

# Kinderherztransplantation als Behandlungsprinzip bei hypoplastischem Linksherzsyndrom und Kardiomyopathie

## Einleitung

Die orthotope, am natürlichen Ort vorgenommene, Herztransplantation gilt seit vielen Jahren als ein allgemein akzeptiertes Behandlungsverfahren der terminalen Herzinsuffizienz verschiedener Genese. Inzwischen sind im Register der International Society for Heart Transplantation weltweit über 10 000 orthotope Herztransplantationen aufgeführt, darunter finden sich jedoch nur wenige Angaben über derartige Eingriffe bei Säuglingen und Kleinkindern.

Obwohl *Kantrowitz* bereits 1967 eine – allerdings erfolglose – Transplantation bei einem vier Wochen alten Baby mit Trikuspidalklappenverschluß vornahm, konnte *Penkoske* 1984 in einer Literaturübersicht bis dahin nur neun publizierte Fälle von Herztransplantationen bei Kindern zusammenstellen. In der Statistik der International Society for Heart Transplantation werden im Beobachtungszeitraum von 1984–1988 unter 8001 orthotopen Herztransplantationen nur 206 Transplantationen bei Kindern im Alter bis zu zehn Jahren registriert. Säuglingsherztransplantationen sind kaum aufzufinden. Der Grund hierfür ist die verständliche, auch heute noch kontroverse Diskussion, ob Kindern überhaupt eine Transplantation zugemutet werden sollte.

Als Hauptursache für eine restriktive Haltung gegenüber Kinderherztransplantationen gelten einige sehr spezifische Probleme, die in der Erwachsenen-Transplan-

tationschirurgie eine deutlich geringere Rolle spielen.

Zunächst muß man davon ausgehen, daß das Immunsystem bei Kindern und Säuglingen verschieden reagiert und daß bei der Suppressionsbehandlung mit größeren Rückwirkungen zu rechnen ist. Im Vordergrund steht hierbei die Infektionsabwehr der primär häufig mit Infektionen belasteten kleinen Patienten. Damit sind Infektionen auch hauptverantwortlich für die erhöhte perioperative Zahl der Todesfälle und sie rangieren im Vergleich zum Krankengut Erwachsener als Todesursache an erster Stelle. Die Häufigkeit von Epstein-Barr-Virusinfektionen und sich über die Lymphbahnen ausbreitenden Erkrankungen unter Cyclosporin-A-Behandlung bedarf weiterer Klärung. In gleicher Weise ungewiß ist das Spätschicksal der Transplantate im Hinblick auf die Frühentwicklung einer Arteriosklerose der Kranzarterien im Spenderorgan.

Ein weiterer Diskussionspunkt ist vor allem die im Vergleich zur Erwachsenen-transplantation erheblich erschwerte Verfügbarkeit über geeignete Spenderorgane.

## Indikation

Trotz aller dieser Einwände und Vorbehalte gibt es gerade in der Kinderheilkunde Grenzfälle, in denen eine orthotope Herztransplantation als einzige Alternative in Frage kommt, da effektive krankheitsmildernde Maßnahmen nicht oder

nur begrenzt zur Verfügung stehen und da die Lebenserwartung der kleinen Patienten auf kürzeste Frist beschränkt bleibt.

Zu den bisher mit herkömmlichen Maßnahmen nicht behandelbaren Erkrankungen gehören vor allem die schweren therapieresistenten Kardiomyopathien (Herzmuskelerkrankungen), das hypoplastische Linksherzsyndrom mit Fehlentwicklung der linken Herzkammer und des Aortenbogens sowie die Herztumoren. Sie stellen die Hauptindikation zur Herztransplantation im Kindes- und Säuglingsalter dar. Eine Indikation zum Organersatz wegen komplexer angeborener Mißbildungen sehen wir zunächst nur bedingt gegeben, da hierbei doch häufig noch krankheitsmildernde Operationstechniken in Frage kommen oder weil wegen der begleitenden Lungenveränderungen dann doch eher eine Herz-Lungen-Transplantation in Erwägung zu ziehen ist.

### Krankengut

Wir haben uns trotz bekannter Vorbehalte vor zweieinhalb Jahren entschlossen, mit einem speziellen Kindertransplantationsprogramm zu beginnen, welches sich besonders mit der Behandlung des hypoplastischen Linksherzsyndroms und der kindlichen Kardiomyopathie befassen sollte.

Zwischen März 1988 und Juli 1990 wurden uns 21 Säuglinge und Kleinkinder mit terminaler Herzinsuffizienz zugewiesen, bei denen nach invasiver Diagnostik eine Indikation zur Herztransplantation gegeben war. Drei Familien lehnten die Behandlung aus ethischen Gründen ab oder schienen uns nicht geeignet, die notwendige Sorgfalt und Verantwortung in der Nachbehandlung mittragen zu können. Von 18 für eine Herztransplantation vorbereiteten Patienten starben acht, bevor ein passendes Spenderorgan bereitgestellt

**Tabelle 1.** Kinderherztransplantationen (Aktivitäten von III/1988 bis VII/1990)

	Anzahl
Vorgesehen für Transplantation	21
Bereit zur Transplantation	18
Verstorben auf Warteliste	8
Transplantierte Patienten	10

werden konnte. Es handelte sich um sieben Säuglinge mit hypoplastischem Linksherzsyndrom und um ein Kleinkind mit Kardiomyopathie. Die mittlere Überlebenszeit nach der Diagnosesicherung betrug bei diesen Kindern knapp drei Wochen. Dies zeigt sehr deutlich die hoffnungslose Prognose der Grundkrankheit ohne Operation, sowie die Schwierigkeit, rechtzeitig ein geeignetes Spenderorgan zur Verfügung zu haben (Tab. 1).

### Operiertes Krankengut

Zur Transplantation kamen schließlich 10 Patienten, der jüngste war fünf Tage alt. In vier Fällen handelte es sich um Säuglinge mit hypoplastischem Linksherzsyndrom, welches dreimal mit einer Aortenisthmusverengung und einmal mit einem AV-Kanal kombiniert war. Ein Kind litt

**Tabelle 2.** Kinderherztransplantationen (III/1988–VII/1990)

Pat.	Patientengut	
	Alter	Erkrankung
C. F.	22 M.	HLHS + AVSD + PAB
M. M.	22 T.	HLHS + Coarctatio
N. K.	17 T.	HLHS + Coarctatio
J. K.	5 T.	HLHS + Coarctatio
S. H.	28 T.	RCM
L. S.	2 J.	DCM
A. G.	15 J.	DCM
L. S.	23 M.	DCM
N. E.	5 J.	DCM
C. S.	4 J.	DCM

unter einer restriktiven Kardiomyopathie (Endokardfibroelastose) und die restlichen fünf an einer dilativen Kardiomyopathie (Tab. 2).

### Zur Operationstechnik:

Bei den Neugeborenen mit HLHS und Aortenisthmusverengung (Typ Ia nach Mavroudis) haben wir zunächst durch Anschluß der Herz-Lungen-Maschine über den offenen Ductus arteriosus und den rechten Vorhof eine tiefe Unterkühlung mit Kreislaufstillstand herbeigeführt. Nach der Implantation des Spenderorgans erfolgte die Wiedererwärmung des kleinen Patienten und die Reperfusion über den Truncus-Abgang des Spenderherzens. Es versteht sich von selbst, daß alle operativen Verbindungen der Hauptschlagadern und Vorhöfe mit resorbierbaren Polydioxanonefäden angefertigt wurden (Abb. 1).

Bei dem zwei Monate alten Säugling mit begleitendem AV-Kanal und vorausgegangener Bänder-Operation der Pulmonalarterie konnte die Herz-Lungen-Maschine zwar über die beiden Hohlvenen angeschlossen werden, wegen des recht großen Unterschieds im Durchmesser der Hauptschlagader und wegen der vorausgegangenen Bänderungsoperation gestaltete sich der Eingriff jedoch sehr schwierig. Erst nach einer Erweiterungsplastik der Pulmonalarterie gelang das Abgehen von der Herz-Lungen-Maschine mühelos.

Von den sechs Kindern mit Kardiomyopathien war nur bei dem 28 Tage alten Säugling mit Endokardfibroelastose eine tiefe Unterkühlung mit Operation im Kreislaufstillstand notwendig. Bei den restlichen fünf Kindern mit dilativer Kardiomyopathie erfolgte die Transplantation in mäßiger Unterkühlung und bicavaler Kanülierung.

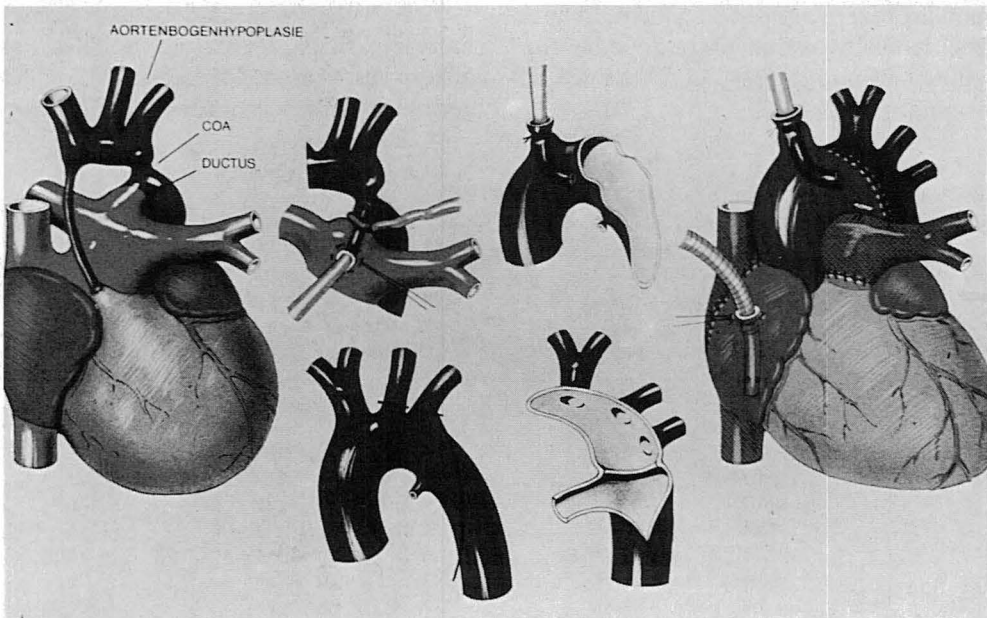


Abb. 1: Operationstechnik bei hypoplastischem Linksherz-Syndrom mit Aortenisthmusstenose.

## Spender-Empfänger-Anpassung

Eine orthotope Herztransplantation verläuft bei größeren Kindern nach derselben Technik wie bei Erwachsenen und gestaltet sich in der Regel problemlos. Bei Neugeborenen und Kleinkindern kann jedoch die Anpassung des Spenderorgans an den Empfänger erhebliche Schwierigkeiten bereiten. Trotz der nur geringen Verfügbarkeit von Spenderherzen muß aber vermieden werden, weniger geeignete Organe zu verwenden. Das betrifft sowohl die Beachtung der üblichen Ausschlußkriterien wie Infektion, schwere Contusio cordis („Herzprellung“) oder hoher Katecholaminbedarf als auch die Vermeidung zu großer Diskrepanzen der Herzgröße zwischen Empfänger und Spender. Körpergewichtsunterschiede spielen besonders bei Neugeborenen mit dilativen Kardiomyopathien keine sehr große Rolle. In Folge der oft gigantischen Größenzunahme der Kardiomyopathieherzen sind die Spenderorgane selbst wesentlich älterer und größerer Kinder oft zu klein. In unserem Kollektiv waren einige Spender doppelt so alt und doppelt so schwer wie die Empfänger (Tab. 3).

## Donor-Charakteristika

Von zwölf angebotenen Spenderherzen mußte eines wegen gestörtem Größenverhältnis und ein weiteres wegen nicht auszuschließender schwerer Myokardprellung abgelehnt werden. Bei den restlichen als Donor akzeptierten Kindern war für den Hirntod fünfmal ein Verkehrsunfall, einmal eine Kindesmißhandlung und eine Hirnblutung bei Vitamin-K-Mangel sowie einen Geburtserstickungstod und ein plötzlicher ungeklärter Hirntod (Sudden Infant Death-Syndrom) verantwortlich. Ein Kind litt an einem gutartigen Hirntumor, der bei einer Zweitoperation als inoperabel erklärt werden mußte. Vier Kinder benötigten zum Zeitpunkt der Organentnahme Katecholamine, ein Kind stand unter Cortison-Behandlung, die restlichen Spender waren frei von jeglicher intensiven medikamentösen Behandlung.

## Immunsuppressions-Behandlung

Verständlicherweise muß bei der Immunsuppressionstherapie im Kindesalter angestrebt werden, Corticosteroide in so geringem Maße wie nur möglich einzusetzen.

**Tabelle 3.** Kinderherztransplantationen (III/1988–VII/1990)

	Gewichtsdifferenz bei Empfänger u. Spender				Differenz (%)
	Empfänger		Spender		
	Alter	Gewicht (g)	Alter	Gewicht (g)	
1	22 M.	6800	41 M.	14000	+ 105
2	28 T.	3150	43 T.	4500	+ 42
3	17 T.	3000	28 T.	3990	+ 33
4	24 M.	10100	66 M.	17000	+ 68
5	26 T.	3500	4 T.	4500	+ 28
6	15 J.	40000	10 J.	35000	- 12
7	2 J.	7600	3 J.	15000	+ 97
8	5 J.	15000	3 J.	16000	+ 6
9	5 T.	4000	8 M.	8000	+ 100
10	4 J.	14000	5 J.	20000	+ 43

zen, um Infektionen und Störungen des Wachstums entgegenzuwirken. In Abhängigkeit von eventuellen Abstoßungs-episo- den haben wir in der Regel eine Dreierbe- handlung mit Azathioprin, Cyclosporin A und Prednison durchgeführt. Vom dritten postoperativen Tag an wurden die Medikamente oral verabreicht. Die Se- rumspiegel des Cyclosporin A versuchten wir in den ersten drei Monaten auf 200–250 Nanogramm/ml, danach auf 150–200 Nanogramm/ml und nach 6 Mo- naten schließlich auf 100–150 Nano- gramm/ml einzustellen.

Die Diagnostik von eventuellen Absto- ßungsreaktionen bestand in der regelmä- ßigen klinischen Überwachung, Elektro- kardio- und Echokardiographiekontrol- len mit Beobachtung der isovolumetri- schen Relaxationszeit. Nur bei den älteren Patienten haben wir während der ersten Monate regelmäßig Herzmuskelbiopsien durchgeführt. Das cytoimmunologische Monitoring wurde zwar routinemäßig bei allen Patienten angewandt, es hat jedoch nicht wesentlich zur Abstoßungsdiagno- stik nach unseren Erfahrungen beigetra- gen.

### Frühergebnisse

In drei Fällen konnten wir das Spender- herz in der eigenen Klinik entnehmen und entsprechend geringe Operations- bzw. Minderdurchblutungszeiten erreichen. Ei- nen 17 Tage alten Säugling haben wir ver- loren, da sowohl erhebliche intraoperative technische Probleme eine längere Zeit für die Aortenbogenrekonstruktion notwen- dig machten, als auch die Organentnahme in einem weit entfernt gelegenen Krank- enhaus die Gesamtminderdurchblutungszeit auf 239 Minuten ansteigen ließ. Ein Säug- ling mit hypoplastischem Linksherzsyn- drom verstarb am ersten postoperativen Tag aufgrund eines akuten Rechtsherz-

versagens. Eine nicht ausreichende An- passung der Auswurfleistung der rechten Herzkammer war auch die Ursache für die Frühmortalität eines 23 Monate alten Patienten mit dilativer Kardiomyopathie.

### Spätmortalität

Ein zwei Jahre altes Mädchen verstarb zwei Monate nach der Herztransplantati- on, die wegen einer dilativen Kardiomyo- pathie durchgeführt worden war, an den Folgen einer massiven Lungenembolie nach einem bis dahin völlig unkomplizier- ten Verlauf. Bei der Autopsie fand sich als Ausgangspunkt für den embolisierenden Thrombus eine Gefäßwandverletzung im Bereich der Einmündungsstelle der obern Hohlvene in den rechten Vorhof, die wohl auf eine vorausgegangene Endo- myokardbiopsie zurückzuführen ist.

Die *Gesamtergebnisse* im beobachteten Zeitraum von März 1988 bis Juli 1990 zei- gen bei sechs Kindern in einer Nachbeob- achtungszeit von zwei bis sechsundzwan- zig Monaten einen relativ einheitlichen Verlauf. Bei allen transplantierten Säug- lingen und Kleinkindern fiel auf, daß sie nach Überwindung der unmittelbar post- operativen Schwierigkeiten eine völlig un- gestörte körperliche und geistige Entwick- lung erlebten und keine Unterschiede zeigten zu anderen Kindern gleichen Al- ters (Tab. 4).

Das völlig einwandfreie Wachstum im Anastomosengebiet läßt sich durch An- giographie eineinhalb Jahre nach Trans- plantation bei einem zum Zeitpunkt der Operation 28 Tagen alten Säugling mit Endokardfibroelastose demonstrieren (Abb. 2). Weder an der Aorta noch an der Pulmonalarterie sind irgendwelche Ein- engungen zu erkennen.

Alle Familienangehörigen machten den Eindruck bester Motivation für eine sach- gerechte Pflege und verständnisvolle Be-

**Tabelle 4.** Kinderherztransplantationen (III/1988–VII/1990)

Fall Nr.	Diagnose	Alter	Operatives Vorgehen und Ergebnisse			
			Bypass-Technik	AAR	Isch.-Zeit	Ergebnis
1 C. F.	HLHS+ AVSD, PAB	22 M.	Milde Hypoth. Kont. Bypass	+	84 Min.	26 M. überl.
2 S. H.	RCM (EFE)	28 T.	Tiefe Hypoth. Kreislaufstillst.	–	139 Min.	24 M. überl.
3 N. K.	HLHS+ Coarctatio	17 T.	Tiefe Hypoth. Kreislaufstillst.	+	239 Min.	Verstorben
4 L. S.	DCM	24 M.	Milde Hypoth. Kont. Bypass	–	119 Min.	N. 2 M. verst.
5 M. M.	HLHS+ Coarctatio	26 T.	Tiefe Hypoth. Kreislaufstillst.	+	105 Min.	12 M. überl.
6 A. G.	DCM	15 J.	Milde Hypoth. Kont. Bypass	–	170 Min.	7 M. überl.
7 L. S.	DCM	24 M.	Milde Hypoth. Kont. Bypass	–	165 Min.	N. 1 T. verst.
8 N. E.	DCM	5 J.	Milde Hypoth. Kont. Bypass	–	205 Min.	6 M. überl.
9 J. K.	HLHS+ Coarctatio	5 T.	Tiefe Hypoth. Kreislaufstillst.	+	42 Min.	Verstorben
10 C. S.	DCM	5 J.	Milde Hypoth. Kont. Bypass	–	150 Min.	2 M. überl.



Abb. 2. Angiokardiographie 1 ½ Jahre nach orthotoper Herztransplantation bei einem 28 Tage alten Säugling mit Endokardfibroleastose.

treuung der transplantierten Kinder. Besondere Spannungen im sozialen Umfeld haben wir nicht beobachtet.

### Diskussion

Definitive Aussagen über die Wertigkeit von Kinderherztransplantationen lassen sich zur Zeit noch nicht gewinnen, denn trotz der allgemeinen Zunahme der orthotopen Herztransplantation im Erwachsenenalter verfügen nur wenige Zentren bisher über hinreichende Erfahrung in der Behandlung dieses speziellen Krankheitsgutes. In der Multicenterstudie von *Pennington*, in der 95 Kinderherztransplantationen zusammengefaßt sind, wird über 36 Todesfälle berichtet, von denen 30 innerhalb der ersten Monate auftraten. 82% der Patienten litten an Kardiomyopathien und 16% an angeborenen Defekten. Nur 14% der Patienten waren jünger als zehn

Jahre. Unter den Todesursachen rangierten Infektionen mit 36% und Abstoßungsereignisse mit 28% an erster Stelle. In allen bisherigen Publikationen kommt ferner der präoperativen pulmonalen Hypertension eine gewisse Sonderstellung zu. Auch in der eigenen Erfahrung liegt hier eine besondere Problemstellung vor, denn zwei der drei unmittelbar postoperativ verstorbenen Kinder zeigten ein Rechts-herzversagen, welches sich bereits kurz nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation entwickelte. Da die Reaktion des rechten Ventrikels des Spenderherzens auf einen erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstand nicht vorhersehbar ist und die für die Erwachsenen-Herztransplantationen erarbeiteten Kriterien nicht übertragbar sind, schlagen wir vor, den von *Addonizio* propagierten PVR-Index zur Indikationsstellung zu benutzen. Die Berech-

nung nach Wood-Einheiten berücksichtigt nämlich nicht die Variabilität von Körpergröße bzw. Körperoberfläche. Die korrigierte pulmonale Gefäßwiderstandsindexeinheit (PVRI) ermöglicht es, die Risikopatienten hinsichtlich eines Rechts-herzversagens besser zu ermitteln. Als weitere Gründe für eine gewisse Zurückhaltung gegenüber Herztransplantationen bei Säuglingen und Kleinkindern zählen operationstechnische Probleme, die besonders beim hypoplastischen Linksherzsyndrom auftreten können, sowie die sehr geringe Verfügbarkeit über Spenderherzen. Vielleicht gelingt es hier in Zukunft, durch Verfeinerung und Verbesserung der Immunsuppressionsbehandlung vermehrt Xenografts, das heißt Herzen von Primaten, als Spenderorgane zu verwenden. Die von *Bailey* vorgeschlagene Einbeziehung von anencephal gebore-



Abb. 3: 28 Tage alter Säugling mit konstriktiver Kardiomyopathie zwei Tage bzw. 18 Monate nach orthotoper Herztransplantation.



nen Säuglingen in den Spenderpool sollte man sehr kritisch betrachten.

Die verständlichen Fragen hinsichtlich der Langzeitentwicklung transplantierte Herzen können erst in den kommenden Jahren durch weitere multizentrische Studien beantwortet werden.

Trotz aller Vorbehalte darf man nicht vergessen, daß bei Kardiomyopathien und hypoplastischem Linksherzsyndrom durch die orthotope Herztransplantation für eine nicht absehbare Zeit neue Überlebensvoraussetzungen geschaffen wurden, die früher nicht denkbar waren. Selbst wenn man eine Säuglingsherztransplantation als eine bestimmte Form eines krankheitsmildernden Eingriffs ansieht, dann ist mit dieser Maßnahme nach den bisherigen Erfahrungen bei absolut tödlich erkrankten Patienten mit kürzester Lebenserwartung bereits unmittelbar nach der Operation ein nahezu normaler hämodynamischer Zustand hergestellt. Unsere mittelfristigen Ergebnisse zeigen eindeutig, wie sich zunächst eine völlig normale Entwicklung der Kinder mit ungestörtem Wachstum einstellt (Abb. 3). Erste Anzeichen sprechen dafür, daß Säuglinge und Kinder im Langzeitverlauf weniger Abstoßungskrisen ausgesetzt sind als Erwachsene. Wir sehen deshalb in der orthotopen Herztransplantation eine wirksame und vielversprechende Behandlungsmaßnahme für Säuglinge und Kleinkinder mit prognostisch infaustem hypoplastischem

Linksherzsyndrom und therapieresistenter Kardiomyopathie.

### Nachtrag

Seit der Abfassung des Manuskriptes wurde bei zwei weiteren Säuglingen eine Herztransplantation durchgeführt. In beiden Fällen lag ein hypoplastisches Linksherz-Syndrom vor. Einmal handelte es sich um ein drei Tage altes Neugeborenes mit einem Gewicht von 2,6 kg. Das andere Kind war zum Zeitpunkt der Transplantation bereits fast vier Monate alt. Im postoperativen Verlauf bereitete dann auch erwartungsgemäß der fortbestehende pulmonale Hochdruck anfänglich große Probleme, die sich aber durch Infusion von hohen Dosen PGE<sub>1</sub>, Trinitrosan und Tolazolin sowie später orale Gaben von Nifedipin gut beherrschen ließ, so daß auch dieses Kind inzwischen in gutem Zustand nach Hause entlassen werden konnte.

### Literatur

- Mavroudis, C., H. Harrison, J. B. Klein, L. A. Gray, B. L. Ganzel, S. R. Wellhausen, F. Elbl, and L. N. Cook:* Infant orthotopic cardiac transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1988, 96:912-924.
- Bailey, L. L., S. Nelsen-Cannerella, W. Conception, W. B. Jolley:* Baboon-to-human xenotransplantation in a neonate. *Jama* 1985; 254:3321-3329.
- Vouhé, P. R., J. Le Bidois, Ph. Darteville, G. Touati, Ph. Pouard, Ph. Mauriat, P. Jayais, D. Sidi, J. Kachaner, J. V. Nevey:* Heart and heart-lung-transplantation in children. *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.* 1989; 3:191-195.