

Aus der Klinik für Kinderkardiologie
(Direktor: Prof. Dr. H.H. Kramer)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian – Albrechts - Universität zu Kiel

**BEHANDLUNG DES HYPOPLASTISCHEN LINKSHERZ SYNDROMS
– EINE BILANZ ÜBER 12 JAHRE**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

JAN HINNERK HANSEN

aus Hamburg

Kiel 2009

1. Berichtstatter: Prof. Dr. H.H. Kramer

2. Berichtstatter: Prof. Dr. J. Cremer

Tag der mündlichen Prüfung: 14.09.2010

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 14.09.2010

gez.:

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	S. 1
1.1	Krankheitsbild	S. 1
1.2	Therapie	S. 3
1.2.1	Norwood Operation	S. 3
1.2.2	Hemi-Fontan und Fontan Operation	S. 6
1.3	Zielsetzung	S. 7
2	Patienten und Methoden	S. 8
2.1	Patienten	S. 8
2.1.1	Kardiale Anatomie	S. 8
2.1.2	Zusätzliche kardiovaskuläre Anomalien	S. 9
2.1.3	Extrakardiale Befunde	S. 9
2.1.4	Präoperativer Verlauf der Norwood Operation	S. 10
2.1.4.1	Medikation und Beatmung	S. 10
2.1.4.2	Präoperative Interventionen	S. 10
2.1.4.3	Präoperative Komplikationen	S. 11
2.2	Norwood Operation	S. 11
2.2.1	Operationstechnik	S. 11
2.2.2	Kardiotechnik	S. 12
2.2.3	Variablen in der Analyse der Norwood Operation	S. 13
2.3	Postoperativer Verlauf der Norwood Operation	S. 13
2.3.1	Hämodynamik und Oxymetrie	S. 14
2.3.2	Beatmung	S. 15
2.3.3	Intravenöse Medikation zur Kreislaufsteuerung	S. 15
2.3.4	Postoperative Komplikationen	S. 16
2.4	Obere cavopulmonale Anastomose	S. 16
2.5	Totale cavopulmonale Anastomose	S. 17
2.6	Statistik	S. 19
2.6.1	Gruppeneinteilung nach Therapiekonzept	S. 19
2.6.2	Gruppeneinteilung nach Anatomie	S. 20
2.6.3	Statistische Methoden	S. 20

3	Ergebnisse	S. 23
3.1	Präoperative Daten	S. 23
3.2	Norwood Operation	S. 25
3.2.1	Operationsdaten	S. 25
3.2.2	Intensivmedizinische Behandlung nach Norwood Operation - Analyse der Gruppen „Therapie“	S. 27
3.2.2.1	Intravenöse Medikation zur Kreislaufsteuerung	S. 27
3.2.2.2	Hämodynamik und Oxymetrie	S. 31
3.2.2.3	Beatmung	S. 39
3.2.3	Intensivmedizinische Behandlung nach Norwood Operation - Analyse der Gruppen „Anatomie“	S. 40
3.2.3.1	Intravenöse Medikation zur Kreislaufsteuerung	S. 40
3.2.3.2	Hämodynamik und Oxymetrie	S. 41
3.2.3.3	Beatmung	S. 46
3.2.4	Komplikationen nach Norwood Operation	S. 47
3.2.4.1	Risikofaktoren für Komplikationen nach Norwood Operation	S. 48
3.2.5	30 Tageletalität nach Norwood Operation	S. 53
3.2.5.1	Risikofaktoren der 30 Tageletalität nach Norwood Operation	S. 53
3.2.6	Interstage-Letalität zwischen Norwood Operation und oberer cavopulmonaler Anastomose	S. 56
3.2.6.1	Risikofaktoren der Interstage-Letalität zwischen Norwood Operation und oberer cavopulmonaler Anastomose	S. 56
3.3	Obere cavopulmonale Anastomose	S. 58
3.3.1	Präoperative Herzkatheteruntersuchung	S. 58
3.3.2	Operationsdaten	S. 60
3.3.3	Komplikationen nach oberer cavopulmonaler Anastomose	S. 62
3.3.4	Interstage-Letalität zwischen oberer cavopulmonaler Anastomose und totaler cavopulmonaler Anastomose	S. 64
3.3.4.1	Risikofaktoren der Interstage-Letalität zwischen oberer cavo- pulmonaler Anastomose und totaler cavopulmonaler Anastomose	S. 64
3.4	Totale cavopulmonale Anastomose	S. 66
3.4.1	Präoperative Herzkatheteruntersuchung	S. 66
3.4.2	Operationsdaten	S. 68

3.5	Überleben nach Norwood Operation und Folgeoperationen	S. 71
3.5.1	Analyse von Einflussfaktoren auf das Überleben nach erfolgreicher Norwood Operation	S. 72
4	Diskussion	S. 75
4.1	Präoperativer Verlauf	S. 75
4.2	Norwood Operation	S. 76
4.2.1	Intensivmedizinische Behandlung nach Norwood Operation	S. 77
4.2.1.1	Intensivverlauf der Gruppen „Therapie“	S. 78
4.2.1.2	Intensivverlauf der Gruppen „Anatomie“	S. 82
4.2.2	Komplikationen nach Norwood Operation	S. 83
4.2.3	Letalität nach Norwood Operation	S. 85
4.3	Interstage-Letalität zwischen Norwood Operation und oberer cavopulmonaler Anastomose	S. 88
4.4	Obere cavopulmonale Anastomose	S. 90
4.5	Interstage-Letalität zwischen oberer cavopulmonaler Anastomose und totaler cavopulmonaler Anastomose	S. 92
4.6	Totale cavopulmonale Anastomose	S. 94
4.7	Überlebensanalysen	S. 95
4.8	Schlussfolgerungen	S. 96
4.9	Limitationen	S. 98
5	Zusammenfassung	S. 99
6	Literaturverzeichnis	S. 101
	Lebenslauf	S. 108

1 Einleitung

Das Hypoplastische Linksherz Syndrom (HLHS) bildet mit 1% bis 4% nur einen kleinen Anteil an der Gesamtheit aller angeborener Herzfehler. Jedoch ist das HLHS für bis zu 25% der Todesfälle bei Kindern mit angeborenem Herzfehler in der ersten Lebenswoche verantwortlich, und bis zu 95% der betroffenen Patienten versterben ohne operativen Eingriff innerhalb des ersten Lebensmonats [1]. Seit den 80er Jahren, als Norwood die ersten reproduzierbaren palliativen Operationen durchführte, hat sich die Lebenserwartung der betroffenen Patienten stetig verbessert. Zu dieser Entwicklung haben sowohl Modifikationen der operativen Technik als auch neue Strategien in der perioperativen intensivmedizinischen Versorgung beigetragen. Die vorliegende Arbeit analysiert die Entwicklung in der Behandlung des HLHS am Kinderherzzentrum des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, im Zeitraum zwischen 1996 und 2007.

1.1 Krankheitsbild

Das HLHS beschreibt eine Entwicklungsfehlbildung des linken Herzens mit Hypoplasie der Mitralklappe, des linken Ventrikels, der Aortenklappe und der ascendierenden Aorta. Der hypoplastische linke Ventrikel ist dabei nicht in der Lage, eine ausreichende Systemperfusion zu gewährleisten [2]. Beim HLHS werden in Abhängigkeit von der jeweils vorliegenden Anatomie der Mitralk- und Aortenklappe die folgenden vier Varianten unterschieden:

- Mitralklappenatresie mit Aortenklappenatresie (MA/AA)
- Mitralklappenstenose mit Aortenklappenstenose (MS/AS)
- Mitralklappenstenose mit Aortenklappenatresie (MS/AA)
- Mitralklappenatresie mit Aortenklappenstenose und Ventrikelseptumdefekt (MA/AS)

Da der hypoplastische linke Ventrikel kein ausreichendes systemisches Herzminutenvolumen generieren kann, ist die Systemdurchblutung der Neugeborenen vom Duktus arteriosus abhängig und sowohl die Lungen- als auch die Systemperfusion muss vom anatomisch schwächeren rechten Ventrikel aufrechterhalten werden, der dadurch einer erhöhten Volumenbelastung ausgesetzt ist. Dieser kann bei einer assoziierten Insuffizienz der Trikuspidalklappe durch einen fehlgebildeten Klappenapparat zusätzlich belastet werden [3]. Die Aorta ascendens mit den assoziierten Kopfgefäßen und insbesondere die Koronararterien werden bei Atresie der Aortenklappe ausschließlich oder je nach Ausprägung der

Aortenklappenstenose überwiegend retrograd perfundiert. In der Regel liegt zusätzlich eine Aortenisthmusstenose vor, deren Ausprägung die Systemzirkulation weiterhin beeinflussen kann. Das oxygenierte Blut aus den Pulmonalvenen, die in den meisten Fällen regelrecht in den linken Vorhof münden, muss über einen Vorhofseptumdefekt (ASD) in den rechten Vorhof gelangen, um eine ausreichende Sauerstoffversorgung zu gewährleisten. Ein intaktes Vorhofseptum oder eine klinisch relevante Restriktion des Blutflusses am Vorhofseptum kann zu einer pulmonalvenösen Stauung führen. Diese Patienten präsentieren sich bei Geburt im kardiogenen Schock sowie mit ausgeprägter Zyanose und benötigen eine frühzeitige Intervention mittels Ballonatrioseptostomie oder eine chirurgische Dekompression des linken Vorhofes. Aufgrund häufig bereits bestehender Veränderungen der pulmonalen Gefäße und der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie ist sowohl die präoperative als auch die operative Letalität erhöht und die Langzeitprognose der betroffenen Patienten schlechter [4,5]. Ebenso ist bei einer zwar seltenen Fehlmündung der Pulmonalvenen die langfristige Prognose der Patienten auch nach chirurgischer Korrektur schlechter als bei Patienten mit regelrecht mündenden Pulmonalvenen. Neben bereits vorhandenen Veränderungen der pulmonalen Gefäße kommt es nach Korrektur der Fehlmündung häufig zur erneuten Obstruktion der Pulmonalvenen [6].

Die Koronararterien entspringen meist regelrecht aus der hypoplastischen Aortenwurzel. Bei einigen Patienten, insbesondere bei Patienten mit MS/AA, werden jedoch Anomalien wie z.B. koronarventrikuläre Fisteln, fibrozelluläre Intima Verdickungen und Torsionen der Koronararterien beschrieben [7-9].

Weitere kardiovaskuläre Fehlbildungen, die im Zusammenhang mit dem HLHS auftreten, sind unter anderem die Abgangs anomalie der rechten Arteria subclavia in Form einer Arteria lusoria und Systemvenenanomalien wie eine linkspersitierende obere Hohlvene, eine unterbrochene Vena cava inferior oder eine Hemiazygoskontinuität.

Die Ausbildung des HLHS lässt sich embryologisch unter anderem durch eine Fehlentwicklung der Aortenklappe erklären. Bei Hypoplasie der Aortenklappe kommt es zum verminderten Blutfluss innerhalb des linken Herzens und zu einer konsekutiven Unterentwicklung des linken Ventrikels und der Mitralklappe. Mit Hilfe von pränatal durchgeführten echokardiographischen Studien konnte gezeigt werden, dass sich bei Feten mit Aortenklappenstenose und zunächst normal entwickeltem linken Ventrikel bis zur Geburt ein HLHS entwickeln kann. Diese Ergebnisse führten zu Überlegungen, im Rahmen einer fetalen Intervention die Entwicklung eines HLHS zu verhindern [10].

Als Ursache für die Fehlbildung wird eine genetische Prädisposition vermutet. Hinton et al. beschrieben in ihrer generationsübergreifenden Analyse mit 38 von HLHS betroffenen Familien eine hohe Vererbungstendenz des HLHS. Darüber hinaus zeigten sich bei den betroffenen Familien ein vermehrtes Auftreten von bikuspiden Aortenklappen und weitere Dysplasien der Herzklappen. Dies unterstützt die Hypothese, das HLHS als eine schwere Form einer Fehlentwicklung der linksseitigen Herzklappen anzusehen [11,12]. Desweiteren können teratogene Noxen oder mütterliche Infektionen, wie z.B. Röteln, Coxsackie und CMV die Entwicklung des Kindes während der Schwangerschaft beeinflussen. Bisher sind die zugrundeliegenden Mechanismen noch nicht vollständig verstanden und eine multifaktorielle Ätiologie scheint wahrscheinlich.

Unbehandelt führt das HLHS zum kardiogenen Schock. Entweder kommt es durch Verschluss des Duktus arteriosus oder durch eine pulmonale Hyperperfusion bei offenem Duktus arteriosus und des postnatal sinkenden Lungengefäßwiderstandes zu einer systemischen Minderperfusion.

1.2 Therapie

Eine korrigierende Operation des HLHS ist nicht möglich. Ziel der operativen Palliation, die in drei Schritten vollzogen wird, ist die Trennung und serielle Anordnung des Lungen- und Systemkreislaufes mit Hilfe der totalen cavopulmonalen Anastomose nach dem Fontan´schen Prinzip, bei dem eine passive Durchblutung der Lunge erfolgt.

Eine alternative Therapieoption bei bereits bestehender rechtsventrikulären Funktionseinschränkung und einem zu erwartenden schlechten Ergebnis der Norwood Operation ist die Herztransplantation. Auch nach erfolgter Norwood Operation oder den nachfolgenden Operationsschritten ist bei unzureichender rechtsventrikulärer Funktion eine Herztransplantation möglich.

1.2.1 Norwood Operation

Norwood und Kollegen gelang es in den 80er Jahren ein Operationsverfahren einzuführen, dessen Ziel eine vom Duktus arteriosus unabhängige System- und Koronardurchblutung und eine Restriktion der pulmonalen Perfusion war. Als wesentliche Bestandteile beinhaltet die ursprünglichen Norwood Operation die Konstruktion einer Neo-Aorta durch Anastomose des Truncus pulmonalis mit der hypoplastischen Aorta ascendens sowie die Limitierung des pulmonalen Blutflusses und des pulmonalarteriellen Druckes durch Absetzen des Truncus pulmonalis vor der Bifurkation und Gewährleistung der pulmonalen Perfusion durch

Anastomose der Pulmonalarterien mit einem Shunt auf die Neo-Aorta. Darüber hinaus wurde über eine Atrioseptektomie eine nicht restriktive interatriale Kommunikation geschaffen [13]. Von der initialen Norwood Operation bis zum heutigen Operationsverfahren gab es zahlreiche Modifikationen der ursprünglichen Technik. Die von Norwood durchgeführte direkte Anastomose zwischen Pulmonalarterienstamm, ascendierender Aorta und Aortenbogen führte in vielen Fällen zu einer Rekoarktation der Aorta. Auf Grund dieser Erkenntnisse wurde die Originaltechnik verlassen und die Aorta ascendens und der Aortenbogen mit Patchmaterial erweitert, um eine langlebige und spannungsfreie Anastomose zwischen diesen Strukturen und dem Stamm der Pulmonalarterie zu schaffen. Als Patchmaterial kam zunächst Goretex und später pulmonaler Homograft und Rinderperikard zum Einsatz. Die Resektion von Duktusgewebe senkte darüber hinaus die Wahrscheinlichkeit einer Restenose im Bereich des Aortenisthmus [14].

Norwood verwendete bei den initialen Operationen einen zentralen Shunt von der Neoaorta auf die Pulmonalarterien, der später durch einen vom Truncus brachiocephalicus oder der proximalen Arteria subclavia ausgehenden modifizierten Blalock Taussig Shunt (BT-Shunt) abgelöst wurde.

Alle Norwood Operationen wurden zunächst in tiefer Hypothermie mit Phasen von Kreislaufstillstand durchgeführt, bis Asou et al. und später Imoto et al. eine Perfusionstechnik beschrieben, die durch selektive Perfusion des Kopfes über den Truncus brachiocephalicus zerebrale Ischämiezeiten reduzieren konnte [15,16]. Pigula et al. bestimmten mit Hilfe der Nahinfrarotspektroskopie die zerebralen Sauerstoffsättigungen und zeigten, dass mit dieser Perfusionstechnik eine ausreichende Oxygenierung des Gehirns sichergestellt werden kann [17]. Die Verwendung der selektiven Kopfperfusion konnte die 30 Tageletalität nach Norwood Operation senken und durch die Reduzierung zerebraler Ischämiezeiten kann das neurologische Ergebnis der Patienten verbessert werden [18,19].

2003 beschrieben Sano et al. ihre Ergebnisse mit einem Shunt zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie (RVPA-Shunt), der eine pulmonale Hyperperfusion sowie einen diastolischen Blutfluss über den BT-Shunt und infolgedessen niedrige diastolische Blutdrücke verhindern sollte [20]. Analysen der postoperativen Hämodynamik zeigten zwar einen höheren diastolischen Blutdruck in der RVPA Gruppe, der eventuell eine bessere Koronarperfusion ermöglicht, jedoch ergaben sich für weitere hämodynamische Parameter keine signifikanten Unterschiede zwischen RVPA und BT-Shunt [21-23]. Analysen zur operativen Letalität nach RVPA-Shunt lieferten teils widersprüchliche Ergebnisse. Pizarro et al. und Griselli et al. beschrieben jeweils eine geringere 30 Tageletalität nach Norwood Operation,

wohingegen Edwards et al. keine Unterschiede bei der operativen Letalität zwischen RVPA und BT-Shunt feststellen konnten [23-25].

Eine weitere Therapieoption ist das sogenannte Hybridverfahren, bei dem der Duktus arteriosus mit Hilfe eines Stents offen gehalten und der pulmonale Blutfluss durch eine Bündelung der Pulmonalarterien gemindert wird [26]. Die Konstruktion einer Neoaorta erfolgt erst bei Durchführung des zweiten palliativen Schrittes, der oberen cavopulmonalen Anastomose. Durch dieses Verfahren soll innerhalb der ersten Lebensstage auf eine risikoreiche Operation mit Herzlungenmaschinen verzichtet werden [27]. Erste Erfahrungen mit dem Hybridverfahren zeigten, dass derzeit weder dessen Einsatz bei Hochrisiko-Patienten noch die Verwendung als Routineverfahren der Norwood Operation überlegen ist [28,29]. Somit ist die modifizierte Norwood Operation mit BT-Shunt weiterhin das etablierteste Verfahren als erster Schritt zur operativen Versorgung des HLHS.

Ziel der postoperativen Therapie nach Norwood Operation ist es eine Balance zwischen pulmonaler und systemischer Perfusion zu erzielen, um so eine pulmonale Hyperperfusion mit nachfolgender systemischer Minderperfusion zu vermeiden. In diesem Zusammenhang beschäftigten sich mehrere Studien mit dem idealen Verhältnis zwischen pulmonaler und systemischer Perfusion, das zu einem optimalen hämodynamischen Status führen sollte [30,31]. Um ein balanciertes Perfusionsverhältnis zu erreichen, wurden verschiedene Strategien zur Modulation der systemischen und pulmonalen Gefäßwiderstände angewendet. Nachdem anfänglich versucht wurde den pulmonalen Gefäßwiderstand über die Beatmung zu beeinflussen, wird heutzutage eine systemische Nachlastsenkung durchgeführt. Diese erfolgte zunächst auf Nitratbasis mit Natrium-Nitroprussid. Mit der Einführung von neuen Medikamenten konnten weitere Fortschritte in der postoperativen Versorgung erzielt werden. Der Einsatz von Alpha-Blockern zur systemischen Nachlastsenkung führte zu einer besseren Sauerstoffversorgung und soll das Auftreten einer postoperativen Kreislaufdekompensation senken [32-34]. Ebenso zeigte sich beim Einsatz von Phosphodiesterase-3-Hemmern, die sowohl eine positiv inotrope als auch eine nachlastsenkende Wirkung aufweisen, ein niedrigeres relatives Risiko für das Auftreten eines „Low-Cardiac-Output“ Syndroms nach kinderherzchirurgischen Eingriffen, womit sie zunehmend Verwendung in der postoperativen Therapie der Norwood Operation fanden [35,36].

1.2.2 Hemi-Fontan und Fontan Operation

1971 beschrieben Fontan und Baudet ein Operationsverfahren zur Trennung von venösem und arteriellem Kreislauf bei Patienten mit Trikuspidalklappenatresie. Zur Volumenentlastung des Systemventrikels schufen sie eine Anastomose zwischen Pulmonalarterie und rechtem Vorhof, die das venöse Blut direkt aus den Hohlvenen über den Vorhof in die Lunge fließen ließ [37]. Die Perfusion der Lunge erfolgte passiv und die Systemdurchblutung durch den verbliebenen funktionstüchtigen Ventrikel. Das Operationsprinzip wurde von vielen anderen Arbeitsgruppen erfolgreich angewendet, modifiziert und auf weitere angeborene Herzfehler übertragen [38]. Neuere Modifikationen basieren auf der Arbeit von Leval et al. [39]. Sie zeigten, dass der Fluss von den beiden Hohlvenen in den erweiterten Vorhof einen erheblichen Energieverlust darstellt. Um turbulente Strömungen zu vermeiden, leiteten sie mit Hilfe eines Tunnels das Blut der unteren Hohlvene durch den rechten Vorhof hindurch zur oberen Hohlvene, die mit der rechten Pulmonalarterie anastomosiert wurde. Diese Weiterentwicklung des Fontan-Prinzips wurde als totale cavopulmonale Anastomose bezeichnet (TCPA).

Bei der Palliation des HLHS wird das Fontan'sche Grundprinzip der Kreislauftrennung ebenfalls verfolgt. Nach initialer Norwood Operation und Abfall des Lungengefäßwiderstandes wird zunächst die obere Hohlvene mit den Pulmonalarterien anastomosiert und in einem dritten Schritt die T CPA geschaffen. Für den zweiten Operationsschritt, der oberen cavopulmonalen Anastomose (SCPA), stehen zwei Verfahren zur Verfügung. Bei der bidirektionalen Glenn Operation erfolgt eine Anastomose zwischen der oberen Hohlvene und den Pulmonalarterien, bei der das kardiale Ende der oberen Hohlvene abgesetzt und verschlossen wird. Bei der Hemi-Fontan Operation erfolgt kein Absetzen der oberen Hohlvene, sondern ein Patch verschließt die Einmündung der oberen Hohlvene in den rechten Vorhof und leitet das Blut in die Pulmonalarterien. Die Hemi-Fontan Operation erleichtert so die spätere Komplettierung der Fontan-Zirkulation, bei der die untere Hohlvene durch Entfernung des Patches und Konstruktion eines intraatrialen Tunnels an die Pulmonalarterien angeschlossen wird. In der Anpassungsphase der Lunge an die neue Kreislaufsituation wird ein Shunt in Form eines Fensters auf Vorhofebene geschaffen, der in Phasen von pulmonalem Druckanstieg als Entlastung dient. Diese Fenestration kann im späteren Behandlungsverlauf im Rahmen eines Herzkatheters interventionell verschlossen werden.

Die operative Letalität der Hemi-Fontan und Fontan Operation ist seit 1971 stetig gesunken und ist zum heutigen Zeitpunkt mit 2% bzw. 4,5% verhältnismäßig gering [40,41].

1.3 Zielsetzung

Ziel der Arbeit ist die Analyse der dreistufigen operativen Versorgung der Patienten mit HLHS, die zwischen 1996 und 2007 im Kinderherzzentrum Kiel behandelt wurden.

Der Schwerpunkt liegt dabei auf dem Einfluss der im Studienzeitraum eingeführten Modifikationen bei Operationstechnik und postoperativer Versorgung der Norwood Operation. Dabei sollen insbesondere das postoperative intensivmedizinische Management und die postoperative Hämodynamik der behandelten Patienten betrachtet werden. Außerdem soll der Einfluss der anatomischen Varianten des HLHS auf den intensivmedizinischen Verlauf nach Norwood Operation und auf den weiteren Behandlungserfolg untersucht werden.

Komplikationen im postoperativen Verlauf der Norwood Operation sind häufig. Daher sind die Ermittlung von Einflussfaktoren und möglichen Indikatoren für ihr Auftreten von besonderem Interesse.

Die Norwood Operation ist im Behandlungsverlauf des HLHS der Operationsschritt mit der höchsten Letalität. In zahlreichen Studien wurden mögliche Risikofaktoren diskutiert [42-45]. Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit ist daher die Analyse von Einflussfaktoren auf die Letalität nach Norwood Operation. Es soll gezeigt werden, ob die bereits beschriebenen Faktoren in unserem Patientengut zu einer signifikanten Risikoerhöhung geführt haben und ob sich weitere Faktoren finden lassen.

Nach der 30 Tageletalität ist die Interstage-Letalität zwischen Norwood Operation und SCPA für einen Großteil der Gesamtletalität bis zur TCPA verantwortlich. Daher sollen Faktoren ermittelt werden, die mit einem erhöhten Risiko für Interstage-Letalität assoziiert sind.

Neben der Norwood Operation ist die Analyse der SCPA und der TCPA sowie der jeweils präoperativ durchgeführten Herzkatheteruntersuchungen Bestandteil dieser Arbeit.

Im letzten Ergebnisteil wird die Überlebenswahrscheinlichkeit nach erfolgreicher Norwood Operation hinsichtlich anatomischer Einflussfaktoren und dem Auftreten postoperativer Komplikationen analysiert werden.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Zwischen Januar 1996 und Dezember 2007 wurden 181 Neugeborene mit der Diagnose HLHS im Kinderherzzentrum Kiel des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein zur Behandlung aufgenommen. 9 Patienten wurden im Rahmen einer anderen Studie behandelt und daher von der vorliegenden Analyse ausgeschlossen.

Im präoperativen Verlauf verstarben 14 Patienten, wobei bei 10 Patienten auf Grund schwerwiegender begleitender Fehlbildungen oder bereits aufgetretener irreversibler Komplikationen im Vorfeld auf eine operative Therapie verzichtet wurde. Bei den verbliebenen vier Patienten konnte die eingeleitete Therapie auf Grund aufgetretener Komplikationen nicht fortgeführt werden. Ein Patient wurde nach Aufnahme in ein anderes Zentrum zur weiteren operativen Versorgung verlegt.

Die Fälle der verbliebenen 157 Patienten wurden mit Hilfe einer für Studienzwecke geführten Datenbank sowie anhand der Patientenakten, Intensivkurven, Operationsberichte und Herzkatheter- und Echokardiographiebefunde analysiert.

Die demographischen Daten der analysierten Patienten sind in Tabelle 1 dargestellt.

Das mediane Follow-Up nach Norwood Operation der am Ende des Studienzeitraums lebenden Patienten (n=110) betrug 5,09 (0,13-11,83) Jahre.

2.1.1 Kardiale Anatomie

Die native kardiale Anatomie der Patienten wurde echokardiographisch bestimmt und der anatomische Subtyp nach der vorliegenden Konfiguration der Mitral- und Aortenklappe klassifiziert. Der mittlere Durchmesser der Aorta ascendens betrug $3,49 \pm 1,36$ mm. Der kleinste Durchmesser war 1 mm, der größte 7 mm. Die Patienten wurden auf das Vorliegen weiterer funktionell bedeutsamer kardialer Anomalien hin untersucht. Ein restriktiver Vorhofseptumdefekt lag bei einer echokardiographisch nachgewiesenen Restriktion des Vorhofseptums, einem arteriellen Sauerstoffpartialdruck von ≤ 35 mmHg bzw. röntgenologischen Zeichen einer pulmonalvenösen Stauung vor. Eine Trikuspidalklappeninsuffizienz Grad 3 und 4 wurde als relevant eingestuft (Tabelle 1).

2.1.2 Zusätzliche kardiovaskuläre Anomalien

Zusätzliche kardiovaskuläre Anomalien wurden bei 50 Patienten (31,8%) diagnostiziert. Bei 18 Patienten (11,5%), davon 11 mit MA/AS, lag ein Ventrikelseptumdefekt (VSD) vor.

Allgemeine Daten	n	(%)
Männlich	101	(64,3%)
Weiblich	56	(35,7%)
Frühgeburt (<37. SSW)	10	(6,4%)
Pränatale Diagnose	72	(45,9%)
Kardiale Anatomie		
MA/AA	70	(44,6%)
MS/AS	42	(26,7%)
MS/AA	34	(21,7%)
MA/AS	11	(7,0%)
Restriktiver Vorhofseptumdefekt	9	(5,7%)
Trikuspidalklappeninsuffizienz	16	(10,2%)
Zusätzliche kardiovaskuläre Anomalien^a		
Ventrikelseptumdefekt	18	(11,5%)
Totale Lungenvenenfehlmündung	4	(2,5%)
Partielle Lungenvenenfehlmündung	4	(2,5%)
Arteria lusoria	13	(8,3%)
Rechter Aortenbogen	1	(0,6%)
Truncus bicaroticus	1	(0,6%)
Pulmonalklappen-Vitium	5	(3,2%)
Systemvenenanomalie	13	(8,3%)
Extrakardiale Begleiterkrankungen^a		
Syndromale Erkrankungen	3	(1,9%)
Kongenitaler Hydrozephalus	2	(1,3%)
Nierenfehlbildung	1	(0,6%)
Malrotation/Nonrotation	3	(1,9%)
Ösophagusatresie	1	(0,6%)
Laryngomalazie	1	(0,6%)
Kongenitale Hypothyreose	1	(0,6%)
Koagulopathie	8	(5,1%)

^a Mehrfachdiagnosen pro Patient möglich

Tabelle 1 – Allgemeine Daten, kardiale Anatomie, zusätzliche kardiovaskuläre Anomalien und extrakardiale Begleiterkrankungen der analysierten Patienten (n=157)

Darüber hinaus wurde bei 8 Patienten (5,1%) eine partielle bzw. totale Fehlmündung der Pulmonalvenen diagnostiziert. Weitere kardiovaskuläre Befunde waren Anomalien des Aortenbogens und der Systemvenen. Eine Abgangs anomalie der linken Arteria subclavia in Form einer Arteria lusoria fand sich bei 13 Patienten (8,3%). Eine persistierende obere linke Hohlvene wurde in 12 Fällen (7,6%), eine Hemiazygoskontinuität in einem Fall diagnostiziert. Ein Pulmonalklappen-Vitium lag bei 5 Patienten vor. Zwei Patienten hatten eine Pulmonalklappeninsuffizienz, ein Patient eine Pulmonalklappenstenose und bei zwei weiteren Patienten fand sich eine Pulmonalklappendysplasie.

2.1.3 Extrakardiale Befunde

Bei 21 Patienten (13,4%) lagen extrakardiale Begleiterkrankungen und/oder assoziierte Fehlbildungen vor. Drei Neugeborene wiesen syndromale Erkrankungen auf: ein Pallister-Kilian Syndrom, eine Deletion auf dem Chromosom 3 und ein Heterotaxiesyndrom mit Duodenalatresie, Polyspleniesequenz und Nonrotation. Bei einem Patienten mit intrauteriner Dystrophie und Mikrozephalie konnte kein übergeordnetes Syndrom definiert werden. Weitere extrakardiale Begleiterkrankungen sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

2.1.4 Präoperativer Verlauf der Norwood Operation

2.1.4.1 Medikation und Beatmung

Präoperativ wurden alle Patienten zur Offenhaltung des Ductus arteriosus mit einer Prostaglandin E1 (Minprog®) Infusion mit einer Standarddosis von 0,3 µg/kg/h versorgt. Darüber hinaus erhielten alle Patienten eine Nachlastsenkung mit Nitroglyzerin, bzw. Natrium-Nitroprussid (Standarddosis 1-3 µg/kg/min) oder Phentolamin (Standarddosis 0,3-1 µg/kg/min).

Bei 27 Patienten (17,2%) wurde eine positiv inotrope Therapie mit Adrenalin durchgeführt, wobei diese bei einem Patienten bis zur Norwood Operation fortgeführt werden musste. Bei den verbliebenen 26 Patienten konnte die Adrenalintherapie nach Stabilisierung des

klinischen Zustandes beendet werden. 43 Patienten (27,4%) waren bei Aufnahme beatmet. Davon konnten 32 Patienten nach Stabilisierung ihres klinischen Zustandes präoperativ extubiert werden. Die verbliebenden 11 Patienten (7,0%) wurden präoperativ dauerhaft beatmet.

2.1.4.2 Präoperative Interventionen

Bei 8 Patienten (5,1%) wurde vor der geplanten Norwood Operation ein operativer Eingriff durchgeführt. Zur Reduktion der pulmonalen Perfusion wurde bei 6 Patienten (3,5%) eine Bündelung der Pulmonalarterien (Pulmonalarterien-Banding) durchgeführt. Bei 2 Patienten wurde vor der Norwood Operation auf Grund eines restriktiven Vorhofseptumdefektes mit daraus resultierender pulmonalvenöser Stauung eine operative Atriuseptektomie durchgeführt.

Präoperative positive Inotropie	n (%)
Initial	26 (16,6%)
Dauerhaft	1 (0,6%)
Präoperative Beatmung	n (%)
Initial	32 (20,4%)
Dauerhaft	11 (7,0%)
Präoperative Interventionen	n (%)
Pulmonalarterien Banding	6 (3,8%)
Atriuseptektomie	2 (1,3%)
Präoperative Komplikationen^a	n (%)
Reanimation	5 (3,2%)
Organfunktionsstörung	13 (8,3%)
Neurologisch (Krampfanfälle, ZNS-Blutung)	6 (3,8%)
Nekrotisierende Enterokolitis	10 (6,4%)
Sepsis	2 (1,3%)

^a Mehrfachdiagnosen pro Patient möglich

Tabelle 2 – Präoperativer Verlauf der Norwood Operation. Präoperative inotrope Therapie und Beatmung, sowie präoperative Interventionen und Komplikationen (n=157).

2.1.4.3 Präoperative Komplikationen

Als präoperative Komplikationen wurden die folgenden Ereignisse gewertet:

- Reanimation (Thoraxkompression und/oder Bolusgaben positiv inotroper Medikamenten)
- Leberfunktionsstörung (GOT bzw. GPT \geq 200 U/l, LDH \geq 1500 U/l, Quick-Wert \leq 30%).
- Nierenfehlfunktion (Kreatinin \geq 200 μ mol/l, bzw. \geq 2,26mg/dl)
- Neurologische Komplikationen (Krampfanfällen und/oder Hirnblutungen)
- Nekrotisierende Enterokolitis
- Sepsis

Bei 29 Patienten (18,5%) traten im präoperativen Verlauf eine bzw. mehrere Komplikationen auf (Tabelle 2).

2.2 Norwood Operation

2.2.1 Operationstechnik

Ziel der durchgeführten Norwood Operationen war die Schaffung einer vom Duktus arteriosus unabhängigen System- und Koronardurchblutung und die Restriktion des pulmonalen Blutflusses. Hierzu erfolgten die folgenden Operationsschritte: Der Truncus pulmonalis wurde vor der Pulmonalarterienbifurkation abgesetzt und diese mit einem Patch verschlossen. Zur Gewährleistung der pulmonalen Perfusion wurde dann eine Anastomose mit Hilfe eines Shunts zwischen der Pulmonalarterienbifurkation und dem Truncus brachiocephalicus geschaffen. Im Verlauf der Studie wurden PTFE-Shunts (Polytetrafluorethylen) der Firmen IMPRA und GORETEX mit vier verschiedenen Durchmessern (3 mm, 3.5 mm, 4 mm und 5 mm) verwendet.

Die Konstruktion der Neo-Aorta erfolgte durch Anastomose des abgesetzten Truncus pulmonalis mit der hypoplastischen Aorta ascendens und Patcherweiterung des Aortenbogens. Bis Oktober 1999 wurde als Patchmaterial kryokonservierter pulmonaler Homograft, anschließend bovines Perikard verwendet. Mittels Atrioseptektomie wurde eine nicht restriktive interatriale Kommunikation geschaffen. Bei 143 Patienten (91,1%) konnte die Norwood Operation mit dem beschriebenen modifizierten BT-Shunt durchgeführt werden. 12 Patienten mit Arteria lusoria erhielten einen zentralen Shunt, dessen proximales Ende mit der patcherweiterten Aorta anastomosiert wurde. Ein Patient erhielt auf Grund einer signifikanten Pulmonalklappeninsuffizienz einen RVPA-Shunt, um eine weitere Reduzierung des diastolischen Blutdruckes durch den diastolischen Blutfluss im BT-Shunt zu vermeiden. Ein weiterer Patient mit Arteria lusoria erhielt ebenfalls einen RVPA-Shunt.

2.2.2 Kardiotechnik

Alle Norwood Operationen erfolgten in tiefer Hypothermie unter Einsatz der Herzlungenmaschine. Im Laufe der Studie kamen verschiedene Oxygenatoren zum Einsatz. Bis einschließlich 1996 wurde der „Minimax“ Oxygenator (Firma: Medtronic) und 1997 der „Polystan Safe Micro Neonatal Oxygenator“ (Firma: Maquet) verwendet. Nach erneuter Anwendung des „Minimax“ Oxygenators zwischen Mai 1998 und Dezember 1998 wurde bis Studienende der Oxygenator „D 901 Lilliput 1“ (Firma: Dideco, Sorin Group) mit Phosphorylcholinbeschichtung eingesetzt. Ab Dezember 2006 wurde ebenfalls der Oxygenator „Terumo Baby RX“ (Firma: Terumo Cardiovascular Systems) verwendet.

Während der Kühlphase auf eine Zieltemperatur von 18 °C und der interoperativen Bypassphase mit intermittierendem low-flow wurde ein pH-stat und in der Wärmphase ein α -stat basiertes Säure-Base Regime verwendet. Eine standardmäßige Hämofiltration in der Wärmphase vor Beendigung der extrakorporalen Zirkulation wurde ab Januar 2000 durchgeführt.

Von Januar 1996 bis Oktober 1999 wurden alle Operationen mit Phasen von komplettem Kreislaufstillstand in tiefer Hypothermie durchgeführt. Im darauf folgenden Zeitraum wurde zur Verkürzung des Kreislaufstillstandes die selektive antegrade Hirnperfusion eingeführt, die nach einer kurzen Übergangsphase mit intermittierendem Gebrauch bei allen Patienten angewendet wurde. Hierzu erfolgte die Kanülierung des distalen Endes des modifizierten BT-Shunts mit dem arteriellen Schenkel der Herzlungenmaschine. Die selektive antegrade Kopf- und Hirnperfusion erfolgte mit 15% des Herzminutenvolumens und wurde während der Studien bei 118 Patienten (75,2%) durchgeführt.

2.2.3 Variablen in der Analyse der Norwood Operation

Zur Analyse der Norwood Operation wurden die in Tabelle 3 aufgeführten Variablen aus einer für Studienzwecke angelegten Datenbank sowie aus Operationsberichten mit den dazugehörigen Herzlungenmaschinen Protokollen entnommen.

Die aus dem Shuntdurchmesser abgeleiteten Variablen ergeben sich aus dem Quotienten von Shuntdurchmesser in Millimeter und Körpergewicht in Kilogramm, bzw. aus errechnetem Shuntquerschnitt in Quadratmillimeter und dem Körpergewicht in Kilogramm. Die Variable „Total-Support“ Zeit beschreibt die Gesamtdauer an der Herzlungenmaschine und berechnet sich aus der Summe aus Bypass- und Kreislaufstillstandzeit. Die kardiale Ischämiezeit ist die Summe aus Kreislaufstillstandzeit und Aortenklemmzeit.

2.3 Postoperativer Verlauf der Norwood Operation

Von 157 Patienten, die eine modifizierte Norwood Operation erhielten, konnten bei 146 Patienten vollständige Datensätze für die Analyse des postoperativen Intensivverlaufes erhoben werden. 6 Patienten verstarben intraoperativ oder im direkten postoperativen Verlauf. Darüber hinaus wurden 5 Patienten auf Grund inkompletter Datensätze von der Analyse des postoperativen Intensivverlaufes ausgeschlossen. Die in Tabelle 4 aufgeführten Parameter aus den Bereichen Hämodynamik, Beatmung und intravenöser Medikation wurden direkt postoperativ bis 36 Stunden nach der Operationsende in 4 Stunden Intervallen und von der 48. postoperativen bis zur 144. postoperativen Stunde in 24 Stunden Intervallen evaluiert und analysiert. Die Angabe bzw. Darstellung der erhobenen Daten erfolgte dabei sowohl als Mittelwert des jeweiligen Beobachtungszeitpunktes, als auch als Mittelwert zweier Zeitblöcke (0-36 Stunden und 36-144 Stunden).

Norwood Operation

Alter (Tage)
Gewicht (kg)
Größe (cm)
Körperoberfläche (m ²)
Shunt-Durchmesser (mm)
Körpergewichtsbezogener Shuntdurchmesser (mm/kg)
Körpergewichtsbezogener Shuntquerschnitt (mm ² /kg)
Selektive Kopfperfusion (ja/nein)
Bypasszeit (min)
Aortenklemmzeit (min)
Kreislaufstillstand (min)
„Total Support“ Zeit (min)
Kardiale Ischämiezeit (min)
Primärer Thoraxverschluss (ja/nein)
Operativer Reeingriff (ja/nein)
Komplikationen

Tabelle 3 – Variablen in der Analyse der Norwood Operation

2.3.1 Hämodynamik und Oxymetrie

Die postoperative intensivmedizinische Überwachung erfolgte mit kontinuierlicher Messung des Blutdrucks über einen arteriellen Katheter und des zentralen Venendruckes (ZVD) über einen Katheter in der Vena cava superior. Der koronare Perfusionsdruck (CPP) wurde aus der Differenz von diastolischem arteriellen Blutdruck und ZVD berechnet. Darüber hinaus wurde kontinuierlich die transkutane Sauerstoffsättigung gemessen.

In vom klinischen Zustand des Patienten abhängigen Intervallen wurden arterielle und zentralvenöse Blutgasanalysen durchgeführt. Zentralvenöse Blutgasanalysen, die zur korrespondierenden arteriellen Blutgasanalyse eine arteriovenöse Sauerstoffsättigungsdifferenz von weniger als 8% aufwiesen wurden, auf Grund der Annahme einer Arterialisierung des venösen Blutes über den Vorhofseptumdefekt, nicht in der Analyse verwertet.

Mit Hilfe von arteriellen und zentralvenösen Blutgasanalysen wurden die Parameter arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (AVDO₂) und der Oxygen-Excess-Faktor (Omega, Ω)

berechnet. Im postoperativen Verlauf wurde eine AVDO₂ von weniger als 5ml/dl angestrebt.

Die Analyse der Parameter AVDO₂, Omega und zentralvenöse Sauerstoffsättigung erfolgte nur innerhalb der ersten 36 postoperativen Stunden, da im weiteren Verlauf nicht bei allen Patienten regelmäßige zentralvenöse Blutgasanalysen durchgeführt wurden.

Postoperativer Verlauf der Norwood Operation

Systolischer, diastolischer, mittlerer Blutdruck (mmHg)

Zentraler Venen Druck (mmHg)

Koronarer Perfusionsdruck (mmHg)

Transkutane Sauerstoffsättigung (%)

Arterielle und venöse Blutgasanalysen

pH

pCO₂ (mmHg)

pO₂ (mmHg)

HCO₃ (mmol/l)

BE (mmol/l)

SaO₂ bzw. SvO₂ (%)

Hb (g/dl)

Beatmungsdauer (h)

Inspiratorischer Sauerstoffgehalt (%)

NO-Beatmung (h)

IV-Medikation

Adrenalin (µg/kg/min)

Noradrenalin (µg/kg/min)

Nitroglycerin (µg/kg/min)

Natrium-Nitroprussid (µg/kg/min)

Phentolamin (µg/kg/min)

Enoximon (mg/kg/d)

Dauer IV Inotropie (h)

Dauer IV Nachlastsenkung (h)

Komplikationen

Tabelle 4 – Variablen in der Analyse des postoperativen Verlaufes der Norwood OP

2.3.2 Beatmung

Alle Patienten waren bei Übernahme aus dem OP beatmet. Während der Beatmung erfolgte die Messung des inspiratorischen Sauerstoffgehaltes sowie des Partialdruckes des endexpiratorischen CO₂, der jedoch auf Grund eines hohen Anteils fehlender Werte nicht in die Analyse einbezogen wurde. Die Beatmungsdauer wurde vom Zeitpunkt des Operationsendes bis zum Zeitpunkt der endgültigen Extubation berechnet. Zusätzlich wurde bei Verwendung einer NO-Beatmung die Dauer der NO-Applikation ermittelt. Eine Atemunterstützung nach Extubation mit einem CPAP-System wurde nicht in die Berechnung der Beatmungsdauer einbezogen.

2.3.3 Intravenöse Medikation zur Kreislaufsteuerung

Postoperativ wurde bei allen Patienten Adrenalin und bei 18 Patienten zusätzlich Noradrenalin als kontinuierliche Infusion zur positiven inotropen Behandlung verwendet. Eine zusätzliche Behandlung mit dem Phosphodiesterasehemmer Enoximon erfolgte - sofern durchgeführt - in der Regel zunächst mit 6 doppelten Bolusgaben pro Tag und wurde dann im Verlauf auf 6 einfache Bolusgaben pro Tag reduziert.

Die postoperative Nachlastsenkung erfolgte entweder auf Nitratbasis oder mit Hilfe des alpha-Adrenorezeptorantagonisten Phentolamin. 10 Patienten (8,3%) aus der frühen Studienphase erhielten zur postoperativen Nachlastsenkung ausschließlich Nitroglycerin als Dauerinfusion. Die verbliebenen Patienten erhielten Natrium-Nitroprussid und/oder Phentolamin als Dauerinfusion.

Zu den untersuchten postoperativen Zeitpunkten wurden die auf das Körpergewicht bezogene Dosis pro Minute berechnet und die Anzahl der mit dem jeweiligen Medikament behandelten Patienten ermittelt. Die Enoximon-Dosis wurde auf Grund der Bolusgabe als Dosis pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag berechnet.

Der alleinige Einsatz von Phentolamin erfolgte auf Grund der intraoperativen Verwendung von Natrium-Nitroprussid nicht bei allen Patienten direkt postoperativ, sondern erst einige Stunden nach Operationsende. Zum Vergleich der zur Nachlastsenkung verwendeten Therapiekonzepte lag eine mit Phentolamin geführte Nachlastsenkung neben der ausschließlichen Verwendung von Phentolamin vor, wenn Phentolamin spätestens 12 Stunden nach Operationsende im Austausch gegen Natrium-Nitroprussid zur Nachlastsenkung eingesetzt wurde.

2.3.4 Postoperative Komplikationen

Komplikationen wurden innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage bei den 157 zur Analyse der Norwood Operation eingeschlossenen Patienten beobachtet und zur statistischen Auswertung in die folgende Kategorien eingeordnet:

- Tod
- Postoperative Reanimation und/oder Einsatz von extrakorporaler Membranoxygenierung
- Hypoxische Komplikationen, Shunt Dysfunktionen, sowie hämodynamisch relevante Rhythmusstörungen
- Neurologische Komplikationen in Form von postoperativen Krampfanfällen und/oder Hirnblutungen
- Sonstige Komplikationen, wie Leber- und/oder Nierenfunktionsstörung, nekrotisierende Enterokolitis, Sepsis, Zwerchfellparese und andere

2.4 Obere cavopulmonale Anastomose

Der zweite palliative Operationsschritt, die SCPA, wurde bei 119 Patienten, die initial in die Studie eingeschlossen wurden, durchgeführt.

Vor der Operation erfolgte in 115 Fällen eine Herzkatheteruntersuchung. Bei zwei Patienten wurde diese Untersuchung in einem anderen Zentrum vorgenommen und die erhobenen Daten nicht für die vorliegende Arbeit verwendet. Bei einem Patienten wurde auf Grund seines schlechten klinischen Zustandes auf die präoperative Herzkatheteruntersuchung verzichtet.

Die Herzkatheteruntersuchung beinhaltete invasive Druck- und Sättigungsmessungen in der Aorta, den Hohlvenen, den Pulmonalarterien sowie auf Vorhof- und Ventrikel Ebene. In dieser Analyse wurden invasive Druckmessungen in der Aorta und den Hohlvenen, sowie arterielle und venöse Sauerstoffsättigungen untersucht. Darüber hinaus erfolgte die Auswertung der im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung durchgeführten präoperativen Interventionen.

Wurde zwischen Norwood Operation und SCPA bei einem Patienten mehr als ein Herzkatheter durchgeführt, wurden die Messdaten der letzten Untersuchung vor der SCPA verwendet. Die Angabe der interventionellen Eingriffe bezieht sich auf den gesamten Zeitraum zwischen Norwood Operation und SCPA.

Die SCPA erfolgte unter Einsatz der Herzlungenmaschine und beinhaltete die Patcherweiterung der zentralen Pulmonalarterien und die Anastomose der rechten Pulmonalarterie mit der Hinterwand der Vena cava superior. Die Einmündung der oberen Hohlvene in den rechten Vorhof wurde durch einen Patch verschlossen, sodass das Blut aus der oberen Hohlvene in die Pulmonalarterien und das Blut aus der unteren Hohlvene in den rechten Vorhof gelangte. Abweichend wurde bei 5 Patienten eine Operation nach Glenn durchgeführt. Die Operation erfolgte zunächst mit Phasen von Kreislaufstillstand und in der späteren Studienphase in der Regel mit

elektrisch induziertem Kammerflimmern. Bei 13 Patienten wurden begleitende Operationen durchgeführt (Trikuspidalklappenrekonstruktion, Resektion einer Aortenisthmusstenose, Pulmonalvenenerweiterung, Aortenbogenrekonstruktion).

Für diese Studie wurden die Werte der in Tabelle 5 aufgeführten Variablen aus einer für Studienzwecke angelegten Datenbank, aus Operationsberichten, Herzlungenmaschinen Protokollen und aus den Patientenakten entnommen und analysiert. Die Evaluation des postoperativen Rhythmus erfolgte mit einem 12-Kanal EKG. Die Einteilung der postoperativen Komplikationen erfolgte anhand der unter 2.3.4 erwähnten Kriterien.

Darüber hinaus erfolgte prä- und postoperativ die echokardiographische Beurteilung der Trikuspidalklappenfunktion. Der Grad der Insuffizienz der Trikuspidalklappe (TI) wurde von 0 (keine TI) bis IV (schwere TI) eingeteilt [46]. Eine relevante Trikuspidalklappeninsuffizienz lag bei Grad III und IV vor.

2.5 Totale cavopulmonale Anastomose

Die Komplettierung der Fontanzirkulation in Form einer TCPA erfolgte innerhalb des Studienzeitraumes bei 72 der initial eingeschlossenen Patienten. Bei allen Patienten wurde präoperativ eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Lag zwischen SCPA und TCPA mehr als eine Katheteruntersuchung, wurden die Messdaten der letzten Untersuchung vor der TCPA verwendet.

Obere cavopulmonale Anastomose (SCPA)

Alter (Monate)
Gewicht (kg)
Größe (cm)
Körperoberfläche (m ²)
Elektrisch induziertes Kammerflimmern (ja/nein)
Bypasszeit (min)
Flimmerzeit (min)
Aortenklemmzeit (min)
Kreislaufstillstand (min)
“Total-Support” Zeit (min)
Postoperativer Rhythmus
Beatmungsdauer (h)
Komplikationen

Tabelle 5 – Variablen in der Analyse der oberen cavopulmonalen Anastomose (SCPA).

Die Auswertung der Interventionellen Eingriffe bezieht sich auf den gesamten Zeitraum zwischen SCPA und TCPA. Die Herzkatheruntersuchung beinhaltete invasive Druck- und Sättigungsmessungen in der Aorta und den Pulmonalarterien sowie auf Vorhof und Ventrikel-ebene.

Die Komplettierung der Fontan-Zirkulation erfolgte unter Einsatz der Herzlungenmaschine, zu Beginn der Studienphase mit Phasen von Kreislaufstillstand, in der späteren Studienphase mit elektrisch induziertem Kammerflimmern.

Die Operation beinhaltete die Entfernung des bei der SCPA zum Vorhof hin eingebrachten Goretexpatches sowie die Schaffung eines intraatrialen Tunnels zum Anschluss der unteren Hohlvene an die rechte Pulmonalarterie. Hierzu wurde ein Goretexpatch zum Verschluss der Einmündung des rechten Vorhofes implantiert. Für Phasen von pulmonalen Druckanstiegen in der Anpassungsphase der Lunge an die neue

Kreislaufsituation wurde ein Shunt in Form einer 4 mm messenden Fenestration zwischen intraatrialem Tunnel und der Vorhofebene geschaffen. Bei 8 Patienten wurden bei der TCPA begleitende Eingriffe (Trikuspidalklappenrekonstruktion, Schrittmacherimplantation) durchgeführt. Für diese Studie wurden die Werte der in Tabelle 6 aufgeführten Variablen aus einer für Studienzwecke angelegten Datenbank, sowie aus Operationsberichten, den dazugehörigen Protokollen der Herzlungenmaschine und aus Patientenakten entnommen und analysiert. Der transpulmonale Gradient wurde intraoperativ nach Fertigstellung der TCPA durch invasive Druckmessungen in den Pulmonalarterien und im linken Vorhof ermittelt und errechnet sich aus der Differenz von pulmonalarteriellem und linksatrialem Druck. Die Evaluation des postoperativen Rhythmus erfolgte mit einem 12-Kanal EKG. Die Einteilung der postoperativen Komplikationen erfolgte nach den in 2.3.4 erwähnten Kriterien.

Totale cavopulmonale Anastomose (TCPA)

Alter (Jahre)
Gewicht (kg)
Größe (cm)
Körperoberfläche (m ²)
Elektrisch induziertes Kammerflimmern (ja/nein)
Bypasszeit (min)
Flimmerzeit (min)
Aortenklemmzeit (min)
Kreislaufstillstand (min)
„Total-Support“ Zeit (min)
Transpulmonaler Gradient (mmHg)
Postoperativer Rhythmus
Beatmungsdauer (h)
Komplikationen
<u>Transkutane SaO₂ bei Entlassung (%)</u>

Tabelle 6 – Variablen in der Analyse der totalen cavopulmonalen Anastomose (TCPA)

2.6 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit zwei verschiedenen Gruppeneinteilungen. Einerseits wurden drei Subgruppen auf Basis der innerhalb der Studienzeit verfolgten therapeutischen Konzepte eingeteilt. Andererseits erfolgte mit Fokus auf den Einfluss der anatomischen Varianten des HLHS eine Auswertung der erhobenen Daten nach anatomischen Subgruppen. Für die anschließende Betrachtung der beiden Folgeoperationen SCPA und TCPA wurden die beiden verwendeten Gruppeneinteilungen beibehalten.

2.6.1 Gruppeneinteilung nach Therapiekonzept

Zur statistischen Analyse der Norwood Operation und der beiden Folgeoperationen mit Fokus auf die Modifikationen im Therapiekonzept wurden die 157 Patienten, die im Verlauf der Studienperiode eine Norwood Operation erhielten, in die folgenden drei Gruppen „Therapie“ eingeteilt.

- Bei Gruppe 1 (n=39) erfolgte die Norwood Operation mit Kreislaufstillstand. Zur postoperativen Nachlastsenkung wurde Natrium-Nitroprussid bzw. in der frühen Studienphase vereinzelt Nitroglyzerin eingesetzt. Bei vier Patienten kam im Verlauf ebenfalls Phentolamin zum Einsatz, jedoch fielen diese Patienten nicht unter die Definition „Phentolamin basierte Nachlastsenkung“ (Vergl. 2.3.3).
- Bei Gruppe 2 (n=59) wurde die Norwood Operation mit antegrader Hirnperfusion durchgeführt. Die Nachlastsenkung erfolgte mit Natrium-Nitroprussid. Ein Patient erhielt Nitroglyzerin und 7 Patienten eine zusätzliche Medikation mit Phentolamin, jedoch fiel diese nicht unter die Definition „Phentolamin basierte Nachlastsenkung“ (Vergl. 2.3.3).
- Bei Gruppe 3 (n=59) erfolgte die Norwood Operation ebenfalls mit antegrader Hirnperfusion. Die postoperative Nachlastsenkung erfolgte mit Phentolamin (Vergl. 2.3.3).

Die drei beschriebenen Gruppen repräsentieren einerseits Zeitabschnitte, andererseits Gruppen, in denen der gleiche Therapieansatz verfolgt wurde. Die Abbildung 1 veranschaulicht die Verteilung der operierten Patienten auf die oben dargestellten Gruppen im jeweiligen Operationsjahr.

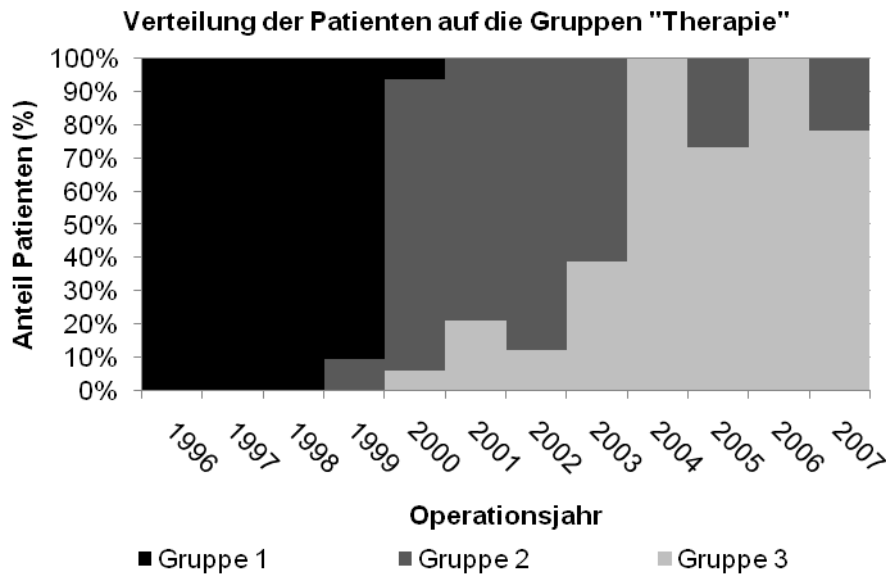


Abbildung 1 – Verteilung der Patienten auf die drei Gruppen „Therapie“, aufgeteilt nach den Operationsjahren 1996 bis 2007

2.6.2 Gruppeneinteilung nach Anatomie

Zur statistischen Analyse der Norwood Operation und beider Folgeoperationen mit Fokus auf eventuelle Unterschiede zwischen den anatomischen Varianten des HLHS wurden die 157 Patienten, die im Verlauf der Studienperiode eine Norwood Operation und eventuelle Folgeoperationen erhielten, in die folgenden vier Gruppen „Anatomie“ eingeteilt.

- Gruppe Mitralklappenatresie/Aortenklappenatresie (MA/AA) mit 70 Patienten
- Gruppe Mitralklappenstenose/Aortenklappenstenose (MS/AS) mit 42 Patienten
- Gruppe Mitralklappenstenose/Aortenklappenatresie (MS/AA) mit 34 Patienten
- Gruppe Mitralklappenatresie/Aortenklappenstenose (MA/AS) mit 11 Patienten

2.6.3 Statistische Methoden

Die erhobenen Daten wurden mit SPSS für Windows (Version 15.0) analysiert. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwerte mit Standardabweichung (\pm SD) oder als Median mit Spannweite angegeben. Ausgewählten kontinuierlichen Variablen wurden dichotomisiert und so in eine kategorische Variable überführt. Die Darstellung kategorischer Variablen erfolgte als Anzahl und gegebenenfalls als Anteil in Prozent.

Vergleiche zwischen kontinuierlichen Daten erfolgten je nach Fragestellung und bei Erfüllung der jeweiligen Voraussetzungen mit dem dazugehörigen T-Test für unabhängige Stichproben, bzw. für gepaarte Stichproben und mit dem T-Test für eine Stichprobe. Beim T-Test für

unabhängige Stichproben wurde als Vortest der Levene-Test auf Gleichheit der Varianzen durchgeführt und anschließend der T-Test auf Gleichheit der Mittelwerte für gleiche bzw. verschiedene Varianzen durchgeführt. Nichtparametrische Tests bei zwei Stichproben erfolgten mit dem Mann-Whitney U-Test, bei mehr als zwei Stichproben mit dem Kruskal-Wallis Test. Univariable Analysen kategorischer Daten erfolgten je nach erfüllten Bedingungen des jeweiligen Testverfahrens mit dem Chi-Quadrat-Test oder mit dem zweiseitigen Fisher's Exact Test.

Die Berechnung und Darstellung der 30 Tageletalität nach Norwood Operation erfolgte mit dem Ziel, Schwankungen und Entwicklung innerhalb der Studienperiode besser darstellen zu können, als exponentiell gewichteter gleitender Durchschnitt (Exponentially weighted moving average, EWMA). Diese Methode nutzten Leval et al. erstmals im Rahmen einer Studie zur arteriellen Switch Operation bei Patienten mit Transposition der großen Arterien und sie wurde später von McGuirk bei zwei Studien mit HLHS Patienten zur Abschätzung der 30 Tageletalität nach Norwood Operation verwendet [43,47,48]. Die 30 Tageletalität wird bei diesem Verfahren abgeschätzt, indem die in die Berechnung einfließenden zurückliegenden Ereignisse systematisch um einen bestimmten Faktor an Gewichtung verlieren und somit aktuellere Ereignisse mehr Einfluss gewinnen. Mit Hilfe dieser Methode lassen sich Veränderungen im Verlauf sensitiv darstellen. In dieser Arbeit verloren zurückliegende Ereignisse um jeweils 5% an Gewichtung. Ein um 14 Fälle zurückliegendes Ereignis ging somit nur zu ca. 50% in die Berechnung der 30 Tageletalität ein. Die dazugehörigen 95% Konfidenzintervalle wurden nach der Methode von Wilson berechnet [49,50].

Risikofaktoranalysen erfolgten zunächst mit einer univariaten Analyse. Die Analyse kategorischer Variablen wurde mit dem Chi-Quadrat, bzw. Fisher Exact Test durchgeführt. Kontinuierliche Variablen wurden mit dem T-Test bzw. Mann-Whitney U-Test unter Beachtung der jeweiligen Voraussetzungen verglichen. Zusätzlich wurden die Herzlungenmaschinenzeiten bei Analyse der Risikofaktoren der 30 Tageletalität nach Norwood Operation mit einer univariaten binär logistischen Regression analysiert. Sofern anwendbar wurden multivariate Risikofaktoranalysen durchgeführt. Dieses erfolgte durch Überführen von Variablen, die in der univariaten Analyse eine Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq 0,1$ aufwiesen, in eine vorwärtsgerichtete schrittweise binär logistische Regression. Ergebnisse der multivariaten Risikofaktoranalyse sind als Odds-Ratio mit 95% Konfidenzintervall dargestellt.

Überlebensanalysen wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode erstellt, bzw. berechnet und mit dem Breslow-Test (generalisierter Wilcoxon Test) verglichen. Es wurden sowohl Gesamtvergleiche verschiedener Faktoren, als auch paarweise Vergleiche verschiedener Faktorstufen durchgeführt. Eine multivariate Analyse von Faktoren, die das Überleben nach erfolgreicher Norwood Operation beeinflussen, erfolgte mit Hilfe einer vorwärtsgerichteten schrittweisen Cox-Regression Analyse. Ergebnisse der Cox-Regression Analyse für das Überleben nach erfolgreicher Norwood Operation sind als Hazard-Ratio mit 95% Konfidenzintervall dargestellt. Variablen, deren 95% Konfidenzintervall der Hazard-Ratio den Wert 1 nicht enthält, sind auf dem 5% Niveau signifikant ($p < 0,05$).

Alle statistischen Tests wurden mit einem Signifikanzniveau von 5% durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Präoperative Daten

Die Tabellen 7 und 8 zeigen die präoperativen Daten der Norwood Operation im Vergleich zwischen den drei Gruppen „Therapie“ sowie im Vergleich zwischen den vier Gruppen „Anatomie“.

	Gruppe 1 (n=39)	Gruppe 2 (n=59)	Gruppe 3 (n=59)
Geschlecht			
Männlich	23 (59,0%)	42 (71,2%)	37 (62,7%)
Weiblich	16 (41,0%)	17 (28,8%)	22 (37,3%)
Pränataldiagnose	13 (33,3%) ³	25 (42,4%)	34 (57,6%) ¹
Frühgeburt	3 (7,7%)	2 (3,4%)	5 (8,5%)
Anatomie			
MA/AA	15 (38,5%)	23 (39,0%)	32 (54,2%)
MS/AS	13 (33,3%)	15 (25,4%)	14 (23,7%)
MS/AA	7 (17,9%)	17 (28,8%)	10 (16,9%)
MA/AS	4 (10,3%)	4 (6,8%)	3 (5,1%)
Aorta ascendens (mm)	3,59 ±1,37	3,63 ±1,45	3,29 ±1,24
Aorta ascendens ≤ 2mm	8 (20,5%)	7 (11,9%)	11 (18,6%)
Zusätzliche kardiovaskuläre Anomalien	12 (30,8%)	20 (33,9%)	18 (30,5%)
Extrakardiale Begleiterkrankungen	2 (5,1%)	10 (16,9%)	9 (15,3%)
Präoperative Komplikationen	7 (17,9%)	9 (15,3%)	13 (22,0%)
Präoperative Interventionen	0 (0,0%)	3 (5,1%)	5 (8,5%)
Präoperative Inotropie	9 (23,1%)	8 (13,6%)	10 (16,9%)
Präoperative Beatmung	11 (28,2%)	17 (28,8%)	15 (25,4%)

*Tabelle 7 – Vergleich der präoperativen Daten der drei Gruppen „Therapie“
^{1,2,3}: statistisch signifikanter Unterschied zwischen markierter Gruppe und der in der Markierung ausgewiesenen Gruppe.*

Zwischen den drei Gruppen „Therapie“ zeigten sich beim Vergleich der präoperativen Daten mit Ausnahme einer Zunahme der bereits pränatal diagnostizierten Patienten keine signifikanten Unterschiede. In der Gruppe 3 erfolgte bei 57,6% der Patienten bereits pränatal die Diagnose des HLHS, wohingegen bei den Patienten der Gruppen 1 und 2 in 33,3% bzw. 42,4% eine Pränataldiagnose vorlag.

Bei Patienten mit Pränataldiagnose kam es signifikant seltener zu präoperativen Komplikationen (9,7% vs. 25,9%), wobei insbesondere Leber- und Nierenfehlfunktionen signifikant seltener auftraten (1,4% vs. 14,1%). Eine präoperative Beatmung erfolgte bei Pränataldiagnose signifikant seltener als bei postnatal diagnostizierten Patienten (18,9 vs. 38,8% $p < 0,001$).

Bei den vier Gruppen „Anatomie“ zeigte sich ein signifikanter Unterschied beim Durchmesser der Aorta ascendens (Tabelle 8). Die Gruppe MA/AA hatte mit $2,69 \pm 0,79$ mm den geringsten Durchmesser der Aorta ascendens, gefolgt von der Gruppe MS/AA mit $3,14 \pm 0,90$ mm. Der Durchmesser der Aorta ascendens zwischen den Gruppen MS/AS und MA/AS unterschied sich nicht signifikant voneinander. Zusätzliche kardiovaskuläre Anomalien waren in der Gruppe MA/AS signifikant häufiger als bei den Patienten der übrigen Gruppen, jedoch nur, weil bei der anatomischen Konstellation MA/AS ein VSD obligat vorhanden ist. Neben einem VSD hatten nur 3 Patienten (27,3%) mit MA/AS weitere kardiovaskuläre Anomalien. Alle präoperativen Interventionen (Bündelung der Arteria pulmonalis oder Atrioseptektomie) wurden bei Patienten der Gruppe MA/AA durchgeführt. Eine positiv inotrope Therapie wurde desweiteren in der Gruppe MA/AA signifikant häufiger durchgeführt als bei den Patienten der Gruppen MS/AS und MS/AA. Bei der präoperativen Beatmung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier Gruppen „Anatomie“.

	MA/AA (n=70)	MS/AS (n=42)	MS/AA (n=34)	MA/AS (n=11)
Geschlecht				
Männlich	43 (61,4%)	29 (69,0%)	24 (70,6%)	6 (54,5%)
Weiblich	27 (38,6%)	13 (31,0%)	10 (29,4%)	5 (45,5%)
Pränataldiagnose	33 (47,1%)	21 (50,0%)	13 (38,2%)	5 (45,5%)
Frühgeburt	4 (5,7%)	3 (7,1%)	3 (8,8%)	0 (0,0%)
Aorta ascendens (mm)	$2,69 \pm 0,79$ ^{b,c,d}	$4,77 \pm 1,21$ ^{a,c}	$3,14 \pm 0,90$ ^{a,b,d}	$4,77 \pm 1,47$ ^{a,c}
Aorta ascendens ≤ 2mm	20 (28,6%) ^b	0 (0,0%) ^{a,c}	5 (14,7%) ^b	1 (9,1%)
Zusätzliche kardiovaskuläre Anomalien	20 (28,6%) ^d	10 (23,8%) ^d	9 (26,5%) ^d	11 (100,0%) ^{a,b,c}
Extrakardiale Diagnosen	8 (11,4%)	7 (16,7%)	5 (14,7%)	1 (9,1%)
Präoperative Komplikationen	15 (21,4%)	5 (11,9%)	7 (20,6%)	2 (18,2%)
Präoperative Interventionen	8 (11,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Präoperative Inotropie	18 (25,7%) ^{b,c}	3 (7,1%) ^a	3 (8,8%) ^a	3 (27,3%)
Präoperative Beatmung	23 (32,9%)	9 (21,4%)	7 (20,6%)	4 (36,4%)

Tabelle 8 – Vergleich der präoperativen Daten der vier Gruppen „Anatomie“

^{a,b,c,d}: statistisch signifikanter Unterschied zwischen markierter Gruppe und den in der Markierung ausgewiesenen Gruppen. a:MA/AA, b:MS/AS, c:MS/AA, d:MA/AS

3.2 Norwood Operation

3.2.1 Operationsdaten

Das mediane Alter bei Norwood Operation betrug 7 Tage (1–57 Tage). 101 Patienten (64,3%) wurden innerhalb der ersten 7 Lebenstage operiert und 39 Patienten (24,8%) zwischen dem 8. und 14. Lebenstag. Bei 17 Patienten erfolgte die Norwood Operation nach dem 14. Lebenstag (Abbildung 2). Das mittlere Operationsgewicht der Patienten betrug $3,23 \pm 0,56$ kg bei einer Körperoberfläche von $0,21 \pm 0,02$ m². 19 Patienten (12,1%)

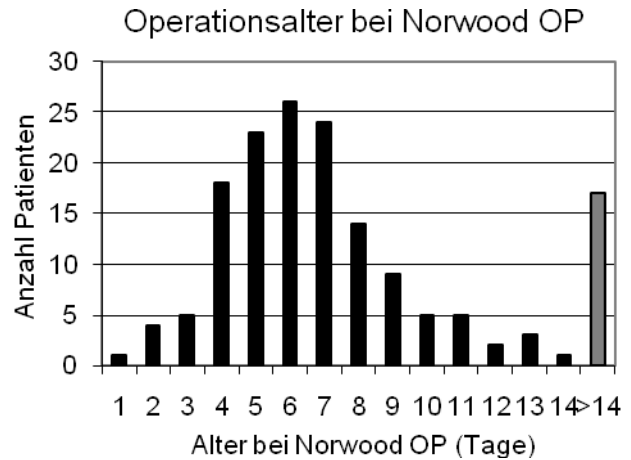


Abbildung 2 – Medianes Operationsalter bei Norwood Operation.

wogen bei Norwood Operation 2,5 kg oder weniger. Das niedrigste Operationsgewicht betrug 1,9 kg.

Zur Herstellung der pulmonalen Perfusion wurde in 49,7% der Fälle ein Shunt mit 3,5 mm Durchmesser verwendet, gefolgt vom 3 mm Durchmesser Shunt bei 35,7% der Patienten. Größere Shunts mit 4 mm und 5 mm wurden bei 21 (13,4%) Patienten, bzw. bei 2 (1,3%) Patienten verwendet. Der auf das Körpergewicht bezogene Shuntquerschnitt aller Patienten betrug $2,88 \pm 0,58$ mm²/kg.

Tabelle 9 zeigt die Bypass-, Aortenklemm- und Kreislaufstillstandzeiten bei Norwood Operation aller Patienten und aufgeschlüsselt auf die drei Gruppen „Therapie“. Zwischen den Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede beim medianen Operationsalter, Operationsgewicht, Körperoberfläche, Shuntdurchmesser und Shuntquerschnitt.

Die Bypasszeiten der Patienten aus den Gruppen 2 und 3 waren bei Verwendung der selektiven zerebralen Perfusion signifikant länger als in der Gruppe 1 ($p < 0,001$). Zwischen den Gruppen 2 und 3 gab es keine signifikanten Unterschiede bei den Bypasszeiten. Die Aortenklemmzeit in Gruppe 1 war auf Grund längerer Kreislaufstillstandphasen signifikant kürzer als in den Gruppen 2 und 3 ($p < 0,001$). Beim Vergleich der Gruppen 2 und 3 war die Aortenklemmzeit in Gruppe 3 signifikant kürzer als bei den Patienten der Gruppe 2 ($45,5 \pm 1,5$ min vs. $52,4 \pm 12,8$ min). Die Kreislaufstillstandzeit war bei Verwendung der selektiven Kopfperfusion in den Gruppen 2 und 3 signifikant kürzer als in Gruppe 1 ($p < 0,001$). Gruppe 3 hatte mit einer mittleren Kreislaufstillstandzeit von $1,8 \pm 4,80$ Minuten darüber hinaus

signifikant kürzere Stillstandzeiten als Gruppe 2 mit $10,1 \pm 11,0$ Minuten ($p < 0,001$). Die kardiale Ischämiezeit von $72,9 \pm 15,3$ Minuten in Gruppe 1 verkürzte sich signifikant auf $62,5 \pm 16,5$ Minuten in Gruppe 2. Die kardiale Ischämiezeit der Gruppe 3 war mit $47,3 \pm 14,8$ Minuten am kürzesten ($p < 0,001$). Die „Total-Support“ Zeit wies keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen auf.

	Gruppe 1 (n=39)	Gruppe 2 (n=59)	Gruppe 3 (n=59)	Gesamt (n=157)
Medianes OP Alter (Tage)	6 (1-37)	7 (3-57)	6 (3-52)	7 (1-57)
Gewicht (kg)	$3,228 \pm 0,573$	$3,276 \pm 0,573$	$3,176 \pm 0,533$	$3,226 \pm 0,556$
Körperoberfläche (m²)	$0,214 \pm 0,023$	$0,216 \pm 0,024$	$0,211 \pm 0,023$	$0,213 \pm 0,024$
Shuntdurchmesser (mm)	$3,47 \pm 0,428$	$3,41 \pm 0,341$	$3,36 \pm 0,381$	$3,41 \pm 0,379$
Shuntquerschnitt/KG (mm²/kg)	$2,98 \pm 0,48$	$2,83 \pm 0,41$	$2,88 \pm 0,76$	$2,88 \pm 0,58$
Bypasszeit (min)	$76,5 \pm 26,2$ ^{2,3}	$145,6 \pm 36,7$ ¹	$149,7 \pm 22,7$ ¹	$130,0 \pm 42,6$
Aortenklemmzeit (min)	$1,8 \pm 5,6$ ^{2,3}	$52,4 \pm 12,8$ ^{1,3}	$45,5 \pm 1,5$ ^{1,2}	$37,2 \pm 23,4$
Kreislaufstillstand (min)	$71,1 \pm 16,6$ ^{2,3}	$10,1 \pm 11,0$ ^{1,3}	$1,8 \pm 4,8$ ^{1,2}	$22,1 \pm 30,5$
Kardiale Ischämiezeit (min)	$72,9 \pm 15,3$ ^{2,3}	$62,5 \pm 16,5$ ^{1,3}	$47,3 \pm 14,8$ ^{1,2}	$59,4 \pm 18,5$
„Total-Support“ Zeit (min)	$147,6 \pm 31,8$	$155,7 \pm 37,2$	$152,1 \pm 23,8$	$152,1 \pm 31,3$

Tabelle 9 – Operationsdaten der Norwood Operation der Gruppen „Therapie“ sowie aller Patienten.

^{1,2,3}: statistisch signifikanter Unterschied zwischen markierter Gruppe und den in der Markierung ausgewiesenen Gruppen.

Zwischen den vier Gruppen „Anatomie“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den perioperativen Daten der Norwood Operation.

Bei 135 Patienten erfolgte nach Norwood Operation ein primärer Thoraxverschluss, bei den verbliebenen 22 Patienten (Gruppe 1: n=10, Gruppe 2: n=7, Gruppe 3: n=5) zunächst nur ein Verschluss mit einer Surgical-Membrane auf Hautniveau. Der sekundäre Thoraxverschluss wurde in Gruppe 1 signifikant häufiger durchgeführt als bei den Patienten der Gruppe 3 ($p=0,025$). Bei den Gruppen „Anatomie“ zeigten sich hinsichtlich des primären Thoraxverschlusses keine signifikanten Unterschiede.

Die mediane Aufenthaltsdauer zur Norwood Operation betrug 42 (8-353) Tage, wobei 15 Patienten vor Durchführung der SCPA nicht entlassen wurden.

3.2.2 Intensivmedizinische Behandlung nach Norwood Operation - Analyse der Gruppen „Therapie“

Die intensivmedizinische Behandlung im Anschluss an die Norwood Operation wurde nach Ausschluss der unter 2.3 beschriebenen Patienten anhand von 146 Patienten analysiert (Gruppe 1: n=34, Gruppe 2: n=55, Gruppe 3: n=57).

3.2.2.1 Intravenöse Medikation zur Kreislaufsteuerung

Nachlastsenkung

In den Gruppen 1 und 2 erfolgte die Nachlastsenkung auf Nitratbasis mit Natrium-Nitroprussid und bei 10 Patienten mit Nitroglyzerin (9 Patienten aus Gruppe 1, ein Patient aus Gruppe 2). Darüber hinaus wurde bei 7 Patienten aus der Gruppe 2 und bei 4 Patienten aus Gruppe 1 Phentolamin eingesetzt. Die Abbildungen 3 und 4 zeigen die mittlere Dosis der verwendeten Medikamente und den Anteil der Patienten, die zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt eine Nachlastsenkung erhielten. In Gruppe 1 erhielten 24 Patienten (70,6%) direkt im Anschluss an die Norwood OP eine Nachlastsenkung. Innerhalb der analysierten 144 Stunden wurde, mit einer Ausnahme, bei allen Patienten eine Nachlastsenkung durchgeführt. In Gruppe 2 erfolgte bei 51 Patienten (92,7%) direkt postoperativ eine Nachlastsenkung.

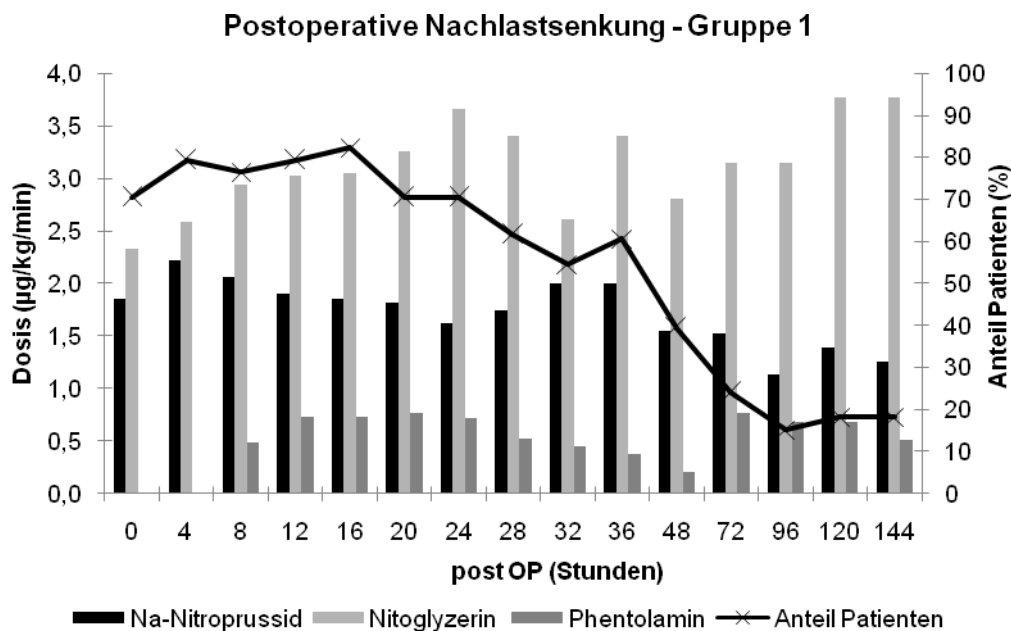


Abbildung 3 – Postoperative Nachlastsenkung der Gruppe „Therapie 1“. Dosis der verwendeten Medikamente sowie Anteil der zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt behandelten Patienten.

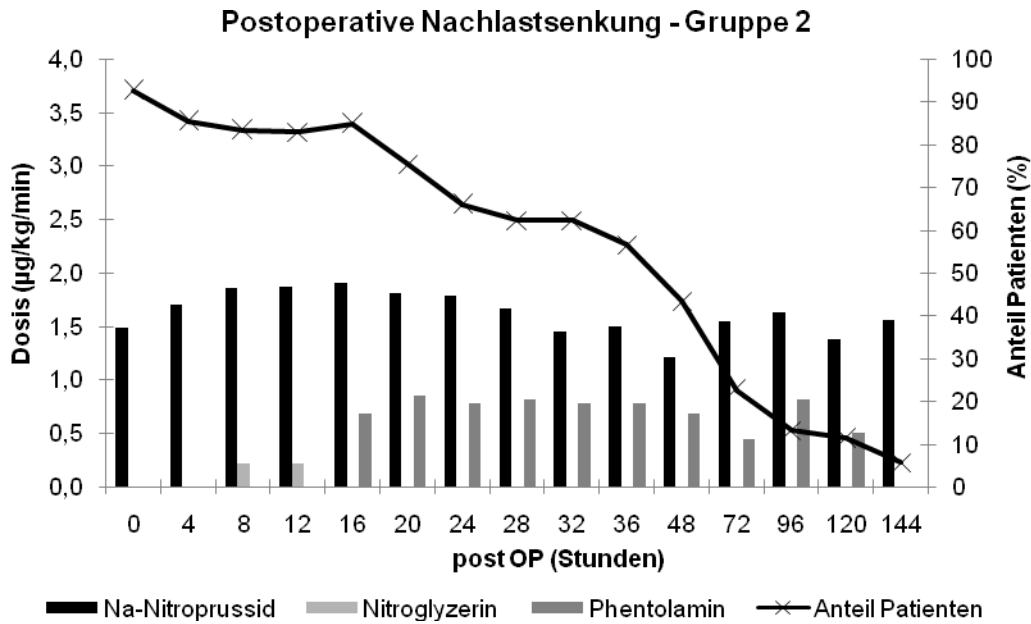


Abbildung 4 – Postoperative Nachlastsenkung der Gruppe „Therapie 2“. Dosis der verwendeten Medikamente sowie Anteil der zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt behandelten Patienten.

Die mittlere Natrium-Nitroprussid Dosis in den ersten 36 Stunden in Gruppe 1 betrug $1,09 \pm 0,95 \mu\text{g/kg/min}$ und unterschied sich nicht signifikant von der Gruppe 2 mit $1,01 \pm 0,77 \mu\text{g/kg/min}$. Im zweiten Zeitabschnitt zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bei der Natrium-Nitroprussid Dosis der Patienten der Gruppen 1 und 2 ($0,29 \pm 0,42 \mu\text{g/kg/min}$ und $0,18 \pm 0,51 \mu\text{g/kg/min}$).

Bei den Patienten der Gruppe 3 basierte die Nachlastsenkung auf Phentolamin. Alle Patienten erhielten direkt postoperativ eine Nachlastsenkung, wobei innerhalb der ersten 12 Stunden noch bei 31 Patienten Natrium-Nitroprussid eingesetzt wurde.

Direkt postoperativ erfolgte bei 40 Patienten die Nachlastsenkung mit Phentolamin, wobei 14 von ihnen zu diesem Zeitpunkt noch gleichzeitig Natrium-Nitroprussid erhielten. Bei den verbliebenen 17 Patienten erfolgte der Wechsel von Natrium-Nitroprussid auf Phentolamin innerhalb der ersten 12 postoperativen Stunden, so dass 16 Stunden nach Operationsende alle Patienten aus der Gruppe 3 ausschließlich Phentolamin zur Nachlastsenkung erhielten (Abbildung 5).

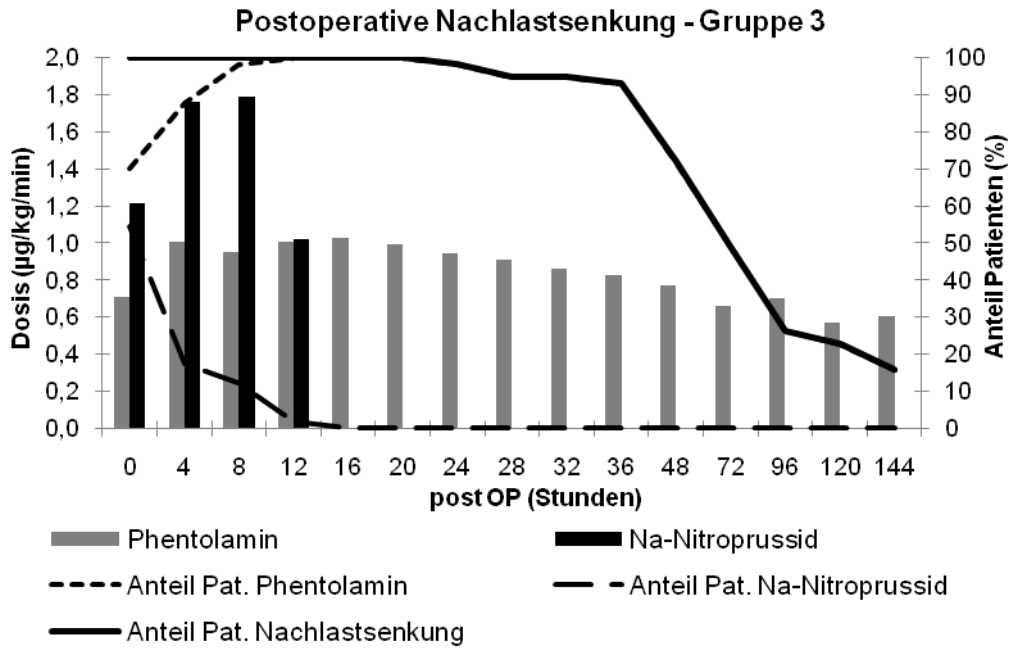


Abbildung 5 – Postoperative Nachlastsenkung der Gruppe „Therapie 3“. Dosis der verwendeten Medikamente sowie Anteil der zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt behandelten Patienten.

Bei den Patienten der Gruppen 1 und 2 wurde die Nachlastsenkung in den ersten 24 Stunden stärker reduziert als bei den Patienten der Gruppe 3. In Gruppe 3 erhielten nach 24 Stunden noch 98,2 % der Patienten eine Nachlastsenkung. In den Gruppen 1 und 2 waren es nur noch 70,6 % bzw. 66,0 %. Die mediane Dauer der Nachlastsenkung war in Gruppe 3 mit 72 (24-201) Stunden signifikant länger als in den Gruppen 1 und 2 mit einer medianen Dauer von 48 (8-145) Stunden und 48 (4-173) Stunden.

Positiv inotrope Therapie

Alle Patienten erhielten im postoperativen Verlauf eine positiv inotrope Therapie mit Adrenalin. Bei 18 Patienten (Gruppe 1: n=10, Gruppe 2: n=7, Gruppe 3: n=1) wurde zusätzlich Noradrenalin eingesetzt.

Die mediane Dauer der postoperativen inotropen Therapie in Gruppe 1 betrug 72 (8-399) Stunden. Patienten der Gruppen 2 erhielten im Median für 48 (4-238) Stunden eine positiv inotrope Therapie. In Gruppe 3 betrug die Dauer der inotropen Therapie ebenfalls 48 (20-145) Stunden. Zwischen den Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Nach 144 Stunden erhielten noch 5 Patienten (15,2%) aus Gruppe 1 und nur jeweils 2 Patienten aus den Gruppe 2 und 3 eine Therapie mit Adrenalin bzw. Noradrenalin (Abbildung 6).

Die mittlere Adrenalin Dosis innerhalb der ersten 36 Stunden wies keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen auf. Im weiteren postoperativen Verlauf war die mittlere Adrenalin Dosis der Gruppe 3 signifikant niedriger als bei Patienten der Gruppe 1 (Tabelle 10).

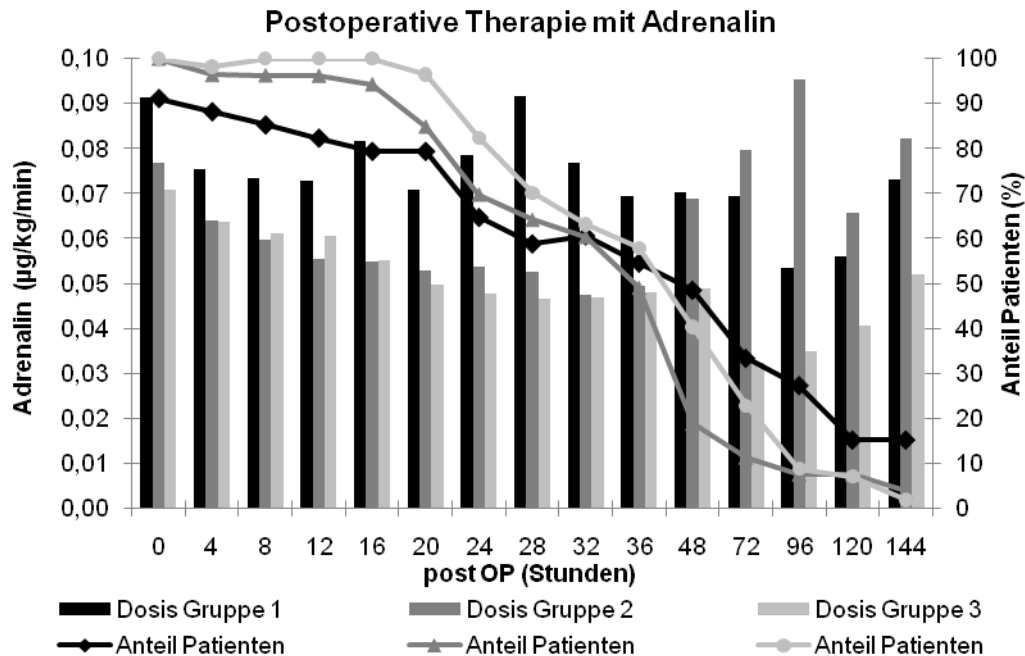


Abbildung 6 – Postoperative Therapie mit Adrenalin. Mittlere Adrenalin-Dosis der behandelten Patienten sowie Anteil der zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt behandelten Patienten der drei Gruppen „Therapie“.

Gruppe	Adrenalin 0-36 h (µg/kg/min)	Adrenalin 36-144 h (µg/kg/min)
1	0,058 ±0,050	0,018 ±0,028 ³
2	0,046 ±0,034	0,007 ±0,025
3	0,049 ±0,035	0,007 ±0,012 ¹

Tabelle 10 – Mittlere Adrenalin-Dosis der Gruppen „Therapie“ innerhalb der ersten 36 postoperativen Stunden und zwischen 36 und 144 Stunden nach Norwood OP.

^{1,2,3}: statistisch signifikanter Unterschied zwischen markierter Gruppe und der in der Markierung ausgewiesenen Gruppe.

Enoximon

Im postoperativen Verlauf wurden 130 Patienten (89,0%) mit dem Phosphodiesterase-III Antagonist Enoximon behandelt. Innerhalb der Gruppen erhielten 21 Patienten (61,8%) der Gruppe 1, sowie 53 Patienten (96,4%) bzw. 56 Patienten (98,3%) der Gruppen 2 und 3 Enoximon. Abbildung 7 zeigt die mittlere Dosis der behandelten Patienten vom OP Tag bis

zum fünften postoperativen Tag sowie den Anteil der behandelten Patienten aus den jeweiligen Gruppen.

Die mittlere Enoximon Tagesdosis in Gruppe 1 betrug $1,74 \pm 0,85$ mg/kg/Tag und $1,53 \pm 0,68$ mg/kg/Tag bzw. $1,86 \pm 0,65$ mg/kg/Tag in den Gruppen 2 und 3. Die mittlere Dosis der Gruppe 3 war signifikant höher als die der Gruppe 2.

Die Behandlung erfolgte in Gruppe 1 für 3 (1-14) Tage und in Gruppe 2 ebenfalls für 3 (1-7) Tage. Patienten der Gruppe 3 wurden im Median für 4 (2-12) Tage mit Enoximon behandelt. Die mediane Behandlungsdauer wies zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied auf.

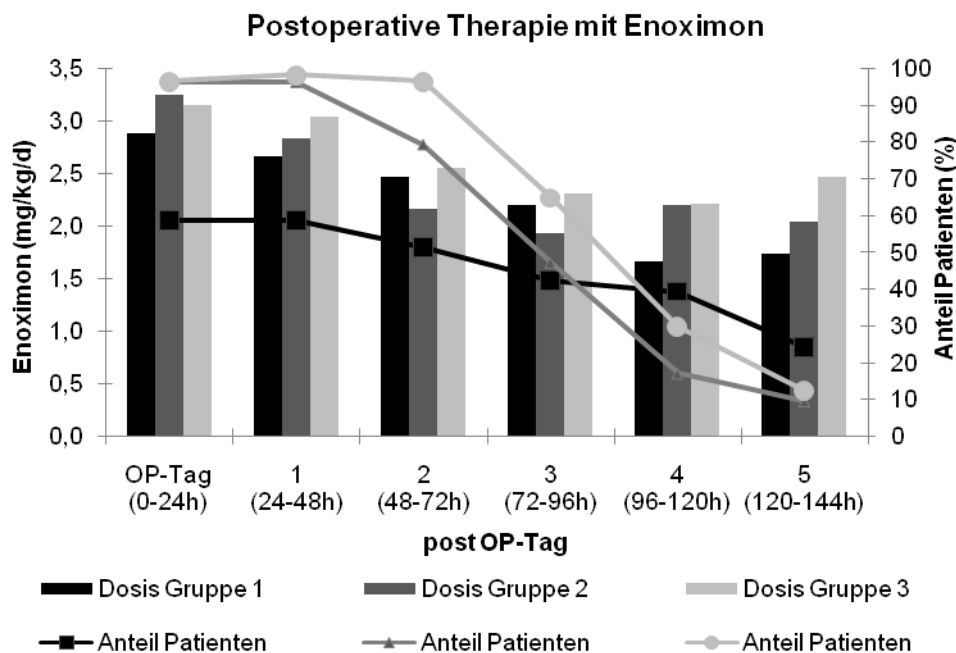


Abbildung 7 – Postoperative Therapie mit Enoximon. Mittlere Enoximon-Tagesdosis der behandelten Patienten sowie Anteil der zum jeweiligen post OP-Tag behandelten Patienten der drei Gruppen „Therapie“.

3.2.2.2 Hämodynamik und Oxymetrie

Innerhalb der ersten 16 postoperativen Stunden fiel der mittlere systolische Blutdruck der gesamten Patientengruppe vom postoperativen Ausgangswert von 75,2 mmHg signifikant auf ein Minimum von 71,2 mmHg ab. 24 Stunden nach Norwood Operation erreichte der mittlere systolische Blutdruck erneut Werte, die oberhalb des postoperativen Ausgangswertes lagen.

Die Ausprägung des systolischen Blutdruckabfalls war in Gruppe 2 am stärksten ausgeprägt und erreichte im Gegensatz zu den nur tendenziell sinkenden Werten der beiden anderen Gruppen eine statistische Signifikanz (Abbildung 8).

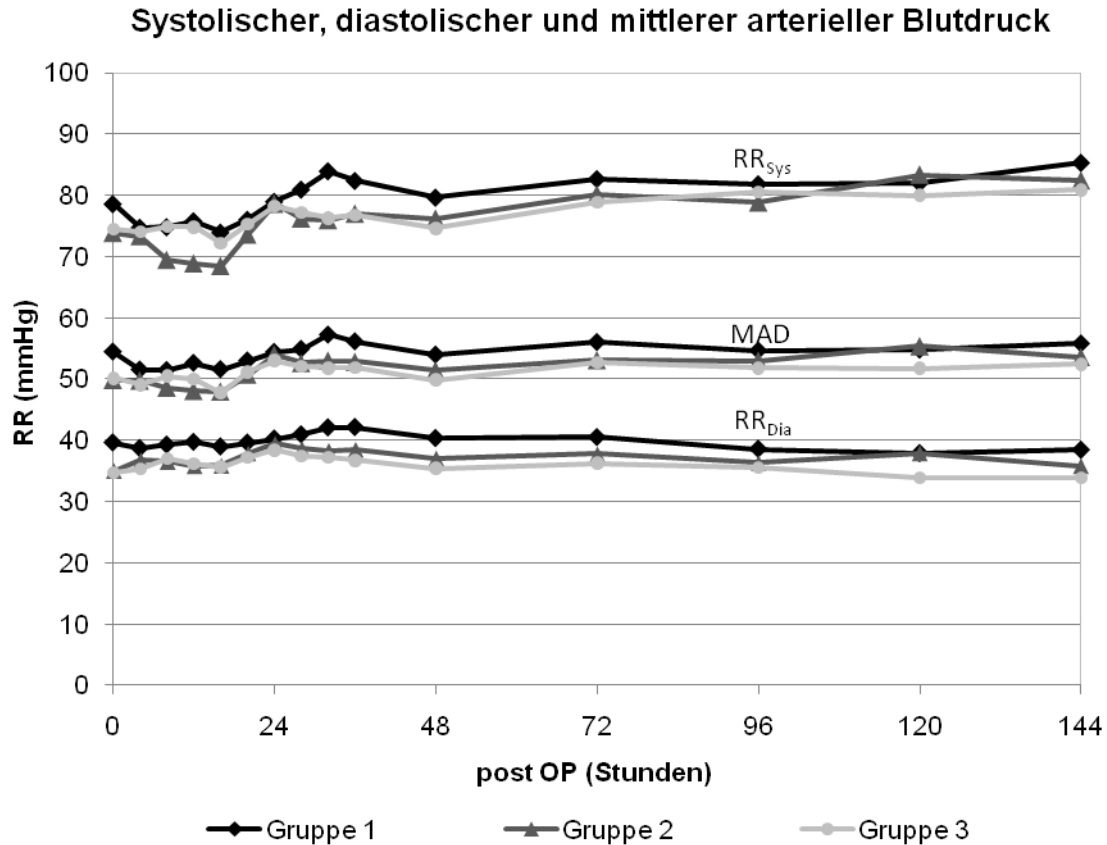


Abbildung 8 – Systolischer (RR_{Sys}), diastolischer (RR_{Dia}) und mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) der Patienten der drei Gruppen „Therapie“ innerhalb der 144 analysierten postoperativen Stunden.

Die Patienten der Gruppe 1 hatten innerhalb der ersten 36 Stunden einen signifikant höheren systolischen Blutdruck als die Patienten der Gruppe 2. Der mittlere systolische Blutdruck im Zeitraum zwischen 36 und 144 Stunden nach Norwood OP war bei den Patienten der Gruppe 1 signifikant höher als bei den Patienten der Gruppe 3 (Tabelle 11).

Gruppe	RR_{Sys} 0 - 36 h (mmHg)	RR_{Sys} 36 - 144 h (mmHg)
1	$77,9 \pm 9,3$ ²	$82,3 \pm 7,5$ ³
2	$73,5 \pm 7,5$ ¹	$80,1 \pm 7,2$
3	$75,4 \pm 8,9$	$78,9 \pm 7,3$ ¹

Tabelle 11 – Mittlerer systolischer Blutdruck (RR_{Sys}) der ersten 36 postoperativen Stunden und zwischen 36 und 144 Stunden nach Norwood OP.

^{1,2,3}: statistisch signifikanter Unterschied zwischen markierter Gruppe und der in der Markierung ausgewiesenen Gruppe.

Der diastolische Blutdruck der Patienten aus Gruppe 1 wies direkt postoperativ gegenüber den Gruppen 2 und 3, die sich zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant unterschieden, höhere Werte auf. Im Gegensatz zum systolischen Blutdruck stieg der mittlere diastolische Blutdruck aller

Patienten innerhalb der ersten 24 bis 36 Stunden signifikant an. Innerhalb der Gruppen war dieser Anstieg jedoch nur bei den Gruppen 2 und 3 statistisch signifikant. Im Mittel über die Beobachtungszeitpunkte der ersten 36 postoperativen Stunden und zwischen 36 und 144 Stunden zeigte sich bei den Patienten der Gruppe 1 ein signifikant höheres diastolisches Blutdruckniveau als bei den Patienten der Gruppen 2 und 3. Das niedrigste diastolische Blutdruckniveau zeigte sich in beiden Zeiträumen bei den Patienten der Gruppe 3.

Gruppe	RR _{Dia} 0-36 h (mmHg)	RR _{Dia} 36-144 h (mmHg)
1	40,0 ±4,0 ^{2,3}	39,1 ±3,5 ^{2,3}
2	37,3 ±3,5 ¹	36,9 ±4,4 ^{1,3}
3	36,6 ±3,9 ¹	35,0 ±4,0 ^{1,2}

Tabelle 12 – Mittlerer diastolischer Blutdruck (RR_{Dia}) der ersten 36 postoperativen Stunden und zwischen 36 und 144 Stunden nach Norwood OP.

^{1,2,3}: statistisch signifikanter Unterschied zwischen markierter Gruppe und den in der Markierung ausgewiesenen Gruppen.

Der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) der gesamten Patientengruppe fiel innerhalb der ersten 16 Stunden vom postoperativen Ausgangswert von 51,0 mmHg auf ein Minimum von 47,7 mmHg ab und stieg anschließend auf Werte, die über dem postoperativem Ausgangsniveau lagen. Der MAD der ersten 36 Stunden war in Gruppe 1 signifikant höher als bei den Patienten der Gruppen 2 und 3, die sich nicht signifikant voneinander unterschieden. Im darauf folgendem Zeitraum war der MAD der Patienten aus Gruppe 1 signifikant höher als bei den Patienten der Gruppe 3 (Tabelle 13).

Gruppe	MAD 0-36 h (mmHg)	MAD 36-144 h (mmHg)
1	53,6 ±5,2 ^{2,3}	55,0 ±4,1 ³
2	50,8 ±4,7 ¹	53,2 ±4,8
3	50,7 ±4,8 ¹	51,7 ±4,4 ¹

Tabelle 13 – Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) der ersten 36 postoperativen Stunden und zwischen 36 und 144 Stunden nach Norwood OP.

^{1,2,3}: statistisch signifikanter Unterschied zwischen markierter Gruppe und den in der Markierung ausgewiesenen Gruppen.

Abbildung 9 zeigt den Verlauf des ZVD und des koronaren Perfusionsdruckes. Der mittlere ZVD aller Patienten betrug direkt postoperativ 6,9 ±2,7 mmHg und erreichte nach 28 Stunden ein Maximum von 9,4 ±2,7 mmHg. Der ZVD der Patienten aus Gruppe 2 lag innerhalb der ersten 36 Stunden mit 7,8 ±1,8 mmHg auf einem leicht niedrigeren Niveau als der ZVD der Patienten der Gruppen 1 und 3 (8,7 ±2,0 mmHg und 8,6 ±1,5 mmHg, $p < 0,05$). Im weiteren Verlauf zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Der postoperative CPP der Patienten aus Gruppe 1 war höher als bei den Patienten der Gruppen 2 und 3 ($32,7 \pm 8,3$ mmHg versus $28,4 \pm 4,9$ mmHg und $27,4 \pm 7,0$ mmHg). Ebenso war der mittlere CPP innerhalb der ersten 36 Stunden bei den Patienten der Gruppe 1 am höchsten, gefolgt von den Patienten der Gruppen 2 und 3. Der mittlere CPP der Gruppe 3 zwischen 36 und 144 Stunden war signifikant niedriger als bei den Patienten der Gruppen 1 und 2, deren mittlerer CPP sich nicht signifikant voneinander unterschied (Tabelle 14).

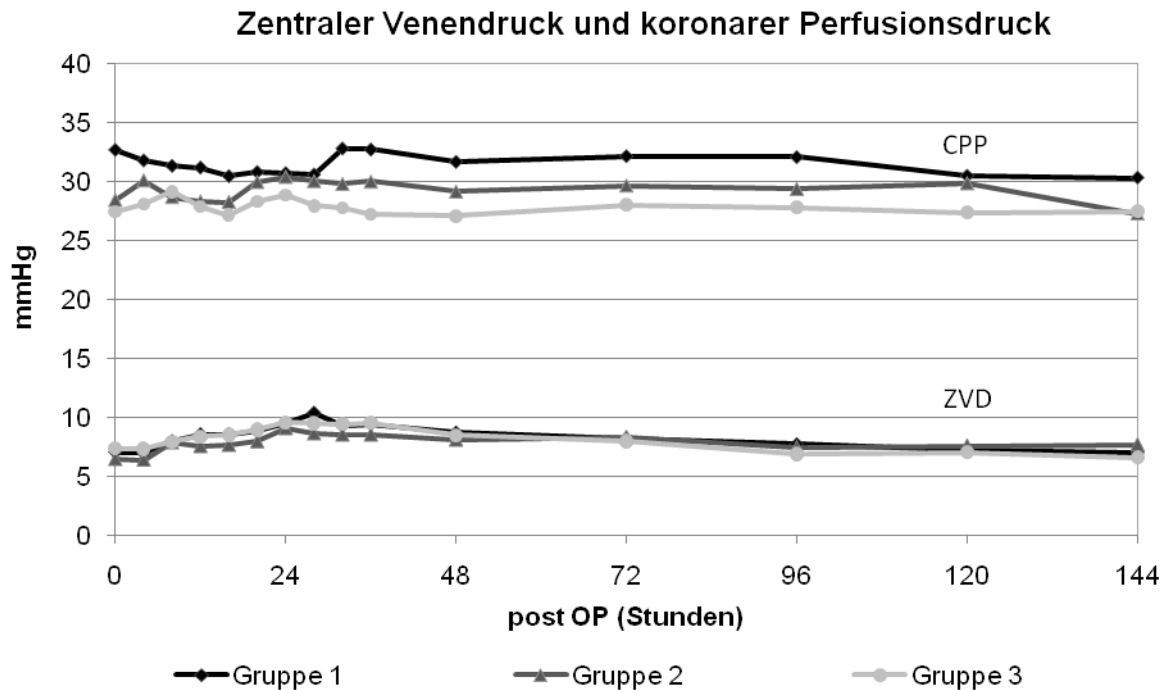


Abbildung 9 – Zentraler Venendruck (ZVD) und koronarer Perfusionsdruck (CPP) der Patienten der drei Gruppen „Therapie“ innerhalb der 144 analysierten postoperativen Stunden.

Gruppe	CPP 0-36 h (mmHg)	CPP 36-144 h (mmHg)
1	$31,4 \pm 4,3$ ^{2,3}	$31,7 \pm 5,7$ ³
2	$29,4 \pm 3,5$ ^{1,3}	$29,7 \pm 4,8$ ³
3	$28,0 \pm 3,7$ ^{1,2}	$27,4 \pm 3,8$ ^{1,2}

Tabelle 14 – Mittlerer koronarer Perfusionsdruck (CPP) in den ersten 36 postoperativen Stunden und zwischen 36 und 144 Stunden nach Norwood OP. ^{1,2,3}: statistisch signifikanter Unterschied zwischen markierter Gruppe und den in der Markierung ausgewiesenen Gruppen.

Die mittlere arterielle Sauerstoffsättigung (SaO₂) aller Patienten betrug direkt postoperativ $79,6 \pm 7,3$ % und wies zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf, wobei die Patienten der Gruppe 1 tendenziell die niedrigste Ausgangssättigung hatten. Die SaO₂ fiel

innerhalb der ersten 16 Stunden auf ein Minimum von $77,9 \pm 6,4\%$ ab. Innerhalb der drei Gruppen zeigte sich nur bei den Patienten der Gruppe 1 nach einem kurzzeitigen Sättigungsanstieg ein signifikanter Sättigungsabfall, wobei nach 36 Stunden die geringste SaO₂ vorlag. Die geringsten Sättigungsabfälle und die kleinste Schwankungsbreite im Kurvenverlauf zeigten sich bei den Patienten der Gruppe 3. Die SaO₂ der Gruppe 2 stieg im Vergleich zu den Patienten der Gruppe 1 im Anschluss an den initialen Abfall zunächst schneller auf das postoperative Ausgangsniveau an, verzeichnete im weiteren Verlauf jedoch einen erneuten Sättigungsabfall (Abbildung 10). Die mittlere arterielle Sauerstoffsättigung innerhalb der ersten 36 postoperativen Stunden und zwischen 36 und 144 Stunden wies keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen auf (Tabelle 15).

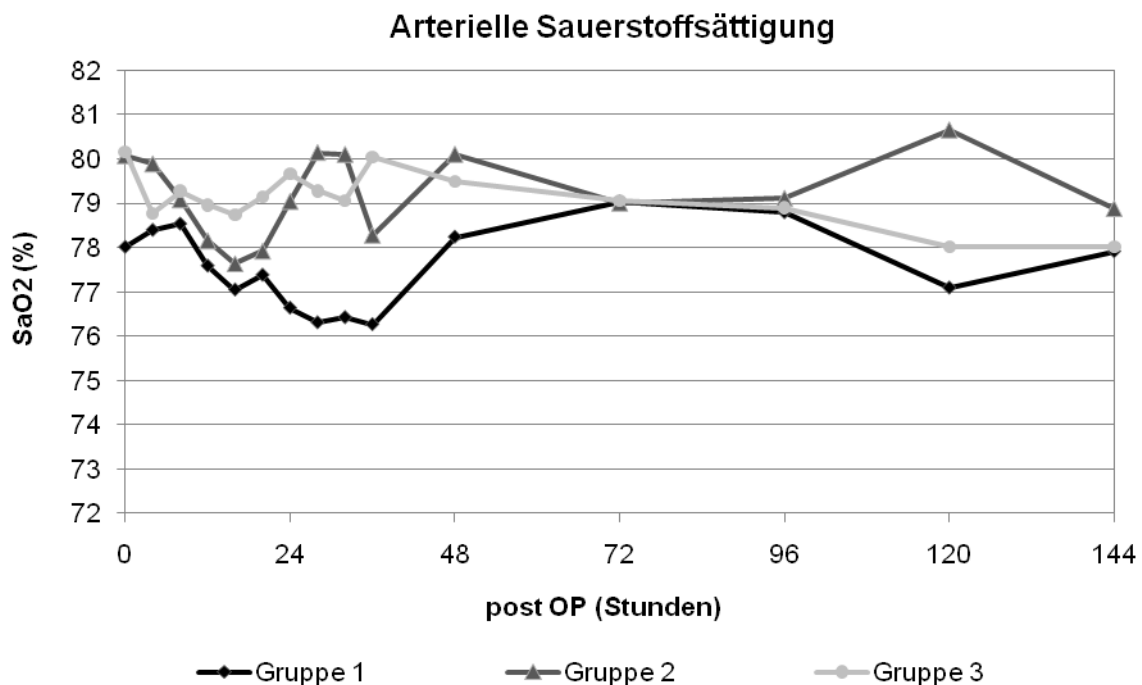


Abbildung 10 – Arterielle Sauerstoffsättigung (SaO₂) der Patienten der drei Gruppen „Therapie“ innerhalb der 144 analysierten postoperativen Stunden.

Gruppe	SaO ₂ 0-36 h (%)	SaO ₂ 36-144 h (%)
1	77,2 ±5,9	78,2 ±3,6
2	78,9 ±2,9	79,5 ±2,8
3	79,3 ±3,1	78,7 ±3,3

Tabelle 15 – Mittlere arterielle Sauerstoffsättigung (SaO₂) in den ersten 36 postoperativen Stunden und zwischen 36 und 144 Stunden nach Norwood OP. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die mittlere venöse Sauerstoffsättigung aller Patienten betrug postoperativ $49,0 \pm 13,7\%$ und erreichte nach 36 Stunden einen mittleren Wert von $58,3 \pm 9,0\%$. Die mittlere venöse Sauerstoffsättigung innerhalb der ersten 36 postoperativen Stunden wies keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen auf.

Die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz betrug bei Betrachtung aller Patienten direkt postoperativ $6,03 \pm 2,77$ ml/dl und es zeigten sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Ebenso unterschieden sich die mittleren AVDO₂ Werte der einzelnen Gruppen zu den jeweiligen Beobachtungspunkten innerhalb der ersten 36 Stunden nicht signifikant voneinander.

Die Gruppen „Therapie“ erreichten jedoch zu unterschiedlichen Zeitpunkten mittlere AVDO₂ Werte, die signifikant unter 5 ml/dl lagen. Während die AVDO₂ der Gruppen 2 und 3 sank, stieg diese in der Gruppe 1 zunächst tendenziell an und erreichte erst nach 36 Stunden eine mittlere AVDO₂ unter 5 ml/dl. Bei den Patienten der Gruppen 2 und 3 lag die AVDO₂ bereits nach 32 Stunden bzw. nach 16 Stunden signifikant unter 5 ml/dl.

In Gruppe 1 betrug die mittlere AVDO₂ über 36 Stunden $4,9 \pm 1,8$ ml/dl, die sich nicht signifikant von der Gruppe 2 mit einer mittleren AVDO₂ von $5,0 \pm 1,6$ ml/dl unterschied. Die mittlere AVDO₂ der Gruppe 3 war mit $4,6 \pm 1,2$ ml/dl niedriger als in den Gruppen 1 und 2, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant.

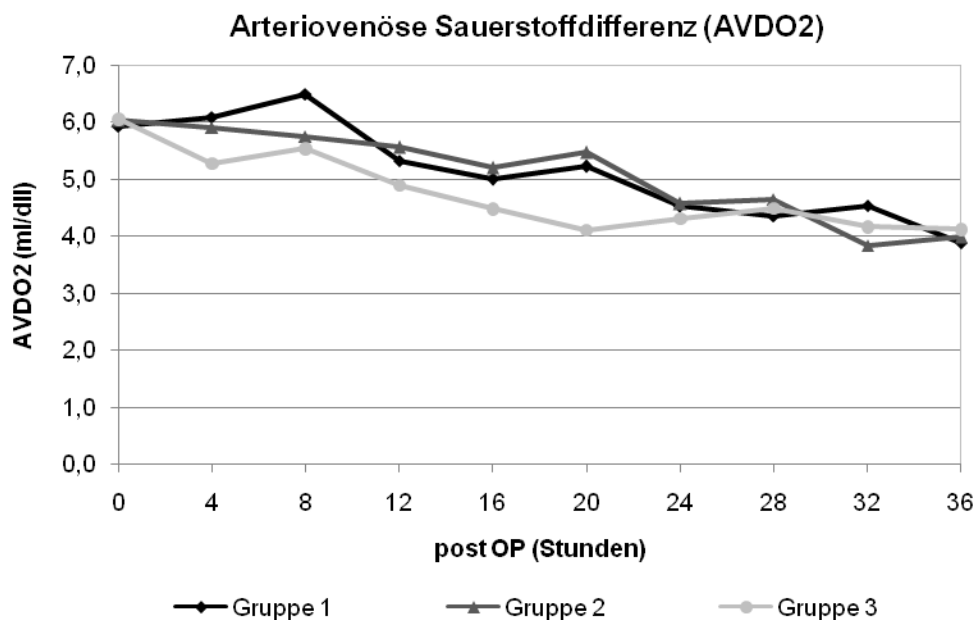


Abbildung 11 – Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (AVDO₂) der Patienten der Gruppen „Therapie“ innerhalb der ersten 36 postoperativen Stunden.

Der mittlere Oxygen Excess Faktor aller Patienten betrug direkt postoperativ $3,25 \pm 1,71$ und stieg innerhalb der ersten 36 Stunden signifikant auf $4,36 \pm 1,76$ an ($p < 0,001$). Zwischen den Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Die mittlere transkutane Sauerstoffsättigung ($TcSaO_2$) fiel bei Betrachtung aller Patienten innerhalb der ersten 16 Stunden signifikant von $83,2 \pm 6,4\%$ auf $78,8 \pm 5,4\%$ ab und stieg anschließend auf postoperative Ausgangswerte an. Zwischen den drei Gruppen fanden sich keine relevanten Unterschiede.

Der mittlere postoperative pH-Wert der gesamten Patientengruppe betrug $7,41 \pm 0,08$ und erreichte nach 20 Stunden ein Maximum von $7,47 \pm 0,06$. Im weiteren Verlauf fiel der mittlere pH-Wert auf $7,43 \pm 0,05$ ab. Innerhalb der drei Gruppen war der mittlere pH-Wert der Patienten der Gruppe 3 in zwischen 36 und 144 Stunden signifikant niedriger als bei den Patienten der Gruppen 1 (Tabelle 16).

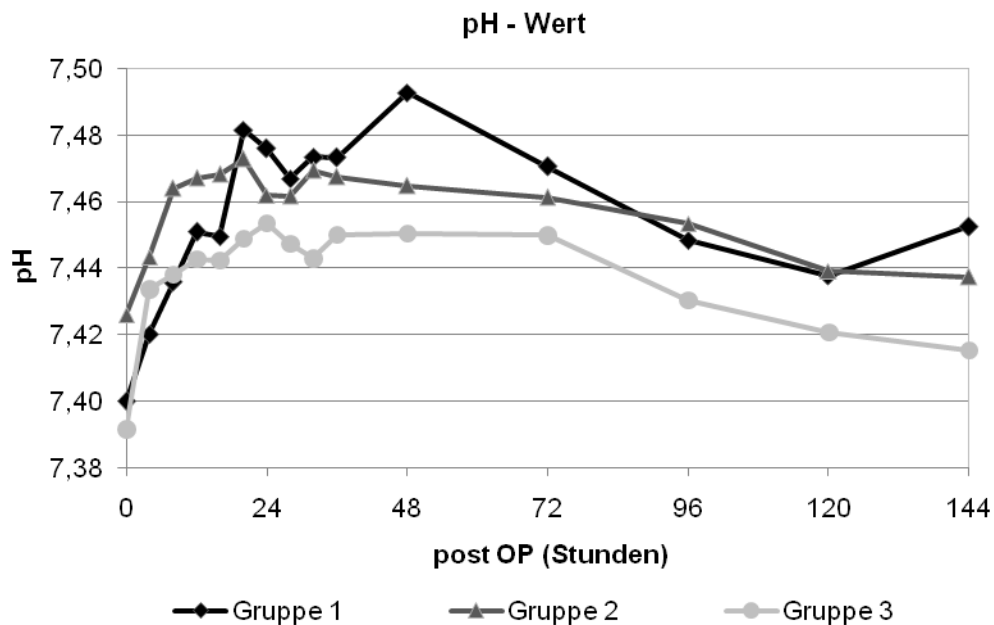


Abbildung 12 – pH-Wert der Patienten der Gruppen „Therapie“ innerhalb der analysierten 144 postoperativen Stunden.

Gruppe	pH-Wert 0-36 h	pH-Wert 36-144 h
1	$7,45 \pm 0,06$	$7,46 \pm 0,04$ ³
2	$7,46 \pm 0,04$	$7,45 \pm 0,03$
3	$7,44 \pm 0,03$	$7,43 \pm 0,03$ ¹

Tabelle 16 – Mittlerer pH-Wert in den ersten 36 postoperativen Stunden und zwischen 36 und 144 Stunden nach Norwood OP.

^{1,2,3}: statistisch signifikanter Unterschied zwischen markierter Gruppe und der in der Markierung ausgewiesenen Gruppe.

Der postoperative Base Excess (BE) betrug $1,9 \pm 2,7$ mmol/l und stieg innerhalb der ersten 48 Stunden auf ein Maximum von $5,4 \pm 3,2$ mmol/l an. Der mittlere BE der ersten 36 postoperativen Stunden und zwischen 36 und 144 Stunden wies keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf (Tabelle 17).

Gruppe	Base Excess 0-36h (mmol/l)	Base Excess 36-144 h (mmol/l)
1	$2,8 \pm 3,1$	$4,7 \pm 3,6$
2	$2,8 \pm 2,2$	$4,2 \pm 2,2$
3	$2,1 \pm 1,7$	$3,5 \pm 2,2$

Tabelle 17 – Mittlerer Base Excess (BE) in den ersten 36 postoperativen Stunden und zwischen 36 und 144 Stunden nach Norwood OP. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Der arterielle CO₂-Partialdruck (pCO₂) stieg bei Betrachtung aller Patienten innerhalb der ersten 48 postoperativen Stunden von einem mittleren postoperativen pCO₂ von $36,6 \pm 9,2$ mmHg auf Werte signifikant über 40 mmHg an. Innerhalb der einzelnen Gruppen erreichten jedoch nur die Gruppen 2 und 3 signifikant höhere pCO₂-Werte über 40 mmHg. Innerhalb der ersten 36 postoperativen Stunden wies der mittlere pCO₂-Wert keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen auf. Im darauf folgenden Zeitraum war der mittlere pCO₂ der Gruppe 3 mit $43,0 \pm 4,2$ mmHg signifikant höher als in Gruppe 1 mit $40,9 \pm 5,4$ mmHg.

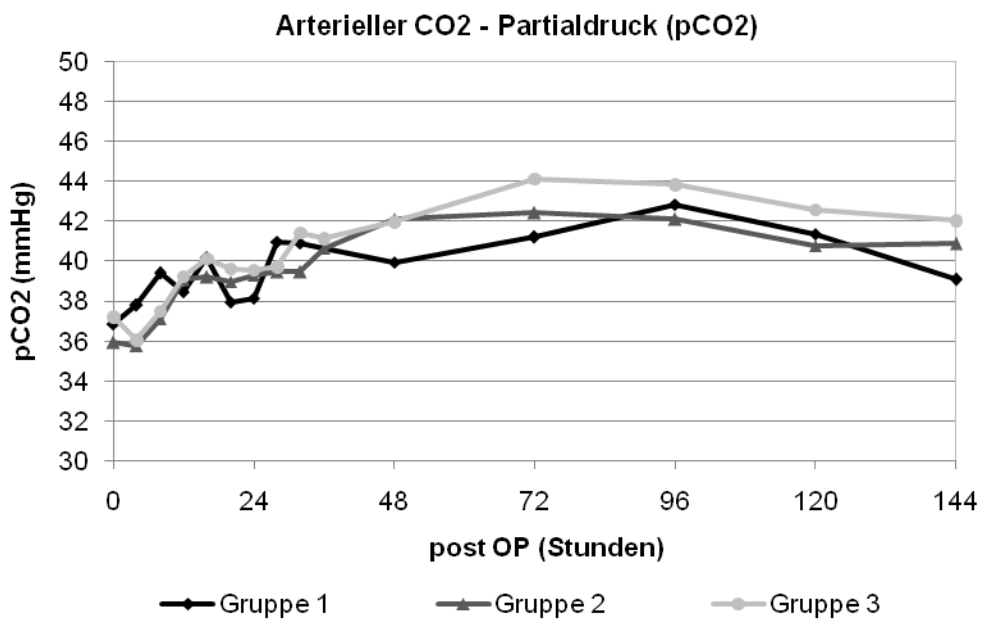


Abbildung 13 – Arterieller CO₂-Partialdruck (pCO₂) der Patienten der Gruppen „Therapie“ innerhalb der analysierten 144 postoperativen Stunden.

3.2.2.3 Beatmung

Abbildung 14 zeigt den Anteil der zu den analysierten Zeitpunkten beatmeten Patienten, sowie den mittleren inspiratorischen Sauerstoffgehalt (FiO₂). Der mittlere FiO₂ aller Patienten betrug direkt postoperativ 47,9 ±26,9 % und zeigte zwischen den Gruppen über den gesamten Zeitraum keine relevanten Unterschiede.

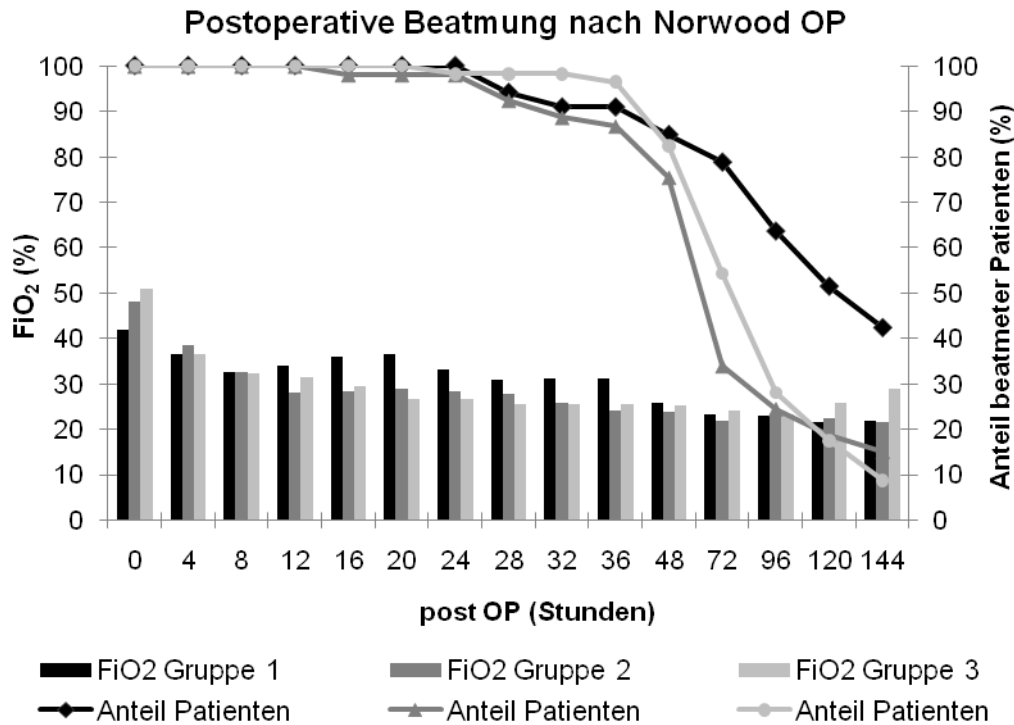


Abbildung 14 – Anteil beatmeter Patienten der Gruppen „Therapie“ und inspiratorischer Sauerstoffgehalt (FiO₂) innerhalb der analysierten 144 postoperativen Stunden.

Die mediane Beatmungsdauer aller Patienten betrug 72,2 (15,5-1190,9) Stunden. Die Patienten der Gruppe 1 waren im Median für 118,6 (25,7-647,6) Stunden beatmet. Die mediane Beatmungsdauer in Gruppe 2 betrug 60,9 (15,5-1190,9) Stunden. In Gruppe Therapie 3 wurden die Patienten im Median nach 73,5 (20,3-334,7) Stunden extubiert.

Die mediane Beatmungsdauer der Gruppe 1 war statistisch signifikant länger als die der Gruppen 2 und 3, die sich hinsichtlich ihrer Beatmungsdauer nicht unterschieden ($p = 0,001$ und $p = 0,005$). In Gruppe 1 wurden darüber hinaus 14 Patienten für 144 Stunden oder für einen längeren Zeitraum beatmet und unterschieden sich in diesem Punkt signifikant von den Gruppen 2 und 3, in denen 8 bzw. 5 Patienten nicht innerhalb der ersten 144 postoperativen Stunden extubiert werden konnten ($p < 0,001$).

15 Patienten wurden postoperativ im Median für 29,0 (2,0-117,0) Stunden mit einem Zusatz von Stickstoffmonoxid beatmet. Davon waren 8 Patienten aus Gruppe 1 sowie 5 Patienten aus Gruppe 2 und 2 Patienten aus Gruppe 3.

3.2.3 Intensivmedizinische Behandlung nach Norwood Operation – Analyse der Gruppen „Anatomie“

Tabelle 18 zeigt die Verteilung der Patienten aus den anatomischen Subgruppen auf die zuvor betrachteten therapeutischen Subgruppen. Diese zeigte keine signifikanten Unterschiede, jedoch einen Trend zu mehr Patienten mit MA/AA in der Gruppe „Therapie 3“ sowie zu mehr Patienten mit MS/AA in der Gruppe „Therapie 2“.

Gruppe Therapie	MA/AA	MS/AS	MS/AA	MA/AS
Gruppe 1 (n=34)	14 (41,2%)	12 (35,3%)	6 (17,6%)	2 (5,9%)
Gruppe 2 (n=55)	22 (40,0%)	13 (23,6%)	16 (29,1%)	4 (7,3%)
Gruppe 3 (n=57)	31 (54,4%)	13 (22,8%)	10 (17,5%)	3 (5,3%)

Tabelle 18 – Verteilung der Patienten der vier Gruppen „Anatomie“ auf die drei Gruppen „Therapie“.

3.2.3.1 Intravenöse Medikation zur Kreislaufsteuerung

Nachlastsenkung

Tabelle 19 zeigt die zur Nachlastsenkung verwendeten Medikamente, die Anzahl der im postoperativen Verlauf mit dem jeweiligen Medikament therapierten Patienten aus den Gruppen „Anatomie“ und die dazugehörige mittlere Dosis innerhalb der ersten 36 postoperativen Stunden sowie die mittlere Dosis zwischen 36 und 144 Stunden des analysierten Intensivverlaufes.

Gruppe Anatomie	Nitroglyzerin (µg/kg/min)			Na-Nitroprussid (µg/kg/min)			Phentolamin (µg/kg/min)		
	n	0-36 h	36-144 h	n	0-36 h	36-144 h	n	0-36 h	36-144 h
MA/AA (n=67)	6	2,00 ± 2,08	0,32 ± 0,61	47	0,72 ± 0,60 ^c	0,09 ± 0,27	34	0,88 ± 0,48	0,31 ± 0,35
MS/AS (n=38)	3	1,22 ± 1,27	1,26 ± 2,18	28	1,11 ± 0,96	0,22 ± 0,67	17	0,70 ± 0,36	0,22 ± 0,28
MS/AA (n=32)	1	4,47 ± 0,00	0,00 ± 0,00	27	1,18 ± 0,85 ^a	0,13 ± 0,25	14	0,67 ± 0,34	0,18 ± 0,22
MA/AS (n=9)	0	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	6	0,78 ± 1,12	0,43 ± 0,49	3	0,81 ± 0,57	0,14 ± 0,15

Tabelle 19 – Postoperative Nachlastsenkung innerhalb der vier Gruppen „Anatomie“. Anzahl der mit dem jeweiligen Medikament behandelten Patienten, sowie mittlere Dosis innerhalb der ersten 36 postoperativen Stunden und zwischen 36 und 144 Stunden nach Norwood OP.

^{a,b,c,d}: statistisch signifikanter Unterschied zwischen markierter Gruppe und der in der Markierung ausgewiesenen Gruppe. a:MA/AA, b:MS/AS, c:MS/AA, d:MA/AS

Innerhalb der ersten 36 Stunden war die mittlere Natrium-Nitroprussid Dosis der Patienten mit MA/AA signifikant niedriger als bei den Patienten mit MS/AA. Die mediane Dauer der Nachlastsenkung wies zwischen den vier Gruppen „Anatomie“ keine signifikanten Unterschiede auf (MA/AA: 72 (2-201) h; MS/AS: 72 (4-173) h; MS/AA: 72 (12-145) h; MA/AS: 108 (20-145) h).

Positiv inotrope Therapie

Alle Patienten der vier Gruppen „Anatomie“ erhielten eine positiv inotrope Therapie mit Adrenalin. 6 Patienten der Gruppe MA/AA, 7 Patienten der Gruppe MS/AS, ein Patient der Gruppe MS/AA sowie 4 Patienten mit MA/AS erhielten zusätzlich Noradrenalin.

Die mediane Dauer der inotropen Therapie betrug in der Gruppe MA/AA 48 (8-399) Stunden, in der Gruppe MS/AS 36 (20-145) Stunden und in den Gruppen MS/AA und MA/AS 42 (4-168) bzw. 72 (8-238) Stunden und es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier Gruppen.

Die mittlere Adrenalin Dosis innerhalb der ersten 36 postoperativen Stunden sowie zwischen 36 und 144 Stunden wies keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten der vier Gruppen „Anatomie“ auf (Tabelle 20).

Gruppe	Adrenalin 0-36 h ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	Adrenalin 36-144 h ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)
MA/AA (n=67)	0,054 \pm 0,045	0,008 \pm 0,018
MS/AS (n=38)	0,046 \pm 0,024	0,008 \pm 0,016
MS/AA (n=32)	0,047 \pm 0,038	0,012 \pm 0,026
MA/AS (n=9)	0,048 \pm 0,044	0,021 \pm 0,049

*Tabelle 20 – Mittlere Adrenalin Dosis innerhalb der ersten 36 postoperativen Stunden und zwischen 36 und 144 Stunden nach Norwood OP.
Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen*

Hinsichtlich der Therapie mit Enoximon ergaben sich keine relevanten Unterschiede zwischen den vier anatomischen Subgruppen.

3.2.3.2 Hämodynamik und Oxymetrie

Postoperativ zeigte sich bei allen Patienten innerhalb der ersten 16 Stunden ein fallender systolischer Blutdruck (Abbildung 15). Bei Betrachtung aller Patienten fiel dieser von einem mittleren postoperativen Ausgangswert von 74,4 \pm 13,7 mmHg innerhalb der ersten 16 Stunden auf ein Minimum von 72,1 \pm 11,8 mmHg ab. Bei Betrachtung der vier Gruppen „Anatomie“ war dieser Blutdruckabfall jedoch lediglich bei Patienten mit MA/AS signifikant. Der mittlere systolische Blutdruck innerhalb der ersten postoperativen 36 Stunden und zwischen 36 und 144 Stunden wies keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf, wobei die Patienten mit MS/AA und MA/AS innerhalb der ersten 36 Stunden ein tendenziell niedriges systolisches Blutdruckniveau hatten (Tabelle 21).

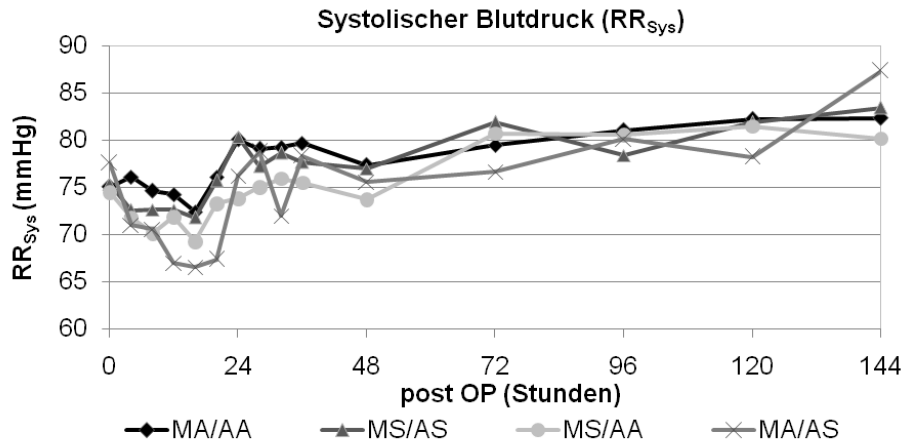


Abbildung 15 – Systolischer Blutdruck (RR_{Sys}) der Patienten der Gruppen „Anatomie“ innerhalb der analysierten 144 postoperativen Stunden.

Gruppe	RR_{Sys} 0-36 h (mmHg)	RR_{Sys} 36-144 h (mmHg)
MA/AA	76,7 ± 8,9	80,5 ± 7,0
MS/AS	75,5 ± 7,0	80,5 ± 6,8
MS/AA	72,9 ± 9,7	79,2 ± 9,0
MA/AS	72,5 ± 6,1	79,6 ± 7,3

Tabelle 21 – Mittlerer systolischer Blutdruck (RR_{Sys}) in den ersten 36 postoperativen Stunden und zwischen 36 und 144 Stunden nach Norwood OP. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Der diastolische Blutdruck der Patienten mit MA/AA, MS/AS und MS/AA zeigte innerhalb der ersten 16 Stunden einen ähnlichen Verlauf (Abbildung 16). Anschließend stieg dieser bei den Patienten der Gruppen MA/AA und MS/AS signifikant auf einen Maximalwert bei 24 Stunden an. Bei den Patienten mit MS/AA blieb der diastolische Blutdruck auf dem postoperativen Ausgangsniveau. Das im Vergleich niedrigste diastolische Blutdruckniveau innerhalb der ersten 36 Stunden zeigte sich bei den Patienten mit MA/AS (Tabelle 22).

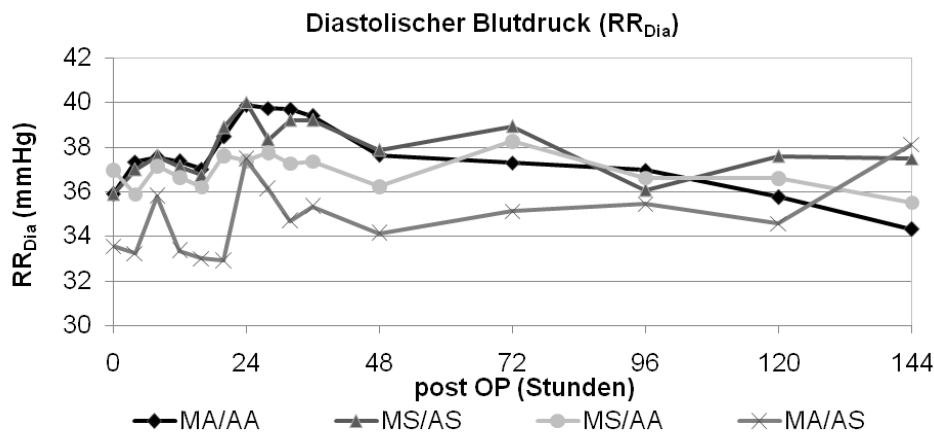


Abbildung 16 – Diastolischer Blutdruck der Patienten der Gruppen „Anatomie“ innerhalb der analysierten 144 postoperativen Stunden.

Gruppe	RR _{Dia} 0-36 h (mmHg)	RR _{Dia} 36-144 h (mmHg)
MA/AA	38,2 ±4,5 ^d	36,4 ±4,5
MS/AS	38,0 ±3,6 ^d	37,5 ±4,0
MS/AA	37,0 ±3,4	36,5 ±4,5
MA/AS	34,5 ±2,6 ^{a,b}	35,5 ±3,8

Tabelle 22 – Mittlerer diastolischer Blutdruck (RR_{Dia}) in den ersten 36 postoperativen Stunden und zwischen 36 und 144 Stunden nach Norwood OP.

^{a,b,c,d}: statistisch signifikanter Unterschied zwischen markierter Gruppe und den in der Markierung ausgewiesenen Gruppen. a:MA/AA, b:MS/AS, c:MS/AA, d:MA/AS

Patienten mit MA/AS hatten innerhalb der ersten 36 Stunden den niedrigsten MAD, wobei dieser Unterschied nur gegenüber den Gruppen MA/AA und MS/AS signifikant war. Im zweiten Zeitabschnitt zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 23). Der MAD der Patienten mit MA/AA und MS/AS lag nach 20 Stunden über 50 mmHg, wohingegen Patienten mit MS/AA und MA/AS diesen Wert erst nach 72 bzw. 96 Stunden erreichten (Abbildung 17).

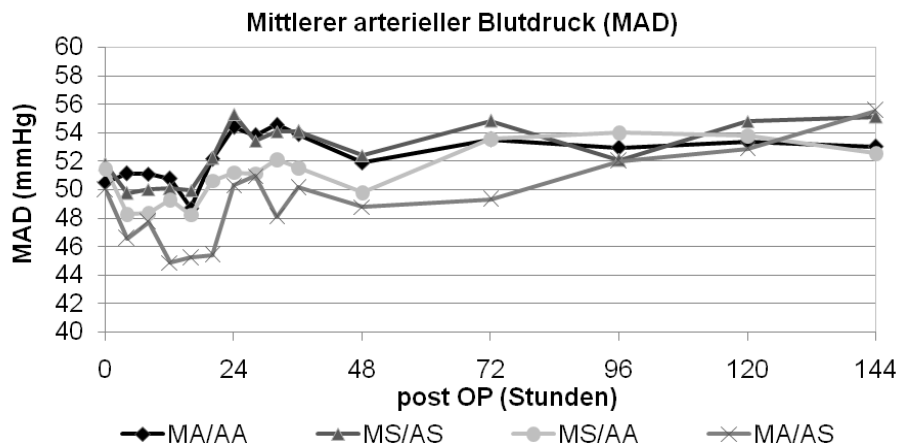


Abbildung 17 – Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) der Patienten der Gruppen „Anatomie“ innerhalb der analysierten 144 postoperativen Stunden.

Gruppe	MAD 0-36 h (mmHg)	MAD 36-144 h (mmHg)
MA/AA	52,1 ±5,1 ^d	53,0 ±4,5
MS/AS	52,1 ±4,3 ^d	53,8 ±4,3
MS/AA	50,1 ±5,3	52,6 ±5,2
MA/AS	47,9 ±2,8 ^{a,b}	51,7 ±5,8

Tabelle 23: Mittlerer arterieller Blutdruck in den ersten 36 postoperativen Stunden und zwischen 36 und 144 Stunden nach Norwood OP.

^{a,b,c,d}: statistisch signifikanter Unterschied zwischen markierter Gruppe und den in der Markierung ausgewiesenen Gruppen. a:MA/AA, b:MS/AS, c:MS/AA, d:MA/AS

Der ZVD wies zwischen den vier Gruppen „Anatomie“ keine signifikanten Unterschiede auf. Abbildung 18 zeigt den aus dem diastolischen Blutdruck und ZVD resultierenden CPP, der nach 16 Stunden in allen Gruppen zunächst ein Minimum erreichte. Der mittlere CPP der ersten 36 postoperativen Stunden der Patienten mit MA/AS war mit $27,0 \pm 3,7$ mmHg signifikant niedriger als bei den Patienten der Gruppe MS/AS mit $29,8 \pm 3,7$ mmHg. Der mittlere CPP innerhalb der ersten 36 Stunden der Gruppen MA/AA und MS/AA betrug $29,5 \pm 4,1$ mmHg sowie $28,9 \pm 4,0$ mmHg. Im darauf folgenden Zeitraum zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

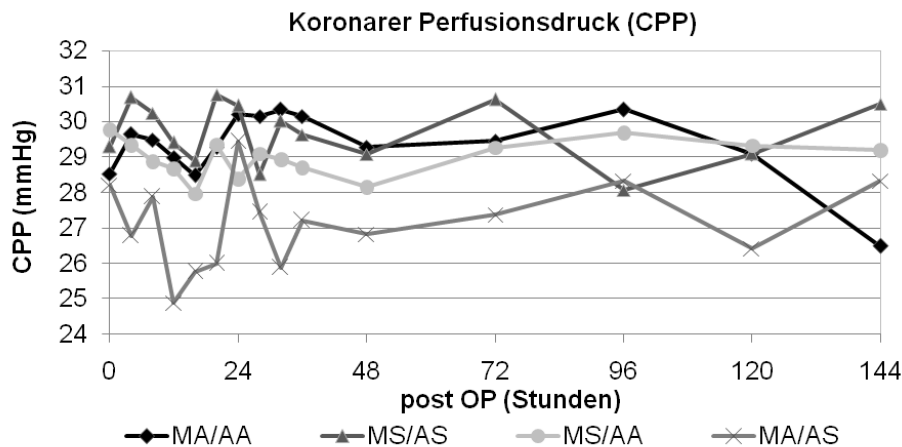


Abbildung 18 – Koronarer Perfusionsdruck der Patienten der Gruppen „Anatomie“ innerhalb der analysierten 144 postoperativen Stunden.

Die arterielle Sauerstoffsättigung der Gruppen „Anatomie“ zeigte, abgesehen von stärkeren Schwankungen bei der Gruppe MA/AS, einen ähnlichen Verlauf (Abbildung 19). Bei der mittleren SaO₂ der ersten 36 Stunden und zwischen 36 und 144 Stunden zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

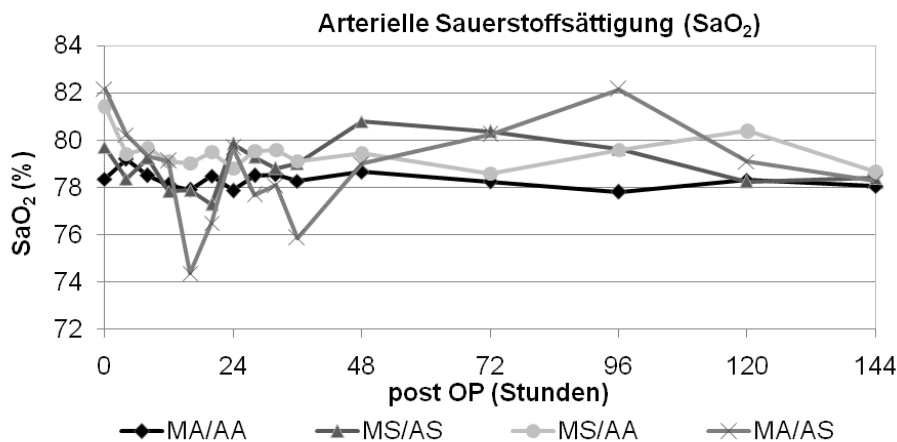


Abbildung 19 – Arterielle Sauerstoffsättigung der Patienten der Gruppen „Anatomie“ innerhalb der analysierten 144 postoperativen Stunden.

Direkt postoperativ war die venöse Sauerstoffsättigung in der Gruppe MA/AS mit $62,0 \pm 10,4\%$ signifikant höher als bei den Patienten der Gruppen MA/AA und MS/AS mit $47,8 \pm 14,4\%$ bzw. $47,8 \pm 12,4\%$. Im Anschluss fiel die SvO₂ bei den Patienten mit MA/AS innerhalb von 12 Stunden auf ein Minimum von $46,8 \pm 5,4$ mmHg. Bei den anderen Gruppen stieg die SvO₂ innerhalb der ersten 36 Stunden signifikant an (Abbildung 20).

Die mittlere SvO₂ innerhalb der ersten 36 Stunden wies keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf (MA/AA: $54,7 \pm 8,5\%$; MS/AS: $52,8 \pm 8,3\%$; MS/AA: $56,5 \pm 8,9\%$; MA/AS: $54,3 \pm 7,2\%$).

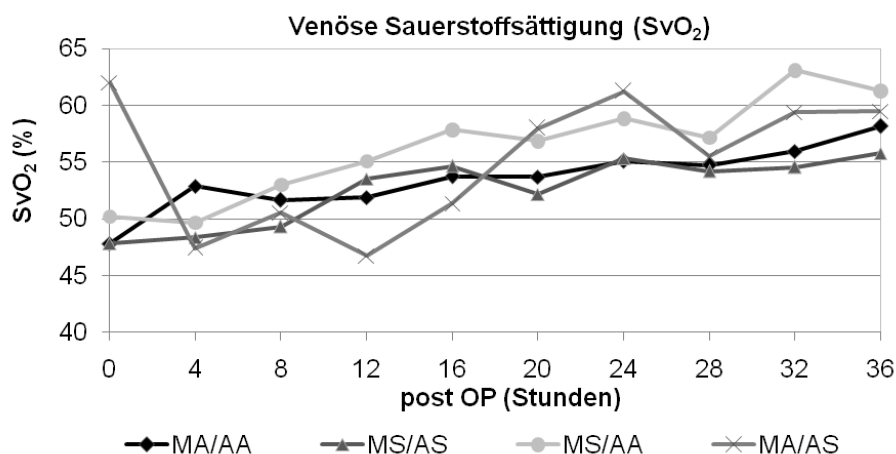


Abbildung 20 – Venöse Sauerstoffsättigung der Patienten der Gruppen „Anatomie“ innerhalb der ersten 36 postoperativen Stunden.

Die mittlere AVDO₂ innerhalb der ersten 36 postoperativen Stunden wies zwischen den vier Gruppen „Anatomie“ keine signifikanten Unterschiede auf (MA/AA: $4,7 \pm 1,4$ ml/dl; MS/AS: $5,2 \pm 1,6$ ml/dl; MS/AA: $4,8 \pm 1,5$ ml/dl; MA/AS: $5,0 \pm 1,6$ ml/dl).

Der zeitliche Verlauf des postoperativen pH-Wertes und des Basenüberschusses war, abgesehen von stärkeren Schwankungen beim pH-Wert der Patienten mit MA/AS, bei den vier Gruppen „Anatomie“ ähnlich und es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Der Partialdruck des arteriellen CO₂ wies ebenfalls keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen den vier anatomischen Gruppen auf.

3.2.3.3 Beatmung

Tabelle 24 zeigt die mediane Beatmungsdauer der vier Gruppen „Anatomie“, die zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied aufwies.

Abbildung 21 zeigt Anteil der zum jeweiligen Zeitpunkt beatmeten Patienten und den Sauerstoffanteil der Inspirationsluft (FiO₂).

Der FiO₂ der Gruppe MA/AA war innerhalb der ersten 8 Stunden signifikant höher als in der Gruppe MS/AS und MA/AS. Darüber hinaus war der FiO₂ der Patienten mit MS/AA in den ersten 4 Stunden signifikant höher als bei den Patienten mit MS/AS und MA/AS. Darüber hinaus zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den vier Gruppen.

Gruppe Anatomie	Beatmungsdauer (Stunden)
MA/AA	72,2 (20,3-1190,9)
MS/AS	82,7 (25,7-647,6)
MS/AA	65,7 (15,5-209,7)
MA/AS	79,9 (26,3-211,4)

Tabelle 24 - Mediane Beatmungsdauer nach Norwood OP - Gruppen „Anatomie“

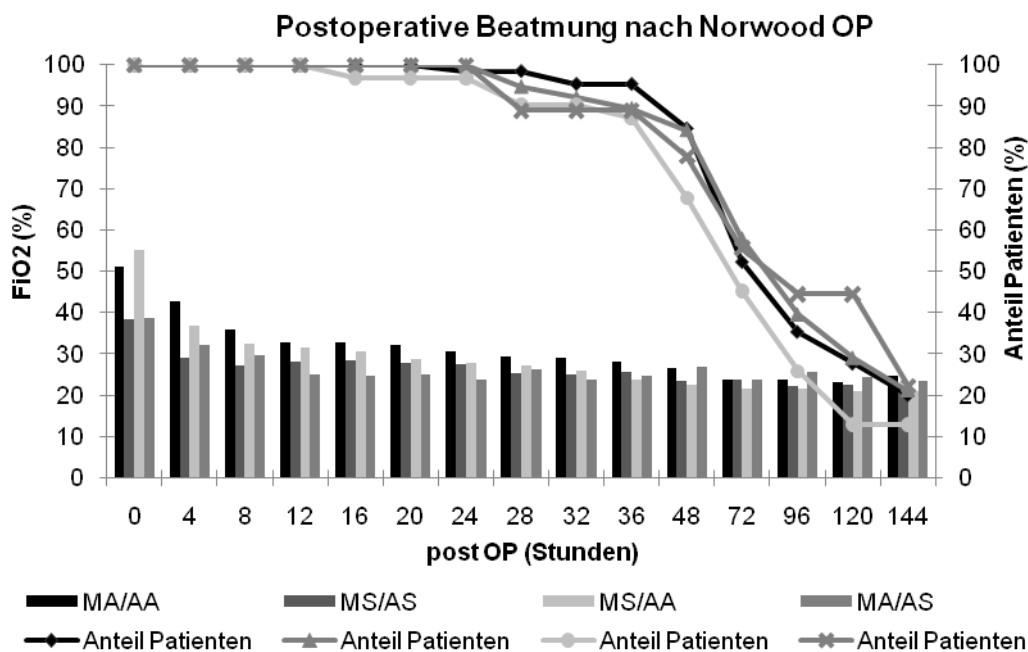


Abbildung 21 – Anteil beatmeter Patienten der Gruppen „Anatomie“ und inspiratorischer Sauerstoffgehalt (FiO₂) innerhalb der analysierten 144 postoperativen Stunden.

Eine NO-Beatmung erfolgte bei 10 Patienten der Gruppe MA/AA im Median für 23,5 Stunden, bei 3 Patienten mit MS/AS im Median für 16,0 Stunden sowie bei jeweils einem Patienten aus der Gruppe MS/AA und MA/AS, die für 29,0 bzw. 117,0 Stunden mit NO-Zusatz beatmet wurden.

3.2.4 Komplikationen nach Norwood Operation

Im postoperativen Verlauf kam es bei 89 der 157 operierten Patienten (56,7%) zu Komplikationen, deren Art und Einteilung unter 2.3.4 beschrieben ist. Die Tabellen 25 und 26 zeigen das Auftreten der Komplikationen innerhalb der drei Gruppen „Therapie“ und der vier Gruppen „Anatomie“. Zwischen den drei Gruppen „Therapie“ gab es abgesehen von der 30 Tageletalität, die unter 3.2.5 behandelt wird, keinen signifikanten Unterschied beim Auftreten postoperativer Komplikationen. Zwischen den vier Gruppen „Anatomie“ gab es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens postoperativer Komplikationen, jedoch tendenziell mehr Komplikationen bei Patienten mit MS/AA und MA/AS.

	Gruppe 1 (n=39)		Gruppe 2 (n=59)		Gruppe 3 (n=59)	
Patienten mit Komplikationen	25	(64,1%)	32	(54,2%)	32	(54,2%)
- Tod (30 Tageletalität)	9	(23,1%) ³	6	(10,2%)	3	(5,1%) ¹
- Reanimation	9	(23,1%)	12	(20,3%)	14	(23,7%)
- Shunt & Rhythmusstörung	16	(41,0%)	20	(33,9%)	23	(39,0%)
- Zerebrale Komplikationen	6	(15,4%)	3	(5,1%)	3	(5,1%)
- Sonstige Komplikationen	11	(28,2%)	9	(15,3%)	9	(15,3%)

Tabelle 25 – Komplikationen nach Norwood OP innerhalb der Gruppen „Therapie“ (Patienten mit mehr als einer Komplikation möglich).

^{1,2,3}: statistisch signifikanter Unterschied zwischen markierter Gruppe und der in der Markierung ausgewiesenen Gruppe.

	MA/AA (n=70)		MS/AS (n=42)		MS/AA (n=34)		MA/AS (n=11)	
Patienten mit Komplikationen	36	(51,4%)	21	(50,0%)	23	(67,6%)	9	(81,8%)
- Tod (30 Tageletalität)	6	(8,6%)	4	(9,5%)	7	(20,6%)	1	(9,1%)
- Reanimation	17	(24,3%)	6	(14,3%)	11	(32,4%)	1	(9,1%)
- Shunt & Rhythmusstörung	30	(42,9%)	13	(31,0%)	12	(35,3%)	4	(36,4%)
- Zerebrale Komplikationen	4	(5,7%)	3	(7,1%)	3	(8,8%)	2	(18,2%)
- Sonstige Komplikationen	12	(17,1%)	4	(9,5%)	9	(26,5%)	4	(36,4%)

Tabelle 26 – Komplikationen nach Norwood OP innerhalb der Gruppen „Anatomie“ (Patienten mit mehr als einer Komplikation möglich).

Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen.

In der zusammengefassten Komplikationskategorie mit hypoxischen Zuständen, Shuntfunktionen und Rhythmusstörungen (Vergleiche 2.3.4), hatten drei Patienten aus der Gruppe 1, fünf Patienten aus Gruppe 2 und acht Patienten aus Gruppe 3 therapiebedürftige Rhythmusstörungen. Innerhalb der anatomischen Subgruppen verteilten sich die Rhythmusstörungen auf 8 Patienten in der Gruppe MA/AA, auf jeweils drei Patienten mit MS/AS bzw. MS/AA und auf vier Patienten aus der Gruppe MA/AS.

Bei 43 Patienten (27,4%) wurde ein operativer Re-Eingriff durchgeführt. Die Patienten waren gleichmäßig auf die Gruppen „Therapie“ bzw. „Anatomie“ verteilt. Bei 28 Patienten wurde der Re-Eingriff auf Grund eines Shuntverschlusses oder zur Shuntrevision durchgeführt. Weitere Gründe für einen Re-Eingriff waren Nachblutungen, Entlastung von Hämatomen und Perikardtamponaden sowie in drei Fällen die Anlage eines Pulmonalarterien-Bandings.

3.2.4.1 Risikofaktoren für Komplikationen nach Norwood Operation

Bei der Suche nach Risikofaktoren aus dem präoperativen und perioperativen Bereich für das Auftreten spezifischer Komplikationen im postoperativen Verlauf zeigte sich bei Patienten mit einer Atresie der Aortenklappe (MA/AA und MS/AA) eine Tendenz zu häufigerem Auftreten von postoperativen Reanimationen. Bei Patienten mit Aortenklappenatresie erfolgte in 26,9% der Fälle eine Reanimation. Bei antegradem Fluss über die native Aortenklappe mussten nur 13,2% der Patienten während des postoperativen Verlaufes der Norwood Operation reanimiert werden (Odds-Ratio 2,42 [0,98;5,99], $p=0,051$). Der mittlere präoperative Aortendurchmesser war bei den Patienten, bei denen eine Reanimation erfolgte, signifikant kleiner als bei Patienten ohne Reanimation ($3,0 \pm 1,1$ mm vs. $3,6 \pm 1,4$ mm).

Bei den Patienten der Gruppen 2 und 3 zeigte sich mit jeweils drei betroffenen Patienten eine Tendenz zu seltenerem Auftreten von zerebralen Komplikationen. Im direkten Vergleich zwischen Patienten ohne selektive Kopfperfusion (Gruppe 1) und mit selektiver Kopfperfusion (Gruppen 2 und 3) war das Auftreten von zerebralen Komplikationen mit einer Odds-Ratio von 0,30 [0,09;0,98] in der Gruppe mit selektiver Kopfperfusion signifikant geringer. Darüber hinaus waren die Kreislaufstillstandzeiten bei Patienten mit aufgetretenen zerebralen Komplikationen signifikant länger als bei Patienten ohne zerebrale Komplikationen ($39,3 \pm 36,1$ min versus $20,7 \pm 29,7$ min).

Intensivverlauf - Hämodynamik und Oxymetrie

Der Vergleich der Intensivdaten erfolgte nach Ausschluss der unter 2.3 beschriebenen Patienten zwischen 66 Patienten ohne Komplikationen und 80 Patienten mit Komplikationen im postoperativen Verlauf.

Der systolische Blutdruck der Patienten mit Komplikationen fiel in den ersten 16 postoperativen Stunden von $76,0 \pm 15,1$ mmHg auf ein Minimum von $68,1 \pm 11,1$ mmHg ab. Bei Patienten ohne Komplikationen wurden nahezu gleichbleibende Werte verzeichnet (Abbildung 22). Sowohl bei Patienten mit als auch bei denen ohne Komplikationen stieg der systolische Blutdruck nach den ersten 16 Stunden an. Die Patienten mit Komplikationen

erreichten jedoch erst nach 96 Stunden gleiche systolische Blutdruckwerte wie die Patienten ohne Komplikationen. Der systolische Blutdruck der Patienten mit Komplikationen war darüber hinaus, mit Ausnahme der Zeitpunkte 0, 28 und 36 Stunden, zu allen Analysezeitpunkten der ersten 72 Stunden signifikant niedriger als bei Patienten ohne Komplikationen. Der diastolische Blutdruck in der Gruppe mit Komplikationen war direkt postoperativ signifikant höher als bei Patienten ohne Komplikationen ($37,2 \pm 7,4$ mmHg versus $34,5 \pm 6,4$ mmHg). Dieser zeigte dann innerhalb der ersten 16 Stunden fallende Werte, wohingegen der diastolische Blutdruck der Patienten ohne Komplikation signifikant anstieg. Der mittlere arterielle Blutdruck der Patienten mit Komplikationen fiel innerhalb der ersten 16 Stunden signifikant von $52,2 \pm 9,7$ mmHg auf $47,0 \pm 8,0$ mmHg ab und war zu allen Zeitpunkten zwischen 8 und 32 Stunden signifikant niedriger als bei Patienten ohne Komplikationen. Neben den beschriebenen Zeitpunkten war der durchschnittliche systolische und mittlere arterielle Blutdruck innerhalb der ersten 36 Stunden bei Patienten mit postoperativen Komplikationen signifikant niedriger als bei denen mit einem komplikationslosen Verlauf. Beim Zeitraum zwischen 36 und 144 Stunden zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 27).

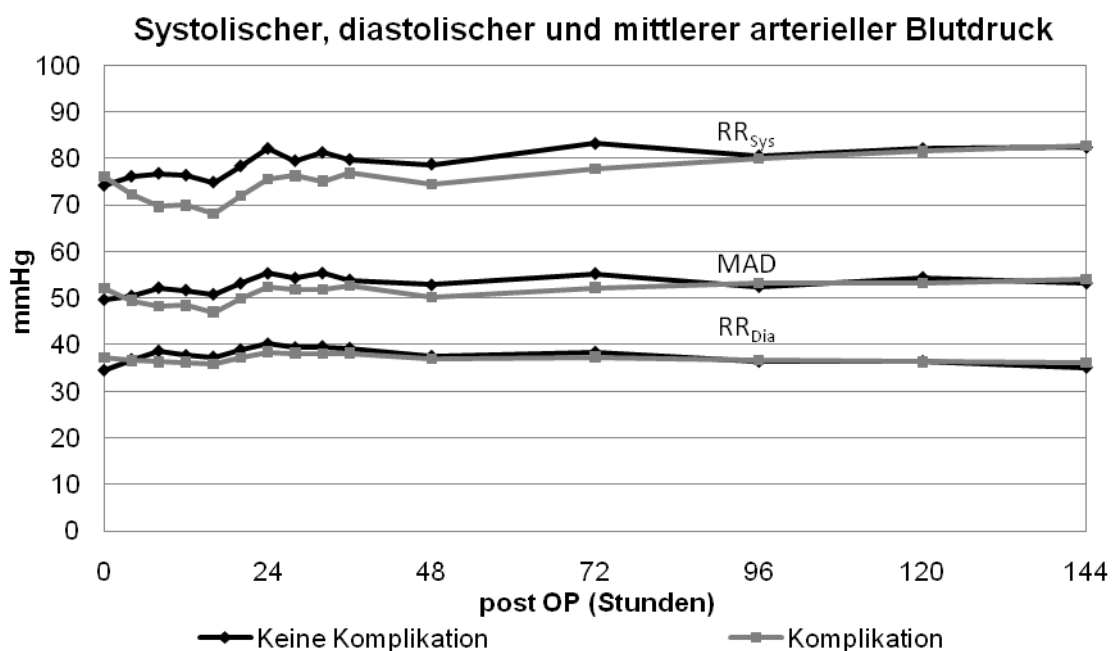


Abbildung 22 – Systolischer (RR_{Sys}), diastolischer (RR_{Dia}) und mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) innerhalb der analysierten 144 Stunden. Patienten mit und ohne Komplikationen im postoperativen Verlauf.

	Postoperativer Verlauf 0 – 36 h			Postoperativer Verlauf 36 – 144 h		
	Komplikation	ohne Komplikation	p-Wert	Komplikation	ohne Komplikation	p-Wert
RR_{Sys} (mmHg)	73,1 ±8,2	77,9 ±8,4	0,001	79,2 ±7,7	81,3 ±6,9	0,085
RR_{Dia} (mmHg)	37,2 ±4,0	38,2 ±4,0	0,154	36,6 ±4,2	36,7 ±4,6	0,914
RR_{MAD} (mmHg)	50,4 ±4,9	52,7 ±4,8	0,005	52,5 ±4,7	53,6 ±4,5	0,181

Tabelle 27 – Systolischer (RR_{Sys}), diastolischer (RR_{Dia}) und mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) der Zeiträume 0-36 Stunden und 36-144 Stunden nach Norwood OP. Vergleich der Patienten mit und ohne Komplikation im postoperativen Verlauf.

Die unterschiedlichen Blutdruckwerte der beiden Patientengruppen wirkten sich, bei nicht signifikant unterschiedlichem ZVD, auf den koronaren Perfusionsdruck aus (Abbildung 23). Dieser fiel innerhalb der ersten 16 Stunden bei der Gruppe mit Komplikationen vom postoperativen Ausgangswert von 29,8 ±7,4 mmHg auf 27,7 ±5,5 mmHg signifikant ab. Bei der Gruppe ohne Komplikationen zeigte sich in den ersten 8 Stunden zunächst ein signifikant steigender CPP. Dieser fiel anschließend ebenfalls ab, blieb aber auf dem postoperativen Ausgangsniveau. Der CPP war zu den Zeitpunkten 8, 12 und 20 Stunden bei Patienten mit Komplikationen signifikant niedriger als bei Patienten ohne Komplikationen. Der mittlere CPP der ersten 36 Stunden sowie zwischen 36 und 144 Stunden wies keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne postoperativer Komplikationen auf.

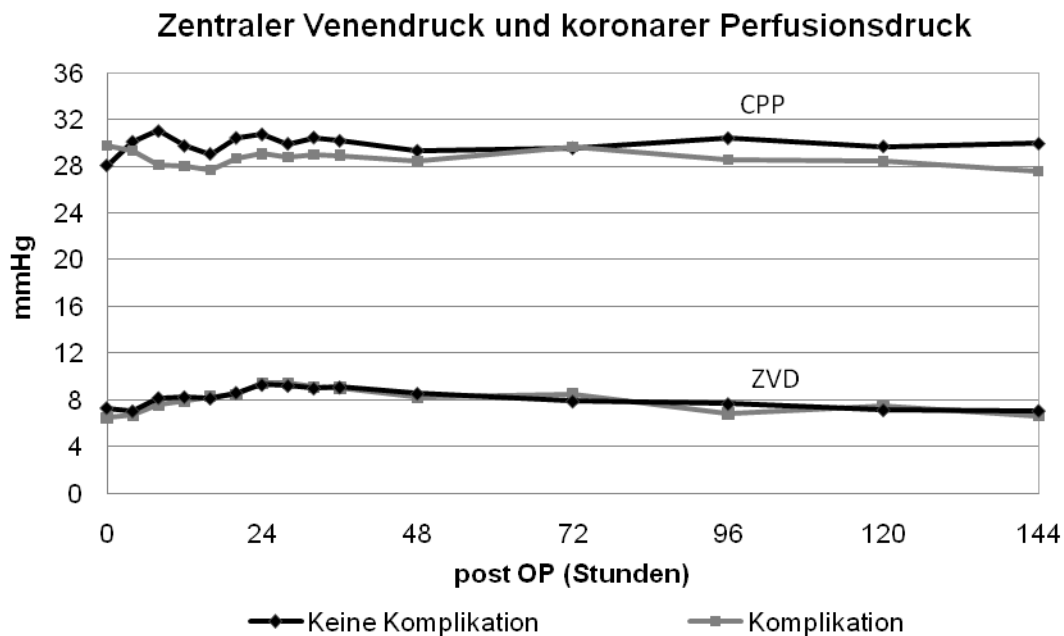


Abbildung 23 – Zentraler Venendruck (ZVD) und koronarer Perfusionsdruck (CPP) innerhalb der analysierten 144 Stunden bei Patienten mit und ohne Komplikationen im postoperativen Verlauf.

Die arterielle Sauerstoffsättigung zeigte sowohl bei Patienten mit als auch ohne Komplikationen innerhalb der ersten 16 bzw. 20 Stunden einen Trend zu fallenden Werten. Im Gegensatz zur Patienten ohne Komplikationen, fiel die SaO₂ in der Gruppe mit Komplikationen jedoch signifikant vom postoperativen Wert von $79,9 \pm 7,7\%$ auf $77,3 \pm 7,1\%$ ab.

Die AVDO₂ wies zu den einzelnen Beobachtungszeitpunkten innerhalb der ersten 36 Stunden keine signifikanten Unterschiede auf. Ebenso zeigte die mittlere AVDO₂ der ersten postoperativen 36 Stunden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten. Die AVDO₂ der Patienten ohne Komplikationen erreichte nach 24 Stunden Werte, die signifikant unter 5 ml/dl lagen. Patienten mit Komplikationen unterschritten diesen Wert erst nach 32 Stunden.

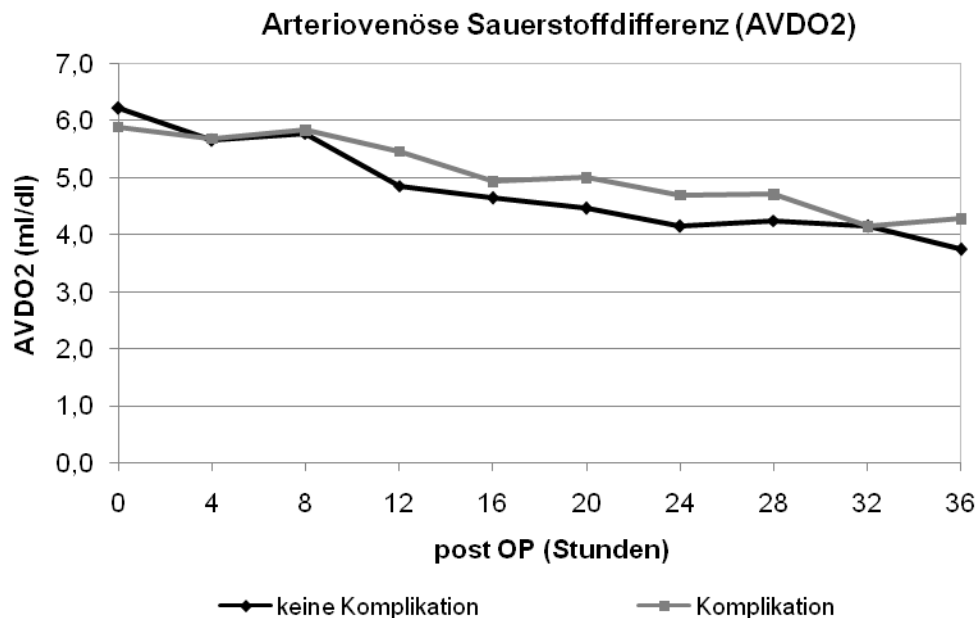


Abbildung 24 – Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (AVDO₂) innerhalb der ersten 36 postoperativen Stunden bei Patienten mit und ohne Komplikationen im postoperativen Verlauf.

Intensivverlauf – Intravenöse Medikation zur Kreislaufsteuerung

Die mediane Dauer der postoperativen positiv inotropen Behandlung betrug bei den Patienten ohne Komplikation 36 (8-144) Stunden und war signifikant kürzer als bei den Patienten mit Komplikation, die im Median für 60 (4-399) Stunden eine inotrope Therapie erhielten. Bei 9 Patienten mit Komplikation wurde die inotrope Therapie mit Adrenalin bzw. Noradrenalin für 144 Stunden oder länger durchgeführt.

Zu allen Zeitpunkten zwischen 20 und 48 Stunden war die Adrenalinosis der zu diesen Zeitpunkten behandelten Patienten mit Komplikationen signifikant höher als bei Patienten

ohne Komplikationen. Die mittlere Adrenalinosis innerhalb der ersten 36 Stunden der Patienten ohne Komplikationen war niedriger als bei Patienten mit Komplikationen, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant ($0,043 \pm 0,033 \mu\text{g/kg/min}$ vs. $0,055 \pm 0,042 \mu\text{g/kg/min}$, $p=0,052$). Im zweiten Zeitabschnitt war die durchschnittliche Adrenalinosis der Patienten mit Komplikationen signifikant höher ($0,015 \pm 0,028 \mu\text{g/kg/min}$ vs. $0,003 \pm 0,008 \mu\text{g/kg/min}$).

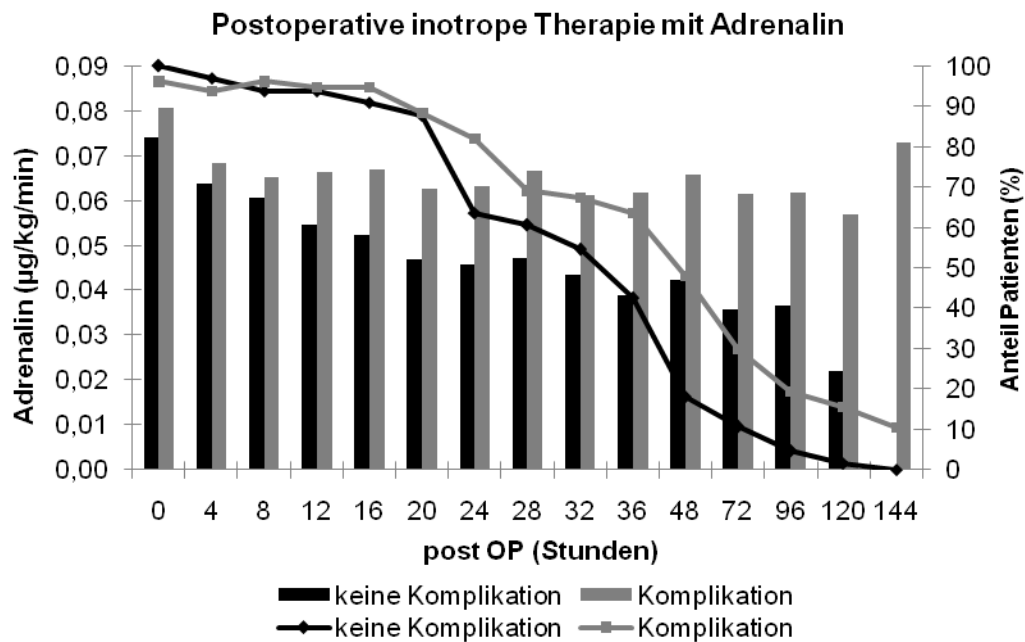


Abbildung 25 – Postoperative inotrope Therapie mit Adrenalin innerhalb der analysierten 144 Stunden bei Patienten mit und ohne Komplikationen im postoperativen Verlauf. Mittlere Adrenalin-Dosis der behandelten Patienten sowie Anteil der zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt behandelten Patienten.

Die Nachlastsenkung wurde bei Patienten mit Komplikationen im Median für 72 (4-201) Stunden durchgeführt und unterschied sich nicht signifikant von den Patienten ohne Komplikationen, die ebenfalls im Median für 72 (4-192) Stunden eine Nachlastsenkung erhielten. Die mediane Beatmungsdauer wies keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Komplikationen auf.

3.2.5 30 Tageletalität nach Norwood Operation

Von 157 Patienten, bei denen zwischen 1996 und 2007 eine Norwood Operation durchgeführt wurde, verstarben 18 Patienten (11,5%) innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage. Der Anteil der 30 Tageletalität an der Gesamletalität lag bei 38,3%. Abbildung 26 zeigt die Analyse der 30 Tageletalität mit Hilfe des exponentiell gewichteten gleitenden Durchschnitt (EWMA) und das dazugehörige 95% Konfidenzintervall. Nach 157 beim analysierten Patientenkollektiv durchgeführten Operationen betrug der EWMA der 30 Tageletalität nach Norwood Operation 2,3 [0,2;19,7] %.

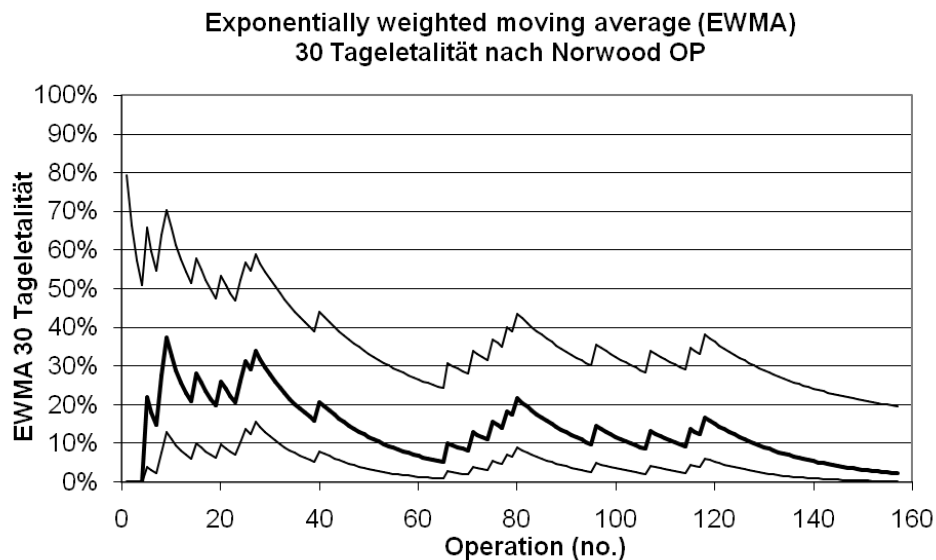


Abbildung 26 – Exponentially weighted moving average (EWMA) der 30 Tageletalität nach Norwood OP mit 95% Konfidenzintervall.

Signifikante Unterschiede bei der 30 Tageletalität zeigten sich zwischen den drei analysierten Therapiegruppen ($p=0,027$). In der frühen Phase, repräsentiert durch Gruppe 1, betrug die 30 Tageletalität 23,1 [12,7;38,3] %. In der darauf folgenden Phase, repräsentiert durch Gruppe 2, verstarben 6 von 59 Patienten (10,2 [4,8;20,5] %). In Gruppe 3, die das jüngste Therapiekonzept und das aktuellste Patientenkollektiv der Studienphase repräsentiert, verstarben 3 von 59 Patienten und die 30 Tageletalität innerhalb der Gruppe 3 betrug 5,1 [1,7;13,9] %.

3.2.5.1 Risikofaktoren der 30 Tageletalität nach Norwood Operation

Mit Hilfe der erhobenen Daten der 157 operierten Patienten erfolgte eine Analyse von Risikofaktoren für die 30 Tageletalität nach Norwood Operation. Die Analyse beinhaltete nominale und metrische Faktoren aus dem präoperativen und operativen Bereich. Tabelle 28 zeigt die analysierten kategorialen Variablen sowie die dazugehörigen Odds-Ratio mit 95% Konfidenzintervall und p-Werte der durchgeführten univariaten Analyse.

30 Tageletalität Norwood OP (n=157)						
Parameter	verstorben (n=18)		überlebt (n=139)		Odds-Ratio [95%]	p-Wert
Keine Pränataldiagnose	11	(61,1%)	74	(53,2%)	1,38 [0,51;3,77]	0,528
Weibliches Geschlecht	10	(55,6%)	45	(32,4%)	2,61 [0,97;7,06]	0,067
Frühgeburt	1	(5,6%)	9	(6,5%)	0,85 [0,10;7,13]	1,000
Anatomischer Subtyp						0,332
MA/AA	6	(43,3%)	64	(46,0%)	0,59 [0,21;1,65]	0,308
MS/AS	4	(23,2%)	38	(27,2%)	0,76 [0,24;2,45]	0,782
MS/AA	7	(38,9%)	27	(19,4%)	2,64 [0,94;7,44]	0,071
MA/AS	1	(5,6%)	10	(7,2%)	0,76 [0,09;6,30]	1,000
Durchmesser Aorta asc. ≤ 2mm	5	(27,8%)	21	(15,1%)	2,16 [0,70;6,70]	0,138
Trikuspidalklappeninsuffizienz	2	(11,1%)	14	(10,1%)	1,12 [0,23;5,37]	1,000
Restriktives interatriales Septum	1	(5,6%)	8	(5,8%)	0,96 [0,11;8,18]	1,000
Arteria lusoria	4	(22,2)	9	(6,5%)	4,13 [1,12;15,15]	0,045
Präoperative Komplikationen	3	(16,7%)	26	(18,7%)	0,87 [0,23;3,22]	1,000
Präoperative inotrope Therapie	3	(16,7%)	24	(17,3%)	0,96 [0,26;3,57]	1,000
Präoperative Beatmung	5	(27,8%)	38	(27,3%)	1,02 [0,34;3,06]	1,000
Keine selektive Kopfperfusion	9	(50,0%)	30	(21,6%)	3,63 [1,33;9,96]	0,017
Operationsgewicht ≤ 2,5 kg	2	(11,1%)	17	(12,2%)	0,90 [0,19;4,25]	1,000

Tabelle 28 – Univariate Analyse von Risikofaktoren der 30 Tageletalität nach Norwood OP.

Als einzige anatomische Variable war das Vorliegen einer Arteria lusoria signifikant mit einer erhöhten 30 Tageletalität assoziiert (Odds-Ratio 4,13 [1,12;15,15]). Der anatomische Subtyp hatte keinen signifikanten Einfluss auf die 30 Tageletalität, jedoch zeigte sich bei den Patienten der Gruppe MS/AA gegenüber der anderen anatomischen Subtypen ein Trend zu einer höheren 30 Tageletalität (Odds-Ratio 2,64 [0,94;7,44], p = 0,071).

Ein signifikanter Risikofaktor aus dem operativen Bereich war der Verzicht auf eine selektive Kopfperfusion. Patienten, bei denen keine selektive Kopfperfusion durchgeführt wurde, verstarben häufiger als Patienten mit selektiver Kopfperfusion (Odds-Ratio 3,63 [1,33;9,96]).

Tabelle 29 zeigt die Analyse des Einflusses der Kreislaufzeiten an der Herzlungenmaschine auf die 30 Tageletalität nach Norwood Operation unter Verwendung einer univariaten binären logistischen Regression. Ein Anstieg der Bypasszeit bzw. der Aortenklemmzeit um jeweils 15 Minuten zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die 30 Tageletalität. Dagegen kam es bei Anstieg der Kreislaufstillstandzeit, der kardialen Ischämiezeit, bzw. der „Total-Support“ Zeit

um jeweils 15 Minuten zu einer signifikanten Zunahme des Risikos innerhalb der ersten 30 Tage nach Norwood Operation zu versterben.

Parameter	Odds-Ratio [95%]	p-Wert
Bypasszeit (pro 15 min Anstieg)	1,03 [0,87;1,22]	0,741
Aortenklemmzeit (pro 15 min Anstieg)	0,79 [0,58;1,07]	0,129
Kreislaufstillstand (pro 15 min Anstieg)	1,37 [1,11;1,69]	0,004
Kardiale Ischämiezeit (pro 15 min Anstieg)	1,87 [1,23;2,85]	0,003
„Total-Support“ Zeit (pro 15 min Anstieg)	1,36 [1,12;1,65]	0,002

Tabelle 29 – Kreislaufzeiten als Risikofaktor für 30 Tagesletalität nach Norwood OP in univariater binär logistischer Regression.

In Bezug auf Aortendurchmesser, Operationsalter, Operationsgewicht und Shuntquerschnitt ergaben sich keine Unterschiede zwischen den in den ersten 30 Tagen nach Norwood Operation verstorbenen und den überlebenden Patienten. Auch bei Bypasszeit und Aortenklemmzeit zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Jedoch hatten Patienten die innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage verstarben signifikant längere Kreislaufstillstandzeiten ($42,9 \pm 39,9$ min vs. $19,4 \pm 28,2$ min), eine signifikant längere kardiale Ischämiezeit ($72,2 \pm 23,4$ min vs. $57,7 \pm 17,2$ min) und eine signifikant längere „Total-Support“ Zeit ($175,9 \pm 46,2$ min vs. $149,2 \pm 27,6$ min).

Parameter	30 Tageletalität Norwood OP (n=157)		
	verstorben (n=18)	überlebt (n=139)	p-Wert
Durchmesser Aorta (mm)	3,02 \pm 1,118	3,55 \pm 1,374	0,116
Medianes OP-Alter (d)	6,5 (2-28)	7,0 (1-57)	0,301
Gewicht OP (Kg)	3,129 \pm 0,534	3,239 \pm 0,560	0,431
Shuntquerschnitt/kg (mm ² /kg)	2,833 \pm 0,684	2,888 \pm 0,565	0,705
Bypasszeit (min)	133,1 \pm 54,0	129,5 \pm 41,1	0,743
Aortenklemmzeit (min)	29,3 \pm 30,2	38,3 \pm 22,3	0,237
Kreislaufstillstand (min)	42,9 \pm 39,9	19,4 \pm 28,2	0,026
Kardiale Ischämiezeit (min)	72,2 \pm 23,4	57,7 \pm 17,2	0,002
„Total-Support“ Zeit (min)	175,9 \pm 46,2	149,2 \pm 27,6	0,027

Tabelle 30 – 30 Tageletalität nach Norwood OP. Univariate Analyse perioperativer Daten der Norwood OP.

Die multivariate Analyse der Risikofaktoren für die 30 Tageletalität nach Norwood Operation erfolgte als schrittweise vorwärtsgerichtete binär logistische Regression. Zwei Faktoren beeinflussten das Überleben nach Norwood Operation signifikant. Ein Anstieg der „Total-Support“ Zeit um 15 Minuten erhöhte das Risiko innerhalb von 30 Tagen nach Norwood Operation zu versterben um den Faktor 1,41 [1,16;1,72] ($p = 0,001$). Die Verwendung der antegrade zerebrale Perfusion konnte das Risiko zu versterben bei einer Odds-Ratio von 0,21 [0,07;0,62] signifikant senken. Weitere Parameter hatten in der multivariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss auf die 30 Tageletalität nach Norwood Operation.

3.2.6 Interstage-Letalität zwischen Norwood Operation und oberer cavopulmonaler Anastomose

Zwischen Norwood Operation und Durchführung der SCPA verstarben 16 von 135 betrachteten Patienten (11,9%). Die Interstage-Letalität zwischen Norwood Operation und SCPA repräsentiert somit 34,0% der Gesamletalität. Die Interstage-Letalität betrug in der frühen Studienphase (Gruppe 1) 16,7% und sank in der jüngsten Studienphase (Gruppe 3) auf 7,4%, wobei dieser Unterschied keine Signifikanz erreichte. Vor Einführung des Heimüberwachungsprogramms im Oktober 2005 betrug die Interstage-Letalität 15% (16 von 106 Patienten) und reduzierte sich bei den verbliebenen 29 Patienten bis Studienende auf 0%.

3.2.6.1 Risikofaktoren der Interstage-Letalität zwischen Norwood Operation und oberer cavopulmonaler Anastomose

Risikofaktoren für eine erhöhte Interstage-Letalität zwischen Norwood Operation und SCPA wurden mit Daten von 16 Patienten, die vor Durchführung der SCPA verstarben, und von 119 Patienten, die eine SCPA erhielten, ermittelt. 22 Patienten gingen nicht in die Analyse ein, da sie entweder innerhalb der ersten 30 Tage nach Norwood Operation verstarben oder bei Studienende noch auf die Durchführung der SCPA warteten.

Tabelle 31 zeigt die in die univariate Analyse einbezogenen Variablen aus dem präoperativen und operativen Bereich. In der univariaten Analyse stellte der anatomische Subtyp einen signifikanten Risikofaktor für die Interstage-Letalität zwischen Norwood Operation und SCPA dar. Die Patienten der Gruppe MS/AA hatten bei einer Odds-Ratio von 4,09 [1,36;12,33] ein höheres Risiko zwischen Norwood Operation und SCPA zu versterben als die Patienten der anderen anatomischen Subgruppen. Dagegen war das Risiko der Patienten mit MA/AA bei einer Odds-Ratio von 0,14 [0,03;0,65] im Vergleich zu den Patienten der anderen anatomischen Varianten signifikant geringer. Im paarweisen Vergleich der

anatomischen Gruppen hatten die Patienten mit MS/AA gegenüber der Patienten der Gruppe MA/AA, die die niedrigste Interstage-Letalität zwischen Norwood Operation und SCPA aufwiesen, ein um den Faktor 11,05 [2,11;57,78] höheres Risiko zwischen den beiden Operationsschritten zu versterben.

Parameter	Interstage-Letalität Norwood Operation – SCPA (n=135)			
	Verstorbene (n=16)	Überlebende (n=119)	Odds-Ratio [95%]	p-Wert
Anatomischer Subtyp				0,006
MA/AA	2 (12,5%)	60 (50,4%)	0,14 [0,03;0,65]	0,004
MS/AS	5 (31,3%)	32 (26,9%)	1,24 [0,40;3,83]	0,767
MS/AA	7 (43,8%)	19 (16,0%)	4,09 [1,36;12,35]	0,015
MA/AS	2 (12,5%)	8 (6,7%)	1,98 [0,38;10,28]	0,607
Durchmesser Aorta asc. ≤ 2mm	4 (25,0%)	17 (14,3%)	2,00 [0,58;6,93]	0,276
Arteria lusoria	2 (12,5%)	7 (5,9%)	2,29 [0,43;12,10]	0,289
Operationsgewicht ≤ 2,5 kg	3 (18,8%)	14 (11,8%)	1,73 [0,44;6,84]	0,426
Postoperative Komplikation				0,530
Reanimation	5 (31,3%)	16 (13,4%)	2,93 [0,90;9,53]	0,132
Hypoxie, Rhythmusstörung	4 (25,0%)	37 (31,1%)	0,74 [0,22;2,44]	0,776
Zerebrale Komplikation	1 (6,3%)	9 (7,6%)	0,81 [0,10;6,89]	1,000
Sonstige	4 (25,0%)	19 (16,0%)	1,75 [0,51;6,02]	0,476

Tabelle 31 – Univariate Analyse von Risikofaktoren für die Interstage-Letalität zwischen Norwood Operation und oberer cavopulmonaler Anastomose (SCPA).

Ein präoperativer Aortendurchmesser ≤ 2 mm sowie ein Operationsgewicht $\leq 2,5$ kg und das Auftreten von Komplikationen nach Norwood Operation zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Interstage-Letalität. Ebenso hatten die Zeiten an der Herzlungenmaschine keinen signifikanten Einfluss auf die Interstage-Letalität.

Die mediane Beatmungszeit nach Norwood Operation betrug bei den in der Interstage-Phase verstorbenen Patienten 54,5 (24,8-197,1) Stunden und unterschied sich nicht signifikant von der Beatmungsdauer der Überlebenden mit 72,7 (15,5-1190,9) Stunden.

3.3 Obere cavopulmonale Anastomose

In Gruppe 1 wurde bei 25 Patienten eine SCPA durchgeführt. In Gruppe 2 erfolgte bei 44 Patienten eine SCPA. Zwei Patienten befanden sich bei Studienende in der Norwood-Zirkulation und warteten auf Durchführung der SCPA. Von 59 Patienten aus Gruppe 3 erhielt ein Patient nach Norwood Operation eine Herztransplantation, ein weiterer Patient befand sich bei Studienende in der Norwood-Zirkulation. Bei den verbliebenen 50 Patienten erfolgte die SCPA (Abbildung 27).

Innerhalb der Gruppen Anatomie wurde bei 60 Patienten mit MA/AA, bei 32 Patienten mit MS/AS und bei 19 Patienten der Gruppe MS/AA eine SCPA durchgeführt. In der Gruppe MA/AS erfolgte die SCPA bei 8 Patienten.

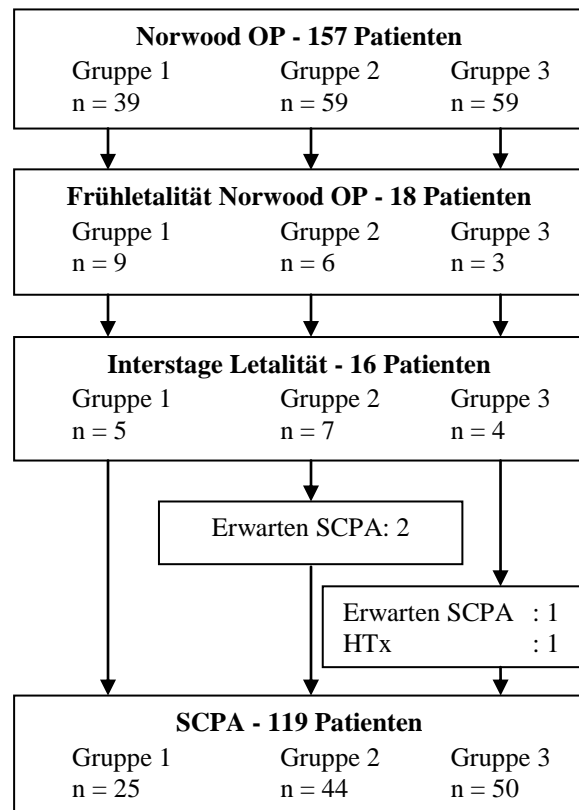


Abbildung 27 – Verlauf zwischen Norwood OP und oberer cavopulmonaler Anastomose.

3.3.1 Präoperative Herzkatheteruntersuchung

Im Vorfeld der Operation erfolgte bei 115 Patienten (96,6%) eine diagnostische Herzkatheteruntersuchung (Tabelle 32). Der Herzkatheter wurde im Median 106 Tage nach Norwood Operation und 10 Tage vor der SCPA durchgeführt. Beim Vergleich der drei Gruppen „Therapie“ zeigte sich eine signifikante Entwicklung zur früheren Durchführung des Herzkatheters. In Gruppe 1 erfolgte die Untersuchung im Median 143 Tage nach Norwood

Parameter	Gruppe 1 (n=25)	Gruppe 2 (n=43)	Gruppe 3 (n=47)	Gesamt (n=115)
AAo _{Sys} (mmHg)	93,7 ±14,2	87,8 ±11,3	89,6 ±13,3	89,7 ±12,8
AAo _{Dia} (mmHg)	38,3 ±7,3 ³	35,7 ±8,2 ³	32,6 ±5,3 ^{1,2}	35,0 ±7,3
AAo _{MAD} (mmHg)	62,5 ±10,1	58,4 ±7,7	57,9 ±7,1	59,0 ±8,2
ZVD (mmHg)	4,4 ±2,2 ²	5,8 ±2,3 ¹	5,1 ±2,5	5,2 ±2,4
SaO ₂ (%)	78,9 ±5,8	77,2 ±4,9	76,6 ±6,2	77,3 ±5,7
SvO ₂ (%)	57,1 ±11,6 ²	51,4 ±6,2 ¹	53,6 ±8,9	53,5 ±8,9

Tabelle 32 – Herzkatheter vor SCPA - Gruppen „Therapie“.

^{1,2,3}: statistisch signifikanter Unterschied zwischen markierter Gruppe und den in der Markierung ausgewiesenen Gruppen.

Operation, in Gruppe 2 nach 114 Tagen und in Gruppe 3 bereits nach 72 Tagen. Beim Zeitraum zwischen Katheter und SCPA zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Die in der Aorta ascendens erhobenen Werte zeigten mit Ausnahme eines gegenüber den Gruppen 1 und 2 niedrigeren diastolischen Druck in Gruppe 3 keine signifikanten Unterschiede. Der zentrale Venendruck lag in Gruppe 1 auf einem niedrigeren Niveau als in Gruppe 2. Die arterielle Sauerstoffsättigung der drei Gruppen unterschied sich nicht signifikant voneinander. Die venöse Sauerstoffsättigung der Gruppe 2 war signifikant niedriger als in Gruppe 1.

Tabelle 33 zeigt die Daten der Herzkatheteruntersuchung der vier Gruppen „Anatomie“, die keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen aufwiesen.

Parameter	MA/AA (n=60)	MS/AS (n=32)	MS/AA (n=17)	MA/AS (n=6)
AAo_{Sys} (mmHg)	88,8 ±13,5	91,0 ±13,5	88,7 ±10,0	95,6 ±9,7
AAo_{Dia} (mmHg)	34,3 ±7,4	36,7 ±7,3	34,3 ±7,4	36,2 ±5,7
AAo_{Map} (mmHg)	58,1 ±8,4	61,0 ±8,8	58,0 ±6,5	61,8 ±6,4
ZVD (mmHg)	5,3 ±2,8	5,0 ±1,8	5,4 ±2,1	5,0 ±1,5
SaO₂ (%)	77,9 ±5,4	76,5 ±6,6	76,7 ±4,5	77,8 ±6,9
SvO₂ (%)	53,3 ±8,0	55,0 ±11,4	51,8 ±6,3	52,5 ±7,9

Tabelle 33 – Herzkatheter vor SCPA - Gruppen „Anatomie“.

Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Präoperativ wurden bei 29 Patienten Interventionen durchgeführt (Tabellen 34 und 35). Neben Ballondilatationen des Aortenisthmus und Coil-Embolisationen von Kollateralgefäßen wurde bei einem Patienten eine Ballonatrioseptektomie durchgeführt. Innerhalb der therapeutischen und anatomischen Subgruppen zeigten sich jeweils keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der durchgeführten Interventionen.

Intervention	Gruppe 1 (n=25)		Gruppe 2 (n=43)		Gruppe 3 (n=47)		Gesamt (n=115)	
Gesamt	6	(24,0%)	13	(30,2%)	10	(21,3%)	29	(25,2%)
- Ballondilatation	4	(16,0%)	12	(27,9%)	10	(21,3%)	26	(22,6%)
- Coilembolisation	2	(8,0%)	1	(2,3%)	0	(0,0%)	3	(2,6%)
- Sonstige	0	(0,0%)	0	(0,0%)	1	(2,1%)	1	(0,9%)

Tabelle 34 – Interventionen vor SCPA innerhalb der Gruppen „Therapie“.

Intervention	MA/AA (n=60)		MS/AS (n=32)		MS/AA (n=17)		MA/AS (n=6)	
Gesamt	13	(21,7%)	10	(31,3%)	3	(17,6%)	3	(50,0%)
- Ballondilatation	12	(20,0%)	8	(25,0%)	3	(17,6%)	3	(50,0%)
- Coilembolisation	1	(1,7%)	2	(6,3%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)
- Sonstige	0	(0,0%)	1	(3,1%)	0	(0,0%)	0	(0,0%)

Tabelle 35 – Interventionen vor SCPA innerhalb der Gruppen „Anatomie“.

3.3.2 Operationsdaten

Die Anlage der SCPA erfolgte in einem medianen Lebensalter von 4,5 Monaten. Im Verlauf der Studienperiode zeigte sich eine Veränderung des Operationsalters zwischen den drei Gruppen „Therapie“ (Tabelle 36). Das mediane Operationsalter in Gruppe 1 betrug 6,3 Monate und verringerte sich in Gruppe 2 auf 4,7 Monate. In Gruppe 3 erfolgte die Operation bereits bei einem medianen Alter von 3,4 Monaten ($p < 0,001$).

	Gruppe 1 (n=25)	Gruppe 2 (n=44)	Gruppe 3 (n=50)	Gesamt (n=119)
Medianes OP-Alter (Monate)	6,3 (3,3-45,7) ^{2,3}	4,7 (2,5-8,3) ^{1,3}	3,4 (1,2-9,0) ^{1,2}	4,5 (1,2-45,7)
Mittleres OP Gewicht (kg)	6,5 ±1,7 ^{2,3}	5,6 ±0,8 ^{1,3}	4,8 ±0,7 ^{1,2}	5,5 ±1,2
Induziertes Kammerflimmern (n)	16 (64,0%) ^{2,3}	42 (95,5%) ¹	46 (92,0%) ¹	104 (87,4%)
Bypasszeit (min)	122,0 ±32,8 ^{2,3}	148,1 ±20,5 ¹	154,7 ±36,2 ¹	145,4 ±32,7
Aortenklemmzeit (min)	7,8 ±14,6	1,5 ±10,1	1,9 ±6,7	3,0 ±10,2
Flimmerzeit (min)	26,4 ±32,6 ^{2,3}	64,9 ±20,5 ¹	60,6 ±25,6 ¹	57,2 ±27,9
Kreislaufstillstand (min)	28,9 ±21,2 ^{2,3}	3,6 ±7,5 ¹	2,0 ±4,5 ¹	8,3 ±15,3
„Total-Support“ Zeit (min)	150,9 ±26,0	151,7 ±21,9	156,7 ±38,2	153,6 ±30,4

Tabelle 36 – Perioperative Daten der oberen cavopulmonalen Anastomose der Gruppen „Therapie“. ^{1,2,3}: statistisch signifikanter Unterschied zwischen markierter Gruppe und den in der Markierung ausgewiesenen Gruppen.

Bei 13 Patienten wurden im Rahmen der SCPA zusätzliche Eingriffe durchgeführt. Bei 7 Patienten erfolgte eine Trikuspidalklappenrekonstruktion. Bei 4 Patienten verringerte sich der Grad der TI, bei 2 Patienten zeigte sich keine Veränderung zum präoperativen Befund. Ein Patient hatte nach SCPA eine schwergradigere TI als zuvor. Desweiteren wurde bei 5 Patienten eine Aortenisthmusstenose reseziert oder der Aortenbogen erweitert. Die Pulmonalvenen mussten bei einem Patienten erweitert werden. Die Bypasszeit und die „Total-Support“ Zeit war bei den 13 Patienten mit zusätzlichen Eingriffen signifikant länger als bei den restlichen Patienten (CPB: 168,9 ±30,7 min vs. 142,5 ±31,9 min, $p = 0,006$ bzw. TSPT: 174,7 ±33,7 min vs. 151,0 ±29,1 min, $p = 0,008$).

Die SCPA wurde bei 104 Patienten am flimmernden Herzen durchgeführt. Bei 50 Patienten erfolgte die Operation mit Phasen von Kreislaufstillstand mit einer mittleren Dauer von 19,7 ±18,4 Minuten. Die Patienten der Gruppe 1 hatten mit 28,9 ±21,2 Minuten signifikant längere Kreislaufstillstandzeiten als die Patienten der Gruppen 2 und 3 (3,6 ±7,5 min und 2,0 ±4,5 min, $p < 0,001$), bei denen zugunsten elektrisch induzierten Kammerflimmerns auf längere Stillstandphasen verzichtet wurde. Die Bypass- und Flimmerzeiten in Gruppe 1 waren dagegen bei häufigerem Einsatz von Kreislaufstillstand signifikant kürzer als in den Gruppen 2 und 3 ($p < 0,001$). Die „Total-Support“ Zeit wies keine signifikanten Unterschiede zwischen

den drei Gruppen auf. Ebenso gab es zwischen den Gruppen 2 und 3 keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Bypass-, Aortenklemm-, Flimmer und Kreislaufstillstandzeiten. Tabelle 37 zeigt die perioperativen Daten der Gruppen „Anatomie“, die keine signifikanten Unterschiede im Bezug auf Operationsalter und Operationsgewicht aufwiesen. Die mittlere Bypasszeit war bei den Patienten mit MS/AS signifikant kürzer als in der Gruppe MA/AA und kürzer als bei den Patienten der Gruppe MS/AA. Die mittlere „Total-Support“ Zeit der Patienten mit MS/AS war darüber hinaus signifikant kürzer als in der Gruppe MA/AA.

	MA/AA (n=60)	MS/AS (n=32)	MS/AA (n=19)	MA/AS (n=8)
Medianes OP Alter (Monate)	4,3 (1,2-45,7)	4,6 (2,8-20,7)	5,20 (1,6-9,7)	4,05 (3,0-10,1)
Mittleres OP Gewicht (kg)	5,3 ±1,2	5,6 ±1,3	5,7 ±1,0	5,3 ±0,8
Induziertes Kammerflimmern (n)	51 (85,0%)	29 (90,6%)	18 (94,7%)	6 (75,0%)
Bypasszeit (min)	152,6 ±34,1 ^b	130,0 ±25,5 ^{a,c}	149,5 ±29,6 ^b	130,8 ±41,5
Aortenklemmzeit (min)	3,1 ±10,0	2,4 ±7,8	3,5 ±15,4	4,0 ±6,2
Flimmerzeit (min)	56,0 ±31,2	56,7 ±23,1	64,6 ±23,3	49,6 ±31,3
Kreislaufstillstand (min)	7,0 ±12,6	11,9 ±20,1	4,2 ±8,1	13,0 ±22,9
„Total-Support“ Zeit (min)	159,6 ±35,3 ^b	144,9 ±18,4 ^a	153,7 ±30,7	143,8 ±20,4

Tabelle 37 – Perioperative Daten der oberen cavopulmonalen Anastomose der Gruppen „Anatomie“.

^{a,b,c,d}: statistisch signifikanter Unterschied zwischen markierter Gruppe und den in der Markierung ausgewiesenen Gruppen. a:MA/AA, b:MS/AS, c:MS/AA, d:MA/AS

Direkt postoperativ lag bei 113 Patienten ein Sinus- oder Vorhofrhythmus vor (95,0%). Bei vier Patienten traten Rhythmusstörungen in Form von AV-Knoten Ersatzrhythmen auf. Ein Patient hatte einen AV-Block III°. Zwei weitere Patienten hatten tachykarde Rhythmusstörungen, die bei einem dieser Patienten zur Schrittmacherimplantation führte.

Die postoperative Beatmungsdauer aller Patienten betrug im Median 15,1 (2,3-526,5) Stunden. Die medianen Beatmungszeiten der Gruppen „Therapie“ 1 bis 3, die untereinander keine signifikanten Unterschiede aufwiesen, betrugen 16,5 (2,3-189,2), 13,5 (3,7-167,3) und 16,0 (3,5-526,5) Stunden. Zwischen den anatomischen Subgruppen zeigten sich bei der Beatmungsdauer ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Die mediane Aufenthaltsdauer nach SCPA betrug 17 (5-148) Tage und wies keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Gruppen „Therapie“ und „Anatomie“ auf.

3.3.3 Komplikationen nach oberer cavopulmonaler Anastomose

Bei 46 Patienten (38,7%) kam es im postoperativen Verlauf der SCPA zu Komplikationen (Tabelle 38). Innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage verstarben 3 Patienten (2,5%). Der Anteil der 30 Tageletalität nach SCPA an der Gesamletalität betrug 6,4%

	Gruppe 1 (n=25)	Gruppe 2 (n=44)	Gruppe 3 (n=50)
Patienten mit Komplikationen	11 (44,0%)	15 (34,1%)	20 (40,0%)
- Tod (30 Tageletalität)	1 (4,0%)	0 (0,0%)	2 (4,0%)
- Reanimation	3 (12,0%) ²	0 (0,0%) ¹	5 (10,0%)
- Hypoxie & Rhythmusstörung	6 (24,0%)	10 (22,7%)	12 (24,0%)
- Zerebrale Komplikationen	3 (12,0%) ^{2,3}	0 (0,0%) ¹	0 (0,0%) ¹
- Sonstige	2 (8,0%)	6 (13,6%)	9 (18,0%)

Tabelle 38 – Komplikationen nach SCPA innerhalb der Gruppen Therapie (Patienten mit mehr als einer Komplikation möglich).

^{1,2,3}: statistisch signifikanter Unterschied zwischen markierter Gruppe und den in der Markierung ausgewiesenen Gruppen.

In der Kategorie „Hypoxie und Rhythmusstörung“ hatten 14 Patienten therapiebedürftige Rhythmusstörungen. Hypoxische Zustände traten auf Grund von Verschlüssen oder hochgradigen Stenosen der Pulmonalarterien auf, die bei einem Patient zu einer zusätzlichen Versorgung mit einem zentralen Shunt auf den linken Lungenhilus führte. Postoperative Reanimationen waren mit insgesamt 8 Fällen (6,7%) selten, traten jedoch in der Gruppe Therapie 1 statistisch signifikant häufiger auf als in Gruppe 2. Zerebrale Komplikationen wurden lediglich bei drei Patienten in der Gruppe Therapie 1 beobachtet, die alle mit Phasen von Kreislaufstillstand operiert wurden. Weitere Komplikationen wurden unter „Sonstige Komplikationen“ zusammengefasst und beinhalteten operative Re-Eingriffe bei Blutungen oder Hämatomen sowie Zwerchfellparenen, Recurrensparenen, Sepsis und Organfehlfunktionen.

Bei den vier Gruppen „Anatomie“ zeigten sich mit Ausnahme des Auftretens zerebraler Komplikationen keine weiteren signifikanten Unterschiede (Tabelle 39).

	MA/AA (n=60)	MS/AS (n=32)	MS/AA (n=19)	MA/AS (n=8)
Patienten mit Komplikationen	24 (40,0%)	14 (43,8%)	5 (26,3%)	3 (37,5%)
- Tod (30 Tageletalität)	1 (1,7%)	1 (3,1%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)
- Reanimation & ECMO	3 (5,0%)	2 (6,3%)	2 (10,5%)	1 (12,5%)
- Hypoxie & Rhythmusstörung	16 (26,7%)	8 (25,0%)	3 (15,8%)	1 (12,5%)
- Cerebrale Komplikationen	0 (0,0%) ^b	3 (9,4%) ^a	0 (0,0%)	0 (0,0%)
- Sonstige	9 (15,0%)	4 (12,5%)	3 (15,8%)	1 (12,5%)

Tabelle 39 – Komplikationen nach SCPA innerhalb der Gruppen Anatomie (Patienten mit mehr als einer Komplikation möglich).

^{a,b,c,d}: statistisch signifikanter Unterschied zwischen markierter Gruppe und der in der Markierung ausgewiesenen Gruppe. a:MA/AA, b:MS/AS, c:MS/AA, d:MA/AS

Die Analyse von Risikofaktoren für ein schlechteres postoperatives Behandlungsergebnis nach SCPA (Tod und/oder Komplikation) zeigte keine signifikanten Unterschiede bei den Daten der präoperativen Herzkatheteruntersuchung. Ebenso hatte das Vorhandensein einer schweren Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI Grad III und IV), die präoperativ bei 16 Patienten vorlag, keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten postoperativer Komplikationen. Das mediane Operationsalter der Patienten mit schlechtem Behandlungsergebnis war signifikant niedriger als bei Patienten ohne postoperative Komplikationen ($p < 0,001$). In der Gruppe mit Komplikationen wurden 30 der 46 Patienten in einem Alter von ≤ 4 Monate operiert, in der Gruppe ohne Komplikationen fand die Operation bei 17 von 73 Patienten in einem Alter von ≤ 4 Monate statt ($p < 0,001$). Im direkten Zusammenhang mit dem Operationsalter standen das mittlere Operationsgewicht und die Körperoberfläche. Beide Parameter waren bei Patienten mit Komplikationen signifikant niedriger. Die Herzlungenmaschinen Zeiten wiesen keine Unterschiede zwischen Patienten mit bzw. ohne postoperative Komplikationen auf (Tabelle 40).

Parameter	Komplikation (n=46)	Keine Komplikation (n=73)	p-Wert
Medianes OP-Alter (Monate)	3,8 (1,2-10,0)	4,9 (1,8-45,7)	< 0,001
OP-Alter ≤ 4 Monate (n)	30 (65,2%)	17 (23,3%)	< 0,001
Operationsgewicht (kg)	5,1 \pm 0,8	5,7 \pm 1,3	0,007
Körperoberfläche (m²)	0,290 \pm 0,033	0,316 \pm 0,048	0,001
Bypasszeit (min)	147,7 \pm 41,8	143,9 \pm 25,7	0,547
Aortenklemmzeit (min)	2,0 \pm 6,4	3,6 \pm 12,1	0,402
Flimmerzeit (min)	61,0 \pm 27,4	54,9 \pm 28,2	0,276
Kreislaufstillstand (min)	10,4 \pm 16,6	6,9 \pm 14,4	0,235
„Total Support“ Zeit (min)	158,0 \pm 40,5	150,9 \pm 21,7	0,212

Tabelle 40 – Univariate Analyse von Risikofaktoren für Komplikationen nach SCPA.

In der multivariaten Analyse war nur der Parameter Operationsalter ≤ 4 Monate signifikant mit einem höheren Risiko für ein schlechteres postoperatives Behandlungsergebnis der SCPA assoziiert (Odds-Ratio 6,18 [2,73;13,94]). Patienten mit Komplikationen im postoperativen Verlauf wurden mit einer medianen Beatmungsdauer von 18,2 (4,3-526,5) Stunden signifikant länger beatmet als Patienten ohne Komplikationen, die im Median 13,4 (2,3-112,3) Stunden nach Operationsende extubiert werden konnten. Patienten ohne postoperative Komplikationen konnten im Median 15 (5-133) Tage nach Operation, Patienten mit Komplikationen im Median 22 (9-148) Tage nach Operation entlassen werden.

Bei Patienten mit einem Operationsalter ≤ 4 Monaten traten Komplikationen der Kategorie „Hypoxie & Rhythmusstörung“ und „Sonstige Komplikationen“ signifikant häufiger auf. Darüber hinaus zeigte sich bei den jüngeren Patienten ein Trend zu häufigeren Reanimationen (Tabelle 41). Die mediane postoperative Beatmungsdauer bei Patienten mit einem Operationsalter ≤ 4 Monate betrug 17,8 (4,3-526,5) Stunden und war tendenziell höher als bei den älteren Patienten, die im Median für 13,4 (2,3-112,8) Stunden beatmet wurden. Die mediane Aufenthaltsdauer nach SCPA betrug in der jüngeren Patientengruppe 19 (7-71) Tage und war signifikant höher als bei den älteren Patienten mit 15 (5-148) Tagen.

	OP Alter ≤ 4 Monate (n=47)	OP-Alter >4 Monate (n=72)	p-Wert
Komplikationen	30 (63,8%)	16 (22,2%)	$< 0,001$
- 30 Tageletalität	2 (4,3%)	1 (1,4%)	0,561
- Reanimation	6 (12,8)	2 (2,8%)	0,056
- Hypoxie & Rhythmusstörung	19 (40,4%)	9 (12,5%)	$< 0,001$
- Zerebrale Komplikationen	0 (0,0%)	3 (4,2%)	0,279
- Sonstige Komplikationen	12 (25,5%)	5 (6,9%)	0,005

Tabelle 41 – Komplikationen nach oberer cavopulmonaler Anastomose bei Patienten mit einem Operationsalter ≤ 4 Monate und einem Operationsalter > 4 Monate.

3.3.4 Interstage-Letalität zwischen oberer cavopulmonaler Anastomose und totaler cavopulmonaler Anastomose

Zwischen SCPA und TCPA betrug die Interstage-Letalität bei 8 verstorbenen von 80 betrachteten Patienten 10,0%. Der Anteil der Interstage-Letalität zwischen SCPA und Komplettierung der Fontan-Zirkulation an der Gesamletalität lag bei 17,0%. Die Patienten verstarben im Median 200 (32-735) Tage nach Durchführung der SCPA. Zwischen den Gruppen „Therapie“ zeigte sich keine signifikant unterschiedliche Interstage-Letalität.

3.3.4.1 Risikofaktoren der Interstage-Letalität zwischen oberer cavopulmonaler Anastomose und totaler cavopulmonaler Anastomose

Risikofaktoren für die Interstage-Letalität zwischen oberer cavopulmonaler Anastomose und Komplettierung der Fontan-Zirkulation wurden mit 8 in der Interstagephase zwischen SCPA und TCPA verstorbenen Patienten und 72 Patienten, die im Laufe der Studie eine TCPA erhielten, ermittelt (Tabelle 42).

Parameter	Interstage-Letalität SCPA - TCPA (n=80)			
	Verstorbene (n=8)	Überlebende (n=72)	Odds-Ratio [95%]	p-Wert
Anatomischer Subtyp				0,104
MA/AA	5 (62,5%)	32 (44,4%)	2,08 [0,46;9,38]	0,461
MS/AS	1 (12,5%)	23 (31,9%)	0,30 [0,04;2,62]	0,424
MS/AA	0 (0,0%)	13 (18,1%)	n.a.	0,341
MA/AS	2 (25,0%)	4 (5,6%)	5,67 [0,85;37,57]	0,108
Durchmesser Aorta asc. ≤ 2mm	2 (25,0%)	8 (11,1%)	2,67 [0,46;15,52]	0,261
OP-Alter SCPA ≤ 4 Monate	2 (25,0%)	19 (26,4%)	0,93 [0,17;5,01]	1,000
Postoperative Komplikation	3 (37,5%)	25 (34,7%)	1,13 [0,25;5,11]	1,000
Reanimation	2 (25,0%)	3 (4,2%)	7,67 [1,07;55,20]	0,076
Hypoxie, Rhythmusstörung	2 (25,0%)	14 (19,4%)	1,38 [0,25;7,59]	0,657
Zerebrale Komplikation	0 (0,0%)	2 (2,8%)	n.a.	1,000
Sonstige	0 (0,0%)	9 (12,5%)	n.a.	0,587
Post OP schwere TI	5 (62,5%)	6 (8,3%)	18,33 [3,49;96,18]	0,001

Tabelle 42 – Univariate Analyse von Risikofaktoren für die Interstage-Letalität zwischen oberer cavopulmonaler Anastomose (SCPA) und totaler cavopulmonaler Anastomose (TCPA). n.a. = nicht anwendbar, TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz

Der anatomische Subtyp hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Interstage-Letalität zwischen SCPA und TCPA, aber 5 der 8 verstorbenen Patienten kamen aus der Gruppe MA/AA. Ebenso wirkte sich ein jüngeres Alter bei SCPA Operation nicht auf die Interstage-Letalität aus. Postoperative Komplikationen hatten im Allgemeinen keinen signifikanten Einfluss auf die Interstage-Letalität, es zeigte sich aber ein Trend zu einem erhöhten Letalitätsrisiko nach erfolgter Reanimation im postoperativen Verlauf der SCPA. Eine schwere Trikuspidalinsuffizienz (TI Grad III oder IV) war signifikant mit einer erhöhten Interstage-Letalität zwischen SCPA und TCPA assoziiert (Odds-Ratio 18,33 [3,49;96,18]).

6 der 11 Patienten mit schwerer postoperativer TI wiesen bereits vor Durchführung der SCPA eine schwere TI auf. Von diesen 6 Patienten verstarben drei in der Interstage-Phase zwischen SCPA und TCPA.

Der Vergleich der perioperativen Daten der SCPA zeigte, dass die in der Interstage-Phase vor TCPA verstorbenen Patienten bei Operation der SCPA eine signifikant längere Bypasszeit (172,8 ±23,2 min vs. 139,5 ±25,0 min) und „Total-Support“ Zeit (177,8 ±32,2 min vs. 149,9 ±19,4 min) aufwiesen als die Patienten, bei denen die im weiteren Verlauf die TCPA erfolgte. In der multivariaten Analyse hatte nur die schwere postoperative TI (p=0,018) und die Bypasszeit (p=0,024) einen signifikanten Einfluss auf die Interstage-Letalität vor TCPA.

3.4 Totale cavopulmonale Anastomose

Innerhalb der analysierten 12 Jahre wurde bei 72 Patienten die Fontan-Zirkulation im Sinne einer totalen cavopulmonalen Anastomose komplettiert (Abbildung 28). In Gruppe 1 erhielten 22 Patienten eine TCPA. Ein Patient befand sich bei Studienende zwischen SCPA und TCPA. In Gruppe 2 wurde bei 35 Patienten eine TCPA durchgeführt. 2 Patienten wurden nach der SCPA Herz transplantiert und 3 Patienten warteten nach der SCPA auf die TCPA. In Gruppe 3 erhielten bis zum Studienende nur 15 Patienten eine TCPA. 30 Patienten warteten nach SCPA auf die Durchführung der TCPA. In den anatomischen Subgruppen erfolgte die Komplettierung der Fontan-Zirkulation bei 32 Patienten mit MA/AA, bei 23 Patienten der Gruppe MS/AS und 13 bzw. 4 Patienten der Gruppen MS/AA und MA/AS.

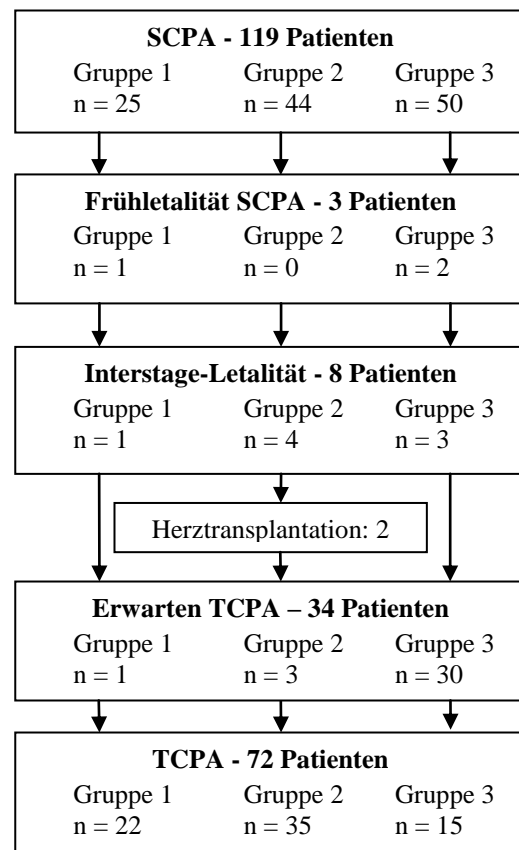


Abbildung 28 – Verlauf zwischen oberer cavopulmonaler Anastomose (SCPA) und totaler cavopulmonaler Anastomose (TCPA).

3.4.1 Präoperative Herzkatheteruntersuchung

Im Median wurde bei allen Patienten 70 (1-543) Tage vor TCPA eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. In Gruppe 1 erfolgte der Herzkatheter im Median 6 (1-387) Tage, in den Gruppe 2 und 3 im Median 83 (1-543) bzw. 144 (45-296) Tage vor TCPA ($p < 0,001$). Tabelle 43 zeigt die dabei erhobenen Daten für die Gruppen „Therapie“, die mit Ausnahme des diastolischen Aortendruckes und der arterielle Sauerstoffsättigung keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen aufwiesen.

Tabelle 44 zeigt die erhobenen Daten der Herzkatheteruntersuchung für die vier Gruppen „Anatomie“, die keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen aufwiesen.

Parameter	Gruppe 1 (n=22)	Gruppe 2 (n=35)	Gruppe 3 (n=15)	Gesamt (n=72)
AAo _{Sys} (mmHg)	93,2 ±11,8	87,2 ±13,1	93,1 ±8,0	90,2 ±12,2
AAo _{Dia} (mmHg)	51,4 ±9,0 ²	47,1 ±7,8 ¹	50,0 ±5,4	49,0 ±8,0
AAo _{Map} (mmHg)	69,6 ±8,8	66,4 ±9,4	67,8 ±8,6	67,7 ±9,0
ZVD (mmHg)	5,8 ±2,0	6,2 ±2,2	5,9 ±2,1	6,0 ±2,1
SVC (mmHg)	11,2 ±2,0	12,0 ±1,8	10,9 ±2,0	11,5 ±1,9
RV-Dia (mmHg)	2,2 ±2,6	1,9 ±2,1	2,9 ±1,8	2,2 ±2,2
SaO ₂ (%)	84,9 ±4,1 ³	82,9 ±3,5	81,2 ±3,5 ¹	83,2 ±3,9
SvO ₂ (%)	65,3 ±9,4	65,4 ±4,7	63,2 ±6,6	64,9 ±6,7

Tabelle 43 – Herzkatheter vor TCPA - Gruppen „Therapie“.

SVC = Vena cava superior (Pulmonalarterieller Druck), RV-Dia = Rechtsventrikulärer diastolischer Druck

^{1,2,3}: statistisch signifikanter Unterschied zwischen markierter Gruppe und der in der Markierung ausgewiesenen Gruppe.

Parameter	MA/AA (n=32)	MS/AS (n=23)	MS/AA (n=13)	MA/AS (n=4)
AAo _{Sys} (mmHg)	91,5 ±13,5	89,5 ±13,5	88,1 ±8,8	90,8 ±4,7
AAo _{Dia} (mmHg)	50,1 ±8,2	48,3 ±9,8	47,6 ±3,0	49,0 ±3,9
AAo _{Map} (mmHg)	69,0 ±10,5	67,0 ±9,7	66,6 ±5,0	66,0 ±4,0
ZVD (mmHg)	6,3 ±2,3	5,6 ±1,8	6,1 ±2,4	5,8 ±1,3
SVC (mmHg)	11,5 ±2,2	11,2 ±1,7	12,2 ±1,8	11,3 ±1,0
RV-Dia (mmHg)	2,3 ±2,0	2,3 ±2,7	1,9 ±2,1	2,3 ±0,5
SaO ₂ (%)	83,3 ±4,6	82,8 ±2,5	83,5 ±4,1	82,8 ±5,4
SvO ₂ (%)	64,3 ±7,6	64,1 ±5,6	65,8 ±5,9	71,3 ±4,4

Tabelle 44 – Herzkatheter vor TCPA - Gruppen „Anatomie“.

SVC = Vena cava superior (Pulmonalarterieller Druck), RV-Dia = Rechtsventrikulärer diastolischer Druck

Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Bei 60 Patienten wurden vor Komplettierung der Fontan-Zirkulation Interventionen im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung durchgeführt (Tabellen 45 und 46). Ballondilatationen des Aortenisthmus wurden bei den Patienten der Gruppe 3 signifikant häufiger durchgeführt als bei Patienten der Gruppe 1. Bei der Anzahl der Kollateralverschlüsse gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Ballondilatationen erfolgten bei Patienten mit MA/AA signifikant häufiger als bei Patienten mit MS/AS, bei denen keine Ballondilatationen durchgeführt werden mussten. Bei einem Patienten wurde darüber hinaus eine Katheterablation und bei einem weiteren Patienten - neben einer Coilembolisation eines Kollateralgefäßes - ein Stent in die linke Pulmonalarterie implantiert und eine PTCA der rechten Koronararterie durchgeführt. Zusätzlich erhielt letzterer vor der TCPA einen Herzschrittmacher.

Intervention	Gruppe 1 (n=22)	Gruppe 2 (n=35)	Gruppe 3 (n=15)	Gesamt (n=72)
Gesamt	18 (81,8%)	30 (85,7%)	11 (73,3%)	59 (81,9%)
- Ballondilatation	0 (0,0%) ³	5 (14,3%)	4 (26,7%) ¹	9 (12,5%)
- Coilembolisation	17 (77,3%)	29 (82,9%)	8 (53,3%)	54 (75,0%)
- Sonstige	1 (4,5%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	2 (2,8%)

Tabelle 45 – Interventionen vor TCPA innerhalb der Gruppen Therapie (mehr als eine Intervention pro Patient möglich).

^{1,2,3}: statistisch signifikanter Unterschied zwischen markierter Gruppe und der in der Markierung ausgewiesenen Gruppe.

Intervention	MA/AA (n=32)	MS/AS (n=23)	MS/AA (n=13)	MA/AS (n=4)	Gesamt (n=72)
Gesamt	27 (84,4%)	18 (78,3%)	12 (92,3%)	2 (50,0%)	59 (81,9%)
- Ballondilatation	8 (25,0%) ^b	0 (0,0%) ^a	1 (7,7%)	0 (0,0%)	9 (12,5%)
- Coilembolisation	23 (71,9%)	18 (78,3%)	11 (84,6%)	2 (50,0%)	54 (75,0%)
- Sonstige	1 (3,1%)	0 (0,0%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)	2 (2,8%)

Tabelle 46 – Interventionen vor TCPA innerhalb der Gruppen „Anatomie“ (mehr als eine Intervention pro Patient möglich).

^{a,b,c,d}: statistisch signifikanter Unterschied zwischen markierter Gruppe und der in der Markierung ausgewiesenen Gruppe. a:MA/AA, b:MS/AS, c:MS/AA, d:MA/AS

3.4.2 Operationsdaten

Das mediane Operationsalter bei TCPA betrug 2,4 (0,9-4,9) Jahre und wies keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen „Therapie“ und den vier Gruppen Anatomie auf. Das mittlere Operationsgewicht betrug 11,8 ±2,0 kg und war bei den Patienten der Gruppe 1 signifikant niedriger als in Gruppe 2. Die TCPA Operation wurde bei 67 Patienten am flimmernden Herzen durchgeführt. 5 Patienten aus Gruppe 1 wurden ohne elektrisch induziertes Kammerflimmern operiert. Bei 8 Patienten (7 aus Gruppe 1, ein Patient aus Gruppe 2) gab es Kreislaufstillstandphasen von im Mittel 24,5 ±22,7 Minuten. Die maximale Kreislaufstillstandzeit betrug 60 Minuten.

Bei 7 Patienten (9,7%) wurden im Rahmen der TCPA weitere Eingriffe durchgeführt. Bei 6 Patienten wurde die Trikuspidalklappe rekonstruiert, bei einem Patienten wurde ein Herzschrittmacher implantiert. Die zusätzlichen Eingriffe wirkten sich nicht signifikant auf die Herzlungenmaschinen Zeiten aus. Auf Grund der mit Kreislaufstillstand operierten Patienten in Gruppe 1 war die Stillstandzeit signifikant länger als in Gruppe 2 und 3 und die Flimmerzeit entsprechend signifikant kürzer. Die Bypasszeiten zeigten zwischen den drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede, wohingegen die „Total-Support“ Zeit in Gruppe 1 signifikant länger war als die in Gruppe 2. Die Gruppen 2 und 3 zeigten untereinander keine

	Gruppe 1 (n=22)	Gruppe 2 (n=35)	Gruppe 3 (n=15)	Gesamt (n=72)
Medianes OP Alter (Jahre)	2,2 (0,9-3,2)	2,4 (1,3-4,9)	2,4 (1,5-4,2)	2,4 (0,9-4,9)
Mittleres OP Gewicht (kg)	11,0 ±1,9 ²	12,3 ±2,0 ¹	11,7 ±1,6	11,8 ±2,0
Induziertes Kammerflimmern (n)	17 (77,3%)	35 (100,0%)	15 (100,0%)	67 (93,1%)
Bypasszeit (min)	106,1 ±44,0	89,5 ±19,5	95,0 ±37,2	95,7 ±32,9
Aortenklemmzeit (min)	2,4 ±6,1	0,5 ±2,9	0,0 ±0	1,0 ±4,0
Flimmerzeit (min)	49,2 ±29,4 ^{2,3}	62,1 ±13,4 ¹	66,4 ±25,1 ¹	59,0 ±22,7
Kreislaufstillstand (min)	8,8 ±17,9 ^{2,3}	0,1 ±0,5 ¹	0,0 ±0,0 ¹	2,7 ±10,5
„Total-Support“ Zeit (min)	114,9 ±41,6 ²	89,5 ±19,8 ¹	95,0 ±37,2	98,4 ±33,1
Transpulmonaler Gradient (mmHg)	6,1 ±1,6	6,3 ±1,3	6,7 ±2,0	6,3 ±1,5
Arterielle Sauerstoffsättigung (%)	95,9 ±3,5 ^{2,3}	92,9 ±5,3 ¹	91,5 ±4,5 ¹	93,7 ±4,8

Tabelle 47 – Perioperative Daten der totalen cavopulmonalen Anastomose (TCPA).

^{1,2,3}: *statistisch signifikanter Unterschied zwischen markierter Gruppe und den in der Markierung ausgewiesenen Gruppen.*

signifikanten Unterschiede hinsichtlich Bypass-, Aortenklemm-, Flimmer- und Kreislaufstillstandzeit sowie „Total-Support“ Zeit. Der zum Operationsende bestimmte transpulmonale Gradient betrug im Mittel $6,3 \pm 1,5$ mmHg und wies zwischen den drei Gruppen „Therapie“ keine signifikanten Unterschiede auf. Die mittlere arterielle Sauerstoffsättigung am Operationsende betrug $93,7 \pm 4,8\%$ und war bei den Patienten aus Gruppe 1 signifikant höher als bei denen aus Gruppe 2 und 3 (Tabelle 47). Beim Vergleich der erhobenen Daten der TCPA Operation zwischen den Gruppen „Anatomie“ zeigten sich keine relevanten Unterschiede.

Direkt postoperativ lag bei 69 Patienten (95,8%) ein Sinus- oder Vorhofrhythmus vor. Ein Patient hatten eine AV-Dissoziation und ein anderer einen AV-Block III°. Ein Patient wurde im Rahmen der TCPA mit einem Herzschrittmacher versorgt.

Die postoperative Beatmungsdauer betrug im Median 5,4 (2,3-149,6) Stunden. Die Patienten der Gruppe 1 wurden im Median für 10,8 (2,9-149,6) Stunden, die Patienten der Gruppen 2 und 3 für 5,3 (3,4-29,5) Stunden bzw. 4,6 (2,3-123,3) Stunden beatmet. Die Beatmungszeiten der Patienten aus Gruppe 1 waren signifikant länger als in den Gruppe 2 und 3, die sich nicht signifikant voneinander unterschieden.

Beim Vergleich der vier anatomischen Subgruppen zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe MA/AA, deren Patienten im Median für 4,6 (2,3-149,6) Stunden und den Patienten aus der Gruppe MS/AS, die für 5,7 (3,8-21,3) Stunden beatmet wurden. Darüber hinaus war die mediane Beatmungsdauer der Patienten aus der Gruppe MA/AS mit 14,0 (5,4-124,4) Stunden signifikant länger als in der Gruppe MA/AA.

Im postoperativen Verlauf kam es bei 9 Patienten (12,5%) zu Komplikationen (Tabellen 48 und 49). Das Auftreten von postoperativen Komplikationen zeigte zwischen den drei Gruppen „Therapie“ keine signifikanten Unterschiede, jedoch traten Komplikationen in der Gruppe 2 tendenziell seltener auf als in Gruppen 1 und 3. In der Rubrik „Sonstige Komplikationen“ wurde bei 2 Patienten ein operativer Re-Eingriff auf Grund einer Blutung sowie bei einem Patienten eine Revision des intrakardialen Tunnels durchgeführt. Postoperative Rhythmusstörungen fanden sich bei 8 Patienten (10,9%) und traten in der Gruppe 3 tendenziell häufiger auf als bei den Patienten der anderen Gruppen.

Bei Vergleich der anatomischen Subgruppen zeigten sich keine Unterschiede.

	Gruppe 1 (n=22)	Gruppe 2 (n=35)	Gruppe 3 (n=15)
Patienten mit Komplikationen	3 (13,6%)	2 (2,9%)	4 (26,7%)
- Reanimation & ECMO	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)
- Hypoxie & Rhythmusstörung	3 (13,6%)	2 (5,7%)	3 (20,0%)
- Zerebrale Komplikationen	1 (4,5%)	0 (0,0%)	2 (13,3%)
- Sonstige	1 (4,5%)	1 (2,9%)	1 (6,7%)

Tabelle 48 – Komplikationen der Gruppen „Therapie“ nach TCPA (Patienten mit mehr als einer Komplikation möglich).

	MA/AA (n=32)	MS/AS (n=23)	MS/AA (n=13)	MA/AS (n=4)
Patienten mit Komplikationen	4 (12,5%)	4 (17,4%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)
- Reanimation & ECMO	1 (3,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
- Hypoxie & Rhythmusstörung	4 (12,5%)	3 (13,0%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)
- Zerebrale Komplikationen	2 (6,3%)	1 (4,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
- Sonstige	2 (6,3%)	1 (4,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Tabelle 49 – Komplikationen der Gruppen „Anatomie“ nach TCPA (Patienten mit mehr als einer Komplikation möglich).

Die mediane postoperative Aufenthaltsdauer nach TCPA betrug 13 (6-43) Tage und innerhalb der Gruppen „Therapie“ und „Anatomie“ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Die transkutane Sauerstoffsättigung bei Entlassung der Patienten betrug $87,5 \pm 3,6\%$ und wies jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen „Therapie“ und „Anatomie“ auf. Innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage verstarb keiner der operierten Patienten. Bis Studienende verstarben zwei Patienten 42 bzw. 368 Tage nach Komplettierung der Fontan-Zirkulation.

3.5 Überleben nach Norwood Operation und Folgeoperationen

Das mit der Kaplan-Meier Methode ermittelte 1-Jahresüberleben aller Patienten betrug 73,5% und das 5-Jahresüberleben der gesamten Patientengruppe 68,4%. In der Gruppe Therapie 1 lag das 1-Jahresüberleben nach Norwood Operation bei 59,0%. In den Gruppe 2 und 3 überlebten 74,1% bzw. 82,7% der Patienten das erste Jahr nach Norwood Operation. Das 5-Jahresüberleben der Patienten aus Gruppe 1 betrug 53,8%. In den Gruppen 2 und 3 errechnete sich ein 5-Jahresüberleben von 70,5% bzw. 76,0% (Abbildung 29).

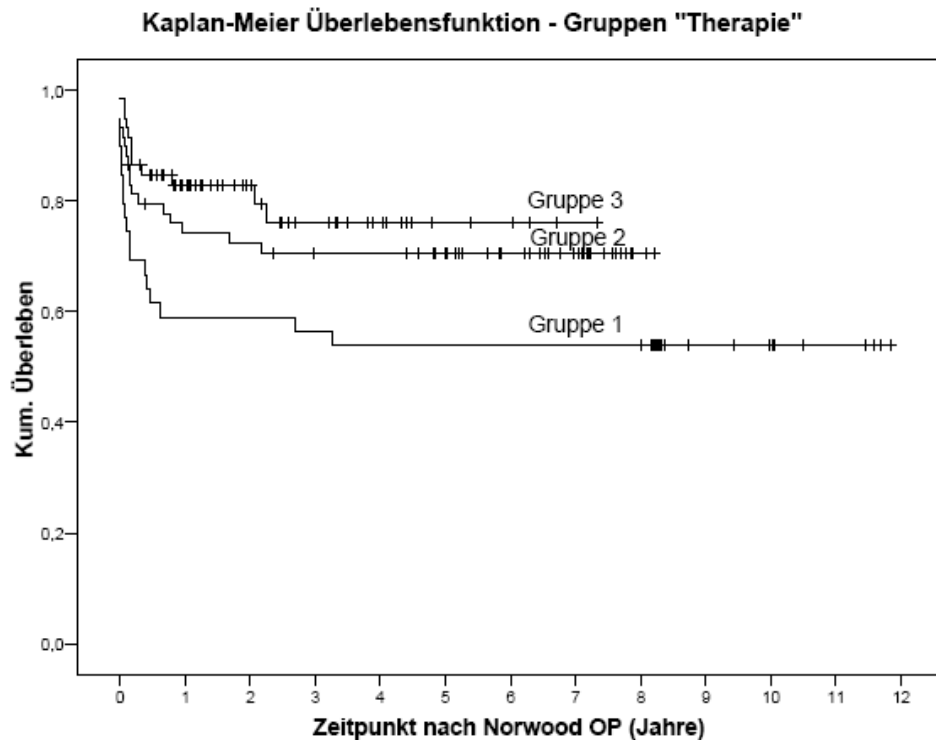


Abbildung 29 – Kaplan-Meier Überleben der drei Gruppen „Therapie“ nach Norwood Operation.

Das Kaplan-Meier 1-Jahresüberleben in der Gruppe MA/AA betrug 81,0%, das 5-Jahresüberleben 76,8%. In der Gruppe MS/AS errechnete sich ein kumuliertes Überleben von 78,2% nach einem Jahr und von 69,7% nach 5 Jahren. Bei den Patienten mit MS/AA betrug das Kaplan-Meier 1-Jahres und 5-Jahresüberleben jeweils 55,6%. Für die Patienten der Gruppe MA/AS ergab sich ein 1-Jahresüberleben von 63,6% und ein 5-Jahresüberleben von 50,9%.

3.5.1 Analyse von Einflussfaktoren auf das Überleben nach erfolgreicher Norwood Operation

Die Überlebensanalysen nach erfolgreicher Norwood Operation erfolgten nach Ausschluss der 18 Patienten, die innerhalb der ersten 30 Tage nach Norwood Operation verstarben. In der univariaten Analyse hatte die Zugehörigkeit der Patienten zu einer der drei Gruppen „Therapie“ keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben, jedoch war die Überlebensrate der Patienten aus den Gruppen 2 und 3 tendenziell besser als bei den Patienten der Gruppe 1.

Beim paarweise durchgeführten Vergleich der anatomischen Subgruppen zeigte sich ein signifikant besseres Überleben der Patienten mit MA/AA gegenüber den Patienten der Gruppen MS/AA und MA/AS. Darüber hinaus zeigten sich keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den Kaplan-Meier Überlebensfunktionen der Gruppen „Anatomie“ (Abbildung 30).

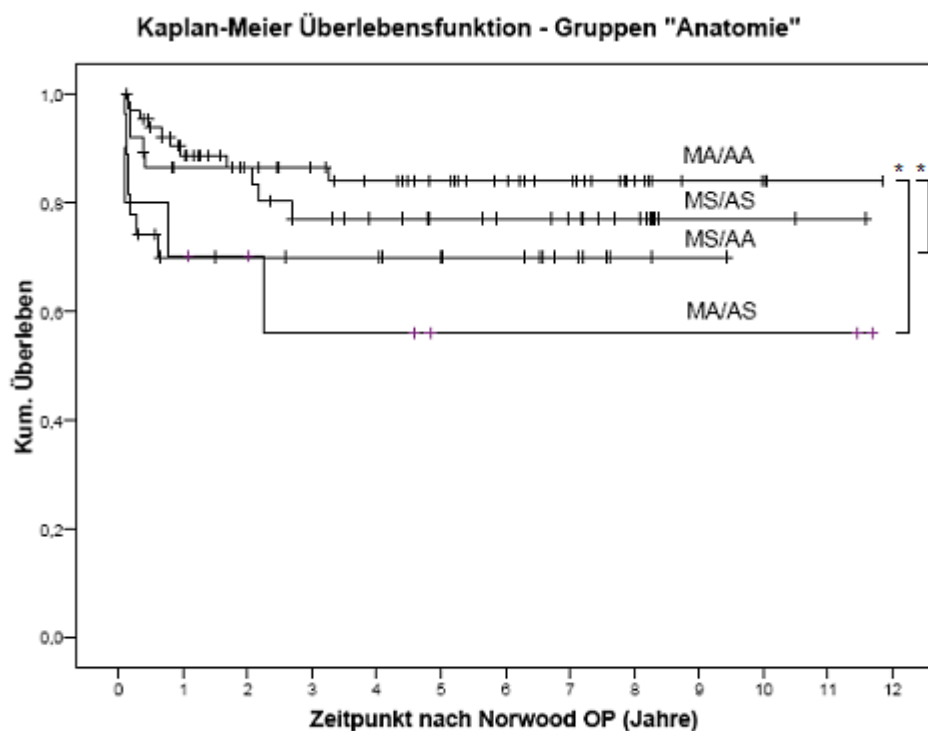


Abbildung 30 – Kaplan-Meier Überleben der vier Gruppen „Anatomie“ nach erfolgreicher Norwood Operation. * = $p < 0,05$

Eine tendenziell höhere Überlebensrate war bei den Patienten mit einem Durchmesser der nativen Aorta ascendens größer als 2 mm zu beobachten (Abbildung 31). Von den 139 betrachteten Patienten befanden sich 17 der 21 Patienten (81,0%) mit einem Durchmesser der Aorta ascendens ≤ 2 mm in der Gruppe MA/AA. In dieser Gruppe entfielen 4 der 9 nach den ersten 30 postoperativen Tage der Norwood Operation aufgetretenen Todesfälle auf Patienten mit einem Durchmesser der Aorta ascendens ≤ 2 mm.

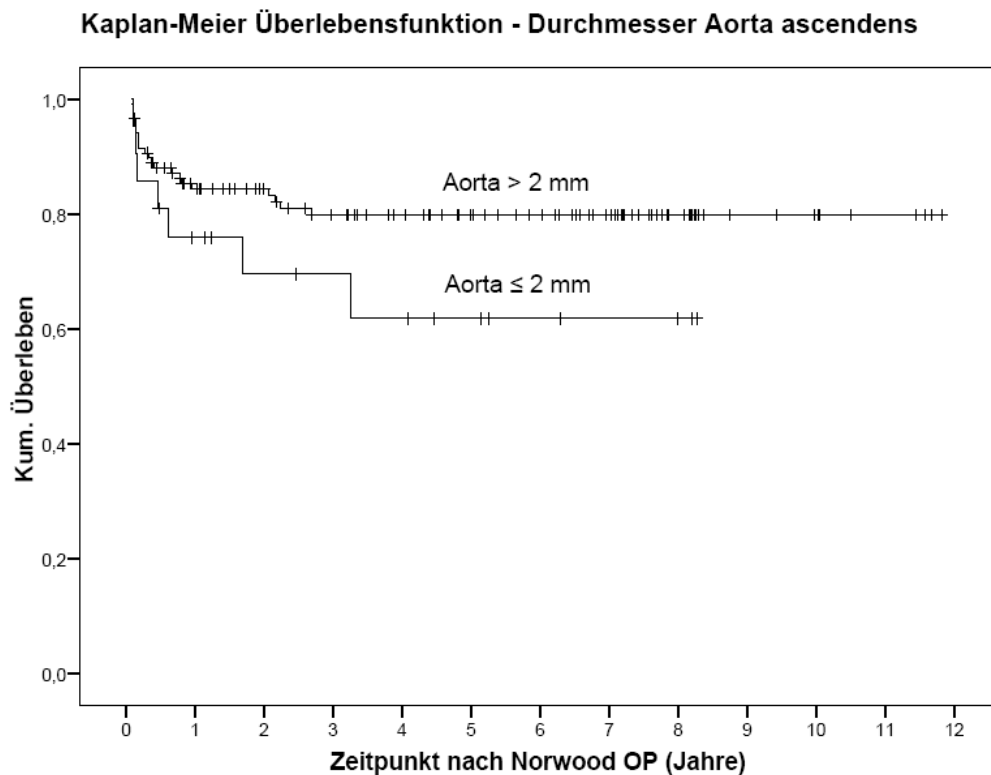


Abbildung 31 - Kaplan-Meier Überleben der Patienten mit einem Durchmesser der Aorta ascendens ≤ 2 mm und > 2 mm nach erfolgreicher Norwood Operation.

Postoperative Komplikationen hatten bezüglich ihres generellen Auftretens keinen signifikanten Einfluss auf das kumulierte Überleben nach erfolgreicher Norwood Operation. Jedoch zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Kaplan-Meier Überlebensfunktionen der Patienten mit und ohne Reanimation im postoperativen Verlauf (Abbildung 32).

Die multivariate Analyse potentieller Einflussfaktoren auf das kumulierte Überleben nach erfolgreicher Norwood Operation erfolgte als schrittweise vorwärtsgerichtete Cox-Regression Analyse (Tabelle 50). Das laufende Risiko nach erfolgreicher Norwood Operation zu versterben war bei Patienten mit MS/AA gegenüber Patienten mit MA/AA um den Faktor 4,2 höher. Ein gegenüber den Patienten mit MA/AA um den Faktor 14,7 höheres Risiko hatte die

kleine Patientengruppe mit MA/AS. Zwischen den Patienten mit MS/AS und der Referenzgruppe MA/AA konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, jedoch zeigte sich bei den Patienten mit MS/AS ein Trend zu einem erhöhten Letalitätsrisiko. Das laufende Risiko nach erfolgreicher Norwood Operation zu versterben war für Patienten mit einem Durchmesser der Aorta ascendens ≤ 2 mm gegenüber Patienten mit größerem Durchmesser um den Faktor 3,7 erhöht. Eine im postoperativen Verlauf der Norwood Operation stattgefundenene Reanimation erhöhte das laufende Letalitäts-Risiko um den Faktor 8,1.

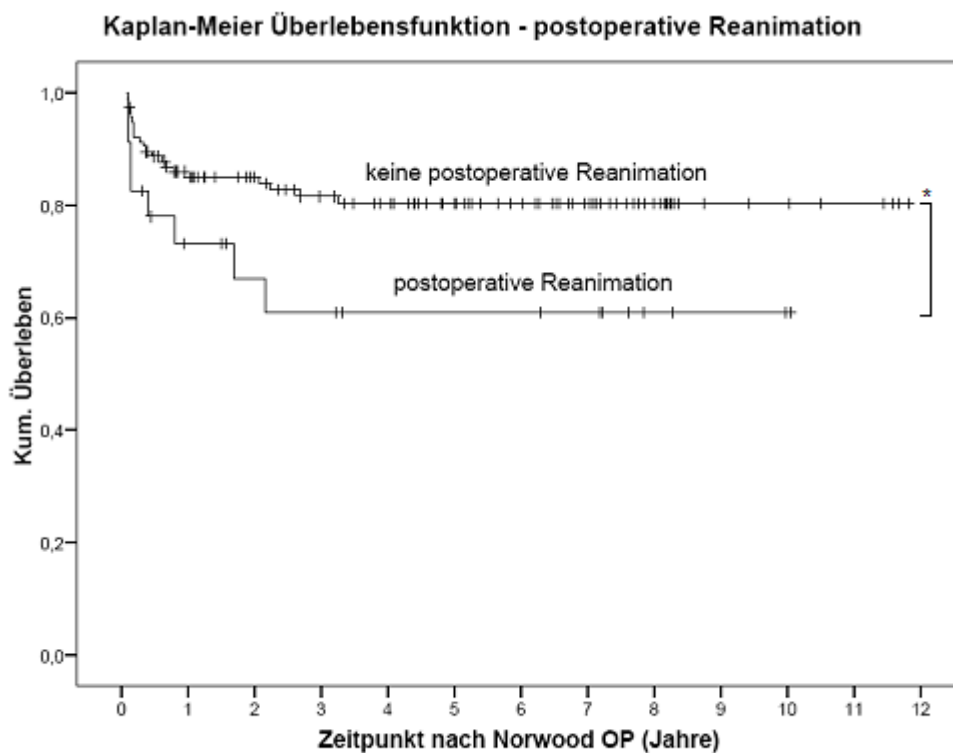


Abbildung 32 - Kaplan-Meier Überleben nach erfolgreicher Norwood Operation im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne postoperativer Reanimation nach Norwood OP.

* = $p < 0,05$

Faktor	Hazard-Ratio [95% KI]	p-Wert
MS/AS vs. MA/AA	2,939 [0,961;8,991]	0,059
MS/AA vs. MA/AA	4,176 [1,489;11,715]	0,012
MA/AS vs. MA/AA	14,661 [3,550;60,548]	< 0,001
Durchmesser Aorta ascendens ≤ 2 mm	3,664 [1,327;10,008]	0,012
Postoperative Reanimation	8,089 [2,295;28,514]	0,001

Tabelle 50 – Cox-Regression Analyse von Einflussfaktoren auf die Letalität nach erfolgreicher Norwood Operation.

4 Diskussion

Diese Arbeit analysiert die dreistufige operative Behandlung des HLHS mit 157 Patienten, bei denen zwischen 1996 und 2007 eine Norwood Operation am Kinderherzzentrum Kiel des Universitätsklinikum Schleswig Holstein durchgeführt wurde. Schwerpunkt waren der Vergleich der im Studienverlauf verfolgten operativen und postoperativen Therapie-Regime der Norwood Operation und der Einfluss der anatomischen Varianten des HLHS auf den Therapieverlauf.

4.1 Präoperativer Verlauf

Das bei den Patienten angewendete präoperative Behandlungskonzept und die Auswirkungen auf den perioperativen Verlauf der Norwood Operation wurden bereits zuvor publiziert und daher in dieser Arbeit nicht gesondert betrachtet [51]. Die Analyse der präoperativen Daten auf Vergleichbarkeit der drei Gruppen „Therapie“ zeigte, dass es im Verlauf der Studie zu einer Zunahme der Patienten mit Pränataldiagnose kam. Die Zunahme von 33,3% in Gruppe „Therapie“ 1 auf 57,6% in Gruppe „Therapie“ 3 wirkte sich bei Betrachtung der drei analysierten Patientengruppen jedoch nicht signifikant auf das Auftreten präoperativer Komplikationen innerhalb dieser Gruppen aus. Beim direkten Vergleich der Patienten mit Pränataldiagnose und den postnatal diagnostizierten Patienten zeigte sich bei ersteren ein selteneres Auftreten von Komplikationen. Insbesondere Leber- und Nierenfunktionsstörungen traten seltener auf. Ebenso wurden die pränatal diagnostizierten Patienten signifikant seltener präoperativ beatmet. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Tworetzky et al. wirkte sich im hier untersuchten Patientengut die pränatale Diagnose nicht signifikant auf die 30 Tageletalität nach Norwood Operation aus [52].

Beim Vergleich der präoperativen Daten der vier Gruppen „Anatomie“ zeigte sich, dass Patienten mit MA/AA signifikant häufiger eine positive inotrope Therapie erhielten. Bei dieser Patientengruppe war der Durchmesser der Aorta ascendens signifikant geringer als bei den restlichen anatomischen Gruppen. Da die Perfusion der Koronararterien bei Atresie der Aortenklappe ausschließlich durch den Duktus arteriosus retrograd über die langstreckig hypoplastische Aorta ascendens gewährleistet ist, kann es bei dieser Patientengruppe offenbar leichter zu einer myokardialen Ischämie kommen, die eine Funktionseinschränkung des rechten Ventrikels zur Folge haben kann. Die retrograde Perfusion des Aortenbogens und der Aorta ascendens kann bei einer zusätzlichen Stenosierung der Isthmusregion durch versprengtes Duktusgewebe weiter herabgesetzt werden und die Ischämie verstärken. Neben der routinemäßig erfolgten Nachlastsenkung musste bei diesen Patienten eine inotrope

Therapie eingeleitet werden, um eine ausreichende Systemperfusion zu gewährleisten. Der Einsatz einer inotropen Therapie bei Patienten mit bereits ischämischem Myokard ist dabei kritisch zu bewerten, da durch die Verwendung von Adrenalin der myokardiale Sauerstoffverbrauch steigt. Bei den Patienten mit MA/AA wurden darüber hinaus sämtliche präoperativen Interventionen, überwiegend Bändelungen der Pulmonalarterien, durchgeführt, um bis zur Norwood Operation ein ausgewogenes Verhältnis zwischen pulmonaler und systemischer Perfusion herzustellen.

4.2 Norwood Operation

Während der Studienperiode wurden, abgesehen von der Einführung der selektiven Kopfperfusion, keine entscheidenden Veränderungen am operativen Konzept durchgeführt. Ein RVPA-Shunt zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie wurde bei zwei Patienten nach Abwägung potentieller Risiken durch einen BT-Shunt verwendet (Vergleiche 2.2.1). Im Laufe der Studie kam es zu Modifikationen bei der Kardiotechnik (Vergleiche 2.2.2). Ab dem Jahr 2000 und somit bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten aus den Gruppen 2 und 3 wurde zum Bypassende eine modifizierte Ultrafiltration durchgeführt. Diese wirkt durch Flüssigkeitsreduktion und Entzug von Entzündungsmediatoren der postoperativen Ödembildung entgegen. Es konnte bereits gezeigt werden, dass mit Hilfe der modifizierten Ultrafiltration die Lungenfunktion sowie die ventrikuläre Funktion nach kardiochirurgischen Eingriffen im Kindesalter verbessert werden kann [53].

Die Norwood Operation erfolgte bei einem medianen Alter von 7 Tagen und wurde lediglich bei 17 Patienten erst nach dem 14. Lebensstag durchgeführt. Gründe für diesen späten Operationszeitpunkt waren neben Frühgeburtlichkeit die Stabilisierung des klinischen Zustandes nach nekrotisierender Enterokolitis sowie nach Leber- und/oder Nierenfunktionsstörung. Das Operationsalter wies zwischen den drei analysierten Gruppen „Therapie“ und zwischen den vier Gruppen „Anatomie“ keine Unterschiede auf und ist prinzipiell mit ausgewählten Zentren vergleichbar, deren medianes OP-Alter mit 4 bis 6 Tagen etwas niedriger liegt [42,44,45,48]. Die Größe der verwendeten Shunts wies zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf und war mit Ausnahme der von Tweddell et al. [44] verwendeten Shunts, deren Shuntquerschnitt mit $3,44 \text{ mm}^2/\text{kg}$ größer war als bei den hier analysierten Patienten mit $2,88 \text{ mm}^2/\text{kg}$, mit den Angaben von Azakie et al. und McGuirk et al. vergleichbar [45,48]. Die Effektivität des Shunts hängt jedoch nicht nur vom Shuntquerschnitt, sondern im gleichen Maße von der chirurgischen Qualität der proximalen und distalen Anastomose und der Shuntlänge ab. Diese ist durch die hier verfolgte Operations-

technik und der Lage der distalen Anastomose auf der Pulmonalarterienbifurkation, größer als beim traditionellen rechten BT-Shunt.

Die Einführung der selektiven Kopfperfusion konnte die Kreislaufstillstandzeiten und somit insbesondere die zerebrale Ischämiedauer signifikant reduzieren. Bei der Mehrzahl der Patienten aus der aktuellsten Gruppe waren keine Kreislaufstillstandzeiten mehr erforderlich. Da einige Operationsschritte, die zuvor bei Kreislaufstillstand durchgeführt wurden, mit Einführung der selektiven Kopfperfusion über den BT-Shunt bei erhaltener Koronarperfusion möglich sind, konnte die kardiale Ischämiezeit von 72,9 Minuten zu Beginn der Studie auf 47,3 Minuten in der aktuellsten Gruppe signifikant verringert werden.

4.2.1 Intensivmedizinische Behandlung nach Norwood Operation

Patienten mit Norwood Zirkulation befinden sich frühpostoperativ in einer vulnerablen Phase, da der rechte Ventrikel, der sowohl funktionell als auch anatomisch der schwächere Ventrikel ist, die systemische und die pulmonale Perfusion gewährleisten muss. Das postoperative Therapieregime zielt in erster Linie auf ein ausgewogenes Verhältnis zwischen pulmonaler und systemischer Perfusion ab, um eine möglichst optimale Sauerstoffbereitstellung für die Peripherie zu gewährleisten und eine pulmonale Hyperperfusion und die daraus resultierende zusätzliche Volumenbelastung des rechten Ventrikels zu vermeiden. Eine zusätzliche Belastung des rechten Ventrikels ist ein Risiko, da die Myokardfunktion durch den intraoperativ eingesetzten kardiopulmonalen Bypass und der damit verbundenen Reaktion auf Ischämie und Reperfusion in der frühen postoperativen Phase beeinträchtigt ist.

In verschiedenen Studien wurden optimale Verhältnisse zwischen pulmonaler und systemischer Perfusion (Q_p/Q_s) gesucht, um eine stabile Kreislaufsituation und eine ausreichende Sauerstoffversorgung der Peripherie zu gewährleisten [30,31]. Photiadis et al. beschrieben ein Q_p/Q_s Optimum zwischen 1 und 2, das mit dem besten hämodynamischen Status und der geringsten Letalität nach Norwood Operation einhergehen soll [31]. Der systemische Blutfluss ist in erster Linie vom systemischen Gefäßwiderstand abhängig, der postoperativ unter anderem durch zirkulierende Entzündungsmediatoren und durch endogen freigesetzte Katecholamine beeinflusst wird. Der pulmonale Blutfluss wird überwiegend durch die verwendete Shuntgröße bestimmt und kann durch Manipulation des pulmonalen Gefäßwiderstandes durch Veränderungen des Inspirationsgases nur eingeschränkt beeinflusst werden. Die Steuerung des systemischen Herzzeitvolumens im postoperativen Intensivverlauf erfolgt daher in erster Linie durch Veränderungen des systemischen Gefäßwiderstandes und durch positive inotrope Behandlung.

4.2.1.1 Intensivverlauf der Gruppen „Therapie“

Intravenöse Medikation zur Kreislaufsteuerung

Das postoperative Therapiekonzept der Norwood Operation wurde im Laufe der Studie verändert, was in Kombination mit der Einführung der selektiven Kopfperfusion zur Bildung der drei Gruppen „Therapie“ führte (Vergleiche 2.3.3). Bei den Patienten der Gruppen 1 und 2 wurde die Nachlastsenkung ganz überwiegend auf Nitratbasis mit Natrium-Nitroprussid, in Gruppe 3 mit dem Alpha-Blocker Phentolamin durchgeführt. Die Nachlasttherapie wurde bei den Patienten der Gruppen 1 und 2 im Median für 48 Stunden durchgeführt. In Gruppe 3 wurde sie bei einer medianen Dauer von 72 Stunden signifikant länger durchgeführt als in den anderen beiden Gruppen. Dabei wurde bei den Patienten der Gruppen 1 und 2 die Nachlastsenkung innerhalb der ersten 24 Stunden stärker reduziert als bei den Patienten der Gruppe 3. In Gruppe 3 erhielten nach 24 Stunden noch 98,2 % der Patienten eine Nachlastsenkung, wohingegen in den Gruppen 1 und 2 diese nur noch bei 70,6 % bzw. 66,0% erfolgte.

Im postoperativen Verlauf erhielten alle Patienten eine inotrope Therapie mit Adrenalin, jedoch wurde bei einigen Patienten der Gruppe 1 postoperativ zunächst Dopamin verwendet und erst zu einem späteren Zeitpunkt Adrenalin verwendet. Dies erklärt die Diskrepanz der direkt postoperativ mit Adrenalin behandelten Patienten zwischen den Gruppen. Darüber hinaus wurde Noradrenalin bei den Patienten der Gruppen 1 häufiger verwendet als bei den Patienten der Gruppen 2 und 3. Die mittlere Adrenalinosis innerhalb der ersten 36 Stunden wies keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen „Therapie“ auf, jedoch war diese in Gruppe 1 tendenziell höher als in den Gruppen 2 und 3.

Der Phosphodiesterase-III Antagonist Enoximon wurde im Laufe der Studie zunehmend häufiger verwendet. 61,7% der Patienten aus Gruppe 1 und nahezu alle Patienten der Gruppen 2 und 3 erhielten im postoperativen Verlauf Enoximon. Enoximon entfaltet seine inotrope Wirkung durch Verlangsamung des Abbaus von cAMP und der daraus folgenden Steigerung des zur Kontraktion zur Verfügung stehenden Kalziumspiegels in den Myozyten. Der durch die inotrope Wirkung steigende Sauerstoffverbrauch ist geringer als bei der Verwendung von Adrenalin und Enoximon somit energetisch günstiger als Katecholamine. Neben der Inotropie-Steigerung führt Enoximon zu einer Dilatation der Widerstandsgefäße und somit zu einer zusätzlichen Nachlastsenkung. Darüber hinaus sollen Phosphodiesterase-III Inhibitoren die ventrikuläre Funktion verbessern und das Risiko einer Kreislaufdekompensation in der postoperativen Phase nach Operationen bei angeborenen Herzfehlern verringern [35,36].

Bei den Patienten der Gruppen 1 und 2 wurde somit bei unterschiedlicher Operationstechnik ein vergleichbares postoperatives therapeutisches Konzept verfolgt. Lediglich der

Phosphodiesterase-III Antagonist Enoximon wurde bei den Patienten der Gruppe 1 seltener verwendet. Dagegen unterschieden sich die Gruppen 2 und 3 bei gleicher operativer Technik in der postoperativen Versorgung. Neben dem Einsatz des Alpha-Blockers Phentolamin zur Nachlastsenkung und der längeren Durchführung der Nachlastsenkung, war die mittlere Enoximon-Dosis bei den Patienten der Gruppe 3 signifikant höher als bei den Patienten der Gruppe 2.

Hämodynamik und Oxymetrie

Im Vergleich zum Ausgangswert bei Übernahme auf der Intensivstation kam es innerhalb der ersten 16 Stunden bei allen Patienten zunächst zu einem Abfall des systolischen Blutdruckes, der bei den Patienten der Gruppe 3 am geringsten ausgeprägt war. Die Verwendung von kardiopulmonalem Bypass und die damit verbundenen kardialen Ischämiephasen sowie die anschließende Reaktion auf Reperfusion und zirkulierende Entzündungsmediatoren kann initial zu einer Verschlechterung der Myokardfunktion und somit zu einem Abfall des systolischen Blutdruckes führen [54]. Die kardiale Ischämiezeit der Patienten der Gruppe 3 war am kürzesten, sodass die vorübergehende myokardiale Funktionseinschränkung deswegen eventuell geringer ausfiel, was sich in einem geringeren Blutdruckabfall widerspiegelte.

Der mittlere systolische Blutdruck innerhalb der ersten 36 Stunden war in Gruppe 1 signifikant höher als in Gruppe 2. Ebenso war der mittlere diastolische Blutdruck und der mittlere arterielle Blutdruck innerhalb der ersten 36 Stunden bei den Patienten der Gruppe 1 signifikant höher als bei den Gruppen 2 und 3. Am ehesten kann für diese Unterschiede die tendenziell höhere Adrenalin Dosis bei den Patienten der Gruppe 1 in Betracht bezogen werden. Das höhere diastolische Blutdruckniveau der Patienten aus Gruppe 1 wirkte sich auf den koronaren Perfusionsdruck aus, der bei den Patienten der Gruppe 1 signifikant höher war als bei den Gruppen 2 und 3. Den niedrigsten mittleren koronaren Perfusionsdruck innerhalb der ersten 36 Stunden und zwischen 36 und 144 Stunden hatten die Patienten der Gruppe 3. Die klinische Relevanz der zwischen den Gruppen festgestellten maximalen mittleren Differenz von 3,4 mmHg bzw. 4,3 mmHg ist jedoch kritisch zu betrachten und es ist fraglich, ob die möglicherweise bessere Koronarperfusion den erhöhten Sauerstoffbedarf des Myokards durch die erhöhte Unterstützung mit Katecholaminen ausgleichen kann.

Die mittlere arterielle Sauerstoffsättigung aller Patienten erreichte parallel zur zeitlichen Entwicklung des systolischen Blutdruckes ebenfalls nach 16 Stunden ein Minimum. Der postoperative Sättigungsabfall war analog zum systolischen Blutdruckabfall bei den Patienten

der Gruppe Therapie 3 am geringsten ausgeprägt. Pulmonale Auswirkungen nach Operationen mit kardiopulmonalem Bypass, die zu einer Störung der Oxygenierung führen, können durch die Entwicklung eines Lungenödems, durch Lungenparenchymschäden sowie Atelektasen oder durch übermäßige Produktion von Bronchialsekret bedingt sein. Die schwerste Form der Lungenfunktionsstörung nach kardiopulmonalem Bypass ist die Entwicklung eines inflammatorischen Lungenödems, das mit einer erhöhten Kapillarpermeabilität einhergeht. Darüber hinaus kann der pulmonale Gefäßwiderstand nach Bypass erhöht sein, was zu einem geringeren pulmonalen Blutfluss und einem Sättigungsabfall führen würde.

Die arterielle Sauerstoffsättigung korreliert nur schlecht mit dem systemischen Sauerstoffangebot. Daher erfolgte die postoperative Überwachung mit weiteren Indikatoren, die das Verhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch besser reflektieren [55]. Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung, die arteriovenöse Sauerstoffsättigungsdifferenz (AVDO₂) und der Oxygen Excess Faktor (Omega) korrelieren mit dem systemischen Herzzeitvolumen und dem systemischen Sauerstoffangebot. Zwei weitere Faktoren lassen sich bei alleiniger Bestimmung der oben genannten Indikatoren jedoch nicht eindeutig abgrenzen. Li et al. zeigten in ihrer Arbeit durch direkte Messung der Sauerstoffaufnahme, dass der Sauerstoffverbrauch nach Norwood Operation zunächst erhöht ist und innerhalb der ersten 24 Stunden signifikant abnimmt. Steigende venöse Sauerstoffsättigungen, ein steigendes Omega und eine sinkende AVDO₂ im postoperativen Verlauf sind daher auch auf den sinkenden Sauerstoffbedarf und nicht allein auf Veränderungen im generierten systemischen Herzzeitvolumen zurückzuführen [55,56]. Neben dem sinkenden Sauerstoffbedarf kommt es in der frühen postoperativen Phase zu pulmonalvenösen Desaturationen, die dementsprechend zu Veränderungen der beschriebenen Indikatoren führen und als Schwankungen des systemischen Herzzeitvolumens fehlgedeutet werden können [55,57].

Direkt postoperativ zeigten sich bei Betrachtung aller Patienten dieser Studie zunächst relativ niedrige zentralvenöse Sättigungen um 49%, die in den folgenden 36 Stunden des Intensivverlaufes auf Werte um 58% anstiegen. Die mittlere AVDO₂ fiel vom postoperativen Ausgangswert von ca. 6 ml/dl innerhalb der ersten 36 Stunden unter den Zielwert von 5 ml/dl ab. Die mit dem Alpha-Blocker Phentolamin behandelten Patienten erreichten eine AVDO₂ ≤ 5ml/dl bereits 20 Stunden bzw. 16 Stunden früher als die Patienten der Gruppen 1 und 2. Ebenso war die mittlere AVDO₂ der ersten 36 Stunden bei den Patienten der Gruppe 3 tendenziell niedriger als bei den Patienten der Gruppen 1 und 2, die eine Nachlastsenkung mit

Natrium-Nitroprussid erhielten. Zwar sind die absoluten Differenzen zwischen den Gruppen klein und die direkte klinische Relevanz nicht unmittelbar abzuleiten, aber die Ergebnisse unterstützen dennoch die Hypothese, dass mit Phentolamin behandelte Patienten schneller ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Bereitstellung erreichen. Diese Ergebnisse sind mit der Arbeit von Hoffman et al. vergleichbar, die im Vergleich zu einer mit Natrium-Nitroprussid behandelten Kontrollgruppe höhere zentralvenöse Sättigungen und eine niedrigere AVDO₂ bei Verwendung eines Alpha-Blockers beobachteten [33]. Darüber hinaus korreliert, wie Li et al. zeigten, die systemische Sauerstoffbereitstellung am besten mit dem systemischen Gefäßwiderstand, was eine intensivierete Nachlastsenkung in der postoperativen Phase sinnvoll erscheinen lässt [55]. Alpha-Blocker sind dabei in der Lage, einen Kreis zu durchbrechen, der zu einem postoperativen „Low Cardiac Output Syndrom“ (LCOS) führen kann. Bei einem Blutdruckabfall und/oder postoperativem Stress kommt es zur endogenen Ausschüttung von Katecholaminen und in Folge dessen zu einer Erhöhung des Gefäßwiderstandes. Dieses Ungleichgewicht führt zu einer verminderten Systemperfusion und zu einem potentiell zu geringen Sauerstoffangebot, welches sich in einer erhöhten AVDO₂, niedrigen venösen Sauerstoffsättigungen und einem niedrigen Omega äußern würde. Durch Blockade der Katecholaminrezeptoren kann dieser Kreislauf verhindert werden und das Risiko für eine postoperative Kreislaufdekompensation gesenkt werden [34].

Beatmung

Im Laufe der Studienperiode konnte die postoperative Beatmungsdauer reduziert werden. Die Patienten der Gruppen 2 und 3 waren im Median 60,9 Stunden bzw. 73,5 Stunden beatmet, wohingegen die mediane Beatmungsdauer der Patienten der frühen Studienphase bei 118,6 Stunden lag. Auch der Anteil der Patienten die länger als 144 Stunden beatmet werden mussten, konnte gegenüber den Patienten der Gruppe 1 in den Gruppen 2 und 3 signifikant reduziert werden. Neben der schnelleren Besserung der Hämodynamik ist der primäre Thoraxverschluss, der in den Gruppen 2 und 3 häufiger durchgeführt wurde, ein wichtiger Faktor, der die Beatmungszeit beeinflusst. Die im Vergleich zu den Patienten der Gruppe 1 kürzere Phase einer gegenüber dem postoperativen Ausgangswert niedrigeren arteriellen Sauerstoffsättigung bei den Gruppen 2 und 3, kann darüber hinaus Hinweis auf eine schnellere Besserung der Lungenfunktion sein, die zu einer früheren Extubation geführt hat. Die bei den Patienten der Gruppen 2 und 3 in der überwiegenden Mehrzahl verwendete modifizierte Ultrafiltration kann die Entwicklung eines Lungenödems reduziert und somit die postoperative Beatmungszeit verringert haben [53].

Im Zusammenhang mit der postoperativen Beatmung zeigte die Analyse des postoperativen pCO₂, dass alle Patienten innerhalb der ersten 48 Stunden ein pCO₂ über 40 mmHg erreichten. Innerhalb der Gruppen „Therapie“ war dies jedoch nur bei den Patienten der Gruppen 2 und 3 signifikant. Der pCO₂ beeinflusst die zerebrale Durchblutung, sodass möglichst früh ein pCO₂ im oberen Normbereich anzustreben ist, um die zerebrale Sauerstoffversorgung sicherzustellen. Dies sollte jedoch unter Beatmungsbedingungen erfolgen, die die Erhaltung einer ausreichenden SaO₂ und niedriger AVDO₂ ermöglichen, um die Sauerstoffbereitstellung nicht einzuschränken.

4.2.1.2 Intensivverlauf Gruppen „Anatomie“

Die vier anatomischen Subtypen waren nahezu gleichförmig auf die drei Gruppen „Therapie“ verteilt. Eine gesonderte Analyse des eventuellen Einflusses des jeweiligen therapeutischen Konzepts für den postoperativen Verlauf der verschiedenen anatomischen Gruppen war wegen der dann resultierenden kleinen Gruppengröße nicht sinnvoll. Einige Rückschlüsse zu Unterschieden im Intensivverlauf in Abhängigkeit vom anatomischen Subtyp des HLHS können aber mit den erhobenen Daten gezogen werden.

Hämodynamik und Oxymetrie

Der systolische Blutdruck verzeichnete bei den vier Gruppen „Anatomie“ innerhalb der ersten 16 Stunden einen Abfall auf ein Minimum, wobei dieser lediglich bei der kleinen Patientengruppe mit MA/AS signifikant war. Der systolische Blutdruck im Mittel der ersten 36 Stunden des postoperativen Verlaufes wies zwischen den vier anatomischen Subgruppen keinen signifikanten Unterschied auf. Der mittlere diastolische Blutdruck und der MAD der ersten 36 postoperativen Stunden waren bei Patienten mit MA/AS signifikant niedriger als bei den Patienten mit MA/AA und MS/AS. Leicht niedrigere Werte zeigten sich bei Patienten mit MS/AA, jedoch war dieser Unterschied zu den anderen anatomischen Subgruppen nicht signifikant. Sugiyama et al. untersuchten den Einfluss der linksventrikulären Morphologie auf die rechtsventrikuläre Funktion [58]. Sie vermuteten, daß ein hypertrophierter nicht funktioneller residueller linker Ventrikel das rechtsventrikuläre Volumen einschränkt und somit einen negativen Einfluss auf die rechtsventrikuläre Funktion hat. Für Patienten mit MS/AA beschrieben sie einen niedrigeren rechtsventrikulären enddiastolischen Volumen-Index (RVEDV), den sie durch Kompression des rechten Ventrikels durch die vergleichsweise hypertrophierten Wände des linken Ventrikels erklärten.

Auch bei Patienten mit MA/AS ist durch den vorhandenen linksventrikulären Einstrom über den VSD ein residueller linker Ventrikel vorhanden, der mit der rechtsventrikulären Funktion interferieren könnte. Jedoch besteht bei diesen Patienten ein antegrader Fluss über die Aortenklappe, der zu einer Dekompression des linken Ventrikels führt. Die problematische Kreislauflage dieser Patientengruppe nach Norwood Operation kann bisher nicht ausreichend erklärt werden. Es sind daher weitere Untersuchungen nötig, um die postoperative Hämodynamik der HLHS Patienten im Behandlungsverlauf in Abhängigkeit vom vorliegenden anatomischen Subtyp zu verstehen.

4.2.2 Komplikationen nach Norwood Operation

In der Literatur finden sich nur vereinzelt Angaben über die Häufigkeit von Komplikationen nach Norwood Operation. Nach der vorliegenden Arbeit traten bei 56,7% der Patienten Komplikationen auf. Dieses Ergebnis ist mit dem von Tweddell et al. vergleichbar, die bei 41,7% ihrer Patienten Komplikationen im postoperativen Verlauf beobachteten [59]. Auch wenn in der vorliegenden Arbeit diesbezüglich nicht näher analysiert, treten Komplikationen typischer Weise innerhalb der frühen postoperativen Phase nach Norwood Operation auf. In dieser Analyse wurde der Großteil der Komplikationen in der zusammengefassten Kategorie „*Hypoxische Zustände, Shunt Dysfunktionen und Rhythmusstörungen*“ beobachtet (Vergleiche 2.3.4). Zwischen den drei Gruppen „Therapie“ zeigten sich hinsichtlich der Häufigkeit von Komplikationen, abgesehen von der 30 Tageletalität, keine signifikanten Unterschiede.

Das Auftreten zerebraler Komplikationen konnte wie bei Hannan et al. durch Einführung der selektiven Kopfperfusion und der damit verbundenen Verkürzung der Kreislaufstillstand- und somit der zerebralen Ischämiezeit in den Gruppen 2 und 3 signifikant gesenkt werden [18]. Gaynor et al. und Glancy et al. zeigten, dass das Risiko für postoperative Krampfanfälle bei Kreislaufstillstandzeiten über 40 bzw. 60 Minuten signifikant erhöht ist [60,61]. Ebenso ist zu erwarten, dass sich die psychomotorische Entwicklung durch Verzicht auf Phasen von Kreislaufstillstand verbessert, da gezeigt wurde, dass das Auftreten zerebraler Komplikationen die neurologische Entwicklung bei Patienten mit HLHS beeinträchtigt [62].

Bei den anatomischen Subgruppen zeigte sich ein Trend zu häufigeren Komplikationen bei Patienten mit MS/AA und MA/AS. Insbesondere Reanimationen fanden sich bei Patienten mit MS/AA tendenziell häufiger als bei den anderen anatomischen Subgruppen. Dies kann eventuell auf die bereits zuvor ausgeführte rechtsventrikuläre Funktionsstörung oder auf myokardiale Perfusionsinbalancen bei Patienten mit MS/AA zurückgeführt werden [58].

Der präoperative Aortendurchmesser war bei Patienten, bei denen eine Reanimation erfolgte, kleiner als bei Patienten ohne Reanimation. Ein kleiner Durchmesser der Aorta ascendens und somit des präkoronaren Aortensegmentes können das Risiko für eine postoperative Myokardischämie erhöhen, die dann zu einem postoperativen rechtsventrikulären Versagen führt. Bei dieser Patientengruppe kommt der operativen Technik eine besondere Bedeutung zu. Um eine gute Koronarperfusion zu gewährleisten muss die Anastomose zwischen nativer Aorta und Pulmonalarterienstamm möglichst tief in die Aortenwurzel reichen und die Aorta ascendens mit Hilfe eines Patches erweitert werden, um eine Obstruktion der Koronarostien zu vermeiden. McGuirk et al. zeigten in diesem Zusammenhang, dass die Konstruktion einer Neoaorta ohne Patchmaterial ein signifikanter Risikofaktor für eine erhöhte 30 Tageletalität nach Norwood Operation ist [48].

Di Filippo et al. zeigten, dass Patienten, die im postoperativen Verlauf der Norwood Operation verstarben oder eine Herztransplantation erhielten, signifikant niedrigere Blutdrücke und venöse Sauerstoffsättigungen hatten als die verbliebenen Patienten [63]. Auch in der Analyse von Photiadis et al. wurden bei den verstorbenen Patienten innerhalb der ersten 48 Stunden niedrigere mittlere arterielle Blutdrücke, ein höherer zentraler Venendruck sowie niedrigere venöse und arterielle Sauerstoffsättigungen registriert [31]. Darüber hinaus beschrieben Tweddell et al. bei Patienten mit Komplikationen im postoperativen Verlauf niedrigere mittlere arterielle Blutdrücke und eine höhere AVDO₂ [59].

Patienten mit Komplikationen hatten innerhalb der ersten 16 postoperativen Stunden einen fallenden systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruck, wohingegen bei Patienten ohne Komplikationen nahezu gleichbleibende oder steigende Werte verzeichnet werden konnte. Darüber hinaus waren der systolische und der mittlere arterielle Blutdruck der ersten 36 postoperativen Stunden bei Patienten mit Komplikationen signifikant niedriger als bei Patienten ohne Komplikationen. Der koronare Perfusionsdruck verzeichnete bei den Patienten mit Komplikationen innerhalb der ersten 16 Stunden fallende Werte und war zu den Zeitpunkten 8, 12 und 20 Stunden nach Operation signifikant niedriger als bei Patienten ohne Komplikationen und daher das Risiko einer Myokardischämie eventuell erhöht, auch wenn die absolute Druckdifferenz zwischen beiden Gruppen gering ausfiel.

Die zeitliche Entwicklung der AVDO₂ zeigte, dass Patienten mit Komplikationen im Vergleich zu denen mit einem komplikationslosen Verlauf 8 Stunden später eine AVDO₂ ≤ 5 ml/dl erreichten. Sie befanden sich somit über einen längeren Zeitraum in einem unausgewogenen Verhältnis zwischen Sauerstoffbereitstellung und Verbrauch.

Wie bei Di Filippo et al. wurde eine inotrope Therapie bei Patienten mit Komplikationen länger und tendenziell mit einer höheren Adrenalin Dosierung durchgeführt als bei Patienten ohne Komplikationen [63]. Die Analyse der Nachlastsenkung zeigte keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Komplikationen nach Norwood Operation.

4.2.3 Letalität nach Norwood Operation

Die Norwood Operation ist in der dreistufigen operativen Therapie des HLHS der Operationsschritt mit der höchsten Letalität. Diese hat sich durch Modifikationen in der operativen Technik und durch Neuerungen in der Kardiatechnik sowie durch zunehmende Erfahrung im postoperativen Management verringert. Trotzdem ist die Letalität nach Norwood Operation hoch und lag in den vergangenen Jahren zwischen 41% und 16% (Tabelle 51).

<i>Studie (Publikationsjahr)</i>	<i>Zeitraum Operation</i>	<i>Patienten (Anzahl)</i>	<i>Frühletalität (%)</i>
Mahle et al. (2000) [64]	1984 – 1999	840	36%
Daebritz et al. (2000) [65]	1990 – 1998	131	37%
Azokie et al. (2001) [45]	1990 – 2000	171	41%
Tweddell et al. (2002) [44] ^a	1992 – 2001	115	19%
McGuirk et al. (2006) [48] ^a	1992 – 2004	333	29%
Gaynor et al. (2002) [42]	1998 – 2001	158	23%
Pizarro et al. (2003) [24] ^a	2000 – 2002	56	16%

Tabelle 51 - Publierte Angaben aus ausgewählten Studien zur Frühletalität nach Norwood Operation.

^a: Studie enthält Subgruppe von Patienten mit RVPA-Shunt

Bei dem in der vorliegenden Arbeit betrachteten Patientengut betrug die 30 Tageletalität für den gesamten Zeitraum über 12 Jahren 11,5% und konnte zudem während der Studie nachhaltig verringert werden. Dies zeigt sich im exponentiell gewichteten gleitenden Durchschnitt durch die Abnahme der gewichteten 30 Tageletalität von maximalen Werten um 40% zu Beginn der Analyse auf 2,3% bei Studienende. Bei Betrachtung der drei Gruppen „Therapie“ war diese Entwicklung ebenfalls abzulesen. Die 30 Tageletalität konnte von 23,1% in Gruppe 1 auf 10,2% in Gruppe 2 gesenkt werden. In der aktuellsten Gruppe 3 betrug die 30 Tageletalität nach Norwood Operation nur noch 5,1%. Nur wenige Studien haben bisher über eine 30 Tageletalität unter 10% berichtet. Sie wurde nur bei Subgruppen der Studienkollektive erreicht, bei denen ein RVPA-Shunt und kein BT-Shunt verwendet wurde. So beschrieben Pizarro et al. sowie Tweddell et al. für die Norwood Operation mit RVPA-Shunt eine 30 Tagesletalität von 8% bzw. 7% [24,44]. Mit der vorliegenden Arbeit konnte

gezeigt werden, dass eine sehr geringe postoperative Sterblichkeit auch bei Verwendung eines BT-Shunts erreicht werden kann und somit die im Langzeitverlauf potentiellen Nachteile des RVPA-Shunts durch die erforderliche Inzision des rechtsventrikulären Myokards, wie Narbenbildung mit konsekutiver Arrhythmie und potentieller Funktionsstörung des rechten Systemventrikels, nicht eingegangen werden müssen.

Es kommen verschiedene Faktoren in Betracht, die zu der Abnahme der 30 Tageletalität geführt haben können. Die Einführung der selektiven Kopfperfusion bei den Patienten der Gruppe 2 hat die Kreislaufstillstandzeiten und die kardiale Ischämiezeit gegenüber der Gruppe 1 reduziert. Eine weitere Reduzierung der kardialen Ischämiezeit um 15 Minuten konnte bei den Patienten der Gruppe 3 erreicht werden. Die modifizierte Ultrafiltration, die bei der Mehrzahl der Patienten der Gruppen 2 und 3 durchgeführt wurde, kann darüber hinaus die postoperativen Komplikationen nach kardiopulmonalem Bypass gemindert und dadurch die 30 Tageletalität beeinflusst haben.

Im Rahmen der postoperativen Intensivtherapie konnte die energetisch ungünstige inotrope Therapie mit Adrenalin im Laufe der Studie reduziert werden. Dafür wurde Enoximon bei den Patienten aus den Gruppen 2 und 3 häufiger und in der Gruppe 3 mit einer höheren Dosierung eingesetzt. Die Verwendung des Alpha-Blockers Phentolamin und die konsequente Nachlastsenkung innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden bei den Patienten der Gruppe 3, die sich im postoperativen Verlauf mit einer stabileren Hämodynamik präsentierten, wird ebenfalls zur Reduzierung der 30 Tageletalität beigetragen haben.

In der Literatur wurden verschiedene Faktoren beschrieben, die die 30 Tageletalität nach Norwood Operation beeinflussen. Darunter befanden sich anatomische Faktoren, wie ein kleinerer Durchmesser der Aorta ascendens, bzw. ein restriktiver ASD oder eine Arteria lusoria [5,42,44,48,66,67]. Auch präoperative Einflüsse, wie die präoperative Beatmung und die Verwendung positiv inotroper Medikamente sowie eine bereits eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion, sollen mit einer erhöhten 30 Tageletalität nach Norwood Operation assoziiert sein [43,51]. Ebenso wurden perioperative Parameter wie ein niedriges Operationsgewicht, längere Bypass-, Kreislaufstillstand- und „Total-Support“ Zeiten als Risikofaktoren identifiziert [42,48]. Darüber hinaus wurde die Aortenbogenrekonstruktion ohne Patchmaterial sowie der modifizierte BT-Shunt als Ursprung der Lungendurchblutung in einigen Studien mit einer erhöhten Letalität in Verbindung gebracht [24,44,48]. Im Bereich der postoperativen Versorgung soll der Einsatz von Alpha-Blockern zur Nachlastsenkung im Vergleich zur Nachlastsenkung mit Nitraten die 30 Tageletalität senken [44]. Durch kontinuierliche Überwachung der venösen Sauerstoffsättigung sollen Phasen der Inbalance

zwischen Sauerstoffverbrauch und Bereitstellung besser erkannt und dadurch das Risiko, nach Norwood Operation zu versterben, reduziert werden [44].

Bei den Patienten der vorliegenden Arbeit wurde in der univariaten Analyse lediglich das Vorliegen einer Arteria lusoria als Risikofaktor für eine erhöhte 30 Tageletalität identifiziert. Der pulmonale Blutfluss wurde bei diesen Patienten mit Hilfe eines zentralen Shunts zwischen Aorta ascendens und Pulmonalarterie gewährleistet, der wegen der engen Lagebeziehung zu den Abgängen der Koronararterien mit einer möglichen Beeinträchtigung der Koronarperfusion in Verbindung gebracht werden kann. Aus diesem Grund ist bei diesen Patienten die Herstellung des pulmonalen Blutflusses mit RVPA-Shunt eine gute Alternative. Im Gegensatz zu anderen Studien waren weitere kardiovaskuläre Anomalien oder eine funktionelle Beeinträchtigung, wie eine Trikuspidalklappeninsuffizienz oder ein restriktiver ASD, nicht mit einer erhöhten 30 Tageletalität assoziiert. Ebenso hatten Patienten mit einem niedrigen Operationsgewicht ($\leq 2,5$ kg) kein signifikant erhöhtes Risiko, nach Operation zu versterben [42]. Dies verdeutlicht, dass auch bei diesen Patienten die Norwood Operation mit vergleichbarem Ergebnis durchgeführt werden kann.

Aus dem Bereich der perioperativen Daten war der Anstieg der Kreislaufstillstandzeit, der kardialen Ischämiezeit und der „Total-Support“ Zeit um jeweils 15 Minuten mit einer erhöhten 30 Tageletalität assoziiert. Dies zeigte sich auch beim direkten Vergleich der genannten Zeiten, die bei den nach Norwood Operation verstorbenen Patienten signifikant höher waren. Die Anwendung der selektiven antegraden zerebralen Perfusion konnte dagegen durch Reduzierung der Kreislaufstillstand- und der kardialen Ischämiezeit die 30 Tageletalität signifikant senken. In einer retrospektiven Studie verglichen Hannan et al. Patienten mit und ohne selektive Kopfperfusion. Sie zeigten, dass die Gruppe mit selektiver Kopfperfusion in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit eine geringere 30 Tageletalität, eine höhere 1-Jahres Überlebensrate und ein besseres Langzeitüberleben aufwies [18].

In der multivariaten Analyse der potentiellen Risikofaktoren der Frühletalität nach Norwood Operation zeigte nur der Anstieg der „Total-Support“ Zeit und die Anwendung der antegraden zerebralen Perfusion einen signifikanten Einfluss auf das Risiko, innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage zu versterben.

4.3 Interstage-Letalität zwischen Norwood Operation und oberer cavopulmonaler Anastomose

Die Interstage-Letalität zwischen Norwood Operation und SCPA beträgt zwischen 4% und 16% und ist somit ähnlich hoch wie die 30 Tageletalität nach Norwood Operation [42,44,45,68]. Während der Studienzeit verstarben 16 Patienten (11,9%) in der Interstage Phase vor Durchführung der SCPA. Der Anteil an der Gesamletalität betrug 34,0%, und die Interstage-Letalität war somit nach der 30 Tageletalität der Norwood Operation für die meisten Todesfälle verantwortlich. Die hohe Interstage-Letalität beruht am ehesten auf der weiterhin störanfälligen Kreislauftsituation, die durch Parallelschaltung des System- und des Lungenkreislaufes geschaffen wird. Als Ursachen für das Versterben in der Interstagephase werden plötzliche Shuntverschlüsse, Rhythmusstörungen, zunehmende rechtsventrikuläre Insuffizienz und die Obstruktion der Koronararterien vermutet [68].

Im Verlauf dieser Studie konnte die Interstage-Letalität von anfangs 16,7% in Gruppe 1 auf 7,4% in Gruppe 3 gesenkt werden. Die Einführung eines Heimüberwachungsprogramms konnte bei Ghanayem et al. die Interstage-Letalität von 15,5% auf 1% reduzieren [69]. Analog zum Heimüberwachungsprogramm bei Ghanayem et. al. wurde ab Oktober 2005 eine regelmäßige Heimüberwachung nach Norwood Operation eingeführt. Seit Einführung der Heimüberwachung verstarb bis Ende 2007 keiner der 29 Patienten in der Interstagephase zwischen erfolgreicher Norwood Operation und SCPA. Gefährdete Patienten konnten somit offensichtlich rechtzeitig identifiziert werden, um sie früher von der Norwood Zirkulation in die hämodynamisch günstigere obere cavopulmonale Anastomose zu überführen. Dies zeigt sich unter anderem an der Entwicklung des Operationsalters bei Durchführung der SCPA, das sich von 6,3 Monate bei den Patienten der Gruppe 1 auf 3,4 Monate bei den Patienten der Gruppe 3 verringert hat.

Als einziger signifikanter Faktor für ein erhöhtes Risiko, zwischen Norwood Operation und SCPA zu versterben, konnte in dieser Analyse der anatomische Subtyp MS/AA identifiziert werden, der auch in der Studie von Glatz et al. als Risikofaktor für eine erhöhte Interstage-Letalität zwischen Norwood Operation und SCPA gefunden wurde [70]. Als mögliche Ursache für die höhere Letalität in dieser Patientengruppe wird eine Beeinträchtigung der rechtsventrikulären Funktion durch das stark hypertrophierte Myokard des rudimentären linken Ventrikels vermutet.

Sugiyama et al. zeigten, dass Patienten mit MS/AA und MS/AS einen größeren Durchmesser des Ventrikelseptums hatten als Patienten mit MA/AA, wobei insbesondere das Verhältnis zwischen der Dicke des Ventrikelseptums und dem rechtsventrikulärem Myokard bei

Patienten mit MS/AA gegenüber denen mit MA/AA und MS/AS signifikant erhöht war. Patienten mit MS/AA hatten im Vergleich zu Patienten mit MA/AA einen niedrigeren RVEDV Index und wiesen vermehrt Hypokinesien der Hinterwand des rechten Ventrikels auf. Sugiyama et al. vermuten, dass die Kompression des rechten Ventrikels durch den vergleichsweise hypertrophierten linken Ventrikel zu einer bedeutsamen Funktionseinschränkung des rechten Ventrikels führen kann [58]. Walsh et al. analysierten den Einfluss der linksventrikulären Morphologie auf das Überleben bis zur SCPA. In ihrer Studie zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Ventrikelseptumdicke und Letalität [71]. Wisler et al. untersuchten echokardiographisch die rechtsventrikuläre Funktion anhand von fraktioneller systolischer Flächenänderung und Tei-Index vor den drei konsekutiven Operationsschritten und nach Komplettierung der Fontan Zirkulation in Abhängigkeit von der linksventrikulären Fläche. Sie konnten lediglich vor der Fontan Operation eine signifikante Korrelation zwischen linksventrikulärer Fläche und rechtsventrikulärer Funktionseinschränkung zeigen [72]. In ihrer Studie berücksichtigten sie jedoch nicht die verschiedenen Subtypen des HLHS. So ist bei antegraden Fluss über die native Aortenklappe eine Dekompression des linken Ventrikels zu erwarten und die Interferenz zwischen linken und rechtem Ventrikel fällt trotz größerem linksventrikulärem Volumen eventuell geringer aus. Neben den hämodynamischen Veränderungen fanden sich in histologischen Untersuchungen vermehrt Nekrosen, Kalzifizierung und Fibroelastose des linken Ventrikels, die die Funktion des rechten Ventrikels negativ beeinflussen können [58]. Bei Patienten mit MS/AA finden sich darüber hinaus vermehrt Anomalien der Koronararterien, wie z.B. koronarventrikuläre Fisteln, fibrozelluläre Intima Verdickungen und Torsionen der Koronararterien [7-9]. Diese Ergebnisse führten zur Überlegung, dass Anomalien der Koronararterien den rechten Ventrikel einem erhöhten Risiko für Ischämie aussetzen. In einem Fallbericht von Andrews et al. verstarb ein Patient mit MS/AA an einem Myokardinfarkt, und die durchgeführte histologische Untersuchung der Koronararterien zeigte Intima- und Mediaverdickungen im Sinne einer Atherosklerose, die zu einer Einengung des Lumens und letztendlich zum Myokardinfarkt führte [73]. Bei Vida et al. war der anatomische Subtyp MS/AA nicht mit einer höheren Interstage-Letalität, sondern mit einer erhöhten operativen Letalität nach Norwood Operation assoziiert. Vida et al. vermuten, dass auf Grund der koronarventrikulären Fisteln bereits während der Bypassphase durch die Dekompression der Ventrikel eine unzureichende Myokardperfusion, bzw. beim kardioplegischen Herzstillstand eine unzureichende Myokardprotektion erzielt wird [74].

4.4 Obere cavopulmonale Anastomose

Die Schaffung einer SCPA beendet die Parallelschaltung von System- und Lungenkreislauf und wirkt dadurch einer Hypertrophie und Dilatation des rechten Ventrikels als Folgen einer chronischen Volumenbelastung entgegen. Durch die Elimination des pulmonalen Shuntflusses steigt der diastolische Blutdruck und verbessert somit die Koronardurchblutung [75]. Darüber hinaus endet mit Durchführung der SCPA die durch eine hohe Letalität geprägte Interstagephase zwischen Norwood Operation und SCPA.

Vor der oberen cavopulmonalen Anastomose wurde routinemäßig eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Diese erfolgte im Median 106 Tage nach Norwood Operation, wobei im Laufe der Studie der Untersuchungszeitpunkt durch die früher stattfindende SCPA näher an die Norwood Operation heranrückte. Zwischen den Gruppen „Therapie“ und „Anatomie“ zeigten sich keine relevanten Unterschiede. Die teilweise aufgetretenen Blutdruckunterschiede lassen sich am ehesten auf ein zwischen den Gruppen nicht einheitliches Anästhesieverfahren durch die Einführung von Propofol zurückführen.

Die SCPA wurde in einem medianen Alter von 4,5 Monaten durchgeführt, wobei sich das Operationsalter im Laufe der Studie von 6,3 Monaten bei den Patienten der Gruppe 1 auf 3,4 Monate bei den Patienten der Gruppe Therapie 3 verringerte. Das zunehmend jüngere Operationsalter lässt sich sowohl durch einen Konzeptwandel, der eine frühere Durchführung der SCPA beinhaltete, als auch durch die Einführung der Heimüberwachung erklären, da bei Nichteinhaltung der dort geforderten Kriterien die frühzeitige Operation der oberen cavopulmonalen Anastomose angestrebt wurde.

Neben dem zunehmend jüngeren Operationsalter wurden außer einer Modifikation bei der Kardioteknik keine weiteren Veränderungen am operativen Konzept eingeführt. Der Großteil der Operationen erfolgte am flimmernden Herzen im Low-Flow Bypass, sodass auf lange Kreislaufstillstandzeiten verzichtet werden konnte. Induziertes Kammerflimmern reduziert den Sauerstoffbedarf des Myokards, und im Gegensatz zum hypothermen Kreislaufstillstand lässt sich durch den Low-flow Bypass die Koronardurchblutung aufrechterhalten. Bei 15 Patienten, davon 9 aus der frühen Studienphase, erfolgte die SCPA ohne induziertes Kammerflimmern mit Phasen von hypothermem Kreislaufstillstand, was die Unterschiede bei einigen der Herzlungenmaschinen-Zeiten erklärt. Die „Total-Support“ Zeit wies jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen „Therapie“ auf, jedoch war diese bei den 13 Patienten, bei denen im Rahmen der SCPA zusätzliche Eingriffe durchgeführt wurden, signifikant länger.

Bei insgesamt 46 Patienten (38,7%) kam es nach SCPA zu Komplikationen. Durch die Lokalisation des Operationsgebietes in unmittelbarer Nähe des Sinusknotens sind postoperative Rhythmusstörungen eine häufige Komplikation nach SCPA. In dieser Analyse lag zum Operationsende bei 113 von 119 operierten Patienten ein Sinusrhythmus vor, und insgesamt traten im postoperativen Verlauf lediglich bei 14 Patienten therapiebedürftige Rhythmusstörungen auf. Dies ist mit den Ergebnissen von Douglas et al. vergleichbar, dort hatten 92% der Patienten postoperativ einen Sinusrhythmus [40].

Das Auftreten von Komplikationen der Kategorien „Hypoxie und Rhythmusstörung“ sowie „sonstige Komplikationen“ wies keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen „Therapie“ auf. Dagegen waren postoperative Reanimationen bei den Patienten der Gruppe 1 statistisch signifikant häufiger als in Gruppe 2. Ein vermehrtes Auftreten von Reanimationen zeigte sich auch bei den Patienten der Gruppe 3, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant. Zerebrale Komplikationen traten lediglich bei drei Patienten aus der Gruppe 1 auf. Alle drei Patienten wurden mit Phasen von hypothermem Kreislaufstillstand operiert.

Die 30 Tageletalität der SCPA liegt zwischen 0% und 7,0% [40,45,48,67,76]. In der vorliegenden Analyse betrug die 30 Tageletalität bei 3 verstorbenen Patienten 2,5% und war somit vergleichsweise gering. Aufgrund der geringen Ereigniszahl erfolgte keine gesonderte statistische Auswertung auf eventuelle Risikofaktoren für die 30 Tageletalität nach SCPA, sondern eine Analyse auf Risikofaktoren für ein schlechteres postoperatives Behandlungsergebnis nach SCPA (Komplikation und/oder Tod). Im direkten Zusammenhang mit einem schlechten postoperativen Behandlungsergebnis standen ein jüngeres Operationsalter, ein niedrigeres Operationsgewicht und eine kleinere Körperoberfläche. In der durchgeführten multivariaten Analyse zeigte nur der Faktor OP-Alter ≤ 4 Monate einen signifikanten Einfluss auf das postoperative Behandlungsergebnis nach SCPA.

Die Durchführung der SCPA ist im Vergleich zur Norwood Operation mit einer vergleichsweise niedrigen Letalität möglich. Allerdings haben sowohl Letalität und postoperative Komplikationen mit Ausnahme zerebraler Komplikationen im Verlauf der Studie nicht merklich abgenommen. Nach einem initialen Trend zu einer geringeren 30 Tageletalität in der Gruppe 2 und signifikant weniger Komplikationen aus der Kategorie Reanimation lagen diese bei den Patienten der Gruppe 3 auf gleichem Niveau wie bei den Patienten der frühen Studienphase. Die Patienten der Gruppe 3 waren signifikant jünger als die Patienten der Gruppen 1 und 2 und die Analyse der Risikofaktoren für ein schlechteres postoperatives Behandlungsergebnis nach SCPA zeigte, dass ein Operationsalter ≤ 4 Monate einen signifikanten Risikofaktor, insbesondere für das Auftreten von postoperativen Komplikatio-

nen, darstellt. Jaquiss et al. verglichen in ihrer Studie das Behandlungsergebnis nach SCPA zwischen Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation jünger, bzw. älter als vier Monate waren. Sie konnten zeigen, dass die jüngeren Patienten postoperativ eine niedrigere arterielle Sauerstoffsättigung aufwiesen, länger beatmet wurden, über einen längeren Zeitraum eine Pleuradrainage benötigten und eine längeren Intensiv-Aufenthalt hatten [76]. In der hier vorliegenden Arbeit war die Variable Operationsalter ≤ 4 Monate mit signifikant mehr Komplikationen, speziell aus den Kategorien „*Hypoxie & Rhythmusstörung*“ und „*Sonstige Komplikationen*“ assoziiert. Bei den jüngeren Patienten zeigte sich darüber hinaus ein Trend zu häufigeren Reanimationen. Jüngere Patienten waren mit einer medianen Beatmungsdauer von 17,8 Stunden etwas länger beatmet als die älteren Patienten mit 13,4 Stunden, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant. Der mediane Krankenhausaufenthalt der jüngeren Patienten war wie bei Jaquiss et al. signifikant länger.

Bezüglich der Wahl des Operationszeitpunktes der SCPA müssen somit hämodynamische Vorteile durch Beendigung der Parallelschaltung von System- und Lungenkreislauf, die Verkürzung der durch hohe Letalität geprägten Interstageperiode und das höhere Risiko postoperativer Komplikationen bei früher Durchführung der SCPA abgewogen werden. Da sich das jüngere Operationsalter nicht signifikant auf die ohnehin niedrige Letalität auswirkte und die Wahl des Operationszeitpunktes, wie Jaquiss et al. in ihrer Studie zeigten, keinen Einfluss auf die Komplettierung der Fontanzirkulation zu haben scheint, ist ein früher Operationszeitpunkt unter dem Gesichtspunkt einer wirkungsvollen Senkung der Interstage-Letalität zu bevorzugen [77].

4.5 Interstage-Letalität zwischen oberer cavopulmonaler Anastomose und totaler cavopulmonaler Anastomose

Zwischen SCPA und TCPA verstarben 8 Patienten und die Interstage-Letalität zwischen SCPA und TCPA betrug 10,0% und war für 17,0% der Gesamtletalität im analysierten Patientengut verantwortlich. Ähnliche Werte finden sich in der Arbeit von McGuirk et al. Dort betrug die Interstage-Letalität zwischen SCPA und TCPA 13,8% [48].

Bei Betrachtung der vier Gruppen Anatomie ließ sich eine höhere Interstage-Letalität bei Patienten mit MA/AA beobachten. In dieser Gruppe verstarben 13,5% der Patienten in der Interstagephase zwischen SCPA und TCPA, wohingegen die Interstage-Letalität der restlichen Patienten mit 6,8% tendenziell niedriger lag.

Die Analyse von potentiellen Risikofaktoren für die Letalität in der Interstage-Phase vor TCPA zeigte, dass Patienten mit einer schweren Trikuspidalinsuffizienz nach SCPA ein

signifikant höheres Risiko hatten vor TCPA zu versterben. Von 11 Patienten mit schwerer TI nach SCPA verstarben 5 Patienten vor Durchführung der TCPA. Drei dieser Patienten hatten bereits vor SCPA eine schwere TI, die nur bei einem dieser Patienten im Rahmen der SCPA operativ versorgt wurde. Die Trikuspidalklappeninsuffizienz steht in einem engen Zusammenhang mit weiteren Faktoren die zu einer erhöhten Letalität bei Patienten mit HLHS beitragen können. Eine Volumenbelastung des rechten Ventrikels kann eine zunehmende rechtsventrikuläre Dysfunktion und Dilatation zur Folge haben, die ihrerseits die Trikuspidalklappenfunktion verschlechtern kann. Desweiteren besteht durch eine zunehmende Vorhofdilatation die Gefahr der Entwicklung von Rhythmusstörungen. Mit zunehmender TI steigt darüberhinaus das Risiko einer pulmonalen Druckerhöhung, so dass eine Komplettierung der Fontan-Zirkulation kontraindiziert sein kann. Ohye et al. untersuchten 27 HLHS Patienten mit einer schweren Trikuspidalklappeninsuffizienz, bei denen im Rahmen der Hemifontan- bzw. Fontanoperation eine Rekonstruktion der Trikuspidalklappe erfolgte. Sie zeigten, dass Patienten, bei denen eine erfolgreiche Trikuspidalklappenrekonstruktion durchgeführt wurde, ein signifikant besseres Überleben aufwiesen, als diejenigen die weiterhin eine schwergradige TI aufwiesen [46]. Unter dem Aspekt, dass eine schwere TI ein signifikanter Risikofaktor für eine erhöhte Interstage-Letalität zwischen SCPA und TCPA ist, sollte bei Diagnosestellung eine frühzeitige Trikuspidalklappenrekonstruktion in Erwägung gezogen werden, um einer rechtsventrikulären Funktionseinschränkung entgegen zu wirken. Die Risikofaktoranalyse zeigte darüber hinaus, dass die Bypasszeit und die „Total-Support“ Zeit bei Durchführung der SCPA bei den verstorbenen Patienten signifikant länger war als bei den 72 Patienten, die bis zur TCPA überlebten. Bei 3 von den 8 verstorbenen Patienten wurden zusätzliche Eingriffe im Rahmen der SCPA durchgeführt, was sich nicht signifikant von den verbliebenden Patienten unterschied. Die längeren Bypass- und „Total-Support“ Zeiten können einerseits Hinweis auf eine bereits präoperativ eingeschränkte rechtsventrikulären Funktion sein, die das Abgehen von der Herzlungenmaschine erschwerte, andererseits kann die längere Bypasszeit zu einer eingeschränkten rechtsventrikulären Funktion geführt haben. Auf Grund fehlender Daten zu prä- und postoperativer rechtsventrikulärer Funktion lässt sich diese Hypothese allerdings nicht weiter belegen. In der multivariaten Analyse hatten sowohl die schwere postoperative TI als auch die Bypasszeit einen signifikanten Einfluss auf die Interstage-Letalität zwischen SCPA und TCPA.

4.6 Totale cavopulmonale Anastomose

Die Komplettierung der Fontan-Zirkulation führt durch Anschluss der unteren Hohlvene an die Pulmonalarterien zu einer vollständigen Kreislauftrennung, und die chronische Zyanose der Patienten wird weitgehend beseitigt. Im Laufe der Studie wurde bei 72 Patienten eine TCPA durchgeführt. Vor Komplettierung der Fontan-Zirkulation erfolgte bei allen Patienten eine Herzkatheteruntersuchung, deren Ergebnisse zwischen den drei Gruppen „Therapie“ und „Anatomie“ keine relevanten Unterschiede aufwiesen. Bei 60 Patienten wurden präoperative Interventionen durchgeführt. Zum Großteil handelte es sich hierbei um den Verschluss von Kollateralgefäßen. Eine Ballondilatation einer Aortenisthmusstenose wurde bei 9 Patienten, davon 8 aus der Gruppe MA/AA und ein Patient mit MS/AA, durchgeführt. Die Notwendigkeit einer Ballondilatation war somit bei Patienten mit MA/AA signifikant höher als bei den Patienten der anderen Gruppen. Grund hierfür ist das bei dieser Patientengruppe wahrscheinlich vermehrte Auftreten von versprengtem Duktusgewebe im präisthmischen Teil des nativen hypoplastischen Aortenbogens.

Die Fontan Operation wurde in einem medianen Alter von 2,4 Jahren durchgeführt, und im Gegensatz zur Entwicklung des Operationsalters bei der SCPA zeigte sich im Laufe der Studie kein Trend zur früheren Durchführung der TCPA. Pizarro et al. zeigten, dass auch eine Komplettierung der Fontanzirkulation in einem Alter von einem Jahr mit guten Resultaten durchgeführt werden kann. Dadurch sollen die Langzeitfolgen einer chronischen Zyanose und das Risiko paradoxer Embolien gesenkt werden können [41].

Wie bei der SCPA erfolgte die TCPA zum Großteil am flimmernden Herzen. Lediglich 6 Patienten aus der frühen Studienphase wurden ohne induziertes Kammerflimmern und daher mit längeren Phasen von Kreislaufstillstand operiert. Die postoperative Beatmungszeit konnte im Laufe der Studie signifikant gesenkt werden. Patienten der frühen Studienphase waren im Median noch 10,9 Stunden beatmet, wohingegen in den Gruppen 2 und 3 die postoperative Beatmung auf 5,3 und 4,6 Stunden reduziert werden konnte.

Bei 95,8% der Patienten lag bei Operationsende ein Sinusrhythmus vor, und lediglich bei 6 Patienten zeigten sich im weiteren postoperativen Verlauf Rhythmusstörungen. Insgesamt traten bei 9 Patienten (12,5%) Komplikationen auf.

Die 30 Tageletalität nach TCPA ist in der Literatur mit 0% bis 4,6% niedrig und betrug in der vorliegenden Analyse 0% [40,41,48,77]. Als mögliche Risikofaktoren für ein schlechteres postoperatives Behandlungsergebnis nach Fontan OP wurden in mehreren Arbeiten eine eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion, eine relevante Trikuspidalklappeninsuffizienz, ein erhöhter transpulmonaler Gradient und das Vorliegen von systemisch-pulmonalen

Kollateralgefäßen sowie prolongierte Bypasszeiten und Aortenklemmzeiten identifiziert [41,78-80]. In der vorliegenden Arbeit ließen sich jedoch keine Faktoren ermitteln, die mit dem Auftreten postoperativen Komplikationen nach Komplettierung der Fontan-Zirkulation verbunden waren. Die Ergebnisse zeigen, dass die Komplettierung der Fontan-Zirkulation mit einem geringen operativen Risiko und akzeptablen postoperativen Komplikationen durchgeführt werden kann.

4.7 Überlebensanalysen

Das Kaplan-Meier 5-Jahresüberleben aller Patienten betrug 68,4% und ist mit vorausgegangenen Studien, die ein 5-Jahresüberleben zwischen 41% und 72% berichten, vergleichbar [44,45,48]. Im Verlauf der Studie verbesserte sich das 5-Jahresüberleben von 53,8% auf 76,0%. Dies ist zum Großteil auf die gesunkene 30 Tageletalität nach Norwood Operation und die reduzierte Interstage-Letalität zwischen Norwood Operation und SCPA zurückzuführen.

Die Analyse von Einflussfaktoren auf das Überleben nach erfolgreicher Norwood Operation erfolgte nach Ausschluss der innerhalb der ersten 30 Tage nach Norwood Operation verstorbenen Patienten. In der Cox-Regression Analyse hatten der anatomische Subtyp sowie ein Durchmesser der Aorta ascendens ≤ 2 mm und das Auftreten postoperativer Reanimationen nach Norwood Operation einen signifikanten Einfluss auf das kumulierte Überleben. Patienten der Gruppe MA/AA hatten die beste Überlebensrate. Dahingegen war das Vorliegen einer Aortenatresie in Kombination mit einer hypoplastischen Mitralklappe (MS/AA) mit einem signifikant niedrigerem kumulierten Überleben verbunden. Die Todesfälle traten in dieser anatomischen Subgruppe mit einer Ausnahme alle in der Interstagephase vor Durchführung der SCPA auf. Auf potentielle Gründe für das schlechtere Überleben dieser Patientengruppe wurde bereits bei der Diskussion der Interstage-Letalität unter 4.3 eingegangen. Vor Durchführung der SCPA ist der rechte Ventrikel einer erhöhten Volumenbelastung ausgesetzt, so dass die Patienten mit einer eingeschränkten rechtsventrikulären Funktion insbesondere in dieser Phase symptomatisch wurden.

Obwohl der anatomische Subtyp MA/AA mit dem besten Überleben assoziiert war, hatten Patienten mit einem Durchmesser der Aorta ascendens ≤ 2 mm, die sich überwiegend in dieser anatomischen Subgruppe befanden, gegenüber Patienten mit einem Durchmesser größer als 2 mm in der Cox-Regressionsanalyse ein um den Faktor 3,7 erhöhtes Risiko, nach erfolgreicher Norwood Operation zu versterben. Bartram et al. zeigten, dass bei 27% der Todesfälle nach Norwood Operation eine Beeinträchtigung der Koronardurchblutung, in den

meisten Fällen eine präkoronare Stenose, vorlag [81]. Patienten mit einem Durchmesser der Aorta ascendens ≤ 2 mm haben ein kleineres präkoronares Aortensegment, das die Blutversorgung der Koronararterien gewährleisten muss. Eine Stenose in diesem Bereich kann zu einer Minderperfusion des Myokards und zu einer akuten rechtsventrikulären Funktionseinschränkung führen [82]. Ebenso ist es möglich, dass der rechte Ventrikel bei einer durch das kleine präkoronare Aortensegment verminderten koronaren Flussreserve einer chronischen Schädigung ausgesetzt wird, die langfristig zu einer myokardialen Minderfunktion führt.

Das Risiko, nach erfolgreicher Norwood Operation zu versterben, war bei Patienten mit erfolgter Reanimation im postoperativen Verlauf der Norwood Operation in der Cox-Regression Analyse um den Faktor 8,1 höher. 5 der 8 Todesfälle von Patienten mit postoperativer Reanimation verstarben ebenfalls in der Interstage-Phase zwischen Norwood Operation und SCPA auf. Ein Patient verstarb nach SCPA und 2 weitere Patienten in der Interstage-Phase zwischen SCPA und TCPA. Bei Analyse der Komplikationen nach Norwood Operation zeigte sich bereits, dass bei Patienten mit Reanimation ein kleinerer Durchmesser der Aorta ascendens vorlag. Somit ist es wahrscheinlich, dass diese Patienten bereits in der frühen postoperativen Phase eine myokardiale Schädigung erlitten, das akute Ereignis zwar überlebten, jedoch langfristig eine rechtsventrikuläre Funktionsstörung entwickelten. Dies unterstreicht noch einmal die Bedeutung der Anastomose zwischen nativer Aorta und Pulmonalarterienstamm, von deren Ausführung die Koronardurchblutung abhängig ist.

4.8 Schlussfolgerungen

Die 30 Tageletalität nach Norwood Operation nahm im Laufe des Studienzeitraums signifikant ab und lag in der aktuellsten Gruppe mit 5,1% unterhalb der bisher veröffentlichten niedrigsten 30 Tage-Letalitätsraten [24,44]. Neben der Einführung der selektiven Kopfperfusion wird insbesondere die Intensivierung der Nachlastsenkung mit dem Alpha-Blocker Phentolamin, dessen postoperativer Einsatz zu einer stabileren Hämodynamik geführt hat, zu einer niedrigeren Letalität beigetragen haben.

Neben den ersten 30 postoperativen Tagen nach Norwood Operation war die Interstage-Phase vor der SCPA von einer hohen Letalität geprägt. Mit Beginn der Heimüberwachung traten keine Todesfälle mehr in der Interstage-Phase auf. Die SCPA konnten mit niedriger operativer Letalität durchgeführt werden. Die Operation vor Vollendung des vierten Lebensmonats war mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen verbunden, jedoch ist die

frühere Durchführung unter dem Gesichtspunkt der Verkürzung der durch hohe Letalität geprägten Interstage-Phase zu bevorzugen.

Die Letalität zwischen SCPA und TCPA war mit 10,0% vergleichsweise hoch. Hier zeigte sich, dass Patienten mit einer schweren Insuffizienz der Trikuspidalklappe ein signifikant höheres Risiko hatten vor TCPA zu versterben. Die Kompetenz der Trikuspidalklappe ist für die rechtsventrikuläre Funktion von entscheidender Bedeutung, so dass die Indikation für eine Trikuspidalklappenrekonstruktion frühzeitig gestellt und bei bereits eingeschränkter rechtsventrikulärer Funktion auch die Möglichkeit der Herztransplantation in Betracht gezogen werden sollte. Die abschließende Komplettierung der Fontan-Zirkulation erfolgte ohne operative Letalität und mit niedriger Komplikationsrate.

Der anatomische Subtyp des HLHS hatte zu mehreren Zeitpunkten einen signifikanten Einfluss auf die Letalität. Das kumulierte Überleben der Patienten mit MA/AA war bei einem 5- Jahresüberleben von 76,8% am besten. Bei Patienten mit MS/AA und MA/AS war es dagegen signifikant geringer. Die 30 Tageletalität nach Norwood Operation war bei Patienten mit MS/AA tendenziell höher als bei den anderen Patienten und das Risiko für Interstage-Letalität vor der SCPA signifikant erhöht. Die erhöhte Letalität der Patienten mit MS/AA kann wahrscheinlich durch eine Funktionseinschränkung des rechten Ventrikels, bedingt durch das hypertrophierte Myokard des rudimentären linken Ventrikels, erklärt werden, jedoch sind weitere Studien erforderlich, um die genaue Pathophysiologie zu analysieren.

Trotz bester Überlebensrate bei Patienten mit MA/AA war ein kleinerer nativer Aortendurchmesser signifikant mit einem höheren Risiko nach erfolgreicher Norwood Operation zu versterben assoziiert. Ebenso zeigte sich, dass Patienten mit einer kardiopulmonalen Reanimation, die ebenfalls mit einem schlechteren kumulierten Überleben assoziiert war, einen signifikant kleineren Aortendurchmesser hatten. Dies verdeutlicht die Bedeutung der chirurgischen Technik, um eine ausreichende Koronarperfusion zu gewährleisten. Jedoch fehlen bisher Studien, die die Myokardperfusion in Abhängigkeit vom nativen Aortendurchmesser untersuchen.

4.8 Limitationen

Die Limitationen der durchgeführten Analyse ergeben sich aus dem retrospektiven Charakter der Studie. Die Einteilung der Gruppen „Therapie“ erfolgte nicht randomisiert, sondern die Gruppen beruhen auf der zeitlichen Entwicklung des therapeutischen Konzeptes. Der zunehmende Erfahrungszuwachs im Sinne einer „Lernkurve“ als wichtiger Einfluss auf den Therapieerfolg konnte in diesem Zusammenhang unzureichend getrennt analysiert werden. Ebenso ließ sich der Einfluss einzelner Variablen nicht vollständig getrennt analysieren. So erfolgte keine separate Auswertung der anatomischen Subgruppen innerhalb der Gruppen „Therapie“, da dies zu nicht repräsentativen Gruppengrößen geführt hätte. Die anatomischen Subgruppen waren gleichmäßig auf die Gruppen „Therapie“ verteilt, aber Einflüsse des jeweiligen therapeutischen Konzeptes auf den postoperativen Verlauf einer anatomischen Gruppe sind nicht beurteilbar. Darüber hinaus war die Anzahl der Fälle in Gruppe MA/AS gering. Die Ergebnisse der Analysen von Risikofaktoren für Letalität und postoperative Komplikationen, insbesondere die der multivariaten Analyse, sind vor dem Hintergrund der zum Teil kleinen Ereigniszahlen zu bewerten. Bei den im Studienverlauf verstorbenen Patienten wurde nur sehr selten Autopsien durchgeführt, sodass die genaue Todesursache nicht bei allen Patienten geklärt werden konnte.

5 Zusammenfassung

Anhand einer retrospektiven Studie wurde die dreistufige operative Behandlung des Hypoplastischen Linksherz Syndroms im Kinderherzzentrum des Universitätsklinikums Schleswig Holstein, Campus Kiel untersucht. Im Fokus standen die im Studienverlauf verfolgten Therapiekonzepte im postoperativen Intensivverlauf der Norwood Operation und der Einfluss der anatomischen Varianten des Hypoplastischen Linksherz Syndroms auf das Behandlungsergebnis.

Von Januar 1996 bis Dezember 2007 wurde bei 157 Patienten eine Norwood Operation durchgeführt. Diese erfolgte zunächst mit hypothermen Kreislaufstillstand und die postoperative Nachlastsenkung wurde mit Natrium-Nitroprussid durchgeführt (Gruppe 1, n=39). In Gruppe 2 (n=59) wurde zur Reduzierung von zerebralen Ischämiezeiten eine selektive antegrade Kopfperfusion eingeführt. Die Nachlastsenkung erfolgte mit Natrium-Nitroprussid. Bei Patienten der Gruppe 3 (n=59) wurde ebenfalls eine selektive Kopfperfusion vorgenommen, zur Nachlastsenkung wurde der Alpha-Blocker Phentolamin verwendet. Die 30 Tageletalität nach Norwood Operation betrug insgesamt 11,5% und konnte von 23,1% in der frühen Studienphase auf 5,1% in Gruppe 3 reduziert werden. Als Risikofaktoren wurden in der univariaten Analyse eine Arteria lusoria, der Anstieg der Kreislaufstillstandzeit, der kardialen Ischämiezeit und der „Total-Support“ Zeit um jeweils 15 Minuten sowie der Verzicht auf die selektive Kopfperfusion identifiziert, von denen in der multivariaten Analyse jedoch nur der Anstieg der „Total-Support“ Zeit und der Verzicht auf die selektive Kopfperfusion Signifikanz erlangten.

Im postoperativen Intensivverlauf zeigte sich innerhalb der ersten 16 Stunden zunächst ein Abfall des systolischen Blutdruckes. Parallel kam es zu einem signifikanten Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung. Sowohl Blutdruck- als auch Sättigungsabfall waren bei Behandlung mit Phentolamin (Gruppe 3) geringer ausgeprägt. Ebenso erreichte diese Gruppe bereits nach 16 Stunden eine arteriovenöse Sauerstoffdifferenz unterhalb von 5 ml/dl, wohingegen die Gruppen 1 und 2 diesen Richtwert erst nach 36 bzw. 32 Stunden unterschritten. Die postoperative Beatmungsdauer konnte von 118,6 Stunden in Gruppe 1 auf 60,9 bzw. 73,5 Stunden in den Gruppen 2 und 3 reduziert werden.

Postoperative Komplikationen traten bei 56,7% der Patienten auf, wobei diese bei Patienten mit Mitralklappenstenose/Aortenklappenatresie und Mitralklappenatresie/Aortenklappenstenose tendenziell häufiger waren. Zerebrale Komplikationen traten bei Verwendung der selektiven Kopfperfusion signifikant seltener auf. Patienten mit Komplikationen hatten innerhalb der ersten 16 postoperativen Stunden fallende und im Mittel der ersten 36 Stunden

niedrigere Blutdruckwerte als Patienten mit einem komplikationslosen Verlauf, ebenso erreichten sie später eine arteriovenöse Sauerstoffdifferenz unter 5 ml/dl.

Die Interstage-Letalität vor Durchführung der oberen cavopulmonalen Anastomose war nach der 30 Tageletalität der Norwood Operation für den größten Anteil an der Gesamletalität verantwortlich. Die Interstage-Letalität konnte im Verlauf von 16,7% (Gruppe 1) auf 7,4% (Gruppe 3) reduziert werden. Mit Einführung des Heimüberwachungsprogramms im Oktober 2005 verstarben keine Patienten mehr in der Interstage-Phase. Als Risikofaktor für eine erhöhte Interstage-Letalität konnte der anatomische Subtyp Mitralklappenstenose/Aortenklappenatresie identifiziert werden. Hierfür ist am ehesten eine Beeinträchtigung der rechtsventrikulären Funktion durch das hypertrophierte Myokard des rudimentären linken Ventrikels verantwortlich. Die Volumenbelastung des rechten Ventrikels ist vor Durchführung der oberen cavopulmonalen Anastomose am größten, so dass die betroffenen Patienten vermehrt in dieser Phase symptomatisch werden.

Die obere cavopulmonale Anastomose wurde bei 119 Patienten durchgeführt. Die 30 Tageletalität betrug 2,5%. Im Verlauf der Studie verringerte sich das Operationsalter von 6,3 Monate auf 3,4 Monate. Risikofaktor für ein schlechteres postoperatives Behandlungsergebnis (Tod und/oder Komplikation) war ein Operationsalter ≤ 4 Monate. Unter dem Gesichtspunkt der Verkürzung der durch hohe Letalität geprägten Interstage-Phase ist jedoch ein frühes Operationsalter zu favorisieren.

Die Interstage-Letalität vor Komplettierung der Fontan-Zirkulation betrug 10,0%. In der multivariaten Analyse waren eine schwere Trikuspidalklappeninsuffizienz und eine längere Bypasszeit bei der oberen cavopulmonalen Anastomose mit der erhöhten Letalität assoziiert. Die Kompetenz der Trikuspidalklappe ist entscheidend für die rechtsventrikuläre Funktion und eine frühzeitige Behandlung bei Auftreten einer Insuffizienz ist in Betracht zu ziehen.

Die anschließende TCPA konnte im Studienverlauf bei 72 Patienten ohne operative Letalität durchgeführt werden.

Die Analyse des kumulierten Überlebens nach erfolgreicher Norwood Operation zeigte, dass Patienten mit Mitralklappenstenose/Aortenklappenatresie und Mitralklappenatresie/Aortenklappenstenose im Vergleich zur Gruppe Mitralklappenatresie/Aortenklappenatresie ein signifikant höheres Letalitätsrisiko aufwiesen. Darüber hinaus waren ein Aortendurchmesser kleiner als 2 mm und eine im postoperativen Verlauf der Norwood Operation erfolgte Reanimation signifikant mit einem erhöhten Risiko assoziiert.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Morris CD, Outcalt J, Menashe VD (1990): Hypoplastic left heart syndrome: natural history in a geographically defined population. *Pediatrics* 85(6), 977-983
- 2 Noonan JA, Nadas AS (1958): The hypoplastic left heart syndrome; an analysis of 101 cases. *Pediatr Clin North Am* 5(4), 1029-1056
- 3 Barber G, Helton JG, Aglira BA, Chin AJ, Murphy JD, Pigott JD, Norwood WI (1988): The significance of tricuspid regurgitation in hypoplastic left heart syndrome. *Am Heart J* 116, 1563-1567
- 4 Rychik J, Rome JJ, Collins MH, DeCampi WM, Spray TL (1999): The hypoplastic left heart syndrome with intact atrial septum: atrial morphology, pulmonary vascular histopathology and outcome. *J Am Coll Cardiol* 34(2), 554-560
- 5 Photiadis J, Urban AE, Sinzobahamvya N, Fink C, Schindler E, Schneider M, Marie-Brecher A, Asfour B (2005): Restrictive left atrial outflow adversely affects outcome after the modified Norwood procedure. *Eur J Cardiothorac Surg* 27(6), 962-967
- 6 Gaynor JW, Collins MH, Rychik J, Gaughan JP, Spray TL (1999): Long-term outcome of infants with single ventricle and total anomalous pulmonary venous connection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117(3), 506-513
- 7 Baffa JM, Chen SL, Guttenberg ME, Norwood WI, Weinberg PM (1992): Coronary artery abnormalities and right ventricular histology in hypoplastic left heart syndrome. *J Am Coll Cardiol* 20(2), 350-358
- 8 O'Connor WN, Cash JB, Cottril CM, Johnson GL, Noonan JA (1982): Ventriculocoronary connections and hypoplastic left hearts: an autopsy microscopic study. *Circulation* 66, 1078-1086
- 9 Sauer U, Gittenberger-de Groot AC, Geishauser M, Babic R, Bühlmeier K (1989): Coronary arteries abnormalities in hypoplastic left heart syndrome. Histopathologic and histometrical studies and implications for surgery. *Circulation* 80, 168-176
- 10 Mäkikallio K, McElhinney DB, Levine JC, Marx GR, Colan SD, Marshall AC, Lock JE, Marcus EN, Tworetzky W (2006): Fetal aortic valve stenosis and the evolution of hypoplastic left heart syndrome. Patient selection for fetal intervention. *Circulation* 113, 1401-1405
- 11 Hinton RB, Martin LJ, Tabangin ME, Mazwi ML, Cripe LH, Benson DW (2007): Hypoplastic left heart syndrome is heritable. *J Am Coll Cardiol* 50, 1590-1595
- 12 Hinton RB, Martin LJ, Rame-Gowda S, Tabangin ME, Cripe LH, Benson DW (2009): Hypoplastic left heart syndrome links to chromosomes 10q and 6q and is genetically related to bicuspid aortic valve. *J Am Coll Cardiol* 53(12), 1065-1071
- 13 Norwood WI, Lang P, Hansen DD (1983): Physiologic repair of aortic atresia – hypoplastic left heart syndrome. *N Engl J Med* 308, 23-26

- 14 Fraser CD, Mee RB (1995): Modified Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg* 60, 546-549
- 15 Asou T, Kado H, Imoto Y, Shiokawa Y, Tominaga R, Kawachi Y, Yasui H (1996): Selective cerebral perfusion technique during aortic arch repair in neonates. *Ann Thorac Surg* 61(5), 1546-1548
- 16 Imoto Y, Kado H, Shiokawa Y, Fukae K, Yasui H (1999): Norwood procedure without circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 68(2), 559-561
- 17 Pigula FA, Nemoto EM, Griffith BP, Siewers RD (2000): Regional low-flow perfusion provides cerebral circulatory support during neonatal aortic arch reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 119(2), 331-339
- 18 Hannan RL, Ybarra MA, Ojito JW, Alonso FA, Rossi AF, Burke RP (2006): Complex neonatal single ventricle palliation using antegrade cerebral perfusion. *Ann Thorac Surg* 82, 1278-1285
- 19 Wypij D, Newburger JW, Rappaport LA, du Plessis AJ, Jonas RA, Wernovsky G, Lin M, Bellinger DC (2003): The effect of duration of deep hypothermic circulatory arrest in infant heart surgery on late neurodevelopment: the Boston Circulatory Arrest Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126, 1397-403
- 20 Sano S, Ishino K, Kawada M, (2003): Right ventricle to pulmonary artery shunt in the first-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126, 504-510
- 21 Bradley SM, Simsic JM, McQuinn TC, Habib DM, Shirali GS, Atz AM (2004): Hemodynamic status after the Norwood procedure: a comparison of right ventricle to pulmonary artery connection versus modified Blalock-Taussig shunt. *Ann Thorac Surg* 78, 933-941
- 22 Ghanayem NS, Jaquiss RDM, Cava JR, Frommelt PC, Mussatto KA, Hoffman GM, Tweddell JS (2006): Right ventricle-to-pulmonary artery conduit versus Blalock-Taussig shunt: a hemodynamic comparison. *Ann Thorac Surg* 82, 1603-1610
- 23 Edwards L, Morris KP, Siddiqui A, Harrington D, Barron D, Brawn WJ (2007): Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome: BT-shunt or RV-PA conduit? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 92(3), 210-214
- 24 Pizarro C, Malec E, Maher KO, Januszewska K, Gidding SS, Murdison KA, Baffa JM, Norwood WI (2003): Right ventricle to pulmonary artery conduit improves outcome after stage I Norwood for hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 108 [suppl II], 155-160
- 25 Griselli M, McGuirk SP, Stümper O, Clarke AJB, Miller P, Dhillon R, Wright JGC, De Giovanni JV, Barron DJ, Brawn WJ (2006): Influence of surgical strategies on outcome after the Norwood procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 131, 418-426

- 26 Gibbs JL, Wren C, Watterson KG, Hunter S, Hamilton JR (1993): Stenting of the arterial duct combined with banding of the pulmonary arteries and atrial septectomy or septostomy: a new approach to palliation for the hypoplastic left heart syndrome. *Br Heart J* 69, 551–555
- 27 Akintuerk H, Michel-Behnke I, Valeske K (2002): Stenting of the arterial duct and banding of the pulmonary arteries: basis for combined Norwood stage I and II repair in hypoplastic left heart. *Circulation* 105, 1099–1103
- 28 Pizarro C, Derby CD, Baffa JM, Murdison KA, Radtke WA (2008): Improving the outcome of high-risk neonates with hypoplastic left heart syndrome: hybrid procedure or conventional surgical palliation? *Eur J Cardiothorac Surg* 33(4), 613-618
- 29 Galantowicz M, Cheatham JP, Phillips A, Cua CL, Hoffman TM, Hill SL, Rodeman R (2008): Hybrid approach for hypoplastic left heart syndrome: intermediate results after the learning curve. *Ann Thorac Surg* 85(6), 2063-2070
- 30 Barnea O, Austin EH, Richman B, Santamore WP (1994): Balancing the circulation: theoretic optimization of pulmonary/systemic flow ratio in hypoplastic left heart syndrome. *J Am Coll Cardiol* 24, 1376-1381
- 31 Photiadis J, Sinzobahamvya N, Fink C, Schneider M, Schindler E, Brecher AM, Urban AE, Asfour B (2006): Optimal pulmonary to systemic blood flow ratio for best hemodynamic status and outcome early after Norwood operation. *Eur J Cardiothorac Surg* 29,551-556
- 32 Tweddell JS, Hoffman GM, Fedderly RT, Berger S, Thomas JP Jr., Ghanayem NS, Kessel MW, Litwin SB (1999): Phenoxybenzamine improves systemic oxygen delivery after the Norwood procedure. *Ann Thorac Surg* 67, 161-168
- 33 Hoffman GM, Tweddell JS, Ghanayem NS, Mussatto KA, Stuth EA, Jaquis RDB, Berger S (2004): Alteration of the critical arteriovenous oxygen saturation relationship by sustained afterload reduction after the Norwood procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127, 738-745
- 34 De Oliveira NC, Ashburn DA, Khalid F, Burkhart HM, Adatia IT, Holtby HM, Williams WG, Van Arsdell GS (2004): Prevention of early sudden circulatory collapse after the Norwood operation. *Circulation* 110, 133-138
- 35 Duggal B, Pratap U, Slavik Z, Kaplanova J, Macrae D (2005): Milrinone and low cardiac output following cardiac surgery in infants: is there a direct myocardial effect? *Pediatr Cardiol* 26, 642–645
- 36 Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, Kulik TJ, Nelson DP, Chang AC, Bailey JM, Akbary A, Kocsis JF, Kaczmarek R, Spray TL, Wessel DL (2003): Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. *Circulation* 107(7), 996-1002.
- 37 Fontan F, Baudet E (1971): Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 26, 240-248

- 38 Puga FJ, Chiavarelli M, Hagler DJ (1987): Modifications of the Fontan operation applicable to patients with left atrioventricular valve atresia or single atrioventricular valve. *Circulation* 76, 53-60
- 39 De Leval MR, Kilner P, Gewillig M, Bull C (1988): Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 96, 682-695
- 40 Douglas WI, Goldberg CS, Mosca RS, Law IH, Bove EL (1999): Hemi-Fontan procedure for hypoplastic left heart syndrome: Outcome and suitability for Fontan. *Ann Thorac Surg* 68, 1361-1368
- 41 Pizarro C, Mroczek T, Gidding SS, Murphy JD, Norwood WI (2006): Fontan Completion in Infants. *Ann Thorac Surg* 81, 2243-2249
- 42 Gaynor JW, Mahle WT, Cohen MI, Ittenbach RF, DeCampi WM, Steven JM, Nicolson SC, Spray TL (2002): Risk factors for mortality after the Norwood procedure. *Eur J Cardiothorac Surg* 22, 82-89
- 43 McGuirk SP, Stickley J, Griselli M, Stumper OF, Laker SJ, Barron DJ, Brawn WJ (2006): Risk assessment and early outcome following the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg* 29, 676-681
- 44 Tweddell JS, Hoffman GM, Mussatto KA, Fedderly RT, Berger S, Jaquiss RDB, Ghanayem NS, Frisbee SJ, Litwin SB (2002): Improved survival of patients undergoing palliation of hypoplastic left heart syndrome: lessons learned from 115 consecutive patients. *Circulation* 106, 82-89
- 45 Azakie T, Merklinger SL, McCrindle BW, Van Arsdell GS, Lee K, Benson LN, Coles JG, Williams WI (2001): Evolving strategies and improving outcome of the modified Norwood procedure: a 10-year single-institution experience. *Ann Thorac Surg* 72, 1349-1353.
- 46 Ohye RG, Gomez CA, Goldberg CS, Graves HL, Devaney EJ, Bove EL (2004): Tricuspid valve repair in hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127(2), 465-472
- 47 De Leval MR, Francois K, Bull C, Brawn W, Spiegelhalter D (1994): Analysis of a cluster of surgical failures: application to a series of neonatal arterial switch operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107, 914-923
- 48 McGuirk SP, Griselli M, Stumper OF, Rumball EM, Miller P, Dhillon R, De Giovanni JV, Wright JG, Barron DJ, Brawn WJ (2006): Staged surgical management of hypoplastic left heart syndrome: a single institution 12 year experience. *Heart* 92, 364-370
- 49 Wilson EB (1927): Probable inference, the law of succession, and statistical inference. *Journal of the American Statistical Association* 22, 209-212

- 50 Newcombe RG (1998): Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. *Stat Med* 17, 857–872.
- 51 Stieh J, Fischer G, Scheewe J, Uebing A, Dütschke P, Jung O, Grabitz R, Trampisch HJ, Kramer HH (2006): Impact of preoperative treatment strategies on the early perioperative outcome in neonates with hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 131(5), 1122-1129
- 52 Tworetzky W, McElhinney DB, Reddy VM, Brook MM, Hanley FL, Silverman NH (2001): Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 103, 1269-1273
- 53 Gaynor JW (2003): The effect of modified ultrafiltration on the postoperative course in patients with congenital heart disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 6, 128-139
- 54 Kozik DJ, Tweddell JS (2006): Characterizing the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Ann Thorac Surg* 81(6), 2347-2354
- 55 Li J, Zhang G, McCrindle BW, Holtby H, Humpl T, Cai S, Caldarone CA, Redington AN, Van Arsdell GS (2007): Profiles of hemodynamics and oxygen transport derived by using continuous measured oxygen consumption after the Norwood procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133(2), 441-448
- 56 Li J, Zhang G, Holtby HM, McCrindle BW, Cai S, Humpl T, Caldarone CA, Williams WG, Redington AN, Van Arsdell GS (2006): Inclusion of oxygen consumption improves the accuracy of arterial and venous oxygen saturation interpretation after the Norwood procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 131(5), 1099-1107
- 57 Taeed R, Schwartz SM, Pearl JM, Raake JL, Beekman RH 3rd, Manning PB, Nelson DP (2001): Unrecognized pulmonary venous desaturation early after Norwood palliation confounds Qp:Qs assessment and compromises oxygen delivery. *Circulation* 103(22), 2699-2704
- 58 Sugiyama H, Yutani C, Iida K, Arakaki Y, Yamada O, Kamiya T (1999): The relation between right ventricular function and left ventricular morphology in hypoplastic left heart syndrome: angiographic and pathological studies. *Pediatr Cardiol* 20(6), 422-427
- 59 Tweddell JS, Ghanayem NS, Mussatto KA, Mitchell ME, Lamers LJ, Musa NL, Berger S, Litwin SB, Hoffman GM (2007): Mixed venous oxygen saturation monitoring after stage 1 palliation for hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg* 84(4), 1301-1310
- 60 Gaynor JW, Nicolson SC, Jarvik GP, Wernovsky G, Montenegro LM, Burnham NB, Hartman DM, Louie A, Spray TL, Clancy RR (2005): Increasing duration of deep hypothermic circulatory arrest is associated with an increased incidence of postoperative electroencephalographic seizures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 130, 1278-1286

- 61 Clancy RR, McGaurn SA, Wernovsky G, Gaynor JW, Spray TL, Norwood WI, Jacobs ML, Goin JE (2003): Risk of seizures in survivors of newborn heart surgery using deep hypothermic circulatory arrest. *Pediatrics* 111, 592-601
- 62 Mahle WT, Clancy RR, Moss EM, Gerdes M, Jobes DR, Wernovsky G (2000): Neurodevelopmental outcome and lifestyle assessment in school-aged and adolescent children with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics* 105, 1082-1089
- 63 Di Filippo S, Lai Y, Manrique A, Pigula F, Muñoz R (2007): Intensive care course after stage 1 Norwood procedure: are there early predictors of failure? *Intensive Care Med* 33(1), 111-119
- 64 Mahle WT, Spray TL, Wernovsky G, Gaynor JW, Clark BJ 3rd (2000): Survival after reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome: a 15-year experience from a single institution. *Circulation* 102, 136-141
- 65 Daebritz SH, Nollert GD, Zurakowski D, Khalil PN, Lang P, del Nido PJ, Mayer JE Jr, Jonas RA (2000): Results of norwood stage I operation: comparison of hypoplastic left heart syndrome with other malformations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 119, 358– 367
- 66 Vlahos AP, Lock JE, McElhinney DB, van der Velde ME (2004): Hypoplastic left heart syndrome with intact or highly restrictive atrial septum: Outcome after neonatal transcatheter atrial septostomy. *Circulation* 109(19), 2326-2330
- 67 Ishino K, Stümper O, De Giovanni JJ, Silove ED, Wright JG, Sethia B, Brawn WJ, de Leval M (1999): The modified Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome: Early to intermediate results of 120 patients with particular reference to aortic arch repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117, 920–930
- 68 Simsic JM, Bradley SM, Stroud MR, Atz AM (2005): Risk factors for interstage death after the norwood procedure. *Pediatr Cardiol* 26(4), 400-403
- 69 Ghanayem NS, Tweddell JS, Hoffman GM, Mussatto K, Jaquiss RD (2006): Optimal timing of the second stage of palliation for hypoplastic left heart syndrome facilitated through home monitoring, and the results of early cavopulmonary anastomosis. *Cardiol Young* 16, 61-66
- 70 Glatz JA, Fedderly RT, Ghanayem NS, Tweddell JS (2008): Impact of mitral stenosis and aortic atresia on survival in hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg* 85(6), 2057-2062
- 71 Walsh MA, McCrindle BW, Dipchand A, Manlihot C, Hickey E, Caldarone CA, Van Arsdell GS, Schwartz SM (2009): Left ventricular morphology influences mortality after the Norwood operation. *Heart* 95(15), 1238-1244
- 72 Wisler J, Khoury PR, Kimball TR (2007): The effect of left ventricular size on right ventricular hemodynamics in pediatric survivors with hypoplastic left heart syndrome. *J Am Soc Echocardiogr* 21(5), 464-469

- 73 Andrews RE, Tulloh RMR, Anderson DR, Lucas SB (2004): Acute myocardial infarction as a cause of death in palliated hypoplastic left heart syndrome. *Heart* 90(4), e17
- 74 Vida VL, Bacha EA, Larrazabal A, Gauvreau K, Dorfman AL, Marx G, Geva T, Marshall AC, Pigula FA, Mayer JE, del Nido PJ, Fynn-Thompson F (2008): Surgical outcome for patients with the mitral stenosis-aortic atresia variant of hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 135(2), 339-346
- 75 Fogel MA, Rychik J, Vetter J, Donofrio MT, Jacobs M (1997): Effect of volume unloading surgery on coronary flow dynamics in patients with aortic atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113(4), 718-726
- 76 Jaquiss RD, Ghanayem NS, Hoffman GM, Fedderly RT, Cava JR, Mussatto KA, Tweddell JS (2004): Early cavopulmonary anastomosis in very young infants after the norwood procedure: impact on oxygenation, resource utilization, and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127(4), 982-989
- 77 Jaquiss RD, Siehr SL, Ghanayem NS, Hoffman GM, Fedderly RT, Cava JR, Mussatto KA, Tweddell JS (2006): Early cavopulmonary anastomosis after norwood procedure results in excellent fontan outcome. *Ann Thorac Surg* 82(4), 1260-1265
- 78 Mosca RS, Kulik TJ, Goldberg CS, Vermilion RP, Charpie JR, Crowley DC, Bove EL (2000): Early results of the fontan procedure in one hundred consecutive patients with hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 119(6), 1110-1118
- 79 Gentles TL, Mayer JE, Gauvreau K, Newburger JW, Lock JE, Kupferschmid JP, Burnett J, Jonas RA, Castañeda AR, Wernovsky G (1997): Fontan operation in five hundred consecutive patients: factors influencing early and late outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 114, 376-391
- 80 Ichikawa H, Yagihara T, Kishimoto H, Isobe F, Yamamoto F, Nishigaki K, Matsuki O, Fujita T (1995): Extent of aortopulmonary collateral blood flow as a risk factor for Fontan operations. *Ann Thorac Surg* 59(2), 433-437
- 81 Bartram U, Grünenfelder J, Van Praagh R (1997): Causes of death after the modified Norwood procedure: a study of 122 postmortem cases. *Ann Thorac Surg* 64(6), 1795-1802
- 82 Abdullah MH, Van Arsdell GS, Hornberger LK, Adatia I (2000): Precoronary stenosis after stage I palliation for hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg* 70(6), 2147-2149

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Jan Hinnerk Hansen
 Anschrift: Kronshagener Weg 6
 24103 Kiel
 Geburtsdatum: 07. Juli 1982
 Geburtsort: Hamburg

Schulbildung

1989 – 1993 Gorchfockschule Blankenese in Hamburg
 1993 – 2002 Gymnasium Blankenese in Hamburg, 2002 Allgemeine Hochschulreife
 2001 – 2003 Berufsausbildung staatlich geprüfter Chemisch technischer Assistent,
 Gymnasium Altona und Staatliche Gewerbeschule G13 in Hamburg

Studium

10/2003 – 10/2009 Studium der Humanmedizin, Christian Albrechts Universität Kiel
 08/2005 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 01/2009 United States Medical Licensing Examination Step 1
 05/2009 United States Medical Licensing Examination Step 2 CK
 10/2009 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen

08/2006 Traumatologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
 03/2007 Pädiatrie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
 09/2007 Allgemein-Chirurgie, Parkklinik Kiel
 03/2008 Kinderkardiologie, Herma Heart Center, Children's Hospital Wisconsin

Praktisches Jahr

08/2008 – 12/2008 Chirurgie, Universitätsklinikum Kiel
 12/2008 – 04/2008 Innere Medizin, Städtisches Krankenhaus Kiel
 04/2008 – 06/2008 Pädiatrie, Herma Heart Center, Children's Hospital Wisconsin
 06/2008 – 07/2008 Pädiatrie, Städtisches Krankenhaus Kiel

Promotion

Seit 09/2006 Klinik für Kinderkardiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Prof. Dr. H.H. Kramer: „Behandlung des Hypoplastischen Linksherz Syndroms – eine Bilanz über 12 Jahre“

Veröffentlichungen

Furck AK, Uebing A, Hansen JH, Scheewe J, Jung O, Fischer G, Rickers C, Holland-Letz T, Kramer HH (2009): Outcome of the Norwood operation in patients with hypoplastic left heart syndrome: A 12-year single-center survey. J Thorac Cardiovasc Surg 139(2), 359-365

Furck AK, Hansen JH, Uebing A, Scheewe J, Jung O, Kramer HH (2009): The impact of afterload reduction on the early postoperative course after the Norwood operation - a 12-year single-centre experience. Eur J Cardiothorac Surg 37(2), 289-295