

Aus dem Zentrum für Operative Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Thorsten Wahlers

**Historischer Rückblick
in die chirurgische Behandlung
der Fallot-Tetralogie
im Kindesalter**

-

**Langzeitergebnisse
nach Korrekturoperationen
(1980-1996)**

**Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln**

vorgelegt von

Gernot Golla

aus Krefeld

promoviert am 16. Dezember 2009

**Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln 2009**

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. J. Klosterkötter

1. Berichterstatter Professor Dr. med. G. B. W. E. Bennink

2. Berichterstatter Universitätsprofessor Dr. med. K. Brockmeier

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Dr. Lotfi Ben Mime

Klinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie (Universität zu Köln)

Prof. Dr. Ernst Rainer de Vivie

Klinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie (Universität zu Köln)

Prof. Dr. G. Wassmer

Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie (Universität zu Köln)

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde von mir weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfstelle vorgelegt und ist auch noch nicht veröffentlicht.

Köln, den 30.06.2009

(Unterschrift)

Die Krankengeschichten wurden von mir selbst ausgewertet. Die Nachuntersuchungen wurden gemeinsam mit Herrn Dr. Lotfi Ben Mime ausgewertet.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Grundlagen der Embryologie des normalen Herzens	3
2.1	Pulmonalstenose.....	3
2.1.1	<i>Epidemiologie</i>	3
2.1.2	<i>Pathophysiologie</i>	4
2.1.3	<i>Natürlicher Verlauf</i>	5
2.2	Die Fallot`sche Tetralogie.....	6
2.2.1	<i>Epidemiologie</i>	6
2.2.2	<i>Pathophysiologie</i>	7
2.2.3	<i>Natürlicher Verlauf</i>	8
2.3	Diagnose der Pulmonalstenose	9
2.4	Operative Therapie pädiatrischer Patienten und Forschungsfrage	10
2.4.1	<i>Operative Therapie</i>	10
2.4.2	<i>Forschungsfrage</i>	13
3	Material und Methoden	17
3.1	Patientenpopulation.....	17
3.2	Patientenkontakt.....	19
3.3	Statistische Analyseverfahren	20
4	Ergebnisse	21
4.1	Operative Daten	21
4.2	Frühletalität (30-Tage Überleben)	22
4.3	Liegedauer.....	22
4.3.1	<i>Dauer der intensivmedizinischen Betreuung</i>	22
4.3.2	<i>Dauer der stationären Behandlung</i>	23
4.4	Spätletalität (long term survival).....	23
4.5	Re-Operationsstatus	25
4.6	Lebensqualität	27
4.6.1	<i>Objektive Beurteilung</i>	27

4.6.1.1	<i>Pulmonalarterieller Druck</i>	27
4.6.1.2	<i>Arterielle Sauerstoffsättigung</i>	28
4.6.1.3	<i>Sport und Sportarten</i>	29
4.6.2	<i>Subjektive Beurteilung</i>	29
4.6.2.1	<i>Allgemeines Wohlbefinden</i>	29
4.6.2.2	<i>Postoperative Lebensqualität</i>	30
4.7	Short term Follow up (Lineares Regressionmodell)	31
4.8	Long term Follow up (Cox-Regressionsmodell)	33
5	Diskussion	36
5.1	Frühletalität (30-Tage-Überleben)	36
5.2	Liegedauer.....	36
5.2.1	<i>Dauer der intensivmedizinischen Betreuung</i>	36
5.2.2	<i>Dauer der stationären Behandlung</i>	37
5.3	Spätletalität (long term Follow up)	37
5.4	Re-Operationsstatus	38
5.5	Short term Follow up (Lineares Regressionsmodell)	40
5.5.1	<i>pRV/LV</i>	40
5.5.2	<i>Gewicht</i>	41
5.5.3	<i>Zyanose</i>	42
5.5.4	<i>Beatmungszeit</i>	44
5.6	Long term Follow up (Cox-Regressionsmodell)	45
5.7	Lebensqualität	47
5.7.1	<i>Exkurs zur Beurteilung von Lebensqualität</i>	47
5.7.2	<i>Objektive Kriterien</i>	48
5.7.2.1	<i>Pulmonalarterieller Druck</i>	48
5.7.2.2	<i>Sauerstoffsättigung</i>	48
5.7.2.3	<i>Trainingsfähigkeit</i>	49
5.7.2.4	<i>Sportarten</i>	49
5.7.3	<i>Subjektive Kriterien</i>	52
5.7.3.1	<i>Allgemeines Wohlbefinden</i>	52

5.7.3.2	<i>Lebensqualität</i>	52
6	Zusammenfassung	53
7	Literaturverzeichnis	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Häufigkeit der Herz- und Gefäßmissbildungen	1
Tabelle 2:	OP-Technik	21
Tabelle 3:	Sterbetafel des Patientenkollektivs	24
Tabelle 4:	Short term Follow up (Zusammenfassung des Linearen Regressionsmodells)	32
Tabelle 5:	Short term Follow up (Koeffizienten des Linearen Regressionsmodells)	33
Tabelle 6:	Long term Follow up (Zusammenfassung des Cox-Regressionsmodells)	34
Tabelle 7:	Long term Follow up (Koeffizienten des Cox-Regressionsmodells)	35
Tabelle 8:	Empfohlene Sportarten für pädiatrische Patienten nach Herzoperationen	51

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Alter bei Operationszeitpunkt	18
Abbildung 2:	Gewicht bei Operationszeitpunkt	19
Abbildung 3:	Überlebensfunktion des Patientenkollektivs	25
Abbildung 4:	Überlebensfunktion des Patientenkollektivs (Re-Operationsstatus)	27
Abbildung 5:	Postoperative Trainingsfähigkeit des Patientenkollektivs	29
Abbildung 6:	Subjektive Einschätzung des postoperativen Wohlbefindens	30
Abbildung 7:	Postoperative Lebensqualität	31

1 Einleitung

Das Herz ist das zentrale Organ des Herz-Kreislauf-Systems. Das Herzgewicht eines gesunden Menschen erreicht 0,5% seines Körpergewichtes. Der Blutstrom im Herzen wird zwischen Vorhof und Kammern liegenden Segelklappen (links-zweizipflige Bicuspidalklappe, rechts dreizipflige Tricuspidalklappe) und den Taschenklappen der beiden Ausflussbahnen (Aorten- und Pulmonalklappe) reguliert. Dieses Ideal wird nicht immer erreicht. Kongenitale Fehlbildungen des Herzens sind angeborene Abweichungen des Herzens und/oder der grossen Gefässe von der Norm. Sie entstehen während der 1.-7.-Schwangerschaftswoche durch Störung der normalen Herzentwicklung. Kommt es durch unterschiedliche angeborene oder erworbene Ursachen zur Schädigung einzelner oder mehrerer Komponenten der komplexen Herzstruktur, resultieren hieraus verschiedene selektive oder kombinierte Defekte, die sich klinisch unter dem Bild einer isolierten oder globalen, akuten oder chronischen Störung des Herz-Kreislauf-Systems manifestieren.

Herz- und Gefässmissbildung	Häufigkeit	Sterblichkeit ohne Operation im 1. Lebensjahr
Ventrikelseptumdefekt	20-30%	0
Vorhofseptumdefekt	10%	0
Offener Ductus Botalli	10%	20%
Pulmonalstenose	6-7%	10%
Aortenisthmusstenose	7-9%	60-90%
Aortenstenose	4-6%	10%
Falot'sche Tetralogie	6-7%	10%
Transposition der grossen Gefässe	4-6%	90%
Truncus arteriosus communis	2%	Keine Angaben
Tricuspidalklappenatresie	1%	66%

(in Anlehnung an Darstellung der Herz- und Thoraxchirurgie der Universität zu Köln)

Tabelle 1: Häufigkeit der Herz- und Gefässmissbildungen

Ca. 0,8-1% der Lebendgeborenen leiden an solchen Fehlbildungen des Herzens oder seiner grossen Gefässe,¹ die sich entweder unmittelbar nach der Geburt, häufiger im Kindesalter und teilweise erst im Erwachsenenalter klinisch relevant bemerkbar machen. Ohne entsprechende Therapie sterben bis zu 25% der Neugeborenen bereits im Säuglingsalter und weitere 55% innerhalb der ersten beiden Lebensjahre.² Man kann davon ausgehen, dass maximal 15% der Betroffenen unbehandelt das Erwachsenenalter erreichen. Jährlich kann daher in Deutschland mit etwa 6000-8000 herzkranken Kindern gerechnet werden. Die Zahl der zur Zeit in

¹ Vgl. Böcker et al (2004), S. 443.

² Vgl. Angaben auf der Internetseite www.acc.org/clinical/statements.htm und siehe ebenfalls die Einträge auf www.escardio.org/Scinfo/Tforceguidelines.hat?1306GL_GUCHD#Congenital.

Deutschland lebenden Kinder mit einem Herzfehler wird mit 70000-80000 angegeben, die Zahl der Erwachsenen mit ca. 100000.³

Eine gute Übersicht über die häufigsten angeborenen Herzfehler (etwa 85 % aller angeborenen Vitien werden von 8 verschiedenen Herzfehlern gebildet⁴) bietet die Aufstellung der Herz- und Thoraxchirurgie der Universität zu Köln (Tabelle 1).⁵

Um die Entstehung der verschiedenen angeborenen Herzfehler im allgemeinen und den der Pulmonalstenose in seiner Bedeutung für die betroffenen pädiatrischen Patienten im besonderen verstehen zu können, wird man zu einer kritischen Auseinandersetzung mit den Grundlagen der normalen embryonalen Herzentwicklung gezwungen.⁶

³ Vgl. die unterschiedlichen Angaben des Bundesverbandes herzkranker Kinder e.V. auf ihrer Homepage: <http://www.bvhk.de/spendenseite/index.html>.

⁴ Vgl. Müller (2006/2007), S. 116.

⁵ Vgl. <http://www.medizin.uni-koeln.de/kliniken/hutc/patinfo/herzfehler.shtml>.

⁶ Zu den Details der Embryologie des menschlichen Herzens vgl. Keith (2007), Johanssen (2006) und Moore (2006).

2 Grundlagen der Embryologie des normalen Herzens

Aus dem ursprünglich gestreckten Herzschlauch entsteht durch Längenwachstum eine Herzschleife mit Wanderung des kaudalen Vorhofteils nach hinten oben. Der Innenraum des Herzens ist zu diesem Zeitpunkt noch ungegliedert (*cor commune*), beginnt aber bereits am 21. Tag post conceptionem zu schlagen. Danach erfolgt eine äussere Untergliederung durch Bildung von Längsfurchen (*sulcus interventricularis*) zwischen beiden Ventrikelhälften sowie einer quer verlaufenden Furche (*sulcus atrioventricularis*) als Grenze zwischen den Vorhöfen und Ventrikeln (22. Tag post conceptionem). Dieser äusseren Untergliederung schliesst sich eine innere Septierung an: im Bereich des ostiums atrioventriculare commune bilden sich aus Endokardkissen Segelklappen (28. Tag post conceptionem) Das septum interatriale entsteht aus einem von hinten oben nach unten vorn wachsendem septum primum. Vor Erreichen der Endokardkissen und somit kompletten Verschluss des foramen primums entsteht in seinem oberen Bereich eine Öffnung (*foramen secundum*). Rechts vom septum primum wächst das septum secundum nach unten vorn, welches das foramen secundum weitgehend bedeckt. Es verbleibt jedoch eine Öffnung zwischen dem Unterrand des septum secundum und dem septum primum: das foramen ovale. Die gemeinsamen Ventrikel werden durch das septum interventriculare in eine rechte und eine linke Kammer geteilt. Dieses wächst von kaudal nach kranial auf das Endokardkissen zu, es verbleibt jedoch eine Restverbindung zwischen beiden Ventrikeln (*foramen interventriculare*). Vor dem Verschluss des foramen interventriculare kommt es zur Unterteilung des Ausflusstraktes, d.h. des bulbus arteriosus, durch längs verlaufende Wülste, die sich zum septum aorticopulmonale, dem Trunkusseptum, vereinigen. Dieses dreht sich spiralig und trennt die aorta ascendens vom truncus pulmonalis (33. Tag post conceptionem). Als letztes schliesst sich das foramen interventriculare aus dem Gewebe der Bulbuswülste und des hinteren Endokardkissens. Die Vereinigungsstelle bleibt membranös (*pars membranacea des septums interventriculare*). Nach 45-57 Tagen ist die Herzentwicklung abgeschlossen.

2.1 Pulmonalstenose

2.1.1 Epidemiologie

Eine der häufigsten Malformationen unter den angeborenen Vitien des Herzens ist die Pulmonalstenose (syn: Pulmonalklappenstenose), die in der Literatur mit einem divergierenden Anteil von ca. 5-10%⁷ oder bis zu 13%⁸ an den kongenitalen Herzfehlern angegeben wird. Konstitutives Merkmal des speziellen Herzfehlers sind Einengungen der Lungenstrombahn, die zu einer messbaren Erhöhung des Strömungswiderstandes führen. Diese Form von Herzfehler stellt die häufigste Form einer rechtsventrikulären Ausflussbehinderung des Her-

⁷ Vgl. Pschyrembel (2007).

⁸ Vgl. Herold (2008).

zens⁹ dar. Die Pulmonalstenose kann isoliert¹⁰ auftreten, findet sich aber meist (in 25-30%)¹¹ in der Kombination mit anderen Herzfehlern v.a. der Fallot-Tetralogie, die als besonderer Risikofaktor betrachtet werden muss (s.u.).

Die Erstbeschreibung einer Pulmonalklappenstenose (syn: Pulmonalstenose) basiert auf den grundlegenden Ausführungen von Morgagni¹² im Jahr 1761, eine detailliertere Beschreibung v.a. der anatomischen Pathologie findet sich bei Meckel aus dem Jahr 1871.¹³ Die Erweiterung der Beschreibung der Pulmonalstenose um eine klinische Klassifizierung der zyanotischen Form wurde danach im Jahr 1888 von Fallot¹⁴ ausgearbeitet und dokumentiert.

Bei der anatomischen Klassifikation der Pulmonalstenose unterscheidet man subvalvuläre (infundibulär, subinfundibulär)/ supralvalvuläre (ca. 3% der angeborenen Herzfehler, selten isoliert)¹⁵ und valvuläre (ca. 10% der angeborenen Herzfehler) Formen, bei der die Verengung im Pulmonalklappenniveau lokalisiert liegt. Die letzte Form wird noch weiter in eine Stenoseform mit Klappendysplasie,¹⁶ Diaphragma- und Domform aufgrund der systolischen Verwölbung der Klappen in die Arteria pulmonalis hinein subgegliedert. Zugleich stellt die Domform den pathologisch-anatomisch am häufigsten auftretenden Anteil.¹⁷

2.1.2 Pathophysiologie

Pathogenetischer Mechanismus der valvulären Pulmonalstenose ist höchstwahrscheinlich eine Fehlentwicklung im distalen Anteil des bulbus cordis, aus dem embryologisch die Klappenentwicklung hervorgeht. Als ursächlich wird eine mangelhafte oder fehlende Rotation und Verlagerung des Outletseptums gegenüber dem zugeordneten Ventrikel angesehen. Auf diese Weise weicht das Konus-/Infundibulumseptum bzw. die crista supraventricularis nach

⁹ Vgl. Gross (1982).

¹⁰ Tritt die Einengung der Lungenstrombahn als alleinige Anomalie auf – ist demnach das Ventrikelseptum intakt – spricht man von einer reinen oder isolierten Form der Pulmonalstenose. Vgl. Thome (1993), S. 12.

¹¹ Vgl. Medicle: <http://de.medicole.org/inhalt/367/artikel/678-2/TALL/print>.

¹² Vgl. Morgagni (1761).

¹³ Vgl. Meckel (1817).

¹⁴ Vgl. Fallot (1888).

¹⁵ Vgl. <http://de.medicole.org/inhalt/367/artikel/678-2/TALL/print>

¹⁶ Die Pulmonalklappendysplasie ist durch eine bestimmte Form der Klappenstenose ohne einhergehende Kommissurenverschmelzung gekennzeichnet. Die vorherrschende Obstruktionsform besteht aus polsterartig verdickten, unbeweglichen Klappensegeln, die aus fibrös organisiertem Gewebe angelegt sind. Vgl. Hier zu Kochhäuser 1993), S. 15.

¹⁷ Vgl. Emmanouilides et al. (1968).

anterior in eine mehr vertikale Position ab. Die Ausflussbahn des rechten Ventrikels wird auf diese Weise stenosierte. Zudem sind auch eine fetale Endokarditis oder ein Karzinoidsyndrom als Ursache für eine Stenose oder Atresie als Pathomechanismus in Betracht zu ziehen. Dieser anatomische Typ ist durch eine Klappenstenose ohne Kommissurenverschmelzung gekennzeichnet. Die Obstruktion ist aufgrund polsterartig verdickter Klappensegel bedingt, die aus fibrös unorganisiertem Gewebe bestehen. Häufig liegt bei dieser Form der Pulmonalstenose ein u.U. verengter Klappenring vor. Fließende Übergänge sind möglich und treten auch regelmässig auf.

Die im Zusammenhang mit Pulmonalstenosen auftretenden Veränderungen betreffen je nach Ausprägung den rechten Ventrikel oder die Pulmonalarterien. Bei jeder Stenose, die im rechten Ventrikel, auf der Ebene der Pulmonalklappe oder aber im Lungengefässsystem auftritt, wird der Widerstand, gegen den der rechtsventrikuläre Blutausswurf erfolgt, erhöht. Infolgedessen kann der rechte Ventrikel reaktiv eine schwere Hypertrophie mit einem unter die Norm verkleinerten Kammervolumen entwickeln. Die Kammer wird dabei durch die crista supraventricularis als Septumfaltung des Infundibulums ist ein stark trabekularisiertes Ventrikelkavum und einen sowohl glatt als auch konisch geformter Ausflusstrakt unterteilt.¹⁸ Unter der anhaltenden Hypertonie des rechten Ventrikels entwickelt sich häufig dessen Dilatation mit möglicher artifizieller Tricuspidalklappeninsuffizienz. Häufig ist allerdings die Tricuspidalklappe bereits reaktiv irreversibel verdickt und mit einem fibrösem Saum entlang der Klappenränder und an den Insertionsstellen der chordae tendinae versehen.

2.1.3 Natürlicher Verlauf

Der natürliche Verlauf einer Pulmonalstenose ohne Operation ist kritisch zu betrachten. Zwar erreichen viele Patienten das Erwachsenenalter (Ausnahme: Kinder mit kritischer valvulärer Pulmonalstenose), dennoch sterben ca. 10% ohne Operation im ersten Lebensjahr (s.o.). Mittleres Todesalter liegt aber dennoch bei lediglich 26 Jahren, wobei Spontanverläufe bis in die 8. Lebensdekade trotzdem beobachtet werden können.¹⁹ Mit zunehmenden Alter kommt es zu einer Progression von Fibrosierungen, ab der 4. Lebensdekade ist von Klappenkalzifizierungen auszugehen; mit Gradientenanstieg kommt es zu einer rechtsventrikulären Hypertrophie, und die Entwicklung einer zusätzlichen infundibulären Stenose ist möglich. Als Todesursachen gelten Rechtssherzinsuffizienz und plötzlicher Herztod. Pathoanatomisch finden sich in Obduktionberichten von Kindern mit schwerer Pulmonalstenose infundibuläre Fibrosierungen ebenso wie verkleinerte rechte Ventrikel sowie deutlich vergrösserte foramina ovalia auf dem Boden eines vergrösserten und verdickten At-

¹⁸ Vgl. Lake et al. (1974) sowie Vandenburg et al. (1979).

¹⁹ Vgl. Bertranou et al. (1978).

riums.²⁰ Diese Fibrosierungen entstehen vermutlich auf dem Boden einer endokardialen Minderperfusion, wie sie gerade durch die rechtsventrikuläre Druckhypertrophie mit erhöhter Wandspannung entstehen kann.²¹ Als Alternativhypothese wird die Persistenz des ebenfalls hypertrophierten myokardialen Bindegewebes bei gleichzeitiger Rückbildung des hypertrophierten Muskelfasern nach operativer Beseitigung der Pulmonalstenose zugrunde gelegt.²²

2.2 Die Fallot'sche Tetralogie

2.2.1 Epidemiologie

Die isolierte Pulmonalstenose allein betrachtet stellt bereits ein komplexes Krankheitsbild mit nicht unerheblichen Folgen für betroffene Patienten dar. Dennoch ist sie lediglich eines von vier konstitutiven Merkmalen eines noch viel komplexeren Herzfehlers, der Fallot-Tetralogie. Zum einen wegen der bestehenden Pulmonalstenose, zum anderen wegen überschneidender anatomischer und pathogenetischer Voraussetzungen der isolierten Pulmonalstenose kommt man nicht umhin, sich an dieser Stelle mit einer differenzierten Betrachtung dieses folgenschweren Vitiums auseinandersetzen.

Die Fallot'sche Tetralogie wird in der Literatur mit einer Prävalenz von 0,21-0,26 pro 1000 Lebendgeburten²³ und mit einer variierenden Inzidenz zum Zeitpunkt der Geburt von ca. 9%²⁴-11%²⁵ der kongenitalen Herzfehler beschrieben. Sie gilt damit als der am häufigsten auftretende zyanotische Fehler unter den angeborenen Herzfehlern.²⁶ Charakteristisch sind vier pathologisch-anatomische Komponenten,²⁷ die sich zu einer komplexen Herzfehlerkombination summieren: hauptsächlich rechtsventrikuläre Ausflussobstruktion (RVOT), (=Pulmonalstenose)²⁸ (s.o.), nicht restriktiver Ventrikelseptumdefekt (VSD) und eine über dem Defekt reitende Aorta (Aorta ist nach rechts verlagert) sowie eine rechtsventrikulären

²⁰ Vgl. Gersony et al (1967).

²¹ Vgl. Hoffmann et al (1969).

²² Vgl. Wikman-Coffelt et al (1979), Bishop (1969).

²³ Vgl. Ferencz et al. (1985), Fyler (1980).

²⁴ Vgl. Garson (1979).

²⁵ Vgl. Müller (2006/2007).

²⁶ Vgl. Fallot (1888), Klinner (1962), Mc Mahon et al. (1953), Rowe (1978), Wood (1957).

²⁷ Vgl. Anderson et al. (1987), Becker et al. (1975), Freedom et al. (1992), Kirklin and Karp (1970 und 1975).

²⁸ In etwa 50% der Fälle kommt es durch die Hypertrophie der crista supraventricularis zu einer infundibulären Pulmonalstenose, in der myokardiale Anteile enthalten sind. Der Grad der Stenose ist hierbei von der Kontraktibilität des Herzens abhängig. Vgl. Müller (2006/2007).

Hypertrophie.²⁹ Diese pathologisch-anatomischen Komponenten gehen entwicklungsge-
schichtlich auf eine antero-kraniale Verlagerung des infundibulären Septums zurück.³⁰ Des-
weiteren kommt es zur Entwicklung eines „malalignement“ Ventrikelseptumdefektes, wobei
das parietale Ende an der anterioren Wand des in der Regel normalen und verlängerten Konus
ansetzt.³¹ Es war Etienne-Louis Fallot, der erstmalig 1888 die Beziehung der Anatomie dieses
Herzfehlers und der Zyanose herstellte und nach dessen Namen der Fehler später benannt
wurde.³²

2.2.2 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der Fallot'schen Tetralogie ist besonders in der Problematik einer ver-
änderten Hämodynamik zu sehen, die durch die Kombination von Ausflussbahnobstruktion
und Ventrikelseptumdefekt aufgrund des Schweregrades der Pulmonalstenose fundiert wird,
Einen Extremfall mit atretischer Pulmonalarterie im Klappen-rund/oder Stammbereich bildet
der „Pseudotruncus“, der die peripheren Pulmonalarterien über einen geöffneten Ductus
Botalli füllt. Je geringer dabei das Zirkulationsvolumen ist, desto geringer ist die Volumenar-
beit, die der linke Ventrikel leisten muss. Die Folge ist eine hochgradige Hypoplasie.³³ Tragi-
sche Konsequenz ist, dass sich diese Patienten im Anschluss an eine Korrekturoperation v.a.
durch die Gefahr eines möglichen Linksherzversagens bedroht sehen. Birks et al. (1970) wei-
sen in ihren thoraxchirurgischen Überlegungen in diesem Zusammenhang auf eine Erweite-
rung der Indikationsstellung und einer spezifischen Verfahrenswahl zur Anlegung
aortopulmonaler Anastomosen im Hinblick auf eine zweizeitige Operation hochgradiger
Formen der Fallot'schen Tetralogie hin.³⁴ Die Minderdurchblutung der Lungenstrombahn
führt zu einer Hypoplasie der pulmonalen Gefäßlumina.³⁵ Dabei liegt gewöhnlicherweise
eine Shuntrichtung von rechts nach links vor (wegen des gegenüber dem linken Ventrikel

²⁹ Bei einem zusätzlich auftretendem Vorhofseptumdefekt vom Sekundum-Typ spricht man von der Fallot-Pentalogie. Dagegen wird die Kombination aus Pulmonalstenose, Vorhofseptumdefekt und Rechtsherzhypertrophie als Fallot-Trilogie bezeichnet.

³⁰ Vgl. Moore et al (2007).

³¹ Vgl. Schuhmacher (1980).

³² Vgl. Fallot (1888) und die Beschreibung der Zyanose als „maladie bleue“, die auf die Blaufärbung der Haut durch Sauerstoffmangel zurückzuführen ist. Allerdings ist die Erstbeschreibung der Konstellation der Herzfehler, die unter dem Namen der Tetralogie von Fallot bekannt wurde, auf Nils Stensen (1671) zurückzuführen. Er publizierte bereits im Jahr 1673 über einen mehrfach fehlgebildeten Feten in der „Acta medica et philosophica Hafniensa“ unter dem Titel „Embryo monstro affinis Parisiis dissectus“. Mehrfach wurde in den folgenden zwei Jahrhunderten über die gleiche Malformation von diversen Autoren (z. B. Morgagni, Sandifort, Hunter und Fal-ler) mit unterschiedlichen Ansätzen publiziert, bevor Fallot vier gemeinsam auftretende Fehlbildungen zusammenfasste und diesen Komplex Fallot-Tetralogie nannte.

³³ Vgl. Laas (1987) zur Planung der Operationsstrategie bei Fallot'scher Tetralogie.

³⁴ Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Pinsky et al (1990) in ihrer Übersichtsarbeit über die Problematik der Fallot'schen Tetralogie in pädiatrischen Kliniken Nordamerikas.

³⁵ Vgl. wiederum Birks et al. (1970).

erhöhten Druckes im rechten Ventrikel), sie kann in Ausnahmefällen allerdings auch bidirektional oder aber einen Shuntstrom von links nach rechts aufweisen.³⁶ Aufgrund der Tatsache, dass der Ventrikelseptumdefekt in unmittelbarer Nähe der Aortenausflussbahn gelegen ist, sind Richtung und Menge des Shuntvolumens hauptsächlich durch den relativen Ausstoss und Widerstand der beiden Ventrikel definiert. Die Korrekturoperationen stellen weitgehend normale Flussverhältnisse her. Postoperativ ist somit bei Vorliegen einer Pulmonalarterienhypoplasie nach dem Verschluss des Ventrikelseptumdefektes mit einem wesentlich höheren Druck im rechten Ventrikel zu rechnen und eine erheblich höhere Arbeitsbelastung desselben ist die Folge. Dabei gilt: je hochgradiger die Pulmonalhypoplasie, desto höher die rechtsventrikulären Druckverhältnisse, desto grösser das Risiko einer rechtsventrikulären Dekompression

2.2.3 Natürlicher Verlauf

Man beobachtet einen hochgradig stenotischen Ausflusstrakt (=Pulmonalstenose) mit progredienter Zyanose. Die Zyanose als Folge verminderter Oxygenierung kann bei Kindern mit einer Fallot Tetralogie mit sehr geringer oder auch leichter Pulmonalstenose in den ersten Lebenswochen fehlen. Verantwortlich dafür ist das Vorhandensein eines entsprechend grossen Rechts-Links-Shunts, der kompensatorisch wirkt. Allerdings kann vorkommen, dass die Zyanose bei manchen der betroffenen pädiatrischen Patienten, eventuell durch eine zunehmende Hypertrophie der crista supraventricularis und der entsprechenden septalen bzw. parietalen Bänder, im Grad der Schwere zunimmt. Die Konsequenz wäre eine im Alter von ca. drei bis vier Jahren hochgradige Pulmonalstenose mit einem überwiegenden Rechts-Links-Shunt und den typisch klinischen Symptomen der Fallot-Tetralogie.³⁷ Der gewöhnliche Verlauf beschreibt eine Zyanose mit konsekutiver Polycythämie, allerdings überproportional häufig bei abnehmender Belastbarkeit. „Squatting“ ist zu beobachten und oft sterben die Kinder im Alter zwischen 12 und 15 Jahren. Selten entwickelt sich die Zyanose langsam, so dass erst im zweiten Lebensjahrzehnt die ersten Symptome auftreten. Die Patienten bleiben zeitlebens zyanotisch mit reduzierter Belastbarkeit und sterben infolge kongestiver Herzinsuffizienz, was im Frühalter selten die Todesursache darstellt.³⁸ Pathophysiologisch wird die dauernde Druckbelastung dieses Ventrikels gemeinsam mit der einhergehenden Hypoxie verursacht. Andere Neugeborene sind gleich bei der Geburt zyanotisch. Das Überleben ist an den bestehenden Pulmonalfluss gebunden, der vom offen gehaltenen ductus arteriosus gewährleistet

³⁶ Vgl. Jones (1983) zu den unterschiedlichen Erscheinungsformen der Dynamik des ventrikulären Blutflusses.

³⁷ Die Patienten leiden in erster Linie an schneller Ermüdbarkeit, Belastungsdyspnoe, Herzinsuffizienz, Synkopen und Stenokardien. Die Leitsymptome sind auf ein fixiertes kleines Herzminutenvolumen zurückzuführen. Dabei ist von einer direkten Beziehung zwischen Symptomen und Stenosegrad auszugehen. Vgl. Gasul et al. (1968).

³⁸ Vgl. wiederum Kirklin und Karp (1970 und 1975).

wird. Wird dieser ductus arteriosus geschlossen, ist die Situation nicht mit dem Leben vereinbar.³⁹

Die Liste der einhergehenden Komplikationen der Fallot'schen Tetralogie ist lang und nicht minder komplex. Hypoxämie, Polycythämie und daraus erhöhter Hämatokrit führen zu einer erhöhten Blutviskosität, die zentrale Embolien und Hirnabzesse verursachen, die wiederum mit Lähmungserscheinungen, eventuell sogar mit Todesfolge einhergehen. Lungenthrombosen sind zu beobachten, die den Lungenwiderstand erhöhen, den Pulmonalfluss zusätzlich senken, eine bestehende Zyanose verschlimmern und den klinischen Zustand der Patienten insgesamt verschlechtern. Massive Hämoptyse kann durch den Abbruch der Kollateralgefäße in den Lungen vorkommen. Bakterielle Endokarditiden und vor allem Herzrhythmusstörungen sind weitere Komplikationen bei der Fallot'schen Tetralogie.⁴⁰

Lediglich ca. 10% der von einer Fallot-Tetralogie betroffenen Kinder erreichen das Erwachsenenalter.⁴¹ Ohne chirurgische Therapie erreichen sogar lediglich nur 3% der Patienten das 30. Lebensjahr.⁴² Untersuchungen von Bertranou et al. (1978) und Rygg et al. (1971) zeigen auf, dass 30% der betroffenen Kinder nicht das erste Lebensjahr vollenden können. 50% der Patienten versterben vor Erreichen des Schulalters, danach ist von einer Überlebensfunktion mit einer Sterblichkeit in Höhe von 10% per annum auszugehen.⁴³

2.3 Diagnose der Pulmonalstenose

Aufgrund der Durchführung einer körperlichen Untersuchung und eines EKGs kann die Verdachtsdiagnose einer Pulmonalstenose gestellt werden, die zusätzlich durch eine Echokardiographie gesichert werden muss.⁴⁴ Eine Röntgenuntersuchung ist bei der isolierten Pulmonalstenose meist entbehrlich. Durch eine invasive Diagnostik werden zusätzliche Anomalien gesichert oder ausgeschlossen (vgl. z. B. Fallot'sche Tetralogie). Im Elektrokardiogramm finden sich Zeichen einer Rechtsherzhypertrophie, die in der Regel mit der Höhe des Druckes im rechten Ventrikel korreliert. Röntgenologisch ist das Herz bei der kritischen

³⁹ Vgl. Freedom (1992).

⁴⁰ Vgl. dazu die sehr ausführlichen Beschreibungen der Fallot-Tetralogie bei Kirklin und Karp (1970) aus chirurgischer Betrachtungsweise in den Kapiteln „Life History“ und „Clinical Features and Diagnosis“.

⁴¹ Vgl. Müller (2006/2007).

⁴² Vgl. Wood (1957).

⁴³ Vgl. Rygg et al. (1971).

⁴⁴ Zu den Ausführungen der Diagnose einer Pulmonalstenose vgl. die Leitlinien AWMF online: <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/11/023-007.html>.

Pulmonalstenose des Neugeborenenalters uncharakteristisch vergrößert und die Lungengefäßzeichnung vermindert. Bei älteren Kindern bildet sich mit zunehmender Druckbelastung des rechten Ventrikels die typische Herzkonfiguration mit Querverbreiterung und angehobener Herzspitze. Bei peripheren Pulmonalstenosen ist das Röntgenbild uncharakteristisch. Echokardiographisch kann die Lokalisation der Pulmonalstenose nachgewiesen, der Klappenring ausgemessen und die Stenose durch eine Dopplersonographie quantifiziert werden. Ein zusätzlicher Rechts-Links-Shunt auf Vorhofebene ist mit Hilfe der Farbcodierung gut zu erfassen. Während Abgangsstenosen sowie Stenosen bis zum Abgang der jeweiligen Oberlappenarterien echokardiographisch meist eingesehen werden können, ist dies bei weiter peripher liegenden Stenosen nicht der Fall. Hier ist die Angiokardiographie oder MR-Tomographie indiziert. Durch die invasive Diagnostik ist die genaue Druckmessung, der Nachweis peripherer Pulmonalstenosen und Ausschluss oder Nachweis zusätzlicher Anomalien möglich. An die invasive Diagnostik sollte bei der isolierten valvulären Pulmonalstenose die Ballondilatation unmittelbar anschließen. Auch bei peripheren Pulmonalstenosen ist eine interventionelle Behandlung (Ballondilatation, Stent-Implantation) in gleicher Sitzung möglich. Eine invasive Diagnostik ist bei der isolierten Pulmonalstenose allein zur Erhebung der Diagnose nicht indiziert.

2.4 Operative Therapie pädiatrischer Patienten und Forschungsfrage

2.4.1 Operative Therapie

Die Therapieansätze der Pulmonalstenose kann man in zwei grosse Gruppen untergliedern. Es handelt sich um die nicht operativen Ansätze und die operativen Ansätze. Einen guten Überblick über die nicht operativen Therapieansätze der Pulmonalstenose bietet die Übersicht der AWMF-Homepage.⁴⁵ Die operativen Ansätze werden im Folgenden dargestellt:

Man kann davon ausgehen, dass ca. 25 % der Kinder, die mit einem angeborenen Herzfehler auf die Welt kommen, bereits frühestmöglich während der Säuglingsperiode eine über die rein medikamentöse Therapie hinaus reichende kardiologische oder auch herzchirurgische Behandlung benötigen.⁴⁶

Im historischen Kontext der operativen Therapie der Pulmonalstenose (unabhängig ab isoliert vorliegend oder als Bestandteil der Fallot'schen Tetralogie) wurden zu Beginn in erster Linie

⁴⁵ Zur nicht operativen Therapie der Pulmonalstenose vgl. AWMF online: Leitlinien zur rationellen Diagnostik und Therapie der Pädiatrischen Kardiologie: <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/11/023-007.htm>.

⁴⁶ Vgl. McElhinney et al. (2001).

palliative Eingriffe durchgeführt, um das weitere Überleben der Patienten zu gewährleisten.⁴⁷ Darunter sind chirurgische Massnahmen zu subsumieren, die hauptsächlich der Verbesserung der Lungenperfusion dienen und bei denen im Vorliegen der Fallot-Tetralogie das Ventrikelseptum hingegen nicht oder lediglich teilweise verschlossen wird. Dabei wird zunächst eine palliative aorto-pulmonale Anastomose (Blalock-Taussig) angelegt.⁴⁸ Erstmals als einzig mögliche chirurgische Therapie angewandt, stellt die Palliation noch heute die Indikation für Fälle mit hypoplastischen Pulmonalarterien. Dabei wird die Genese der Pulmonalarterien durch eine Verbesserung des Pulmonalflusses angestrebt.⁴⁹ Die Konsequenz: Verbesserung der Lungenperfusion und konsekutive Verminderung der Hypoxie bei Abnahme der Zyanose. Palliationen werden angewendet, wenn eine primäre Korrektur nicht möglich ist. So muss sich bei einem Kind mit Lungenatresie erst das Lungen-Gefässbett entwickeln, um in einer späteren Operation die normale Anatomie herstellen zu können. Allerdings ist mit dieser Methode keine Beseitigung der Ausflussostruktion verbunden. Der erhöhte Druck im rechten Ventrikel und das Risiko einer drohenden rechtsventrikulären Insuffizienz bleiben auf Dauer bestehen. Um diese Problematik zu beseitigen, musste das Verfahren um eine tatsächliche Korrektur der Pulmonalstenose erweitert werden.

Die erste wirkliche Korrekturoperation der v.a. auch kritischen Pulmonalstenose bei einem Fallot-Tetralogie-Patienten markiert einen Meilenstein in der Geschichte der pädiatrischen Kardiochirurgie und wurde von Lillehei im Jahr 1954 durchgeführt.⁵⁰ Die Ergebnisse waren noch nicht überzeugend. Von den ersten 10 Patienten verstarb die Hälfte stationär kurz nach der Operation.⁵¹ Da aber alsbald viele Chirurgenteams und Arbeitsgruppen Lillehei folgten und permanente Verbesserungen in Operationstechniken und –ergebnissen erzielen konnten, hat sich heute die Korrektur-Operation als Standard⁵² für die Behandlung von Patienten ohne ausgeprägte Hypoplasie des Pulmonalarterienstammes etabliert.

Praktisch wird bei der Korrekturoperation heute wie folgt vorgegangen: Zunächst erfolgt die mediane Sternotomie und Vorbereitung zur extrakorporalen Zirkulation mit Hohlvenenkanülierung und Linksdrainage in extrakorporaler Zirkulation und einhergehender

⁴⁷ Vgl. Blalock und Taussig (1945), Brock (1948), Cooley und Hallmann (1966), Glenn und Patino (1954), Klinner et al. (1962).

⁴⁸ Vgl. Derra et al. (1962) in ihren Ausführungen zur kausalen operativen Behandlung der Fallot'schen Tetralogie, Kirklin (1970), Laas et al. (1984), wiederum Pinsky et al. (1990).

⁴⁹ Vgl. Gale et al. (1979), Kirklin et al. (1977), Laas et al. (1984).

⁵⁰ Von den ersten 10 operierten Patienten verstarben 5 stationär kurz nach der Operation.

⁵¹ Vgl. Lillehei et al. (1955).

⁵² Vgl. Derra et al. (1962) in ihren Ausführungen zur kausalen operativen Behandlung der Fallot'schen Tetralogie, Kirklin (1970), Laas et al. (1984), wiederum Pinsky et al. (1990).

Hypothermie. Eine rechtsventrikuläre Ventrikulotomie erfolgt in einem von grösseren Koronararterien freien Areal (möglichst in querer oder schräger Verlaufsrichtung am Übergang vom Ventrikel zu seiner Ausflussbahn zwischen vorgelegten Haltefäden). Bei ausgeprägter hypoplastischer Ausflussbahn und Klappenebene bzw. Stamm wird die Ventrikulotomie nach Möglichkeit longitudinal vorgenommen oder evtl. über dem Pulmonalklappenbereich in Richtung der Pulmonalbifurkation ausgedehnt. Diese Massnahme erfolgt, um den Ausflusstrakt plastisch erweitern zu können. Ein ausreichender intrakardialer Situs kann bei koronarer Ischämie durch Aortenabklemmung erreicht werden (Ruhigstellung des Herzens und Tonusverlust bei Wegfall der Koronardurchblutung). Die Einleitung einer Perfusionshypothermie kann notwendig werden, um vorübergehend das Perfusionsvolumen und damit das in das Operationsgebiet strömende Blut aus der Bronchialzirkulation drosseln zu können. Es erfolgt die Resektion der Infundibulumsstenose. Die Pulmonalklappen werden anschliessend transventrikulär dargestellt, mit Pinzetten an der meist stenosierenden Öffnung nach kaudal gezogen. Nicht immer führt die Kommissurotomie als alleinige Massnahme zur ausreichenden Ostiumerweiterung. Eine Valvulotomie wird infolgedessen notwendig. Dennoch besteht die Schwierigkeit, dass auch nach Resektion ausreichend weitem Infundibulum eine Pulmonalklappenhypoplasie eine schwere Reststenose bedingen kann. Dann muss der Klappenbereich longitudinal gespalten und plastisch mit einem patch erweitert werden, der aus autoplatischem Perikard oder aus gewebtem, alloplastischem Material besteht. Damit ist die Pulmonalstenose beseitigt.

Liegt über die isolierte Pulmonalstenose hinaus eine Fallot-Tetralogie vor, müssen noch weitere Defekte korrigiert werden. Der Ventrikelseptumdefekt muss geschlossen werden, bei dem ein Verfahren ähnlich eines grossen isolierten Ventrikelseptumdefektes vom Typ II gewählt wird.⁵³ Das Überreiten der Aorta erfordert einen reichlich bemessenen patch. Ein eventuell vorhandener Vorhofseptumdefekt oder ein Defekt des foramen ovale wird bei einer rechtsseitigen Atriotomie direkt vernäht. Nach Verschluss des Septumdefektes wird die linke Herzhälfte entlüftet und die Aortenzirkulation freigegeben.

Dank der heutigen aktuellen Entwicklungen auf dem Gebiet der präoperativen Therapie mit den einhergehenden diagnostischen Möglichkeiten können viele Kinder auch mit schwersten Herzfehlern einer Operation zugeführt werden.⁵⁴ Aufgrund verbesserter anästhesiologischer Überwachung und einer qualitativ höherwertigen intensivmedizinischen Betreuung haben sich heute kinderherzchirurgische Eingriffe in vielen Therapiezentren zu standardisierten Verfahren entwickelt.⁵⁵ Die Weiterentwicklung chirurgischer Verfahrensweisen und die Möglich-

⁵³ Vgl. z. B. Siewert (2006) als Standardlehrbuch der (Herz-) Chirurgie für eine detaillierte Beschreibung der Operationsmethode.

⁵⁴ Vgl. Monro (2003).

⁵⁵ Vgl. Carrel (1997).

keit, die Herz-Lungen-Maschine bei sehr kleinen Kindern einsetzen zu können, versetzen die heutigen Chirurgen in die Lage, komplexe Herzfehler immer häufiger primär zu korrigieren.⁵⁶

Trotz aller möglichen Komplikationen ermöglichen die Korrekturoperationen heute zum Teil ein fast normales Leben hinsichtlich der Lebenserwartung als auch der –qualität.⁵⁷ Das operative Risiko konnte bereits Mitte der siebziger Jahre auf bis zu 0-5% Frühsterblichkeit reduziert werden.⁵⁸ Allerdings müssen trotz der kontinuierlichen Weiterentwicklung der operativen Techniken weiter hohe Werte hinsichtlich der Frühsterblichkeit beobachtet werden, die bis zu 11% betragen.⁵⁹

2.4.2 Forschungsfrage

Die Faktoren, die sich als risikohaft für das chirurgische Ergebnis und die anschließende Verlaufsbeurteilung der Korrektur-Operation herausstellen, sind nach wie vor von zentralem Forschungsinteresse, weil sie so zahlreich wie unterschiedlich sind. Unter anderem wird noch immer die Rolle des optimalen Korrekturalters nach wie vor kontrovers diskutiert, auch wenn die Tendenz zu frühzeitigen Eingriffen mittlerweile favorisiert wird⁶⁰. Nachteile einer Korrektur im Erwachsenenalter bleiben die präoperativ zeitlich lang bestehende Hypoxämie und die Druckbelastung des rechten Ventrikels, dessen Funktion trotz Beseitigung der Ausflusstraktobstruktion irreversibel immer schlechter wird. Die Korrektur im Alter unter 3 Monaten ist ebenso wie der kleine Durchmesser des Pulmonalanulus mit erhöhter Operations- und Langzeitletalität korreliert.⁶¹

Kinder mit angeborenen Herzfehlern sind häufig untergewichtig und werden „small for date“-Babies genannt.⁶² Ein angeborener Herzfehler führt dabei bereits im Säuglingsalter zu einer Depression des Herz-Kreislauf-Systems. 1981 beschrieb Kirklin Operationen am offenen Herzen bei Kindern im Alter unter 3 Monaten.⁶³ Zunehmend werden Kinder mit einem Geburtsgewicht sogar von unter 3000 Gramm operiert.⁶⁴ Die Überlebensraten variieren bei Wer-

⁵⁶ Vgl. Mayer (1991).

⁵⁷ Vgl. Poirier et al. (1977).

⁵⁸ Vgl. Pacifico et al (1973), Venugopal (1974).

⁵⁹ Vgl. Garson et al. (1973).

⁶⁰ Vgl. Alexiou et al. (2000), vgl. Gerling et al. (2009).

⁶¹ Vgl. Kirklin et al. (1992).

⁶² Vgl. Ferencz et al (1985), Kramer et al. (1990), Levy et al. (1978).

⁶³ Vgl. Kirklin et al. (1981).

⁶⁴ Vgl. Borowski et al. (1997), Chang et al. (1994), Numa et al. (1992), Kawata (2003), Reddy et al. (2000).

ten zwischen 57-81%⁶⁵, bei 10 Jahren postoperative bis 51%.⁶⁶ Chang et al. (2000) untersuchten verschiedene Kinderkollektive nach früher und später Intervention, wobei sich zeigte, dass Kinder mit weniger als 2500 Gramm Gewicht bei früher Intervention bessere Überlebenschancen hatten als bei späterer. Das geringe Gewicht war kein Nachteil. Ein besseres Ergebnis bei frühzeitiger Intervention verglichen zu einer abwartenden medikamentösen Therapie zeigten auch Reddy (1999) und Kopf (2003). Auch bei Kindern mit einem Gewicht von geringer als 1000 Gramm konnte kein zusätzlicher Nutzen erzielt werden, wenn man eine Gewichtszunahme der Kinder abwartete.⁶⁷

Der Quotient aus dem systolischen Druck des rechten Ventrikels zum systolischen Druck des linken Ventrikels hilft einerseits bei der Auswahl des geeigneten Rekonstruktionsverfahrens des rechtsventrikulären Ausflusstraktes. Andererseits gilt er zudem als Risikoindikator für Früh- und Spätletalität ab einer kritischen Grösse. Mehrere Studien mit unterschiedlichem Stichprobenumfang und Forschungsdesign zeigen dennoch ähnliche Ergebnisse. In der Arbeit von Kirklin et al. (1992) sinkt die Überlebensrate ab einem Quotienten von 0,6, wohingegen bei Murphy et al. (1993) dasselbe Phänomen bereits bei einem Quotienten von 0,5 zu beobachten ist.

Die ungünstigen Folgen eines langfristig persistierenden hohen postoperativen systolischen Druckes im rechten Ventrikel auf den Heilungsverlauf und die Überlebensrate sind immer wieder beschrieben worden.⁶⁸ So haben Kirklin et al. (1992) und Shimazaki et al. (1992) je eine Studie über das Operationsergebnis im Zusammenhang mit dem pRV/LV publiziert. Die Autoren zeigten ein entgegengesetztes Verhältnis zwischen der Grösse des Pulmonalarterienstammes und dem pRV/LV, wobei sowohl ein kleiner Pulmonalanulus als auch ein kleiner Pulmonalstamm Risikofaktoren für einen höheren pRV/LV darstellten. In diesen Fällen eines langfristig persistierenden hohen postoperativen systolischen Druckes im rechten Ventrikel wird für gewöhnlich ein Korrekturverfahren mit Hilfe eines transvalvulären Ausflusstraktesflickens (transvalvular patch) angewendet. Dennoch bleibt trotz dieses Korrekturverfahrens bei manchen Patienten sowohl in der früh postoperativen Phase als auch in der Verlaufsbeobachtung der pRV/LV hoch.

Viele Kinder, die sich einer operativen Korrektur der Pulmonalstenose unterziehen mussten, sind bereits im Vorfeld operiert worden. Deswegen spielt die Frage nach vorherigen Operati-

⁶⁵ Vgl. Chang et al. (2000), Numa (1992), Reddy et al. (2000 und 2001).

⁶⁶ Vgl. Dees (2000).

⁶⁷ Vgl. Kopf (2003) und wiederum Reddy (2000 und 2001).

⁶⁸ Vgl. Kirklin et al. (1958) grundlegend und Kirklin et al. (1989) speziell zu den nachteiligen Folgen des transannulären patchings der Pulmonalstenose bei Fallot'scher Tetralogie

onen (präoperative Verläufe) und die Rate der Re-Operationen (Folge-/Spätkomplikationen) eine wichtige Rolle. Präoperative Verläufe haben zum Teil grossen Einfluss auf die perioperative Sterblichkeit der Patienten, die Clancy et al. (2000) bei der Beurteilung der Erfolgswahrscheinlichkeit zur Operationsletalität mit 80% beziffern.⁶⁹ Ebenso ist die Rate der Re-Operationen als Folge/Komplikation der Korrekturoperation zu bedenken. Monro et al. (2003) weisen in diesem Zusammenhang auf die ausgesprochen starke Varianz der Häufigkeit einer notwendigen Re-Operation bezogen auf die spezifischen Herzfehler und die einhergehenden operativen Techniken hin⁷⁰.

Darüber hinaus stellt sich weiter die Frage, inwiefern sich Begleitdefekte des Herzens oder anatomische Gegebenheiten in ihrem Einfluss auf das Operationsergebnis auswirken. Grundsätzlich sollte sich der Nachweis erbringen lassen, dass die Ergebnisse umso kritischer zu sehen sind, je stärker ausgeprägt die vorliegenden Defekte vorhanden sind. Auf diese Weise werden die Lokalisationen der Pulmonalstenose in ihrem Einfluss auf das Operationsergebnis und ebenso Ventrikelseptumdefekte und eine einhergehende Zyanose in ihren Auswirkungen untersucht.

Operatives und perioperatives Management ist eine zusätzliche Betrachtungsweise der Rahmenbedingungen der Korrekturoperationen pädiatrischer Patienten. So sollen ebenfalls die Einflussfaktoren Aortenabklemmzeit, Beatmungszeit und die Dauer der intensivmedizinischen Betreuung in ihrem Einfluss auf das Korrekturergebnis betrachtet werden.

Die Absicht dieser Studie liegt nach den oben aufgeführten Überlegungen in der Rekonstruktion des funktionalen Ergebnisses pädiatrischer Patienten mit verschiedenen Ausprägungen des Krankheitsbildes der Pulmonalstenose nach deren operativen Korrektur. Perioperative Risikofaktoren werden dargestellt, die das Ergebnis der Operationen dieser Patientenpopulation nachhaltig beeinflussen. Dabei fliessen das Alter der Patienten bei der Operation in die Untersuchung ein wie die Art des Herzfehlers sowie seiner Begleiterscheinungen. Auch klinische und ebenfalls intensivmedizinische Faktoren wie der Grad der Zyanose oder die Beatmungszeit während und nach der Operation sind Untersuchungsgegenstand. Weiter werden der Operationsstatus der Patienten hinsichtlich vorheriger chirurgischer Therapie sowie der Re-Operationsstatus (elektiv/notfallmässig) bei der Untersuchung etwaiger Risikofaktoren berücksichtigt.

⁶⁹ Vgl. Clancy et al. (2000).

⁷⁰ Vgl. Norozi et al (2004) z.B. bei der Technik der Ausflussbahnrekonstruktion bei Fallot'scher Tetralogie.

Die vorliegende Arbeit beinhaltet somit drei unterschiedliche Schwerpunkte des Forschungsinteresses. Die beiden ersten Schwerpunkte sind, dass die o.g. Einflussfaktoren auf zwei unterschiedliche Zeiträume hin untersucht werden. In dem ersten Schwerpunkt findet eine „short term“ Betrachtung des Zeitraums zwischen Operationsdatum und Entlassungsdatum aus dem Krankenhaus Berücksichtigung. Dieser Zeitraum repräsentiert die zeitliche Dauer der stationären Behandlung.

Der zweite Schwerpunkt repräsentiert eine „long term“ Betrachtung, in der die Einflussfaktoren auf die Überlebenszeiträume und ihre Wahrscheinlichkeiten der pädiatrischen Patienten nach der Korrekturoperation untersucht werden.

Dritter Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit ist die qualitative Beurteilung der ermittelten Ergebnisse. Die Lebensqualität des Patienten bzw. deren funktioneller Status der Gegenwart sind von besonderem Forschungsinteresse, um eine Einschätzung der Qualität des Alltagslebens vornehmen zu können und des langfristigen Operationserfolges eruieren zu können.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenpopulation

Zwischen dem 16. Oktober 1980 und dem 01. Juli 1996 haben sich insgesamt 41 Säuglinge, Kinder und junge Erwachsene in der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Universität zu Köln einer Operation einer Fallot-Tetralogie unterzogen. Die Lokalisation der Pulmonalstenose war in 13 Fällen subvalvulär (31,7%) und in je 12 Fällen sowohl valvulär als auch komplett infundibulär vertreten (je 29,3%). Supra- und subvalvuläre Lokalisationen konnten in 4 Fällen (8,8%) beobachtet werden. Diese Daten korrelieren gut mit denen in der Literatur.⁷¹ Weitere Missbildungen wie etwa koronare Fehlbildungen existierten nicht bzw. wurden nicht diagnostiziert. Diese Häufigkeiten entsprechen den Beobachtungen bei anderen Autoren.⁷²

Die operierten pädiatrischen Patienten sind im Zeitraum von 25. November 1977 bis 02. Februar 1993 geboren (Abbildung 1). Zum Zeitpunkt der Operation waren sie zwischen 2,4 Monaten und 18,9 Jahren alt. 25% der Patienten waren zu diesem Zeitpunkt 1,5 Jahre alt oder jünger, 50% waren 2,9 Jahre (Median= 2,9) alt oder jünger und 75% der Patienten waren 5,9 Jahre alt oder jünger. Der Modus belief sich auf 2,4 Monate⁷³ und das arithmetische Mittel auf 3,9 Jahre (Std.Dev. \pm 3,6 Jahre). Insgesamt gab es 20 männliche Patienten (48,8%) und 21 weiblichen Geschlechts (51,2%).

⁷¹ Vgl. Anderson (1981) und Zerbini (1966).

⁷² Vgl. Keith et al. (1967), Kirklin und Karp (1970 und 1975) und Nagano et al. (1967).

⁷³ Mehrere Modi waren vorhanden. Der kleinste Wert wird angezeigt.

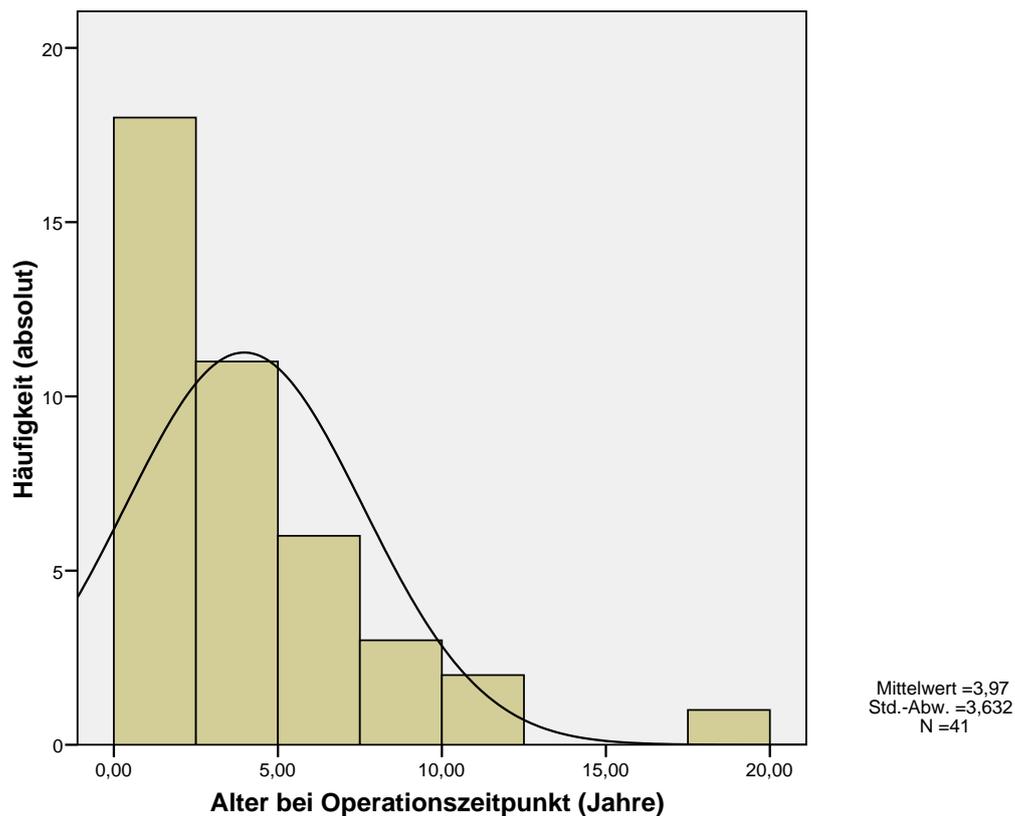


Abbildung 1: Alter bei Operationszeitpunkt

Ebenfalls wie das Alter variierte auch das Gewicht der Patienten zum Zeitpunkt der Operation (Abbildung 2.) 25% der Patienten wogen 8,5 Kilogramm und weniger, 50% der Patienten wogen 12,0 Kilogramm und weniger und 75% der Patienten wogen nicht mehr als 15,4 Kilogramm. Leichtester Patient war ein weiblicher Säugling mit 2,0 Kilogramm Gewicht, der schwerste Patient mit 50,7 Kilogramm war ebenfalls weiblich. Der Modus betrug 9,5 Kilogramm⁷⁴ und der Median 12,0 Kilogramm. Das durchschnittliche Operationsgewicht lag bei 13,7 Kilogramm (Std.Dev. $\pm 9,1$ Kilogramm).

⁷⁴ Mehrere Modi waren vorhanden. Der kleinste Wert wird angezeigt.

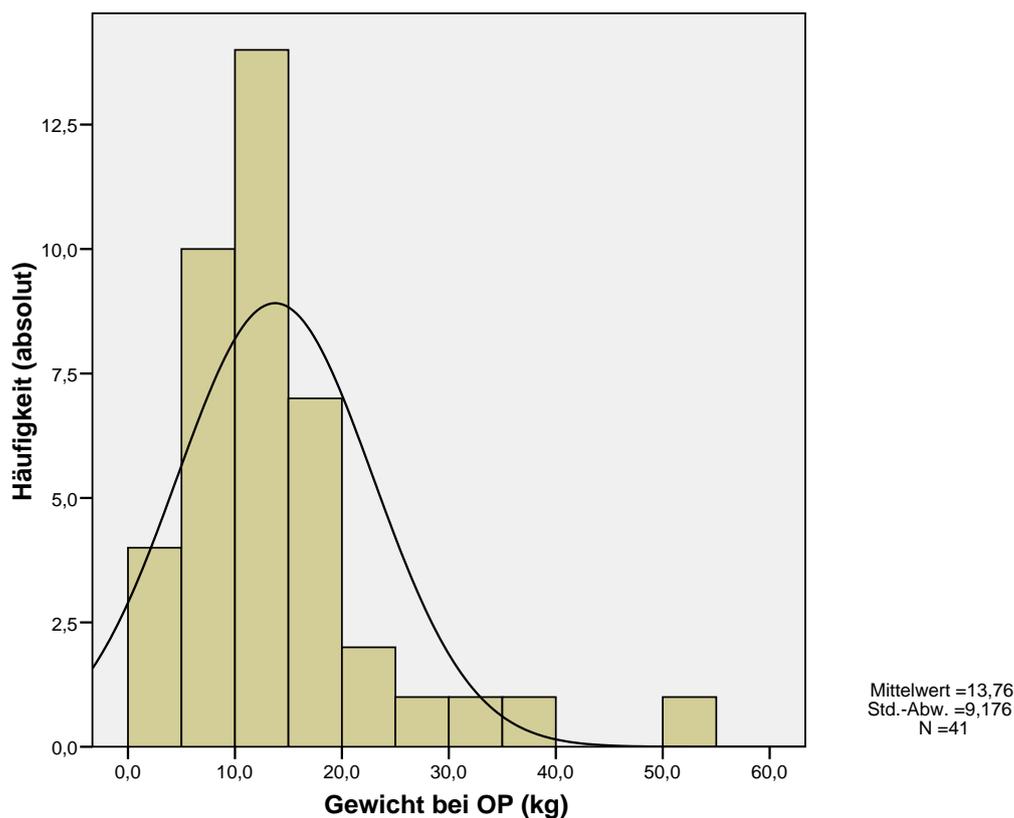


Abbildung 2: Gewicht bei Operationszeitpunkt

26 der operierten Patienten (63,4%) litten präoperative bereits an einer persistierenden Hämoglobinzyanose (syn. Zyanose).⁷⁵ Bei 11 Patienten (26,8%) wurde eine periphere Zyanose diagnostiziert, von einer zentralen Zyanose waren mit 10 (24,4%) fast ebenso viele Patienten wie mit einer peripheren Zyanose betroffen.⁷⁶ Der Fall einer Ruhezyanose konnte bei 5 Patienten (12,2%) beobachtet werden.

3.2 Patientenkontakt

Alle Dokumente und Patientenakten, die Angaben zu dem Operationsstatus (vorherige Operationen, Re-Operationen) oder dem postoperativen Zeitraum beinhalten sowie Angaben, die direkt von den Patienten gewonnen werden konnten, wurden im Detail studiert. Die relevanten Informationen wurden extrahiert und datentechnisch computerisiert ausgewertet (s.u.). Der gegenwärtige Status eines jeden Patienten wurde aufgezeichnet (Stand bis einschliesslich

⁷⁵ Per definitionem tritt eine Hämoglobinzyanose auf, wenn die Menge an deoxygeniertem Hämoglobin in den Hautkapillaren $\geq 5\text{g/dl}$ beträgt. Vgl. Herold 2008. Im vorliegenden Fall wird sich an einer persistierenden Zyanose orientiert, wie sie in der herrschenden Literatur verwendet wird. Vgl. Di Donato (1991).

Dieser Wert entspricht einer arteriellen Sättigung von 95%. Vgl. ebenfalls Herold 2008.

⁷⁶ Zur Differenzierung der Begriffe der zentralen und peripheren Hämoglobinzyanose als Erscheinungsformen einer echten Zyanose vgl. grundlegend Herold (2008).

12.06.2003). Ein Fragebogen wurde entwickelt, der die typischen Angaben zur Patientenanamnese, dem funktionellen Status bzw. dem allgemeinen Wohlbefinden und der Lebensqualität beinhaltet.

3.3 Statistische Analyseverfahren

Die medizinischen Aufzeichnungen der Patienten wurden unter den Gesichtspunkten von morphologischen, klinischen, chirurgischen und „follow up“ Daten systematisch untersucht. Standardverfahren der beschreibenden Statistik zur Charakterisierung des Lage- bzw. Lokalisationsmasse (arithmetischer Mittelwert, Median, Modalwert) oder zur Kennzeichnung der Streuung bzw. Dispersionsmasse (Varianz, Standardabweichung, usw.) sowie deren Möglichkeiten zur graphischen Darstellung wurden verwendet. Die Signifikanz kontinuierlicher Variablen wurde mit dem Verfahren eines generalisierten linearen (multiplen) Regressionsmodells untersucht. Um statistische Unabhängigkeit zu testen, wurden unterschiedliche Variablen in multiplen Regressionsmodellen überprüft. Das Signifikanzniveau bestand bei 0,05 ($p\text{-Wert} \leq 0,05$). Aktuelle Survival-Daten wie auch die Zeiträume nach der Operation bis zu etwaigen Re-Operation und deren Hazard-Funktionen wurden nach der Methode von Kaplan und Meier geschätzt. Alle statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe des Statistikprogramms (SPSS) in der Version 15.0 durchgeführt. Die Arbeit wurde am Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSIE) an der Universität zu Köln betreut.

4 Ergebnisse

4.1 Operative Daten

Unter den angewendeten Operationsmethoden bei insgesamt 41 Patienten dominierten mit je 14 Eingriffen eine palliative Vorgehensweise bzw. die direkte Korrektur mit transvalvulärer Erweiterungsplastik (je 34,1%). Eine direkte Korrektur mit nicht transvalvulärer Erweiterungsplastik wurde in 9 Fällen (22,0%) angewandt. Drei Mal (7,3%) konnte eine direkte Korrektur ohne Erweiterungsplastik beobachtet werden; die einfache Resektion einer Subaortenstenose fand sich ein Mal (2,4%). Vgl. Tab. 2: OP-Technik.

		OP-Technik			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nur palliativ	14	34,1	34,1	34,1
	direkte Korrektur mit Erweiterungsplastik transv alv ulär	14	34,1	34,1	68,3
	direkte Korrektur mit Erweiterungsplastik nicht transv alv	9	22,0	22,0	90,2
	direkte Korrektur ohne Erweiterungsplastik	3	7,3	7,3	97,6
	Resektion Subaortenstenose	1	2,4	2,4	100,0
	Gesamt	41	100,0	100,0	

Tabelle 2: OP-Technik

Durchschnittlich lag der präoperative Druck im rechten Ventrikel bei 90,65 mmHg (Std.Dev. \pm 90,65 mmHg). 25% der Patienten hatten einen präoperativen Druck im rechten Ventrikel von \leq 80,50 mmHg, 50% der Patienten von \leq 93,00 mmHg und 75% der Patienten von \leq 100,50 mmHg. Das Minimum lag bei 60,00 mmHg, das Maximum bei 126,00 mmHg.

Durchschnittlich wurde die Aorta 57,3 Minuten abgeklemmt. Der Median liegt bei 66 Minuten, der Modus bei 0 Minuten. Das Minimum liegt bei 0 Minuten, das Maximum bei 202 Minuten. 25 % der Werte liegen bei 16,5 Minuten und weniger, 50% der Werte bei 66,0 Minuten und weniger sowie 75% bei 77,5 Minuten und weniger.

Beatmet wurde durchschnittlich 62,6 Stunden (Std.Dev. \pm 73,8 Stunden). Der Median liegt bei 30 Stunden und der Modus bei 0 Stunden. Das Minimum befindet sich bei 0 Stunden, bei 343 Stunden das Maximum. 25 % der Patienten wurden nach 19,5 Stunden und weniger extubiert, 50 % der Patienten nach 30 Stunden und 75 % der Patienten nach 90 Stunden.

Bei 21 Patienten wurden neben den oben beschriebenen Operationen vorherige Operationen durchgeführt. Dabei handelte es sich in 15 Fällen um Blalock-Taussig-Anastomosen (36,6%), gefolgt von 5 Pulmonalarteriellen Bandings (PA) (7,3%) und 2 Direktkorrekturen (4,9%). Eine Kommissurotomie der Pulmonalklappe fand hingegen lediglich in einem Fall (2,4%) statt. Zudem traten bei 4 der präoperativen Eingriffe (9,8%) zusätzlich nicht näher definierte Komplikationen auf.

4.2 Frühletalität (30-Tage Überleben)

Es wurden 2 Tode (4,8 %) während der ersten 30 Tage nach Operation beobachtet. Beide Tode müssen der Operationsletalität zugerechnet werden. Patient 1, ein männlicher Patient mit der Diagnose Fallot'sche Tetralogie, war zum Zeitpunkt der Operation 3,3 Jahre alt, wog 15,7 Kilogramm und verstarb noch am Operationstag. Der Patient litt an einer zentralen Zyanose und hatte zusätzlich multiple Septumdefekte. Die Pulmonalstenose lag komplett infundibulär vor. Es bestand ein Zustand nach Voroperation mit einer BTA.

Patient 2 war ein weiblicher Patient, der 9 Tage nach dem operativen Eingriff verstarb. Zum Zeitpunkt der Operation war der Patient 4,3 Jahre alt und wog 15,4 Kilogramm. Es lag eine Pulmonalstenose vor, die subvalvulär lokalisiert war. Zudem bestanden auch hier multiple Septumdefekte. Als Todesursache wurde in beiden Fällen eine kardiopulmonale Dekompensation beschrieben. Signifikant höher bei Kindern, die innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation verstarben, waren das Alter ($p=0,001$), das Gewicht bei der Operation ($p\leq 0,000$) und die Dauer der Aortenabklemmzeit in Minuten ($p=0,002$). Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass die durchschnittlichen Mittelwerte dieser drei Variablen zwar signifikant niedriger lagen als bei den Patienten, die länger als 30 Tage lebten, dass allerdings weder ein niedriges Operationsgewicht ($p=0,157$), ein niedriges Operationsalter ($p=0,210$) noch eine dauerhafte Aortenabklemmzeit ausschlaggebend auf die 30 Tage Sterblichkeit gewesen sind.

4.3 Liegedauer

4.3.1 Dauer der intensivmedizinischen Betreuung

Die durchschnittliche Verweildauer auf der Intensivstation betrug 4,4 Tage (Std.Dev. $\pm 3,6$ Tage). Der Median betrug 3 Tage, das Minimum 0 Tage und das Maximum 15 Tage. 25 % der Patienten wurden nach 2 Tagen und weniger von der Intensivstation verlegt, 50% nach 3 Tagen und weniger und 75 % der Patienten nach 6 Tagen und weniger. Interessant zu wissen ist die Tatsache, welche Auffälligkeiten mit einem längeren intensivmedizinischen Aufenthalt

von über einer Woche (≥ 7 Tage) vergesellschaftet sind.⁷⁷ Als statistisch signifikante Variable für einen längeren Aufenthalt auf der Intensivstation bzw. als Grund für eine zeitlich länger dauernde intensivmedizinische Betreuung konnte ausschliesslich die Rate der Re-Operationen ($p \leq 0,020$) in einem linearen Modell identifiziert werden.

4.3.2 Dauer der stationären Behandlung

Insgesamt gab es 39 Überlebende, die das Krankenhaus verlassen haben. Der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt dauerte 25,5 Tage (Std.Dev. \pm 17,6 Tage). Frühester Entlassungstermin war 11 Tage nach der Operation, hingegen dauerte der längste Krankenhausaufenthalt fast 3,5 Monate (101 Tage). Der Median belief sich auf 19 Tage, der Modus hingegen auf 15 Tage. 25% der Patienten wurden nach 15 und weniger Tagen entlassen, 50% nach 19 Tagen und weniger und 75% nach 29 Tagen und weniger.

4.4 Spätletalität (long term survival)

Unter den 39 Überlebenden, die das Krankenhaus aus der stationären Untersuchung verlassen haben (s.o. Krankenhausletalität), konnten 4 weitere Todesfälle beobachtet werden. Die postoperativen Verläufe dieser Patienten waren nach Entlassung aus dem Krankenhaus von komplizierten, sich wiederholenden respiratorischen und/ oder kardiopulmonalen Problemen gekennzeichnet. Bei der postmortalen Untersuchung konnten 2 verschiedenen Todesursachen identifiziert werden. Es handelt sich bei 2 Patienten um eine kardiopulmonale Dekompensation. Diese beiden Patienten verstarben 437 Tage (1,2 Jahre) bzw. 750 Tage (2,0 Jahre) nach ihrem Termin der Korrekturoperation. Bei den anderen beiden Patienten muss als Todesursache eine Respiration mit konsekutivem hypoxischen Anfall verzeichnet werden. Diese Patienten sind zeitlich in einem relativ engen Intervall (623 Tage; 1,7 Jahre bzw. 697 Tage; 1,9 Jahre) nach ihrer Operation verstorben (vgl. Tabelle 3).

⁷⁷ Ausgeschlossen wurden Patienten, die bereits in dem Zeitraum von einer Woche verstorben sind (n=1).

Anfangszeit des Intervalls	Anzahl der zur Anfangszeit Überlebenden	Anzahl der Ausgeschiedenen	Anzahl terminaler Ereignisse	Anteil der Überlebenden	Kumulierter Anteil der Überlebenden am Intervallende	Hazard -Rate
,000	41	3	2	,95	,95	,00
360,000	36	1	3	,92	,87	,00
720,000	32	4	1	,97	,84	,00
1080,000	27	1	0	1,00	,84	,00
1440,000	26	4	0	1,00	,84	,00
1800,000	22	4	0	1,00	,84	,00
2160,000	18	0	0	1,00	,84	,00
2520,000	18	2	0	1,00	,84	,00
2880,000	16	4	0	1,00	,84	,00
3240,000	12	4	0	1,00	,84	,00
3600,000	8	2	0	1,00	,84	,00
3960,000	6	2	0	1,00	,84	,00
4320,000	4	2	0	1,00	,84	,00
4680,000	2	0	0	1,00	,84	,00
5040,000	2	1	0	1,00	,84	,00
5400,000	1	0	0	1,00	,84	,00
5760,000	1	0	0	1,00	,84	,00

Tabelle 3: Sterbetafel des Patientenkollektivs

Die Überlebensfunktion des Patientenkollektivs zeigt folgendes Bild (Abbildung 3):

Die Überlebensrate (survival rate) beträgt nach 360 Tagen (1 Jahr) 87%, nach 720 Tagen (2 Jahren) 84% und bleibt in den Folgejahren bei diesem Wert konstant. Betrachtet man einen Folgezeitraum von 720 Tagen (2 Jahre) nach der Operation, so lässt sich konstatieren, dass 5 von 6 terminalen Ereignissen (84%) in diesem Zeitraum lokalisiert sind. Betrachtet man zudem das letzte (6.) Terminalereignis am 750. Tag nach Operation (2,08 Jahre) separat, so wird der Zweijahreszeitraum lediglich um weitere 30 Tage (1 Monat) überschritten. Da der Maximalwert des Follow up bei 5760 Tagen (16 Jahre) liegt, liegen 35 nicht terminale Ereignisse in einem relativ langen Zeitraum von 14 Jahren (16,0 – 2,0 Jahre); mit anderen Worten: nach der Operation ist in den ersten 2 Jahren mit einer ansteigenden, danach mit einer abnehmenden Wahrscheinlichkeit an terminalen Ereignissen auszugehen. Das heisst, dass die beiden ersten Jahre nach einer Operation als die kritischen in der Überlebensfunktion des Patientenkollektivs angesehen werden müssen. Hat man diese beiden Jahre überlebt, besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, das jeweils nächste Jahr ebenfalls zu überleben, da sich in den folgenden Zeitintervallen die Überlebensrate als relativ konstant erweist.

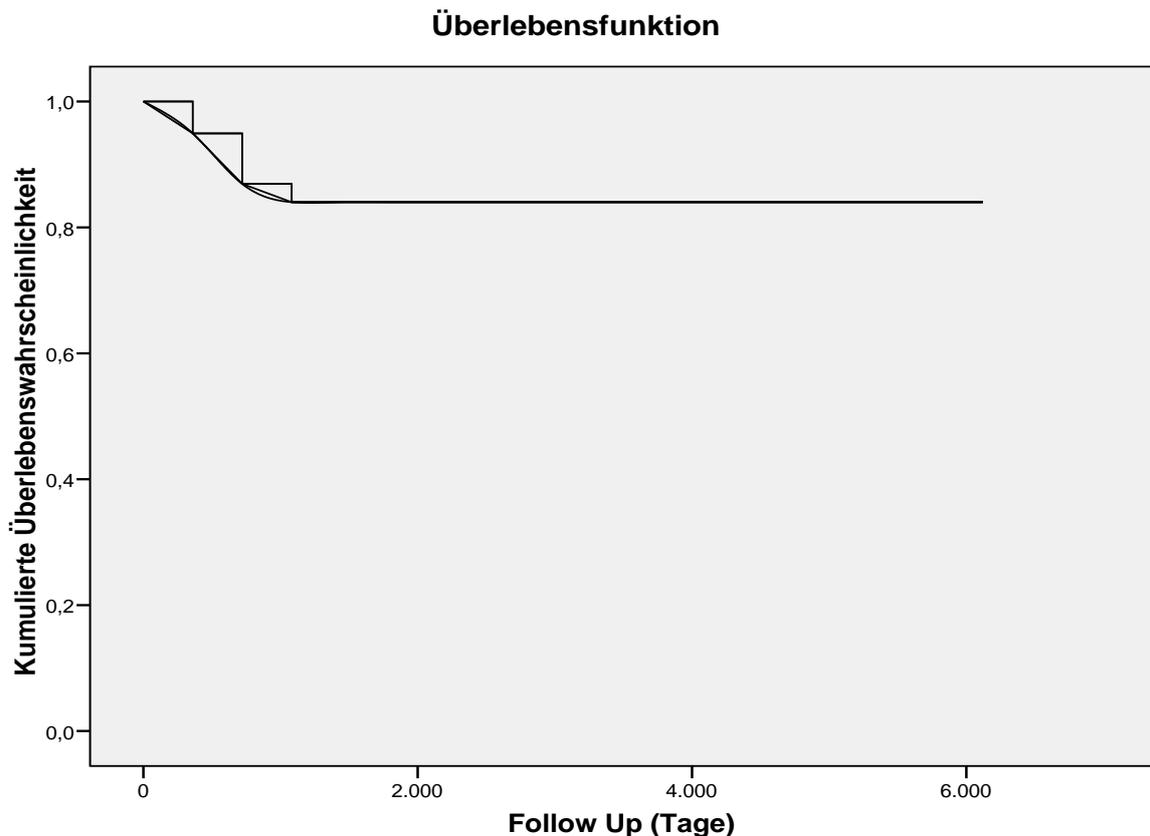


Abbildung 3: Überlebensfunktion des Patientenkollektivs

4.5 Re-Operationsstatus

Spätkomplikationen unterschiedlicher Genese traten bei mehreren Patienten auf und führten zu elektiven wie auch notfallmässig durchgeführten Re-Operationen, um die langfristige funktionelle Prognose zu verbessern. Bei den elektiven Re-Operationen, die bei 13 Patienten (31,7 %) durchgeführt wurden, dominierten mit einem Anteil von je 3 Beobachtungen (je 7,3%) eine Totalkorrektur, die Erweiterung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (right ventricular outflow tract = RVOT) und eine Revision bzw. ein Austausch eines Shuntverschlusses. In den ersten beiden Fällen wird versucht, eine möglichst komplette Beseitigung der rechtsventrikulären Obstruktion zu erreichen und das Vorliegen einer Pulmonalklappeninsuffizienz zu vermeiden. Ein Pulmonalklappen-Homograft plus ein pulmonaler Patch wurden mit identischer Zielsetzung 2 Mal eingesetzt. Eine Schrittmacher-Implantation wegen Herzrhythmusstörungen wurde lediglich in einem Fall durchgeführt.

Notfalloperationen mussten bei 5 Patienten (12,1%) eingeleitet werden. Dabei kam es in 3 Beobachtungen zu einem „second look“ wegen einer Nachblutung (7,3%) und in einem Fall zu einer BTA-Revision bei Verschluss (2,4%). Bei einem kleineren Teil dieser Patienten (ca. 1%) entwickelt sich eine Perikardtampnade mit der Symptomatik einer schweren Herzinsuf-

fizienz, der schnellstmöglich entlastet werden musste. Das war bei einem Patienten der Fall (2,4%).

Zeiträume bis zu einer etwaigen Re-Operation („freedom from re-operation“), sind vollkommen unterschiedlich zu bewerten, wenn man nach einer elektiven oder einer notfallmässigen Indikation zur Intervention differenziert. Bei den o.g. 13 elektiven Re-Operationen dauerte es durchschnittlich 1583 Tage (4,3 Jahre) (Std.Dev. \pm 1409 Tage oder 3,9 Jahre), bis ein entsprechender Eingriff vorgenommen worden ist. Der Median liegt bei 1495 Tagen (4,15 Jahre). 25% der elektiven Eingriffe wurden in einem Zeitfenster von 167 Tagen (0,46 Jahre) und weniger vorgenommen, 50% der Fälle in 1495 Tagen und weniger (4,15 Jahre) und 75% der Fälle in 2724 Tagen und weniger (7,5 Jahre). Der Maximalwert lag bei 4410 Tagen (12,25 Jahre) und der zeitlich am geringsten betragene Eingriff wurde bereits nach 84 Tagen (0,2 Jahren) durchgeführt.

Insgesamt 3 der 5 notfallmässigen Re-Operationen wurden am 1. Tag postoperativ durchgeführt. Eine Notoperation wurde nach 2 Tagen, eine nach 15 Tagen durchgeführt. Damit fallen 80% der Notoperationen auf einen Zeitraum von 2 postoperativen Tagen.

Unterschiedlich wirken sich die Re-Operationen auf die Überlebensfunktion des Patientenkollektivs aus (vgl. Abbildung 4). Interessanterweise haben vier unterschiedliche Re-Operationen (d.h. vier unterschiedliche Operationsverfahren) einen Schätzer von 1,00. Dies bedeutet, dass diese Operationsverfahren im vorliegenden Patientenkollektiv nicht mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergehen. Es handelt sich um die Verfahren: Erweiterung des right ventricular outflow tract (RVOT), Schrittmacherimplantation, Pulmonalklappenersatz mit Homograft und Pulmonalklappen-Homograft + Pulmonaler Patch. Drei Todesfälle werden unabhängig von einer Re-Operation beobachtet. Dabei muss allerdings bedacht werden, dass zwei Todesfälle bei Null und bei 9 Tagen eintreten. Sie sind somit der 30-Tage-Letalität zuzurechnen. Einen Todesfall gibt es bei einer Totalkorrektur und zwei bei der Revision eines Shuntverschlusses bzw. bei einem Austausch. Allerdings ergibt der entsprechende Log-Rank-Test ein Signifikanzniveau hinsichtlich der Unterschiede der Überlebenskurven von $p \leq 0,295$ und ist somit statistisch nicht signifikant ($p \leq 0,05$).

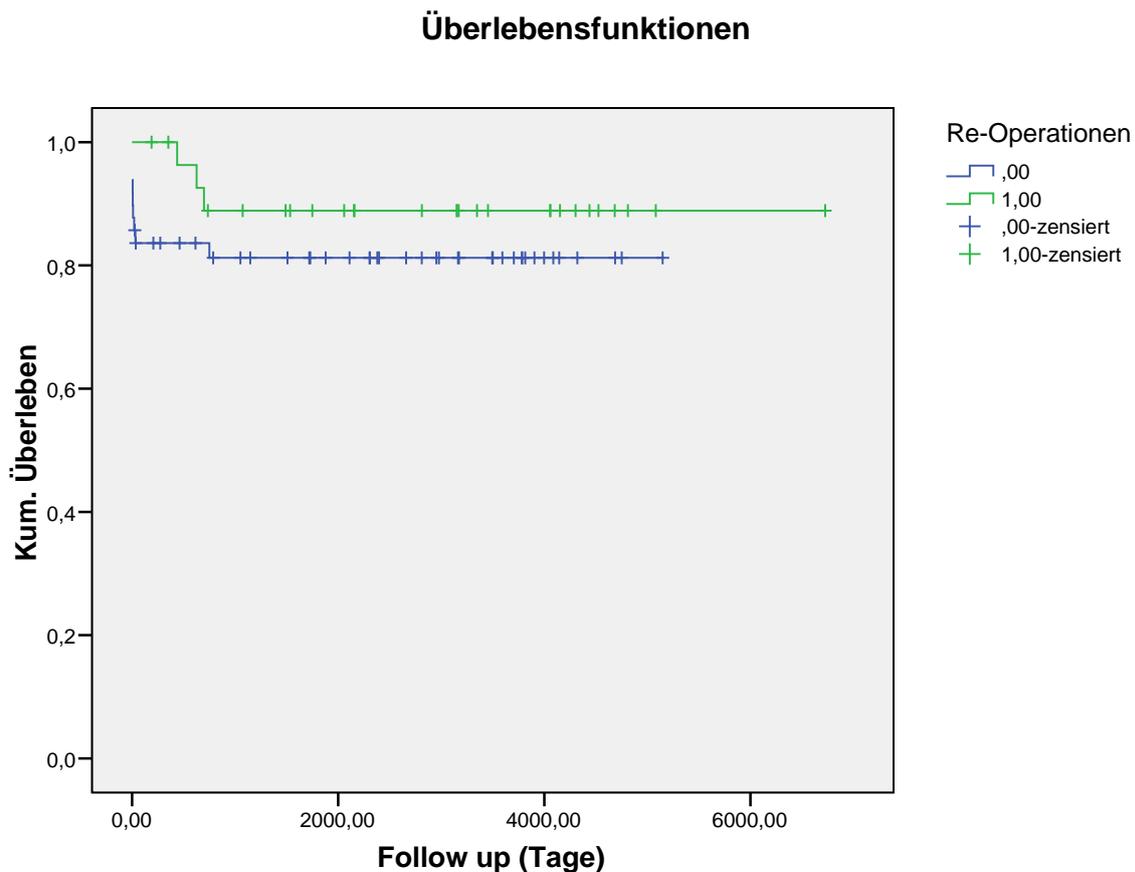


Abbildung 4: Überlebensfunktion des Patientenkollektives (Re-Operationsstatus)

4.6 Lebensqualität

4.6.1 Objektive Beurteilung

4.6.1.1 Pulmonalarterieller Druck

Langfristiges funktionales und klinisches assessment liegt bei 39 Herzpatienten vor.⁷⁸ Bei der Untersuchung der hämodynamisch wichtigen Parameter ergibt sich über einen Zeitraum von bis zu 14 Jahren ein postoperativer pulmonalarterieller Druck von durchschnittlich 27,5 mmHg (Std.Dev. \pm 10,7mmHg), bei einem Maximalwert von 75mmHg und einem minimalen Wert von 15 mmHg. 25% der Patienten hatten postoperativ einen pulmonalarteriellen Druck von 20 mmHg und geringer, 50% von 27 mmHg und geringer und 75 % von 31 mmHg und geringer (Median: 20 mmHg, Modus 20 mmHg). Eine frühe Re-Katheterisierung wurde, wie an andere Stelle beschrieben, in 21 Fällen (53,8%) durchgeführt.

⁷⁸ Es haben sich zwar 41 Patienten einer Operation am Herzen unterzogen, aber lediglich 39 haben den Zeitraum von 30 Tagen und mehr nach dem Operationszeitraum überlebt. Auf diese Patienten und diesen Zeitraum beziehen sich die folgenden Ergebnisse zum langfristigen funktionellen und klinischem Assessment.

4.6.1.2 Arterielle Sauerstoffsättigung

Die arterielle Sauerstoffsättigung lag im langfristigen Durchschnitt bei 92% und wies in der Spannweite 24 Prozentpunkte auf. 25% der Patienten hatten sehr gute Werte von mehr als 96% arterieller Sättigung, dennoch lagen bei 25% Werte von gleich bzw. kleiner 92% vor. Im Minimum lagen allerdings 76% arterieller Sättigung vor. Auch konnte ein Maximum von 100% arterieller Sättigung erreicht werden.

Postoperative Trainingsfähigkeit

Postoperative Trainingsfähigkeit⁷⁹ war ein weiteres Item in der Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit der Pulmonalstenosenpatienten nach der Operation in der Zeit der Rehabilitation ebenso wie im alltäglichen Leben. Die Kategorien, in denen geantwortet werden konnte, waren „sehr gut“, „gut“, „weniger gut“, „ausreichend“, „schlecht“ und „sehr schlecht“⁸⁰. Bei 19 Patienten (48,7%) wurde die Trainingsfähigkeit mit „gut“ (12 Patienten; 30,8%) oder sogar „sehr gut“ (7 Patienten, 17,9%) bewertet. Dagegen konnte man bei 10 Patienten (25,6%) „weniger gute“ Trainingsfähigkeit beobachten. „Ausreichende“ Werte wurden von 7 Patienten (17,9%) erzielt, lediglich bei 3 (7,6%) Patienten führten die Angaben zu einem „schlechten“ Ergebnis. Das Ergebnis „sehr schlecht“ wurde in keinem Fall erzielt (Abbildung 5).

⁷⁹ In den neuen Richtlinien der europäischen kardiologischen Gesellschaft wurden 2005 das körperliche Training neben der allgemeinen Beratung bezüglich Lebensstil und regelmässigen Kontrollen bei diversen Herzerkrankungen als nicht-medikamentöse Therapieempfehlung aufgenommen. Empfohlen werden 3-5 Trainingseinheiten pro Woche von 5-30 min. Dauer (je nach Belastbarkeit) als Ausdauer und Intervalltraining zur Beurteilung der Trainingsfähigkeit der herzoperierten Patienten wurde die Methode nach Katharina Meyer et al. (1997) gewählt. Das Trainingsprogramm umfasst einen steilen Rampentest mit adaptiertem Intervalltraining auf einem Belastungsniveau von 50% der maximalen Ausgangsleistung. Vgl. Meyer et al. (1997).

⁸⁰ Die sechs unterschiedlichen Kategorien der Befragung nach der postoperativen Trainingsfähigkeit wurden mit 1 „sehr gut“ bis 5 „schlecht“ klassifiziert.

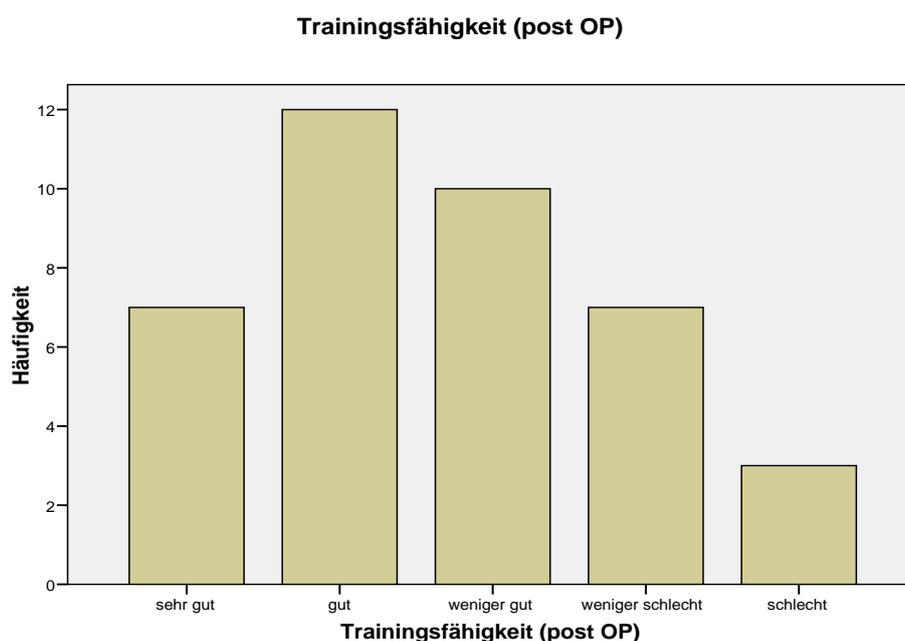


Abbildung 5: Postoperative Trainingsfähigkeit des Patientenkollektivs

4.6.1.3 Sport und Sportarten

Fragen nach der sportlichen Betätigung und einhergehender körperlicher Belastbarkeit wurden von 15 Patienten (38,5%) verneint, aber von 21 Patienten (53,8) bejaht. Immerhin betrieben 18 Patienten (46,2%) Schulsport, der sich u.a. durch verschiedene Sportarten wie Laufen, Turnen und Ballsport in Individual- und Mannschaftssport unterteilt und auf diese Weise ein breit gefächertes Sportangebot an die Patienten unterhält. Reiten, das als Sportart erhöhte Kooperationsanforderungen zwischen Mensch und Tier erfordert und als komplexe Sportart vor dem Hintergrund zumindest des Turniersports gilt, wurde in der Freizeit von 4 Patienten (10,3%) ausgeübt. Fußball spielte eine Minderheit von 3 Patienten (7,7%).

4.6.2 Subjektive Beurteilung

4.6.2.1 Allgemeines Wohlbefinden

Fragen allgemeiner Zufriedenheit nach der Operation und zum Operationsergebnis wurden nach subjektiver Beurteilung zum allgemeinen Wohlbefinden in den 4 Kategorien „sehr gut“, „gut“, „weniger gut“ und „schlecht“ von den einzelnen Patienten geschätzt. Dabei entschieden sich die meisten – nämlich 24 – Patienten (61,5%), ihr allgemeines Wohlbefinden mit dem Qualitätsurteil gut zu klassifizieren. Sehr gutes Wohlbefinden wurde in 7 Fällen (17,9%) damit ebenso häufig genannt wie „weniger gut“ (17,9%). Lediglich in einem Fall, der 2,6% der Patienten stellte, wurde das allgemeine Wohlbefinden als nicht ausreichend mit dem Urteil „schlecht“ bewertet.

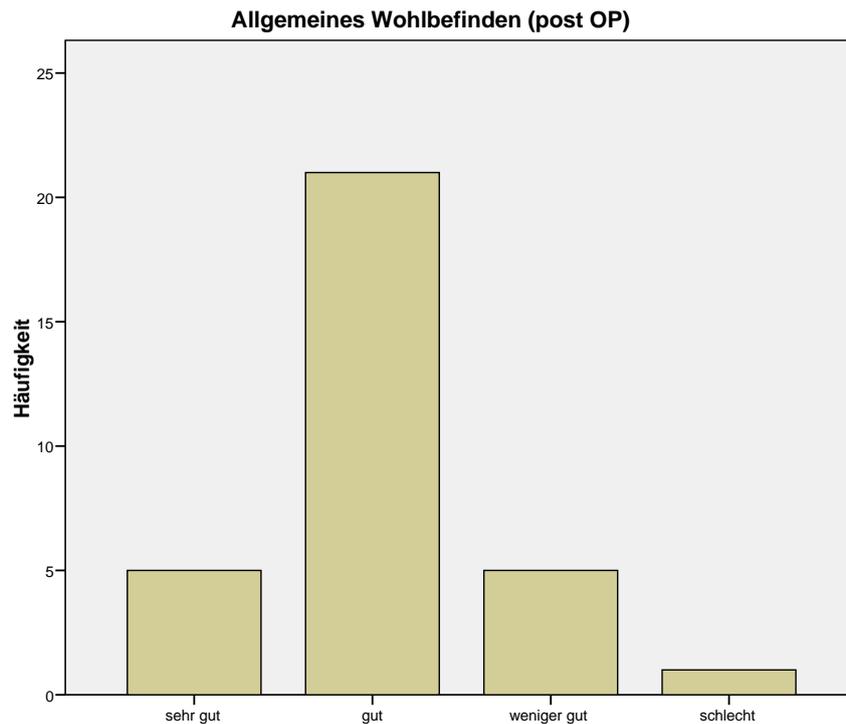


Abbildung 6: Subjektive Einschätzung des postoperativen Wohlbefindens

4.6.2.2 Postoperative Lebensqualität

Die Befragung der Patienten nach dem Allgemeinen Wohlbefinden wurde um eine Beurteilung der postoperativen Lebensqualität erweitert. Ebenfalls wurde in den vier o.g. Kategorien „sehr gut“, „gut“, „weniger gut“ und „schlecht“ bewertet⁸¹, wobei 18 Patienten (46,2%) ihre Lebensqualität als „gut“ (2,3) beurteilten. Die Spanne der Antworten umfasste alle Kategorien, wobei immerhin 5 Patienten (12,8%) ihre Lebensqualität sogar mit „sehr gut“ bewerteten. Allerdings gab es mit vier Personen fast ebenso viele Patienten (4; 10,3%), die diese mit „schlecht“ klassifizierten. Zudem betrug der Anteil derer, die mit „weniger gut“ bereits ein leicht negatives Urteil abgaben, 12 Personen oder 30,8% (vgl. Abbildung 7).

⁸¹ Die vier unterschiedlichen Kategorien der Befragung nach der Lebensqualität gliedern sich in 1-4, wobei 1 „sehr gut“ und 4 „schlecht“ bedeutet.

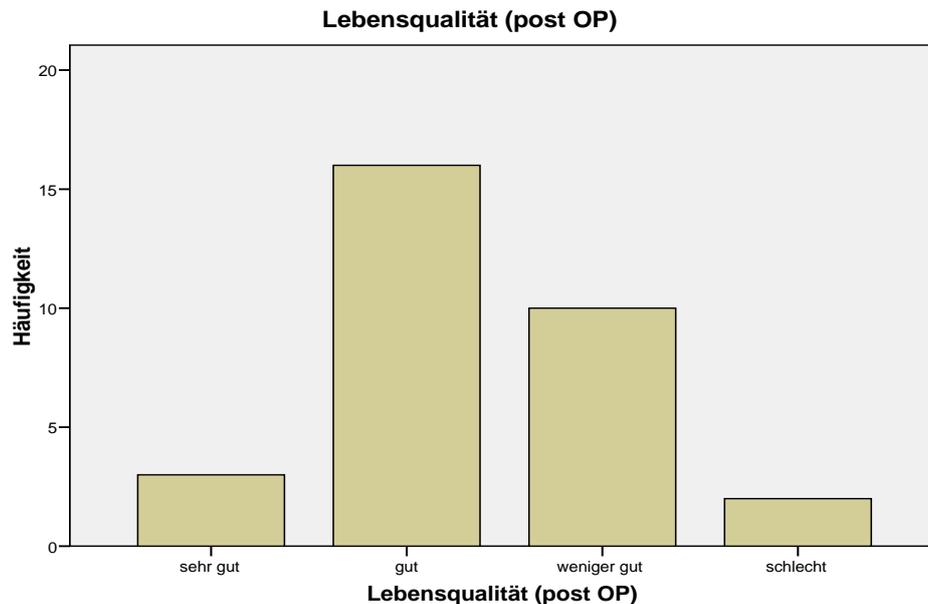


Abbildung 7: Postoperative Lebensqualität

4.7 Short term Follow up (Lineares Regressionmodell)

In dem folgenden Regressionsmodell wird versucht, die Bedingungen der Korrekturoperationen bei den Patienten mit Pulmonalstenose zu rekonstruieren. Dabei fließen unabhängige Variablen wie präoperative und operative Daten in die Untersuchung ein. Abhängige Variable ist der Zeitraum zwischen Operationsdatum und Entlassungsdatum aus der stationären Krankenhausversorgung (Tabelle 4).

Die Schätzgleichung hat folgendes Aussehen:

$$\begin{aligned} \text{Zeitraum (Entlassungsdatum} - \text{Operationsdatum) Tage} = & \alpha_0 + \alpha_1 \text{Geschlecht} + \alpha_2 \text{Alter bei} \\ & \text{Operation} + \alpha_3 \text{Gewicht bei Operation} + \alpha_4 \text{Lokalisation der Pulmonalstenose (PS)} + \alpha_5 \\ & \text{Ventrikelseptumdefekt} + \alpha_6 \text{multiple Ventrikelseptumdefekte} + \alpha_7 \text{Zyanose} + \alpha_8 \\ & \text{Aortenabklemmzeit} + \alpha_9 \text{Beatmungszeit} + \alpha_{10} \text{Intensivzeit} + \alpha_{11} \text{vorherige Operationen} + \alpha_{12} \\ & \text{Re-Operationen} + \alpha_{13} \text{Druck (RV/LV) vor Operation} + \alpha_{14} \text{Druck (RV/LV) nach Operation} + \\ & \varepsilon \end{aligned}$$

Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,908 ^a	,825	,723	9,31780

a. Einflußvariablen : (Konstante), pressure levels post op (RV/LV), previous surgery , Beatmungszeit, Zyanose, pressure levels pre op (RV/LV), Ventrikelseptumdefekt, Lokalisation der PS, Geschlecht, multiple VSD, reop_01, Aortenabklemmzeit in Minuten, Alter bei OP, Intensivzeit, Gewicht bei OP

Tabelle 4: Short term Follow up (Zusammenfassung des Linearen Regressionsmodells)

Das Modell ist statistisch signifikant ($p < 0,01$) von Null verschieden und besitzt ein korrigiertes R^2 von 0,723 (d.h. insgesamt 72,3% der Streuung der abhängigen Variable werden durch die in das Modell einflussenden Variablen erklärt). Von den 14 nicht abhängigen Variablen sind 10 nicht signifikant. Es handelt sich um das Geschlecht, das Alter, die Lokalisation der Pulmonalstenose, einfache wie multiple Ventrikelseptumdefekte, die Aortenabklemmzeit, die Intensivzeit, den Status bei vorherigen Operationen ebenso wie bei Re-Operationen und das Druckverhältnis (RV/LV) post Op.

Statistische Signifikanz kann man bei vier unterschiedlichen Variablen beobachten. Es handelt sich um das Gewicht der Patienten ($p \leq 0,025$), eine vorliegende Zyanose ($p \leq 0,001$), die Beatmungszeit ($p \leq 0,001$) und das Druckverhältnis (RV/LV) vor der Operation. Interessanterweise haben alle statistisch signifikanten B-Koeffizienten einen positiven Einfluss auf den Zeitraum zwischen Operation und Entlassung nach stationärem Aufenthalt. Das bedeutet: je größer bzw. je stärker die unabhängigen Variablen sind, desto länger ist der zeitliche Aufenthalt im Krankenhaus (vgl. Tabelle 5).

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
		B	Standardfehler	Beta		
1	(Konstante)	-12,196	8,917		-1,368	,184
	Geschlecht	5,621	3,444	,161	1,632	,116
	Alter bei OP	-3,173	1,577	-,668	-2,012	,056
	Gewicht bei OP	1,596	,667	,848	2,392	,025
	Lokalisation der PS	2,485	1,382	,169	1,798	,085
	Ventrikelseptumdefekt	,099	5,749	,002	,017	,986
	multiple VSD	-14,378	8,073	-,182	-1,781	,088
	Zyanose	6,979	1,799	,416	3,879	,001
	Aortenabklemmzeit in Minuten	,102	,054	,246	1,890	,071
	Beatmungszeit	,035	,010	,472	3,718	,001
	Intensivzeit	-,923	,745	-,188	-1,239	,227
	Vorherige Operationen	-1,720	1,595	-,106	-1,078	,292
	Re-Operationen	-4,304	4,204	-,116	-1,024	,316
	pressure levels pre op (RV/LV)	,138	,025	,717	5,565	,000
	pressure levels post op (RV/LV)	-,003	,021	-,011	-,126	,901

a Abhängige Variable: Zeitraum (Entlassung - OP) Tage

Tabelle 5: Short term Follow up (Koeffizienten des Linearen Regressionsmodells)

4.8 Long term Follow up (Cox-Regressionsmodell)

Es wird versucht, die Bedingungen der Korrekturoperationen bei den Patienten mit Pulmonalstenose in ihrem Einfluss auf das langfristige Überleben (long term survival) zu rekonstruieren. Die individuellen Überlebenszeiten der Patienten werden mit Hilfe einer Überlebenszeitanalyse untersucht. Überlebenszeitanalysen behandeln im allgemeinen Fall das Problem, mit welcher Wahrscheinlichkeit (hazard) bestimmte Ereignisse im zeitlichen Verlauf auftreten oder nicht. Dabei wird der beobachtete Zeitraum in Intervalle zerlegt, in denen die Häufigkeit des Auftretens eines Ereignisses beobachtet wird. Vorteil dieser Methode ist, dass auch diejenigen Fälle berücksichtigt werden, bei denen das Ereignis bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes nicht eingetreten ist.

Die Auswirkungen der Bestimmungsfaktoren auf die individuellen Überlebenszeiten werden anhand einer Regressionsanalyse gemäß Cox untersucht. Der Vorteil ist, dass es sich bei diesem semi-parametrischen Verfahren um eine der multiplen Regression verwandten Methode handelt, die die Einbeziehung zensierter Fälle gestattet.⁸²

Die kumulierte Überlebenszeitwahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt t berechnet sich nach dem Ansatz der Cox-Regression unter dem Einfluss der unabhängigen Variablen x_1 bis x_n zu:

$$S(t) = S_0(t)^p$$

Dabei ist $S_0(t)$ die sogenannte basale Überlebenszeitwahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt t ; der Exponent p bestimmt sich als:

$$p = e^{b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + \dots + b_n \cdot x_n}$$

Die Koeffizienten b_1 bis b_n werden mit Hilfe der Cox-Regressionsanalyse geschätzt. Hätten alle Koeffizienten einen Wert von Null, hätte p den Wert Eins, und die basale Überlebenszeitwahrscheinlichkeit (Karrieredauer) würde durch die unabhängigen Variablen (Kovariaten) nicht verändert. Positive Koeffizienten verringern die Überlebenszeitwahrscheinlichkeit (verkürzen die Lebenszeit), negative vergrößern sie (verlängern die Lebenszeit).

Das Modell ist statistisch signifikant ($p \leq 0,001$) von Null verschieden (vgl. Tabelle 6).

Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten^a

-2 Log- Likelihood	Gesamt (Wert)		
	Chi-Quadrat	df	Signifikanz
3,233	44,581	14	,000

a. Beginnen mit Block-Nr. 1. Methode = Einschluß

Tabelle 6: Long term Follow up (Zusammenfassung des Cox-Regressionsmodells)

Die Ergebnisse der jeweiligen Koeffizienten (vgl. Koeffizienten des linearen Regressionsmodells) sind in Tabelle 7 dargestellt.

⁸² Vgl. die Anwendung der Cox-Regression bei Bühl/Zöfel (1998), S. 450 ff..

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Geschlecht	13,336	25,534	,273	1	,601	619257,162
Alter bei OP	-2,976	29,187	,010	1	,919	,051
Gewicht bei OP	,806	7,971	,010	1	,919	2,240
Lokalisation der PS	3,624	14,838	,060	1	,807	37,505
Ventrikelseptumdefekt	8,556	68,360	,016	1	,900	5198,528
multiple VSD	15,944	51,238	,097	1	,756	8405133,169
Zyanose	3,572	16,982	,044	1	,833	35,575
Aortenabklammerzeit in Minuten	-,113	,602	,035	1	,851	,893
Beatmungszeit	-,016	,351	,002	1	,965	,985
Intensivzeit	,077	4,914	,000	1	,988	1,080
Vorherige Operationen	2,886	7,664	,142	1	,707	17,914
Re-Operationen	2,235	46,797	,002	1	,962	9,350
pressure levels pre op (RV/LV)	,034	,246	,019	1	,890	1,035
pressure levels post op (RV/LV)	-,021	,607	,001	1	,972	,979

Tabelle 7: Long term Follow up (Koeffizienten des Cox-Regressionsmodells)

5 Diskussion

5.1 Frühletalität (30-Tage-Überleben)

Die 30-Tage-Letalität des untersuchten Kollektivs lag bei 4,8%. Verglichen mit der Sterblichkeit von 4,2-5,6% für alle kinderherzchirurgischen Operationen in dieser Ära zeigt sich hier deutlich, dass die Ergebnisse im Grössenbereich den Angaben aus der herrschenden Literatur entsprechen.⁸³

Die 30-Tage-Letalität der Untersuchungsgruppe bei Kindern mit einem Operationsgewicht von ≤ 3000 Gramm lag bei Null. Bei Kindern mit einem niedrigen Operationsgewicht (≤ 3000 g) steigt die Letalität auf höhere Werte und wird in der Literatur mit Angaben zwischen 6-25,4% beschrieben.⁸⁴ Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass lediglich bei 2 Patienten ein solches Gewicht vorlag.

5.2 Liegedauer

5.2.1 Dauer der intensivmedizinischen Betreuung

Das vorliegende Patientenkollektiv hatte eine durchschnittliche Liegedauer von 4,4 Tagen auf der Intensivstation. Erste Erfahrungen in Deutschland vor dem Hintergrund der Vergütung nach dem Fallpauschalensystem bei operierten Herzpatienten aus dem Jahr 1996 zu den durchschnittlichen Liegedauer auf der Intensivstation – allerdings lagen im Patientenkollektiv aortokoronare Bypass-Operationen mit Herz-Lungen-Maschine zugrunde – zeigen, dass nach 3 Tagen 80% der operierten Patienten die Intensivstation verlassen haben.⁸⁵ Kostelka et al. (2006) zeigen anhand eines ihrer Ergebnisse der Kinderherzchirurgie in Linz, dass die durchschnittliche Liegedauer auf der Intensivstation im arithmetischen Mittel 5,3 Tage im Jahr 2000 und lediglich 4,6 Tage im Jahr 2005 betrug. Der signifikante Rückgang der Liegedauer auf der Intensivstation wird von den Autoren mit den besseren intensivmedizinischen Behandlungsmöglichkeiten zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten begründet. Die durchschnittliche Liegezeit variiert somit innerhalb unterschiedlicher Untersuchungen in Abhängigkeit der Möglichkeiten des Leistungsspektrums der perinatalen intensivmedizinischen Versorgung. Vor dem Hintergrund der zeitlichen Dauer der intensivmedizinischen Betreuung muss gesagt werden, dass der Zeitraum - gemessen an anderen Studien - relativ verkürzt gewesen ist.

⁸³ Vgl. American Heart Association (2004), Jenkins et al. (2002), Kawata et al. (2002), Lacour-Gayet et al. (2004), Petersen et al (2003).

⁸⁴ Vgl. Beyens et al. (1998), Bove et al. (2004), Dees et al. (2000), Kopf et al. (2003), Oppido et al. (2004), Reddy et al. (2001).

⁸⁵ Vgl. Hehrlein et al. (1996).

5.2.2 Dauer der stationären Behandlung

Der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt des Patientenkollektivs dauerte 25,5 Tage (Std.Dev. \pm 17,6 Tage). Das Deutsche Herzzentrum München berichtet von einer postoperativen Liegedauer bei einem ca. 2600 Personen umfassenden Patientenkollektiv aus dem Jahr 2006.⁸⁶ Gesplittet nach den typischen Operationsgruppen angeborener Herzfehler ergibt sich eine durchschnittliche Liegedauer von 7-10 Tagen. Auch hat die Universität Freiburg in der Herzchirurgie eine durchschnittliche Verweildauer bei ihren Herzoperationen – ohne jedoch eine Unterscheidung nach Operationsverfahren zu betreiben - von ursprünglich 11,2 Tagen auf aktuell 9,6 Tage senken können. Ausschlaggebend für diese Verkürzung der durchschnittlichen Liegezeit waren aber nicht ausschliesslich die verwendeten Operationstechniken, sondern zusätzlich eine Restrukturierung der organisationsorganisatorischen Abläufe.⁸⁷ Zudem berichtet das Kölner Integrationsmodell im Deutschen Ärzteblatt 2004, dass eine Verkürzung der durchschnittlichen Liegezeit nach Herzoperation in erster Linie auf die günstigere Kostenstruktur der angeschlossenen Reha-Zentren zurückzuführen ist.

Vor dem Hintergrund der o.g. Angaben zu den durchschnittlichen Liegezeiten sind die Liegezeiten des vorliegenden Patientenkollektivs eindeutig zu zeitintensiv.

5.3 Spätletalität (long term Follow up)

Die spät-postoperative Letalität betrug im vorliegenden Patientenkollektiv 14,6%. Die spät-postoperative Letalität beträgt in einschlägigen Untersuchungen variierend je nach Literaturquelle 1-7%.⁸⁸ Nollert et al. (1997) berichten in ihren Ergebnissen über den long term survival bei 104 Patienten über 18 Jahre nach einer Korrekturoperation bei Fallot-Tetralogie über die unterschiedlichen Überlebensraten nach 10, 20, 30 und 35 Jahren. Die Ergebnisse waren 94%, 93%, 83% und 72%. Interessanterweise waren die Ergebnisse derart gut, dass sie sich nicht von einer normalen Lebenserwartung unterschieden. Anhand eines anderen Patientenkollektivs (n=490) mit der Diagnose Fallot'sche Tetralogie und einhergehender Korrekturoperation berichten ebenfalls Nollert et al. (1997) von ähnlichen Überlebensraten. Wiederum zu den Zeitpunkten nach 10, 20, 30 und 36 Jahren lagen die Ergebnisse bei 97, 94, 89 und 85%. Murphy et al. (1993) berichten von einer Spätletalität in der Höhe von 10 %.⁸⁹ Zu ähnlichen

⁸⁶ Vgl. Die Angaben auf der Internetseite des Deutschen Herzzentrums Münchens.:<http://www.dhm.mhn.de>

⁸⁷ Vgl. manager-magazin.de vom 17.11.2005.

⁸⁸ Vgl. Hofbeck et al. (1994), Therrien et al. (1999), Di Donato (1991), Gentles et al. (1997), Hennein et al. (1995), Horneffer et al. (1990), Kirklin et al. (1992), Cobanoglu et al. (2002).

⁸⁹ Vgl. Murphy et al. (1993).

Ergebnissen kommt man bei der Studie der Referenzliteratur zu Patientenkollektiven aus den späten siebziger und achtziger Jahren im Hinblick auf die Überlebensraten.⁹⁰ Zurzeit liegen die Spätletalitätsergebnisse in etwa zwischen 2,5% und 7%⁹¹ Besonderes Augenmerk in den Überlebensstatistiken sollte aber auf die gefürchtete Komplikation des „sudden cardiac death“ gelegt werden, worauf in der Arbeit von Warnes (2005) ausdrücklich hingewiesen wird.⁹²

Die Spätletalität des vorliegenden Patientenkollektivs liegt bei ca. 15 %. Verglichen mit den zurzeit gültigen Überlebensraten bei der operativen Korrektur der Pulmonalstenose/FalLOTschen Tetralogie liegen die Ergebnisse vergleichsweise hoch. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass das untersuchte Patientenkollektiv aus den achtziger und neunziger Jahren hinsichtlich des Operationszeitpunktes stammt. Vergleicht man mit Kollektiven aus jener Zeit (s.o.), liegen die Überlebensraten immer noch vergleichsweise gering, wenn auch nicht mehr so stark.

5.4 Re-Operationsstatus

Insgesamt wurden 13 Re-Operationen durchgeführt (31,7%). Damit liegt die Rate etwas höher als die in der Literatur bis zu 22% beschriebenen Raten an Re-Operationen bei kongenitalen Herzfehlern, v.a. bei FalLOT-Tetralogien.⁹³

Dennoch muss diese Rate der Re-Operationen ausgesprochen kritisch in der Beurteilung ihrer Höhe gesehen werden⁹⁴. Der Anteil von kardialen Re-Operationen angeborener Herzfehler stieg in spezialisierten Institutionen zum Beispiel von 24,8% für den Zeitraum 1990 bis 1994 auf 49,7% für den Zeitraum von 1998 bis 2002.⁹⁵ Dass dieser Trend zu Re-Operationen verbreitet erscheint, zeigt sich an anderer Stelle in der Literatur. 2004 überschritt bei der Untersuchung von de Leval (2005) die Re-Operationsrate die Grenze von 50%. Shore (2003) weist in diesem Zusammenhang auf die zunehmende Bedeutung einer umfassenden und exakten Diagnostik hin, die sich an der Verbesserung der technischen Möglichkeit eben solcher orien-

⁹⁰ Vgl Knott-Craig et al. (1998), Horneffer et al. (1990), Castaneda et al. (1977), Mazzitelli et al. (1999), Singh et al. (1998), Di Donato (1991), Meijboom et al. (1995).

⁹¹ Vgl. http://www.kinderherzzentrum.at/deutsch/Index&Haupt/frmain_dt.html, vgl. Hirsch et al. (2000).

⁹² Vgl. Warnes (2005) in ihrem „state of the art“-Paper zu Überlebenschancen und Risikoprofilen bei kongenitalen Herzfehlern.

⁹³ Vgl. Monro (2003).

⁹⁴ Vgl. zu den Ausführungen Krian (2006).

⁹⁵ Vgl. Srinathan et al. (2005).

tiert.⁹⁶ Dennoch zeigt wohl der Trend, dass mit höherer Oerationerfahrung, d.h. mit höherer Fallzahl an Patienten und v.a. in jüngeren Arbeiten, die Rate der Re-Operationen insgesamt rückläufig zu älteren Patientenkollektiven ist.⁹⁷

Zudem muss bei allen Studienansätzen bedacht werden, dass prinzipiell die Notwendigkeit einer Re-Operation nach kardialen Korrekturoperationen notwendig sein könnte – ohne Rücksicht auf weitere Komplikationen, geradezu in der Natur des Herzfehlers und seiner Korrektur bedingt. Monro et al. (2000) betonen vor diesem Hintergrund die ausgesprochen starke Varianz der Häufigkeit einer notwendigen Re-Operation bezogen auf die spezifischen Grunderkrankungen und die operativen Techniken. So fordert Krian (2006) zur Standardisierung der Evaluationsverfahren von Re-Operationen verbesserte Datenbasen, wie sie zum Beispiel ein Nationales Register angeborener Herzfehler in Deutschland geben könnte.

Die herrschende Literatur zeigt unterschiedliche Studiendesigns zur Untersuchung von Risikofaktoren auf den long term survival bei korrigierenden pädiatrischen Herz-Operationen. Prinzipiell kann allerdings behauptet werden, dass es unterschiedliche Klassen an Diagnosegruppen gibt, die zu Re-Operationen führen. Die Angaben, die Monro et al. (2003) anhand von 1220 konsekutiv operierten Kindern mit einem 25-jährigen Follow-up erstellen, gelten beispielhaft für die in der herrschenden Literatur gemachten Angaben.⁹⁸ Vor allem die Fallot-Tetralogie beschreibt ein Vitium, das hochgradig mit einer Intervention zur Re-Operation korreliert ist. So stellt gerade die Fallot-Tetralogie mittlerweile die häufigste Re-Operation bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern. Weiter betrifft sie ca. 15% aller operierten Fallot-Patienten, die regelmässig kardiologisch kontrolliert werden.⁹⁹ Erklärt wird dies durch verschiedene Tatsachen. Die Häufigkeit, die lange Periode der chirurgischen Technik (seit mehr als 50 Jahren) und gute Frühkorrekturergebnisse haben zu guten Langzeitergebnissen geführt. Trotzdem kommt es zu häufigen weiteren kardialen Eingriffen.¹⁰⁰ Wichtige Ursachen einer Re-Operation sind: Pulmonalinsuffizienz, Re-Ventrikelseptumdefekte, RVOT-Aneurysma, Herzrhythmusstörungen oder auch Aorteninsuffizienz.¹⁰¹

⁹⁶ Zu der Bedeutung der pränatalen Diagnostik in ihrem Einfluss auf den long term-outcome bei ausgewählten isolierten kongenitalen Herzfehlern vgl. grundlegend die Ausführungen bei Fuchs et. al. (2007).

⁹⁷ Vgl. Lee (2004), vgl. Lu (2006).

⁹⁸ Vgl. Krian (2006)

⁹⁹ Vgl. Redington (1999).

¹⁰⁰ Vgl. Lane et al. (2002), Monro (2005).

¹⁰¹ Vgl. Korbmacher et al. (2005).

Abschliessend bleibt festzustellen, dass die Rate der Re-Operationen – gemessen am Zeitraum der Untersuchung – zu hoch liegt. Die Indikationen zur Re-Operation decken sich hingegen mit den in der herrschenden Literatur gemachten Angaben.

5.5 Short term Follow up (Lineares Regressionsmodell)

Nicht signifikante Einflussfaktoren auf den Zeitraum bis zur Entlassung aus der Krankenhausärztlichen Versorgung sind das Geschlecht, die zeitliche Dauer auf der Intensivstation sowie der Operationsstatus gewichtet nach Re- und vorherigen Operationen. Zudem sind alle Faktoren mit morphologischen Kriterien – Lokalisation der Pulmonalstenose sowie einfache und multiple Ventrikelseptumdefekte als begleitende Komplikationen der Pulmonalstenose ebenfalls statistisch nicht signifikant. Ebenfalls nicht signifikant sind die pRV/LV postoperativ.

5.5.1 pRV/LV

Nach Ausschluss von pulmonalen Gefässerkrankungen stellen Stenosen im rechtsventrikulären Ausflusstrakt bzw. der Pulmonalarterienäste die häufigsten Ursachen eines postoperativen pRV/LV dar. Der entstehende respektive persistierende Gradient würde dabei auch durch den jetzt nach Korrektur erhöhten Pulmonalfluss weiter gefördert werden. Shimazaki et al. (1992) erklären die wahrscheinliche Entstehungsursache eines solchen Gradienten auf die Weise, dass die rechte Pulmonalarterie einen bestimmten Durchmesser haben sollte, um den erhöhten Pulmonalfluss zu gewährleisten. Die Fähigkeit, diese neu entstehende Aufgabe gewährleisten zu können, würde allerdings nach der Operation eine Dauer von nicht bestimmter Zeit benötigen. Auf diese Weise würde der Druck im rechten Ventrikel langfristig hoch bleiben, bis die Pulmonalarterien die ideale Grosse erreichen. Dies konnte erklären, warum die Patienten einen erhöhten postoperativen pRV/LV in der Regel gut tolerieren und das Ergebnis somit - anders als zu erwarten - statistisch nicht signifikant wäre¹⁰² und als Risikofaktor betrachtet werden müsste. Hingegen muss im Umkehrschluss ein präoperativ hoher pRV/LV zu negativen Folgen führen. Diese sind darin zu sehen, dass die Zeit bis zur Entlassung aus stationärer Behandlung mit einem präoperativ erhöhten Gradienten pRV/LV verlängert sein muss. Dieses Phänomen konnte beobachtet werden.¹⁰³¹⁰⁴

¹⁰² Vgl. Shimazaki et al (1992).

¹⁰³ Vgl. wiederum Korbmacher et al (2005).

¹⁰⁴ Zum Risikofaktor einer pulmonalen Hypertonie sowie ihrem Einfluss auf die short term-mortality vgl. grundlegend die Ausführungen bei Putman et al. (2009).

5.5.2 Gewicht

Die Ergebnisse zeigen, dass sich bei einem höheren Operationsgewicht der Zeitraum der krankenhausesärztlichen Versorgung verlängert. Dieses Ergebnis scheint auf den ersten Blick nicht schlüssig. Man sollte doch annehmen, dass ein schwereres Kind widerstandsfähiger gegenüber dem operativen Eingriff und seiner Folgen sei als ein leichteres. Dementsprechend müsste sich mit erhöhtem Operationsgewicht der Entlassungstermin aus dem Krankenhaus zeitlich schneller erreichen. So sind der richtige Zeitpunkt einer Operation und die Auswahl des Operationsverfahrens ganz entscheidende Parameter, die den outcome einer Operation hinsichtlich Lebenserwartung- und -qualität der Patienten beeinflussen. Vor diesem Hintergrund befinden sich gerade die Operateure der kongenitalen Herzfehler im allgemeinen und die einer Pulmonalstenose/ Fallot'schen Tetralogie im speziellen in einem Dilemma der Entscheidungsfindung. Nicht nur, dass dezidiert über das Operationsverfahren und das –ausmass abhängig vom zugrunde liegenden Vitium unter Unsicherheit entschieden werden muss; auch dem optimalen Operationszeitraum kommt ungemein starke Bedeutung zu. Denn es kann folgender Zusammenhang unterstellt werden: Verzögerungen bei der Wahl des Operationstermins, um Gewicht der Patienten zu gewinnen und damit die Operation für den Patienten sicherer zu machen, mögen zu schlechteren und konsekutiv insgesamt unbefriedigenden Langzeitergebnissen führen. Die Forscher einer staatenübergreifenden retrospektiven Studie der Yale University School of medicine in New Haven, USA, haben sich dieser Forschungsfrage in dem Versuch gewidmet, einen optimalen Operationszeitpunkt im Hinblick auf „low-birth weight neonates“ zu eruieren.¹⁰⁵ Bei der detaillierten Analyse der unterschiedlichsten Korrekturoperationen kongenitaler Herzfehler (single ventricle, Pulmonalstenosen, Pulmonalatresie, Ventrikelseptumdefekt, Fallot-Tetralogie, diverse Ventrikelseptumdefekte, AV-Kanäle etc.) und ihrer Umstände von zwei unterschiedlichen Herzzentren (Yale – New Haven Hospital und Connecticut Childrens`s Medical Centre) kommen die Autoren zu folgendem Ergebnis: Verzögerungen des Operationszeitpunktes aufgrund des geringen Geburtsgewichtes/Operationsgewichtes ergaben keinen zusätzlichen Nutzen. Im Gegenteil mussten niedrigere Raten bei den Überlebenskurven der Patienten ebenso wie zusätzliche Kosten in Kauf genommen werden. Frühzeitige Operationen konnten diese Nachteile überkompensieren und führten zu Ergebnissen, die von den Forschern herausragend genannt wurden. Als Konsequenz dieser Ergebnisse fordern sie frühzeitiges Eingreifen bei allen Patienten dieser Herzfehlerpopulation ein.

Offene Herzoperationen von angeborenen Herzfehlern bei Neu- und Frühgeborenen mit unter 2,5 kg waren Forschungsgegenstand einer Gruppe von Wissenschaftlern aus dem Linzer Kinderherzzentrum.¹⁰⁶ Eine retrospektive Analyse betrachtete 46 Patienten mit einem durchschnittlichen Op-Gewicht von 2260g (1280g - 2480g). Die Diagnosen waren wie folgt: TGA,

¹⁰⁵ Vgl. Kopf et al. (2003).

¹⁰⁶ Vgl. http://kinderherzzentrum.at/deutsch/Publikationen/txpub_dt.html.

hypoplastisches Linksherz, VSD Fallot'sche Tetralogie, Lungenvenenfehlmündung, aortopulmonales Fenster, kritische Aortenstenose, kompletter AV Kanal, Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum, truncus arteriosus communis, links atrialer Tumor, Thrombus an der ventrikulo-atrialen Ableitung mit ASD. Das Gewicht beeinflusste die Mortalität nicht. Schlussfolgerung: Operationen an der Herz- Lungen-Maschine können bei Kindern unter 2,5 kg mit akzeptabler Letalität und Morbidität durchgeführt werden.

Vor den oben gemachten Überlegungen hinsichtlich des trade offs zwischen zeitlichen Verzögerungen bei der Wahl des Operationstermins, um Gewicht der Patienten zu gewinnen und damit die Operation für den Patienten sicherer zu machen, ist diesen Überlegungen nicht zu folgen. Im Gegenteil. Verzögerungen des Operationszeitpunktes aufgrund des geringen Geburtsgewichtes/Operationsgewichtes ergaben einen Nachteil anhand einer längeren Verweildauer des Patienten im Krankenhaus. Frühzeitige Operationen können diese Nachteile kompensieren und führen in der o.g. Untersuchung zu entsprechenden Ergebnissen, wie sie von den Forschern der Studie in den Herzzentren Yale – New Haven Hospital und Connecticut Childrens's Medical Centre.

5.5.3 Zyanose

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen einen B-Koeffizienten von 6,97 bei einer statistischen Signifikanz von 0,001 ($p \leq 0,05$). Mit anderen Worten: je stärker ausgeprägt die Zyanose ist, desto stärker verlängert sich die durchschnittliche Verweildauer im Krankenhaus nach der Korrekturoperation. Patienten mit einer Pulmonalstenose sind häufig asymptomatisch. Bei schweren Fällen treten eine Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit sowie eine periphere Zyanose auf. Bei hochgradiger Zyanose mit Rechts-Links-Shunt kann zudem eine zentrale Zyanose auftreten. Schaeede et al. machen bereits in einer Untersuchung aus dem Jahr 1956 an der Universitätsklinik Bonn deutlich, dass Patienten mit angeborenen Herzfehler – und hier besonders mit der Pulmonalstenose – an reduzierter körperlicher Entwicklung leiden. Ursächlich war hierfür der Grad der Zyanose. Je stärker diese ausgeprägt war, desto stärker die körperliche Einschränkung. Das Gewichtswachstum war stärker geschädigt als das Längenwachstum. Als Ursache der Beeinträchtigung der körperlichen Entwicklung muss eine Hypoxämie im Versorgungsgebiet des großen Kreislaufs angenommen werden. Diese lag ausgeprägt vor sowohl bei starker Verminderung des Kreislaufminutenvolumens im großen Kreislauf infolge eines großen Links-Rechts-Shunts (insbesondere bei Vorhof-Septum-Defekt) als auch bei den eine dauernde Zyanose bedingenden Vitien, nicht aber bei kongenitalen Herzfehlern mit nur geringem Links-Rechts-Shunt; eine regionäre relative Hypoxämie besteht möglicherweise distal einer Aortenisthmusstenose. — Entwicklungsbehinderung und Einschränkung der Lebenserwartung gingen dem Grad der Zyanose parallel.

Ebenfalls in der Untersuchung von Hilger et al. (1960) über die körperliche Entwicklung in Abhängigkeit des Grades einer Zyanose bestätigten sich die oben gemachten Untersuchungsergebnisse. Es fand sich eine statistisch gesicherte Zunahme der prozentualen Häufigkeit pathologisch unterentwickelter Patienten in Abhängigkeit von den hämodynamischen Befunden: geringste Unterentwicklung bei kleinem Shunt und nicht erhöhtem Lungengefäßwiderstand, schon deutliche Unterentwicklung bei großem Shunt und nicht erhöhtem Lungengefäßwiderstand, stärkste Unterentwicklung bei deutlich erhöhtem Lungengefäßwiderstand. Die Gewichtsentwicklung war schwerer retardiert als das Längenwachstum.

Körperliche Entwicklung beinhaltet allerdings auch die Fähigkeit zur Regeneration. Dass ein körperlich gut entwickelter Patient besser zur Regeneration fähig ist als ein schlecht entwickelter, erscheint sofort plausibel. Dass eine gute Sauerstoffversorgung zur Regeneration besonders bei herzoperierten Patienten notwendig ist, erscheint ebenfalls plausibel. Dabei kann die Sauerstoffversorgung nicht hoch genug eingeschätzt werden. Dies hat mit der Regeneration von Stamm- und Vorläuferzelle zu tun, die in der Arbeit von Bloch et al. (2006)¹⁰⁷ betont wird.

Seit langem ist bekannt, dass die Regeneration von vielen Geweben und Organen zu einem wesentlichen Teil durch Stamm- und Vorläuferzellen getragen wird. Jedoch erst in den letzten Jahren ist die Bedeutung von Stamm- und Vorläuferzellen für die kardiovaskuläre Regeneration offensichtlich geworden. Es sind verschiedene Stamm- und Vorläuferzelltypen identifiziert worden, wie die mesenchymalen Stammzellen, die kardialen Stammzellen und die endothelialen Vorläuferzellen, die für die Erneuerung und das Wachstum von Herz und Gefäßen verantwortlich gemacht werden können. Mit der Identifizierung dieser Zellen wurden nicht nur zunehmend Anstrengungen unternommen, diese Stamm- und Vorläuferzellen für die Therapie einzusetzen. Neben verschiedenen pharmakologischen Interventionen ist körperliches Training als Methode zur Maximierung der Sauerstoffaufnahme als eine der Möglichkeiten nachgewiesen worden, die zu einer Mobilisierung und Aktivierung von endothelialen Vorläuferzellen führen kann und darüber präventive und regenerative Wirkung im kardiovaskulären System hat.

Die Verknüpfung der oben gemachten Untersuchungen erscheint nun einfach. Auf der einen Seite haben Patienten mit einer schweren Pulmonalstenose gravierende körperliche Einbussen wegen einer mangelhaften Sauerstoffversorgung. Auf der anderen Seite ist die Sauerstoffversorgung von Stamm- und Vorläuferzellen für die kardiovaskuläre Regeneration derart wichtig, dass diese Vorgänge durch sportliches Training vor dem Hintergrund einer maximalen

¹⁰⁷ Vgl. Bloch et al (2006).

Sauerstoffaufnahme und -versorgung unterstützt werden sollen. Ergo: Patienten mit einer Zyanose bleibt die optimale Regeneration kardiovaskulärer Zellen verwehrt.

Zugrunde liegt eine allgemeine Schwächung der körperlichen Entwicklung, wie sie seit langem bekannt ist. Zudem zeigen neuere Forschungsansätze die besondere Bedeutung einer optimalen Sauerstoffversorgung vor dem Hinterrund der Regeneration kardialer Stammzellen. Da Patienten mit Zyanose hier einen entscheidenden Nachteil in den Reparaturmechanismen haben, dauert die Regeneration entsprechend länger, was sich in einem längeren postoperativen stationären Aufenthalt im Krankenhaus widerspiegelt.

5.5.4 Beatmungszeit

Die Beatmungszeit (Angabe in Minuten) zeigt einen B-Wert von 0,035 bei einem hoch signifikanten p-Wert von 0,001 ($p \leq 0,05$). Dieses Ergebnis besagt, dass, je länger die Beatmungszeit ist, also je länger der Patient an die Beatmungsmaschine angeschlossen ist, desto länger ist seine Verweildauer im Krankenhaus. Das erscheint zunächst trivial. Eine Frage, die sich aufdrängt, ist die des positiven Vorzeichens des Steigungskoeffizienten; denn warum verlängert die Beatmungszeit die Verweildauer und verkürzt sie nicht. Man könnte doch davon ausgehen, dass der Patient bei der maschinellen Beatmung geschont werden würde, was zu einer schnelleren Regeneration und sukzessive schnelleren Entlassung aus dem Krankenhaus mit einhergehender Verkürzung der durchschnittlichen Verweildauer führen sollte. Folgende Erklärungsansätze zu einhergehenden Komplikationen bei künstlicher Beatmung bieten sich an:

Im Allgemeinen wird die Prognose des Beatmungspatienten von der zugrunde liegenden Erkrankung und deren Antwort auf die Therapie bestimmt. Aber auch die Beatmung selbst kann ernsthafte Probleme verursachen, die ihrerseits den Aufenthalt auf einer Intensivstation verlängern und manchmal zu bleibenden Schäden oder gar zum Tod führen können.

Infektiöse Komplikationen, hier besonders Pneumonien, treten bei einer Vielzahl von Patienten, die länger als einige Tage beatmet bleiben, auf. Die endotracheale Intubation unterläuft die natürlichen Abwehrmechanismen gegen Lungeninfektionen, insbesondere den Prozess der „mukoziliären Clearance“. Dieser kontinuierliche Transport von Sekreten aus den Lungen in die oberen Luftwege dient der Abfuhr von Bakterien und Fremdkörpern. Die intubationsbedingte Ausschaltung dieses Mechanismus gilt als Hauptfaktor bei der Entstehung von Pneumonien.¹⁰⁸ Ruiz-Santana und Mitarbeiter berichten über eine Zunahme der Pneumonierate von 8,5% in den ersten drei Tagen nach Intubation bis auf 45,6% nach dem vierzehnten Tag. Kuhlen et al. (1999) stellen dar, dass solche Ergebnisse wie die von Ruiz-Santana zu dem

¹⁰⁸ Vgl. die Ergebnisse der Arbeit von Ruiz-Santana und Mitarbeiter in Schönhofer (2000).

Grundsatz geführt haben, die Dauer der maschinellen Beatmung zu verkürzen und die Patienten so schnell wie möglich zu extubieren.

Sind Infektionen ein allgemeines Risiko bei der Intubation von Patienten, gibt es spezifische Risiken bei der Intubation von herzkranken Patienten. Seige et al. (2001)¹⁰⁹ untersuchen die künstliche Beatmung und v.a. die Applikation positiver Atemwegsdrücke, die Änderung des Lungenvolumens und des unterschiedlichen Ausmasses der notwendigen Atemarbeit in ihren Auswirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem, die beim Herzkranken wegen der eingeschränkten oder fehlenden pulmonalen Funktionsreserven besonders zu beachten sind. Sowohl positive Atemwegsdrücke als auch die begleitenden erhöhten intrathorakalen Drücke beeinflussen in einem komplizierten Wechselspiel sowohl die Vorlast als auch die Nachlast beider Ventrikel und die gesamte Lungenfunktion. Der beatmungsinduzierte Lungenschaden und der Anstieg des intraabdominellen Druckes mit lokaler und systemischer Zytokinfreisetzung sind bei der Beatmung zu beachten. Da auch Herzerkrankungen mit systemischer Inflammation und Endotoxintranslokation einhergehen können, ist dies bei Herzkranken im Hinblick auf eine mögliche Zunahme der Kardiodepression zu berücksichtigen.

Die einhergehenden Komplikationen beatmungsinduzierter Lungenschäden sind auch Bestandteil des jüngst abgehaltenen 49. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. im April 2008, der sich explizit mit den o. g. Problemstellungen befasst hat. Aus den Vorträgen des Kongresses und der Analyse der Studien, die den Zusammenhang zwischen Intubation und körperlicher Belastung kann geschlossen werden, dass die dauernde Intubation zu erhöhten körperlichen Belastungen führt, die gerade bei herzgeschwächten Patienten zu einer Zunahme der durchschnittlichen Verweildauer im Krankenhaus führen.¹¹⁰ Anhand der gemachten Untersuchung spiegeln sich die Komplikationen in ihren Auswirkungen auf die durchschnittliche Verweildauer in einer Zunahme der Zeit wider, was sowohl die statistische Signifikanz der Variablen Beatmungsdauer als auch den positiven Steigungskoeffizienten erklärt.

5.6 Long term Follow up (Cox-Regressionsmodell)

Betrachtet man die Ergebnisse des Cox-Regressionsmodells, kommt man zu dem Schluss, dass keine der beobachteten Variablen einen statistisch signifikanten Einfluss auf den „long term survival“ hat. Erklärungen könnten folgende Überlegungen bringen:

Mit der Frage eines optimalen Operationszeitpunktes bei Patienten mit Pulmonalstenose befassten sich Pozzi und Kollegen (2000). Die Absicht ihrer Studie lag darin begründet, die Ergebnisse ihres damaligen chirurgischen Managements zu analysieren. Es wurde ein

¹⁰⁹ Vgl Seige, Werdan und Prondzinsky (2001).

¹¹⁰ Vgl. die Vorträge auf <http://www.dgp-kongress.de/2008>.

perioperatives und ein „intermediate term follow up untersucht, um die optimale für die entsprechenden Korrekturoperationen zu prognostizieren. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Auswahl des geeigneten Operationsverfahrens und sukzessive die Überlebenschancen ausschliesslich in Abhängigkeit von den anatomischen Voraussetzungen der operierten Herzen zu sehen sind.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen in einer älteren Studie auch Minale, von Bernuth, Bardos, Hofstetter und Messmer bereits im Jahr 1982. Allerdings untersuchten diese Patienten eine etwas abweichende Patientenpopulation mit einem kompletten Atrioventrikularkanal. Sie schliessen ihre Untersuchung mit der Aussage ab, dass die operativen Ergebnisse vollkommen unabhängig von Variablen wie Alter und Gewicht während des Operationszeitpunktes zu betrachten sind. Sie vermuten ebenfalls wie Pozzi et al. (2000), dass es sich eher um die mit dem Herzfehler assoziierten kardialen Anomalien handelt, die für die Langzeitergebnisse von höherer Bedeutung sind. Zudem unterstellen sie, dass desweiteren besonders das zur Rekonstruktion benötigte Ersatzmaterial eine wichtige Rolle bei dem Erfolg des Korrekturverfahrens spielt.

Die Frage nach dem Einsatz des Ersatzmaterials werfen ebenfalls Borowski et al. (2003) auf. Sie untersuchen die Frage einer Pulmonalklappeninsuffizienz nach Totalklappenkorrektur bei Fallot'scher Tetralogie. In ihrer Arbeit beschreiben sie die Abhängigkeit dieses Konsekutivschaden vom verwendeten Operationsansatz und den verwendeten Operationsmaterialien. Je nach Verwendung des Operationsmaterials, musste mit schlechteren Langzeitergebnissen gerechnet werden.

Vor dem Hintergrund der oben gemachten Überlegungen kommt man zu dem Schluss, dass gute Langzeitergebnisse bei Korrektur einer Pulmonalstenose weniger von den Operationsvariablen wie Gewicht, Lokalisation der Pulmonalstenose oder auch Aortenabklemmzeit abhängen. Vielmehr sind die Ursachen in den verwendeten Operationsmaterialien (s.o.) zu suchen. Schliesslich wirft sich auch die Frage nach der Qualität der einzelnen Operateure auf. Auch wenn die Qualitätsberichte der Krankenhäuser und spezialisierten Zentren zunehmend für mehr Transparenz auf dem Medizinsektor hinsichtlich der Leistungsdaten unterschiedlicher Spezialisierungsrichtungen wie z.B. der Herzchirurgie geben, stehen doch Vergleiche einzelner verantwortlicher Operateure aus.

5.7 Lebensqualität

5.7.1 Exkurs zur Beurteilung von Lebensqualität

Lebensqualität ist schwer zu definieren. Eventuell kann man davon ausgehen, dass eine Definition aus dem angloamerikanischen Sprachraum „satisfaction with life“ als Zufriedenheit mit dem Leben (so, wie es gerade läuft) dem Anspruch einer allgemeingültigen Definition der Lebensqualität am nächsten kommt. Von entscheidender Bedeutung ist die vor diesem Hintergrund die Differenz zwischen individuellen Erwartungen und Erfahrungen.¹¹¹ Die Betrachtung der Lebensqualität sollte mehrdimensional erfolge, so spielen körperliche, geistige, psychologische und soziale Aspekte eine Rolle. Welche Dimension dabei mit welcher Gewichtung in die Beurteilung einfließen soll, ist nach wie vor ungeklärt. So bleibt die Messung der Lebensqualität ausgesprochen schwierig.

Objektiv können lediglich Faktoren gemessen werden, die als Determinanten für einzelne Teilaspekt der Lebensqualität gelten. So bleiben für Patienten mit Herzerkrankungen beispielsweise die Spirometrie mit Messung der maximalen Sauerstoffaufnahme als der beste Parameter für die kardiale Leistungsfähigkeit als Aussagekriterium.¹¹² Auch können kognitive Fähigkeiten mit Intelligenztests, psychische Störungen mit einhergehenden psychologischen Testverfahren, sozioökonomischer Status über das Familieneinkommen und viele andere denkbaren Einflussfaktoren der Lebensqualität objektiv erfasst werden.

Die eigentliche Lebensqualität bleibt allerdings höchst subjektiv. In der medizinischen Praxis werden zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität häufig einfache Fragebögen eingesetzt, in denen der Patient die körperlichen, geistigen, sozialen, psychologischen und funktionellen Aspekte der Gesundheit aus seiner Sicht beschreiben.¹¹³

Utens et al.¹¹⁴ wie auch andere Autoren fanden bei pädiatrischen Patienten nach Herzoperationen in drei unterschiedlichen Altersgruppen (Kinder¹¹⁵, Jugendliche¹¹⁶ und Erwachsene¹¹⁷) Patienten mit Depressionen und Angststörung sowie geringem Selbstwertgefühl.

¹¹¹Vgl. Calman (1984),

¹¹² Vgl. Hager (2005). Auch betonen Lu et al. (2006) die Bedeutung des funktionellen outcomes als Kriterium der Lebensqualitätsschätzung bei Fallot-Patienten in der Langzeitbeurteilung.

¹¹³ Vgl. Ravens-Sieberer et. al. (1998).

¹¹⁴ Vgl. Utens et al. (1998).

¹¹⁵ Vgl. Gupta et al. (2000).

¹¹⁶ Vgl. Fredriksen et al. (2004).

¹¹⁷ Vgl. Bromberg et al. (2003).

Bei Patienten mit Pulmonalstenose/Fallot-Tetralogie stuft lediglich jeder 6. Patient seinen Gesundheitszustand als hervorragend ein.¹¹⁸ Detailliertere Betrachtungen bringen kein einheitliches Bild. In einer Untersuchung waren Einschränkungen in allen Lebensbereichen auszumachen – allerdings nicht in der Kategorie Schmerz.¹¹⁹ Andere Studien beschreiben bei der Selbstbeurteilung eine normale Lebensqualität trotz deutlicher objektiver Belastungseinschränkungen.¹²⁰ In anderen Arbeiten wird die Lebensqualität bei Fallot-Patienten nach opeativen Korrekturingriffen v.a. im langzeitverlauf als unerwartet gut eingeschätzt.¹²¹

5.7.2 Objektive Kriterien

5.7.2.1 Pulmonalarterieller Druck

Die pulmonal-arterielle Hypertension (PAH) ist eine Form von pulmonaler Hypertension (PH). PAH ist eine progressiv verlaufende Erkrankung, die durch einen erhöhten Mitteldruck im pulmonal-arteriellen System gekennzeichnet ist, wobei in Ruhe 25 mmHg und bei Belastung 30 mmHg als Grenzwerte festgelegt sind.¹²² Je nach Literaturquelle schwanken diese Werte, und es werden Normalwerte in Ruhe von ca. 20mmHg und unter Belastung bis 32 mmHg.¹²³ Vor dem Hintergrund eines langfristig pulmonal-arteriellen Druckes in Ruhe von durchschnittlich 27 mmHg muss man von einer leichten pulmonalarteriellen Hypertonie bei den pädiatrischen Patienten nach Korrektur der Pulmonalstenose ausgehen.¹²⁴

5.7.2.2 Sauerstoffsättigung

Bei dem Patientenkollektiv der herzoperierten Patienten lag die arterielle Sauerstoffsättigung im langfristigen Durchschnitt bei 92%. 25% der Patienten hatten eine Sättigung von $\leq 92\%$. Die arterielle Sauerstoffsättigung (S_aO_2) ist ein wichtiger Parameter zur Beurteilung der Atemfunktion. In vielen Fällen lässt sie Rückschlüsse auf die Funktion und Tätigkeit der Lunge zu. Je nach Krankheitsbild und Alter des Patienten kann man unterschiedliche Sättigungswerte tolerieren. So wird man bei Kindern und jungen Erwachsenen einen Wert nahe 100 % anstreben, bei älteren Menschen oder bestimmten Krankheiten (beispielsweise COPD

¹¹⁸ Vgl. Meijboom et al. (1995).

¹¹⁹ Vgl. Mir (2000).

¹²⁰ Vgl. Daliento et al (2006).

¹²¹ Vgl. Loup et al. (2009).

¹²² Vgl. die Definitionskriterien bei med-diplom als Internetportal zur qualitätsgesicherten medizinischen Fortbildung: http://www.med-diplom.at/fortbildung/pulmonal_arterielle_hypertension_01.html

¹²³ Vgl. Silbernagl im Taschenatlas der Pathophysiologie (2005).

¹²⁴ Vgl. auch Referenzwerte der pulmonalarteriellen Hypertonie nach WHO.

oder Mukoviszidose) können auch Werte um 90 % genügen, wobei die Grenze für tolerierbare Sättigung individuell festgelegt werden muss.¹²⁵ Insgesamt kann man somit behaupten, dass die Patienten postoperativ über eine gute arterielle Sauerstoffsättigung verfügen.

5.7.2.3 Trainingsfähigkeit

Bei der postoperativen Trainingsfähigkeit konnten 40% der herzoperierten Patienten gute bis sehr gute und insgesamt 70% der Patienten befriedigende Ergebnisse erreichen. Aufgrund von verbesserter Lebenserwartung von Kindern mit angeborenen Herzfehlern rückt die Frage nach Sport bei dieser Risikogruppe in den Blickpunkt der Betrachtung.¹²⁶ Nicht nur für die motorische Fähigkeit konnten positive Effekte nachgewiesen werden.¹²⁷ Zudem konnte die kardio-pulmonale Leistungsfähigkeit durch regelmässiges Training in mehreren Studien belegt werden.¹²⁸ Fredricksen et al. zeigen verbesserte Werte in der maximalen Sauerstoffaufnahme. Longmuir et al. liessen Kinder mit angeborenen Herzfehlern im Anschluss an eine Korrekturoperation oder einen palliativen Eingriff zu Hause einfache Trainingsprogramme durchführen. Kinder mit regelmässigem Training zeigten erwartungsgemäss bessere Ergebnisse als Kinder ohne Training. Diese Effekte konnten bis zu fünf Jahre ohne weitere Intervention nachgewiesen werden.¹²⁹ Die Trainingseffekte waren vergleichbar mit denen einer Kontrollgruppe gesunder Kinder – besonders in der untersuchten Variablen der maximalen Sauerstoffaufnahme.¹³⁰

Zusammenfassend muss man davon ausgehen, dass die Frage nach sportlicher Trainingsfähigkeit keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Patienten mit angeborenen Herzfehlern und kontrollierter gesunder Kinder aufweist.¹³¹ Im Patientenkollektiv liegt die Trainingsfähigkeit vor, die man aus der herrschenden Literatur (s.o.) erwarten darf.

5.7.2.4 Sportarten

Die Eingruppierung der untersuchten Patientenkollektivs ergibt: 53,8% betreiben Sport, davon 18 in der Schule und 3 weitere in der Freizeit. Sie betreiben Fussball und Reitsport

¹²⁵ Vgl. Wikipedia: <http://de.wikipedia.org/wiki/Sauerstoffs%C3%A4ttigung>.

¹²⁶ Vgl. Bloch et al. (2006).

¹²⁷ Vgl. Dordel (2003).

¹²⁸ Vgl. Ruttenberg et al. (1983).

¹²⁹ Vgl. Longmuir et al. (1990).

¹³⁰ Vgl. Ruttenberg et al. (1983).

¹³¹ Vgl. nochmals Ruttenberg et al. (1983).

Nachdem die Frage der Sporttauglichkeit pädiatischer und auch erwachsener Patienten nach Korrekturoperationen kongenitaler Herzfehler eindeutig beantwortet worden ist, ist die Frage nach der sportlichen Aktivität und den empfohlenen Sportarten gestellt. Es geht um die Risikoklassifikation. Grundsätzlich kann man bei der Pulmonalstenose und einhergehender Korrektur neben der Trainingsfähigkeit von uneingeschränkter Sporttauglichkeit ausgehen.¹³²

Dennoch muss nach der geeigneten Sportart gefragt werden, denn die Anforderungsprofile an den Sportler sind unterschiedlich. In der herrschenden Literatur¹³³ wird nach dynamischen und statischen Gesichtspunkten bei der sportlichen Betätigung unterteilt. Explizit für pädiatrische Patienten mit unterschiedlichen pulmonalarteriellen Gradienten werden folgende Sportkombinationen empfohlen.

¹³² Vgl. Kuen in seinen Überlegungen zur Sporttauglichkeit vom Kinderspital Luzern: in der Schweiz: http://www.evkh.ch/uploads/media/Powerpoint_DrKuen_Herzfehler_und_Sport.pdf.

¹³³ Vgl. stellvertretend die Quellen Bewegung, Spiel und Sport mit herzkranken Kindern im Deutschen Ärzteblatt März 2007, Die Kinderherzgruppe (KHG): Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Prävention/Rehabilitation oder auch Task Force 2. Congenital Heart Disease im Journal of American College of Cardiology (JACC).

Sportart 1: sehr dynamisch, sehr statisch	Skilauf (Alpin), Boxen, Eisschnelllauf, Fechten, Ringen, Rudern, Rennradfahren
Sportart 2: sehr dynamisch, gering statisch	Ballsportarten (Fussball, Volleyball, Handball, Hockey, Tennis, Basketball, Badminton), Laufen, Radfahren, Tanzen, Schwimmen, Skilanglauf, Skaten, Tischtennis
Sportart 3: sehr statisch – gering statisch	Bogenschiessen, Bodybuilding, Geräteturnen, Gewichtheben, Reiten, Segeln, Surfen, Skispringen, Tauchen, Wasserski
Sportart 4: sehr statisch – gering dynamisch	Wandern, Golfen, Kegeln, Bowling, Billard, Schiessen, Curling, Gymnastik mit geringer Intensität
Sportart 5: keine Klassifikation	Turnen, Gymnastik, Ballett

in Anlehnung an: Die Kinderherzgruppe: Positionspapier der Dt. Gesellschaft für Prävention/Rehabilitation und Task Force 2 des American College of Cardiology

Tabelle 8: Empfohlene Sportarten für pädiatrische Patienten nach Herzoperationen

Für das Risikoprofil bei den Sportarten vor dem Hintergrund des pulmonal-arteriellen Gradienten gilt folgendes:

Pulmonalarterieller Gradient.: $\leq 40\text{mmHg}$:	keine Einschränkung
Pulmonalarterieller Gradient.: $= 40\text{-}60\text{mmHg}$:	Sportart 2, 4, 5
Pulmonalarterieller Gradient.: $\geq 60\text{mmHg}$:	Sportart: 4

Grundsätzlich sollten bei Einschränkung die Sportarten 2 und 4 nicht als Wettkampfsport betrieben werden.

Die Patienten betreiben die Sportarten, die für sie als Risikopatienten von einschlägigen Institutionen vorgeschlagen werden. Dabei bildet Schulsport, obwohl in der Liste der empfohlenen Sportarten nicht aufgeführt, keinen Widerspruch, handelt es sich doch um einen repräsentativen Querschnitt der empfohlenen Sportarten.¹³⁴ Theoretisch könnten – gemessen an der Trai-

¹³⁴ Vgl. Hirth et al. (2006).

ningsfähigkeit - alle Patienten Sport treiben. Unterschiedliche Gründe kann es geben, warum dies lediglich etwas mehr als 50% tun. Zumindest sollte die mangelnde körperliche Belastbarkeit als Hindernisgrund ausscheiden. So lassen sich keine objektiven Kriterien als Ausschlusskriterium bei den Patienten feststellen. Eventuell ist die Verantwortung für diese Ergebnis eher in subjektiven Kriterien wie einer mangelnden Sportmotivation zu suchen oder Überprotektionismus besorgter Eltern zu suchen.

5.7.3 Subjektive Kriterien

5.7.3.1 Allgemeines Wohlbefinden

Bei der Beurteilung des Allgemeinen Wohlbefindens (n= 35) gibt die Hauptzahl der Patienten ein gutes Ergebnis an. Beurteilt man das Allgemeine Wohlbefinden nach einem Schlüssel (1= sehr gut, 2:=gut, 3= weniger gut und 4=schlecht), so erhält man den Wert 2,06. Insgesamt sind 75% und weniger mit ihrem Wohlbefinden derart zufrieden, dass sie ihm die Noten 1 und 2 zuteilen. Lediglich 7 Patienten beurteilen ihr Allgemeines Wohlbefinden mit weniger gut, einer davon mit schlecht. Zusammenfassend muss gesagt werden, dass das Allgemeine Wohlbefinden der Patienten einem guten Niveau entspricht.¹³⁵

5.7.3.2 Lebensqualität

Die subjektive Einschätzung der herzoperierten Patienten hinsichtlich ihrer Lebensqualität kommt zu einem etwas anderen Ergebnis. Der Mittelwert ergibt bei o.g. Gewichtung 2,40 und liegt damit etwas schlechter als bei der Beurteilung zum Allgemeinen Wohlbefinden (2,06). Leider beantworten 50% der Patienten, dass ihre Lebensqualität gut oder besser sei. Rund 35 % der Patienten antworten, dass ihre Lebensqualität weniger gut oder schlecht sei. Trotz der Verschlechterung der Werte im Vergleich zum Allgemeinen Wohlbefinden, bewertet der Hauptteil der Patienten ihre Lebensqualität durchaus positiv. Auch muss festgestellt werden, dass lediglich ein Patient mehr seine Lebensqualität als schlecht bezeichnet.

Als Resultat lässt sich damit feststellen, dass die Lebensqualität der Patienten etwas geringere Werte aufweist als das allgemeine Wohlbefinden, das sich mit einem Durchschnittswert von 2,4 als mittelwertig zwischen gut und weniger gut befindet. Mit diesen Ergebnissen kann man zufrieden sein. Auch werden Ergebnisse in der Studie von Meijboom (2000) übertroffen. Daraus lässt sich schliessen, dass die Patienten grundsätzlich mit ihrem Wohlbefinden auf hohem Niveau zufrieden sind.

¹³⁵ Zu Ergebnissen von Fallot-Patienten in der Beurteilung von intellektuellen, neuropsychologischen und Verhaltenskriterien vgl. Miatton et al. (2007).

6 Zusammenfassung

Angeborene Herzfehler sind die am häufigsten angeborenen Defekte, die bei ca. 0,8%-1% aller Geburten vorkommen. In Deutschland werden jährlich über 6000 Kinder mit Herzfehlern geboren. Einen dieser Herzfehler repräsentiert das Krankheitsbild der Pulmonalklappenstenose (Syn.: Pulmonalstenose). Die Pulmonalstenose tritt mit einer Häufigkeit von 5%-13% unter den angeborenen Herzfehlern auf. Ohne eine Operation ist bei diesem Vitium von einer Sterblichkeit noch im ersten Lebensjahr von ca. 10% auszugehen. Die Pulmonalstenose repräsentiert infolgedessen ein gravierendes Krankheitsbild.

Zudem kann die Pulmonalstenose als konstituierendes Merkmal bei einem weiteren Herzfehler auftreten, den man Fallot'sche Tetralogie nennt. Die Fallot'sche Tetralogie stellt einen kombinierten Herzfehler dar, der aus den vier Entitäten der Pulmonalstenose, einem Ventrikelseptumdefekt, einer über dem Defekt reitenden Aorta und einer rechtsventrikulären Hypertrophie als direkter Folge des erhöhten Strömungswiderstandes des Blutes aufgrund der Pulmonalstenose charakterisiert ist. Die Fallot'sche Tetralogie tritt mit einer variierenden Inzidenz von 9%-11% auf. Ebenfalls wie bei dem Krankheitsbild der Pulmonalstenose sterben rund 10% der erkrankten Neugeborenen im ersten Lebensjahr.

Dank dramatischer Neuerungen in der chirurgischen Therapie hat sich die Lebenserwartung der an einer Fallot'schen Tetralogie erkrankten Neugeborenen in den letzten 50 Jahren auf Normalniveau erhöht. Bei vielen angeborenen Herzfehlern wurde ein Überleben über das Säuglingsalter hinaus überhaupt erst ermöglicht. So steht heute nicht mehr die Letalität der Korrekturoperationen als alleiniges Beurteilungskriterium einer erfolgreichen Therapie im Vordergrund, sondern zudem müssen auch Fragen nach der langfristigen Lebensqualität der pädiatrischen Patienten als gleichberechtigtes Qualitätsmerkmal gestellt werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden 41 Patienten mit Fallot'scher Tetralogie und einhergehender Korrekturoperation untersucht. Die 30-Tage-Letalität entsprach dem Grössenbereich der in der herrschenden Literatur gemachten Angaben, allerdings stieg leicht die 30-Tage-Letalität bei Kindern ≤ 3000 Gramm.

In einer Betrachtung der langfristigen Überlebensrate (long term survival) liegt nach heutigen Massstäben die Spätletalität vergleichsweise hoch. Auch unter Berücksichtigung von Patientenkollektiven aus früheren Zeiten – das untersuchte Patientenkollektiv wurde im Zeitraum 1980-1996 operiert – liegen die Ergebnisse immer noch vergleichsweise hoch, wenn auch nicht mehr so stark. Auch lag die Rate der Re-Operationen höher als bei vergleichbaren Patientenpopulationen. Patienten mit Re-Operationsstatus haben eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit aufzuweisen als Patienten ohne Re-Operationen. Allerdings gilt dieses Ergebnis

ausschliesslich indiziell, weil ein Vergleich entsprechender Überlebenskurven keinen statistisch signifikanten Unterschied aufweisen konnte.

Um Risikofaktoren auf das Überleben der pädiatrischen Patienten zu identifizieren, wurden zwei unterschiedliche Regressionsmodelle mit divergierenden Beobachtungszeiträumen berechnet. Ein multiples lineares Modell konnte als Risikofaktoren für das Überleben in dem Zeitraum bis zur Entlassung aus der krankenhausesärztlichen Versorgung einen hohen pRV/LV präoperativ, ein höheres Operationsgewicht sowie eine bestehende Zyanose und die Dauer der Beatmungszeit identifizieren. In einem Cox-Regressionsmodell, das sich besonders für Überlebensraten mit zensierten Daten anbietet, konnten keine statistisch signifikanten Risikofaktoren eruiert werden. Fragen nach der Qualität der zur Rekonstruktion verwendeten Ersatzmaterialien und nach der Qualität der Operateure werden aufgeworfen.

In der Beurteilung ihrer Lebensqualität zeigen sich die Patienten durchaus zufrieden. Zudem können die Patienten Sport in den Sportarten betreiben, wie es von einschlägigen Organisationen empfohlen wird. Eine entsprechende Trainingsfähigkeit konnte den Patienten attestiert werden.

7 Literaturverzeichnis

1. American College of Cardiology: www.acc.org/clinical/statements.htm
2. Alexiou C. A., Mahmoud H., Al-Khaddour A., Gnanapragasam J., Salmom A., Keeton B., Monro J. (2001): Outcome after Repair of Tetralogy of Fallot in the First Year of Life, *Ann Thorac Surg*, 71, S. 494-500.
3. American Heart Association, I. (2004): Congenital Cardiovascular Defects, in *Heart Disease and Stroke Statistics - 2004 Update*, www.americanheart.org.
4. Anderson R. H., Macartney F. J. Shinebourne E. A., Tinan, M. (1998): *Paediatric cardiology*, Churchill Livingstone, Edinburgh, S. 765-798.
5. Anderson, R. H., Allwork, S. P., Ho, S. Y., et al. (1981): Surgical Anatomy of the tetralogy of Fallot, *Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery*, 81: S. 887 – 896.
6. AWMF: <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/023-007.htm>.
7. Becker, A., E., Connor M., Anderson R. H. H., Tetralogy of Fallot (1999): a morphometric and geometric study. *American Journal of Cardiology*, 35: 402.
8. Bertranou, E. G., Blackstone, E. H., Haelrig, J. B. (1978): Life expectancy without surgery in the tetralogy of Fallot. *American Journal of Cardiology*, 42: 458.
9. Beyens, T., Biarent, D., Bouton, J. M., Demanet, H., Viart, P., Dessy, H., Deville, A., Lamote, J., Deuvaert, F. E. (1998): Cardiac surgery with extracorporeal circulation in 23 infants weighing 2500 g or less: short and intermediate term outcome, *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 14 (2): S. 165-172.
10. Birks, W., Sadony, V., Satter, P. (1970): Erweiterte Indikationsstellung und Verfahrenswahl zur Anlegung aortopulmonaler Anastomosen im Hinblick auf eine zweizeitige Operation hochgradiger Formen der Fallot'schen Tetralogie, *Thoraxchirurgie* 18: 475-485.
11. Bishop, S. P., Melsen, L. R. (1976): Myocardial necrosis, fibrosis and DNA synthesis in experimental cardiac hypertrophy induced by sudden pressure overload, *Circ Res*, 39: S. 238-245:
12. Blalock, A., Taussig, H. B. (1945): The surgical treatment of malformatins of the heart in which there ist pulmonary stnosis or atresia, *J Am Med Assoc*, 124: S. 189-202.
13. Bloch, W., Brixius, K. (2006): Sport und Stammzellen. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 57. 68-72.
14. Böcker, W. (2004): *Pathologie*, Ausg. 3, München.
15. Borowski, A., Ghodsizad, A., Litmathe, J., Godehardt, E., Lawrenz, W., Schmidt, K. G., Gams, E. (2003): Homograft-Implantation bei schwerer Pulmonalklappeninsuffi-

- ziens nach Totalkorrektur einer Fallot'schen Tetralogie mit transannulärem Patch, Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Vol. 17, 4.
16. Borowski, A., Schickendantz, S., Mennicken, U., Korb, A. (1997): Open heart interventions in premature low- and very-low-birth-weight neonates: risk profile and ethical considerations, *Thorac Cardiovasc Surg.*, 45 (5): S. 238-241.
 17. Bove, T., Francois, K., De Groote, K., Suys, B., De Wolf, D., Verhaaren, H., Matthys, D., Moerman, A., Poelaert, J., Vanhaesebroeck, P., Van Nooten, G. (2004): Outcome analysis of major cardiac operations in low weight neonates, *Ann Thorac Surg*, 78 (1): S. 181-187.
 18. Brock, R. G. (1948): Pulmonary valvulotomy for the relief of congenital pulmonary stenosis, *Br Med J*, 1: 1121.
 19. Bromberg, J. I., Beasley, P. J., D'Angelo, E. J. et al. (2003): Depression and anxiety in adults with congenital heart disease, *Heart & Lung*, 32: S. 105-175.
 20. Bühl, A. (2006): SPSS 14. Einführung in die moderne Datenanalyse, von Pearson Studium, Gebundene Ausgabe, München u. a..
 21. Bühl, A., Zöfel, P. (1998): SPSS Version 8. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows, Addison Wesley, 4. Aufl., München u. a..
 22. Bundesverband herzkranker Kinder e.V.:
<http://www.bvhk.de/spendenseite/index.html>.
 23. Bürst, M. (1990): Fallot'sche Tetralogie – Operationsmethodik und postoperative somatographische Entwicklung, Diss.
 24. Calman, K. C., (1994): Quality of life in Cancer – An hypothesis. *J Med Ethics* 10, S. 124-127,
 25. Carrel, T. (1997): Surgery in congenital heart defects: current developments and a few case examples, *Schweiz Rundsch Med Prax*, 86 (17): S.704-709.
 26. Carvalho, J. S., Shinebourne, E. A., Busst, C, Rigby, M. L., Redington, A. N. (1992): Exercise capacity after complete repair of tetralogy of Fallot: deleterious effects of residual pulmonary regurgitation. *British Heart Journal.*, 67: S.470-473.
 27. Castaneda, A. R., Freed, M. D., Williams, R. G., Norwood, W. I . (1977): Repair of tetralogy of Fallot in infancy: early and late results, *J Thorac Cardiovasc Surg.* 74: S. 372-381.
 28. Chang, A. C., Hanley, F. L., Lock, J. E, Castaneda, A. R., Wessel, D. L. (1994): Management and outcome of low birth weight neonates with congenital heart disease. *J Pediatr*, 124(3): S. 461-466.
 29. Chang, R. K., Chen, A. Y., Klitzner, A. Y. (2000): Factors associated with age at operation for children with congenital heart disease,. *Pediatrics.* 105 (5): S. 1073-1081.

-
30. Clancy, R. R., McGaurn, S. A., Wernovsky, G., Spray, T. L., Norwood, W. I., Jacobs, M. L. Murphy, J. D., Gaynor, J. W., Goin, J. E. (2000): Preoperative Risk of Death Prediction Model in Heart Surgery with deep hypothermic circulatory Arrest in the neonate, *Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery*, 119: S. 347-357.
 31. Cobanoglu, A., Schultz, J. M. (2002): Total Correction of Tetralogy of Fallot in the First year of life: late results, *Ann Thorac Surg*, 74 (1), S. 133-138.
 32. Cooley, D. A., Hallmann, G. L. (1966): Intrapericardial aortic-right pulmonary arterial anastomosis, *Surg Gyn Obstet*, 122: 1084.
 33. Cox, D. R. (1972): Regression models and life-tables (with discussion): *J R Stat Soc Series B.*, 34: 187-220.
 34. Daliento, L., Mapelli, D., Russo, G., Scarso, P., Limongi, F., Iannizzi, P., Menedugno, A., Mazzotti E., Volpe B. (2005): Health Related Quality of Life in Adults with repaired tetralogy of Fallot: psychosocial and cognitive outcomes. *Heart* 91: S. 213-218.
 35. Dees, E., Lin, H., Cotton, R. B., Graham, T. P. Dodd, D. A. (2000): Outcome of pre-term infants with congenital heart disease. *J Pediatr*. 137 (5): S. 653-659.
 36. deLeval, M. (2005): Congenital Heart Disease Symposium, 85th Annual Meeting AATS, San Francisco.
 37. Derra, E., Löhr, B., Rothhoff, F., El-Fiky, M. (1962): Erfahrungen mit der kausalen Therapie der operativen Behandlung der Fallot'schen Tetralogie, *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 87: S. 768-771.
 38. Deucher-Frühauf, S. (1996): Fallotsche Tetralogie Ursachen und Folgen eines erhöhten Quotienten aus dem postoperativen rechts- und linksventrikulären Druck: Verlauf postoperativ persistierender Pulmonalstenose, Diss., München.
 39. Deutsches Herzzentrum München: <http://www.dhm.mhn.de>
 40. DGPR (2005): Die Kinderherzgruppe (KHG) (Positionspapier der DGPR), Bjarnason-Wehrens, B., Sticker, E. , Lawrenz, W. , Held, K., DGPR-Eigenverlag.
 41. Di Donato, R. M., Jonas, R. A., Lang, P., Rome, J. J., Mayer, J. E., Castaneda, A. R. (1991): Neonatal repair of tetralogy of Fallot with and without pulmonary atresia, *Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery*, 101, S. 126-37.
 42. Dinghaus, P. (1998): Statistische Auswertungen medizinischer Studien, Skript zum SPSS Kurs, Schriftenreihe des IMSIE, Köln.
 43. Dordel, S. (2003): Bewegungsförderung in der Schule. Handbuch des Sportförderunterrichts.: Verlag modernes Lernen. 8. Aufl., Dortmund.
 44. Drews, U. (1993): Taschenatlas der Embryologie, 1993, Thieme,
 45. Emmanouilidis, G. C., Baylen, B. (1968), in: Moss Heart Disease in Infants, Childrens and Adolescents, 3rd Edition, Williams and Watkins, Baltimore/London.

46. European Society of Cardiology :
www.escardio.org/Scinfo/Tforceguidelines.hat?1306GL_GUCHD#Congenital.
47. Eyskens, B., Reybrouck, T., Bogaert, J., Dymarkowsky, S., Daenen, W., Dumoulin, M., et al. (2000): Homograft insertion for pulmonary regurgitation after repair of tetralogy of Fallot improves cardiorespiratory exercise performance, *Am J Cardio.*, 85, S. 221-225.
48. Faller, A. (1982): Die Tetralogie von Fallot. Zur geschichtlichen Entwicklung von Diagnostik und Therapie eines kongenitalen Herzsyndroms von Nils Stensen bis zur modernen Herzchirurgie, *Gesnerus*, 39. 321-346.
49. Fallot, A. (1888). Contribution al l'anatomie pathologique de la maladie bleue (cyanose cardiaque), *Marseille med.*, 25, 77.
50. Ferencz, C., Neill, C. A., (1992): Cardiovascular malformations prevalence at live birth, in: Freedom, R. M., Benson, L. N., Smallhorn, J. F. : Neonatal Heart Disease. Springer-Verlag.
51. Ferencz, C., Rubin, J. D., McCarter, R. J., Brenner, J. I., Neill, C. A., Perry, L. W., Hepner, S. I., Downing, J. W. (1985): Congenital heart disease: prevalence at live birth. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol*, 121(1): S. 31-36.
52. Fredriksen, P. M., Mengshoel, A. M., Frydenlund, A. et al. (2004): Follow-up in patients with congenital cardiac disease more complex than haemodynamic. Assessment., *Cardiol Young* 14. 373-379.
53. Freilinger, A. T.: Zur Geschichte der Fallot'schen Tetralogie, 1981, Diss., München
54. Fuchs, I. B., Müller, H., Abdul-Khaliq, H., Harder, T., Dudenhausen, J. W., Henrich, W. (2007): Immediate and Long-Term Outcomes in Children with Prenatal Diagnosis of Selected Isolated Congenital Heart defects, 29 (1), S. 38-43.
55. Fyler, D. C. (1980): Report of the New England regional infant Cardiac program, *Pediatrics*, 65 (Suppl.), 376.
56. Gale, A. W., Arciniegas, E., Green, E. W. et al. (1979) : Growth of the pulmonary anulus and pulmonary arteries after the Blalock-Taussig Shunt. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 77: 459.
57. Garson A. J., Nihill, M. R., McNamara, D. G., Gooley, D. A. (1979): Status of the adult and adolescent after repair of the tetralogy of Fallot, *Circulation*, 59: 1232.
58. Garsony, W., Bernhard, W., Nadas, A., Gross, R. (1967): Diagnostics and surgical treatment of infants with critical pulmonary outflow obstruction. *Circulation*, 35, S. 765-776.
59. Gasul, B. M., Arcilla, R. A., Lev, M. (1968): Heart Disease in Children. J. P. Lippincott, Philadelphia, 1966, in: Moss Heart Disease in Infancy, Children and Adolescents , 3rd Edition, Williams and Wilkins, Baltimore/London: S. 234-236.

-
60. Gentles, T. L., Gavreau, K., Mayer, J. E. (1997): Functional outcome after the Fontan operation: Factors influencing late morbidity, *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 114, 3: S. 392-400.
 61. Gerling, C., Rukosujew, A., Kehl, H.-G., Tjan, T.D.T., Hoffmeier, A., Vogt, J., Scheld, H.-H., Krasemann, T. (2009). Do the Age of Patients with Tetralogy of Fallot at the Time of Surgery and the Applied Surgical Technique Influence the Reoperation Rate, 34, S. 155-160.
 62. Glenn, W. W. L., Patino, J. F. (1954): Circulatory bypass of the right heart. 1. preliminary observations on the direct delivery of vena caval blood into the pulmonary artery circulation – azygos vein pulmonary artery shunt. *Yale J Biol Med*, 27: 147.
 63. Graham, T. P., Driscoll, D. J., Gersony, W. M., Newburger, J. W., Rocchini, A., Towbin, J. A. (2005): Task Force 2: Congenital heart disease, 36TH BETHESDA CONFERENCE: TASK FORCES, *J Am Coll Cardiol.*, 45: S. 1326-1333.
 64. Gross, R., Schölmerich, P. (1982): *Lehrbuch der inneren Medizin*, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York
 65. Gupta, S., Mitchell, I., Gluffre, R., Crawford, S. (2006): Covert fears and anxiety in asthma and congenital heart disease, *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, Vol. 13, Num. 3.
 66. Häffner, N. A. (1996): Früh – und Spätergebnisse bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie, Diss., Tübingen.
 67. Hager, A, Hess, J (2006): Lebensqualität nach Operation von angeborenen Herzfehlern *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 154 (7):639-643.
 68. Hager, A., Hess, J. (2005): Comparison of health related quality of life with cardiopulmonary exercise testing in adolescent and adults with congenital heart disease, *Heart* 91, S. 517-520.
 69. Harms, V. (1998): *Biomathematik, Statistik und Dokumentation*, Harms Verlag, Kiel.
 70. Hehrlein, W., Meisner, H., Roth, P., Haehnel, C. Lohmann, E. (1996): Erste Erfahrungen: Fallpauschalen in der Herzchirurgie, *Deutsches Ärzteblatt*, 93 (15).
 71. Hennein, H. A., Mosca, R. S., Urcelay, G., Crowley, D. C., Bove, E. L. (1995): Intermediate results after complete repair of tetralogy of Fallot in neonates. *Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery*, 109: S. 332-344.
 72. Herold, G. (2008): *Innere Medizin*, Herold, Köln.
 73. Hilger, A. A., Schaede, A. (1960) : Hämodynamik und körperliche Entwicklung bei angeborenen Herzfehlern mit Links-Rechts-Shunt, *Basic Research in Cardiology*, Vol. 33, 3-4/ Dezember.

74. Hirsch, J. C., Mosca, R. S., Bove, E. L. (2000): Complete Repair of Fallot in the Neonate, Results in the Modern Era, *Ann Surg*, 2000 October, 232 (4): S. 508–514.
75. Hirth, A., Reybrouck, T., Bjarnason-Wehrens, B., Lawrenz, W., Hoffmann, A. (2006): Recommendations for participation in competitive and leisure sports in patients with congenital heart disease. A consensus document. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 13, 2006, S. 293-299.
76. Ho, K. W., Tan, R. S., Wong, K. Y., Tan, T. H., Shankar, S., Tan, J. L. (2007): Late Complications Following Tetralogy of Fallot Repair: The Need for Long-Term Follow Up (2007): *Ann Acad Med Singapore*, 36, S. 947-953.
77. Hofbeck, M., Singer, H., Scharf, J., Rupprecht, T., Ries, M., Buheitel, G., Blum, U., Mahmoud, O., v.d. Emde, J. (1994): Die totale kavopulmonale Anastomose: Risikofaktoren und Ergebnisse bei Patienten unter 4 Jahren, *Zeitschrift für Kardiologie*, 1994, 83: S. 615-622
78. Hoffman, J. I. E. (1969): The natural history of congenital isolated pulmonic and aortic stenosis, *Am Rev.*, 20: 15.
79. Horneffer, P. J., Zahka, K. G., Rowe, S. A., Manolio, T. A., Gott, V. L., Reitz, B. A. (1990): Long-term results of total repair of tetralogy of Fallot in childhood. *Ann Thorac Surg*. 1990, 50: S. 179-183.
80. Hunter, W. (1784): Three cases of malfomation of the heart. *Medical observations and Inquires by a Society of physicians of London* 6: ab 291.
81. Ilbawi, M. N., Idriss, F. S., DeLeon, S. Y., Muster, A. J., Gidding, S. S., Berry, T. E. (1987): Factors that exaggerate the deleterious effects of pulmonary insufficiency on the right ventricle after tetralogy repair: surgical implications, *Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery*, 1987, 93: S. 36-44.
82. Jenkins, K. J. Gauvreau, K. (2002): Center-specific differences in mortality: preliminary analyses using the Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS-1) method, *Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery*. 124 (1): S. 97-104.
83. Johanssen, C.: *Anatomie & Embryologie* (2006), 4. Aufl., Lehmanns, Berlin.
84. Jones, R. D. M. (1983): Perioperative management of Tetralogy of Fallot repair, *Anaesth Intens Care* 11: S. 208-215.
85. Jonsson, H., Ivert, T., Jonasson, R., Holmgren, A., Björk, V. O. (1995): Work capacity and central hemodynamics thirteen to twenty-six years after repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 110: S. 416-426.
86. Kaplan, E. L., Meier, P., (1958): Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 53: S. 457-81.

-
87. Kawata, H., Kishimoto, H., Miura, T., Nakajima, T., Kitajima, H. (2003): Surgical management of congenital cardiac defects in neonates and young infants born with extremely low weight, *Cardiol Young*. 13 (4): S. 328-332.
 88. Keith, J. D., Rowe, R. D., Vlad, P. (1967): *Heart Disease in Infancy and Childhood*, 2nd Edition New York, Macmillan.
 89. Kinderherzzentrum Linz:
http://kinderherzzentrum.at/deutsch/Publikationen/txpub_dt.html.
 90. Kinderherzzentrum Linz:
http://www.kinderherzzentrum.at/deutsch/Index&Haupt/frmain_dt.html
 91. Kirchner, I. M. (1998): *Möglichkeiten der Magnetresonanz in der Diagnostik nach modifizierter Fontan – Operation*, Diss., München.
 92. Kirklin, J. K., Blackstone, E. H., Kirklin, J.W., McKay, R., Pacifico, A. D., Bargeron, L. M. Jr. (1981): Intracardiac surgery in infants under age 3 months: predictors of postoperative in-hospital cardiac death, *American Journal of Cardiology*. 48 (3): S. 507-512.
 93. Kirklin, J. K., Kirklin, J. W., Blackstone, E. H., Milano, A., Pacifico, A. D. (1989): Effect of transannular patching on outcome after repair of tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg*. 1989, 48: S. 783-91.
 94. Kirklin, J. K., Pacifico, A. D., Kirklin, J. W. (1977): The enlargement of small pulmonary arteries by preliminary palliative operations, *Circulation*, 56/4: S. 612-618.
 95. Kirklin, J. W. (1970): Tetralogy of Fallot, *Congenital Heart Disease*, Teil 4, Kap. 23, S. 701-809.
 96. Kirklin, J. W., Blackstone, E. H. et al. (1992): Morphological and surgical determinants of outcome events after repair of tetralogy of Fallot and pulmonary stenosis, *Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery*, 103: 706.
 97. Kirklin, J. W., Blackstone, E. H., Jonas, R. A., Shimazaki, Y., Kirklin, J. K., Mayer, J. E. (1992): Morphologic and surgical determinants of outcome events after repair of tetralogy of Fallot and pulmonary stenosis: a two-institution study. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 103: S. 706-723.
 98. Kirklin, J. W., Karp, R. B. (1970 und 1975): *The tetralogy of Fallot. From a surgical viewpoint*. W. B. Saunders Company.
 99. Kliner, W., Pasini, M., Schaudig, A. (1962): Anastomose zwischen System- und Lungenarterie mit Hilfe von Kunststoffprothesen bei cyanotischen Herzvitien. *Thoraxchirurgie*, 10, 67.
 100. Knott-Craig, C. J, Elkins, R. C, Lane, M. M, Holz, J, McCue, C., Ward, K. E. (1998): A 26-year experience with surgical management of tetralogy of Fallot: risk analysis for mortality or late reintervention, *Ann Thorac Surg.*, 66: S. 506-511.

101. Kochhäuser, W. (1993). Perkutane transluminale Valvuloplastie der kongenitalen Pulmonalstenose unter besonderer Berücksichtigung der farbdopplerechokardiographischen Nachbeobachtung, Diss., Bad Honnef.
102. Kopf, G. S., Mello, D. M. (2003): Surgery for congenital heart disease in low birth-weight neonates: a comprehensive statewide Connecticut program to improve outcomes. *Conn Med.*, 67 (6): S. 327-32.
103. Korbmacher, B., Heusch, A., Sunderdiek, U., Gams, E., Rammos, S., Langenbach, M., Schipke J.D. (2005): Evidence for Palliative Enlargement of the Right Ventricular Outflow Tract in Severe Tetralogy of Fallot, *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 27, S. 945-948.
104. Kostelka, M., Walther, T., Daehnert, I., Bellinghausen, W., Hamsch, J., Janousek, J., Mohr, F. W., Rastan, A. J. (2006): Ergebnisse der Kinderherzchirurgie im Umfeld moderner interdisziplinärer Behandlungsstrategien, Kinderherzzentrum Linz, Publikationsliste, Linz.
105. Kramer, H. H., Trampisch, H. J., Rammos, S., Giese, A. (1990): Birth weight of children with congenital heart disease, *Eur J Pediatr*, 149 (11): S.752-757.
106. Krian, A. (2006): Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern - Wann muss eine Re-Operation erfolgen?, *CME Kompakt*, Ausg. 3 vom 22.05.2006.
107. Kuhlen, R., Reyle-Hahn, M. (1999). Konzepte zur Entwöhnung von der Beatmung, *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, Vol. 36, 9, 10..
108. Laas, J. (1987). Planung des operativen Vorgehens bei Fallot'scher Tetralogie. *Der Kinderarzt* 4: S. 451-457.
109. Lacour-Gayet, F., Clarke, D., Jacobs, J., Comas, J., Daebritz, S., Daenen, W., Gaynor, W., Hamilton, L., Jacobs, M., Maruszewski, B., Pozzi, M., Spray, T., Stellan, G., Tchervenkov, C., Mavroudis, C. (2004): The Aristotle score: a complexity-adjusted method to evaluate surgical results, *Eur J Cardiothorac Surg*, 25 (6): S. 911-924.
110. Lake, M. M., Morady, F., Garner, D., Swan, H. J. C. (1974): Temporal changes in canine right ventricular volume mass, cell size and sarcomere length after banding the pulmonary artery, *Cardiovasc Res*, 8: 101-111.
111. Lane, D. A., Lip, G. Y. H., Millane, T. A. (2002): Quality of life in adults with congenital heart disease, *Heart*, 88: S. 71-75.
112. Langman, J. (1989): *Medizinische Embryologie*, Thieme, Stuttgart.
113. Lawrenz, W. (2007): Sport und körperliche Aktivität für Kinder mit angeborenen Herzfehlern, *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, Jahrgang 58, Nr. 9, S. 334-337.
114. Levy, R. J., Rosenthal, A., Fyler, D. C., Nadas, A. S. (1978): Birthweight of infants with congenital heart disease, *Am J Dis Child*, 132(3): S. 249-254.

-
115. Lillehei, C. W., Cohen, M., Warden, H. E., Read R. G., Aust, J. B., DeWall, R. A., Varco, R. L. (1955): Direct vision intracardiac surgical correction of the tetralogy of Fallot and pulmonary atresia defects: report of ten first cases. *Ann Surg*, 142: 418.
 116. Lillehei, C. W., Varco, R. L., Cohen, M., Warden, H. E., Gott, V. L., DeWall, R. A. (1986): The first open heart corrections of tetralogy of Fallot: a 26-31 year follow-up of 106 patients. *Ann Surg.*, 204: S. 490-502.
 117. Longmuir, P. E, Tremblay, M. S., Goode, R. C. (1990): Postoperative exercise training develops normal levels of physical activity in a group of children following cardiac surgery. *Ped Cardiol* 11, S. 126-130.
 118. Loup, O., von Weissenfluh, C., Gahl, B., Schwerzmann, M., Carrel, T., Kadner, A. (2009): Quality of Life of Grown-up Congenital Heart Disease Patients after Congenital Cardiac Surgery, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, S. xxx-xxx, article in press
 119. Lu, X., Wu, S., Li., L., Zhang, G., Sun, W., Yu, J. (2006): Long-Term Results of Surgical Treatment of Tetralogy of Fallot in Adults, *Thorac Cardiovasc Surg*, 54, S. 295-299.
 120. Manager-Magazin: manager-magazin.de vom 17.11.2005
 121. Mayer, J. E. Jr. (1991): Pediatric cardiac surgery. *Cur Opin Cardiol.*, 6 (1): S. 119-38.
 122. Mazzitelli, D., Schreiber, C., Guenther, T., Wottke, M., Meissner, H., Lange, R. (1999): Twenty-five years of experience with repair of tetralogy of Fallot in the first year of life [abstract]. Glasgow: European Association of Cardio-Thoracic Surgery.
 123. Mc Mahon, T., Record R. G. (1953): The incidence and life expectation of children with congenital heart disease. *Br Heart J*, 15: 121.
 124. McElhinney, D. B. Wernovsky, G. (2001): Outcomes of neonates with congenital heart disease. *Curr Opin Pediatr*, 13(2): S. 104-10.
 125. Meckel, J. R. (1817): *Handbuch der menschlichen Anatomie*, 3. Band, S. 59, Buchhandlung des Hallischen Waisenhauses, Berlin.
 126. MedDiplom:
http://www.mediplom.at/fortbildung/pulmonal_arterielle_hypertension_01.html
 127. Medicle:
<http://de.medicole.org/inhalt/367/artikel/678-2/TALL/print>.
 128. Meijboom, F., Szatmari, A., Deckers, J. W., Utens, E. M., Roelandt, J. R., Bos, E, (1995): Cardiac status and health-related quality of life in the long term after surgical repair of tetralogy of Fallot in infancy and childhood. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 110: S. 883-91.

129. Meyer, K., Samek, L., Schwaibold, M., et al. (1997): Interval training with patients in severe chronic heart failure: analysis and recommendations for exercise procedures: *Med Sci Sports Exerc*, 29: S. 306-312.
130. Miatton, M., De Wolf, D., Francois, K., Thiery, E., Vingerhoets, G. (2007): Intellectual, Neuropsychological, and Behavioral Functioning in Children with Tetralogy of Fallot, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 133 (2), S. 449-455.
131. Minale, C., von Bernuth, G., Bardos, P., Hofstetter, R., Messmer, B. J. (1982): Repair of complete atrioventricular canal in early childhood., *Thorac Cardiovasc Surg.*, 30 (2): S. 88-90.
132. Mir, T. S., Brockhoff, C., Eiselt, M., Meinertz, T. H., Wallstabe, B., Weil, J. (2000): Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LQ) von Erwachsenen mit angeborenen Herzerkrankungen mit dem SF-36 Health Survey, *J Kardiologie*, 7 (12), S. 506-511.
133. Misbach, G. A., Turley, K., Ebert, P. A. (1983): Pulmonary valve replacement for regurgitation after repair of tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg*. 36: S. 684-691.
134. Monro, J. L. (2005): The changing state of surgery for adult congenital heart disease. *Heart* 2005, 91: 139-140
135. Monro, J. L., C., Alexiou, A. P., Salmon, Keeton, B. R (2003): Reoperations and survival after primary repair of congenital heart defects in children. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 126 (2): S. 511-20.
136. Moore, K. L. (2007). *Embryologie: Entwicklungsstadien, Frühentwicklung, Organogenese*, Klinik, 5. Aufl., München.
137. Morgagni, J. B. (1761): *De sedibus et causis morborum Epist*, 17: 435.
138. Müller, A. C. (1993): Die Fallot'sche Tetralogie: Das postoperativ-intensivmedizinische Management nach primärer Korrekturoperation im Alter < zwei Jahre in Abhängigkeit von der präoperativen Lungengefäßentwicklung, Diss., Düsseldorf.
139. Müller, M: (2006/2007): *Chirurgie fürs Studium und Praxis*, 8. Aufl., Breisach.
140. Murphy, J. G., Gersh, B. J., Mair, D. D., Fuster, V., McGoon, M. D., Ilstrup, D. M. (1993): Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot [see comments], *N Engl J Med.*, 329, S. 593-599.
141. Nagano, G. I., Daoud, G. I., McAdams, A. J. (1967): Cardiovascular anomalies associated with TOF, *Amr J Cardiol.*, 20: 206.
142. Norozi, K., Buchhorn, R., Bartmus, D., Hagen, A., Kaiser, C., Ruschewski, W., Bürsch, J., Wessel, A. (2004): Die Technik der Ausflussbahnrekonstruktion bei Fallotscher Tetralogie beeinflusst die Morbidität der Patienten noch drei Jahrzehnte nach einer Korrekturoperation, *Z Kardiologie* 93: 116-123.

-
143. Netz, C. (2004): Herzchirurgie bei Säuglingen unter 3000 Gramm, 2004, Diss., Münster.
 144. Nollert, G., Fischlein, T., Bouterwek, S., Bohmer, C., Dewald, O., Kreuzer, E. et al. (1997): Long-term results of total repair of tetralogy of Fallot in adulthood: 35 years follow-up in 104 patients corrected at the age of 18 or older. *Thorac Cardiovasc Surg.*, 45: . 178-181.
 145. Norgard, G., Gatzoulis, M. A., Moraes, F., Lincoln, C., Shore, D. F., Shinebourne, E. A. et al. (1996): Relationship between type of outflow tract repair and postoperative right ventricular diastolic physiology in tetralogy of Fallot: implications for long-term outcome, *Circulation*, 94: S. 3276-3280.
 146. Numa, A., Butt, W., Mee, R. B. (1992): Outcome of infants with birthweight 2000 g or less who undergo major cardiac surgery. *J Paediatr Child Health*. 28 (4): S. 318-20.
 147. Oechslin, E. N., Harrison, D. A., Harris, L., Downar, E., Webb, G. D., Siu, S. S. et al. (1999): Reoperation in adults with repair of tetralogy of Fallot: indications and outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, ,118: S. 245-251.
 148. Oppido, G., Napoleone, C. P, Formigari, R., Gabbieri, D., Pacini, D., Frascaroli, D. Gargiulo, G. (2004): Outcome of cardiac surgery in low birth weight and premature infants. *Eur J Cardiothorac Surg.*, 26 (1): S. 44-53.
 149. Pacifio, A. D., Bargerion, L. M., Kirklin, J. W. (1973): Primary total correction of tetralogy of Fallot in children less than 4 years of age. *Circulation*, 48. 1085.
 150. Petersen, S. (2003): Congenital heart disease statistics 2003, in British Heart Foundation Statistics Database, www.hearts.org.
 151. Pinsky, W., Arciniegas, E. (1990): Tetralogy of Fallot, *Pediatric clinics of North America*, 37: S. 179-192.
 152. Poirier, R. A., McGoon, D. C. Danielson, G. K. (1977): Late results after repair of tetralogy of Fallot, *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 73: 900.
 153. Pozzi, M, Trivedi, D. B., Kitchiner, D., Arnold, R. A. (2000): Tetralogy of Fallot: what operation, at which age, *Eur J Cardiothorac Surg*, 17: S. 631-636.
 154. Pschyrembel, W. (2007): *Klinisches Wörterbuch*, Ausg. 261., de Gruyter, Berlin u.a..
 155. Putman, L. M., van Gameren, M., Meijboom, F. J., de Jong, P. L., Roos-Hesselink, J. W., Witsenburg, M., Takkenberg, J. J. M., Bogers, A. J. J. C. (2009). *European journal of Cardio-thoracic Surgery* xxx – xxx (article in press).
 156. Ravens-Sieberer, U., Bullinger, M. (1998): Assessing health-related quality of life in chronically ill children with the German KINDL, first psychometric and content analytical results. *Qual Life Res* 7, S. 399-407.

157. Reddy, V. M. (2001): Cardiac surgery for premature and low birth weight neonates. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.*, 4: S. 271-276.
158. Reddy, V. M., Hanley, F. L. (2000): Cardiac surgery in infants with very low birth weight. *Semin Pediatr Surg.* 9 (2): S. 91-5.
159. Reddy, V. M., Liddicoat, J. R., McElhinney, D.B., Brook, M. M., Stanger, P., Hanley, F. L. (1995): Routine primary repair of tetralogy of Fallot in neonates and infants less than three months of age. *Ann Thorac Surg*, 60 (6 Suppl): S. 592-596.
160. Reddy, V. M., McElhinney, D. B., Sagrado, T., Parry, A. J., Teitel, D. F., Hanley, F. L. (1999): Results of 102 cases of complete repair of congenital heart defects in patients weighing 700 to 2500 grams, *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 117 (2): S. 324-331.
161. Redington, A. (1990): Right ventricular physiology in repaired Tetralogy of Fallot. *Congenital Heart Symposium*, 79th AATS-Annual Meeting, New Orleans.
162. Rowe R. D. (1978): Tetralogy of Fallot, S . 470-505 in Keith, J. D., Rowe, J. Vlad, P. (eds), *Heart Disease in Infancy and Childhood* 3rd ed. Mc Millan Co., New York
163. Ruttenberg, H. D., Adams, T. D., Orsmond, G. S., Conlec, R. K., Fisher, A. G. (1983): Effects of exercise training on aerobic fitness in children after open heart surgery. *Pediatr Cardiol.*, Jan-Mar, 4 (1): S. 19-24.
164. Rygg, I. I. I., Olesen K., Boesen, I. (1971): *The life story of Tetralogy of Fallot*, Costers Bogtrykkeri, Copenhagen.
165. Sadler, T. W. (1998): *Medizinische Embryologie*, Thieme, Stuttgart.
166. Sandifort, E. (1946): Observations, quoted by LR Bennet, *Bull Hist Med* 20: 539.
167. Schäfers, H.-J., Rossaint, R. (2003): *Klinische Grundlagen der Herz- und Thoraxchirurgie*, ABW Wiss. Verlag, Berlin.
168. Schickendantz, S., Sticker, E., Dordel, S. Bjarnason-Wehrens, B. (2007): Bewegung, Spiel und Sport mit herzkranken Kindern, *Sport and Physical Activity in Children with Congenital Heart Disease*, *Deutsches Ärzteblatt*, 104 (9).
169. Schönhofer B (2000): Entwöhnung vom Respirator (Weaning) *Intensivmedizin und Notfallmedizin* Vol. 37, 4, 5, S. 199-204.
170. Schuhmacher G., Bühlmeyer, K. (1980): *Diagnostik angeborener Herzfehler II*. Perimed Verlag, Erlangen, S. 251-280.
171. Schulze, S. (2006): *Kurzlehrbuch Embryologie*, 1. Aufl., München u.a.
172. Seige, M., Werdan, K., Prondzinsky, R. (2001): Beatmung bei Herzkranken. *INT MED*, 38: S. 299-313.
173. Shimazaki, Y., Blackstone, E. H., Kirklin, J. W. et al (1992): The dimensions of the right ventricular outflow tract and pulmonary arteries in tetralogy of Fallot and pulmonary stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, S. 103: 692.

-
174. Shore, D. F. (2003). Late repair and reoperations in adults with congenital heart disease. in: Gatzoulis MA, Webb GD, Daubeney PEF etc.
 175. Siewert, J. R., Allgöwer, M. (2008): Chirurgie, 8. Ausg., Berlin u. a., Springer-Verlag.
 176. Silbernagl, S., Lang, F. (1998): Taschenatlas der Pathophysiologie, 2. Aufl., Thieme, Stuttgart.
 177. Singh, G. K., Greenberg, S. B., Yap, Y. S., Delany, D. P., Keeton, B. R., Monro, J. L. (1998): Right ventricular function and exercise performance late after primary repair of tetralogy of Fallot with the transannular patch in infancy [see comments], American Journal of Cardiology., 81, S. 1378-1382.
 178. Sousa, U. M., Lacour-Gayet, F., Komiya, T., Serraf, A., Bruniaux, J., Touchot, A. et al. (1994): Surgery for tetralogy of Fallot at less than six months of age, J Thorac Cardiovasc Surg., 107: S. 1291-1300.
 179. Srinathan, S. K., Bonser, R. S., Setha, B. et al. (2005) : Changing practice of cardiac surgery in adult patients with congenital heart disease. Heart, 91: 207-12.
 180. Stensen, N. (1984): Quoted by Goldstein. Bull Hist. Med 22. ab 526, 1984.
 181. Therrien, J., Webb, G. D., Gatzoulis, M. A. (1999): Reversal of protein losing enteropathy with prednisone in adults with modified Fontan operations: long term palliation or bridge to cardiac transplantation, Heart, 82: 241-243.
 182. Thome, C. (1993): Langzeitergebnisse nach PTV bei Pulmonastenose erhoben mit dem cw-Doppler. Gegenüberstellung von Monofoil- und Trefoil-Katheterergebnissen, Diss., Bonn.
 183. Utems, E. M., Verhulst, F. C., Duivenvoorden, H. J. et al. (1998): Prediction of behavioural and emotional problems in children and adolescents with operated congenital heart disease. Eur Heart J 19: S. 801-807.
 184. Vandenburg, H., Kaufman, S. (1979): In vitro model for stretch induced hypertrophy of skeletal muscle: Science, 203: 265.
 185. Venugopal, P., Subramanian, S. (1974): Intracardiac repair of tetralogy of Fallot in patients under 5 years of age, Ann thorac surg, 18: 228.
 186. Warnes, C. A. (2005): The Adult with Congenital Heart Disease – Born to be bad?, Journal of the American college of Cardiology, 46 (1), S. 1-8.
 187. Wärntges, S. (1993): Fontan`sche Operation und ihre Modifikationen – therapeutische Anpassung an die speziellen Verhältnisse in der Intensivphase, Komplikationen und Verlauf, Diss., Tübingen.
 188. Wender, O. C. B. (1989): Atriopulmonale- und atrioventrikuläre Anastomose zur Umgehung des rechten Herzens: Erfahrungen bei 107 Patienten mit der operativen Methode nach Fontan, Diss., München.

189. Wikipedia: <http://de.wikipedia.org/wiki/Sauerstoffs%20A4ttigung>
190. Wikman-Coffelt, J., Parmly, W. W., Mason, D. T. (1979): The cardiac hypertrophy process: *Circ Res*, 6: 698-707.
191. Wood P. (1957): *Diseases of the heart and circulation*, 2nd ed. J. B. Lippincott Co. Philadelphia.
192. Yemets, I. M, Williams, W. G, Webb, G. D., Harrison, D. A., McLaughlin, P. R., Trusler, G. A. et al. (1997): Pulmonary valve replacement late after repair of tetralogy of Fallot [see comments], *Ann Thorac Surg.*, 64: S. 526-530.
193. Zerbini, E. J., Maruz, R. et al. (1966): Study of a series of 274 cases of pulmonic stenosis associated with VSD corrected under extracorporeal circulation, *J Cardio-vasc Surg*, 7, 209.

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.