwischen der OP und der Therapie einer behandlungsbedürftigen aortalen Restenose. Die minimalste postoperative Zeit bis zur signifikanten Restenose waren 19 Tage und die maximale Dauer 2008 Tage. 47,8 % der Patienten entwickelten die Restenose in den ersten sechs postoperativen Monaten. Von den 23 Patienten mit Restenose entwickelte nur ein Patient diese innerhalb des ersten postoperativen Monats. Dieser Patient wurde als einziger Patient direkt reoperiert. Alle anderen Patienten mit Restenose erhielten vor einer Reoperation jeweils HK-Interventionen.*

Eine Restenose entwickelt sich im Verlauf nach der Aortenbogenrekonstruktion bei ca. 10-47 % der Patienten [160; 18; 100]. Die Angaben zu der Häufigkeit einer Restenose schwanken in der Literatur stark (siehe Anhang 21). In einer Studie von Bacha et al. zur Bogenrekonstruktion bei Kindern mit einem Operationsgewicht unter 1 kg traten mit 47 % vermehrt Restenosen auf [160]. Im Zuge der Norwood-OPs bei HLHS-Patienten wird von der Entwicklung einer sekundären Konstriktion am Aortenbogen in 11-37 % [179], 2-40 % [177] oder auch 20-36 % [176] der Fälle gesprochen. Betrachtet man beispielhaft zwölf Studien mit Patienten aus der Gruppe 3 der ISTA-Erkrankungen (siehe Anhang 21) und berechnet die Restenoseraten nur auf die Überlebenden, so ist die Restenoserate etwas höher als oftmals angegeben, zwischen 12-45 %. *In der vorliegenden Studie entwickelten 25 % der Patienten eine Restenosierung des Aortenbogens. Die Restenoserate, nur auf die Überlebenden (n = 80) gerechnet, liegt bei 27,5 % (Restenosen = 23-1, eine Restenose trat bei einem verstorbenen Patienten auf). Unter den Patienten mit HLHS lag die Restenoserate bei 20 % und ist damit ebenfalls im Bereich der Literatur.* Burkhart et al. zeigten bei HLHS-Patienten nach Norwood-Prozedur mit 19 % eine ähnliche Restenoserate. In ihrer Studie wurden aber nur die Patienten mit einbezogen, die bis

zur Norwood-2-OP überlebten [176]. Die Vergleichbarkeit mit anderen Studien ist durch diese Tatsache etwas geringer, da unklar ist, ob die Patienten, die vorher verstarben, ebenfalls eine Restenosierung hatten. Laut Zeltser et al. ist der vierthäufigste Grund des Versterbens bei Patienten mit Norwood-Prozedur die aortale Restenosierung [179].

Ein Problem der wissenschaftlichen Vergleichbarkeit der Restenoserate und damit in der Beurteilung der Effektivität und des Wiedererkrankungsrisikos bei der Aortenbogenrekonstruktion liegt in den verschiedenen Ausgangssituationen und dabei in der oftmals nicht einheitlichen Klassifizierung der zugrundeliegenden ursächlichen Aortenbogenerkrankung. Wie im Kapitel 2.2. ausführlich aufgeführt, wird die Diagnose der Aortenbogenhypoplasie in der Literatur und in der Praxis oftmals unterschiedlich ausgelegt. Dadurch werden Patienten trotz stark unterschiedlicher Pathologie zum Teil in der Literatur untereinander verglichen [10]. Unter anderem Conte et al. zeigten, dass die schweren Hypoplasien des Aortenbogens mit einer erhöhten Restenoserate einhergehen als leichtere Varianten. Bei ihrer Studie, bei der eine generelle Restenoserate von 10 % angegeben ist, ist zu beachten, dass von den Patienten ohne eine Hypoplasie des Aortenbogens nur 2 % eine Restenose und von den Patienten mit einer schwergradigen diffusen Hypoplasie des Aortenbogens bis zu 55 % eine aortale Restenose entwickelten [18]. Die aus den verschiedenen Ausgangssituationen resultierenden unterschiedlichen Erfolgsraten erschweren die wissenschaftliche Vergleichbarkeit und damit den wissenschaftlichen Fortschritt hin zu der besten und damit einheitlichen Versorgung der Aortenbogenhypoplasie. *In der vorliegenden Studie wiesen 100 % der Patienten eine neonatale Hypoplasie des Aortenbogens oder einen IAA auf. Dabei hatten 84 Patienten eine Aortenbogenhypoplasie und acht Patienten einen IAA. 58,3 % zeigten zusätzlich eine zirkumskripte Verengung am Isthmus und 57,6 % eine zusätzliche AAO-Hypoplasie. Teil der Studie sind somit nur Patienten mit einer schweren ausgeprägten Aortenbogenverengung.* Studien beispielsweise von Huber et al., Ungerleider et al. oder Conte et al. zogen im Gegensatz dazu sämtliche Aortenbogenerkrankungen mit ein [33; 90; 18]. So wiesen bei Conte et al. nur 81 % der Patienten eine Aortenbogenhypoplasie auf und so bezogen Huber et al. beispielweise auch Patienten mit der leichter therapierbaren diskreten zirkumskripten ISTA mit ein, sodass dadurch eine Vergleichbarkeit mit den hier vorliegenden Studienergebnisse erschwert ist [18; 33].

Da die untersuchten Patienten zudem oftmals viele verschiedene Begleiterkrankungen im Allgemeinen und explizit aus dem Bereich der Kardiologie aufweisen, sind die Patienten innerhalb und zwischen den verschiedenen Studien in

der Literatur sehr verschieden (siehe z.B. [18] und [117]). Die Folge ist, dass sich die Ergebnisse nur schlecht auf die Allgemeinheit der Aortenbogenhypoplasie oder auf die Ergebnisse der vorliegenden Studie übertragen lassen. Komplexe ISTAs zeigen im Verlauf mehr Komplikationen als isolierte ISTAs [18; 90]. Ungerleider et al. betonen, dass die Patienten mit ISTA/hypoplastischem Aortenbogen und assoziierten schweren Herzerkrankungen eine Erhöhung der Krankenhausmortalität und ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen aufweisen [90]. Durch die Tatsache, dass die Aortenbogenhypoplasie eine eher seltene Erkrankung darstellt, führt wiederum die genannte Heterogenität der assoziierten Krankheitsbilder bei einer thematisch sinnvoller separaten Betrachtung der Patienten anhand ihrer verschiedenen assoziierten Erkrankungen zu kleinen und damit statistisch meist nicht signifikanten wissenschaftlichen Untersuchungen. Huber et al. betrachteten isoliert das Outcome von 22 Patienten mit Aortenbogenerkrankung und TGA [33]. Thang et al. untersuchten im Gegensatz dazu das Outcome der Aortenbogenrekonstruktion bei zehn Patienten mit Einkammerherz und extensivem hypoplastischen bis unterbrochenen Aortenbogen. Begleiterkrankungen wie eine signifikante Subaortenstenose oder Aortenklappenstenose sowie eine Hypoplasie der AAO wurden dabei von deren Studie ausgeschlossen [101]. Ballweg et al. und Bautista-Hernandez et al. untersuchten dagegen die Aortenbogenkorrektur isoliert nur bei HLHS- bzw. Einkammerherz-erkrankten Patienten [178; 70]. Tulzer et al. betrachteten im Gegensatz dazu nur Patienten mit isolierter ISTA (Gruppe 1) oder ISTA mit VSD (Gruppe 2) und schlossen sämtliche Patienten der Gruppe 3 mit beispielsweise IAA oder assoziiertem HLHS, Shones Komplex oder William Beuren Syndrom aus [180]. Die Restenoseraten unterscheiden sich dadurch stark, beispielhaft um 28 bzw. 45 % bei Ballweg et al. und Bautista-Hernandez et al. und 8 % bei Tulzer et al. [178; 70; 180] (siehe auch Anhang 21). Auf diese beispielhaft genannten Unterschiede muss bei der Bewertung des Outcomes geachtet werden. *In der vorliegenden Studie wurden alle Patienten mit einbezogen, die mit dem gleichen Material operiert wurden. Alle Aortenbogenverengungen traten im Zusammenhang mit intrakardialen Fehlbildungen auf und stellen somit komplexe ISTAs/Aortenbogenstenosen der Gruppe 3 dar (siehe 2.2.). Die häufigste Hauptdiagnose neben der Aortenbogenerkrankung war das HLHS mit 59,8 %. Diagnosen, die wie oben genannt beispielsweise bei Tulzer et al. ausgeschlossen wurden [180], stellten einen großen Teil des Patientenkollektivs dar. Betrachtet man weitere häufige Haupterkrankungen in dieser Studie, so entwickelten von den acht Patienten mit DORV fünf Patienten (62,5 %) eine Restenose. Unter den acht Patienten mit TGA zeigten im Verlauf zwei Patienten eine sekundäre Stenose des Aortenbogens (25 %). Im Vergleich dazu entwickelten in der*

Studie von Huber et al. von 22 Patienten mit TGA und verschiedenen Graden der Aortenbogenstenose 44 % eine behandlungsbedürftige Restenosen [33].

Ein weiterer Faktor, der die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse mit der Literatur erschwert, ist die jeweilige im Zuge der Aortenbogenrekonstruktion durchgeführte kardiale Hauptoperation. *Bei den 92 Patienten der vorliegenden Studie wurde der Aortenbogen bei 61 Patienten im Zuge der GCS-II und bei zehn Patienten im Zuge der Norwood-1 rekonstruiert. Sieben Patienten erhielten die Aortenbogenkorrektur im Zuge einer direkt biventrikulären Korrektur, sechs Patienten im Kontext einer arteriellen Switch-OP und zwei Patienten bei einem Norwood-Rastelli-Eingriff. Sechs Patienten erhielten die Aortenbogenrekonstruktion isoliert. Bei ihnen handelte es sich um die am Aortenbogen bereits voroperierten Patienten.* In der wissenschaftlichen Literatur findet man im Gegensatz dazu häufig Studien zur Aortenbogenkorrektur bei denen ein Einschlusskriterium eine einzelne kardiale Hauptoperation wie beispielweise die Norwood-1 darstellt [124]. Aufgrund der unterschiedlichen kardialen Hauptoperationen ist die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse und damit die Beurteilung der Effektivität der Aortenbogenkorrektur erschwert.

Des Weiteren ist bei einer fundierten Untersuchung der Effektivität und des Wiedererkrankungsrisikos bei der Aortenbogenrekonstruktion ein besonderes Augenmerk auf die sehr unterschiedlichen und zum Teil geringen Follow-up-Zeiten sowie die kleinen Patientenkollektive in den verschiedenen Studien zu legen [163; 181]. Bei Burkhart et al. kam es bei 79 Patienten (19 %) zu einer Restenose. Dabei ist zu beachten, dass in dem Beobachtungszeitraum (1991-2002) dreimalig die OP-Methode wechselte. Bei der anfänglich durchgeführten und damit im Mittel am längsten nachbeobachteten OP-Methode (163 Tage = ca. 5,35 Monate) lag die Restenose bei 46 % und bei der im Mittel am kürzesten nachbeobachtete OP (98 Tage = ca. 3,22 Monate) bei 0 % [176]. Auch in der Studie von Morell und Wearden war die Restenoserate nach der Aortenbogenrekonstruktion mit dem gleichen Material wie in der vorliegenden Studie 18,2 % und das mediane Follow-up 4,12 Monate [172]. Dabei ist zu beachten, dass wie bereits erläutert, die meisten Restenosen in den ersten sechs Monaten postoperativ auftreten [162; 124; 18] und dieser Zeitraum bei den beispielhaft genannten Studien nicht komplett berücksichtigt wurde. Ein Problem hierbei ist zudem, dass bei verschiedenen Studien gar keine Follow-up-Zeiten genannt werden [124] oder keine Angaben bzw. Berücksichtigung der "Lost to follow-up"-Patienten bei der Restenoseberechnung erfolgte (siehe z.B. [176; 101; 33]). Dass dieser Punkt wichtig ist, wird deutlich beim Betrachten von Studien wie der von Dodge-Khatami et al. und Bernabei et al. [100; 129]. Erscheinen

die Fallzahlen in der Studie von Dodge-Khatami et al. auf den ersten Blick groß ($n = 271$), fallen doch beim zweiten Blick die großen "Lost to follow-up"-Zahlen auf (129 von ursprünglich 271 Patienten (48 %)) [100]. Berechnet man beispielsweise in der Studie von Bernabei et al. die angegebene Restenoserate von 28,2 % nicht auf alle 39 Patienten, sondern zieht die acht "Lost to follow-up"-Patienten ab (20 %), so ist die Restenoserate 10 % höher und liegt bei 38 %. *In der vorliegenden Studie wurden die Patienten im Median 733 Tage nachbeobachtet. Dies entspricht im Median ca. zwei Jahre. Die nicht verstorbenen Patienten (80 von 92 Patienten) wurden im Median 828 Tage (ca. 2,3 Jahre) nachbeobachtet. Die ersten sechs postoperativen Monate, in denen die meisten Restenosierungen des Aortenbogens auftreten, wurden in der Studie bei 68 Patienten (74 %) nachbeobachtet. Von diesen 68 entwickelten 22 Patienten eine Restenose und dies entspricht 32,4 %.*

Auch die erneute Restenose des rekonstruierten Aortenbogens geht wie die primäre Verengung der Aorta mit Komplikationen wie einer ventrikulären Dysfunktion, einem erniedrigten HZV, einer Herz- und Klappeninsuffizienz, einem brachiozephalen späten Hypertonus und erhöhter Mortalität einher [161; 162; 151; 176] (siehe 2.7.). Um die Folgen, die sich wiederum im Zuge der Restenose entwickeln, minimal zu halten, ist eine frühzeitige Diagnostik und Re-Intervention unabdingbar. Vor allem bei den am Aortenbogen therapierten HLHS-Patienten ist gemäß Ashcraft et al. eine aggressive Strategie bezüglich der Indikationsstellung für eine Re-Intervention anzustreben, da die Restenosierung besonders starke schädliche Auswirkungen auf das Einkammerherz-System hat [124]. Durch die Restenose kommt es pathophysiologisch betrachtet erneut zu einem erhöhten Widerstand in der Aorta bzw. dem Systemkreislauf und damit zu einer erhöhten Nachlast und Belastung des Systemventrikels und zu einem erhöhten pulmonalen Volumenfluss. Bei den HLHS-Patienten muss der rechte Ventrikel als Systemventrikel sowohl den System- als auch den Pulmonalkreislauf aufrechterhalten. Da diese Patienten ohnehin eine reduzierte Funktion und Reserve dieses Systemventrikels aufweisen, bewirkt bei ihnen bereits eine minimale Restenose des Aortenbogens klinisch signifikante Komplikationen. Diese sind beispielsweise rechtsventrikuläre Dysfunktion mit reduziertem HZV, Ungleichgewicht zwischen System- und Pulmonalblutfluss, AV-Klappeninsuffizienz sowie eine erhöhte frühe und späte Mortalität [165; 124; 164]. Die rechtsventrikuläre Funktion ist dabei zu Beginn meist reversibel vermindert und durch eine frühzeitige Therapie der Restenose kann eine gewisse Erholung erreicht werden [165]. Laut Zeltser et al. kann durch eine frühzeitige Therapie einer Restenose des Aortenbogens die Sterberate sogar wieder auf das Level der Patienten ohne

Restenose gesenkt werden [179]. Liegt wiederum eine unbehandelte Restenose nach der Norwood-1-OP vor, so sind laut einer Post-mortem-Studie von Bartram et al. 14 % der Todesfälle auf die Restenose am Aortenbogen zurückzuführen. Die sekundäre Restenose stellt damit in dieser Patientengruppe die vierthäufigste Todesursache dar [156]. Die häufigsten Restenosen treten bei diesen Patienten in den Zeiträumen zwischen den einzelnen Norwood-Operationen auf und in dieser Periode beobachtet man auch eine erhöhte Mortalitätsrate [178]. *Die Mortalität lag in der vorliegenden Studie bei 13 %. Bei den verstorbenen Patienten konnte kein Zusammenhang zu einer mangelhaften Aortenbogensituation festgestellt werden. Von den zwölf verstorbenen Patienten hatte eine Patientin eine Restenose des Aortenbogens entwickelt, die erfolgreich therapiert wurde (siehe 5.4.3.4.). Häufigste Todesursache war der spontane Herzstillstand oder das therapierefraktäre Kreislauf- und Lungenversagen mit kardiogenem Schock. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen einer aortalen Restenose und einer erhöhten Mortalität konnte somit nicht gezeigt werden. Auffällig war bei der Ursachenbetrachtung, dass unter den zwölf verstorbenen Patienten elf Patienten ein HLHS aufwiesen (91,7 %). Von allen 55 Patienten mit HLHS verstarben somit elf Patienten (20 %). Unter den 47 mit GCS-II operierten HLHS-Patienten starben dabei nur fünf Patienten (10,6 %), unter den acht im Zuge der Norwood-1 operierten HLHS-Patienten verstarben dagegen sechs Patienten (75 %).*

Weitere Komplikationen aufgrund einer aortalen Restenose wurden nicht beobachtet. Vorübergehende Herzinsuffizienz oder Ventrikelhypertrophien waren nach der Therapie der Restenose rückläufig. Im Follow-up zeigten zwar drei Patienten eine behandlungsbedürftige Trikuspidalklappeninsuffizienz, diese Patienten wiesen aber keine Restenose des Aortenbogens als zugrunde liegende Pathologie auf.

Gemäß der Leitlinie der europäischen Gesellschaft für Kardiologie von Baumgartner et al. ist die Indikation zur Re-Intervention gestellt, wenn der Druckgradient über der Restenose größer als 20 mmHg ist und sich die Aorta an dieser Stelle zu mehr als 50 % eingeengt zeigt [46]. Zur Behandlung der sekundären Stenose kann eine erneute chirurgisch-operative Korrektur durchgeführt werden oder eine HK-Intervention mit BAP oder Stentimplantation [166]. Die Entscheidung zwischen Re-Operation oder Re-Intervention per HK wird in der Praxis meist anhand folgender Variablen getroffen: Position, Gestalt und Schwere der Restenose sowie zeitliche Gesichtspunkte bezüglich weiterer kardialer Operationen. *Sämtliche Restenosen in der Studienstichprobe wurden anhand der individuellen Befunde bewertet und dementsprechend erneut therapiert. Zwar werden zum Teil weit proximal liegende*

Verengungen am Abgang der supraaortalen Arterien, über den Aortenbogen verteilte mehrfache Stenosierungen oder ein hypoplastischer Aortenbogen eher operativ revidiert [124; 117; 166]. Im Allgemeinen ist bei der sekundären Therapie der Restenose die BAP aber der operativen Revision überlegen. Die sehr effiziente, wenig invasive und kostengünstige BAP wird in den meisten Zentren als erste Wahl durchgeführt [162; 166; 182]. Vor allem Patienten die jünger als vier Jahre sind und keine Hypoplasie am Aortenbogen aufweisen profitieren laut Zoghbi et al. statistisch signifikant von der BAP im Vergleich zur chirurgischen Revision [166].

Des Weiteren existiert im HK die Stentimplantation als Alternative zur BAP. Hierbei zeigen sich beispielsweise bei Schaeffler et al. sehr gute sofortige Ergebnisse mit 100 % erfolgreicher Erweiterung [183]. Im Langzeit-Follow-up dominieren aber vor allem zwei limitierende Faktoren. Zum einen sind, bis die Patienten erwachsen sind, nahezu immer wiederholte Dilatationen der Stents notwendig. Zum anderen ist eine chirurgische Revision bei nicht genügend dilatierbaren Stents nötig [183; 184].

Die chirurgische Revision der Restenose wird vor allem bei ursprünglich hypoplastischen Aortenbögen oder anatomisch nicht mittels HK-therapierbaren Restenosen notwendig [166; 163]. Oftmals findet sie erst nach frustrierten minimal-invasiven Versuchen mittels BAP oder Stentimplantation Anwendung [33; 100; 163; 129]. Zum Teil wird aber auch die primäre Reoperation der Rekoarktion bevorzugt [18]. In der Literatur wird die Restenoserate nach chirurgischer Revision der Restenose mit einer Häufigkeit von 7-30 % angegeben [181]. Dabei treten die Restenosen nach der chirurgischen Revision zeitlich später auf als nach der HK-Intervention [166]. Ein Vorteil der chirurgischen Reintervention ist die größere Chance der endgültigen Korrektur bei wiederum erhöhter interventionsbedingter Komplikationsrate im Vergleich zu der BAP-Therapie mit häufig notwendigen rezidivierenden Dilatationen bei selteneren interventionsbedingten Komplikationen [162].

Bezüglich der Behandlung der Restenose ist die BAP im Durchschnitt zunächst postinterventionell zu 71-92 % erfolgreich (71 % [185], 74 % [117], 78 % [177], 85 % [142], 88 % [163], 92 % [179]). Im Langzeit-Follow-up kommt es nach der BAP-Therapie bei 18-39 % (21 % [179], 18 % [184], 24 % [181], 28 % [163], 31 % [185; 177], 39 % [45]) zur erneuten Restenosierung, welche sich meist innerhalb des ersten postinterventionellen Jahres manifestiert [179; 185]. *In der vorliegenden Studie mussten 23 Patienten erneut an der aortalen Restenose behandelt werden. Dies erfolgte im Median nach 181 Tagen (ca. sechs Monate). Bei 73,9 % der Patienten erfolgte die erneute Therapie primär mittels BAP, bei 21,7 % durch eine Stentversorgung und bei 4,4 % durch eine operative Revision.* Statistisch treten mehr Restenosierungen des Aortenbogens nach

der HK-Intervention als nach der chirurgischen Revision der Restenose auf [186], sodass oft mehrfache BAPs im Follow-up notwendig sind [162]. *In der vorliegenden Studie war bei 52,2 % die einmalige Reintervention postinterventionell erfolgreich und diese zwölf Patienten bedurften keiner weiteren Therapie am Aortenbogen.*

Bei rezidivierender Restenose der bereits am Aortenbogen re-therapierten Patienten werden erneute BAPs, Stentimplantationen oder chirurgische Revisionen durchgeführt [163; 178]. Vor allem das ursprüngliche Vorliegen einer Hypoplasie des transversen Aortenbogens kann die Erfolgschancen der Reinterventionen beeinflussen. Laut Yetmann et al. zeigen 53 % der Patienten mit hypoplastischem und nur 29 % ohne hypoplastischen Aortenbogen einen suboptimalen Langzeiterfolg bei der Reintervention. Bei diesen Patienten sind mehrfache Reinterventionen notwendig [163]. *In der vorliegenden Studie benötigten elf der 23 Patienten mit behandelter Restenose Reinterventionen (HK oder Re-OP). Dabei erhielten sieben Patienten zwei Reinterventionen und vier Patienten drei oder mehr Reinterventionen. Die fünf reoperierten Patienten erhielten die chirurgische Korrektur im Median nach 138 Tagen. Von den fünf reoperierten Patienten bedurften drei (60 %) keiner weiteren Therapie am Aortenbogen und von den 22 primär HK-therapierten Patienten bedurften 12 (54 %) keiner weiteren Therapie am Aortenbogen.*

Interventionsbedingte Komplikationen im Zuge der BAP-Intervention treten zu 13-20 % auf und sind unter anderem: Arrhythmie, transiente Hypotension und Bradykardie bis hin zur kardiopulmonaler Reanimation, Zyanose, temporärer femoral-arterieller Verschluss, Neo-Aorteninsuffizienz, Aneurysma, neurologische Komplikationen wie Apoplex oder Tod [179; 184; 177; 163; 166]. Diese interventionsbedingten Komplikationen sind in Schwere und Häufigkeit denen bei der chirurgischen Revision unterlegen [162]. Die Mortalität ist gemäß Yetman et al. bei der BAP im Schnitt um ca. 4,5 % geringer ist als bei der chirurgischen Revision (7 %) [163]. Laut Brown et al. und Zoghbi et al. zeigte sich dagegen bezüglich der frühen und späten Mortalität kein statistischer Unterschied zwischen der BAP und der chirurgischen Revision [186; 166]. *Komplikationen im Zuge der BAP-Therapie der Restenose waren in der vorliegenden Studie Arrhythmien, welche unmittelbar behandelt wurden und keine weiteren Komplikationen nach sich zogen.*

Nach einer chirurgischen Aortenbogenrekonstruktion können neben der Restenose die in 2.9.7. genannten Langzeitkomplikationen wie Aortenaneurysma, fixierter arterieller Hypertonus, pulmonal-tracheale Obstruktion oder Endokarditis auftreten. *In der vorliegenden Studie entwickelte kein Patient solche Aortenbogen bezogenen behandlungsbedürftige Komplikationen.*

Auch im Zusammenhang mit der chirurgischen Haupt-OP, den assoziierten kardialen Herzfehlern und der intraoperativen Kreislaufregulation treten nach der Aortenbogenrekonstruktion häufig direkt postoperative Komplikationen auf. Die Komplikationen der intraoperativen Kreislaufregulation sind unter 2.9.7.2. ausführlich aufgeführt. In einer Metastudie von Ungerleider et al. zu der Aortenbogenrekonstruktion bei 5025 Patienten kam es in 36 % der Fälle zu postoperativen Komplikationen. Mit einbezogen waren dabei sämtliche Formen der ISTA von isoliert bis komplex [90]. *Bei 31 Patienten der vorliegenden Studie musste der Thorax primär offen belassen werden (33,7 %). Daneben mussten 18 Patienten (19,6 %) im Zuge direkt postoperativer Komplikationen erneut operiert werden. Unter diesen sind zwölf Patienten mit therapiebedürftiger Blutung im Operationsgebiet. Weiterhin sind unter den direkt postoperativen Komplikationen 18 Patienten mit behandlungsbedürftiger PA-Stenose zu erwähnen (ein Patient mit Reoperation, 17 Patienten mit Herzkatheterinterventionen, siehe Anhang 13).* Obwohl Griselli et al. in einer Studie mit 367 HLHS-Patienten kein bPAB durchführte sondern mittels klassischem Norwood-1 und modifiziertem Blalock-Taussig-Shunt oder einem Conduit zwischen dem rechten Ventrikel und der PA operierte, musste dennoch eine postoperative PA-Erweiterung bei 27 % der Patienten durchgeführt werden [69].

Des Weiteren kam es in der vorliegenden Studie bei fünf Patienten zu neurologischen Komplikationen, wobei diese bei zwei Patienten temporär waren. Im weiteren postoperativen Verlauf erhielten 32 der 92 Patienten (34,8 %) eine totale cavopulmonale Anastomose (TCPC, Fontan-Komplettierung). Dies entspricht in etwa der Literatur. Bei Griselli et al. wurden von den 367 mit Norwood-Verfahren operierten Patienten 26,7 % im Follow-up mit TCPC operiert [69].

Anhand der Einordnung der vorliegenden Studienergebnisse in die vorhandene Literatur lässt sich konstatieren, dass die Aortenbogenrekonstruktion mit dem gebogenen Xenobogenperikard eine gute Alternative zu den bis jetzt verwendeten Verfahren darstellt. Gerade für das komplexe Patientenkollektiv der vorliegenden Studie ist die Restenoserate als mit der Literatur vergleichbar und damit positiv zu bewerten und der Einsatz des gebogenen Xenobogenperikards zu empfehlen.

Zur besseren Vergleichbarkeit der Studienergebnisse und damit langfristig zur Verbesserung der Effektivität der Bogenkorrektur sollte in Studien die mediane Follow-up-Zeit mindestens die sechs Monate betragen, in denen die meisten Restenosen auftreten. Zudem sollte eine eindeutige Unterscheidung der verschiedenen Aortenbogenerkrankungen stattfinden (ISTA versus Aortenbogenhypoplasie) und die Restenoserate in Berücksichtigung der direkt Verstorbenen oder

der „Lost to follow-up“-Patienten angegeben werden. Die Definition, ab wann eine Stenose bzw. eine Restenose am Aortenbogen vorliegt und damit eine Reintervention notwendig wird, ist nicht einfach, da gerade die individuellen hämodynamischen Beeinträchtigungen in die Bewertung mit einfließen. Dennoch wäre bei einer Vereinheitlichung eine bessere Vergleichbarkeit der Daten gegeben. Für die unterschiedlichen Ausgangssituationen, Begleiterkrankungen und kardialen Hauptoperationen sind isolierte Untersuchungen schwierig, aber anzustreben.

6.1.1. Bewertung der Einflussfaktoren für eine Restenosierung

Betrachtet man die Ursachen für die Entwicklung von Restenosen am Aortenbogen, so wird das Auftreten von Restenosierungen in der Literatur unter anderem auf die primäre pathologische Anatomie des Aortenbogens zurückgeführt. Restenosen treten signifikant häufiger auf bei langstreckigen ISTAs mit hypoplastischem transversen Aortenbogen als bei diskret kurzstreckigen Koarktationen [163; 45; 100; 37]. Das Vorliegen eines unvollständig therapierten begleitenden hypoplastischen Aortenbogens wird als Ursache für eine Vielzahl der Restenosierungen in Betracht gezogen. Kinder mit einem hypoplastischen Aortenbogen haben ein 7,3-fach erhöhtes Risiko für eine Restenose [100]. Da bis zu 81 % der Kinder mit einer umschriebenen Ista eine begleitende Aortenbogenhypoplasie aufweisen, ist dieser Gesichtspunkt nicht zu unterschätzen [18]. *In der vorliegenden Studie wiesen alle Patienten eine Aortenbogenhypoplasie oder einen IAA auf und haben damit alle ein erhöhtes Risiko für eine Restenosierung.*

Mehr als 80 % der HLHS-Patienten mit hypoplastischem Aortenbogen zeigen zusätzlich eine umschriebene Ista. Laut Bautista-Hernandez et al. stellt bei HLHS-Patienten bereits diese primäre Existenz einer Aortenbogenhypoplasie begleitenden juxtaduktalen Stenose mit duktalem posteriorem Vorsprung am Isthmus einen signifikanten Risikofaktor für eine Restenose dar [70]. *In der vorliegenden Studie zeigten 58,3 % der Patienten diesen genannten Risikofaktor. Ein signifikanter Zusammenhang konnte diesbezüglich aber nicht erneut belegt werden. Im Gegensatz dazu zeigte sich in dieser Studie ein statistischer Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Aortenbogenhypoplasie/IAA mit einer Hypoplasie der DAO und der späteren Entwicklung einer Restenose ($p = 0,013$).*

Des Weiteren konnten verschiedene Studien wie unter anderem Sakurai et al. den statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einem präoperativ kleinen Durchmesser der AAO (und damit indirekt einem messbaren kleinen Z-Score) und der Entstehung einer Restenose belegen [117]. *In der vorliegenden Studie wiesen 57,6 % der Patienten neben einer Aortenbogenhypoplasie/IAA eine AAO-Hypoplasie*

auf. Statistisch zeigte sich aber kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer zusätzlichen AAO-Hypoplasie und der Entstehung einer Restenose. Bei der Betrachtung des Z-Scores bei 39 Patienten der Studie lag der Z-Score des transversen Aortenbogens in der Gruppe mit späterer Restenose bei -5,2 und war damit niedriger als in der Gruppe ohne Restenosierung (-3,8). Es zeigte sich ein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen dem Z-Score und der Entwicklung einer Restenose ($p = 0,056$).

Des Weiteren spielen die assoziierten Erkrankungen eine wichtige Rolle. Komplexe Aortenbogenstenosen sind signifikant häufiger mit Restenose vergesellschaftet als isolierte ISTAs [163]. Daran zeigt sich eindrücklich das häufig beobachtete Problem, dass gerade die ISTAs bei Neugeborenen, die meist zudem komplex, kritisch, langstreckig und hypoplastisch sind, signifikant häufiger Restenosen zeigen [160; 100]). *In der vorliegenden Studie lag bei allen Patienten eine komplexe ISTA im Sinne einer Aortenbogenhypoplasie oder IAA vor.*

Nicht nur der Aortenbogen selber und das Vorliegen einer komplexer ISTA mit Aortenbogenhypoplasie/IAA sondern auch die assoziierten intrakardialen Pathologien beeinflussen durch veränderte Flussmuster und damit einhergehende veränderte Wachstumstendenzen des Aortenbogens die Entstehung einer Restenose [177]. Laut Mahle et al. wächst dabei der rekonstruierte Aortenbogen bei Norwood-operierten Patienten ausgehend von dem bei der Korrektur zum Teil erhaltenen nativen Aortenbogengewebe nach der Rekonstruktion mit Homograft entsprechend den physiologischen Wachstumsraten der gesunden Bevölkerung [187]. Whiteside et al. zeigten diesbezüglich in einer Gruppe mit "single-" und "double ventricle" operierten Kindern, dass eine Restenose des Norwood-operierten Aortenbogens häufiger bei den "double-ventricle" operierten Patienten auftritt als bei den Einkammerherz-operierten Patienten [177]. *Dies konnte die vorliegende Studie nicht belegen. In der vorliegenden Studie wurden 77,2 % der Patienten "single ventricle" operiert. Unter den 23 Patienten mit Restenose waren 18 Einkammerherz-operiert und fünf Zweikammerherz-operiert. Von den 71 Einkammerherz-operierten Patienten entwickelten 25,4 % eine Restenose. Die Zweikammerherz-operierten Patienten zeigten dagegen zu 23,8 % eine sekundäre Verengung.*

Statistisch zeigte sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines HLHS und der späteren Entwicklung einer Restenose ($p = 0,177$). Dem gegenüber entwickelte sich bei den acht Patienten mit DORV häufiger eine Restenose als keine. Statistisch ergab sich ein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der DORV-Erkrankung und der Entwicklung einer Restenose ($p = 0,022$).

Neben der Morphologie des Aortenbogens und dem Vorliegen assoziierter Erkrankungen wird das Alter bei der primären Aortenbogenrekonstruktion als am stärksten signifikanter Risikofaktor für eine Restenosierung betrachtet [166]. Ein geringeres Alter (und damit einhergehend ein geringes OP-Gewicht und eine reduzierte KOF) geht dabei im Mittel mit einer erhöhten Restenoserate einher (z.B. 47 % Restenose bei OP-Gewicht unter 1 kg) [160]. Walhout et al. konnten eine signifikant höhere Restenose-Inzidenz von 33 % zu 11 % nachweisen bei einem OP-Zeitpunkt im ersten Lebensmonat versus nach dem ersten Lebensjahr [37]. Bei der generellen Altersbetrachtung muss mit einbezogen werden, dass der frühere OP-Zeitpunkt meist gleichzeitig das Vorliegen einer schwereren und damit früher behandlungsnotwendigen und eventuell schwerer therapierbaren Pathologie impliziert und damit der Risikofaktor eventuell nicht das geringere Alter sondern die schwerere Krankheitsmanifestation ist [100; 122; 93]. *Auch in der vorliegenden Studie konnte statistisch ein Hinweis auf einen Unterschied der Patienten mit und ohne Restenose bezüglich Alter ($p = 0,071$), Größe ($p = 0,011$), Gewicht ($p = 0,028$) und KOF ($p = 0,035$) bei der Aortenbogenoperation gezeigt werden. Die Patienten mit Restenose waren zum OP-Zeitpunkt jünger, kleiner, leichter und mit geringerer KOF als die Patienten, die im Verlauf keine Restenose entwickelten.*

Das intrinsische Wachstumspotenzial des stenosierten, hypoplastischen aber auch des rekonstruierten Aortenbogens ist ein möglicher Faktor bei der Ursachenbetrachtung einer sekundären Stenose [34]. Bei postnataler Anwendung der hämodynamischen embryologischen Wachstumstheorie müsste der stenosierte Aortenbogen nach der chirurgischen Korrektur durch die Zunahme des Blutflusses wachsen (siehe auch 2.4.). Gemäß Myers et al. kann demnach ein leicht verengter Aortenbogen zu Beginn noch wachsen, ein hypoplastischer Aortenbogen aber nicht in ausreichendem Maße an Größe zunehmen [36]. Zudem finde dieses Wachstumsmodell vor allem nur zeitnah postnatal eine Anwendung, denn bereits Patienten, die erst nach dem ersten Lebensmonat operiert wurden, zeigten in einer Studie von Myers et al. eine geringere Wachstumstendenz des Aortenbogens als Neugeborene, bei denen der Bogen innerhalb der ersten 30 Lebenstage korrigiert wurde [36]. *In der vorliegenden Studie wurden 14 der 92 Patienten (15,22 %) vor dem 30. Lebenstag am Aortenbogen operiert. Zudem lag zu 100 % ein hypoplastischer Aortenbogen vor und eine Wachstumstendenz wurde nicht explizit gemessen und somit nicht in die Studie mit einbezogen.*

Weber et al. betonten wiederum in ihrer Studie, dass die Entstehung eines Hypertonus und der Restenose des Aortenbogens unter anderem auf dem

Missverhältnis zwischen dem Wachstum des proximal der Korrektur liegenden transversen Aortenbogens und des restenosierten Aortensegments zu beruhen scheint [188]. Vor allem durch eine zum Teil im Zuge der Rekonstruktion durchgeführten Nahtlinie entlang der gesamten Zirkumferenz der Aorta wird zudem ein vermindertes Wachstumspotenzial der Aorta befürchtet, was das Auftreten einer Restenose zusätzlich begünstigt [100; 85]. *In der vorliegenden Studie konnte durch die Verwendung des gebogenen Xenobogenperikards, welches an der äußeren Krümmung vor dem Einbau geöffnet war bzw. wurde und an der inneren Krümmung des Aortenbogens eingenäht wurde, auf die Anwendung einer durchgehenden Nahtlinie entlang der gesamten Zirkumferenz verzichtet werden. Bei den Patienten, bei denen neben der Xenobogenpatch-Erweiterungsplastik der Vorderwand zusätzlich eine Isthmusresektion mit Aortenbogen-DAO-Hinterwand End-zu-End-Anastomose stattfand, wurden weniger Restenosen des Aortenbogens beobachtet als bei den Patienten mit alleiniger Duktusresektion und Vorderwand-Xenobogenerweiterung.*

Das unvollständige Entfernen von duktalem Gewebe im Bereich der Stenose bei der chirurgischen Korrektur, welches im Verlauf den ursprünglichen Bereich erneut einengt, wird gemäß der Literatur als weiterer Einflussfaktor für die Entwicklung von Restenosen am Aortenbogen betrachtet [70; 164; 165; 50; 100; 176]. *In der vorliegenden Studie konnte dieser Aspekt bestätigt werden. Es zeigte sich ein Hinweis auf einen Zusammenhang. Findet eine Isthmusresektion statt, so entwickeln sich weniger Restenosen ($p = 0,124$). Eine Duktusresektion erfolgte bei allen 85 nicht voroperierten Patienten der Studie. Eine zusätzliche Isthmusresektion mit vollständiger Entfernung des duktalem Gewebes am Aortenbogen erfolgte bei 52 Patienten. Unter diesen Patienten entwickelten 21,2 % eine Restenose. Im Gegensatz dazu entwickelten 36,4 % der Patienten ohne Isthmusresektion eine Restenose.*

Weitere mögliche Faktoren, die zu einer sekundären Bogenstenose führen, sind das chirurgische Vorgehen bei der Aortenbogenrekonstruktion mit bzw. ohne Patcheinsatz sowie die Art des zur Korrektur verwendete Patchmaterials mit verschiedenen mechanischen Eigenschaften und Differenzen zu der nativen physiologischen Aorta (siehe 2.9.5.) [128; 69]. Verschiedene Studien zeigten kein eindeutiges Ergebnis bezüglich einer allgemeinen Erhöhung oder Reduzierung der Restenoserate durch die Patchverwendung [162]. Der Patcheinsatz stellt sich dabei zum Teil als protektive Variable dar, da er Schwächen beispielsweise der direkten Anastomose oder der Subclavian-Flap-Technik behebt [69; 100]. In anderen Studien wird der Einsatz des Patches aufgrund von immunologischen oder die Fließeigenschaft beeinflussenden Kräften als Risikofaktor für die sekundäre Stenose bewertet [124; 70; 189; 37].

Bei der direkten Anastomose und damit bei einem Verzicht von Patchmaterial bemängeln Griselli et al. die begrenzte Anwendbarkeit bei verschiedenen Aortenbogenmorphologien. Bei schwer ausgeprägten Erkrankungen sei die direkte Anastomose nicht mehr anwendbar, da durch dieses Verfahren beispielsweise eine zu hohe Spannung auf den Aortenbogen und die abgehenden supraaortalen Gefäße wirken würde und die Hauptschlagader verzogen bzw. verdreht werden könnte. Diese Technik sei des Weiteren wenig standardisiert, sehr chirurgenspezifisch und im Vergleich mit der Patchversorgung ein schwierigeres chirurgisches Verfahren. Bei der direkten Anastomose könne der Aortenbogen im Vergleich zum Patcheinsatz nicht individuell angepasst werden. Zudem würde die direkte Anastomose immer eine vollständige Unterbrechung der äußeren hinteren Aortenbogenwand mit sich bringen, was beispielsweise bei dem Patcheinsatz nicht zwingend notwendig sei [69]. Thang et al. betonen diesbezüglich, dass durch das Verhindern einer chirurgischen Nahtlinie an der äußeren Krümmung des Aortenbogens, durch die in ihrer Studie angewendete modifizierte EAAA (extended arch anastomosis mit Subclavian Flap), die natürlich vorhandene Konfiguration und Kontinuität beibehalten werden kann und dies einen besseren "weicheeren laminaren Fluss"¹² in der Hauptschlagader ermöglicht. Des Weiteren sind Thang et al. der Meinung, dass eine schräge Naht am Aortenbogen die Spannung auf der Anastomose reduziert und damit das Wachstumspotenzial dieses Bereichs verbessert [101].

Daneben spielt die richtige Größe des verwendeten Patches ebenfalls eine wichtige Rolle. Es sollten Kaliberschwankungen des korrigierten Aortenbogens vermieden werden und der Patcheinsatz auf das Mindeste reduziert werden [165; 124]. Überfälliges Gewebe, das durch einen zu großen Patch zustande kommt, neigt zur Degeneration sowie zur Ausbildung von Knickstellen und Falten in der Neo-Aorta und kann ebenso eine sekundäre Einengung bewirken wie eine intraoperative Unterdimensionierung der notwendigen Patchgröße [69; 124]. Aber auch bei der direkten End-zu-End- oder End-zu-Seit-Anastomose ohne Patcheinsatz kann es durch eine zu große Zugkraft bzw. Spannung auf der Anastomosennaht zur sekundären Stenose kommen [189]. Vitullo et al. machen diesen Einflussfaktor – Spannung auf der Anastomosennaht – verantwortlich für eine signifikante Rate an Restenosen [115]. Auch ein überschüssiges Überwachsen des rekonstruierten Aortenbogens mit Neo-Intima, eine starke Fibrosierung im Bereich der Anastomosen oder eine Thrombosierung entlang der Nahtlinien konnten als Ursache der erneuten Verengung beobachtet werden [129; 37]. Da die verschiedenen chirurgischen Verfahren (siehe

¹² "smooth laminar flow" übersetzt [101 S. 346]

2.9.3.) jeweils Vor- und Nachteile bei den verschiedenen Aortenbogenpathologien und unterschiedliche Raten an Restenosierungen aufweisen, die oftmals aber nicht hochsignifikant sind, haben sich bis heute viele verschiedene u.a. unter 2.9.4. aufgeführte chirurgische OP-Techniken etabliert [122; 45; 102; 100; 70]. *In der vorliegenden Studie wurden sämtliche Patienten mit einer angeborenen Aortenbogenhypoplasie oder einem IAA mit dem gleichen Patchmaterial versorgt. Bei dem eingesetzten Material handelt es sich um ein gebogenes Xenobogenperikard. Eine Besonderheit des Xenobogenperikard ist die dem Aortenbogen nachgeformte Krümmung/Biegung des Patchmaterials. Damit kann der natürliche Bogen der Hauptschlagader besser nachgeformt werden und vor allem die Ausbildung von Knickstellen und Falten primär vermindert werden. Auch die Verhinderung einer durchgehenden Nahtlinie entlang der gesamten Zirkumferenz findet bei der Implantation des Xenobogenperikards Anwendung.*

Ergebnisse zur Verwendung des in dieser Studie genutzten gebogenen Xenobogenperikards bei der Aortenbogenrekonstruktion sind in der wissenschaftlichen Literatur eher selten zu finden. 33 Patienten wurden in einer Studie von Morell und Wearden im Zuge der Norwood-I-Prozedur am Aortenbogen mit gebogenem Xenobogenperikard operiert. Eine Restenose wurde bei sechs Patienten (18,2 %) bei einer Follow-up-Zeit von 4,12 Monaten beobachtet und das Material als "attraktive Alternative"¹³ neben der Verwendung von Allograft empfohlen, bei einer "guten Verfügbarkeit"¹³, "geringen Kosten"¹³ und "möglichen immunologischen Vorteilen"¹³ [172]. Bei einer Untersuchung von Ashcraft et al. an 117 Patienten, die am Aortenbogen im Zuge des Norwood-Verfahrens operiert wurden, entwickelten 30 % eine Restenose. Von den 117 Patienten waren 34 mittels Xenoperikard-Patch von Shelhigh® operiert worden (nicht Bogenperikard) und 20 davon (59 %) entwickelten eine behandlungsbedürftige aortale Restenose. Ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für eine Restenose in Bezug auf die verwendeten Materialien konnte nicht gezeigt werden [124]. In einer Studie von Huber et al. mit 22 Patienten mit AAO-Stenose und TGA oder DORV entwickelten nach Abzug von drei früh verstorbenen Patienten (frühe Mortalität, 14 %) neun Patienten eine Restenose (44 %). Bei zwei der Patienten wurde die Korrektur des Aortenbogens mittels Xenoperikard (einmal gebogen, einmal als Patch) durchgeführt und beide entwickelten eine Restenose, wobei die Autoren die Oberfläche des Xenoperikards bei den Re-OPs als "verdickt"¹⁴ und "thrombogen"¹⁴ aussehend beschreiben [33]. *In*

¹³ "Its availability, lower cost, and possible immunologic advantages make it an attractive alternative to allograft material." übersetzt [172 S. 1312]

¹⁴ "the thickened surface [...] looked 'thrombogenic' " übersetzt [33 S. 218]

der vorliegenden Studie wurden alle Patienten mit dem Xenobogenperikard operiert. Die von Huber et al. genannten Oberflächenveränderungen wurden nicht beobachtet.

Neben dem direkten Vorgehen bei der Rekonstruktion des Aortenbogens existiert eine umstrittene Debatte über das bestmögliche bei komplexen Aortenbogenhypoplasien assoziierte chirurgische Therapievorgehen, als weiterer Einflussfaktor für eine aortale Restenose [69; 190]. Bei den komplexen Aortenbogenhypoplasien bei univentrikulären Herzfehlern existiert das Norwood-Vorgehen [162; 124; 69] und alternativ das biphasische Hybrid-Vorgehen (Comprehensive-Stage-II, z.B. [191; 192; 193]). Ein Problem des Norwood-Verfahrens ist die hohe intraoperative Mortalität (z.B. 28 % nach Norwood-OP [69], 31 % nach Comprehensive-Stage zu 36 % nach Norwood-OP [193]), die gerade im Vergleich zu anderen in der neonatalen Phase bei angeborenen Herzfehlern notwendigen chirurgischen Eingriffen erhöht ist [69; 194; 190]. Einen signifikanten Unterschied in der Mortalität zwischen Norwood-OP und Comprehensive-Stage-Verfahren konnte mehrfach nicht festgestellt werden [190; 191]. Ein Problem der Comprehensive-Stage kann der bei ausgeprägter Aortenbogenhypoplasie notwendige retrograde Aortenbogenfluss bis zur Stage-II-OP sein. Hier kann es bis zur Stage-II zu akuten Komplikationen kommen, indem eine signifikante Stenose den Aortenbogenrückfluss so minimiert, dass eine zerebrale und kardiale Ischämie auftritt [191]. Ein Vorteil bei der Aortenbogenrekonstruktion mittels GCS-II im Vergleich zur Norwood-Prozedur wird in der besseren Aortenbogenrekonstruierbarkeit bei Kindern mit drei bis sechs Monaten und damit höherem Gewicht als direkt nach der Geburt gesehen [91]. Studien, die in Unterscheidung zwischen Norwood- und Hybrid-Verfahren, die Restenoserate am Aortenbogen bewerten, sind anzustreben. *Bei den 55 HLHS-Patienten der vorliegenden Studie wurde der Aortenbogen bei 47 Patienten im Zuge der GCS-II und bei sieben Patienten im Rahmen der Norwood-1 rekonstruiert. Unter allen im Zuge der GCS-II-OP am Aortenbogen operierten Patienten entwickelten in dieser Studie 14 von 61 Patienten eine aortale Restenose (23 %). Unter allen nach dem Norwood-Schema operierten zehn Patienten zeigten vier Patienten eine Restenose im Follow-up (40 %). Es zeigte sich statistisch kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen OP-Methode und Restenoserate. Auch bezüglich der Durchführung einer uni- oder biventrikulären Korrektur und der Entwicklung einer aortalen Restenosierung ergab sich kein Hinweis auf einen statistischen Zusammenhang. Es zeigte sich ein Hinweis auf einen Unterschied zwischen den OP-Temperaturen der Patienten mit und ohne spätere Restenosierung, hin zu hypothermischeren Bedingungen bei den Patienten, die später eine Restenose des Aortenbogens entwickelten ($p = 0,127$). Zudem zeigte*

sich ein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der intraoperativen Komplikation eines primär offenen Thoraces und dem späteren Auftreten einer Restenose ($p = 0,098$).

Signifikante Einflussfaktoren für die Entstehung einer Restenose nach der Therapie eines IAAs sind laut Chen et al. ein präoperativer kleiner Aortenwurzeldurchmesser und ein kleiner Aortenanulus [158], wobei Hirata et al. sogar zeigten, dass sich bei fast der Hälfte der IAA-Patienten, bei denen der Aortenanulus kleiner ist als das Patientengewicht plus 1,5 mm, eine operationsbedürftige LVOTO entwickelte [195]. Acht der 92 Patienten der vorliegenden Studie wiesen einen IAA auf und davon entwickelte ein Patient eine Restenose. Aufgrund der kleinen Stichprobengröße lassen sich die Aussagen von Chen et al. und Hirata et al. nicht statistisch signifikant prüfen [158; 195].

Insgesamt zeigt die vorangegangene Ursachenanalyse für eine Restenosierung viele verschiedene Faktoren auf, die eine erneute Einengung des Aortenbogens begünstigen. Wenn es möglich ist, sollten diese vermieden werden, um das Outcome der Bogenkorrektur zukunftsorientiert zu verbessern.

Die Einflussfaktoren wie u.a. das zusätzliche Vorliegen einer DAO-Hypoplasie oder die Hauptdiagnose DORV, bei denen sich in der vorliegenden Studie ein statistischer Hinweis auf einen Zusammenhang mit der Entstehung einer aortalen Restenose gezeigt hat, sind Ausgangsvariablen, die zwar nicht veränderbar sind, die aber in der Bewertung von Restenoserate in Studien berücksichtigt werden sollten. Zudem konnte gezeigt werden, dass eine vollständige Entfernung des dukalen Gewebes mit Duktusresektion und zusätzlicher Isthmusresektion einen positiven Effekt auf die Restenosierungsrate hat. Der in der vorliegenden Studie gezeigte Hinweis auf einen statistischen Zusammenhang zwischen niedrigem Z-Score und der Entwicklung einer Restenose bekräftigt die Aussage, dass das Ausmaß der Aortenbogenverengung elementar wichtig ist. Dies zeigte sich nicht nur im Z-Score, sondern auch bei der isolierten Betrachtung der Faktoren Körpergröße, -gewicht, KOF und Alter der Patienten bei der Aortenbogenrekonstruktion. Patienten der vorliegenden Studie, die ein geringeres Alter oder Gewicht, eine geringere Körpergröße oder KOF bei OP aufwiesen, entwickelten eher eine Restenose. Dies stützt die Aussage, dass eine Aortenbogenrekonstruktion z.B. bei der Gießen-Comprehensive Stage-II nach drei bis sechs Monaten bzgl. der aortalen Restenose Vorteile hat im Vergleich zur Norwood-OP direkt nach Geburt. Diesbezüglich sind Studien anzustreben, die explizit die aortale Restenoserate zwischen Norwood- und Hybrid-operierten Patienten untersuchen.

6.1.2. Ausblick – das "ideale" Material

Die derzeit verwendeten Materialien bei der Aortenbogenrekonstruktion zeigen verschiedene Eigenschaften, die mit Vor- und Nachteilen behaftet sind. Das perfekte Material wäre laut Tremblay et al. "impermeable, thromboseresistent, nachgebend, biokompatibel, langlebig, resistent gegen Infektionen, einfach zu sterilisieren, einfach zu implantieren, leicht verfügbar, kosteneffektiv und sollte übereinstimmen mit den mechanischen Eigenschaften von nativem aortalen Gewebe"¹⁵ [128].

Die bei Aortenbogenrekonstruktionen häufig verwendeten Materialien (siehe 2.9.5.) weisen deutliche Differenzen bezüglich Starrheit/Steifheit und Elastizität im Vergleich zu gesundem oder dilatiertem Aortenbogengewebe auf. Durch diese unterschiedlichen mechanischen Eigenschaften der prothetischen Materialien im Vergleich zum gesunden Gewebe der Aorta verursachen die prothetischen Gewebe Veränderungen der Druck- und Flusseigenschaften in den Blutgefäßen. Folgen können sein: periphere Gefäßkrankheit, Hypertonus oder Veränderungen an der Aortenklappe und dem linken Ventrikel [37; 128]. Die Unterschiede in der elastischen Nachgiebigkeit können bei der Entstehung von Thromben genau wie beim Herabsetzen der Graft-Durchlässigkeit mitwirken. Man nimmt an, dass die Diskrepanz bezüglich der mechanischen Eigenschaften über Gewebestress und pathologische Scherkräfte an der Verbindung zwischen ursprünglicher Aortenwand und vaskulärer Prothese/Graft zu lokalen Remodeling-Prozessen führt, die wiederum die Bildung von Aneurysmen und einer Intimahyperplasie begünstigen [128].

Idealerweise würden die für die Aortenbogenrekonstruktion verwendeten Materialien die Eigenschaften der natürlichen Aorta identisch ersetzen. Vergleicht man die verschiedenen in 2.9.5. genannten Materialien bezüglich ihrer mechanischen Eigenschaften wie Dicke, Steifheit und Dehnbarkeit so konnten Tremblay et al. [128] in einer Studie zeigen, dass Homograft aus menschlichem Perikard, ebenso wie Rinderperikard und Dacron, mindestens 74 % dünner/feiner sind als gesundes aortales oder dilatiertes Gewebe der AAO. Zudem konnte das Team um Tremblay zeigen, dass die genannten Materialien signifikant steifer/starrer sind als aortales Gewebe und daher eine signifikant reduzierte Elastizität im Vergleich zu gesunder oder dilatierter AAO aufweisen. So zeigt eine gesunde Aorta eine zirkumskripte Dehnbarkeit von 25 %, Dacron die schlechteste Dehnbarkeit mit nur 9 % und humorales oder Rinderperikard eine bessere aber immer noch reduzierte Dehnbarkeit

¹⁵ "... impermeable, thromboresistant, compliant, biocompatible, durable, resistant to infection, easy to sterilize, easy to implant, readily available, cost-effective, and should match the mechanical properties of native aortic tissue" übersetzt [128 S. 1484]

bezüglich der AAO. Bei hoher Belastung des Gewebes, ist Rinderperikard ca. 22-mal steifer als gesunde Aorta und ca. 16-mal steifer als dilatierte AAO. Eine reduzierte Dehnbarkeit und erhöhte Steifheit reduziert die Windkesselfunktion der Aorta, erhöht den Sauerstoffverbrauch des Herzens und verstärkt lokale Remodeling-Prozesse [128]. Auf die Anisotropie¹⁶ der Materialien – in Bezug auf die Dehnbarkeit – ist vor allem beim Einbau der Materialien in die Aorta zu achten, um die erhöhte Steifheit der Materialien gegenüber der Aorta nicht unnötig zusätzlich zu erhöhen. Aortales Gewebe und Rinderperikard sind beide isotrop, also richtungsunabhängig, bezüglich der Dehnbarkeit. Dacron ist dagegen das am stärksten anisotrope Material. Beim Einsatz von Rinderperikard spielt die Orientierung des Gewebes wegen der Isotropie daher keine Rolle, bei Dacron erhöht sich die Steifheit dagegen bei falsch orientiertem Einbau um das 1,5-fache [128].

Neben den mechanischen Eigenschaften spielen die von Material zu Material verschiedenen chemischen Faktoren eine wichtige Rolle bei der Bestimmung des optimalen Materials. Xenograft, wie z.B. das in dieser Studie verwendete Perikard ist im Vergleich zu Homograft nicht immunogen [124]. So konnten Hooper et al. bei Kindern acht Jahre nach einer Homograftimplantation zirkulierende HLA¹⁷- bzw. PRA¹⁸-Antikörper nachweisen. Diese im Zuge der Homograftimplantation gebildeten Antikörper erhöhen wiederum die Mortalität und das Risiko für eine akute Antikörpervermittelte Abstoßungsreaktion nach HTX [196]. Bei einem Patientenkollektiv mit erhöhtem Risiko einer HTX muss dieser Punkt beachtet werden [196; 124]. Marianeschi et al. konnten bei Kindern nach dem Einsatz von Shelhigh® No-React Perikard histologisch keine Anzeichen einer Verkalkung, Degeneration oder Fremdkörperreaktion nachweisen, wobei gewöhnlich gerade genau diese kleinen und sehr jungen Patienten eine große Neigung zur Verkalkung zeigen [197]. Marianeschi et al. und Abolhoda et al. sehen dies in dem No-React Detoxifikations-Prozess bei der Aufbereitung begründet, denn auch Abolhoda et al. konnten zeigen, dass durch diese Aufbereitungsform die Zytotoxizität des Materials aufgehoben werde und dies die Verkalkung hemme [197; 198].

Der größte Vorteil des Xenografts im Vergleich zum Homograft bei Einsatz bei Kindern ist daneben die gute Verfügbarkeit. Gerade dem akuten Bedarf jedweder und vor allem kleinster Größen bei Kindern kann das immer verfügbare tierische Material besser gerecht werden als Homograft oder Allograft [124; 197]. Neben der

¹⁶ Richtungsabhängigkeit

¹⁷ humanes Leukozyten-Antigen

¹⁸ Panel Reactive Antibodies

Verfügbarkeit ist das in dieser Studie verwendete Xenobogenperikard ein Drittel günstiger als ein entsprechendes Allograft (1900 \$ zu 7295 \$: Stand 2007) [172].

6.2. Limitationen der Studie

Auch wenn, wie oben gesehen, viele Studien in der wissenschaftlichen Literatur ähnliche Studiendesigns wie diese vorliegende Arbeit aufweisen, ist es wichtig, die Limitationen der Studie zu betrachten.

Zum einen handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine rein retrospektive Analyse. Sämtliche Faktoren wurden im Nachhinein aus bereits vorhandenen objektiven Daten gesammelt und subjektive Einschätzungen beispielsweise von Patienten oder behandelnden Personen wurden nicht evaluiert. Die Größe des Patientenkollektivs ist mit 92 Patienten aufgrund des eher seltenen Krankheitsbildes als umfangreich, im Vergleich zu Untersuchungen von häufigen Erkrankungen aber als eher gering, einzuschätzen. Eine Ursachenuntersuchung sowie eine statistisch signifikante Prüfung auf Zusammenhänge und Einflussfaktoren sind daher erschwert. Ein weiterer Faktor ist das heterogene Patientenkollektiv, das in der statistischen Analyse auch häufig durch Ausreißer deutlich wurde. Dabei unterscheiden sich die in die Studie einbezogenen Patienten neben der Erkrankung vor allem in Bezug auf die demographischen Daten wie dem Lebensalter bei der Operation oder die Tatsache, dass sowohl am Aortenbogen voroperierte Patienten als auch Patienten ohne jegliche vorhergehende Therapie am Aortenbogen in diese Studie aufgenommen wurden. Im Zuge der Aortenbogenrekonstruktion mussten sich zudem viele Patienten intrakardialen Zusatzeingriffen unterziehen. Es wurde zwar untersucht, welche Hauptoperation durchgeführt wurde, sämtliche Zusatzeingriffe konnten aber nicht auf einen Einfluss auf das spätere Outcome analysiert werden.

Ein positiver Faktor zur Beurteilung der Qualität der Studie ist die isolierte Durchführung der Rekonstruktion des Aortenbogens durch den gleichen Operateur, Prof. Dr. Hakan Akintürk. Sämtliche 92 Aortenbogenrekonstruktionen dieser Studie wurden über den Zeitraum von knapp zehn Jahren von dem Leiter der Abteilung für Kinderherzchirurgie der Justus-Liebig-Universität durchgeführt. Viele Studien weisen als limitierenden Faktor für eine Vergleichbarkeit ihrer Studienergebnisse eine hohe Anzahl an Operateuren auf, die auf der einen Seite das Ergebnis der Rekonstruktion unterschiedlich beeinflussen können. Auf der anderen Seite ist dieser mögliche zusätzliche Einfluss der unterschiedlichen Operateure schwierig zu untersuchen.

Die vergleichende Untersuchung der Patienten, die von 2004 bis 2009 und derer, die von 2010 bis 2014 operiert wurden, zeigte statistische Hinweise auf einen Unterschied bei den Restenoseraten. Die Patienten, die in der ersten Hälfte des

Untersuchungszeitraums operiert wurden, zeigten im Verlauf häufiger eine erneute Verengung des operierten Aortenbogens, als die Patienten, die von 2010-2014 operiert wurden. Hierbei ist es mit den vorhandenen Daten dieser Studie nicht möglich zu sagen, ob dies durch die längere Nachbeobachtungszeit der früh operierten Patienten und damit durch den längeren postoperativen Zeitraum, in dem sich eine Restenose des Aortenbogens hätte entwickeln können, zustande kommt. Zudem wurde die Isthmusresektion mit anschließender Aortenbogen-DAO Hinterwand End-zu-End-Anastomose in den letzten Jahren des Untersuchungszeitraums im Vergleich zu den ersten Jahren proportional häufiger durchgeführt. Dies kann zudem zu dem Unterschied der Restenoseraten in den genannten Zeiträumen geführt haben. Andere mögliche Ursachen für diesen Zusammenhang könnten aber auch der Wechsel der Produktionsfirma und damit des Xenobogenperikards oder ein Lernfortschritt bei der chirurgischen Rekonstruktion auf Seiten des Operators sein. Ein weiterer Aspekt, der die Aussagekraft dieser Studie minimieren kann, sind die "Lost to follow-up"-Patienten. Bei einigen Patienten konnte nicht der gesamte Studienzeitraum als Nachbeobachtungsdauer genutzt werden, da die Nachbeobachtung dieser Patienten nicht mehr in der Gießener Universitätsklinik stattfand und eine weitere Beobachtung auch unterstützt durch das retrospektive Design der Studie nicht möglich war. Trotz des Versuchs die behandelnden Kinderärzte der Patienten zu kontaktieren und darüber an weitere Follow-up-Daten zu gelangen, konnten diesbezüglich keine zusätzlichen Daten erhoben werden. Zudem ist zu erwähnen, dass die Patienten, die im Verlauf eine Restenose des operierten Aortenbogens entwickelten, im Median 1974 Tage und die Patienten ohne erneute Verengung im Median 496 Tage nachbeobachtet wurden. Es ist also auch in dieser Studie nicht auszuschließen, dass die unterschiedlichen Follow-up-Zeiten die Restenoserate indirekt mit beeinflusst haben. Diesbezüglich ist aber anzumerken, dass in der Literatur wiederholt gezeigt werden konnte, dass die meisten Restenosen in den ersten sechs postoperativen Monaten auftreten [18; 124; 162].

Weitere Studien vor allem mit einem längeren Nachbeobachtungszeitraum und einem möglichst homogenen Patientenkollektiv sind in der Zukunft wichtig, um die Komplikationen der Aortenbogenrekonstruktion noch besser zu analysieren und um im nächsten Schritt Restenosierungen langfristig und effektiv zu verhindern. Gerade durch das Wachstum der Kinder bis in die Pubertät sind wichtige Fragen, wie sich der Patch, der meist im ersten Lebensjahr zur Rekonstruktion des Aortenbogens eingesetzt wird, im weiteren Verlauf verhält, welche und wann Limitationen auftreten und welches Minimum an Reoperationen man langfristig erreichen kann.

7. Zusammenfassung

7.1. Englisch

Aortic arch reconstruction with curved pericardial patch in patients with congenital hypoplastic or interrupted aortic arch – long-term results of 92 patients

Objective: Outcome after aortic arch advancement depends on many factors and there is still a debate about the best therapy. The aim of the study is to analyse the long-term outcome of 92 patients with congenital hypoplastic or interrupted aortic arch after aortic reconstruction using curved pericardial patch (No-React® BioIntegral and Shelhigh®) between 2004 and 2014.

Methods: The diagnoses were along with long-segment congenital hypoplasia or interruption of the aorta. All patients had a complex aortic disease with associated intracardial pathologies, such as hypoplastic left heart syndrome (59.8 %), D/L-transposition of the great arteries (8.7 %), double outlet right ventricle (8.7 %), unbalanced atrioventricular septal defect (3.3 %), Shone's complex (3.3 %) and others (16.3 %, incl. HLHC, TA). 79 patients had primary an univentricular heart (86 %). Aortic arch reconstruction was performed in 72 patients (78.3 %) following bilateral pulmonary artery banding as part of hybrid stage-I approach for hypoplastic left heart variants. Eight primary "single-ventricle"-patients could get a direct biventricular heart correction after Gießen Hybrid Stage-I. Aortic arch reconstruction with the curved pericardial patch was performed at a median age of 134 days using selective myocardial perfusion in 19 patients ("beating-heart", 20.7 %). Median weight of the patients was 5.3 kg. 66.3 % of the aortic arch reconstruction was part of the Gießen-Comprehensive Stage-II, 10.9 % of the classic Norwood-1 procedure. 77,2 % got a "single-ventricle" correction at aortic arch reconstruction. The mortality, the recurrence of aortic arch obstruction as well as reinterventions and factors, which may influence recurrent obstruction, were analysed.

Results: Overall the mortality was 13 % (in-hospital mortality 8.7%, late mortality 4.3 %). Median follow-up time of survivors was 828 days (Q0,25 = 334; Q0,75 = 1841). A recurrent obstruction occurred in 23 patients of alle patients (25 %) and in 22 of the 80 survivors (27.5 %). The restenosis was located in 96 % between the distal transverse aortic arch and the isthmus. The patients with aortic restenosis underwent reintervention after a median time of 181 days (Q0,25 = 84; Q0,75 = 516). Reinterventions were performed primary with heart catheter (73.9 % primary balloon dilatation, 21.7 % primary stent implantation). One patient needs primary an aortic

reoperation (4,4 %). 52.2 % of the patients just need one isolated reintervention. Overall 5 patients (5.4 %) had to be reoperated. As factors, which may influence recurrent aortic arch obstruction, could be statistically significant shown ($p = 0,15$): main diagnosis DORV, associated DAO-Hypoplasie, z-score transversal aortic arch, isthmus resection at aortic arch reconstruction, lower temperature during and primary open chest after surgery, as well as low age, weight, height and body surface at time of surgery.

Conclusion: Our long-term results revealed, that the use of this curved pericardial patch is feasible for the aortic reconstruction in congenital heart disease with an acceptable incidence of recurrent obstructions requiring surgery. The shown factors of influence should be use in comparing therapeutic results and for optimization the further developement of therapy of congenital aortic hypoplasia/interruption.

7.2. Deutsch

Hintergrund: Das Outcome der Rekonstruktion eines angeborenen hypoplastischen oder unterbrochenen Aortenbogens hängt von vielen Faktoren ab und es existieren kontroverse Ansichten über die beste Therapieform. Das Ziel dieser Studie ist die Effektivität und das Wiedererkrankungsrisiko nach einer Aortenbogenrekonstruktion unter Verwendung eines gebogenen Xenobogenperikards (No-React® BioIntegral und Shelhigh®) zu untersuchen.

Methoden: Für die Studie wurden retrospektiv Daten von 92 Patienten erhoben, bei denen zwischen 2004 und 2014 ein angeborener hypoplastischer oder unterbrochener Aortenbogen mit dem o.g. Perikard versorgt wurde. Bei allen Patienten lag eine komplexe Aortenbogenverengung mit schwerwiegenden assoziierten intrakardialen Pathologien vor (59,8 % HLHS, 8,7 % TGA, 8,7 % DORV, 3,3 % imbalancierter AVSD, 3,3 % Shones Komplex, 16,3 % verschiedene andere kardiologische Erkrankungen wie z.B. HLHC oder TA). Ein primär (funktionell) univentrikuläres Herz hatten 79 Patienten (86 %). Die Bogenkorrektur erfolgte im Median nach 134 Tagen und bei einem medianen OP-Gewicht von 5,3 kg. Die Aortenbogen-OP wurde bei 66,3 % der Patienten im Zuge der Gießen-Comprehensive Stage-II und bei 10,9 % im Zuge der klassischen Norwood-1 durchgeführt. Mittels "beating-heart" wurden 20,7 % der Patienten therapiert. 72 Patienten (78,3 %) erhielten die Bogenkorrektur nach vorangegangenen bilateral pulmonal-arteriellem Banding (als Teil eines Gießen Hybrid Stage-I). Acht Patienten mit primär univentrikulärer Herzfunktion konnten nach initialem Gießen Hybrid Stage-I

bei der Aortenbogen-OP direkt biventrikulär operiert werden. Insgesamt wurden 77,2 % der Patienten bei der Aortenbogenkorrektur "single-Ventrikel" operiert. Die Mortalität, aortale Restenose und Reinterventionen sowie Einflussfaktoren auf die Restenose wurden analysiert.

Ergebnisse: Die Gesamtmortalität war 13 % (frühe Mortalität 8,7 %, späte Mortalität 4,3 %). Die mediane Follow-up-Zeit der Überlebenden betrug 828 Tage (Q0,25 = 334 und Q0,75 = 1841, max. 3304 Tage ~ neun Jahre). Eine aortale Restenose entwickelten 23 der 92 Patienten (25 %) und 22 der 80 Überlebenden (27,5 %). 96 % der Restenosen traten im Bereich des distalen transversen Aortenbogens bis zum Isthmus auf. Die Restenosen wurden im Median nach 181 Tagen behandelt (Q0,25 = 84, Q0,75 = 516), wobei 47,8 % der Restenosen in den ersten sechs postoperativen Monaten auftraten. Reinterventionen erfolgten primär bei 73,9 % mittels BAP, 21,7 % mittels Stentimplantation und 4,4 % mittels Reoperation. 52,2 % benötigten nur eine isolierte Reintervention. Insgesamt mussten fünf Patienten reoperiert werden. Bei der Einflussfaktoruntersuchung ergab sich statistisch ein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der späteren Entwicklung einer Restenose und folgenden Faktoren ($p = 0,15$): Hauptdiagnose DORV, assoziierte DAO-Hypoplasie, Z-Score transverser Aortenbogen, Isthmusresektion bei Bogenkorrektur, niedrige Körpertemperatur bei Bogenkorrektur und primär offener Thorax. Zudem waren die Patienten, die eine Restenose entwickelten, zum OP-Zeitpunkt jünger, kleiner, leichter und hatten eine geringere KOF als Patienten ohne Restenose.

Schlussfolgerung: Die Studie zeigt, dass der Einsatz des gebogenen Xenobogenperikards eine gute Alternative zu den bis jetzt bei der Korrektur angeborener Aortenbogenhypoplasien/IAA verwendeten Verfahren darstellt. In Anbetracht des komplexen Patientenkollektivs der Studie ist die Restenoserate positiv zu bewerten und der Einsatz des gebogenen Xenobogenperikards zu empfehlen. Die ermittelten Einflussfaktoren sollten bei der Bewertung von Restenoseraten in Studien und zur Optimierung der Therapie von Aortenbogenhypoplasien/IAA berücksichtigt werden.

8. Abkürzungsverzeichnis

AA	Aortenatresie
AAO	Aszendierende Aorta (Aorta ascendens)
AAZ	Aortenabklemmzeit (Ischämiezeit des Herzens, Kardioplegiezeit)
AoB	Aortenbogen
AS	Aortenklappenstenose
ASA	American Society of Anesthesiologists
AV	Aortenklappe
APW	aortopulmonaler Septumdefekt/Fenster (engl. "aorto-pulmonary window")
ARSA	Arteria lusoria (engl. "aberrant right subclavia artery")
ASD	Vorhofseptumdefekt
AVSD/iAVSD	atrioventrikulärer Septumdefekt/ imbalancierter atrioventrikulärer Septumdefekt
biAV	bikuspide Aortenklappe
BAP	Ballonangioplastie/Balldilatation
bPAB	bilaterales pulmonal-atrielles Banding
ccTGA	kongenital korrigierte TGA
CI	Coarctations-Index
CoA oder Coarc	Koarktation der Aorta (engl. "Coarctation of the aorta")
CT	Computertomographie
DAB	Ductus arteriosus Botalli
DAO	deszendierende Aorta (Aorta descendens)
DILV	linker Doppeleintrömventrikel (engl. "Double Inlet left ventricle")
DKS	Damus–Kaye–Stansel Anastomose (= Anastomose zwischen dem proximalen Truncus pulmonalis und der AAO)
DORV	rechter Doppelausstromventrikel (engl. "Double outflow right ventricle")
D-TGA	dextro-Transposition der großen Arterien

ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
GCS/GCS-II	Gießen Comprehensive / Gießen-Comprehensive Stage-II
GHS-I	Gießen Hybrid Stage-I
HK	Herzkatheter
HLHC	Hypoplastischer Linksherzkomplex
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HRST	Herzrhythmusstörungen
HTX	Herztransplantation
HZV	Herzzeitvolumen
IAA	unterbrochener Aortenbogen (engl. "interrupted aortic arch")
ICR	Interkostalraum
ISTA	Aortenisthmusstenose
ITS	Intensivstation
KOF	Körperoberfläche in m ²
LCA	Linke Koronararterie
LPA	Linke Pulmonalarterie
LV	linker Ventrikel des Herzens
LVOTO	Linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion
M	Mittelwert
Md	Median
MA	Mitralatresie
MS	Mitralstenose
MRT	Magnetresonanztomographie
MV	Mitralklappe
OP	Operation
PA	Pulmonalarterie
PDA	persistierender Ductus arteriosus Botalli
PET	Polyethylenterephthalat

PFO	persistierendes Foramen ovale
PTFE	Polytetrafluorethylen
PS	Pulmonalstenose
RPA	Rechte Pulmonalarterie
RV	rechter Ventrikel des Herzens
RVOTO	rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion
SpO ₂	Sauerstoffsättigung in Prozent (%)
SD	Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche
TA	Trikuspidalatresie
TAC	Truncus arteriosus communis
TBA	Taussig-Bing Anomalie
TBC	Truncus brachiocephalicus
TCPC	Totale cavo-pulmonale Anastomose
TGA	Transposition der großen Gefäße
TV	Trikuspidalklappe
VSD	Ventrikelseptumdefekt

9. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: anatomische Darstellung thorakale Aorta	2
Abb. 2: graphische Darstellung: unterschiedliche Formen der zirkumskripten ISTA ...	4
Abb. 3: graphische Darstellung: unterschiedliche Formen der hypoplastischen Aortenbogenstenose	5
Abb. 4: graphische Darstellung: unterschiedliche Formen des unterbrochenen Aortenbogens.....	7
Abb. 5: End-zu-End-Anastomose	23
Abb. 6: Indirekte Isthmusplastik.....	24
Abb. 7: Subclavia-Flap Aortoplastie.....	24
Abb. 8: Resektion mit extended End-zu-End-Anastomose	25
Abb. 9: Norwood-1 Operation.....	27
Abb. 10: Norwood-2	27
Abb. 11: Fontan Komplettierung	27
Abb. 12: Gießen Hybrid Stage-I Prozedur	28
Abb. 13: Anschlüsse der HLM bei selectiver zerebraler und myokardialer Perfusion	32
Abb. 14: Aortenabklemmung bei OP je nach Pathologie.	33
Abb. 15: Präinterventionelles MRT eines Patienten unserer Studie	40
Abb. 16: Xenobogenperikard der Firma BioIntegral Surgical NoReact®.....	41
Abb. 17: Geschlechterverteilung im Patientenkollektiv.....	46
Abb. 18: Absolute Häufigkeiten der Hauptdiagnosen.....	48
Abb. 19: Häufigkeitsverteilung uni- versus biventrikuläre primäre Herzfunktion	48
Abb. 20: Häufigkeitsverteilung der Anzahl von HK-Interventionen am Aortenbogen .	51
Abb. 21: Häufigkeitsverteilung der Anzahl Vor-OPs am Aortenbogen.....	52
Abb. 22: Häufigkeitsverteilung des bilateral pulmonal-arteriellen Bandings	53
Abb. 23: Absolute Häufigkeiten der verschiedenen Altersgruppen	54
Abb. 24: Box-Plot Patientenalter bei OP bezogen auf Anzahl Vor-OPs	55
Abb. 25: Absolute Häufigkeiten der OP-Methoden bei Bogenkorrektur.....	57
Abb. 26: Häufigkeitsverteilung der Patienten mit und ohne Restenosierung	62
Abb. 27: Häufigkeitsverteilung der primären Therapie der Restenose	63
Abb. 28: Häufigkeitsverteilung Anzahl Reinterventionen am Aortenbogen.....	64
Abb. 29: Häufigkeitsverteilung der Reinterventionen im Überblick.....	65
Abb. 30: Kaplan-Meyer-Kurve Re-OP.....	65
Abb. 31: Kaplan-Meyer-Kurve Überleben	67
Abb. 32: Boxplot: Z-Score transverser Aortenbogen vor OP in Bezug auf Restenose	69
Abb. 33: Häufigkeitsverteilung der Hauptdiagnosen bei Patienten mit Restenose	72
Abb. 34: Absolute Häufigkeiten der Hauptdiagnosen.....	72
Abb. 35: Boxplot: Alter bei OP in Lebensstagen in Bezug auf Restenose	76
Abb. 36: Boxplot: Gewicht der nicht voroperierten Patienten bei OP in Bezug auf Restenose	78
Abb. 37: Häufigkeitsverteilung der OP-Methoden bei den Patienten mit Restenose .	80

10. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Übersicht der Daten zur Aortenbogenhypoplasie.....	47
Tab. 2: Häufigkeitsverteilung kardialer Pathomorphologien der HLHS-Patienten.....	49
Tab. 3: Übersicht präoperative Komplikationen	50
Tab. 4: Übersicht präinterventionelle Therapie bei nicht voroperierten Patienten.....	53
Tab. 5: Intraoperative Patientendaten: Alter, Gewicht, Größe, KOF.....	55
Tab. 6: Übersicht der häufigsten assoziierten kardialen Korrekturen	57
Tab. 7: OP-Zeiten und intraoperative Kreislaufregulation	59
Tab. 8: Intraoperative Komplikationen	59
Tab. 9: Übersicht postoperative Beatmungs- und Aufenthaltsdauer	60
Tab. 10: Lage der Restenose am Aortenbogen	63
Tab. 11: Zeitraum zwischen Xenobogenimplantation und Reintervention	63
Tab. 12: Überblick Reinterventionen am restenosierten Aortenbogen	64
Tab. 13: Mortalität: Ursachen und zeitlicher Verlauf	66
Tab. 14: Geschlechterverteilung im Patientenkollektiv und in Bezug auf Restenosierung	68
Tab. 15: Geburtsgewicht und Schwangerschaftsdauer im Patientenkollektiv und in Bezug auf Restenosierung	68
Tab. 16: Z-Score transverser Aortenbogen vor der Xenobogenimplantation.....	69
Tab. 17: Daten zur Aortenbogenpathologie im Patientenkollektiv und in Bezug auf Restenosierung	70
Tab. 18: Hauptdiagnose im Patientenkollektiv und in Bezug auf Restenosierung.....	73
Tab. 19: HLHS-Untertypen in Bezug auf das Auftreten einer Restenose	73
Tab. 20: Klappenpathologien im Patientenkollektiv und in Bezug auf Restenosierung	74
Tab. 21: Präinterventionelle Therapie im Zuge der Aortenbogenerkrankung	75
Tab. 22: Alter, Gewicht, Größe und KOF bei OP im Patientenkollektiv und in Bezug auf Restenosierung	77
Tab. 23: Isthmusresektion bei der Bogenkorrektur in Bezug auf das Auftreten einer Restenosierung	80
Tab. 24: OP-Methoden bei der Bogenkorrektur im Patientenkollektiv und in Bezug auf Restenosierung	81
Tab. 25: Maße des Xenobogenperikards im Patientenkollektiv und in Bezug auf Restenosierung	81
Tab. 26: Xenobogenperikard in Bezug auf Einsatzjahre und das Auftreten einer Restenose	82
Tab. 27: Intraoperative Zeiten und Kreislaufregulation im Patientenkollektiv und in Bezug auf Restenosierung	83
Tab. 28: Intraoperative Komplikationen im Patientenkollektiv und in Bezug auf das Auftreten einer Restenose	84
Tab. 29: Postoperative Beatmungs- und Aufenthaltsdauer im Patientenkollektiv und in Bezug auf Restenosierung	85
Tab. 30: Übersicht Mortalität im Patientenkollektiv und in Bezug auf Restenosierung	86

11. Literaturverzeichnis

- [1]. **Statistisches Bundesamt, Wiesbaden.** Daten der Lebendgeborenen, Totgeborenen, Gestorbenen und der Gestorbenen im 1. Lebensjahr. [Online] 12. August 2019. [Zitat vom: 22. 4 2020.] <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/lebendgeborene-gestorbene.html>.
- [2]. **Queißer-Luft, Annette und Spranger, Jürgen.** Fehlbildungen bei Neugeborenen. *Deutsches Ärzteblatt* . 22. September 2006, Bd. 103, 38, S. 2464-2471.
- [3]. **EUROCAT.** <http://eurocat-network.eu/default.aspx?tree=Prevalence+Tables>. *EUROCAT-european surveillance of congenital heart disease*. [Online] 2015. [Zitat vom: 15. 4 2015.] www.eurocat-network.eu/ACCESSPREVALENCEDATA/PrevalenceTables.
- [4]. **Meinertz, Thomas.** *Deutscher Herzbericht 2016*. Frankfurt am Main : Deutsche Herzstiftung e.V., 2016. S. 165. 978-3-9817032-5-2.
- [5]. **Mac Mahon, Brian, McKeown, Thomas und Record, R.G.** The incidence and life expectation of children with heart disease. *British heart journal* . 1953, Bd. 15, 2, S. 121-127.
- [6]. **Gibbon, John Heysham.** Application of a Mechanical Heart and Lung Apparatus to Cardiac Surgery. *Minnesota Medicine*. 1954, Bd. 37, 3, S. 171-185.
- [7]. **Charitos, Efstratios I. und Sievers, Hans-Hinrich.** Anatomy of the aortic root: implications for valve-sparing surgery. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2013, Bd. 2, S. 53-56.
- [8]. **Lavall, Daniel, et al.** Aneurysmen der Aorta ascendens. *Deutsches Ärzteblatt, Jg. 109*. 2012, 13, S. 227-228.
- [9]. **Erbel, Raimund und Eggebrecht, Holger.** Aortic dimensions and the risk of dissection. *Heart*. 2006, 92, S. 137-138.
- [10]. **Elzenga, Nynke J., Gittenberger-de-Groot, Adriana C. und Oppenheimer-Dekker, Arentje.** Coarctation and other obstructive aortic arch anomalies: their relationship to the ductus arteriosus. *International Journal of Cardiology* . 1986, Bd. 13, 3, S. 289-308.
- [11]. **Zannini, Lucio, et al.** Aortic Coarctation With Hypoplastic Arch in Neonates: A Spectrum of Anatomic Lesions Requiring Different Surgical Options. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1993, 56, S. 288-294.
- [12]. **Rüffer, A., Purbojo, A. und Cesnjevar, R.A.** Chirurgische Therapie der Aortenisthmusstenose. *Zeitschrift für Herz-Thorax-Gefäßchirurgie*. 2014, Bd. 4, 28, S. 241-248.

- [13]. **Rudolph, Abraham, Heymann, Michael und Spitznas, Ursula.** Hemodynamic Considerations in the Development of Narrowing of the Aorta. *The American Journal of CARDIOLOGY*. 1972, Bd. 30, S. 514-525.
- [14]. **Böckler, D. und Kolvenbach, R.** Anomalien der Aorta und ihre Bedeutung für den klinischen Alltag. *Gefäßchirurgie*. 2013, 5, S. 415-428.
- [15]. **Amato, Joseph J., Galdieri, Ralph J. und Cotroneo, Joseph V.** Role of Extended Aortoplasty related to the Definition of Coarctation of the Aorta. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1991, Bd. 52, 3, S. 615-620.
- [16]. **Moulaert, Andre J. und Bruins, Caroline C., Oppenheimer-Dekker, Arentje.** Anomalies of the aortic arch and ventricular septal defects. *Circulation*. 1976, Bd. 53, 6, S. 1011-15.
- [17]. **Matsui, H., et al.** Anatomy of coarctation, hypoplastic and interrupted aortic arch: relevance to interventional/surgical treatment. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2007, Bd. 5, 5, S. 871-880.
- [18]. **Conte, S., et al.** Surgical management of neonatal coarctation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1995, Bd. 109, 4, S. 663–675.
- [19]. **Dave, Hitendu, et al.** Aortic arch enlargement and coarctation repair through a left thoracotomy: significance of ductal perfusion. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2012, 41, S. 906-912.
- [20]. **Schumacher, Gebhard, Hess, John und Bühlmeier, Konrad.** *Klinische Kinderkardiologie*. Heidelberg : Springer Berlin, 2007. S. 21, 191-240. Bd. XV. ISBN 978-3-540-71900-7.
- [21]. **Schmid, Christof und Asfour, Boulos.** *Leitfaden Kinderherzchirurgie*. Heidelberg : Steinkopff Verlag, 2009. S. 149-162. ISBN 978-3-7985-1708-0.
- [22]. **Kaemmerer, H., Hauser, M. und Hess, J.** Angeborene Herzfehler im Erwachsenenalter. [Buchverf.] Erland Erdmann. *Klinische Kardiologie - Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag , 2006, S. 669-672.
- [23]. **Backer, C. und Mavroudis, C.** Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: Patent Ductus Arteriosus, Coarctation of the Aorta, Interrupted Aortic Arch. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2000, Bd. 4, 69, S. 298-307.
- [24]. **Ziemer, Gerhard und Haverich, Axel.** *Herzchirurgie, 3.Auflage*. Berlin : Springer, 2010. S. 525-541. 978-3-540-79712-8.
- [25]. **Reifenstein, George H., Levine, Samuel A. und Gross, Robert E.** Coarctation of the aorta; a review of 104 autopsied cases of the adult type, 2 years of age or older. *American Heart Journal*. 1947, Bd. 33, 2, S. 146-168.
- [26]. **Lindesmith, George G., et al.** Coarctation of the Thoracic Aorta. *The Annals of thoracic Surgery*. 1971 , Bd. 11, 5, S. 482–497 .

- [27]. **Dodge-Khatami, Ali, et al.** Carotid-Subclavian Artery Index: New Echocardiographic Index to Detect Coarctation in Neonates and Infants. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2005, Bd. 5, 80, S. 1652-1657.
- [28]. **Le Roux, B. T. und Williams, M. A.** An unusual aortic coarctation. *Thorax*. 1968, Bd. 23, S. 640-644.
- [29]. **Ulmer, Herbert E.** Aortenisthmusstenose - Viel mehr als eine angeborene Engstelle der Hauptschlagader. [Hrsg.] Deutsche Herzstiftung e.V. *HERZBLATT*. 2012, 1, S. 1-15.
- [30]. **Grosse-Brockhoff, F., Loogen, F. und Schaede, A.** Angeborene Herz- und Gefäßmißbildungen. [Hrsg.] G. von Bergmann, W. Frey und H. Schwiegk. *Handbuch der Inneren Medizin*. Berlin, Göttingen, Heidelberg : Springer, 1960, Bd. 9, S. 446-451.
- [31]. **Wermke, M., Kunkel-Razum, K. und Schule-Stubenrecht, W.** *Duden Fremdwörterbuch*. Mannheim : Dudenverlag, 2005. 3-411-04058-0.
- [32]. **PONS- Online Wörterbuch.** <http://de.pons.com>. [Online] PONS GmbH. [Zitat vom: 14. April 2015.] <http://de.pons.com>.
- [33]. **Huber, Christoph, et al.** Outcomes and re-interventions after one-stage repair of transposition of great arteries and aortic arch. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2011, Bd. 39, S. 213-221.
- [34]. **Elgamal, Mohammed-Adel, McKenzie, Dean und Fraser, Charles D.** Aortic arch advancement: the optimal one-stage approach for surgical management of neonatal coarctation with arch hypoplasia. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2002, Bd. 4, 73, S. 1267-1273.
- [35]. **Korbmacher, Bernhard und Gams, E.** Operative Therapie der Aortenisthmusstenose. [Buchverf.] Siamak Pourhassan und Wilhelm V. Sandmann. *Gefäßerkrankungen im Kindes- und Jugendalter*. Berlin, Heidelberg : Springer, 2010, S. 161-169.
- [36]. **Myers, John L., McConnell, B.A. und Waldhausen, J.A.** Coarctation of the aorta in infants: does the aortic arch grow after repair? *The Annals of Thoracic Surgery*. 1992, Bd. 54, 5, S. 869-875.
- [37]. **Walhout, Ronald J., et al.** Comparison of polytetrafluoroethylene patch aortoplasty and end-to-end anastomosis for coarctation of the aorta. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2003, Bd. 126, 2, S. 521-528.
- [38]. **Langley, S., et al.** The Neonatal Hypoplastic Aortic Arch: Decision and More Decisions. *Seminars in Thoracic & Cardiovascular Surgery -Pediatric Cardiac Surgery Annual*. 2013, Bd. 16, 1, S. 43-51.
- [39]. **Kellenberger, C.J.** Aortic arch malformations. *Pediatric Radiology*. 2010, Bd. 40, 6, S. 876-884.

- [40]. **Mishra, Pankaj Kumar.** Review: Management strategies for interrupted aortic arch with associated anomalies. *European Journal of Cardio-Thoracic surgery*. 2009, 35, S. 569-576.
- [41]. **Celoria, Guillermo C. und Patton, Roy B.** Congenital absence of the aortic arch. *American Heart Journal*. 1959, Bd. 58, 3, S. 407-413.
- [42]. **Ramaswamy, Prema, et al.** Frequency of Aberrant Subclavian Artery, Arch Laterality, and Associated Intracardiac Anomalies Detected by Echocardiography. *The American Journal of Cardiology*. 2008, Bd. 101, 5, S. 677–682.
- [43]. **Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt, Medizinische Fakultät Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.** *Angeborene Fehlbildungen*. [Online] [Zitat vom: 15. 4 2015.] http://www.angeborene-fehlbildungen.com/Fehlbildungsmonitoring/Angeb_+Fehlbildungen-p-130.html.
- [44]. **Stiller, Brigitte.** *Herzbericht 2014: Angeborene Herzfehler*. Düsseldorf : Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, 2015.
- [45]. **Dehaki, Maziar Gholampour, et al.** Recurrence rate of different techniques for repair of coarctation of aorta: A 10 years experience. *Annals of Pediatric Cardiology*. 2010, Bd. 3, 2, S. 123–126.
- [46]. **Baumgartner, H., et al.** ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *European Heart Journal*. 2010, Bd. 31, 23, S. 2931-2933.
- [47]. **Hager, Alfred und Seidel, Heide.** Aortenisthmusstenose: Anatomie, Epidemiologie, genetische Aspekte, unbehandelter Verlauf. [Hrsg.] Harald Kaemmerer und Peter Ewert. *Journal für angeborene Herzfehler - Schwerpunktthema: Aortenisthmusstenose*. Februar 2016, Bd. 4, S. 4-7.
- [48]. **Erdmann, Erland.** *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße, 5.Auflage*. Berlin : Springer, 2000. S. 1081-1084. ISBN: 978-3-662-12157-3.
- [49]. **Skoda, J.** Protokoll der Sektions-Sitzung für Physiologie und Pathologie, am 19.Okt.1855. *Wochenblatt der Zeitschriften der Aerzte zu Wien*. 1855, S. 710-722.
- [50]. **Machii, Masato und Becker, Anton E.** Nature of Coarctation in Hypoplastic Left Heart Syndrome. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1995, 59, S. 1491-4.
- [51]. **Ho, S.Y. und Anderson, R.H.** Coarctation, tubular hypoplasia, and the ductus arteriosus. Histological study of 35 specimens. *British Heart Journal*. 1979, Bd. 41, S. 268–274.
- [52]. **Weinzettel, Robert, et al.** Das Kind mit hypoplastischen Linksherzsyndrom. *Pädiatrische Praxis*. 2011/12, Bd. 78, S. 71-84.
- [53]. **Doerr, Wilhelm.** Pathologische Anatomie der angeborenen Herzfehler. [Hrsg.] G. von Bergmann, W. Frey und H. Schwiégk. *Handbuch der Inneren Medizin*. Berlin, Göttingen, Heidelberg : Springer-Verlag, 1960, Bde. 9, Teil 3, S. 66-70.

- [54]. **McBride, Kim L., et al.** NOTCH1 mutations in individuals with left ventricular outflow tract malformations reduce ligand-induced signaling. *Human Molecular Genetics*. 2008, Bd. 17, 18, S. 2886–2893.
- [55]. **Bonachea, Elizabeth M., et al.** Rare GATA5 sequence variants identified in individuals with bicuspid aortic valve. *Pediatric Research*. 2014, Bd. 76, S. 211–216.
- [56]. **Bondy, Carolyn, et al.** Bicuspid aortic valve and aortic coarctation are linked to deletion of the X chromosome short arm in Turner syndrome. *Journal of Medical Genetics*. 2013, Bd. 50, S. 662–665.
- [57]. **Van Mierop, Lodewyk H.S. und Kutsche, Lynn M.** Interruption of the Aortic Arch and Coarctation of the Aorta: Pathogenetic Relations. *The American Journal of Cardiology*. 1984, Bd. 54, 7, S. 829–34.
- [58]. **Becker, Anton E., Becker, Mies J. und Edwards, Jesse E.** Anomalies Associated with Coarctation of Aorta - Particular Reference to Infancy. *Circulation*. 1970, Bd. 41, S. 1067–1075.
- [59]. **Hesslein, Peter S., Gutgesell, Howard P. und Mc Namara, Dan G.** Prognosis of Symptomatic Coarctation of the Aorta in Infancy. *The American Journal of Cardiology*. 1983, Bd. 51, 2, S. 299–303.
- [60]. **Sinha, Sachchida N., et al.** Coarctation of the Aorta in Infancy. *Circulation*. 1969, Bd. 40, 3, S. 385–398.
- [61]. **Patel, R., et al.** Coarctation of aorta with special reference to infants. *British Heart Journal*. 1977, Bd. 39, S. 1246–1253.
- [62]. **Shuhaiber, Jeffery, et al.** Surgical Management of Neonatal Atrioventricular Septal Defect With Aortic Arch Obstruction. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2013, 95, S. 2071–2078.
- [63]. **Pocar, Marco, et al.** Long-Term Results After Primary One-Stage Repair of Transposition of the Great Arteries und Aortic Arch Obstruction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005, Bd. 46, 7, S. 1331–1338.
- [64]. **Reardon, Michael J., Hallman, Grady L. und Cooley, Denton A.** Interrupted Aortic Arch: Brief Review and Summary of an Eighteen-Year Experience. *Texas Heart Institute Journal*. 1984, Bd. 11, 3, S. 250–259.
- [65]. **Everts-Suárez, Erich A. und Carson, Charles P.** The Triad of Congenital Absence of Aortic Arch (Isthmus Aortae), Patent Ductus Arteriosus and Interventricular Septal Defect—A Trilogy. *The Annals of Surgery*. 1959, Bd. 150, 1, S. 153–159.
- [66]. **Van Mierop, Lodewyk H.S. und Kutsche, Lynn M.** Cardiovascular anomalies in DiGeorge syndrome and importance of neural crest as a possible pathogenetic factor. *The American Journal of Cardiology*. 1986, Bd. 58, 1, S. 133–137.

- [67]. **Murin, Peter, et al.** Aortopulmonary window associated with interrupted aortic arch: report of surgical repair of eight cases and review of literature. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2012, Bd. 60, 3, S. 215-220.
- [68]. **Haas, N.A., et al.** 29 Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS). s.l. : Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie, 2013. S. 1-18, Leitlinie.
- [69]. **Griselli, Massimo, et al.** Influence of Surgical Strategies on Outcome After the Norwood Procedure. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2006, Bd. 131, 2, S. 418-426.
- [70]. **Bautista-Hernandez, Victor, et al.** Coarctectomy reduces neoaortic arch obstruction in hypoplastic left heart syndrome. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2007, Bd. 133, 6, S. 1540-1546.
- [71]. **Patel, Angira, et al.** Impact of Noncardiac Congenital and Genetic Abnormalities on Outcomes in Hypoplastic Left Heart Syndrome. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2010, Bd. 89, 6, S. 1805–1814.
- [72]. **Allan, L.D., Sharland, G. und Tynan, M.** The natural history of the hypoplastic left heart syndrome. *International Journal of Cardiology*. 1989, Bd. 25, 3, S. 341-343.
- [73]. **Schäberle, Wilhelm.** *Ultraschall in der Gefäßdiagnostik: Therapieorientierter Leitfaden und Atlas*. Berlin Heidelberg : Springer, 2016. S. 324. 978-3-662-47431-0.
- [74]. **Roewer, Norbert, Thiel, Holger und Wunder, Christian.** *Anästhesie compact: Leitfaden für die klinische Praxis*. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2012. S. 648. 978-3-13-116584-8.
- [75]. **Karck, Matthias, et al.** Patcherweiterungsplastik bei Aortenisthmusstenose. *Deutsches Ärzteblatt*. 2003, Bd. 100, 7, S. 416-420.
- [76]. **Gupta, Trilok Chand und J., Wiggers Carl.** Basic hemodynamic changes produced by aortic coarctation of different degrees. ; 3: 17. 7. *Circulation*. 1951, Bd. 3.
- [77]. **Weil, Jochen und Kaemmerer, Harald.** Pathophysiologie und Klinik der Aortenisthmusstenose (CoA). [Hrsg.] Harald Kaemmerer und Peter Ewert. *Journal für angeborene Herzfehler - Schwerpunktthema: Aortenisthmusstenose*. 2016, Bd. 4, S. 8-13.
- [78]. **Kececioglu, D. und Rose, C.** Erkrankungen des Herzens und der Gefäße, Herzrhythmusstörungen, kardiologische Intensivmedizin. [Buchverf.] Christian P. Speer und Manfred Gahr. *Pädiatrie*. Heidelberg : Springer-Verlag, 2013, 23, S. 511-513, 519-524.
- [79]. **Syamasundar, Rao Patnana, et al.** "Coarctation of the Aorta". [Online] medscape.com, 9. Oktober 2015. [Zitat vom: 9. Mai 2017.] <http://emedicine.medscape.com/article/895502-overview#showall>.
- [80]. **Mustard, William T., et al.** Coarctation of the Aorta with Special Reference to the First Year of Life. *Annals of Surgery*. 1955 , Bd. 141, 4, S. 429–436.

- [81]. **Hauser, Michael, Kühn, Andreas und Oberhoffer, Reante.** 2D- und Doppler-Echokardiographie bei Patienten mit Aortenisthmusstenose (CoA). [Hrsg.] Harald Kaemmerer und Peter Ewert. *Journal für angeborene Herzfehler- Schwerpunktthema Aortenisthmusstenose*. 2016, Bd. 4, S. 14-19.
- [82]. **Gross, Robert E.** Coarctation of the Aorta: Surgical Treatment of One Hundred Cases. *Circulation*. 1950, Bd. 1, S. 41-55.
- [83]. **Gerok, Wolfgang, et al.** *Die Innere Medizin - Referenzwerk für den Facharzt*. Stuttgart : Schattauer GmbH, 2007. S. 211-214. 978-3-7945-2222-4.
- [84]. **Haas, N.A., et al.** 9 Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Aortenisthmusstenose. s.l. : Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie, 2010/2011.
- [85]. **Vergales, Jeffrey E., et al.** Coarctation of the Aorta - The Current State of Surgical and Transcatheter Therapies. *Current Cardiology Reviews* . 2013, Bd. 9, S. 211-219.
- [86]. **Lim, D. Scott, et al.** Coarctation of the Aorta - An Evolution of Therapeutic Options. *Current Cardiology Reviews*. 2005, Bd. 1, S. 239-246.
- [87]. **Valeske, Klaus, et al.** Modified Repair of Interrupted Aortic Arch Utilizing Retroesophageal Right Subclavian Artery Based on a Neonatal Hybrid Approach in Hypoplastic Left Heart Complex. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012, Bd. 60, S. 221-225.
- [88]. **Gorenflo, Matthias, et al.** Bailout stenting for critical coarctation in premature/critical/complex/early recoarcted neonates. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2010, Bd. 75, 4, S. 553-61.
- [89]. **Heymann, Michael A., et al.** Dilatation of the ductus arteriosus by prostaglandin E1 in aortic arch abnormalities. *Circulations*. 1979, Bd. 59, 1, S. 169-173.
- [90]. **Ungerleider, Ross M., et al.** Contemporary patterns of surgery and outcomes for aortic coarctation: An analysis of the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2013, Bd. 145, 1, S. 150–158 .
- [91]. **Akintuerk, Hakan, et al.** Stenting of the Arterial Duct and Banding of the Pulmonary Arteries - Basis for Combined Norwood Stage I and II Repair in Hypoplastic Left Heart. *Circulation*. 2002, Bd. 105, S. 1099-1103.
- [92]. **Cools, Bjorn, Meyns, Bart und Gewillig, Marc.** Hybrid Stenting of Aortic Coarctation in Very Low Birth Weight Premature Infant. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2013, Bd. 1, 4, S. 8195-198.
- [93]. **Kawahira, Yoichi, Nishigaki, Kyoichi und Maehata, Yoshito.** Bilateral pulmonary artery banding for extremely low birth weight infants with coarctation or interruption of the aorta weighing less than 1.0 kg. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2010, Bd. 139, 5, S. 1339–1340.

- [94]. **Cinteza, Eliza und Mario, Carminati.** Balloon atrial septostomy - almost half a century after. *MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine*. 2013, Bd. 8, 3, S. 280-28.
- [95]. **Lock, J. E., et al.** Balloon dilation angioplasty of aortic coarctations in infants and children. *Circulation*. 1983, Bd. 68, S. 109-116.
- [96]. **Adjagba, Philippe Mahouna, et al.** Percutaneous Angioplasty Used to Manage Native and Recurrent Coarctation of the Aorta in Infants Younger than 1 Year: Immediate and Midterm Results. *Pediatric Cardiology*. 2014, Bd. 35, S. 1155–1161.
- [97]. **Rao, P.S.** Balloon angioplasty of aortic coarctation: A review. *Clinical Cardiology*. 1989, Bd. 12, 11, S. 618–628 .
- [98]. **Mery, Carlos M., et al.** Aortic arch advancement for aortic coarctation and hypoplastic aortic arch in neonates and infants. *The Annals of thoracic surgery*. 2014, Bd. 98, 2, S. 625-33.
- [99]. **Michel-Behnke, I., et al.** Stenting of the ductus arteriosus and banding of the pulmonary arteries: basis for various surgical strategies in newborns with multiple left heart obstructive lesions. *Heart*. 2003, Bd. 89, 6, S. 645-50.
- [100]. **Dodge-Khatami, Ali, Backer, Carl L. und Constantine, Mavroudis.** Risk factors for recoarctation and results of reoperation: a 40-year review. *Journal of Cardiac Surgery*. 2000, Bd. 15, 6, S. 369-377.
- [101]. **Thang, Bui Quoc, et al.** Mid-Term Outcomes of a Modification of Extended Aortic Arch Anastomosis with Pulmonary Artery Banding in Single Ventricle Neonates with Hypoplastic Transverse Arch. *Annals of Thorac Cardiovascular Surgery* . 2016 , Bd. 22, 6, S. 340–347.
- [102]. **Omeje, Ikenna C., et al.** Surgical treatment of aortic coarctation. *Images in Paediatric Cardiology*. 2004, Bd. 6, 2, S. 18–28.
- [103]. **Coselli, Joseph S. und Green, Susan Y.** Evolution of Aortic Arch Repair. *Texas Heart Institute Journal*. 2009, Bd. 36, 5, S. 435-437.
- [104]. **Crafoord, C. und Nylin, G.** Congenital coarctation of the aorta and its surgical treatment. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1945, Bd. 31, 3, S. 381.
- [105]. **Blalock, Alfred und Park, Edwards A.** The Surgical Treatment of Experimental Coarctation (Atresia) of the Aorta. *Annals of Surgery*. 1944, Bd. 119, 3, S. 445-56.
- [106]. **Gross, Robert E. und Hufnagel, Charles A.** Coarctation of the Aorta — Experimental Studies Regarding Its Surgical Correction. *The New England Journal of Medicine*. 1945, Bd. 233, S. 287-293.
- [107]. **Bernard, Friedrich.** Die operative Behandlung der Isthmusstenose der Aorta. *Chirurg*. 1949, Bd. 20, S. 145.

- [108]. **Rathcke, Ludwig.** In memoriam Friedrich Bernhard. *Schriftenreihe: Nachrichten der Giessener Hochschulgesellschaft*. 1950, Bd. 19, S. 99-104.
- [109]. **Merrill, D. L., Webster, C. A. und Samson, P. C.** Congenital absence of the aortic isthmus; report of a case with successful surgical repair. *The Journal of Thoracic Surgery*. 1957, Bd. 33, 3, S. 311-320.
- [110]. **Vossschulte, K.** Surgical Correction of Coarctation of the Aorta by an "Isthmusplastic" Operation. *Thorax*. 1961, Bd. 16, 4, S. 338–345. .
- [111]. **Waldhausen, J.A. und Nahrwold, D.L.** Repair of coarctation of the aorta with a subclavian flap. *Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1966 , Bd. 51, 4, S. 532-533.
- [112]. **Amato, Joseph J., Rheinlander, Harold F. und Richard, J. Cleveland.** A Method of Enlarging the Distal Transverse Arch in Infants with Hypoplasia and Coarctation of the Aorta. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1977, Bd. 23, 3, S. 261-263.
- [113]. **de Mendonça, J.T., et al.** Coarctation of the aorta: a new surgical technique. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1985, Bd. 90, 3, S. 445-447.
- [114]. **Meier, M.A., et al.** A new technique for repair of aortic coarctation. Subclavian flap aortoplasty with preservation of arterial blood flow to the left arm. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1986, Bd. 92, 6, S. 1005-1012.
- [115]. **Vitullo, Dolores A., et al.** Extended End-to-End Repair and Enlargement of the Entire Arch in Complex Coarctation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1999, Bd. 67, S. 528 –531.
- [116]. **Tchervenkov, Christo I., et al.** Single-stage repair of aortic arch obstruction and associated intracardiac defects with pulmonary homograft patch aortoplasty. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1998, Bd. 116, 6, S. 897-904.
- [117]. **Sakurai, Takahisa, et al.** Single-Center Experience of Arch Reconstruction in the Setting of Norwood Operation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2012, Bd. 94, S. 1534 –1539.
- [118]. **Arrietaa, Elkin J., et al.** Treatment of complex coarctation of aorta with hypoplastic transverse aortic arch using left carotid artery flap. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2009, Bd. 8, S. 581–583.
- [119]. **Van Heurn, L.W.E., et al.** Surgical treatment of aortic coarctation in infants younger than three months: 1985 to 1990 - Success of extended end-to-end arch aortoplasty. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1994, Bd. 107, 1, S. 74–86.
- [120]. **Kubota, Hiroshi, et al.** Surgical correction of the hypoplastic aortic arch by the subclavian free flap method in the neonate. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1998, Bd. 116, 3, S. 519–521.

- [121]. **Beran, Elisabeth, et al.** Chirurgische Therapie der Aortenisthmusstenose. [Hrsg.] Deutsches Herzzentrum München. *Journal für angeborene Herzfehler* . 2016, Bd. 4, S. 20-25.
- [122]. **Omeje, Ikenna C., et al.** Recoarctation and patients' freedom from re-intervention - a study of patients undergoing surgery for coarctation of the aorta at the Department of Cardiac Surgery of the Children's University Hospital, Bratislava. *Bratislava Medical Journal*. 2003, Bd. 104, 3, S. 115-9.
- [123]. **Norwood, William I., Lang, Peter und Hansen, Dolly D.** Physiologic repair of aortic atresia-hypoplastic left heart syndrome. *The New England Journal for Medicine*. 1983, Bd. 308, 1, S. 23-6.
- [124]. **Ashcraft, Traci M., et al.** Factors Affecting Long-Term Risk of Aortic Arch Recoarctation After Norwood Procedure. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2008, Bd. 85, 4.
- [125]. **Pigott, J.D., et al.** Palliative reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1988, Bd. 45, 2, S. 122-128.
- [126]. **Valeske, K., et al.** 15 years of Giessen hybrid approach to the hypoplastic left heart. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2014, Bd. 62, S 01.
- [127]. **Yerebakan, Can, et al.** Long-term results of biventricular repair after initial Giessen hybrid approach for hypoplastic left heart variants. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2015, Bd. 149, 4, S. 1112-1122.
- [128]. **Tremblay, Dominique, et al.** A comparison of mechanical properties of materials used in aortic arch reconstruction. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2009, Bd. 88, 5, S. 1484–1491 .
- [129]. **Bernabei, Massimo, et al.** Aortic arch reconstruction in newborns with an autologous pericardial patch: contemporary results. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2013, Bd. 16, S. 282–285.
- [130]. **Ullmann, Michael.** kinderkrankiochirurgie.de. [Online] 2012. [Zitat vom: 30. Mai 2017.] <http://www.kinderkrankiochirurgie.de/homograft.html>.
- [131]. **Kambic, Helen E. und Yokobori, A. Toshimitsu.** *Biomaterials' Mechanical Properties* . Philadelphia : ASTM International, 1994. S. 34, 39-42.
- [132]. **Naimark, W.A., et al.** Correlation of structure and viscoelastic properties in the pericardia of four mammalian species. *American Journal of Physiology*. 1992, Bd. 263, 4, S. 1095-1106.
- [133]. **Ratner, Buddy D., et al.** *Biomaterials Science - An Introduction to Materials in Medicine*. San Diego, California, USA : Academic Press, 1996. S. 288. ISBN 0-12-582460-2.
- [134]. **Yan, Tristan D., et al.** The ARCH Projects: design and rationale (IAASSG 001). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2014, Bd. 45, 1, S. 10-16.

- [135]. **Chen, Edward P. und Leshnower, Bradley Graham.** Temperature Management for Aortic Arch Surgery. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2016, Bd. 20, 4, S. 283–288.
- [136]. **Yan, Tristan D., et al.** Standardizing clinical end points in aortic arch surgery: a consensus statement from the International Aortic Arch Surgery Study Group. *Circulation*. 2014, Bd. 129, 15, S. 1610-1616.
- [137]. **Münch, F., et al.** Aortenbogenrekonstruktion - "Beating Heart". *Kardiotechnik*. 2005, Bd. 1, S. 6-10.
- [138]. **Mahorner, Howard und Spencer, Rowena.** Shunt Grafts - A Method of Replacing Segments of the Aorta and Large Vessels Without Interrupting the Circulation. *Annals of Surgery*. 1954, Bd. 139, 4, S. 439–446.
- [139]. **Livesay, James J., Messner, Gregory N. und Vaughn, William K.** Milestones in Treatment of Aortic Aneurysm - Denton A. Cooley and the Texas Heart Institute. *Texas Heart Institute Journal*. 2005, Bd. 32, 2, S. 130–134.
- [140]. **Rimmer, Lara, Fok, Matthew und Bashir, Mohamad.** The History of Deep Hypothermic Circulatory Arrest in Thoracic Aortic Surgery. *Aorta (Stamford)*. 2014, Bd. 2, 4, S. 129–134.
- [141]. **Cooley, Denton A. und De Bakey, Michael E.** Resection of the entire ascending aorta in fusiform aneurysm using cardiac bypass. *JAMA*. 1956, Bd. 162, 12, S. 1158-1159.
- [142]. **Bloodwell, Robert D., Hallman, Grady L. und Cooley, Denton A.** Total replacement of the aortic arch and the "subclavian steal" phenomenon. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1968, Bd. 5, 3, S. 236-245.
- [143]. **Newburger, Jane W., et al.** A Comparison of the Perioperative Neurologic Effects of Hypothermic Circulatory Arrest versus Low-Flow Cardiopulmonary Bypass in Infant Heart Surgery. *New England Journal of Medicine*. 1993, Bd. 329, S. 1057-1064.
- [144]. **Rothoerl, Ralf Dirk und Brawanski, Alexander.** The history and present status of deep hypothermia and circulatory arrest in cerebrovascular surgery. *Neurosurgical Focus*. 2006, Bd. 20, 6, S. 1-5.
- [145]. **Werner, C.** Milde und moderate Hypothermie als neues Therapiekonzept in der Behandlung der zerebralen Ischämie und des Schädel-Hirn-Traumas - Pathophysiologische Grundlagen. *A/NS - Anästhesiologie- Intensivmedizin- Notfallmedizin- Schmerztherapie* . 1997, Bd. 32, 4, S. 210-218.
- [146]. **Ishino, Kozo, et al.** Single-stage repair of aortic coarctation with ventricular septal defect using isolated cerebral and myocardial perfusion. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2000, Bd. 17, S. 538-542.
- [147]. **Kotani, Yasuhiro, et al.** Continuous Cerebral and Myocardial Perfusion During Aortic Arch Repair in Neonates and Infants. *ASAIO Journal*. 2006, Bd. 52, 5, S. 536-538.

- [148]. **Kayatta, Michael O. und Chen, Edward P.** Optimal temperature management in aortic arch operations. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016, Bd. 64, 11, S. 639-650.
- [149]. **Frist, W.H., et al.** A reconsideration of cerebral perfusion in aortic arch replacement. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1986, Bd. 42, 3, S. 273-281.
- [150]. **Tian, David H., et al.** A meta-analysis of deep hypothermic circulatory arrest alone versus with adjunctive selective antegrade cerebral perfusion. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2013, Bd. 2, 3, S. 261–270.
- [151]. **Rüffer, A., et al.** Aortic Arch Repair: Let It Beat! *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2012, Bd. 60, S. 189-194.
- [152]. **Sano, Shunji und Mee, Roger B. B.** Isolated myocardial perfusion during arch repair. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1990, Bd. 49, 6, S. 970-972.
- [153]. **Ishino, Kozo und Sano, Shunji.** Aortic arch repair with a working beating heart in premature infants. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2003, Bd. 126, 5, S. 1653–1654 .
- [154]. **Lim, Cheong, et al.** Aortic arch reconstruction using regional perfusion without circulatory arrest. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2003, Bd. 23, 2, S. 149-55.
- [155]. **Asou, Toshihide, et al.** Selective cerebral perfusion technique during aortic arch repair in neonates. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1996, Bd. 61, 5, S. 1546-1548.
- [156]. **Bartram, Ulrike, Grünenfelder, Jürg und Van Praagh, Richard.** Causes of death after the modified Norwood procedure: a study of 122 postmortem cases. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1997, Bd. 64, 6, S. 1795-1802.
- [157]. **Erdmann, Erland.** *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße, 5. Ausgabe illustriert.* Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 2013. S. 1084. ISBN 9783662121566.
- [158]. **Chen, Peter C., et al.** Predictors of Reintervention After Repair of Interrupted Aortic Arch With Ventricular Septal Defect. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2013, Bd. 96, 2, S. 621-628.
- [159]. **Sasaki, T., et al.** Bilateral pulmonary artery banding for hypoplastic left heart syndrome and related anomalies. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2008, Bd. 56, 4, S. 158-162.
- [160]. **Bacha, Emile A., et al.** Surgery for coarctation of the aorta in infants weighing less than 2 kg. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2001, Bd. 71, 4, S. 1260-1264.
- [161]. **Sivanandam, Shanthi, Mackey-Bojack, Shannon M. und Moller, James H.** Pathology of the aortic arch in hypoplastic left heart syndrome: surgical implications. *Pediatric Cardiology*. 2011, Bd. 32, 2, S. 189-192.

- [162]. **Cleuziou, Julie, et al.** Recoarctation after the norwood I procedure for hypoplastic left heart syndrome: incidence, risk factors, and treatment options. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2013, Bd. 95, 3.
- [163]. **Yetman, Anji T., et al.** Balloon angioplasty of recurrent coarctation: a 12-year review. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997, Bd. 30, 3, S. 811-816.
- [164]. **Lamers, Luke J., et al.** Coarctectomy combined with an interdigitating arch reconstruction results in a lower incidence of recurrent arch obstruction after the Norwood procedure than coarctectomy alone. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012, Bd. 143, 5, S. 1098-1102.
- [165]. **Larrazabal, Luis Alesandro, et al.** Ventricular function deteriorates with recurrent coarctation in hypoplastic left heart syndrome. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2008, Bd. 86, 3, S. 869–874.
- [166]. **Zoghbi, J., et al.** Is surgical intervention still indicated in recurrent aortic arch obstruction? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2004, Bd. 127, 1, S. 203-212.
- [167]. **Von Kodolitsch, Y., et al.** Predictors of aneurysmal formation after surgical correction of aortic coarctation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002, Bd. 39, 4, S. 617-624.
- [168]. **Jhang, Won Kyoung, et al.** Perioperative evaluation of airways in patients with arch obstruction and intracardiac defects. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2008, Bd. 85, 5, S. 1753-1758.
- [169]. **Omeje, I.C., et al.** Improved patients survival following surgery for coarctation of the aorta. *Bratislava Medical Journal*. 2003, Bd. 104, 2, S. 73-77.
- [170]. **Pelosi, Marco A.** A new nonabsorbable adhesion barrier for myomectomy. *The American Journal of Surgery*. 2002, Bd. 184, 5, S. 428-432.
- [171]. **Abolhoda, Amir, et al.** No-React Detoxification Process: A Superior Anticalcification Method for Bioprostheses. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1996, Bd. 62, 6, S. 1724-1730.
- [172]. **Morell, Victor O. und Wearden, Peter A.** Experience with bovine pericardium for the reconstruction of the aortic arch in patients undergoing a Norwood procedure. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2007, Bd. 84, 4, S. 1312-1315.
- [173]. **Saklad, Meyer.** Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology*. 1941, Bd. 5, 2, S. 281-284.
- [174]. **Jo, Fitz-Henry.** The ASA classification and peri-operative risk. *Annals of The Royal College of Surgeons of England*. 2011, Bd. 93, 3, S. 185–187.
- [175]. **Cohen, Jacob.** *Statistical Power Analysis for the Behavioral Science, 2.Edition.* Hillsdale : Lawrence Erlbaum Associates, 1988. ISBN 0-8058-0283-5.

- [176]. **Burkhart, H.M., et al.** Interdigitating arch reconstruction eliminates recurrent coarctation after the Norwood procedure. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2005, Bd. 130, 1, S. 61-65.
- [177]. **Whiteside, Wendy, et al.** Outcomes associated with balloon angioplasty for recurrent coarctation in neonatal univentricular and biventricular norwood-type aortic arch reconstructions. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2014, Bd. 83, 7, S. 1124-1130.
- [178]. **Ballweg, Jean A., et al.** Reintervention for arch obstruction after stage 1 reconstruction does not adversely affect survival or outcome at Fontan completion. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2010, Bd. 140, 3, S. 545-549.
- [179]. **Zeltser, Ilana, et al.** Impact of re-coarctation following the Norwood operation on survival in the balloon angioplasty era. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005, Bd. 45, 11, S. 1844-1848.
- [180]. **Tulzer, Andreas, et al.** Outcome of aortic arch reconstruction in infants with coarctation: Importance of operative approach. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016, Bd. 152, S. 1506-1513.
- [181]. **Maheshwari, Sunita, et al.** Balloon Angioplasty of Postsurgical Recoarctation in Infants - The Risk of Restenosis and Long-Term Follow-Up. *Journal of the American College of Cardiology*. 35, 2000, S. 209 –13.
- [182]. **Doshi, Arpan R. und Syamasundar Rao, P.** Coarctation of Aorta-Management Options and Decision Making. *Pediatrics & Therapeutics*. 2012.
- [183]. **Schaeffler, R., Sarikouch, S. und Peuster, M.** Anterograde stent implantation for treatment of recurrent coarctation after Norwood operation. *Pediatric Cardiology*. 2008, Bd. 29, 2, S. 388-392.
- [184]. **Bendaly, E.A., Lane, K.A. und Breinholt, J.P.** Balloon angioplasty of recoarctation of the neo-aortic arch after the Norwood operation: factors affecting outcome and recurrence. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2013, Bd. 81, 1, S. 97-102.
- [185]. **Mann, C., et al.** Balloon dilation for aortic recoarctation: morphology at the site of dilation and long-term efficacy. *Cardiology in the Young*. 2001, Bd. 11, 1, S. 30-35.
- [186]. **Brown, John W., et al.** Recurrent Coarctation: Is Surgical Repair of Recurrent Coarctation of the Aorta Safe and Effective? *The Annals of Thoracic Surgery*. 88, 2009, S. 1923–1931.
- [187]. **Mahle, W.T., et al.** Growth characteristics of the aortic arch after the Norwood operation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998, Bd. 32, 7, S. 1951-1954.
- [188]. **Weber, H.S., et al.** Discrepancies in aortic growth explain aortic arch gradients during exercise. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993, Bd. 21, 4, S. 1002-1007.

- [189]. **Cetin, Gürkan, et al.** Aortic Arch Reconstruction with Pulmonary Autograft Patch in Coarctation and Interruption of the Aorta. *Journal of Cardiac Surgery*. 2005, Bd. 20, 2, S. 167–170 .
- [190]. **Knirsch, Walter, et al.** Mortality and neurodevelopment outcome at 1 year of age comparing hybrid and Norwood procedures. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 42, 2012, S. 33-39.
- [191]. **Honjo, Osami und Caldarone, Christopher A.** Hybrid Palliation for Neonates With Hypoplastic Left Heart Syndrome: Current Strategies and Outcomes. *Korean Circulation Journal*. 2010, Bd. 40, 3, S. 103–111.
- [192]. **Cua, Clifford L., et al.** Hybrid Palliation: Outcomes After the Comprehensive Stage 2 Procedure. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2018, Bd. 105, S. 1455–1460.
- [193]. **Knirsch, Walter, et al.** Mortality and neurodevelopmental outcome at 1 year of age comparing hybrid and Norwood procedures. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2012, Bd. 42, 1, S. 33-39.
- [194]. **Algra, S. O., et al.** Improving surgical outcome following the Norwood procedure. *Netherlands Heart Journal*. 2011, Bd. 19, S. 369–372.
- [195]. **Hirata, Y., et al.** Impact of aortic annular size on rate of reoperation for left ventricular outflow tract obstruction after repair of interrupted aortic arch and ventricular septal defect. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2010, Bd. 90, 2, S. 588-592.
- [196]. **Hooper, David K., et al.** Panel-Reactive Antibodies Late After Allograft Implantation in Children. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2005, Bd. 79, 2, S. 641–644.
- [197]. **Marianeschi, S.M., et al.** Shelhigh No-React porcine pulmonic valve conduit: a new alternative to the homograft. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2001, Bd. 71, 2, S. 619-623.
- [198]. **Abolhoda, Amir, et al.** No-React Detoxification Process: A Superior Anticalcification Method for Bioprostheses. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1996, Bd. 62, 6, S. 1724-1730.

12. Anhang

Anhang 1: Fragebogen zur Verringerung der "Lost to Follow-up"-Fälle

Fragebogen: **Name** _____, **Vorname** _____ (geb. am 03.03.2010)

1.) Wie ist der Allgemeinzustand des Patienten/der Patientin im Verlauf bzw. jetzt?
(Belastbarkeit, Behinderungen, sonstiges...?)

NYHA-Stadium: 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐

2.) Wie lange wurde die/der Patient/in von Ihnen nachuntersucht?
von _____ bis _____

Falls die Patientin/der Patient nicht den gesamten Zeitraum bis heute von Ihnen nachuntersucht wurde, geben Sie bitte den neuen Ansprechpartner an

3.) Folgeuntersuchungen vorhanden: MRT ☐ Echo ☐ *Bitte letzten Bericht zusenden!*

4.) Waren im Verlauf Interventionen am Herzen und speziell am Aortenbogen notwendig? Ja ☐ Nein ☐
- falls ja, welche und aus welchem Grund? _____

- *Herzkatheterinterventionen am Aortenbogen:*

Ballondilatation: Ja ☐ Nein ☐

Stentimplantation: Ja ☐ Nein ☐

falls ja: wann, wie oft und aus welchem Grund
(Stenoseposition)? _____

(Gerne erhalten wir auch den Bericht per Fax)

- *Operationen am Herzen und speziell am Aortenbogen?* Ja ☐ Nein ☐

falls ja: was für eine OP, wann, wie viele OPs und jeweils aus welchem Grund?

(Gerne erhalten wir auch den Bericht per Fax)

Vielen Dank für Ihre Kooperation!

Anhang 2: Ausreißer mit auffälligen z-Werten bei der univariaten Ausreißeranalyse, N = 92

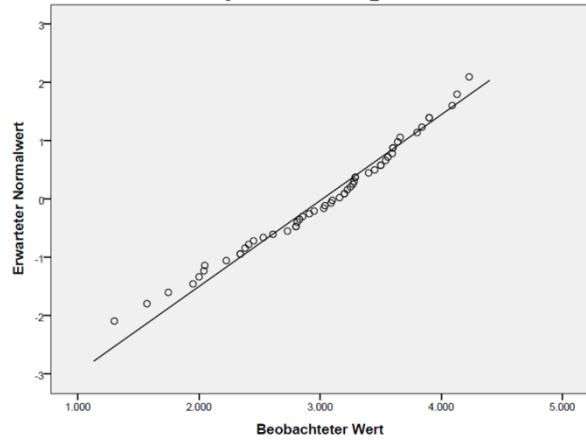
Variable	n	Stichproben-Nr.	z-Wert $\geq$ 3.29
z- OP-Gewicht	92	2	7,07
		6	3,86
		59	3,55
z- OP-Größe	92	2	3,95
		6	6,00
		59	5,3
z- OP-KOF	92	2	4,49
		6	5,72
		59	4,36
z-HZV bei OP	55	2	3,58
		6	4,6
		59	3,47
z- sysRR preOP	89	15	3,37
		57	3,37
z- diaRR preOP	89	57	3,82
z- Auf.dauer postOP	89	3	3,29
		22	4,13

Anhang 3: Kolmogorov-Smirnov Test auf Normalverteilung bei metrischen Variablen, bei N = 92 und separat bei "nicht voroperierten Patienten", N = 85

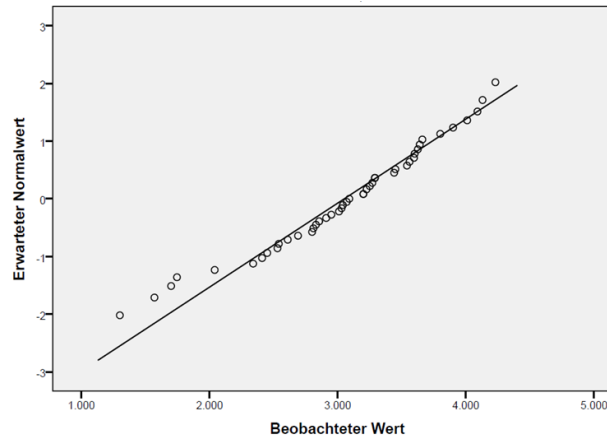
Variable	Gesamte Stichprobe			Nur nicht voroperierte Patienten		
	N (max) = 92			N (max) = 85		
	n	p-Wert	Normalverteilung ja=1, nein=0	n	p-Wert	Normalverteilung ja=1, nein=0
Geburtsgewicht (g)	64	0,2	1			
SSW (d)	66	0,067	1			
Alter bei GCS I (d)	71	0,00	0			
Alter bei OP (d)	92	0,00	0	85	0,00	0
Gewicht bei OP (g)	92	0,00	0	85	0,2	1
Größe bei OP (cm)	92	0,00	0	85	0,016	0
KOF bei OP (m²)	92	0,00	0	85	0,057	1
z-Score t.AoB preOP	39	0,135	1			
Xbp-Größe (mm)	89	0,00	0			
Xbp-Länge (cm)	59	0,00	0			
AoAZ (min)	92	0,002	0			
part.Bypasszeit (min)	92	0,002	0			
Rekt.intraop.Temp (°C)	92	0,00	0			
Reperf.-Zeit (min)	71	0,00	0			
Sel. zerebrale Perf. (min)	84	0,014	0			
Koronarperf.-Zeit (mm)	23	0,046	0			
OP-Zeit gesamt (min)	88	0,194	1			
Postop. Beatmungszeit (d)	78	0,00	0			
Postop. ITS-Dauer (d)	73	0,00	0			
Postop. stationärer Aufenthalt (d)	89	0,00	0			
Max. Follow-up Zeit (d)	92	0,00	0			
Zeit OP bis Tod (d)	12	0,00	0			
Zeit OP-ReInterv. (d)	23	0,001	0			
Zeit OP-HkInterv. (d)	23	0,00	0			
Zeit OP-Re-OP (d)	5	0,00	0			

Anhang 4: Q-Q-Diagramme der normalverteilten Variablen: Gewicht bei Geburt, Schwangerschaftstage bei Geburt, Z-Score transverser Aortenbogen, OP-Zeit gesamt, Gewicht und Körperoberfläche der nicht voroperierten Patienten bei OP, Betrachtung immer im gesamten Patientenkollektiv und in Bezug auf das Auftreten einer Restenose

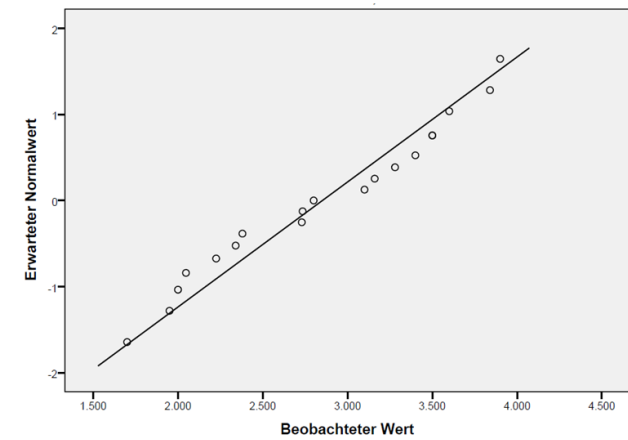
Q-Q-Diagramm: Gewicht bei Geburt, gesamt, N = 92



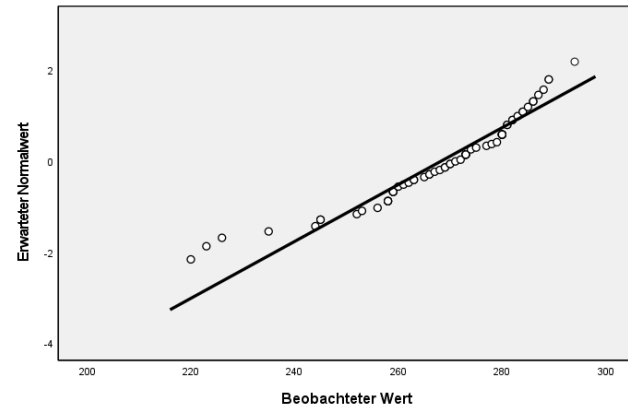
Q-Q-Diagramm: Gewicht bei Geburt, Gruppe A (ohne Restenose), n = 45



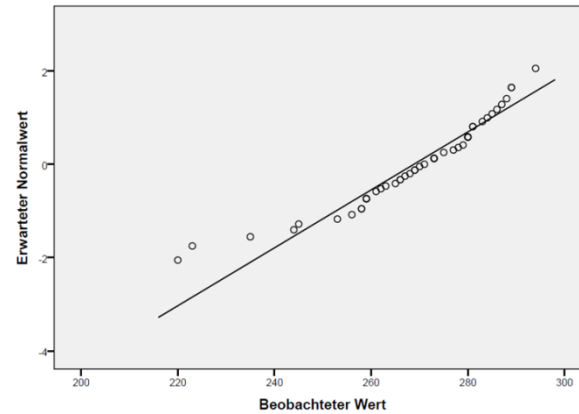
Q-Q-Diagramm: Gewicht bei Geburt, Gruppe B (mit Restenose), n = 19



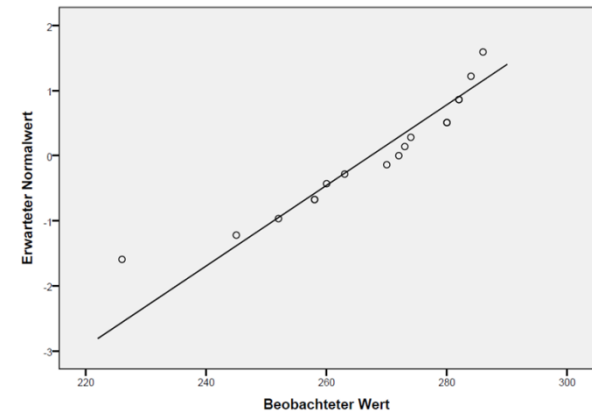
Q-Q-Diagramm: Schwangerschaft in Tagen, n = 66



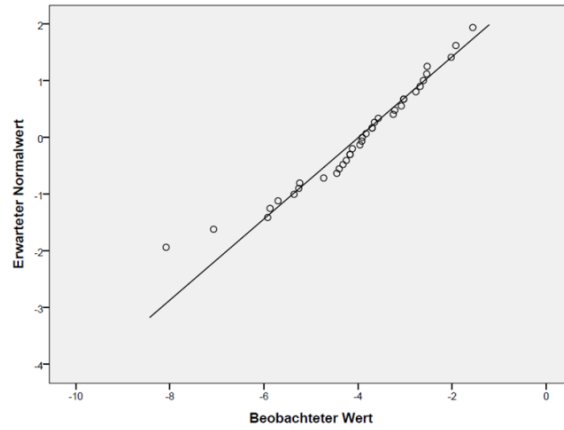
Q-Q-Diagramm: Schwangerschaft in Tagen, Gruppe A (ohne Restenose), n = 49



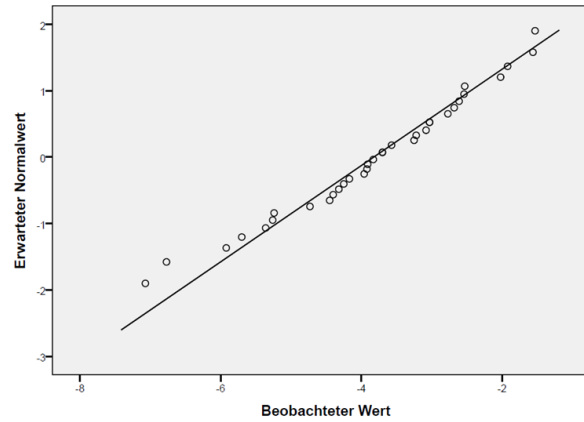
Q-Q-Diagramm: Schwangerschaft in Tagen, Gruppe B (mit Restenose), n = 17



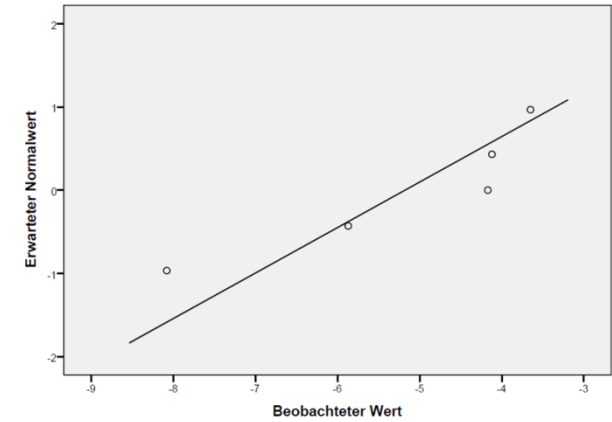
Q-Q-Diagramm: Z-Score transverser Aortenbogen, gesamt, n = 39



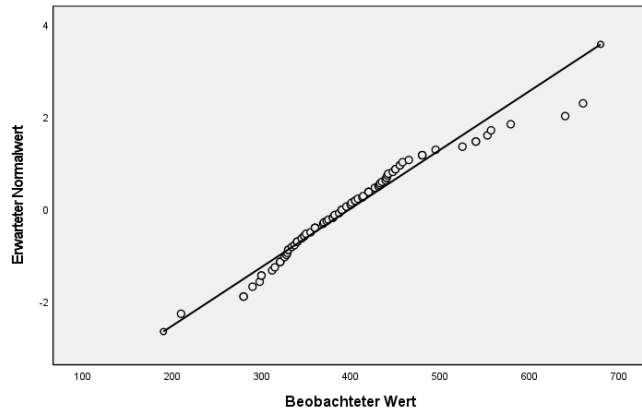
Q-Q-Diagramm: Z-Score transverser Aortenbogen, Gruppe A (ohne Restenose), n = 34



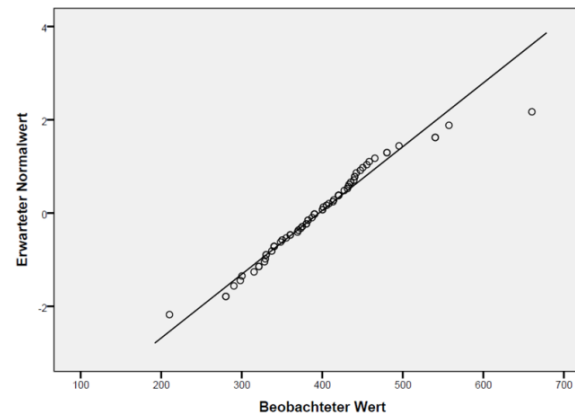
Q-Q-Diagramm: Z-Score transverser Aortenbogen, Gruppe B (mit Restenose), n = 5



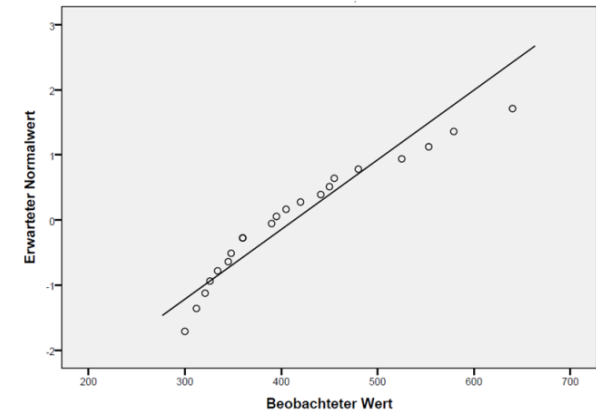
Q-Q-Diagramm: gesamt OP-Zeit, n = 88



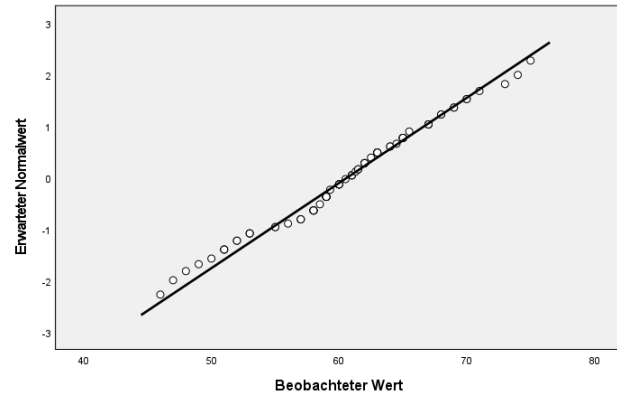
Q-Q-Diagramm: OP-Zeit, Gruppe A (ohne Restenose), n = 66



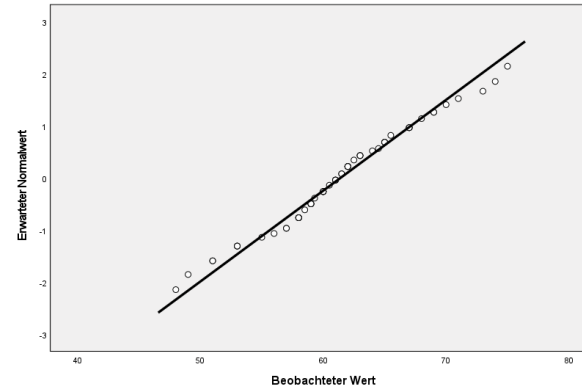
Q-Q-Diagramm: OP-Zeit, Gruppe B (mit Restenose), n = 22



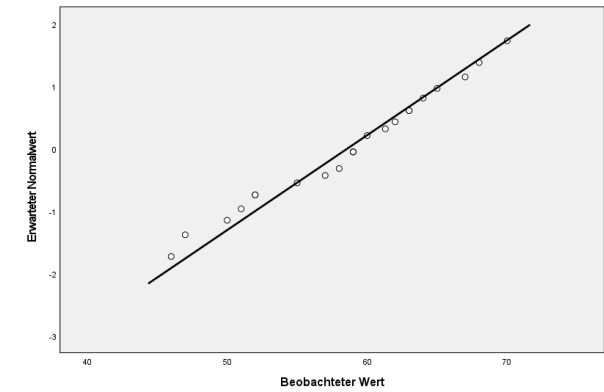
Q-Q-Diagramm: Größe der nicht voroperierten Patienten bei OP, n = 85



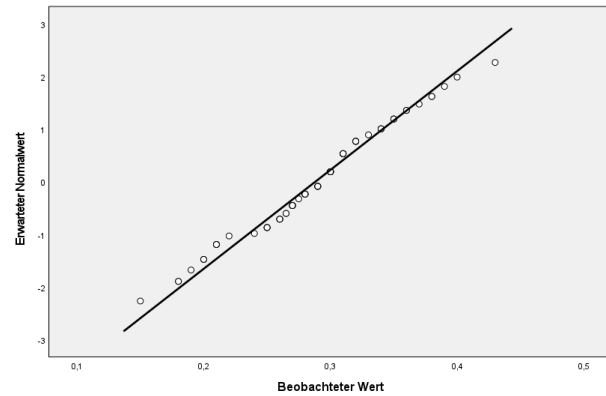
Q-Q-Diagramm: Größe der nicht voroperierten Patienten bei OP, ohne Restenose, n = 62



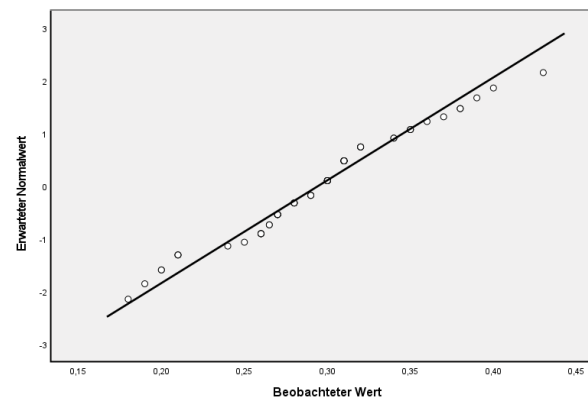
Q-Q-Diagramm: Größe der nicht voroperierten Patienten bei OP, mit Restenose, n = 23



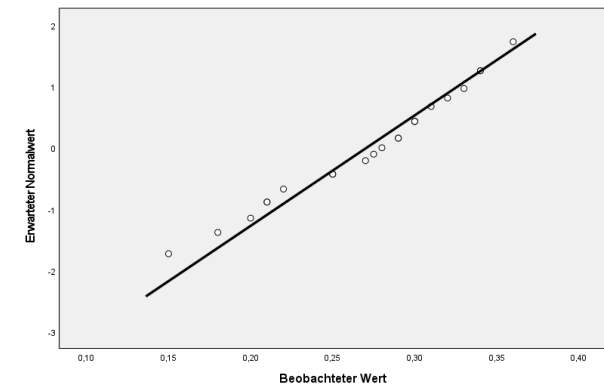
Q-Q-Diagramm: Körperoberfläche der nicht voroperierten Patienten bei OP, gesamt, n = 85



Q-Q-Diagramm: Körperoberfläche der nicht voroperierten Patienten bei OP, ohne Restenose, n=62



Q-Q-Diagramm: Körperoberfläche der nicht voroperierten Patienten bei OP, mit Restenose, n = 23



Anhang 5: Deskriptive Statistik der kontinuierlichen Variablen, N = 92

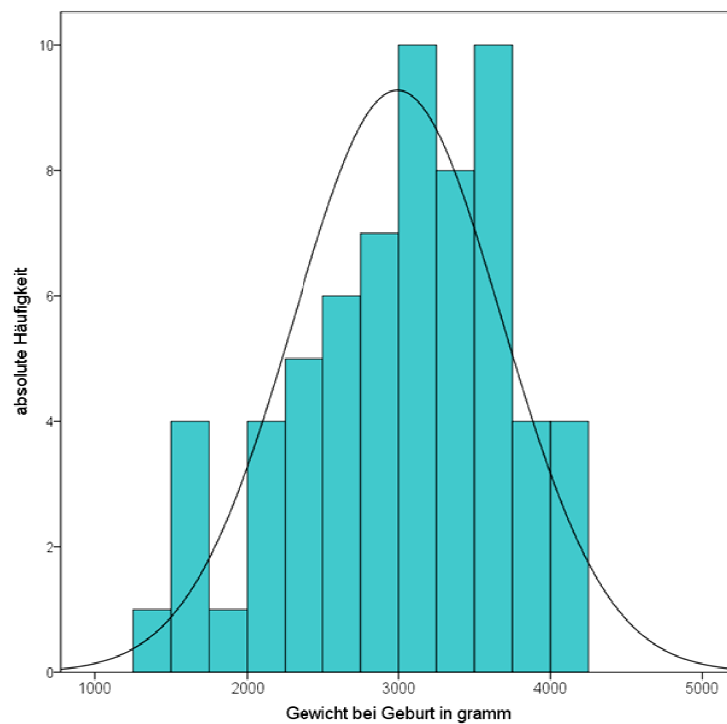
Variable	n	Missings	Min.	Q0,25	Md	Q0,75	Max.	M	SD	Schiefe
Geburtsgewicht (g)	64	28	1300	2532,5	3080	3530	4230	2992,23	688,01	-,45
Schwangerschaftsdauer (Tage)	66	26	220	259	271,5	280	294	268,45	16,00	-1,10
Alter bei OP (Tage)	92	0	2	110	134	232,25	8805	418,21	1185,28	5,3
Gewicht bei OP (g)	92	0	1900	4500	5345	6400	58000	7174,89	8465,15	4,83
Körpergröße bei OP (cm)	92	0	46	58	61,15	65,38	167	65,6	19,87	3,54
Körperoberfläche bei OP (m²)	92	0	0,15	0,27	0,3	0,33	1,65	0,34	0,23	4,19
z-Score transverser Aortenbogen vor Operation	39	53	-8	-4,73	-3,91	-3,03	-2	-4	1,49	-,68
Durchmesser des Xenobogenperikards (mm)	89	3	11	13	15	15	18	14,57	1,54	-,05
Länge des Xenobogenperikards (cm)	59	33	9	12	12	13	15	12,56	1,41	-,01
Körpertemperatur bei OP (°C)	92	0	18,5	22,6	25,95	27,68	30,8	25,02	2,92	-0,42
Aortenabklemmzeit (min)	92	0	0	51,75	68,5	101,5	229	76,4	55,87	,56
Partielle Bypasszeit (min)	92	0	91	217,75	251	281,75	441	257,57	64,96	,7
Reperusionszeit (min)	71	21	48	74	84	115	230	96,3	37,65	1,38
OP-Zeit gesamt (min)	88	4	210	341,25	390	440	660	399,96	78,55	,84
Koronarperfusionszeit alle"beating-heart"-oper. Pat. (min)	26	3	10	64	84	136	197	94,44	50,8	,22
Koronarperfusionszeit nur "beating-heart "-oper. Pat. (min)	19	3	58	68	105,5	136,5	170	106,56	36,61	0,21
Selektive zerebrale Perfusionszeit (min)	84	8	19	55,25	66,5	78	147	66,98	19,93	1,03
Aufenthaltsdauer post-OP (Tage)	91	1	0	15	21	28	85	23,79	14,65	1,83
Beatmungsdauer post-OP (Tage)	78	14	0	1	2	4	22	3,04	3,86	2,35
ITS-Dauer post-OP (Tage)	73	19	0	5	8	12	48	9,45	8,22	2,28
Follow-up (Tage)	92	0	0	201	732,5	1810,25	3304	1082,79	1028,97	,77
Follow-up Überlebende (Tage)	80	0	8	334,25	828	1841,5	3304	1185,95	1017,88	0,71
Zeit OP bis Reinterventionen am Aortenbogen (Tage)	23	0	19	84	181	516	2083	470	606,84	1,83
Zeit OP bis Herzkatheterintervention am Aortenbogen (Tage)	23	0	44	103	244	516	2083	479,78	601,02	1,85
Zeit OP bis Reoperation am Aortenbogen (Tage)	5	0	19	73,5	138	1152	2153	517,8	915,62	2,22

M: Mittelwert; Md: Median; Q0,25: 25%-Perzentile; Q0,75: 75%-Perzentile; Koronarperfusionszeit alle"beating-heart"-oper. Pat.: Koronarperfusionszeit der intermittierend mit beating-heart"-operierten Patienten; Koronarperfusionszeit nur "beating-heart "-oper. Pat.: Koronarperfusionszeit der ausschließlich mit beating-heart"-operierten Patienten

Anhang 6: Effektstärke: Maß der Effektstärke je nach statistischem Test und Interpretation der Effektstärke nach Cohen

Statistischer Test	Maß der Effektstärke	Interpretation der Effektstärke nach Cohen [175]	
Chi-Quadrat-Test exakter Test nach Fisher	ϕ = Phi-Koeffizient	$\phi = 0,1$ $\phi = 0,3$ $\phi = 0,5$	schwacher Effekt mittlerer Effekt starker Effekt
Mann-Whitney-Test	r = Pearsons Korrelationskoeffizient	$r < 0,3$ $r = 0,3-0,5$ $r > 0,5$	schwacher Effekt mittlerer Effekt starker Effekt
t-Test	d = Cohen's d	$d \geq 0,2$ $d \geq 0,5$ $d \geq 0,8$	schwacher Effekt mittlerer Effekt starker Effekt

Anhang 7: Häufigkeitsverteilung des Gewichts bei Geburt, n = 64



Anhang 8: Anzahl präinterventionelle Diagnostik: Herzkatheter und MRT unter den nicht voroperierten Patienten, n = 85

Anzahl präinterventionelle Diagnostik	Nicht voroperierte Patienten, n = 85
Herzkatheter:	
- 0	6
- 1	14
- 2	28
- 3	25
- 4	6
- 5	5
- 8	1
MRT:	
- 0	39
- 1	32
- 2	10
- 3	4

Anhang 9: Häufigkeitsverteilung der primären kardialen Pathologien neben der Aortenbogenhypoplasie/ IAA unterteilt nach primärer uni- bzw. biventrikulärer Herzfunktion und uni- bzw. biventrikulärer Operation, N = 92 und aufgeteilt auf die Gruppen A und B

Primäre kardiale Pathologien neben der Aortenbogenhypoplasie/IAA:	Haupt-OP	n	Gruppe A N = 69	Gruppe B N = 23
Primär univentrikuläre Herzfunktion:		79	60	19
Funktionell univentrikuläre OP bei Aortenbogenkorrektur		71	53	18
- mit rechtsventrikulär-abhängiger Zirkulation		64	48	16
Klassisches HLHS	47 x GCS-II + 8 x Norwood-1	55	44	11
DORV (HLHC, VSD, z.T. MA)	GCS-II	3	1	2
Shones Komplex	GCS-II	1	1	0
Imbalancierter AVSD + hypoplast. LV	GCS-II	3	1	2
HLHC + LVOTO, AS, hypoplast.Aortenwurzel	GCS-II	1	0	1
HLHC+ cAVSD + Trisomie21	GCS-II	1	1	0
- mit linksventrikulär-abhängiger Zirkulation		7	5	2
L-TGA+DILV+hypoplast. RV+z.T.IAA	GCS-II	2	2	0
D-TGA bei TA IIc (ohne PS)	Norwood-1	2	0	2
cc-TGA+Ebstein+hypoplast.re.Systemventrikel	GCS-II	1	1	0
L-TGA+Dextrocardia+VSD+hypoplast.RV	GCS-II (aber Voroperation am Aortenbogen)	1	1	0
TA Ic (IAA, VSD, ASD, hypoplast.RV)	GCS-II	1	1	0
Funktionell biventrikulär nach Aortenbogenkorrektur		21	16	5
Primär univentrikulär - nach GHS-I bei Aortenbogen-OP direkt biventrikulär operiert (8):				
Shones Komplex	nach GHS-I dir. biventrikulär	1	1	0
DORV (TBA)	nach GHS-I Norwood Rastelli	1	1	0
HLHC + subAS/Aortenringhypoplasie + TI	nach GHS-I dir. biventrikulär	1	0	1
HLHC + monoskupide AV	nach GHS-I dir. biventrikulär	1	1	0
HLHC+LVOTO+IAA	nach GHS-I dir. biventrikulär	1	1	0
HLHC+ MA+LVOTO+subAS	nach GHS-I dir. biventrikulär	1	1	0
HLHC+LVOTO+PS	nach GHS-I dir. biventrikulär	1	1	0
HLHC+LVOTO+VSD+IAA + TI	nach GHS-I Norwood-Rastelli	1	1	0
Primär biventrikuläre Herzfunktion:		13	9	4
DORV (mit 3x TBA, 1x d-TGA)	Arterielle Switch OP	4	1	3
D-TGA + VSD + hypopl.RV	Arterielle Switch OP	2	2	0
AoB-+DAO-Hypoplasie+VSD+hypoplast.LV	dir. biventrikulär	1	0	1
- mit Voroperationen am Aortenbogen vor der Xenobogenimplantation:				
Shones Komplex	nur AoB-OP + kaK	1	1	0
Hypoplast.LV + IAA + bikusp.AV , AS	nur AoB-OP + kaK	1	1	0
Hypoplast.LV, MI	nur AoB-OP + kaK	1	1	0
SupravalvAS, William-Beuren-Syndrom	Nur AoB-OP (+Explantation infizierter AAO-Prothese)	1	1	0
VSD + AI III°+ subAS	Nur AoB-OP weil Re-Re-OP am Aortenbogen	1	1	0
IAA TypB + VSD	Nur AoB-OP weil Re-OP am Aortenbogen	1	1	0

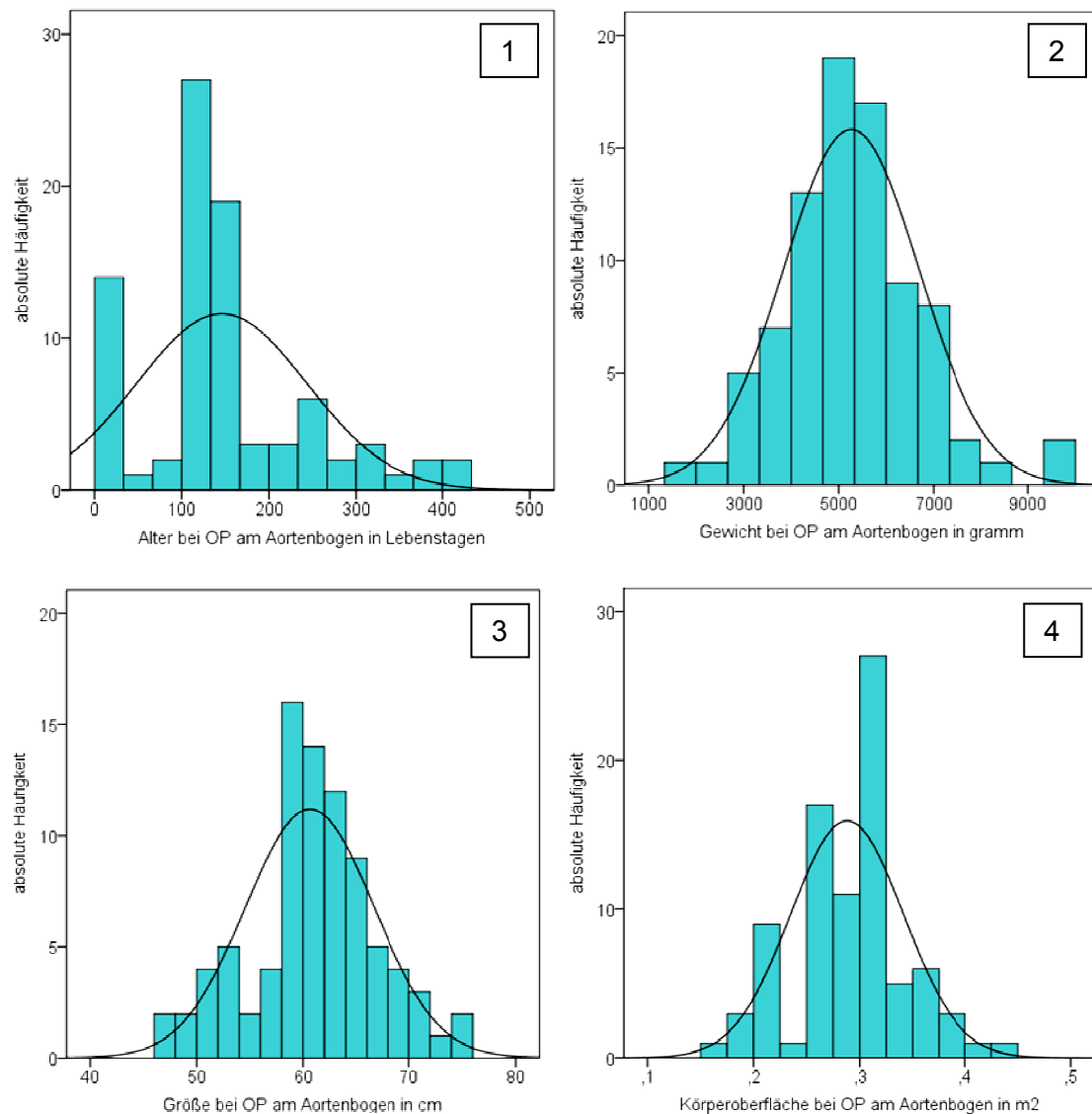
Gruppe A = ohne Restenose; Gruppe B = mit Restenose; kaK = kleine assoziierte Korrekturen

Anhang 10: Häufigkeitsverteilung der assoziierten Klappenpathologien, N = 92

Assoziierte Klappenpathologien	n	%
subvalvuläre Aortenstenose	15	16,3
supravalvuläre Aortenstenose	2	2,2
hypoplastische Aortenklappe	16	17,4
Aorteninsuffizienz	5	5,4
Aortenatresie	33	35,9
Aortenklappenstenose	31	33,7
bikuspidale Aortenklappe	8	8,7
monoskupide Aortenklappe	1	1,1
Trikuspidalklappeninsuffizienz	17	18,5
Ebstein-Klappe	2	2,2
Trikuspidalatresie	3	3,3
Mitralklappeninsuffizienz	2	2,2
Pulmonalklappeninsuffizienz	9	9,8

% = relative Häufigkeit in Prozent

Anhang 11: Intraoperative Daten der Patienten ohne Voroperation, Gruppe N, n = 85. Häufigkeitsverteilung 1) Alter bei OP in Lebenstage; 2) Gewicht bei OP in gramm; 3) Größe bei OP in cm; 4) Körperoberfläche bei OP in m²



Anhang 12: Größenangaben Xenobogenperikard, N = 92

	gesamt		Voroperierte Patienten	
	N	Md	n	Md
Xenobogenperikard - Durchmesser (mm)	89	15	7	15
Xenobogenperikard - Länge (cm)	59	12	6	14

Anhang 13: Übersicht und Häufigkeitsverteilung direkt postoperativer Komplikationen im gesamten Pateintenkollektiv und in Bezug auf das Auftreten von Restenose, N = 92

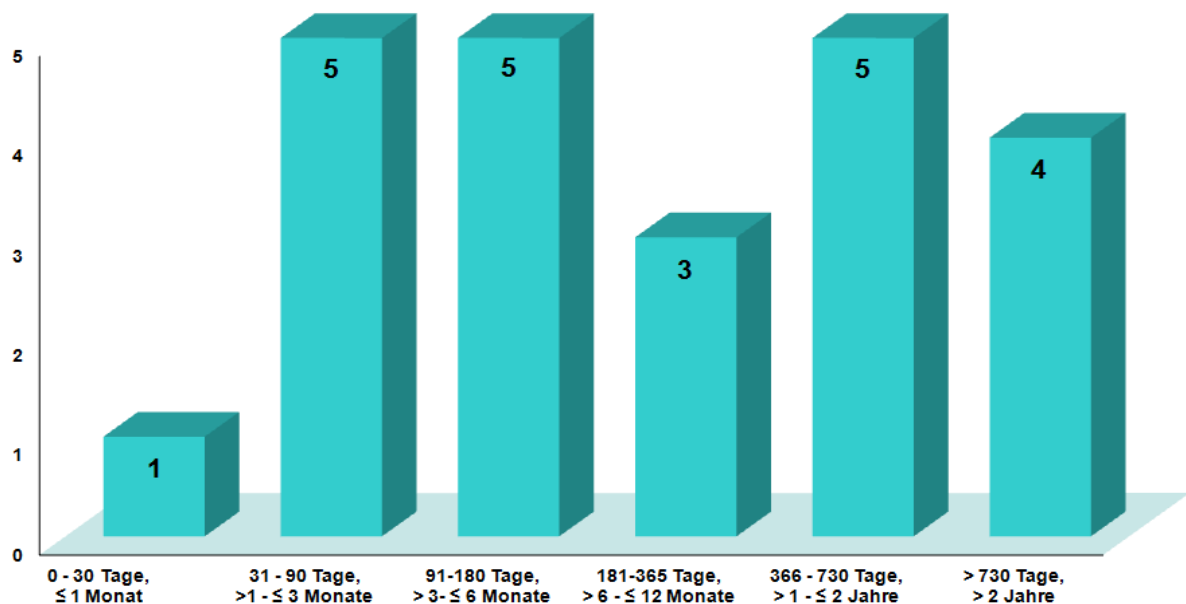
Direkt postoperative Komplikationen	Gesamt N = 92	Gruppe A n = 69	Gruppe B n = 23
Frühe Mortalität	8 (8,7%)	7 (10,1%)	1 (4,3%)
Restenosierung direkt postop.	2 (2,2%)	0	2 (8,7%)
<u>Reoperation (aufgrund von):</u>	18 (19,6%)	13 (18,8%)	5 (21,7%)
- Blutung	12 (13%)	9	2
- Trikuspidalklappenrekonstruktion	3 (3,3%)	3	0
- bilateral pulmonal-arterielles Banding	1 (1,1%)	0	1
- RPA-Erweiterungsplastik	1 (1,1%)	0	1
- TBC- Erweiterungsplastik	1 (1,1%)	1	0
- operative Korrektur Ductus thoracicus	1 (1,1%)	0	1
Herzrhythmusstörungen	8 (8,7%)	6	2
Behandlungsbedürftige Infektionen	6 (6,5%)	6	0
<u>Behandlungsbedürftige Pulmonalarterienstenosen (HK):</u>	17 (18,5%)	15 (21,7%)	2 (8,7%)
- Behandlungsbedürftige isolierte LPA-Stenose:	11 (12%)	9	2
→ Ballondilation (BAP)	4	3	1
→ Stentimplantation	7	6	1
- Behandlungsbedürftige LPA- + RPA-Stenose	3 (3,3%)	3	0
- Behandlungsbedürftige isolierte RPA-Stenose	1 (1,1%)	1	0
- Behandlungsbedürftige Stenose PA-Bifurkation	2 (2,2%)	2	0
Behandlungsbedürftiger Chylothorax	2 (2,2%)	1	1
Behandlungsbedürftiger Pleuraerguss	3 (3,3%)	2	1
Dystelektasen	6 (6,5%)	6	0
Nervus phrenicus Lähmung mit Zwerchfellparese	4 (4,3%)	4	0
Zentral neurologische Komplikationen:	5 (5,4%)	5	0
- temporär	2 (2,2%)	2	0
- persistierend (Infarkt, Hirnatrophie)	3 (3,3%)	3	0

Gruppe A = Patienten ohne Restenose, Gruppe B = Patienten mit Restenose; in Klammern = relative Häufigkeit der Komplikationen in der jeweiligen Gruppe in Prozent

Anhang 14: Häufigkeitsverteilung postinterventioneller Aortenbogen-Diagnostik, N = 92

Postinterventionelle Aortenbogen-Diagnostik	Anzahl	n
Herkatheterdiagnostik:	0	27
	1	21
	2	12
	3	12
	4	8
	5	7
	7	2
	8, 10 und 11	jeweils 1
MRT-Bildgebung:	0	28
	1	29
	2	16
	3	10
	4	7
	5	2

Anhang 15: Balkendiagramm mit Häufigkeitsverteilung der Zeit zwischen Aortenbogenoperation und Re-Interventionen der Restenose, n = 23

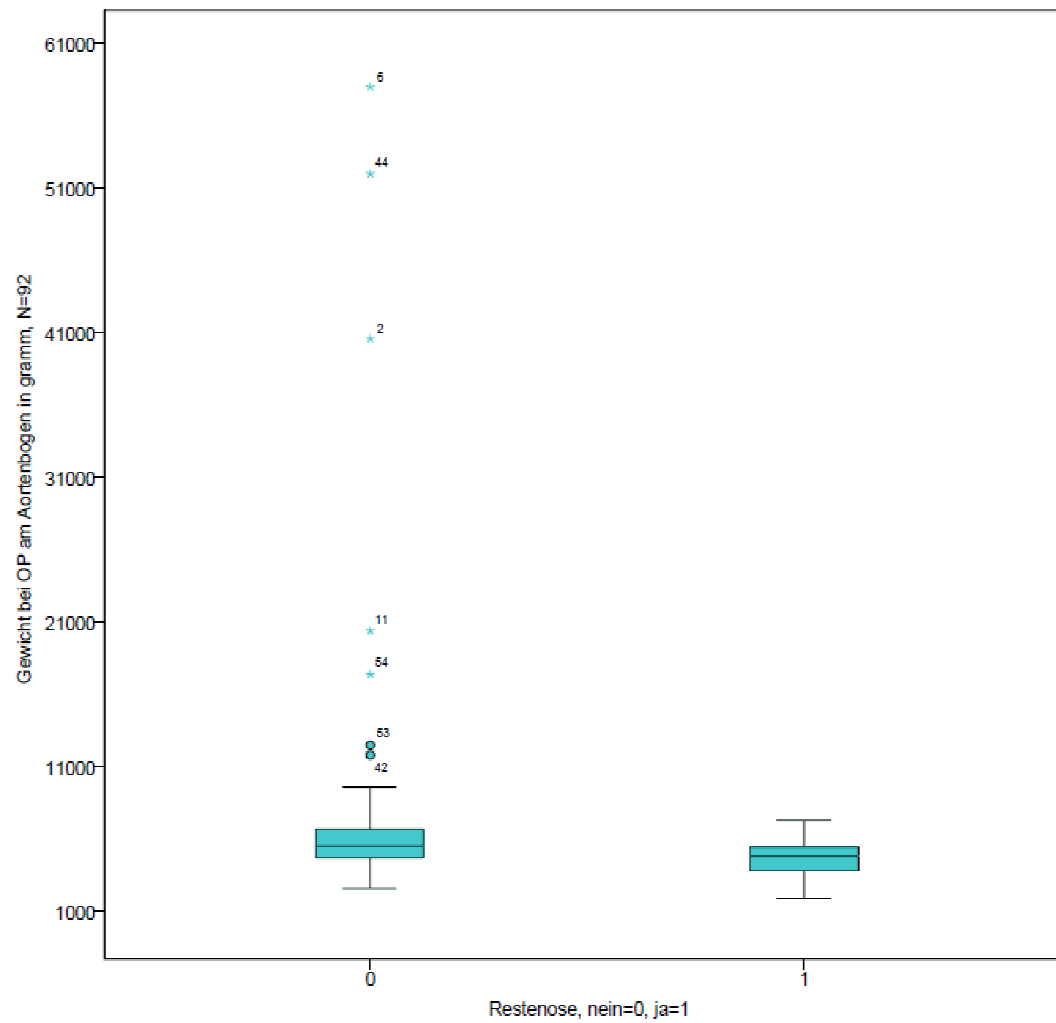


Anhang 16: Übersicht aortale Restenosierung mit Lage, Zeit und Art der Re-Interventionen, n = 23

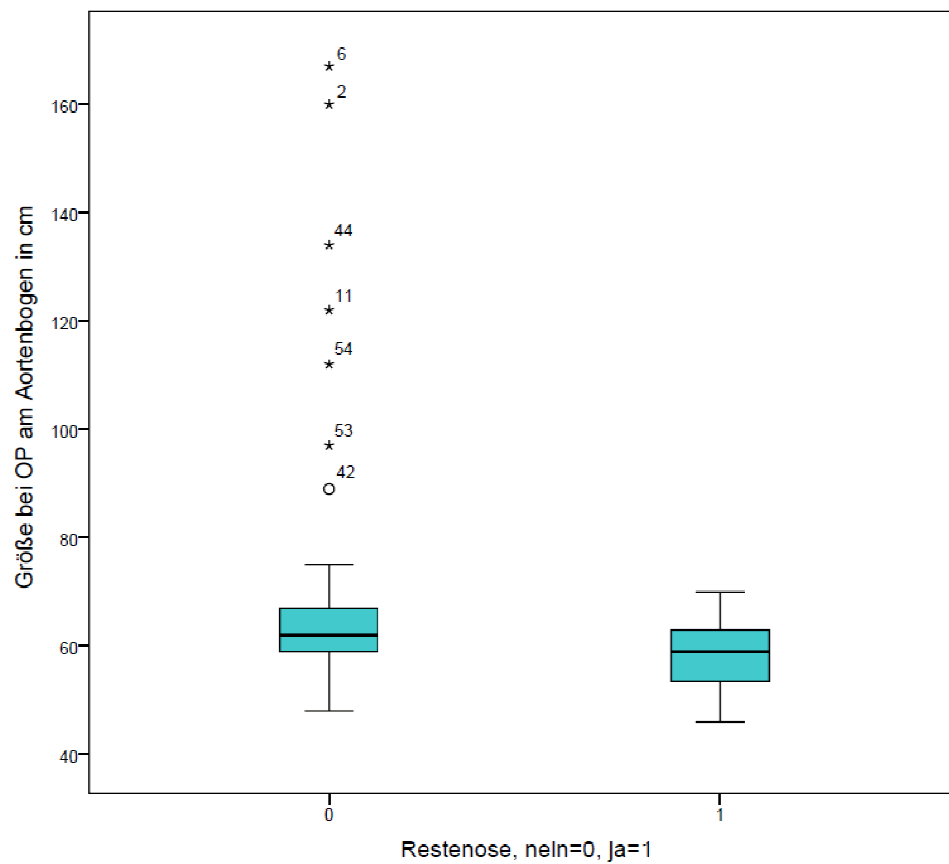
Pat.- Nr.	Lage Restenose	Anzahl Reinterv.	Anzahl HK	HK Inter- vention	Tage X-OP bis HK	Anzahl ReOP	Tage X-OP bis Re-OP
7	Isthmus	2	2	BAP Stent	81 1958	0	
8	Isthmus	2	1	BAP	53	1	128
13	Isthmus	2	2	Stent BAP	138 348	0	
19	Isthmus	2	1	BAP	116	1	138
21	Dis.transv.AoB bis Isth.	4	3	BAP BAP Stent	341 2006 3068	1	2153
23	Isthmus	1	1	BAP	1236	0	
29	Dis.transv.AoB	1	1	BAP	146	0	
30	Dis.transv.AoB bis Isth.	1	1	Stent	2083	0	
32	Dis.transv.AoB bis DAO	1	1	BAP	436	0	
33	Dis.transv.AoB bis DAO	1	1	BAP	636	0	
37	Dis.transv.AoB bis Isth.	2	2	BAP+Stent BAP	516 945	0	
43	Isthmus	6	6	BAP + 4x BAP + 1x Stent	118	0	
44	Dis.transv.AoB bis DAO	1	1	BAP	181	0	
52	Dis.transv.AoB bis DAO	1	1	BAP	2007	0	
57 †	Isthmus	1	1	BAP	46	0	
63	Dis.transv.AoB	1	1	BAP	244	0	
65	AAO bis prox.transv.AoB +später dis.transv. AoB	4	2	BAP BAP+Stent	244 1422	2	19 + 280
67	Dis.transv.AoB bis Isth.	3	3	BAP Stent BAP	44 211 1423	0	
71	Isthmus	2	2	BAP BAP+Stent	368 663	0	
76	Dis.transv.AoB	1	1	Stent	1321	0	
83	Dis.transv.AoB bis DAO	2	1	BAP	103	1	150
84	Dis.transv.AoB bis Isth.	1	1	BAP	116	0	
87	Dis.transv.AoB bis Isth.	1	1	BAP	84	0	

Dis.transv.AoB = distaler transverser Aortenbogen; Isth. = Isthmus; AAO = Aorta ascendens; DAO = Aorta descendens, prox.transv.AoB = proximaler transverser Aortenbogen; BAP = Ballonangioplastie; Pat.-Nr. = Patientennummer; Anzahl Reinterv. = Anzahl Reinterventionen; HK = Herzkatheter; Tage X-OP bis HK = Tage zwischen Xenobogenimplantation und interventionellem Herzkatheter am Aortenbogen; Anzahl ReOP = Anzahl Re-Operationen am Aortenbogen; Tage X-OP bis Re-OP = Tage zwischen Xenobogenimplantation und erneuter Operation am Aortenbogen

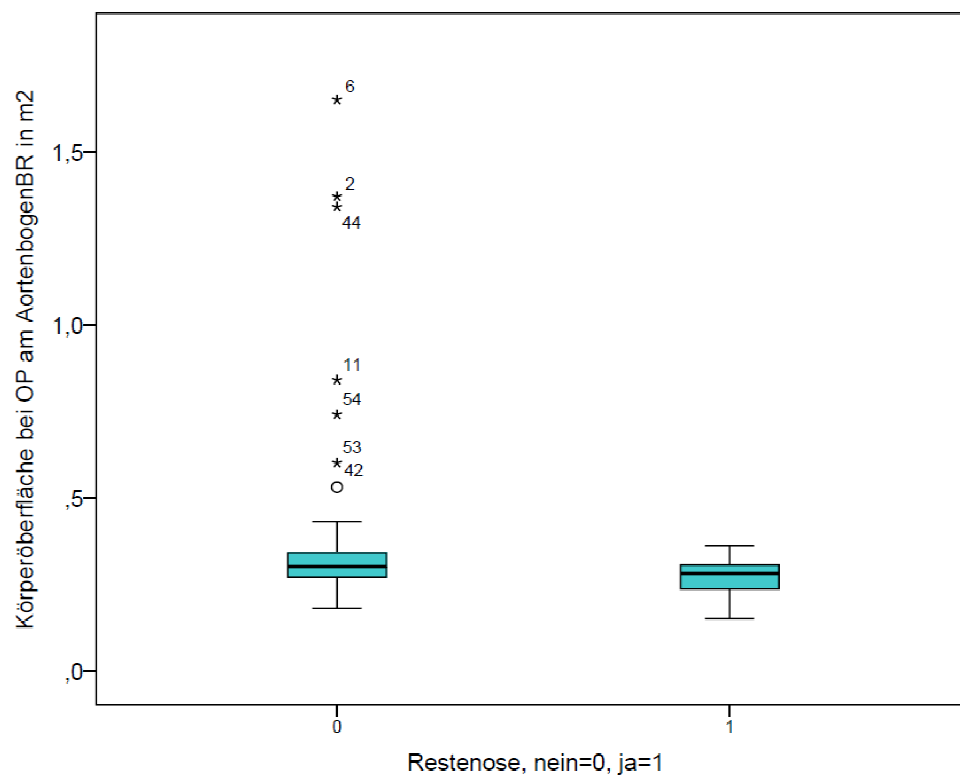
Anhang 17: Boxplot: Gewicht bei OP in Bezug auf das Auftreten einer Restenose (nein = 0, ja = 1), N = 92



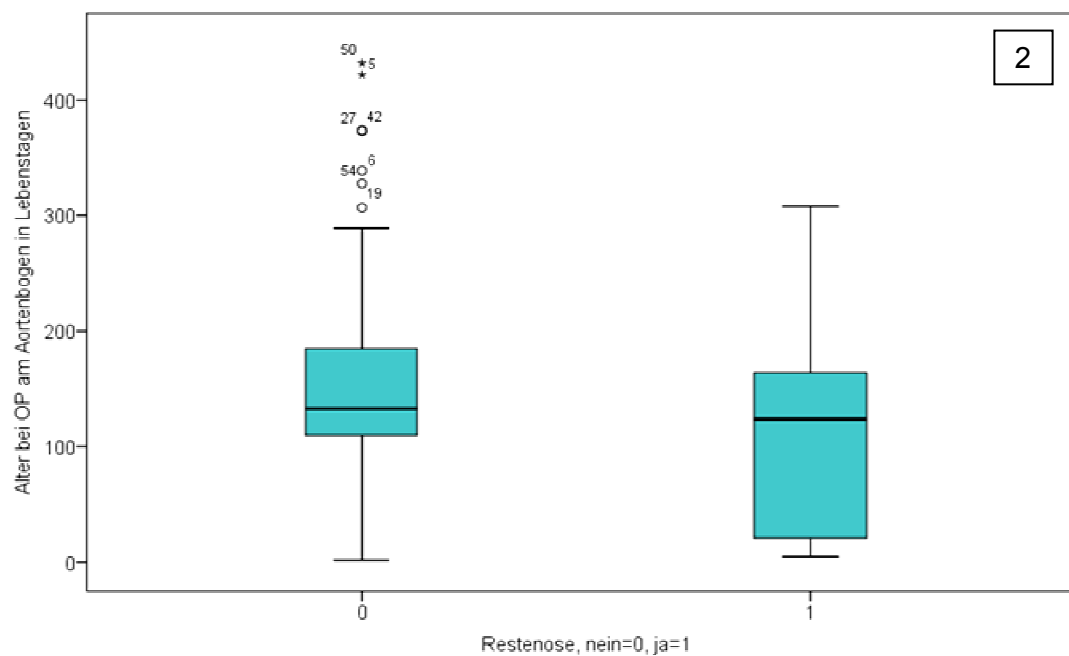
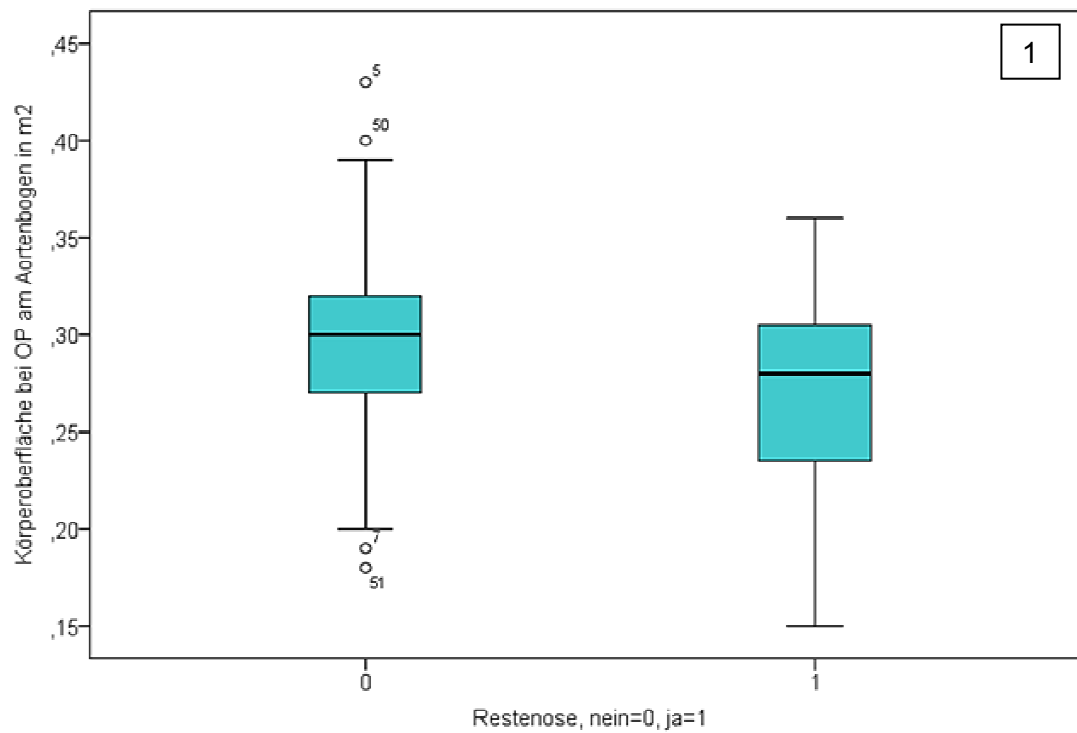
Anhang 18: Boxplot: Körpergröße bei OP in Bezug auf das Auftreten einer Restenose (nein = 0, ja = 1), N = 92



Anhang 19: Boxplot: Körperoberfläche bei OP in Bezug auf das Auftreten einer Restenose (nein = 0, ja = 1), N = 92



Anhang 20: Boxplot: Patientendaten der nicht voroperierten Patienten in Bezug auf das Auftreten einer Restenose, n = 85, (keine Restenose = 0, Restenose = 1) 1) Körperoberfläche der Patienten bei OP am Aortenbogen; 2) Alter der Patienten bei OP am Aortenbogen



Anhang 21: Literaturvergleich der mit der ISTA assoziierten Erkrankungen anhand der 3 Gruppen mit den verschiedenen Follow-up Zeiten, Mortalität- und Restenoseraten

Studie	Bernabei et al. [129]	Huber et al. [33]	Ashcraft et al. [124]	Bautista-Herandez et al. [70]	Cleuziou et al. [162]	Griselli et al. [69]	Thang et al. [101]	Burkhardt et al. [176]	Whiteside et al. [177]	Sakurai et al. [117]	Ballweg et al. [178]	Lamers et al. [164]	Dodge-Khatami et al. [100]	Tulzer et al. [180]	Bacha et al. [160]	Dehaki et al. [45]	Conte et al. [18]
n	39	22	117	210	124	367	10	79	600	289	176	142	271	183	18	188	307
Zeitraum	2006-2010	1999-2009	1996-2005	2000-2005	2000-2010	1992-2004	2005-2015	1991-2002	2000-2010	2003-2010	2002-2005	1999-2003	1957-1998	1996-2013	1990-1999	1994-2004	1983-1994
Gr.1 (isol.ISTA)	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	(131)72%	50%	50%	(95) 31%
Gr.2 (+ VSD)	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	k.A.	(52) 28%	28%	ca.50%	(102) 33%
Gr.3 (+komplexe kardiale Erkrankungen)	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	Ca. 100%	100%	100%	100%	(96) 35%	0%	22%	k.A.	(110) 36%
Verwendetes Material	Autologous pulmonary patch und PTFE membrane	Homograft patch, pulmonary homograft patch, Shelhigh® bovine curved pericardial patch, bovine pericardial patch, direct end-to-side anastomosis	Pulmonary artery homograft patch, bovine pericardium Shelhigh®, no patch	Direct connection, Homograft, pulmonary homograft patch, autologous patch	Y-incision DAO und patch (unspez.)	Gr.A: no patch Gr.B: pulmonary artery homograft patch	Modified EAAA (extended arch anastomosis with subclavian flap)	Gr.A: Allograft Patch Gr.B: autologes Patch Gr.C: extended end-to-end interdigitating	Extended patch augmentation	homograft patch	Pulmonary homograft patch	Gr.A (79, 1999-2003): resection + end-to-end anastomosis Gr.B (63, 2003-2006): modified interdigitating technique	Gr.A(118) Gore-tex patch aortoplasty Gr.B(69) extended end-to-end anastomosis Gr.C(61) subclavian flap aortoplasty Gr.D(18) resection + simple end-to-end Gr.E (4) resection + interposition graft Gr.F (1) resection+ extranatomic graft	REEEA / ESA (resection + extended end-to-end anastomosis / end-to-side anastomosis;	End-to-end anastomosis plus extensio n arch, subclavian flap	Patch repair, resection + extended end-to-end anastomosis, subclavian flap, bypass tube graft, excision + placement tube graft	extended end-to-end anastomosis, zT subclavian flap
Haupt-OP	Norwood und isoliert	verschieden	Norwood	Norwood	Norwood	Norwood	z.T. isoliert	Norwood	Norwood+ Norwood ähnlich	Norwood	Norwood ähnlich	Norwood	verschieden	z.T. Isoliert	verschieden zT isoliert	verschieden zT isoliert	verschieden zT isoliert
Follow-up (Mittelwert)	k.A.	4,8 J	k.A.	k.A.	3,4 J	k.A.	41,4 M = 3,5 J	k.A.	k.A.	ca.3-4 M	k.A.	3,3 bzw 3,8 M	k.A.	k.A.	28,5 M	82 M	61 M
Follow-up (Median)	24M (8/39)	k.A.	k.A.	1,7J	k.A.	22M	k.A.	4,2 M	2,3J (42/600)	k.A.	58 M	k.A.	5,2 J (129/271) 48%	6,3M (44/183) 24%	k.A.	k.A.	k.A. (14/307) 5%
Lost to follow-up	20%	k.A.	(1/117) 1%	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	7%	k.A.	k.A.	k.A.			k.A.	k.A.	
Mortalität	(10/39) 26%	(4/22) 18%	k.A.	(33/210) 16%	(27/124) 22%	(133) 36%	(2/10) 20%	k.A.	k.A.	k.A.	(55/176) 31%	(24/142) 17%	(9/271) 3%	0,54%	(3/18) 17%	(5/188) 3%	(52/307) 17%
Frühe Mortalität	(7/39) 18%	(3/22) 14%	k.A.	(20/210) 10%	(19/124) 15%	(102/367) 28%	0%	k.A.	(90/600) 15%	(41/289) 14%	(30/176) 17%	k.A.	(3/271) 1%	(1/183) 0,54%	(1/18) 6%	(4/188) 2%	(23/307) 8%
Späte Mortalität	(3/32) 9%	(1/22) 5%	k.A.	(13/210) 6%	(8/124) 6%	(31/367) 8%	(2/10) 20%	k.A.	k.A.	k.A.	(25/176) 14%	k.A.	(6/271) 2%	0%	(2/18) 11%	(1/188) 1%	(29/270) 11%
Restenose (alle Patienten)	(11/39) 28%	(8/22) 36%	(35/117) 30%	(80/210) 38%	(13/124) 10,5%	(53/367) 14%	(2/10) 20%	(15/79) 19%	(52/600) 9%	(73/289) 25%	(43/176) 24%	(23/142) 16%	(29/271) 9%	(11/183) 6%	(8/18) 44%	(54/188) 29%	(30/307) 10%
Restenose (Überlebende gesamt)	(11/29) 38%	(8/18) 44%	(35/116) 30%	(80/177) 45%	(13/97) 13%	(53/234) 23%	(2/8) 25%	k.A.	(52/449) 12%	(73/248) 29%	(36/121) 30% + 7 verstorben mit Restenose	(23/118) 20%	(29/262) 11%	(11/139) 8%	(8/15) 53%	(54/183) 30%	(30/255) 12%
Restenose (Pat. minus früh Verstorb.)	(11/32) 34%	(8/19) 42%	(35/116) 30%	(80/190) 42%	(13/105) 12%	(53/265) 20%	(2/10) 20%	k.A.	(52/510) 10%	(73/248) 29%	(43/146) 29%	k.A.	(29/268) 11%	(11/139) 8%	(8/17) 45%	(54/184) 30%	(30/284) 11%
Anmerkungen	Restenose (Pat. minus früh Verstorben minus lost to follow up): 11/24 = 46%	Von diskreter ISTA, über hypoplast.AoB bis IAA	23/81 Patienten mit HLHS hatten Restenose = 28,4 %	80 Restenose aber nur 50 Re-Interv. = 50/190 = 26%			Pat., die initial DKS-Anastom. brauchen oder mit Diagnose AAO-Hypoplasie und Aortenklappenstenose ausgeschlossen	Restenose in Gr.A 46% Gr.B 15% Gr.C 0%	Nur Pat. eingeschlossen, mit mind.1 Monat Follow-up!	Follow-up nur bis Norwood 2	5Pat. HTX 91% der Restenose + 25/176 Pat. verstarben zwischen Norwood 1+2. 7 Pat. mit ReCoA verstorben	ReCoA Gr.A (22/79) Gr.B (1/63) 2% 21/23 mit Restenose hatten HLHS (91%)	- Hypopl.Aortenbogen nur 14% - Long time followup > 1Jahr nur verfügbar bei 142/271 (52%) - Restenose-OP im Mittel nach 5,4J - lost to follow up 129 nach1Jahr korrigierte Restenoserate: Patienten - Gestorbene - lost to follow-up Pat.: 29 / (271-9-129) = 29/133 = 22%		78% ISTA diskret (Restenose 4%) 22% Stenose langstreckig (Restenose 30%) 18Pat. mit Restenose behandelt 18/183 = 10%		

M = Monate; J = Jahre; k.A. = keine Angaben

13. Publikationsverzeichnis

13. Kongress der Turkish Society of Cardiovascular Surgery,

30. Oktober - 2. November 2014, Antalya, Türkei

- Vortrag der Ergebnisse der Doktorarbeit mit dem englischen Titel:
*Aortic Arch Reconstruction with No-React® BioIntegral Curved Pericardial Patch
in Congenital Heart Disease – Long-Term Results of 92 Patients*
 - Vortragende Person: Oberarzt Dr. Yerebakan
 - Preis für die beste Präsentation in der internationalen Kategorie

44. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- & Gefäßchirurgie,

8. – 11. Februar 2015, Freiburg, Deutschland

- ePoster
- Vortrag der Ergebnisse der Doktorarbeit mit dem Titel:
*Aortic arch reconstruction in congenital heart disease – Single center experience
of ten years with long-term results*
 - Vortragende Person: Wiebke Mügge

14. Ehrenwörtliche Erklärung

Erklärung zur Dissertation

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

Ort, Datum

Unterschrift

15. Danksagung

Die Arbeit an dieser Studie war ein langer Weg. Er hat mich gefordert und weitergebracht, mir Grenzen gezeigt und neue Möglichkeiten eröffnet. Vor allem aber war es ein Weg, dessen Ziel ich ohne die Hilfe einiger Menschen nicht erreicht hätte.

Dafür möchte ich mich bei folgenden Personen von Herzen bedanken:

- bei **Prof. Dr. Hakan Akintürk**. Dafür, dass ich die Studie in Ihrer Abteilung durchführen konnte, aber vor allem für Ihre Hilfe und Unterstützung bei der Umsetzung der Dissertation und der Chance diese Arbeit persönlich auf der Jahrestagung der DGTHG in Freiburg im Jahr 2015 präsentieren zu dürfen.
- bei **Dr. Can Yerebakan**, für den fachlichen Rat, die hilfreichen Anregungen und das angenehme Arbeitsklima. Dies hat mir in der Anfangszeit sehr geholfen.
- bei **Christine Scheibelhut** und **Dr. Jörn Pons-Kühnemann** (Medizinische Statistik) für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.
- bei **Iris Klotz**. Sie hatten immer eine offene Tür und loteten mich mit Rat und Tat durch den universitären und klinischen Alltag in Gießen. Und das trotz der räumlichen Distanz zwischen Gießen und Marburg sowie später Berlin - danke.
- bei meinen Eltern **Monika und Dietrich Mügge**. Dadurch, dass ich euch an meiner Seite habe, kann ich meinen Weg gehen. Danke für eure bedingungslose Unterstützung und die Sicherheit, dass ich mich immer auf eure Hilfe verlassen kann, für euren Einsatz, eure Aufmunterung, eure Liebe und eure Geduld.
- ganz herzlich möchte ich mich auch bei meiner Schwester **Birte Mügge** bedanken. Du hast mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden und mich immer wieder auf den Boden der Tatsachen zurückgeholt, wenn die Hürden im Kopf zu groß erschienen. Danke für deine Geduld und dass ich dich habe.
- bedanken möchte ich mich auch bei meiner Oma & meinem Opa, **Margret und Friedrich Mügge**, die immer an mich glauben und mich bei allem unterstützen.
- bei meinen Freunden, die mich in der gesamten Zeit aus der Nähe und Ferne begleitet haben: **Stefan Ertl** und **Alexander Müller** sowie **Johanna Gehrish**. Danke für das offene Ohr, die Motivation und die dringend nötige Ablenkung.
- und zu guter Letzt bei meinem **Gabel**, für – alles! Die Unterstützung in produktiven Zeiten und dass du mich in schwierigen gehalten hast. Danke, dass du so geduldig und rücksichtsvoll bist und ich dich auf allen Wegen dabei habe!

D a n k e

16. Tabellarischer Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen veröffentliche ich meinen Lebenslauf in dieser Arbeit nicht. Er liegt dem Prüfungsausschuss als gesondertes Schriftstück vor.