

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler
Deutsches Herzzentrum München des Freistaats Bayern
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. Hess, Ph.D.)

Extrakardiale Risikofaktoren für Herzoperationen bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern

Daniela Otto

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. M. O. Vogt

2. Univ.-Prof. Dr. R. Lange

Die Dissertation wurde am 19.12.2011 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 07.03.2012 angenommen.

Inhaltsverzeichnis	Seite
Abkürzungsverzeichnis	4
1. Einleitung	6
1.1. Epidemiologie angeborener Herzfehler	7
1.1.1. Prävalenz, Inzidenz und klinische Bedeutung	7
1.1.2. Einteilung der Herzfehler	8
1.1.2.1. Veränderte Morphologie und Hämodynamik	8
1.1.2.2. Systematische Einteilung	9
1.1.3. Häufigkeit einzelner Herzfehler	9
1.2. Diagnose	10
1.3. Therapie	11
1.3.1. Geschichtliche Entwicklung der Therapiemöglichkeiten	12
1.3.2. Heutige Möglichkeiten der Therapie	12
1.4. Prognose	14
1.5. Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern	14
1.6. Beurteilung bisheriger Operationsergebnisse	17
1.7. Problematik	17
2. Zielsetzung	18
3. Material und Methoden	19
3.1. Studiendesign	19
3.2. Definition des Endpunktes	19
3.3. Datenerhebung	20
3.4. Definition potentieller extrakardialer Risikofaktoren	22
3.5. Patientenkollektiv und –charakteristika	22
3.5.1. Grunddiagnosen	23
3.5.2. Vorkommen organspezifischer extrakardialer Risikofaktoren	24
3.5.3. Morphologie und Hämodynamik	24
3.5.4. Altersverteilung	25
3.5.5. Durchgeführte operative Eingriffe	25
3.6. Statistische Analyse	27
4. Ergebnisse	28
4.1. Endpunkt: Postoperative Morbidität und Mortalität	28
4.2. Wichtigste postoperative Komplikationen	28
4.2.1. Signifikanz der postoperativen Komplikationen für den definierten Endpunkt	29
4.3. Verstorbene Patienten	30
4.4. Identifikation der extrakardialen Risikofaktoren	31

5. Diskussion	34
5.1. Studienendpunkt	34
5.2. Demographische Faktoren: Geschlecht und Alter	35
5.3. Chromosomale Anomalien	39
5.4. Zyanosekomplex: Zyanose und Polyglobulie	41
5.5. Eingeschränkte körperliche Belastbarkeit	42
5.6. Nieren- und Leberfunktionsstörungen	45
5.7. Klinische Bedeutung von Zyanose, funktioneller Einschränkung und Niereninsuffizienz als Risikofaktoren	48
5.8. Adipositas, arterieller Hypertonus, Diabetes	49
5.9. Endokarditis	50
5.10. Schilddrüsenfunktionsstörungen: Hyper- und Hypothyreose	51
6. Schlussfolgerung und Ausblick	52
7. Limitierungen der Studie	53
8. Zusammenfassung	54
9. Anhang	56
9.1. Literaturverzeichnis	56
9.2. Tabellenverzeichnis	65
9.3. Abbildungsverzeichnis	66
10. Danksagung	67

Abkürzungsverzeichnis

AI	Aorteninsuffizienz
ANI	Akute Niereninsuffizienz
AS	Aortenklappenstenose
ASD	Atrium-Septum-Defekt
AVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt
BMI	Body Mass Index
CAVSD	Complete atrioventricular septal defect
CCTGA	Kongenital korrigierte TGA
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
CoA	Coarctation of aorta (Aortenisthmusstenose)
DCRV	Double chambered right ventricle
DILV	Double-Inlet-Left-Ventricle
DOLV	Double-Outlet-Left-Ventricle
DORV	Double-Outlet-Right-Ventricle
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EF	Ejektionsfraktion
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
FFP	Fresh Frozen Plasma
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GI	Gastrointestinal
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GUCH	Grown-ups with congenital heart disease
Hb	Hämoglobin
HI	Herzinsuffizienz
HK	Herzkatheter
Hkt	Hämatokrit

HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HOCM	Hypertroph obstruktive Kardiomyopathie
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
ICU	Intensive Care Unit
ISTA	Aortenisthmusstenose
INR	International Normalized Ratio (TPZ)
LVOTO	Left ventricular outflow tract obstruction
MDRD	Modification of diet in renal disease
MI	Mitralinsuffizienz
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
OR	Odds ratio
PA	Pulmonalatresie
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PFO	Persistierendes Foramen ovale
PS	Pulmonalklappenstenose
RR	Riva Rocci
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrom
SM	(Herz-)Schrittmacher
TAC	Truncus arteriosus communis
TGA	Transposition der großen Gefäße
TK	Thrombozytenkonzentrat
TOF	Fallot'sche Tetralogie
TPZ	Thromboplastinzeit
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
VSD	Ventrikel-Septum-Defekt
vs.	versus

1. Einleitung

Angeborene Herzfehler sind längst nicht mehr hauptsächlich bei Kindern anzutreffen. Durch den enormen medizinischen Fortschritt in Diagnostik und Therapie der letzten Jahrzehnte erreichen heute über 90% der Patienten das Erwachsenenalter. Nach Angaben der Canadian Cardiovascular Society gibt es mittlerweile sogar mehr Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern als Kinder, mit weiter steigenden Überlebensraten^{60 88}.

Diese, auch als GUCH (Grown ups with congenital heart disease) bezeichnete, Patientengruppe benötigt eine speziell auf ihre Bedürfnisse zugeschnittene medizinische Betreuung im Zusammenspiel von Kinder- und Erwachsenenkardiologie sowie der Herzchirurgie. Für die meisten Herz- und Gefäßanomalien wurden in den letzten 25-30 Jahren Operationen entwickelt, die den Fehler korrigieren (Korrekturoperation) bzw. eine Kreislaufsituation schaffen, die ein Überleben mit bestmöglicher Lebensqualität einhergeht (Palliativoperation). Jedoch auch bei Korrekturoperationen wird nur in wenigen Fällen ein völlig gesundes Herz geschaffen. Durch anatomische und funktionelle Restzustände bleiben, neben den Patienten mit nativen (nicht operierten) Herzfehlern, auch operierte Patienten meist chronisch krank und oft sind Reoperationen im Erwachsenenalter nötig.

Die in der Literatur zu findenden bisherigen Operationsergebnisse zeigen niedrige Sterblichkeitsraten. Allerdings kommt es häufiger zu schweren postoperativen Komplikationen. Sowohl für Erwachsene mit erworbenen Herzerkrankungen als auch für Kinder mit angeborenen Herzfehlern liegen anerkannte Scoresysteme zur Einschätzung des operativen Risikos vor^{65 80 45 8}. Für Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern fehlt bis heute jedoch ein etablierter Risikoscore. Zum Zeitpunkt der vorliegenden Studie lagen noch wenig Daten über perioperative Risikostratifizierungen bei dieser Patientengruppe vor. Ziel der retrospektiven Studie, deren Daten dieser Arbeit zugrunde liegen, war daher die Identifikation und Benennung von perioperativen Risikofaktoren der GUCH-Gruppe für das Auftreten größerer postoperativer Komplikationen bzw. Krankenhaussterblichkeit. Definierte Risikofaktoren könnten letztendlich helfen, die Beratung der Patienten über ihr individuelles Operationsrisiko zu verbessern und als Basis für einen spezifischen Risikoscore die OP-Indikationsstellung und das perioperative Management optimieren.

Die vollständigen Ergebnisse der Studie wurden veröffentlicht in „Pediatric Cardiology“, Ausgabe... Die Publikation evaluiert insgesamt 46 potentielle Risikofaktoren, die sowohl kardialer als auch extrakardialer (nicht primär das Herz betreffend) sowie operationstechnischer Natur sind. Diese Arbeit soll sich auf die Diskussion präoperativer extrakardialer Risikofaktoren beschränken; die Evaluation der kardialen Risikofaktoren findet in einer weiteren Arbeit statt.

1.1. Epidemiologie angeborener Herzfehler

1.1.1. Prävalenz, Inzidenz und klinische Bedeutung

Angeborenen Herzfehlern entstehen durch eine Störung der embryonalen/fetalen Organogenese. Diese können den Herzmuskel, die Herzklappen, das Reizleitungssystem und/oder die großen zu- und abführenden intrathorakalen Gefäße betreffen. Sie zählen zu den häufigsten Organfehlbildungen bei Kindern und Jugendlichen und stellen neben Trauma und malignen Erkrankungen die häufigste Todesursache im Kindesalter dar⁶⁰. Zurzeit geht man von davon aus, das etwa jedes 100. Kind in Deutschland mit einem angeborenen Herzfehler auf die Welt kommt; insgesamt ca. **6000 Kinder pro Jahr (Inzidenz)**. Die nationale **Gesamtprävalenz** bei Geburt beträgt nach den aktuellen Daten **1,08%**⁵⁵. Nicht nur aufgrund ihrer Häufigkeit sind angeborene Herzfehler von großer Bedeutung, sondern auch wegen ihrer nicht unbedeutenden Morbidität und Letalität direkt nach der Geburt, aber auch im gesamten Kindes- bis hin zum Erwachsenenalter. Die Bandbreite der angeborenen Herzfehler reicht von **einfachen Formen (ca 70%)**, die das Herz-Kreislaufsystem weniger beeinträchtigen, bis zu komplexen Formen: Die **kritischen Herzfehler (12-30%)**⁸⁶ manifestieren sich im 1. Lebensmonat und ein Überleben über das 1. Lebensjahr hinaus wäre ohne chirurgische Intervention in der Regel nicht möglich. Die Mehrzahl aller Todesfälle mit angeborenem Herzfehler tritt im ersten Lebensjahr ein. Daher ist es das wichtigste Ziel, diese Pathologie so früh wie möglich zu erkennen und eine adäquate Behandlung einzuleiten.

1.1.2. Einteilung der Herzfehler

1.1.2.1. Veränderte Morphologie und Hämodynamik

Zum besseren Verständnis einer vereinfachten tabellarischen Einteilung nach anatomischen Gesichtspunkten (Tab.1) ist das Wissen über die veränderte Morphologie und Hämodynamik (Blutströmung) von Herzfehlern unabdingbar. So führen Stenosen (Verengungen) im Bereich des Ausflußtraktes ohne Shunt (Kurzschlussverbindung) in erster Linie zu einer Druckbelastung des Myokards mit folglich verminderter systemischer bzw. pulmonaler Durchblutung. Bei einem **Links-Rechts-Shunt** folgt die Blutströmung dem physiologischen Druckgefälle vom linken in den rechten Kreislauf und es kommt zu einer Volumenbelastung des Lungenkreislaufes. Im weiteren Verlauf kann sich aus dieser Mehrbelastung eine Shunt-Umkehr von rechts nach links entwickeln, was als Eisenmenger-Reaktion bezeichnet wird. Ein **Rechts-Links-Shunt** führt durch die Veränderung des Lungengefäßbettes zu einem pathologisch erhöhten Druck im rechten Kreislauf und es kommt zur Lungenminderdurchblutung. Die normalerweise biventrikuläre (zwei Ventrikel) Morphologie mit einem den Systemkreislauf versorgenden linken Ventrikel kann bei Herzfehlern gestört sein. So kann der rechte statt des linken Ventrikels systemisch sein (z.B. bei der Transposition der großen Gefäße, TGA). Außerdem kommen verschiedene Formen des Single Ventricles vor, wobei nur ein Ventrikel funktionell beide Kreisläufe versorgt. Hier kann der rechte (z.B. Double-outlet-right-ventricle, DORV) oder der linke Ventrikel (Double-outlet-left-ventricle, DOLV) dominant sein oder rechter und linker Ventrikel sind nicht voneinander getrennt (Univentrikuläres Herz).

Zyanose bedeutet die Blaufärbung der Haut und Schleimhaut aufgrund einer verminderten Sauerstoffsättigung des Blutes. Bei der zentralen Zyanose ist das Blut bereits in der Aorta ungenügend gesättigt, wie es bei Herzfehlern mit Lungenminderdurchblutung der Fall ist. Bei einer peripheren Zyanose kommt es zu einer erhöhten Sauerstoffausschöpfung im Gewebe auf Grund von einer Minderperfusion, wie bei Linksherzobstruktionen (z.B. Aortenstenosen). Nur ca. ein Drittel aller Herzfehler sind primär zyanotisch. Zwei Drittel der Patienten sind zumindest zunächst azyanotisch und haben eine normale oder blasse Hautfarbe, je nach Fehler können sie aber im Verlauf zyanotisch werden (meist durch die oben beschriebene Eisenmenger-Reaktion).

1.1.2.2. Systematische Einteilung

Tab.1: Systematische Einteilung angeborener Herzfehler (modifiziert nach ^{86 19})

Herz- und Gefäßfehler ohne Shunt	Herz- und Gefäßfehler mit Shunt	Ursprungsanomalien der großen Gefäße*	Seltene komplexe Herzfehler
-Aortenisthmusstenose	-Links-Rechts-Shunt	-TGA	-Koronaranomalien
-Aortenstenose	-PDA	-DORV	-Aortenbogenanomalie
-Pulmonalstenose	-aortopulmonales Fenster	-DOLV	-doppelter Aort.b.
-Mitralinsuffizienz	-Vorhofseptumdefekt	-Truncus art. Communis	-unterbrochener A.b.
	-ASD I (Primum)	-Univentrikuläres Herz	- M. Ebstein
	-ASD II (Sekundum)		
	-Sinus-venosus-Defekt		
	-Lungenvenenfehl-münd.		
	-Kompletter AV-Kanal		
	-Ventrikelseptumdefekt		
	-Rechts-Links-Shunt		
	-ASD + Pulmonalstenose		
	-Fallot'sche Tetralogie		
	-VSD + Pulmonalatresie		
	-Trikuspidalatresie		

ASD Atrium-Septum-Defekt, DOLV Double-Outlet-Left-Ventrikel, DORV Double-Outlet-Right-Ventrikel, PDA Persistierender Ductus Arteriosus, TGA Transposition der großen Gefäße, **zyanotische** Herzfehler fett und kursiv
 *häufig kombiniert mit Vorhof bzw. Ventrikel-Septumdefekten und Lungenmehr- bzw. Minderdurchblutung

1.1.3. Häufigkeit einzelner Herzfehler

Septumdefekte (ASD/VSD) machen mit 38% aller angeborenen Herzfehler bei weitem den größten Anteil aus, gefolgt vom Persistierenden Ductus Arteriosus, Pulmonal-, Aortenklappen- und Aortenisthmusstenose (Tab.2).

Tab.2: Häufigkeit angeborener Herzfehler ⁵³

Herzfehler	Häufigkeit
Ventrikelseptumdefekt (VSD)	31 %
Vorhofseptumdefekt (ASD)	7 %
Persistierender Ductus Arteriosus bzw. Botalli (PDA)	7 %
Pulmonalklappenstenose	7 %
Aortenisthmusstenose	5-8%
Aortenklappenstenose	3-6%
Fallot'sche Tetralogie (TOF)	5,5 %
Atrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD)	4,8 %
Transposition der großen Gefäße (TGA)	4,5 %
Hypoplastisches Linksherzsyndrom	3,8 %
Pulmonalatresie + Ventrikelseptumdefekt	2,5-3,4%
Pulmonalatresie ohne Ventrikelseptumdefekt	2,4 %
Trikuspidalatresie	2,2 %
Double Inlet Left Ventricle	1,5 %
Double Outlet Right Ventricle	1,2 %
Korrigierte Transposition der großen Gefäße	1 %
Truncus arteriosus communis	0,5-1%
Hypertroph obstruktive Kardiomyopathie	0,4 %
Supravalvuläre Aortenstenose (Williams-Beuren-Syndrom)	0,4 %

1.2. Diagnose

Die Symptome einer kardiovaskulären Fehlbildung können durch die klinische Untersuchung mit Anamnese und körperlicher Untersuchung (Leitsymptome sind hier meist ein Herzgeräusch und ggf. die Zyanose) zu einer Verdachtsdiagnose führen. Diese wird anschließend durch apparative Techniken objektiviert:

Die **Echokardiographie** stellt zurzeit die wichtigste diagnostische Untersuchungsmethode dar. Mit dieser Ultraschalluntersuchung kann das Herz in all seinen Strukturen genau dargestellt werden. Fast alle Fehler lassen sich darstellen. Zusätzlich kann man eine Beurteilung der Funktion des Herzens und der einzelnen Herzanteile vornehmen. Desweiteren werden für die Diagnostik das **EKG**, das **Röntgen** von Herz und Lunge, die **Herzkatheter**untersuchung (hier kann gleichzeitig ein

interventioneller Eingriff erfolgen,) die **Magnetresonanztomographie** und die **Computertomographie** eingesetzt.

Vor allem bei komplexen Herzfehlern ermöglichen die diagnostischen Ergebnisse eine detaillierte Erkennung und Klassifizierung des Herzfehlers sowie eine Einschätzung seines Schweregrades. Sie sind essentiell für die Entscheidung über das weitere therapeutische Vorgehen.

1.3. Therapie

Die Behandlung ist je nach Art und Ausmaß des Herzfehlers, nach Alter und allgemeinem Gesundheitszustand des Kindes verschieden. Von den diagnostizierten angeborenen Herzfehlern werden heute etwa 80% durch Operation oder interventionelle Therapie behandelt, während bei den übrigen 20% entweder eine spontane Heilung eintritt (PDA, kleiner VSD/ASD) oder diese inoperabel sind und daher früher oder später zum Tode führen¹⁰². Eine **medikamentöse** Therapie wird meist im Rahmen der symptomatischen Behandlung von Anzeichen einer Herzinsuffizienz (klassische Präparate wie Diuretika, ACE-Hemmer, Betablocker, Herzglykoside, aber auch neuere Substanzen aus der Gruppe der Kalzium-Sensitizer und natriuretischen Peptide⁷) eingesetzt, spielt daher eine eher untergeordnete Rolle. Alle **operativen herzchirurgischen** als auch die **minimalinvasiven interventionellen** Eingriffe mittels Herzkatheter, haben das Ziel der Normalisierung der Hämodynamik zu einem möglichst frühen Zeitpunkt. Dabei sollten beide Kreisläufe getrennt sein und der Lungenkreislauf mit einem subpulmonalen Ventrikel dem Systemkreislauf mit einem subaortalen Ventrikel vorgeschaltet sein (**Korrektur**). Defekte werden verschlossen, Stenosen beseitigt oder Klappen so repariert, dass sie nicht mehr undicht sind. Bei nicht möglicher sofortiger Korrektur, können **Palliativeingriffe** die Lungendurchblutung zunächst optimieren, um die Sauerstoffsättigung des Blutes für eine gewisse Zeit zu verbessern, sodass sich das Kind kräftiger entwickeln kann. Eine funktionelle Korrektur bzw. definitive Palliation kann dann zu einem späteren Zeitpunkt stattfinden. Trotz zunehmender interventioneller Eingriffe spielt die Chirurgie in der heutigen Therapie angeborener Herzfehler mit Abstand die wichtigste Rolle.

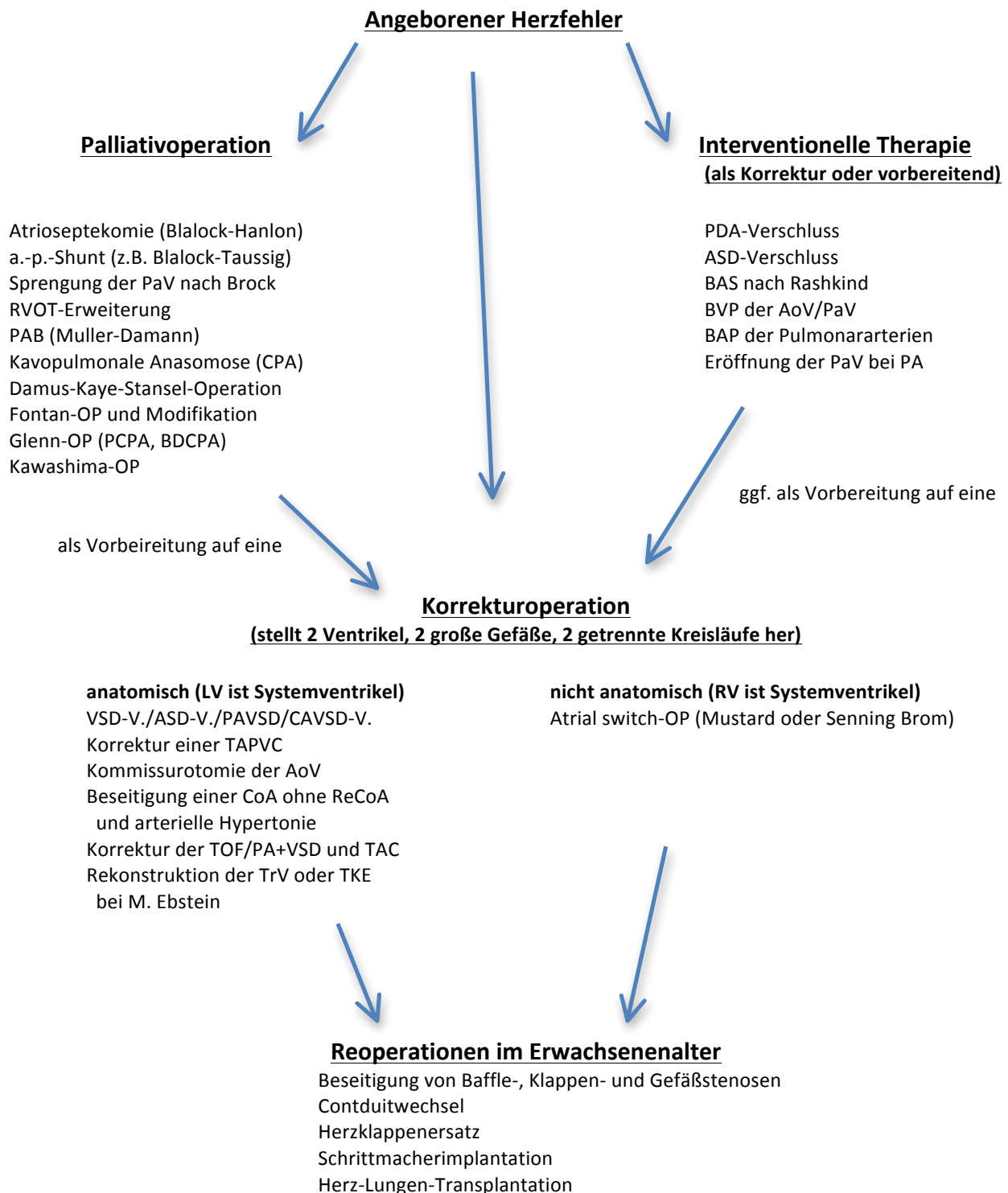
1.3.1. Geschichtliche Entwicklung der therapeutischen Möglichkeiten

In einem Rückblick auf die letzten 70 Jahre stellt man fest, dass GROSS in Boston 1938 erstmals erfolgreich die Ligatur des Ductus arteriosus Botalli gelang. 1944 hatten BLALOCK und TAUSSIG ein Palliativverfahren für zyanotische Herzfehler vorgeschlagen, wobei durch eine Anastomose zwischen der Arteria subclavia und der Pulmonalarterie die Zyanose gemindert werden sollte. Im Jahre 1948 führte BROCK erstmalig eine Aufweitung einer valvulären Pulmonalstenose durch und ein Jahr später folgte ihm BAILY mit einer Operation einer Mitralklappenstenose¹⁸. Herzoperationen am offenen Herzen sind seit der Einführung der Herz-Lungen-Maschine 1953 von GIBBON möglich³⁵. Doch erst die Technik der tiefen Hypothermie und des totalen Kreislaufstillstandes 1971 durch MORI *et al.* und BARRETT-BOYES *et al.* ließen primäre Korrekturen eines intrakardialen Vitiums zu^{6 63}. Durch die Verbesserung des kardiopulmonalen Bypasses und die Einführung von Kardioplegie, einem herbeigeführten Herzstillstand, und Hypothermie (Abkühlung der Körpertemperatur < 35°C) und der daraus resultierenden besseren Myokardprotektion konnten immer kleinere Kinder operiert und komplexere Herzfehler korrigiert werden. Die Einführung der Prostaglandintherapie zur Behandlung ductus-abhängiger Vitien und die Entwicklung der Echokardiographie durch MATUSO 1977, ermöglichte eine notfallmäßige Diagnostik und eine schnelle nicht-invasive Therapie, um das Neugeborene zunächst in einen stabilen Zustand zu bringen, was die Prognose deutlich positiv beeinflusst hat⁸⁶. In den Jahren seit 1977 wurden im Rahmen von Herzkatheteruntersuchungen völlig neue Verfahren entwickelt. So entwickelten RASHKIND und CUASO die Methode der Schirmchenprothese zum Verschluss eines ASD. KAN und LOCK führten im Jahre 1982 die erste erfolgreiche Valvuloplastik der angeborenen Pulmonalklappenstenose durch¹⁸.

1.3.2. Heutige Möglichkeiten der Therapie

Die zahlreichen verschiedenen Operations- und Interventionsmöglichkeiten der Korrektur und Palliation, die sich bis heute etabliert haben, sollen in folgendem Schema unter Einbeziehung der jeweiligen Operationsergebnisse veranschaulicht werden:

Abb.1: Operative bzw. interventionelle Therapiemöglichkeiten und deren Ergebnisse
(modifiziert nach Schumacher, 2008⁸⁶)



a.-p. aortopulmonaler, PA Pulmonalatresie, PAB Pulmonalarterienbanding, PaV Pulmonalklappe, PCPA Partielle kavopulmonale Anastomose, BDCPA bidirektionale CPA, VU Vorhofumkehr, TrV Trikuspidalklappe, TKE TrV-Ersatz, BAS Ballonatrioseptostomie, BVP Ballonvalvuloplastie, AoV Aortenklappe, BAP Ballonangioplastie, VSD-V. VSD-Verschluss, ASD-V. ASD-Verschluss, PAVSD/CAVSD-V. partieller/kompletter atrioventrikulärer Septumdefekt-Verschluss, TAPVC totale Lungenvenenfehlmündung, CoA ohne ReCoA Aortenisthmusstenose ohne Restenose, TAC Truncus arteriosus communis

1.4. Prognose

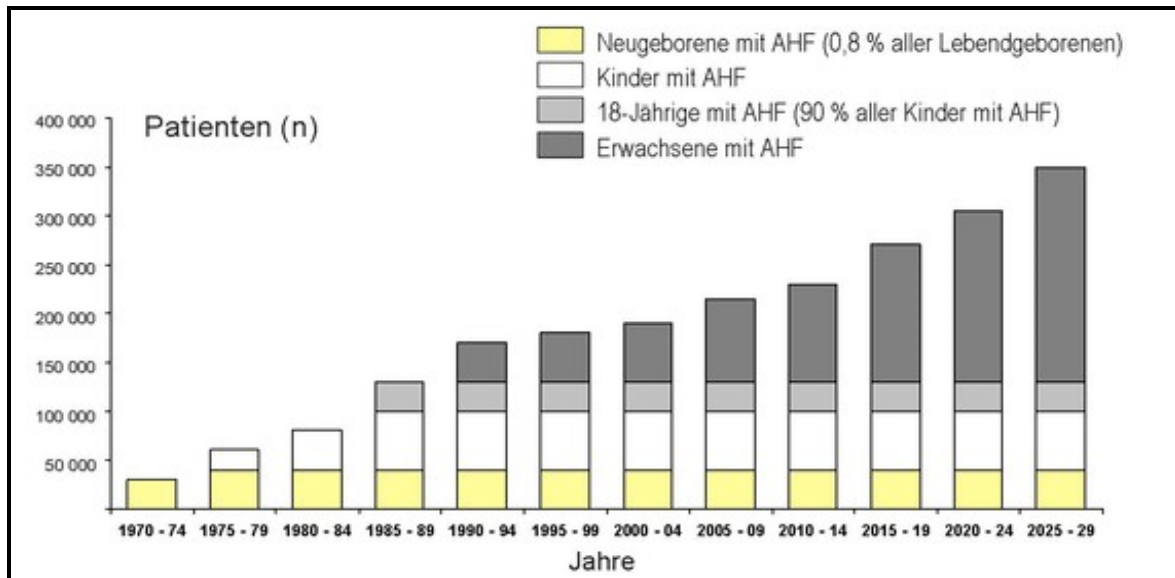
Die Prognose von Patienten mit angeborenen Herzfehlern ist sehr unterschiedlich, da sie von der Schwere des Herzfehlers sowie dem Zeitpunkt der Diagnose und nicht zuletzt vom (post-)operativen Verlauf abhängt. Aus der vorangegangenen kurzen Zusammenfassung über Diagnostik und Therapie der letzten Jahrzehnte kann man ableiten, wie entscheidend sich die Behandlung, das Überleben aber vor allem die Lebensqualität von Kindern mit angeborenem Herzfehler verbessert haben. Diese Prognoseverbesserung ist eng mit den Errungenschaften und Fortschritten der medizinischen Diagnostik und Therapie im Bereich der (Kinder-)Kardiologie, Anästhesie, Intensivmedizin und insbesondere der Herzchirurgie verbunden. Durch die modernen Diagnostikmethoden können heute die meisten Herzfehler bereits im ersten Lebensjahr festgestellt werden und bei neun von zehn Kindern führen diese Verbesserungen zu einer deutlich höheren Lebensqualität oder gar zu einer normalen Lebenserwartung⁸⁶. In der Ära bevor Operationen aufgrund eines angeborenen Herzfehlers möglich waren, erreichten nicht einmal 20 % dieser Kinder das Erwachsenenalter¹⁷. Vor 50 Jahren betrug die Letalität bei Kindern mit angeborenem Herzfehlern nahezu 70 %⁵⁶. Diese hohe Letalität ließ sich in den letzten Jahrzehnten eindrucksvoll senken sodass heutzutage mehr als 90 % der betroffenen erst im Erwachsenenalter versterben.

1.5. Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern

Es gibt immer noch erstaunlich wenig verlässliche Daten über die Größe und Zusammensetzung der Patientengruppe Erwachsener mit angeborenen Herzfehlern. Zahlen basierten größtenteils auf Schätzungen, die die Inzidenz von angeborenen Herzfehlern im Kindesalter, Überlebensraten und die Anzahl neuer Fälle, die auch erst im Erwachsenenalter diagnostiziert werden können. Weiterhin ist es schwierig, exakte Daten zu erlangen, da noch viele der Erwachsenen in nicht-spezialisierten Zentren behandelt werden und somit oft nicht statistisch erfasst werden. In Deutschland schätzt man die Zahl von Erwachsenen mit nativen oder operierten angeborenen Herzfehlern auf über 180.000²⁰. In Europa soll die Anzahl der jugendlichen und erwachsenen Patienten (>15 Jahre) bei 1,2 - 2,7 Millionen liegen⁶¹, in den USA wird sie auf 1 Million geschätzt

⁴¹. Hochrechnungen zeigen, dass Zahl der Patienten, die mit einem angeborenen Herzfehler das Erwachsenenalter erreichen, pro Jahr um etwa 5.000 steigen wird ^{53 20}.

Abb.2: Schätzung der klinischen Relevanz angeborener Herzfehler (AHF) für die nächsten Jahrzehnte ⁵³



Die GUCH-Gruppe kann prinzipiell in drei Untergruppen von Patienten unterteilt werden, die jeweils unterschiedliche chirurgische Probleme mit sich bringen. In der größten Gruppe befinden sich diejenigen Erwachsenen, bei denen bereits im Kindesalter eine Korrekturoperation durchgeführt wurde. Bei Patienten der zweiten Gruppe erfolgte lediglich ein palliativer Eingriff (diese beiden Gruppen der voroperierten Patienten machen ca. 80% ¹⁰² aus). In der dritten, und kleinsten, Gruppe befinden sich die Patienten mit noch „nativem“ Herzfehler, die ohne operativen Eingriff das Erwachsenenalter erreicht haben. Als Gesamtgruppe gesehen kann jedoch gesagt werden, dass ist die überwiegende Zahl aller Patienten mit nativen oder operierten angeborenen Herzfehlern chronisch herzkrank ist und einer kontinuierlichen Nachsorge von der Kindheit, über die Adoleszenz bis ins hohe Erwachsenenalter bedarf. Denn trotz aller Fortschritte der medikamentösen, interventionellen oder chirurgischen Behandlung bestehen bei vielen Patienten anatomische und funktionelle Rest- und Folgezustände (Tab.3) mit negativen Auswirkungen auf Lebensqualität, Leistungs- und Arbeitsfähigkeit.

Tab. 3: Rest- und Folgezustände bei Patienten mit AHF¹⁶

Zustand nach Korrektur-OP bei	Restzustände	Folgezustände
Aorten-/Pulmoalklappenstenose	Restgradient Ventrikeldysfunktion	Klappeninsuffizienz
Aortenisthmusstenose	Restgradient Arterieller Hypertonus Bicuspide Aortenklappe	Re-Stenose Aortenaneurysma
Atriumseptumdefekt (ASD)	Rest-Shunt RV-Dysfunktion	Perikardiotomiesyndrom Rhythmusstörung
Ventrikelseptumdefekt (VSD)	Rest-Shunt Pulmonale Hypertonie	Rhythmusstörung Erregungsweiterleitungsstörung (Block) Trikuspidalklappeninsuffizienz
Fallot'sche Tetralogie (TOF)	Restgradient Rest-Defekt Pulmonalisinsuffizienz	RVOT-Aneurysma AV-Block
Transposition der großen Gefäße (TGA)	RV als Systemventrikel Trikuspidalklappeninsuffizienz RVOTO Rest-Shunt	Baffle-Obstruktion Rhythmusstörungen, Block, Myokardversagen RV
Zustand nach Palliativ-OP bei		
Conduit	Rest-Shunt Ventrikeldysfunktion	Verkalkungen Degeneration
Fontan-OP	Rest-Shunt Ventrikeldysfunktion	Obstruktion Thromben Eiweißverlustsyndrom

RV rechter Ventrikel, RVOTO Right ventricular outflow tract obstruction

Grundsätzlich präsentieren sich Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern mit sehr speziellen Problemen, die man in dieser Form bei Patienten mit erworbenen Herzerkrankungen nicht findet und sowohl kardialer, als auch extrakardialer Natur sind. Spezielle Aspekte in der Nachsorge betreffen Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, plötzlichen Herztod, infektiöse Endokarditis, zusätzlich erworbene kardiale oder kardiovaskuläre Erkrankungen, Lungengefäßerkrankungen, Endorganinsuffizienzen, neurologische Komplikationen (insbes. cerebrale Embolien und Abszesse), psychische und intellektuelle Einschränkungen, hämatologische und rheologische Störungen; aber auch Adipositas und Diabetes spielen eine Rolle. Um den entsprechenden Anforderungen der Patienten gerecht werden zu können, wurden bereits zahlreiche spezialisierte Therapieempfehlungen und Richtlinien erarbeitet^{88 17 61 49}, die unter anderem auf die optimale Nutzung und Verbindung von Wissen und Erfahrung der Kinder- und Erwachsenenkardiologie sowie letztendlich der Herzchirurgie abzielen.

1.6. Beurteilung bisheriger Operationsergebnisse

Bei den Herzoperationen der erwachsenen Patienten handelt es sich nach den Zahlen in der Literatur zu ca. 80% um Reoperationen, beim Rest sind es Erstoperationen. Die postoperative Sterblichkeit scheint gering zu sein. In einer europäischen Multicenter-Studie, die über 4000 Patienten einschloss, wird eine 5-Jahres-Überlebensrate von 97,2% beschrieben²⁶. Zwar handelte es sich in dieser Studie zu 89% um Patienten mit präoperativ guten funktionellen Herzverhältnissen (eingeschränkte Funktion beeinflusst das Outcome negativ^{49 70,78}), aber auch weitere Studien belegen relativ niedrige Mortalitätsraten zwischen 1,5% und 4,9%^{49 26 70 78 34 100}. Zu beachten ist jedoch, dass in letzteren Studien das Auftreten von „größeren Komplikationen“ in bis zu 28,8% der Fälle beschrieben wurde⁷⁰.

1.7. Problematik

Angesichts dieser relativ hohen Komplikationsrate und der sehr individuellen Operationsindikationsstellung bei Patienten der GUCH-Gruppe wäre es sehr hilfreich, die Patienten präoperativ mittels einer fundierten Risiko- und Nutzen-Abwägung beurteilen zu können, um letztendlich die individuelle Beratung und das perioperative Management zu optimieren. Sowohl für Erwachsene mit erworbenen Herzerkrankungen, als auch für Kinder mit angeborenen Herzfehlern hat die Identifikation und Benennung von perioperativen Risikofaktoren bei herzchirurgischen Eingriffen weitestgehend stattgefunden und wurde mit Hilfe von Risikoscores definiert^{65 80 45 8}. Erwachsene mit angeborenen Herzerkrankungen stellen jedoch eine eigene Patientengruppe dar, auf die nachweislich weder der EUROscore für erworbene Herzerkrankungen noch RACHS-1-, Aristoteles-, STS- oder EACTS-Score für Kinder in unabgeänderter Form angewandt werden kann^{78 44 93}. Bis heute liegt noch kein entsprechender Risikoscore für GUCH-Patienten vor. Eine Risikostratifizierung war hier aufgrund von spärlich vorhandenem Datenmaterial größerer vergleichbarer Patientenkollektive bis zuletzt schwierig und bis zu Beginn der Studie lagen sehr wenig Daten vor.

2. Zielsetzung

Ziel der Studie, deren Daten dieser Arbeit zugrunde liegen, war daher die Identifikation und Benennung von perioperativen Risikofaktoren Erwachsener mit angeborenen Herzfehlern für schwerere Komplikationen und Krankenhaussterblichkeit nach herzchirurgischen Eingriffen. Die Kenntnis über die extrakardialen Risikofaktoren könnte, im Zusammenhang mit den kardialen Risikofaktoren, helfen, die Beratung der Patienten über ihr Operationsrisiko zu individualisieren und die bestehenden Behandlungsguidelines zu verbessern. Als Basis für einen spezifischen Risikoscore könnten definierte Faktoren helfen, die OP-Indikationsstellung und das perioperative Management zu optimieren. Die vorliegende Arbeit wird sich dabei auf die Evaluation der präoperativen extrakardialen Risikofaktoren beschränken. Die Diskussion kardialer Risikofaktoren findet in einer anderen Arbeit statt.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Singlecenter-Studie der Fachabteilungen Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler und Herz-, Gefäßchirurgie des Deutschen Herzzentrums München. In die Studie wurden alle erwachsenen Patienten (≥ 16 Jahre zum Zeitpunkt der Operation) mit angeborenem Herzfehler eingeschlossen, die zwischen dem 1. Januar 2004 und 31. Dezember 2008 in der genannten Institution operiert wurden. Dies waren Operationen am Herzen oder der großen zu- oder abführenden Gefäße mit oder ohne Herz-Lungen-Maschine. Schrittmacherimplantationen wurden in die Studie miteingeschlossen, wenn diese chirurgisch mit Thorakotomie durchgeführt wurden und Generator und Kabel zeitgleich epikardial implantiert wurden. Patienten mit interventionellen, nicht chirurgischen Eingriffen wurden nicht miteinbezogen. Die Herzfehler der Patienten waren zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme entweder nativ oder korrigierend bzw. palliativ vorthorapiert.

3.2. Definition des Studienendpunktes

Als kombinierter Endpunkt wurde die Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstation und/oder die 30-Tages-Letalität festgelegt. Der Endpunkt Dauer des Intensivaufenthaltes ist im Rahmen von Herzoperationen bei erworbenen Herzerkrankungen als Qualitätskriterium bestens belegt. In mehreren Untersuchungen zuvor wurde dieser Studienendpunkt definiert, um Patienten mit hohem Risiko von Patienten mit niedrigerem Risiko für Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen abgrenzen zu können^{28 83 3 81 39}. Für Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern ist dies die erste Studie, die diesen Endpunkt verwendet. Eine Validierung dieses Endpunktes für das vorliegende Patientenkollektiv fand durch die Überprüfung der wichtigsten Komplikationen auf Signifikanz für den Endpunkt statt. Durch die Festlegung des Endpunktes wurden zwei Gruppen gebildet. Als Diskriminierung der Gruppen wurde der Median des Intensivaufenthaltes (4 Tage) gewählt. Die Hochrisikogruppe hatte einen Aufenthalt von ≥ 4 Tagen, die Gruppe mit niedrigem Risiko < 4 Tage. Alle erfassten Parameter wurden zunächst univariat zwischen den beiden Gruppen

verglichen. Die signifikanten Parameter wurden anschließend zusätzlich in eine multivariate Regressionsanalyse eingeführt.

3.3. Datenerhebung

Die relevanten Informationen wie Gesamtanzahl der Patienten, demographische, anamnestische und klinische Daten wurden aus Unterlagen wie Arztbriefen, Untersuchungs- und Operationsberichten den jeweiligen Patientenakten entnommen und in präoperative, operative und postoperative Parameter eingeteilt (Tab. 4). Die Operationen wurden kategorisiert (Tab. 8). Anhand der Informationen aus präoperativer Herzecho- und Herzkatheteruntersuchung erfolgte die Beurteilung und Einteilung der aktuellen kardialen Morphologie und der jeweiligen Pathologie zugrunde liegenden Hämodynamik (Abb. 3 und 4). Alle Laborwerte wurden im hauseigenen Labor ausgewertet, wie auch alle Untersuchungen im Deutschen Herzzentrum München stattfanden. Zur Anonymisierung wurde jedem Fall eine „GUCH Pin“ zugewiesen.

Tab. 4: Erhobene perioperative Patientendaten

Präoperative Parameter	Alter, Geschlecht, NYHA-Klasse (subjektive Leistungsfähigkeit), Herzrhythmus (EKG), Grunddiagnosen, Nebendiagnosen, Anzahl der Voroperationen, Art der Voroperationen (Korrektur/Palliation/Reoperation), Operationsindikation, Medikation, körperliche Untersuchung mit Größe/Gewicht, Labor (Elektrolyte, Gerinnung, Glucose, Hämoglobin, Hämatokrit, Nieren-, Leber- und Schilddrüsenwerte), Blutdruck nach RR, Sauerstoffsättigung (Zyanosestatus), Daten der letzten Herzechokardiographie (Funktion und Größe linker und rechter Ventrikel, Stenose- und Insuffizienzstatus aller Herzklappen, Pulmonalarterieller Druck, Ejektionsfraktion linker Ventrikel, Shunts) und Herzkatheteruntersuchung (Drücke in rechtem und linkem Vorhof sowie Ventrikel, pulmonaler und systemischer Blutfluss (Qp,Qs) sowie Widerstand (Rp,Rs)).
Operative Parameter	Art der Index-OP (Korrektur/Palliation/Reoperation), Blutungsstatus bei Thorakotomie, Operationszugang (offen/minimalinvasiv), Leistenstatus (freigelegt/nicht freigelegt), Status und Dauer extrakorporale Zirkulation, Aortenabklemmzeit, Status und Dauer Kreislaufstillstand, OP-Dauer,
Postoperative Parameter	Labor (wie präoperativ), Gewicht, Herzrhythmus (EKG), Sauerstoffsättigung, intensivmedizinische Überwachung (ICU-Aufenthaltsdauer, Beatmungszeit, Tracheotomie-Status (ja/nein), verabreichte kreislaufwirksame Medikamente bzw. Katecholaminpflichtigkeit und -menge, notwendige mechanische Kreislaufunterstützung (IABP/Berlin Heart/ECMO), Thorax-Status (offen/geschlossen), Schrittmacherimplantation (ja/nein), Art und Anzahl an verabreichten Blutkonserven, Rethorakotomie (ja/nein) einerseits zur Blutstillung, andererseits alle anderen ungeplanten Eingriffe an Herz und Gefäßen mit HLM, Pneumothorax/Perikard- oder Pleuraerguss/Pneumonie/Sepsis/Infektion/Apoplex/periphere Nervenschädigung/neue Rhythmusstörung (ja/nein), Dialyse (ja/nein), Medikation

3.4. Definition potentieller extrakardialer Risikofaktoren

Tab. 5: Potentielle präoperative Risikofaktoren

Pot. Risikofaktor	Definition/Wertebereich
Demographische Faktoren	Alter, Geschlecht
Körperliche Belastbarkeit	NYHA-Klasse > II (Erschöpfungserscheinungen bei leichter körperlicher Belastung oder in Ruhe)
Adipositas	BMI > 30 (BMI = Gewicht/Größe ²)
Arterieller Hypertonus	RR > 139/90 mmHg
Stoffwechsel	Diabetes mellitus Typ II (anamnestisch erhoben), Schilddrüse: Hypothyreose bei TSH > 4,3 mU/l (bis 18 Jahre), > 4 mU/l (ab 19 Jahren), Hyperthyreose bei TSH < 0,5 mU/l (bis 18 Jahre), < 0.3 mU/l (ab 19 Jahren)
Zyanosekomplex	Zyanose (Arterielle Sauerstoffsättigung < 90% bzw. Vermerk „blaue Lippen“ oder „Trommelschlegelfinger“, ohne O ₂ -Gabe), Polyglobulie (Frauen: Hb > 15,5 g/dl (16-45 Jahre) bzw. > 16 g/dl (> 45 Jahre); Männer: Hb > 18 g/dl)
Endokarditis	aktiv bei stationärer Aufnahme
Leberfunktionsstörung	Frauen: GOT bzw. GPT > 50 U/L, GGT > 40 U/L Männer: GOT bzw. GPT > 35 U/L, GGT > 60 U/L
Nierenfunktionsstörung	GFR < 60 ml/min bzw. Dialysepflichtigkeit Berechnung GFR (korrigierte MDRD-Formel): 186 x Kreatinin ⁻¹ x Alter ⁻¹ x 0,742 (für Frauen), Hyponatriämie (Na < 135 mmol/l)
Chromosomale Anomalien	Down-Syndrom, Marfan-Syndrom, Di-George-Syndrom

BMI Body Mass Index, GFR Glomeruläre Filtrationsrate, GOT Glutamat-Oxalat-Transaminase, GPT Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Hb Hämoglobin, MDRD Modification of diet in renal disease, Na Natrium, RR Riva Rocci, TSH Thyroidea stimulierendes Hormon

3.5. Patientenkollektiv und -charakteristika

Es wurden 542 Eingriffe an 500 erwachsenen Patienten mit angeborenen Herzfehlern im fünfjährigen Referenzzeitrum durchgeführt. Das Frauen:Männer-Verhältnis lag bei 1:1, d.h. es haben 271 Eingriffe bei Männern und 271 bei Frauen stattgefunden. Der Altersmedian zum Zeitpunkt der Operation lag bei 27,4 Jahren (16,0 – 73,6); 270 Patienten waren >27,4 Jahre alt.

3.5.1. Grunddiagnosen

Tab. 6: Grunddiagnosen und prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv

Grunddiagnose	Anzahl Patienten (%)
Atriumseptumdefekt, Secundum-Typ	92 (17,0)
Fallot'sche Tetralogie (ohne weitere Anomalie)	54 (10,0)
Ebstein-Anomalie	48 (8,9)
Aortenisthmusstenose	29 (5,4)
Unvollständige Pulmonaratriesie mit Ventrikelseptumdefekt (PAVSD)	29 (5,4)
Aortenstenose, valvulär	16 (3,0)
Atriumseptumdefekt, Sinus-Venosus-Typ	15 (2,8)
Vollständiger atrioventrikulärer Septumdefekt (CAVSD)	14 (2,6)
Aorteninsuffizienz mit -stenose	12 (2,2)
Persistierendes Foramen ovale	12 (2,2)
Ventrikelseptumdefekt, Typ2 (perimembranös)	12 (2,2)
Single Ventricle (Ein-Kammer-Herz), Double Inlet Left Ventricle	11 (2,0)
Single Ventricle, Double Outlet Right Ventricle, VSD-Typ	10 (1,8)
Pulmonalklappenstenose, valvulär	9 (1,7)
Transposition der großen Gefäße mit VSD	9 (1,7)
Single Ventricle, DORV, TGA-Typ	8 (1,5)
Partielle Lungenvenenfehlmündung (PAPVC)	8 (1,5)
Pulmonaratriesie mit VSD (inkl. TOF, PA)	8 (1,5)
Pulmonaratriesie mit VSD-MAPCA (major aortopulmonary collateral arteries)	8 (1,5)
TGA mit intaktem Interventrikularseptum	8 (1,5)
Aorteninsuffizienz	7 (1,3)
Aortenstenose, subvalvulär	7 (1,3)
Double-Chambered-Right-Ventricle (DCRV)	7 (1,3)
Single Ventricle mit Trikuspidalatresie	7 (1,3)
Truncus Arteriosus	7 (1,3)
TGA, kongenital korrigiert	6 (1,1)
TGA mit VSD und linksventrikulärer Ausflußtraktobstruktion (LVOTO)	6 (1,1)
Aortenaneurysma (inkl. Pseudoaneurysma)	5 (0,9)
Mitralinsuffizienz	5 (0,9)
andere	57 (10,5)

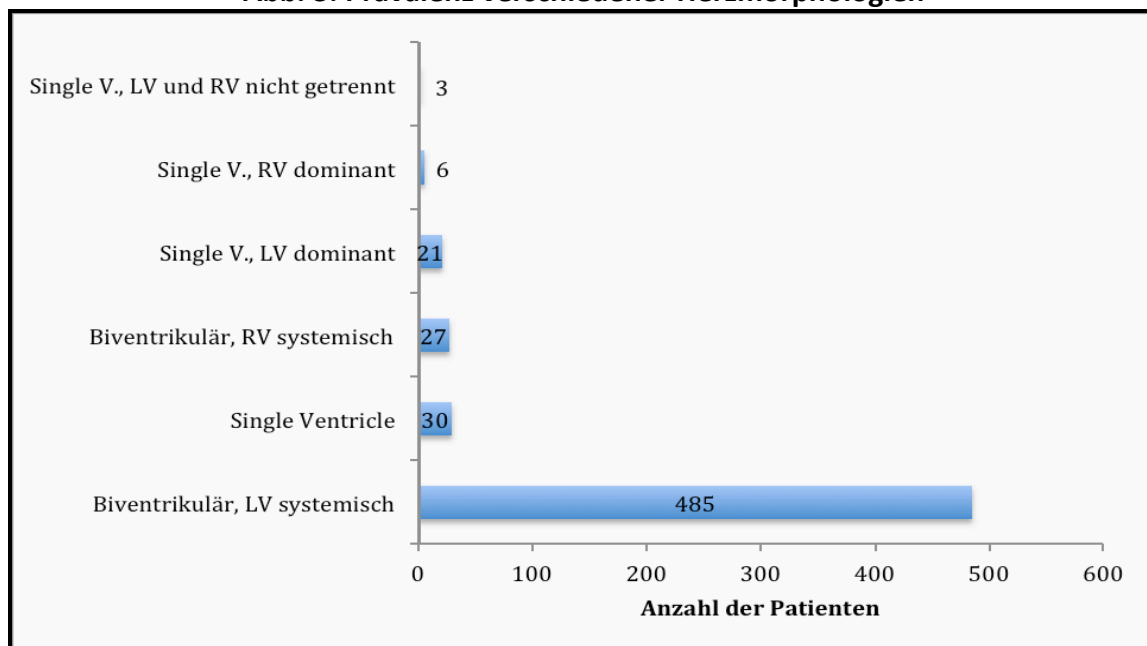
3.5.2. Vorkommen organspezifischer extrakardialer Risikofaktoren

Tab. 7: Prävalenz organspezifischer Risikofaktoren nach Häufigkeit

Risikofaktor	fehlende Daten	Anzahl Patienten (%)
Körperl. Belastb.: NYHA-Klasse > II	0	97 (17.9)
Adipositas	0	45 (8.3)
Arterieller Hypertonus	0	28 (5.2)
Stoffwechsel:		
-Diabetes mellitus	0	7 (1.3)
-Hyperthyreose	3	25 (4.6)
-Hypothyreose	0	11 (2.0)
Zyanosekomplex:		
-gesamt	0	126 (23,3)
-Zyanose	0	29 (5,4)
-Polyglobulie	0	97 (17,9)
Endokarditis	0	16 (3.0)
Leberfunktionsstörung	26	144 (27.9)
Nierenfunktionsstörung:		
-Niereninsuffizienz	13	20 (3.8)
-Hyponatriämie	5	39 (7.2)
Chromosomale Anomalien: gesamt	0	32 (5.9)
-Down-Syndrom	0	16 (3.0)
-Marfan-Syndrom	0	9 (1.7)
-Di-George-Syndrom	0	7 (1.3)

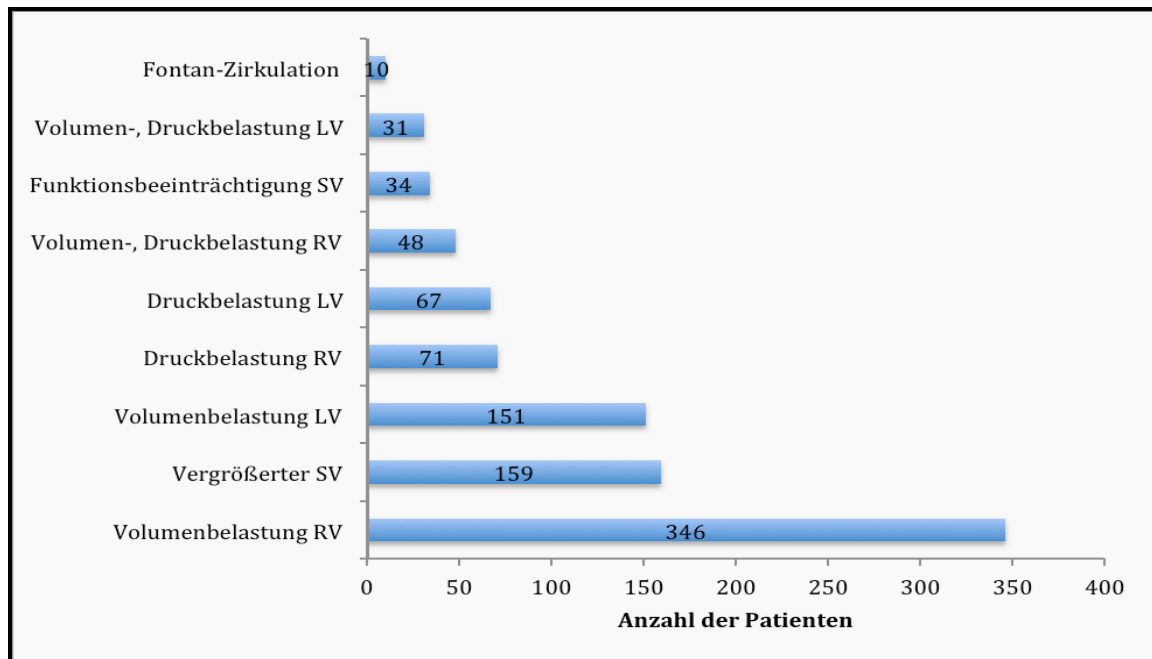
3.5.3. Morphologie und Hämodynamik

Abb. 3: Prävalenz verschiedener Herzmorphologien



LV linker Ventrikel, RV rechter Ventrikel, Single V. Single Ventricle

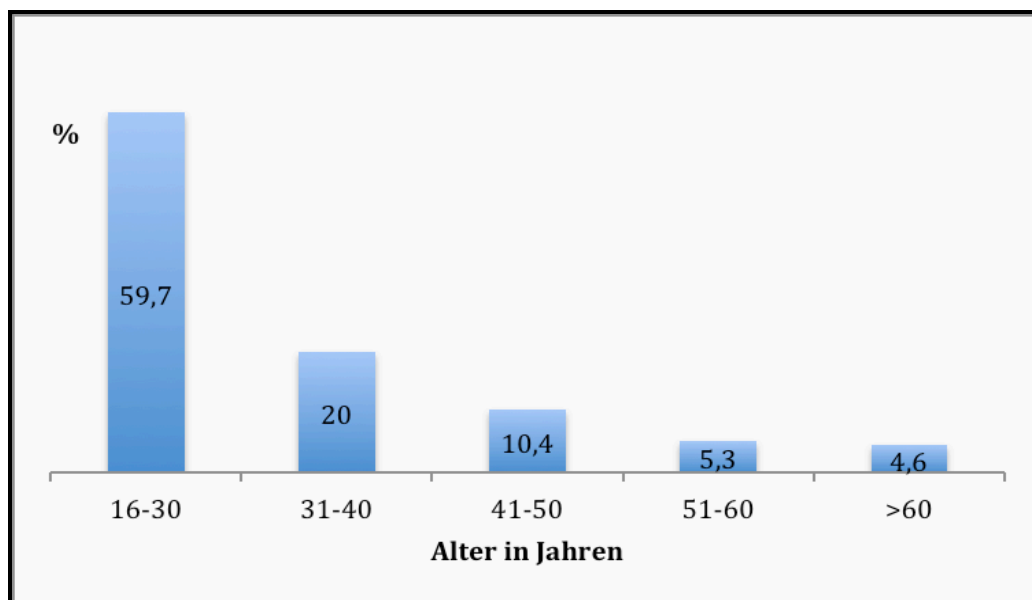
Abb. 4: Prävalenz verschiedener Herzhämodynamiken



LV linker Ventrikel, RV rechter Ventrikel, SV Systemventrikel

3.5.4. Altersverteilung

Abb. 5: Prozentualer Patientenanteil pro Altersgruppe



3.5.5. Durchgeführte operative Eingriffe

Die Operationen wurden gemäß der European Association for Cardio-thoracic Surgery (EACTS) Congenital Database kategorisiert. Tab. 7 zeigt eine zusammengefasste Auflistung aller 542 Eingriffe.

Tab. 8: Durchgeführte operative Eingriffe

Operation	n	%
bei Rechts-Herz-Läsionen	183	33,9
Conduit OP, LV/RV – PA, ReOP	76	14,1
Klappenersatz, -plastik, Trikuspidal, Pulmonal	62	11,6
M. Ebstein OP	23	4,3
PA, Rekonstruktion	7	1,3
RVOT Eingriff	7	1,3
DCRV Reparatur	5	0,9
Pulmonarklappenatresie - VSD - MAPCA Reparatur	2	0,4
TOF-OP, Ventrikulotomie, Nontransanular Patch	1	0,2
bei Links-Herz-Läsionen	149	27,4
Klappenersatz, -plastik, Mitral, Aortal (biolog., mech.)	110	20,4
Aortenwurzelersatz, mechanisch, klappenaussparend	18	3,4
Aortenstenose Korrektur, subvalvulär, supravalvulär	7	1,3
Ross OP	2	0,4
Konno OP	1	0,2
Ross-Konno OP	1	0,2
bei Septumdefekten	122	22,5
ASD Verschluss, Patch, Naht (primär)	98	18,2
P/CAVSD Verschluss	17	3,2
VSD Verschluss, Patch	7	1,3
an großen Gefäßen	26	4,8
Aortenisthumsstenose, Graft, Patch	15	2,8
Aortenaneurysma Korrektur	7	1,3
ALCAPA Korrektur	2	0,4
Aortenbogen Korrektur	1	0,2
Koronararterienfistel-Ligation	1	0,2
Andere	62	11,4
P/TAPVC Korrektur	18	3,3
Pulmonarvenenanomalien, andere, Korrektur	4	4,1
Palliative Eingriffe, Fontan, PAB, Shunts etc.	18	3,3
Elektrophysiologisch, Ablation, Schrittmacher, ICD	18	3,3
Andere	4	0,8
Total	542	100

ALCAPA anomalous left coronary artery to pulmonary artery, DCRV Double chambered right ventricle, T/PAPVC total/partial anomalous pulmonary venous connection

3.5. Statistische Analyse

Die Datenanalyse erfolgte mit SPSS 16.0. Für beschreibende Daten kontinuierlicher Variablen wurden Mittelwert \pm Standardabweichung bzw. der Median und Streubereich berechnet, für kategoriale Variablen die relative Häufigkeit. Fishers Exact Test wurde angewandt, um signifikante Unterschiede zweier Gruppen zu ermitteln. Mit dem t-Test erfolgte der Vergleich kontinuierlicher Variablen zweier Gruppen. Alle Analysen wurden mittels zweiseitiger Tests durchgeführt. P-Werte $< 0,05$ wurden als signifikant definiert. Die potentiellen Risikofaktoren ermittelte man anhand logistischer Regression, wobei für Variablen mit einem P-Wert $< 0,1$ in der univariaten Analyse das multivariate Modell angewandt wurde. Zu beachten ist, dass bei der Analyse nicht nur die in dieser Arbeit diskutierten Risikofaktoren mit einbezogen wurden. Insgesamt wurde mit 46 potentiellen perioperativen Risikofaktoren gerechnet. Die vorliegende Arbeit diskutiert präoperativ extrakardiale jedoch im Zusammenhang aller Risikofaktoren.

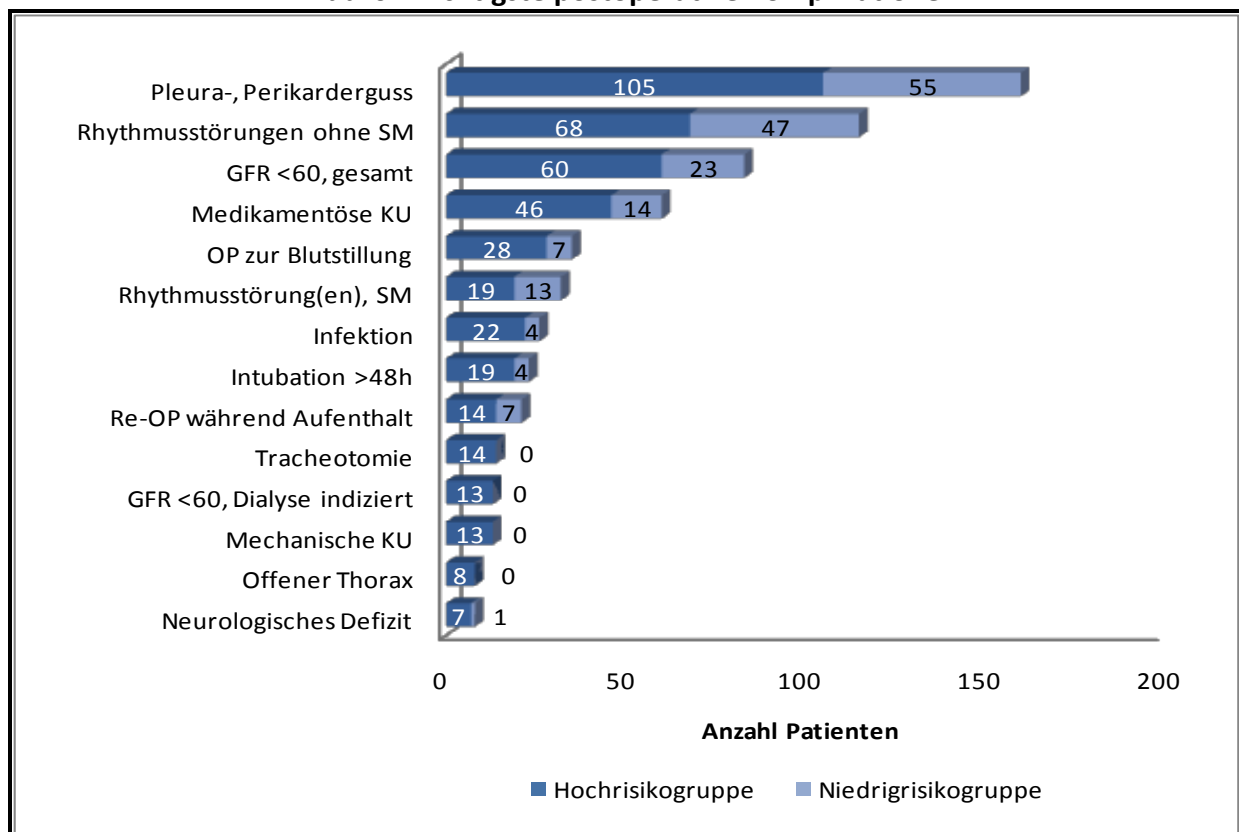
4. Ergebnisse

4.1. Endpunkt: Postsoperative Morbidität und Mortalität

Insgesamt 253 Patienten erreichten den gemeinsamen Studienendpunkt Tod und/oder ICU-Aufenthalt > 4 Tage und werden als Hochrisikogruppe klassifiziert. Bei insgesamt 500 Patienten und 542 Eingriffen haben demnach 50,6% der Patienten nach 46,7% der Operationen den Endpunkt erreicht. Dreizehn Patienten sind während des Krankenhausaufenthaltes, d.h. während oder nach der Operation, verstorben. Das bedeutet eine **Mortalität von 2,6%**.

4.2. Wichtigste postoperative Komplikationen

Abb. 6: Wichtigste postoperative Komplikationen



KU Kreislaufunterstützung, SM Schrittmacher(-implantation)

Fünf der verstorbenen Patienten wiesen einen ICU-Aufenthalt > 4 Tage auf. Insgesamt ergaben sich 245 Patienten, die länger als vier Tage auf der Intensivstation therapiert werden mussten. Die

wichtigsten Komplikationen waren Pleura- oder Perikardergüsse, schwere Rhythmusstörungen und die akute Niereninsuffizienz (Abb.6).

4.2.1. Vergleich der Komplikationshäufigkeit: Hochrisiko- vs. Niedrigrisikogruppe

Tab. 9: Inzidenz der wichtigsten postoperativen Komplikationen

Komplikation	Inzidenz in Hochrisikogruppe	Inzidenz in Niedrigrisikogruppe	Signifikanz (p-Wert)
Pleura- oder Perikarderguss	105	55	<0,001
schwere Rhythmusstörungen (1 oder mehr)	68	47	0,002
Schrittmacherimplantation	19	13	0,148*
GFR< 60	60	23	<0,001
Notwendigkeit von Dialyse	13	0	<0,001
Medikamentöse Kreislaufunterstützung mit mehr als 2 Medikamenten	46	14	<0,001
mechanische Kreislaufunterstützung	13	0	<0,001
Operation zur Blutungsstillung	28	7	<0,001
Reoperation innerhalb eines Aufenthaltes	14	7	0,075*
Infektion	22	4	<0,001
Intubation länger als 48 h	19	4	0,001
Tracheotomie	14	0	<0,001
offener Thorax	8	0	0,002
Neurologisches Defizit	7	1	0,029

*nicht signifikant

Fast alle dieser Komplikationen zeigen eine Signifikanz für den definierten Endpunkt (Tab.9). D.h. bis auf „Schwere Rhythmusstörungen, die eine Schrittmacherimplantation zur Folge haben“, und „Reoperationen während des Krankenhausaufenthaltes“ kommen oben genannte Komplikationen signifikant häufiger in der Hochrisikogruppe vor.

4.3. Verstorbene Patienten

Tab. 10: 13 verstorbene Patienten: Wichtigste klinische Daten, Todesursache

Diagnose	Präoperativer Operationstatus	Alter	Geschlecht	Index-Operation	ICU-Aufenthalt (Tage)	Todesursache
TGA	Mustard Operation	35	m	Triuspidalklappenersatz	9	Blutung während ECMO-Therapie
CCTGA	VSD-Verschluss	54	w	Triuspidalklappenersatz	0	Gastrointestinale und Lungenblutung
CoA	Korrektur, Interposition Graft	18	m	Aortenklappenersatz (mechanisch)	4	Herzinfarkt, Hypoxischer Hirnschaden
CoA	Korrektur, End-zu-End	18	m	Mitralklappenersatz	4	Myokardversagen des rechten Ventrikels
PA, VSD, MAPCA	Homograft von RV bis PA	25	m	Aortenwurzelersatz (mechanisch), Trikuspidalklappenplastik	2	Blutung während ECMO-Therapie
CAVSD	Trikuspidal- und Mitralklappenplastik	24	m	Mitralklappenersatz, Trikuspidalklappenersatz	23	GI-Blutung
TOF	TOF Korrektur, Transanular Patch	18	m	Anlage Homograft Conduit RV nach PA	1	Herz- und Lungenversagen
TOF	TOF Korrektur, Transanular patch	60	m	Aortenklappenersatz (mechanisch), Conduit Anlage RV bis PA	1	Myokardversagen des rechten Ventrikels
TOF	TOF Korrektur	40	m	Aortenklappenersatz (mechanisch) Mitralklappenersatz	3	Blutung in V. cava inferior
SV, TA	Fontan Kreuzer	32	w	Mitralklappenersatz	0	Myokardversagen des linken Ventrikels
DILV	Fontan, Conduit von RA bis PA	47	w	Trikuspidalklappenplastik	20	Multioorganversagen
SV, DILV	Fontan, Conduit von RA bis PA	34	m	Totalecavopulmonale Anastomose, gefensterter extrakardiales Conduit	17	Kardiale Blutung
SV, DILV	Partielle cavopulmonale Anastomose	27	w	Mitralklappenersatz	16	Myokardversagen des linken Ventrikels

CAVSD Kompletter atrioventrikulärer Septumdefekt, CCTGA kongenital korrigierte Transposition der großen Gefäße, DILV Double-Inlet-Left-Ventricel, ECMO Extrakorporale Membranoxygenierung, GI gastrointestinal, MAPCA Aortopulmonale Kollaterale, PA Pulmonalatresie, SV Single Ventricle, TA Trikuspidalatresie

4.4. Identifikation der extrakardialen Risikofaktoren

Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse der statistischen Untersuchung auf Signifikanz (p-Wert < 0,05) für jeden einzelnen zuvor beschriebenen potentiellen extrakardialen Risikofaktor. Bei einem p-Wert < 0,05 in der univariaten Analyse wurde zusätzlich ein multivariates Regressionsmodell angewandt, um eine mögliche Abhängigkeit der Faktoren untereinander auszuschließen. Die signifikanten Risikofaktoren sind fett gedruckt.

Tab. 11: Univariate Analyse der potentiellen Risikofaktoren

Präoperative Risikofaktoren	Univariate Analyse (p-Wert)
Körperliche Belastbarkeit: NYHA-Klasse > II	0,001
Demographische Faktoren:	
- Männliches Geschlecht	<0,001
- Alter > 27,5 Jahre (Median)	0,864
- Alter > 50	0,657
Adipositas	0,217
Arterieller Hypertonus	0,444
Stoffwechsel:	
- Diabetes mellitus	1,000
- Hyperthyreose	0,682
- Hypothyreose	0,124
Zyanosekomplex	
- Zyanose	0,006
- Polyglobulie	0,737
Endokarditis	0,024
Leberfunktionsstörung	0,077
Nierenfunktionsstörung:	
- Niereninsuffizienz	0,011
- Hyponatriämie	0,618
Chromosomale Anomalien: gesamt	0,003
- Down-Syndrom	0,214
- Marfan-Syndrom	0,090
- Di George Syndrome	0,054

Nur Faktoren, die sowohl in der univariaten, als auch in der sich anschließenden multivariaten Analyse signifikant sind, können als unabhängig und somit als definitive Risikofaktoren betrachtet werden.

Tab. 12: Multivariate Analyse der univariat signifikanten Risikofaktoren

Präoperative Risikofaktoren	Multivariate Analyse (p-Wert)	Odds ratio	95% Konfidenzintervall
Demographische Faktoren: Männliches Geschlecht	0,003	1,8	1,2-2,6
Endokarditis	>0,05		
Zyanosekomplex: Zyanose	0,006	3,7	1,5-9,4
Körperliche Belastbarkeit: NYHA-Klasse > II	0,004	2,2	1,3-3,7
Nierenfunktionsstörung: Niereninsuffizienz	0,019	3,8	1,2-11,5
Chromosomale Anomalien gesamt	0,007	3,3	1,4-7,7

Der Risikofaktor Endokarditis zeigte nur in der univariaten Analyse einen p-Wert < 0,05, in der multivariaten Analyse jedoch > 0,05. Es ist also davon auszugehen, dass eine Endokarditis separat betrachtet zwar ein Risikofaktor zu sein scheint, im Zusammenhang betrachtet jedoch gewisse Abhängigkeiten von anderen Faktoren aufweist und dadurch beeinflusst wird. Daher ergaben sich nach unseren Berechnungen letztendlich die folgenden **unabhängigen perioperativen Risikofaktoren**:

- ✓ **Männliches Geschlecht**
- ✓ **Zyanose**
- ✓ **NYHA-Klasse > II**
- ✓ **Niereninsuffizienz**
- ✓ **Chromosomale Anomalien**

Dabei erhöhen Operationen bei präoperativ eingeschränkter Nierenfunktion nach den Ergebnissen das Risiko für postoperative Morbidität bzw. Mortalität um das 3,8-fache (Odds ratio, OR),

Zyanose um das 3,7-fache, chromosomale Anomalien bewirken eine Risikoerhöhung um das 3,3-fache, NYHA-Klasse >II um das 2,2-fache und das männliche Geschlecht um den Faktor 1,8.

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschränkt sich auf die Diskussion präoperativer extrakardialer Risikofaktoren der Patienten. Zu solchen Faktoren gehören neben demographischen Charakteristika, wie Alter und Geschlecht, alle Erkrankungen, die nicht primär das Herz betreffen. Die Evaluation dieser Faktoren ist insofern besonders interessant und wichtig, da sich angeborene Herzfehler im Laufe der Zeit bei weitem nicht nur am Herzen bzw. im kardiovaskulären System manifestieren. Es sind die Konsequenzen der veränderten Morphologie und/oder Hämodynamik durch die Herzfehler, die sich sowohl bei nativen als auch bei operativ versorgten Herzfehlern vielseitig präsentieren und letztlich ein Risiko für notwendige (Re-)Operationen darstellen könnten. Dazu gehören die Zyanose mit ihren zahlreichen systemischen Folgen wie z.B. Polyglobulie, Gerinnungsstörungen und thrombembolische Ereignisse, weiterhin Endorganinsuffizienzen bei Niere und Leber, arterieller Hypertonus (sowohl systemisch als auch pulmonal); aber auch Adipositas und Diabetes mellitus spielen als Folgeerscheinung keine untergeordnete Rolle^{26 23 12 92 62 75 15 10 1}. Weiterhin sind bei erworbenen Herzerkrankungen Elektrolytverschiebungen und Konzentrationsveränderungen von z.B. Schilddrüsenhormonen im Blut bekannt, welche zunehmend auch bei GUCH-Patienten nachgewiesen werden. Außerdem stehen einige Chromosomenanomalien, allen voran die Trisomie 21, in enger Verbindung mit angeborenen Herzfehlern. Bei ca. 30% der mit Herzfehlern geborenen Kindern besteht zusätzlich ein genetisches/chromosomales Syndrom bzw. andere extrakardiale Anomalien³⁰. Somit sollten diese ebenfalls zu den zu untersuchenden potentiellen extrakardialen Risikofaktoren gehören.

5.1. Studienendpunkt

Für die vorliegende Studie wurde erstmals der (kombinierte) Studienendpunkt Aufenthaltsdauer auf Intensivstation > 4 Tage und/oder Krankenhaus- bzw. 30-Tagesletalität für Herzoperationen bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern gewählt. Die erwiesene Signifikanz der meisten wichtigsten postoperativen Komplikationen für diesen Endpunkt (Tab. 9) bestätigt dessen Validität und zeigt somit, dass dieser bei Herzoperationen erworbener Herzerkrankungen als Qualitätskriterium schon gängige Endpunkt auch für angeborene Herzfehler angewandt werden kann.

Mit einer Mortalitätsrate von 2,6% bei dreizehn verstorbenen Patienten im vorliegenden Patientenkollektiv liegt die postoperative Sterblichkeit im Rahmen der in der Literatur zuvor veröffentlichten Daten, die sich zwischen 1,5%⁷⁸ und 4,9%¹⁰⁰ bewegen. Alle in die vorliegende Studie inkludierten Operationen wurden von auf kongenitale Erkrankungen spezialisierte Kinder-Herzchirurgen durchgeführt. Dies verringert die Krankenhaussterblichkeit der Patienten im Allgemeinen signifikant im Vergleich zu Operationen durch nicht-spezialisierte Chirurgen⁴⁷. Die Todesursachen der verstorbenen Patienten konnten in zwei Gruppen zusammengefasst und somit zwei Hauptgründe für die Mortalität identifiziert werden:

1. Unkontrollierbare exzessive Blutung (6x) und
2. Herz- und/oder Multiorganversagen (7x).

Die durchschnittliche postoperative ICU-Aufenthaltsdauer von $6,2 \pm 4$ Tage mit einem Median von 4 (1-93) ist höher als in Untersuchungen zuvor: Durchschnitt $1,9 \pm 4$ Tage⁷⁸, Median 2,3 (1-102)⁷⁰. Dieses Ergebnis macht die Diskrepanz zwischen geringer Mortalität und relativ höherer Morbidität umso deutlicher und somit die Notwendigkeit, spezifische Risikofaktoren zu identifizieren um besonders die Rate der postoperativen Komplikationen im Idealfall verringern zu können.

5.2. Demographische Faktoren: Geschlecht und Alter

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Entwicklung, klinischen Präsentation, Diagnose und Behandlungsergebnisse erworbener Herz- und Gefäßkrankheiten sind weitgehend bekannt⁵⁸. So gilt hier das weibliche Geschlecht dem männlichen unterlegen, was u.a. auch an den häufig unspezifischeren Symptomen bei Frauen liegt, und wird im „Euroscore“ als perioperativer Risikofaktor bei Erwachsenen mit erworbenen Herzerkrankungen genannt^{65 98}. Nachweislich gibt es auch Geschlechterunterschiede bei der Prävalenz verschiedener angeborener Herzfehler. So kommen bei Geburt z.B. das Hypoplastische Linksherz und die Transposition der großen Gefäße öfter bei Jungs vor, der Persistierende Ductus arteriosus u.a. jedoch öfter bei Mädchen^{82 84}. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie hat das Geschlecht auch einen Einfluss auf den (post-)operativen Komplikationsverlauf von Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern. **Männer** hatten dabei ein **fast doppelt so hohes Risiko (OR 1,8)** für postoperative Komplikationen und/oder

Sterblichkeit im Vergleich zu Frauen. Dies steht im Konflikt mit den Ergebnissen von Putman et al., deren Untersuchungen in einer Single-Center Studie über einen Zeitraum von siebzehn Jahren keinen Einfluss von Geschlecht auf die postoperative Mortalität feststellen konnten⁷⁸. Es sind leider keine weiteren Informationen über die jeweiligen Charakteristika nach geschlechtsspezifischer Aufteilung der Patienten jener Studie zu erlangen. Die vorliegenden Ergebnisse werden jedoch von drei weiteren großen Studien unterstützt: Zum einen konnten Verheugt et al. retrospektiv an über 6000 Patienten zeigen, dass sowohl beim männlichen Geschlecht die allgemeine Mortalität (korrigierter Hazard Ratio, HR 1,4 CI 1,0-1,8) erhöht ist, als auch dass die allgemeinen Verlaufsrisiken variieren. So hatten Männer z.B. ein höheres Risiko für Endokarditis und ICD (implantierbarer Cardioverter/Defibrillator)-Implantationen, wobei Frauen im Verlauf eher zu pulmonalem Hypertonus neigten^{94 95}. Zum anderen kamen Engelfriet et al. in einer retrospektiven Studie an über 4000 Patienten zu den folgenden Ergebnissen: Bei Männern fand sich eine signifikant höhere kumulative postoperative Mortalitätsrate (korr. HR 1,63 CI 1,12-2,38) als bei Frauen²⁷. Schließlich stellten Kim et al. in ihrer erst kürzlich veröffentlichten retrospektiven Multicenter-Studie an mehr als 3000 GUCH-Patienten eine signifikante Erhöhung des Risikos für Mortalität bei männlichen Patienten um den Faktor 1,8 (korr. OR, p=0.03) fest, was die Ergebnisse der vorliegenden Studie ebenso bestätigt.

In Zukunft wäre daher sicherlich die Entwicklung geschlechtsspezifischer Behandlungsmodalitäten Erwachsener mit angeborenen Herzfehlern von Nutzen.

Weder das **Alter** > 27,4 (Median des vorliegenden Patientenkollektivs) noch > 50 Jahre bei Operation hatte bei der vorliegenden Untersuchung für den definierten Endpunkt einen signifikanten Wert als Prediktor. Die Altersverteilung bei den Patienten, die den gemeinsamen Endpunkt erreicht haben, ist relativ regelmäßig, wie es der folgenden Abbildung 7 entnommen werden kann:

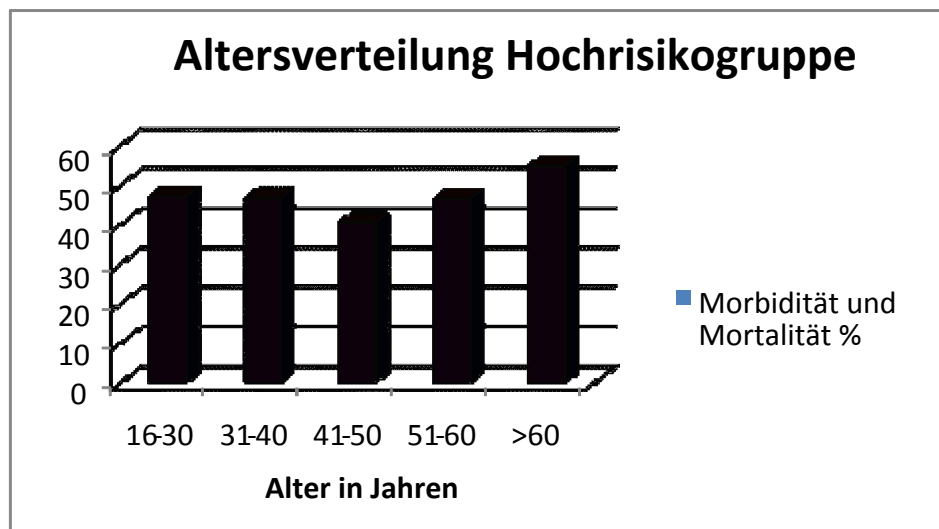


Abb. 7: Altersverteilung der Patienten, die den gemeinsamen Endpunkt erreicht haben

Das Alter im Allgemeinen wird in der Literatur als perioperatives Risiko bei GUCH-Patienten kontrovers diskutiert. Einige Autoren widerlegten in ihren Studien ein spezifisches Alter als signifikanten Risikofaktor gänzlich^{76 90 96 100}. Die vorliegende Studie ist die erste, die sich des oben beschriebenen Endpunktes bedient. Andere Studien beziehen sich jeweils auf postoperative Mortalität bzw. Morbidität separat. Daher ist ein direkter Vergleich mit Studienergebnissen in der Literatur nicht möglich. Von Giamberti et al. wird ein mit dem Alter assoziierten erhöhten Bedarf an perioperativen Transfusionen beschrieben. Als signifikanter Risikofaktor wurde für diese Komplikation jedoch keine spezifische Altersgruppe angegeben³⁴. In einer anderen Untersuchung definieren Kim et al. die Altersgruppen 25-34 Jahre (OR 2,0) und 35-49 (OR 2,6) als die postoperative Mortalität signifikant erhöhende Riskofaktoren⁴⁹. Verheugt et al. konnten eine erhöhte Mortalitätsrate bei „jüngeren“ Patienten feststellen, indem sie in ihrer Studie an über 6000 15- bis 91-jährigen GUCH-Patienten einen Alters-Median von 48,8 Jahren (20,3-91,2) bei der postoperativen Gesamtmortalität berechneten. Komplikationen seien nach ihren Angaben jedoch altersmäßig gleich verteilt gewesen⁹⁴. Im Folgenden soll die separate Betrachtung der vorliegenden Ergebnisse durch eine Trennung des kombinierten Endpunktes den Vergleich mit den oben genannten Studienergebnissen vereinfachen (Abb. 8 und 9). Die Altersverteilung von Mortalität bzw. Morbidität wird separat betrachtet und es lässt sich ein Trend erkennen, der mit obigen Studien in Einklang steht:

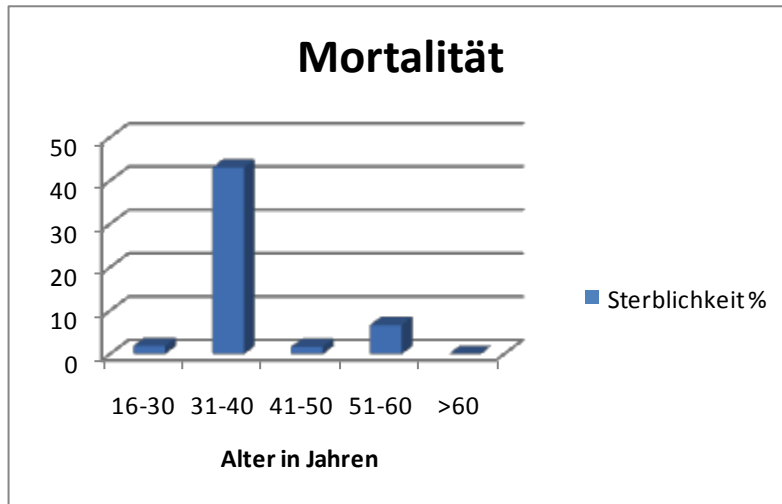


Abb. 8: Altersverteilung der verstorbenen Patienten

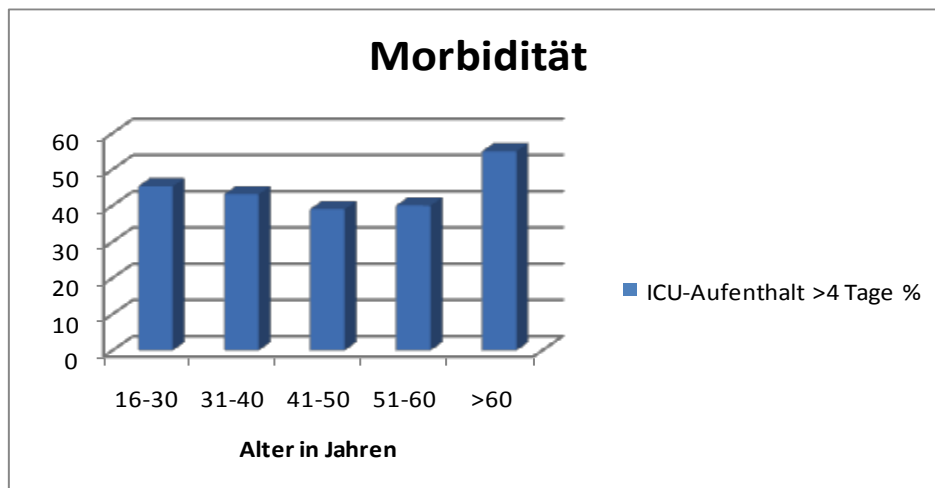


Abb. 9: Altersverteilung der Patienten mit ICU-Aufenthalt > 4 Tage

Aus all diesen Studienergebnissen lässt sich letztendlich folgender Gesamtkonsens bilden: Das Alter scheint keinen oder nur wenig Einfluss auf postoperative Morbidität bzw. verlängerten ICU-Aufenthalt zu haben. Bei der postoperativen Mortalität zeichnet sich jedoch ein deutlich jüngeres Alter der GUCH-Gruppe ab im Vergleich zu Patienten mit erworbenen Herzerkrankungen (für diese Patientengruppe wurde der Risikofaktor „Alter >60 Jahre“ definiert und im „Euroscore“ festgehalten). Ein wichtiger Punkt in diesem Zusammenhang könnte die allgemein höhere Überlebensrate der weniger komplexen Herzfehler sein, sodass viele komplexere Operationen bei jüngeren Patienten stattfinden und somit auch die Mortalitätsrate dieser Altersgruppen erhöhen

5.3. Chromosomale Anomalien

Aufgrund der geringen Anzahl an verschiedenen chromosomalen Anomalien im Patientenkollektiv dieser Studie, wurden alle Patienten mit Anomalien für die statistische Auswertung in eine Gruppe zusammengefasst (n=32). Darunter befanden sich 16 Patienten mit Trisomie 21 (Down-Syndrom), 9 Patienten mit Marfan-Syndrom und 7 mit Mikrodeletion 22q11.2 (Di-George-Syndrom). Die Gruppe Chromosomale Anomalien stellt nach vorliegenden Ergebnissen einen unabhängigen **Risikofaktor** bei den GUCH-Patienten dar, der die **postoperative Mortalität bzw. Morbidität um den Faktor 3,3 (OR) erhöht**. Informationen über das postoperative Outcome dieser Patienten der GUCH-Gruppe sind in der Literatur äußerst spärlich vorhanden. Bei den Untersuchungen von Majdalany et al. an 50 erwachsenen Patienten mit Trisomie 21 wird die Mortalität mit niedrig (1,8%) und die Komplikationsrate als akzeptabel (Arrhythmien, pulmonale Infektionen) beschrieben⁵⁷. Bei Marfan-Syndrom-Patienten wird eine postoperative Mortalität in verschiedenen Studien, auch abhängig von der Operation, von 0-2,5% angegeben, Langzeit-Komplikationsraten scheinen eher gering^{33,37,64}.

Bei Kindern und Neugeborenen sind chromosomale Anomalien im Allgemeinen ein bekannter Risikofaktor für Morbidität und Mortalität. Verschiedene Autoren konnten ein erhöhtes Risiko für Komplikationen und längeren Krankenhausaufenthalt bei Neugeborenen und Säuglingen mit genetischen bzw. chromosomalen Anomalien nach Operationen am Herzen zeigen^{89 25}. Innerhalb der Gruppe der Kinder mit chromosomalen Anomalien zeichnen sich in der Literatur unterschiedliche Studienergebnisse ab. Ein erhöhtes Risiko, sowohl für Komplikationen, als auch für mittelfristige Notwendigkeit für Re-Interventionen beschreiben Michielon et al. für Syndrom-Patienten im frühen Kindesalter. Die Mortalität hingegen war durch Mikrodeletion 22q11.2 und Trisomie 21 nach ihren Studienergebnissen nicht beeinflusst⁵⁹. In einer großen Studie an Down-Syndrom-Patienten bis zu 18 Jahren ergab sich ebenfalls kein signifikant erhöhtes Risiko für postoperative Sterblichkeit, respiratorische und infektiöse Komplikationen kamen jedoch häufig vor³². Für Kinder mit Mikrodeletion 22q11.2, im Gegensatz zum Down-Syndrom, fanden Kyburz et al. eine signifikant erhöhte postoperative Sterblichkeitsrate (22%) und deutlich erhöhte Komplikationsrate (74%)⁵⁴. Es ist anzunehmen, dass es aufgrund der unterschiedlichen Charakteristika der Syndrome (bezüglich der für das jeweilige Syndrom typischen Herzfehler sowie

anderweitige anatomische und physiologische Besonderheiten) zu Unterschieden, signifikant oder nicht-signifikant, im postoperativen Verlauf kommt. So kommen typischerweise beim Down-Syndrom der AVSD, VSD, ASD und der PDA vor neben dem charakteristischen Gesichts- und Körperbau, meist Seh- und Hörstörungen sowie stenosierende Darmerkrankungen und eine erhöhte Neigung zur Ausbildung von Leukämien und Alzheimer-Demenz. Die Lebenserwartung dieser Patienten beläuft sich heute auf ca. 50 Jahre⁹¹.

Die Mikrodeletion 22q11 besitzt eine starke Variabilität in der Ausprägung der letztendlich als Di-George-Syndrom bezeichneten Symptomatik. Durch das Fehlen des Thymusgewebes und der Nebenschilddrüsen kommt es zu Immundefekten und Hypoparathyreoidismus mit Entwicklungsstörungen und dysmorphen Gesichtszügen. Herzfehler kommen bei über 80% dieser Patienten vor und sind meist komplexerer Art. Hierzu gehören hauptsächlich konotrunkale Anomalien wie Aortenbogenanomalien, die TGA oder die TOF (bei der TOF kommen hier meist die schwereren Formen vor). Die Lebenserwartung ist von Fall zu Fall sehr unterschiedlich und variiert mit der Ausprägung der Symptomatik, von postnatalem Tod bis zu fast uneingeschränkt¹³.

Das Marfan-Syndrom zeichnet sich durch eine ausgeprägte Bindegewebsschwäche und durch den charakteristischen langen Körperbau mit stark dehnbaren Gelenken und Haut und Skelettdeformitäten aus. Übliche Herzanomalien sind hier Aortenaneurysmen, -dissektion und -insuffizienz sowie Prolaps der Mitral- oder Trikuspidalklappe. Die Lebenserwartung ist bei entsprechender Therapie der der Normalbevölkerung beinahe gleichzusetzen⁴⁶.

In der vorliegenden Studie hat sich der Risikofaktor der Gesamtgruppe „Chromosomale Anomalien“ als signifikant erwiesen. Die Mortalität lag bei 0%, keiner der Patienten dieser Gruppe ist noch im Krankenhaus verstorben. Eine separate Betrachtung der einzelnen Syndrome bezüglich der ICU-Aufenthaltsdauer bringt trotz allem immerhin den Hinweis, dass es sich bei der Mikrodeletion 22q11.2, wie bei den Kindern, auch bei Erwachsenen um die postoperativ komplikationsreichere Anomalie handeln könnte. Von sieben Patienten erreichten sechs, d.h. 86%, den Endpunkt von >4 Tagen mit einer Durchschnittsaufenthaltsdauer von 7,9 Tagen; der kürzeste Aufenthalt war 4 Tage, der längste betrug 16 Tage. Von den neun Marfan-Syndrom-Patienten erreichten 67% den Endpunkt bei einem Durchschnitt von 5,4 ICU-Tagen (3-7 Tage). Beim Down-Syndrom hielten sich 56% der sechzehn Patienten länger als vier Tage auf der ICU mit durchschnittlich ebenfalls 5,4 Tagen (2-10 Tage) auf. Die hohen Komplikationsraten von Down- und Marfan-Patienten stehen zwar nicht im Einklang mit den wenigen vorhandenen Studienergebnissen zur GUCH-Gruppe, hier sind sicher weitere Studien an größeren Kollektiven

nötig. Durch Ergebnisse im Allgemeinen ergibt sich jedoch die Annahme, dass sich die erhöhten postoperativen Komplikationsraten bei Patienten mit chromosomalen Anomalien (und zwar mit höheren bei der Mikrodeletion 22q11.2) bei niedriger Mortalität ins Erwachsenenalter fortsetzen. Dafür sprechen auch die kürzlich veröffentlichten Ergebnisse der Studiengruppe um Kim et al., die die Mortalität von Down- und Di-George-Syndrom-Patienten als nicht signifikant erhöht angeben, die der Di-George-Syndrom-Patienten jedoch beinahe dreimal so hoch war (4,2%) als die der Down-Syndrom-Patienten (1,6%) (Morbidity wurde in dieser Studie nicht evaluiert)⁴⁹. In dem gesamten Gebiet der chromosomalen Anomalien sind jedoch sicherlich noch weitere Studien an größeren Patientenkollektiven notwendig. Bis zum Erlangen von sicher validierten Ergebnissen wird die operative Risikoeinschätzung bei den einzelnen Syndrom-Patienten auch weiterhin sehr individuell, je nach Ausprägungsgrad der Symptomatik, ablaufen müssen.

5.4. Zyanosekomplex: Zyanose und Polyglobulie

Eine präoperative **Zyanose** bedeutete im vorliegenden Patientenkollektiv eine **Risikoerhöhung um den Faktor 3,7 (OR)**. Zyanose scheint im Allgemeinen einer der Hauptrisikofaktoren für die postoperative Mortalität/Morbidity der GUCH-Gruppe zu sein. Denn das vorliegende Ergebnis wird nicht nur durch die jüngsten Studienergebnisse von Wauthy et al., die nach ihren 10-jährigen Erfahrungen an 244 GUCH-Patienten die Zyanose als unabhängigen Risikofaktor für Mortalität ($p=0,002$) und Morbidity ($p=0,004$) identifizieren konnten, gestützt¹⁰⁰. Giamberti et al. führten bei ihrem Patientenkollektiv den erhöhten Hämatokrit auf eine Zyanose zurück und postulierten diese somit als unabhängigen Risikofaktor ($p=0,004$)³⁴. Weitere Studien belegen Zyanose als Risikofaktor für Krankenhaussterblichkeit^{26 76 96} oder aber als Langzeitriskofaktor, der dann einen hohen prädiktiven Wert für Mortalität besitzt^{78 90 70}. So ergibt sich für Zyanose z.B. nach den Untersuchungen von Trojnarska et al. ein Hazard ratio von 38,09 (CI 9,06-160,1) beim Follow up von 3,5 Jahren (Median)⁹⁰.

Rund ein Drittel aller Herzfehler sind primär zyanotisch, der Rest wird in den meisten Fällen nicht zuletzt durch die zuvor beschriebene Eisenmenger Reaktion im Verlauf zyanotisch und stellt mit seinen vielseitigen Folgeerkrankungen einen bekannten Risikofaktor für die Morbidity und Mortalität im allgemeinen bei der GUCH-Population dar²⁶. Zu diesen Folgeerkrankungen gehören neben neurologischen, hämatologischen, respiratorischen Erkrankungen auch Insuffizienzen des

Skelettsystems, der Leber und allen voran der Niere^{23 74}. Die Kenntnis über diesen Risikofaktor ist daher wichtig, zumal es sich um einen der meistbeschriebenen Risikofaktoren in diesem Zusammenhang mit relativ hohen OR- und HR-Werten handelt. Daher muss die Kenntnis über diesen Risikofaktor auch letztendlich zur rechtzeitigen OP-Indikationsstellung anhalten, und zwar vor allem bei den Patienten, die noch eine Zyanose zu entwickeln drohen.

Zu den wichtigsten Folgeerscheinungen einer manifesten Zyanose zählt die **Polyglobulie**, die sich sekundär als Antwort auf eine Erythropoetinerhöhung durch die chronische Unterversorgung des Gewebes mit Sauerstoff (Hypoxie) ausbildet. Dadurch steigt sowohl die Erythrozytenanzahl (Hämatokrit) als auch die –masse und letztendlich die Gesamtblutviskosität. Dies hat einen verminderten Blutfluss mit der Neigung zur Thrombenbildung zur Folge, welche sich z.B. als Hirn- oder Herzinfarkt manifestieren können. Eine Polyglobulie konnte sich **als Risikofaktor** für postoperative Komplikationen im vorliegenden Patientenkollektiv **nicht bewahrheiten (p=0,737)**. Giamberti et al. postulieren den erhöhten Hämatokrit, wie oben erwähnt, als signifikanten Risikofaktor (p=0,004) für verlängerten postoperativen ICU-Aufenthalt und Low-Cardiac-Output-Syndrome³⁴. Sie erwähnen den erhöhten Hämatokrit jedoch im gleichen Zusammenhang mit der Zyanose und setzen diese beiden Faktoren explizit gleich, ohne „Zyanose“ als separaten potentiellen Risikofaktor zu untersuchen.

Ein weiterer interessanter Punkt ist, dass bei der vorliegenden Untersuchung es sich um 97 Patienten (17,9%) mit Polyglobulie handelt, jedoch nur 29 (5,4%) eine manifeste Zyanose aufweisen. 11 der zyanotischen Patienten (37,9%) wiesen keine Polyglobulie auf und nur 18 der Patienten mit Polyglobulie (18,5%) waren offenbar zyanotisch. Zu einem gewissen Grad kann es sich hier natürlich um Messfehler handeln. Es wird jedoch deutlich, dass nicht nur zyanotische GUCH-Patienten eine Polyglobulie präoperativ aufweisen. Als möglicher Grund hierfür ist ein Eisenmangel zu nennen, bei welchem eine Polyglobulie bei Zyanose ausbleibt.

5.5. Eingeschränkte körperliche Belastbarkeit

Eine körperliche Leistungsminderung als subjektives Symptom wird bei herzkranken Patienten auf eine funktionelle Einschränkung, also die Insuffizienz des Herzens zurückgeführt. Sie wurde für

Patienten mit erworbener Herzerkrankung von der „New York Heart Association“ (NYHA) in vier Klassen eingeteilt (Tab. 12), wobei Patienten der Klasse I bei körperlicher Aktivität keine Einschränkung spüren, in Klasse IV jedoch schon in Ruhe.

Tab. 13: New York Heart Association (NYHA) Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz ⁴³

Stadium	Definition
NYHA I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
NYHA II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
NYHA III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
NYHA IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägrigkeit

Somit beschreibt dieser im engeren Sinne kardiale Faktor „Herzinsuffizienz“ (HI) im weiteren Sinne den extrakardialen Gesamtzustand des Patienten, der präoperativ eine große Rolle spielt. Eine HI gilt bei Patienten mit erworbenen Herzerkrankungen als signifikanter perioperativer Risikofaktor für Morbidität und Mortalität; Operationen sollten nach den Empfehlungen möglichst aufgeschoben werden ⁴. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung bedeuten auch bei GUCH-Patienten **NYHA-Klassen III und IV** einen signifikanten Risikofaktor ($p=0,004$), und zwar mit einem **mehr als doppelt (OR 2,2) so hohem Risiko** für den definierten Endpunkt. Dieses Ergebnis wird durch die Resultate mehrerer an GUCH-Kollektiven durchgeführten Studien validiert (p -Werte $<0,001-0,023$) ^{70 34 100 76 90 96}.

Nichts desto trotz muss folgendes zukünftig bedacht werden: Es stellt sich die grundsätzliche Frage, ob die NYHA-Klassifikation, die für die Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz bei erworbenen Herzerkrankungen entwickelt wurde, auch eine adäquate Einschätzung der funktionellen kardialen Einschränkung bei GUCH-Patienten darstellen kann. So sprechen in der Literatur verschiedene Untersuchungen dafür, dass die alleinige subjektive Einschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit das eigentliche Ausmaß der Einschränkung dieser Patientengruppe sogar unterschätzt. Dimopoulos et al. sowie Bolger et al. stellten fest, dass sich schon bei asymptomatischen GUCH-Patienten offensichtlich ähnliche systemische Manifestationen zeigen wie bei einer erworbenen HI ^{11 23 24 22}. ANP (Atrial Natriuretic Peptide), BNP (Brain Natriuretic

Peptide), Renin, Aldosteron und Noradrenalin, normalerweise bei HI erhöht, korrelierten positiv mit der Schwere der Erkrankung bei GUCH-Patienten. Dabei fiel jedoch weiterhin auf, dass jene Parameter auch bei subjektiv asymptomatischen Patienten (NYHA-Klasse I) über dem Serum-Normwert nachgewiesen werden konnten. Diller et al. vermuten schließlich, dass sich die subjektive Einschätzung der Patienten ihrer Leistungseinschränkung offenbar tatsächlich von der objektiven unterscheidet. In ihren Untersuchungen wurde der Sauerstoffspitzenverbrauch während körperlicher Aktivität von GUCH-Patienten und Gesunden verglichen; dies stellt ein gängiges Verfahren, die funktionelle Einschränkung bei Patienten mit chronischer HI zu objektivieren dar. Bei GUCH-Patienten wurden Werte gemessen, die um 42% unter denen der gesunden Probanden lagen, die ebenfalls keine Symptome angaben²². Es wird angenommen, dass sich die Patienten über Jahre hinweg an ihre meist langsam fortschreitende kardiovaskuläre Erkrankung gewöhnt und angepasst haben, sodass sie sich ihrer wahren Leistungseinbuße nicht bewusst sind. Auch der 1986 von Warnes und Sommerville vorgeschlagene „Ability Index“ zur Einstufung der Fähigkeit von GUCH-Patienten ein normales Leben zu führen scheint als ebenfalls subjektive Klassifikationsskala der NYHA-Klassifizierung nicht überlegen; nach Norozi et al. besteht die Diskrepanz zwischen objektiver und subjektiver funktioneller Einschränkung gleichermaßen⁹⁹⁶⁸. Momentan werden rund ein Viertel der Todesfälle bei GUCH-Patienten durch eine HI verursacht, wobei es sich besonders um die Patienten mit rechtem Systemventrikel handelt⁷¹. Norozi et al. schlagen in diesem Sinne speziell für Patienten mit systemisch rechtem Ventrikel ein Screening durch Messung des Tei-Index (doppler-echokardiographische Beurteilung des rechten Ventrikels), pro-BNPs und des Sauerstoffspitzenverbrauchs vor bevor die Patienten symptomatisch werden⁶⁷. Weiterhin belegen Studiendaten, dass die konventionelle medikamentöse Therapie der HI mit Betablockern und ACE-Hemmern bei GUCH-Patienten letztendlich keinen klaren Überlebensvorteil zu bringen scheint⁹⁷. Shaddy et al. schlagen schließlich vor, die für erworbene Herzerkrankungen entwickelten Richtlinien für GUCH-Patienten mit linkem Systemventrikel anzuwenden. Für Patienten mit systemisch rechtem oder Single Ventricle seien diese jedoch nicht haltbar⁸⁷. All dies zeigt, dass es sich bei einer funktionellen Einschränkung des Herzens bei GUCH-Patienten nach der NYHA-Klassifikation ab Stadium III um einen signifikanten Risikofaktor handelt, es jedoch ein Gebiet mit noch erheblichen Informationsdefizit darstellt, welches bezüglich Diagnose, Klassifikation, Therapie und Langzeitmanagement viel Raum für weitere Studien bietet.

5.6. Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Chronische **Niereninsuffizienz** ist eine verbreitete Folgeerkrankung bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern^{15 10 1}. Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion, die in der vorliegenden Studie mit einer GFR < 60ml/min definiert wurde, hatten ein **signifikant erhöhtes Risiko** für unseren Endpunkt (p=0,019), der fast viermal öfter (**OR=3,8**) erreicht wurde als von anderen Patienten der Studie. Trotz des recht deutlichen Ergebnisses ist dieser Faktor erstaunlicherweise äußerst wenigen Untersuchungen überhaupt als potentielles Risiko in die Analysen miteinbezogen worden. Daher kann es sein, dass die Niereninsuffizienz als signifikanter Risikofaktor durch fehlende Berechnungen in den restlichen Studien bis jetzt verkannt blieb. Für die vorliegenden Ergebnisse wurden in diesem Zusammenhang in der Literatur nur zwei Vergleichsmöglichkeiten gefunden: Price et al. bestätigen das Ergebnis mit einem p-Wert von 0,0032 für ein erhöhtes Kreatinin⁷⁷. Bei Putman et al. stellte sich dieser Faktor als nicht signifikant heraus⁷⁸. Hier ist jedoch anzumerken, dass in dieser retrospektiven Studie nur 0,5% des Patientengesamtkollektivs eine präoperativ eingeschränkte Nierenfunktion (Serum Kreatinin > 200 micromol/l) aufwies. Bei dieser kleinen Power von nur 5 Patienten können die Ergebnisse demnach nur als fraglich repräsentativ angesehen werden.

Im Folgenden soll die Bedeutsamkeit der Niereninsuffizienz als perioperativer Risikofaktor bei Patienten sowohl mit erworbenen als auch mit angeborenen Herzerkrankungen evaluiert und mögliche Parallelen der beiden Gruppen dargestellt werden:

Chronische Niereninsuffizienz (CNI) im Allgemeinen ist schon seit langem ein anerkannter Risikofaktor für Hospitalisationen, kardiovaskuläre Ereignisse und Tod bei erworbenen Herzerkrankungen und ist oft Folge der Minderdurchblutung bei chronischer Herzinsuffizienz^{2 36}. Der negative Einfluss einer präoperativen CNI auf den postoperativen Verlauf in der Herzchirurgie bei erworbenen kardialen Erkrankungen ist beschrieben und wird als unabhängiger Faktor im „Euroscore“ (Serum Kreatinin > 200 micromol/l) aufgeführt⁶⁵. Filsoufi et al. definierten in diesem Zusammenhang die (nicht-dialysepflichtige) präoperative Niereninsuffizienz als starken unabhängigen Prädiktor für postoperative Komplikationen und Sterblichkeit²⁹. Barbosa et al. konnten kürzlich zeigen, dass sich die Mortalität antiproportional zur GFR verhält, d.h. je ausgeprägter die präoperative Niereninsuffizienz, desto höher war in ihren Untersuchungen die postoperative Sterblichkeit⁵. Zum Einen kann eine renale Insuffizienz das Herz durch die

Initiierung myocardialer Umbauprozesse sowie durch eine weitere Funktionsschwächung aufgrund von peripherer Hypertonie und Anämie schädigen¹⁰¹. Zum Anderen wird sie als starker Prediktor einer akuten Niereninsuffizienz (ANI) bei Herzoperationen angesehen, der diese um mehr als vierfach begünstigt⁷⁹. Die ANI ist wiederum mit einer erhöhten postoperativen Sterblichkeit assoziiert⁴⁰, wobei sie die Mortalität zusätzlich bis um das Zehn- (bei nicht-dialysepflichtige ANI) bzw. Zwanzigfache (dialysepflichtige ANI) erhöhen kann⁵.

Erwachsene mit erworbenen Herzfehlern sind als Patientenkollektiv zwar schwer mit der GUCH-Gruppe zu vergleichen, jedoch handelt es sich sowie bei der chronischen, wie schon von Dimopoulos et al. formuliert, als auch bei der akuten Niereninsuffizienz höchstwahrscheinlich um die gleichen Mechanismen. Daher sind mit großer Wahrscheinlichkeit die oben aufgeführten Zusammenhänge bei erworbenen Herzerkrankungen in ähnlicher Weise für GUCH-Patienten anwendbar und würden somit die Ergebnisse der vorliegenden Studie stützen.

Für GUCH-Patienten wird angenommen, dass eine chronische Minderperfusion der Niere bei funktioneller Einschränkung des Herzens zusammen mit einer signifikanten neurohormonellen Aktivierung durch eine Störung des autonomen Nervensystems des Herzens zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion beiträgt. In ihrer Untersuchung an über 1000 GUCH-Patienten konnten Dimopoulos et al. bei der Hälfte eine eingeschränkte Nierenfunktion feststellen, wobei 41% eine moderat eingeschränkte (GFR 60-89ml/min) und 9% der Patienten eine stark eingeschränkte Funktion (<60ml/min) aufwiesen. Bezüglich der allgemeinen Lebensprognose stellten sie ein dreifach erhöhtes Sterberisiko bei Patienten mit moderat eingeschränkter und ein fünffach höheres Sterberisiko bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion fest²³. Im Kollektiv der vorliegenden Studie kam präoperativ eine moderat Nierenfunktion mit 102 Patienten zu 19% und eine stark eingeschränkte Nierenfunktion mit 20 Patienten zu 3,8% vor. Die akute Niereninsuffizienz stellte mit einem Vorkommen bei 34,9% der Patienten mit ICU-Aufenthalt >4 Tagen eine der wichtigsten postoperativen Komplikationen dar.

Zur Vorbeugung einer postoperativen ANI ist die präoperative Verbesserung einer CNI unabdingbar. Hierfür bestehen gängige Maßnahmen. So besteht die Möglichkeit, präoperativ rechtzeitig nierentoxische Medikamente abzusetzen und die Niere ausreichend mit Flüssigkeit zu hydrieren. Intraoperativ muss verstärkt auf eine ausreichende Nierenperfusion geachtet werden, um ein ANI zu vermeiden. Eine (womöglich durch eine CNI verursachte) vorbestehende Anämie

sollte präoperativ unbedingt ausgeglichen werden, um perioperative Transfusionen zu vermeiden; zwei anerkannte Risikofaktoren für eine ANI⁴⁸. Neuste Studien propagieren zudem den Einsatz von postoperativen Biomarkern zur Früherkennung eines ANI's⁷². Daher ist es von entscheidender Bedeutung, den präoperativen Risikofaktor Niereninsuffizienz zu identifizieren, um anschließend diese Kenntnisse in das perioperative Management zur Verringerung von postoperativer Morbidität und Mortalität einbauen zu können.

Eine **Hyponatriämie**, die bei Patienten mit erworbenen Herzerkrankungen und Herzinsuffizienz (HI) häufig und meist im Rahmen einer renalen Einschränkung vorkommt, konnte die vorliegende Studie **nicht als Risikofaktor bestätigen (p=0,618)**. Dimopoulos et al. Untersuchungen in einer retrospektiven Studie postulieren jedoch, dass erniedrigte Serum-Natriumwerte < 136 mmol/L zu einem signifikant erhöhten Risiko für postoperative Mortalität führen (HR 2,59, 95% CI: 1,68-4,95, p<0,0001). Dabei führen sie niedrigere Natriumwerte in der GUCH-Gruppe auf die offenbar ähnlichen neurohormonellen Mechanismen der HI zurück (s. auch oben). Erhöhte Plasma-Kreatinin-Werte waren in ihren Untersuchungen offenbar der einzige unabhängige Prediktor für eine Hyponatriämie, welches den Zusammenhang mit einer renalen Einschränkung stützt, dennoch konnten sie auch die Unabhängigkeit des Risikofaktors Hyponatriämie von der renalen Einschränkung durch eine multivariate Analyse zeigen. Bei 1004 Patienten des Gesamtkollektivs wiesen 156 (15,5%) eine Hyponatriämie auf, womit die Power als ebenfalls gut zu beurteilen ist²⁴. Ob nun eine Hyponatriämie neben der eingeschränkten Nierenfunktion tatsächlich als ein Prediktor für die postoperative Mortalität gilt, sollte nach konträrem Ergebnis der vorliegenden Studie jedoch in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

Im Rahmen von verminderter Sauerstoffversorgung des Gewebes durch Minderperfusion als HI-Zeichen oder durch zyanotische Zustände kommt als Endorganinsuffizienz nicht nur die eingeschränkte Nieren- sondern auch die **eingeschränkte Leberfunktion** bei GUCH-Patienten gehäuft vor^{1 15}. Dies äußert sich u.a. durch die Erhöhung der Lebertransaminasen GOT, GPT und ggf. GGT im Blut. Zu bedenken ist, dass gerade bei Operationen mit Herz-Lungen-Maschine die suboptimale Perfusion der Endorgane solche Insuffizienzen deutlich verschlechtern kann³¹. Jedoch weder in der vorliegenden Untersuchung, noch nach intensiver Literatur-Recherche konnten Ergebnisse für ein signifikant erhöhtes Risiko bei GUCH-Patienten festgestellt werden.

5.7. Klinische Bedeutung von Zyanose, funktioneller Einschränkung und Niereninsuffizienz als Risikofaktoren

In diesem Abschnitt soll die besondere Bedeutsamkeit der drei oben aufgeführten Faktoren, die durch eine gegenseitige positive Beeinflussung geprägt ist, im präoperativen Risikomanagement deutlich gemacht werden.

Durch die Anwendung des multivariaten Regressionsmodells wird bei der statistischen Berechnung sichergestellt, dass alle signifikanten Risikofaktoren unabhängig voneinander sind. Auf diese Weise wird ausgeschlossen, dass einem in der univariaten Analyse signifikanten Faktor der Einfluss anderer Faktoren zur Signifikanz verholfen hat. Alle oben diskutierten signifikanten Risikofaktoren sind unabhängig voneinander. Das bedeutet für Zyanose, Niereninsuffizienz und NYHA-Klasse > II eine 3,7-, 3,8- bzw. 2,2-fache Risikoerhöhung für den Studienendpunkt, und zwar unbeeinflusst durch andere Faktoren. Bei diesen Faktoren bestehen nichts desto trotz Zusammenhänge, die durch eine gegenseitige Förderung zu einer zusätzlichen Erhöhung des individuellen Risikos führen können. Somit gehört zu den Folgeerkrankungen der Zyanose, wie bereits erwähnt, u.a. eine Insuffizienz der Niere^{23 74}. Obwohl die zugrunde liegenden Mechanismen noch nicht endgültig geklärt sind, stellten Dimopoulos et al. in ihrer Studie bei 65% der zyanotischen GUCH-Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion fest²³. Zyanose zeigte sich als starker Prediktor für eine verminderte GFR. Chronische Hypoxie könnte in diesem Zusammenhang die Nierenfunktion auf der einen Seite direkt durch die Sauerstoffmangelversorgung des Gewebes, auf der anderen Seite indirekt durch Anregung der Erythropoese und folglich Polyglobulie mit erhöhter Blutviskosität beeinträchtigen. Eine eingeschränkte Herzfunktion fördert die Niereninsuffizienz durch die Minderperfusion ebenfalls. Auf der anderen Seite kann eine renale Funktionseinschränkung wiederum das Herz schädigen, und zwar durch die Initiierung myocardialer Umbauprozesse sowie durch eine weitere Funktionsschwächung aufgrund von peripherer Hypertonie und Anämie¹⁰¹. Eine Anämie fördert zudem die Problematik einer Zyanose und eine Herzinsuffizienz ist zudem oft die Ursache einer peripheren Zyanose. All diese gegenseitigen Einflüsse machen deutlich, wie wichtig die Identifizierung und Therapie der einzelnen Faktoren ist, damit sich ihre Risiken im Verlauf nicht letztlich multiplizieren und postoperative Komplikationen weiter fördern.

5.8. Adipositas, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus

Diese drei, oft im Rahmen des metabolischen Syndroms vorkommenden, Faktoren zeigen sich bei GUCH-Patienten gehäuft. Dies kann u.a. von bereits früh in der Kindheit erlernten Verhaltensweisen der Patienten bezüglich Ernährung und körperlicher Aktivität rühren. So muss bei einem Kind mit angeborenem Herzfehler aufgrund des erhöhten metabolischen Stresses besonders in den ersten zwei Jahren auf zusätzliche Nahrungsaufnahme geachtet werden, was sich in den Gedankenmustern zunächst der Eltern und dann durch die Erziehung im Patienten selber verankern kann. Zudem führen z.T. unbegründete Ängste der Eltern und der Patienten zu verminderter sportlicher Aktivität. Mehr als 50% der Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern sind heute übergewichtig (BMI > 25)^{69 73}. Im vorliegenden Kollektiv waren über 8% aller Patienten adipös (BMI > 30).

Bei Patienten mit erworbenen Herzerkrankungen konnte gezeigt werden, dass Adipositas im Allgemeinen nicht nur mit einem erhöhten Risiko für Atherosklerose assoziiert ist, sondern auch mit linksventrikulärer Hypertrophie, diastolischer Dysfunktion und Herzinsuffizienz. Kürzlich stellten Niemann et al. bei Untersuchungen an 60 Patienten mit erworbenen Herzerkrankungen sogar fest, dass Adipositas bei jüngeren Patienten (< 55 Jahren) Zeichen der vorzeitigen Herzalterung verursachen kann⁶⁶. Trotz all der Komplikationen, die bei adipösen Herzpatienten vermehrt auftreten, stellt der Faktor **Adipositas** jedoch **kein erhöhtes Risiko** für postoperative Morbidität und/oder Mortalität bei diesen Patienten dar¹⁰³. Entsprechendes scheint auch für die GUCH-Gruppe zu gelten. Dafür sprechen sowohl die Ergebnisse der vorliegenden Studie (p=0,217), als auch die Resultate einer kürzlich veröffentlichten Untersuchung an 165 GUCH-Patienten, von denen die 22% adipösen Patienten keine signifikant erhöhte postoperative Mortalität aufwiesen¹⁰⁴. Bei Patienten mit erworbenen Herzerkrankungen werden sogar gewisse protektive Effekte diskutiert, die bis heute jedoch nicht bestätigt werden konnten und ggf. auch bei GUCH-Patienten in weiteren Studien untersucht werden müssten.

Adipositas ist u.a. assoziiert mit der Entwicklung eines arteriellen Hypertonus (Blutdruckwerte > 139/90 mmHg) und Insulinresistenz, die letztendlich den Diabetes mellitus Typ II bedeutet¹⁴; beides Erkrankungen, die bei GUCH-Patienten ebenfalls gehäuft vorkommen^{92 62 10}. Weder die Ergebnisse dieser Studie noch die Resultate sämtlicher bis hierhin erwähnter Untersuchungen

konnten ein signifikant erhöhtes Risiko für postoperative Mortalität und/oder Morbidität bei GUCH-Patienten nachweisen, das von **art. Hypertonus** oder **Diabetes** ausgeht. Dennoch ist im Vorfeld eine optimale Therapie beider äußerst wichtig, da beide Faktoren bekanntlich eng mit Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz assoziiert sind, die einen Risikofaktor darstellt.

5.9. Endokarditis

Bei allen Herzfehlern mit veränderter Hämodynamik kann es durch Verwirbelungen des Blutstromes zu kleinsten Verletzungen der Herzinnenhaut (Endokard) kommen. Von diesen Stellen können dann durch die Ansiedelung von Bakterien Entzündungen ausgehen, die auf die Herzklappen übergreifen und sich ggf. systemisch ausbreiten. Bei GUCH-Patienten sind es besonders die implantierten prothetischen Materialien, auf denen sich die Bakterien gut ansiedeln können. Die bakterielle Endokarditis ist eine Komplikation bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern, die heute 2,3%⁵² der Erwachsenen entwickeln und ihr allgemeines Sterblichkeitsrisiko im Verlauf verdoppeln bis zu verzehnfachen kann^{94 52}. Bei Herzoperationen im Rahmen erworbener Erkrankungen stellt sie bei einer postoperativen Mortalität von ca. 20%⁵² einen im „Euroscore“ enthaltenen **Risikofaktor** für postoperative Komplikationen dar ($p=0,001$)⁸⁰. Dies konnte für die Gruppe der GUCH-Patienten jedoch **nicht bestätigt** werden. Bei der vorliegenden Untersuchung erreichte der Faktor in der multivariaten Analyse nicht das Signifikanzniveau ($p>0,05$); in der Literatur ergab sich bei Putman et al. eine signifikante Risikoerhöhung für Langzeitkomplikationen lediglich in der univariaten Analyse, die aber auch hier an der multivariaten Analyse scheiterte. Ein Grund für die fehlende Signifikanz in der GUCH-Gruppe, im Gegensatz zu Patienten mit erworbenen Herzerkrankungen, ist mit großer Wahrscheinlichkeit die Tatsache, dass die mit angeborenen Herzfehlern assoziierten Endokarditiden (Gesamtmortalität 2-10%) insgesamt ein besseres Outcome zu haben scheinen als die, die bei Erwachsenen ohne Herzfehler auftreten (Gesamtmortalität 10-30%). In der Gesamtgruppe aller registrierten Endokarditiden fallen angeborene Herzfehler mit nur 11-13%⁵² nicht zu sehr ins Gewicht und scheinen separat betrachtet kein signifikant erhöhtes Risiko für die postoperative Morbidität oder Mortalität bei GUCH-Patienten darzustellen.

5.10. Schilddrüsenfunktionsstörungen: Hyper- und Hypothyreose

Das kardiovaskuläre System reagiert sensibel auf Veränderungen von Schilddrüsenhormonen im Blut. So ist eine Hyperthyreose assoziiert mit hohem Herzzeitvolumen mit höherer Herzfrequenz, erhöhte systolische und diastolische Funktion des linken Ventrikel und vermehrtem Vorkommen von supraventrikulären Tachyarrhythmien⁵⁰. Eine Hypothyreose führt zu den gegenteiligen Veränderungen und kann zusätzlich zu einer Zunahme der Herzmasse führen²¹. Auf der anderen Seite können akute oder chronische kardiovaskuläre Veränderungen den Metabolismus der Schilddrüsenhormone verändern. So haben Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz u.a. niedrigere Thyroxin-Serumkonzentrationen³⁸. Direkt nach Operationen mit Herz-Lungen-Maschine kommt es zu einem signifikanten Abfall von T3-Hormon^{42 51 9}. Im GUCH-Kollektiv der vorliegenden Studie kamen bei 25 Patienten (4,6%) eine Hyperthyreose und bei 11 (2%) eine Hypothyreose vor. **Keiner der beiden Faktoren** wies jedoch ein **signifikant erhöhtes Risiko** für postoperative Komplikationen oder Sterblichkeit auf. Die Literatur gibt Hinweise auf ein erhöhtes Komplikations- und Sterblichkeitsrisiko bei postoperativ abnormaler Schilddrüsenfunktion bei GUCH-Patienten⁷⁷, über präoperative Schilddrüsenfunktionsstörungen scheint es jedoch in diesem Zusammenhang bis dato keine weiteren Untersuchungen gegeben zu haben.

6. Schlussfolgerung und Ausblick

Bei geringer Krankenhaussterblichkeit ist die postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer > 4 Tage beim untersuchten Patientenkollektiv erheblich. Männliches Geschlecht, chromosomale Anomalien, Zyanose, Niereninsuffizienz und eingeschränkte körperliche Belastbarkeit (NYHA > II) beeinflussten als präoperative extrakardiale Faktoren das postoperative Outcome hierbei signifikant. Unter Einbeziehung der kardialen und operativen Risikofaktoren soll die Kenntnis über diese präoperativen extrakardialen Faktoren helfen, die Beratung der Patienten über ihr Operationsrisiko zu individualisieren und die bestehenden Behandlungsguidelines zu verbessern. Als Basis für einen spezifischen Risikoscore könnten die definierten Faktoren helfen, die OP-Indikationsstellung und das perioperative Management zu optimieren. Mittlerweile gibt es erste Ergebnisse zu Untersuchungen an der Entwicklung eines spezifischen Risikoscores. Dabei wurden bestehende Risikoscores für Kinder wie RACHS-1 und Aristotle mit GUCH-spezifischen Risikofaktoren ergänzt und auf diskriminative Aussagekraft analysiert. Die besten Ergebnisse lieferte dabei die Modifikation des Aristotle Comprehensive Complexity Scores (ACC), der mit den GUCH-Risikofaktoren NYHA >II, systemischer rechter Ventrikel, Single Ventricle bzw. unter Einbeziehung des Alters ergänzt wurde^{93 85}. Ob und um wie viel die postoperative Komplikationsrate und die Sterblichkeit dadurch verringert werden kann, bleibt noch ungewiss. Die Beantwortung dieser Frage wird zukünftigen Studien unterliegen.

7. Limitierungen der Studie

Aufgrund der retrospektiven Natur der Studie gelten Einschränkungen für die vorliegende Arbeit, die gewisse Fragen offen lassen. So war es z.B. nicht möglich, jene Patienten, welche nicht zur Operation zugelassen wurden, in die Studie aufzunehmen. Dies kann theoretisch zu einem signifikanten Selektionsbias geführt haben. Fehlende Daten können nicht nacherhoben werden. Jedoch kam es bei den Erhebungen zu keinem größeren Datenausfall. Weiterhin besteht die Möglichkeit, dass aufgrund von zu kleinen Zahlen (zu geringe Power) einige getestete Variablen nicht das Signifikanzniveau erreichen konnten. Kleine und mittlere Effekte solcher Variablen könnten also unentdeckt geblieben sein.

8. Zusammenfassung

Dank des medizinischen Fortschritts erreichen immer mehr Kinder mit angeborenen Herzfehlern das Erwachsenenalter. Mittlerweile gibt es sogar mehr Erwachsene mit dieser Diagnose als Kinder. Diese, auch als GUCH (Grown-ups with congenital heart disease) bezeichnete, Patientengruppe wird auch weiterhin wachsen und besitzt spezielle Anforderungen, die eine multidisziplinäre Herausforderung der Kinder- und Erwachsenenkardiologie sowie der Herzchirurgie darstellt.

Die Herzfehler der meisten erwachsenen Patienten wurden im Kindesalter operativ entweder korrigiert oder zunächst palliativ versorgt. Da die Patienten jedoch in der Regel auch nach Korrektur-Operationen chronisch krank bleiben, erfordern nicht nur palliative Zustände einen erneuten Eingriff im Verlauf. Nach diesen Operationen kommt es bei niedrigen Mortalitätsraten (1,5-4,9% in der Literatur) jedoch zu einer vergleichsweise hohen Rate an Komplikationen (bis zu 28,8%). Einen etablierten Risikoscore wie für andere chirurgische Bereiche gibt es für die GUCH-Gruppe noch nicht.

Ziel dieser Studie war daher die Identifikation und Definition von perioperativen Risikofaktoren dieser speziellen Patientengruppe für Komplikationen und Krankenhaussterblichkeit nach herzchirurgischen Eingriffen. In der vorliegenden Arbeit werden dabei die präoperativen extrakardialen Risikofaktoren evaluiert.

Von 500 Patienten, die sich im Zeitraum 1. Januar 2004 – 31. Dezember 2008 im Deutschen Herzzentrum München 542 Operationen am Herzen bzw. an seinen großen zu- oder abführenden Gefäßen mit oder ohne Herz-Lungen-Maschine unterzogen, wurden prä-, intra- und postoperative Daten gesammelt und statistisch ausgewertet. Der Altersmedian lag bei 27,4 Jahren (16 – 73,6 Jahre), das Männer:Frauen-Verhältnis 1:1. Durch die Festlegung des (kombinierten) Endpunktes "Aufenthalt auf der Intensivstation > 4 Tage" und/oder "30-Tages-Letalität" wurden eine Hochrisiko- und eine Niedrigrisikogruppe gebildet. Zuvor definierte potentielle Risikofaktoren wurden anschließend im Vergleich dieser beiden Gruppen auf Signifikanz analysiert.

Als unabhängige präoperative extrakardiale Risikofaktoren stellten sich dabei mit absteigender Einflussstärke heraus: Niereninsuffizienz ($p=0,019$; OR=3,8 / KI: 1,2-11,5), Zyanose ($p=0,006$;

OR=3,7 / KI: 1,5-9,4), chromosomale Anomalien ($p=0,007$; OR=3,3 / KI:1,4-7,7), eingeschränkte körperliche Belastbarkeit bzw. NYHA > II ($p=0,004$; OR=2,2 / KI: 1,3-3,7) und männliches Geschlecht ($p=0,003$; OR=1,8 / KI:1,2-2,6).

Die Kenntnis sowohl über diese, sowie über kardiale Risikofaktoren könnte zukünftig im Rahmen eines Risikoscoresystems helfen, die individuelle Beratung der Patienten und das perioperative Management zu optimieren. Ob dies idealerweise zu einer Verringerung der postoperativen Morbidität und/oder Mortalität verhilft, wird weiterführenden Studien unterliegen.

9. Anhang

9.1. Literaturverzeichnis

1. Allan CK. Intensive care of the adult patient with congenital heart disease. *Prog Cardiovasc Dis.* Jan-Feb 2011;53(4):274-280.
2. Astor BC, Coresh J, Heiss G, Pettitt D, Sarnak MJ. Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J.* Feb 2006;151(2):492-500.
3. Atoui R, Ma F, Langlois Y, Morin JF. Risk factors for prolonged stay in the intensive care unit and on the ward after cardiac surgery. *J Card Surg.* Mar-Apr 2008;23(2):99-106.
4. Attaran S, Shaw M, Bond L, Pullan MD, Fabri BM. Do patients in congestive cardiac failure undergoing cardiac surgery demonstrate worse outcomes compared with those with a history of cardiac failure? *Heart Surg Forum.* Jun 2011;14(3):E178-182.
5. Barbosa RR, Cestari PF, Capeletti JT, Peres GM, Ibañez TL, da Silva PV, Farran JA, Amato VL, Farsky PS. Impact of renal failure on in-hospital outcomes after coronary artery bypass surgery. *Arq Bras Cardiol.* Jun 17 2011.
6. Barratt-Boyes BG, Simpson M, Neutze JM. Intracardiac surgery in neonates and infants using deep hypothermia with surface cooling and limited cardiopulmonary bypass. *Circulation.* May 1971;43(5 Suppl):I25-30.
7. Bautista-Hernandez V, Sanchez-Andres A, Portela F, Fynn-Thompson F. Current pharmacologic management of pediatric heart failure in congenital heart disease. *Curr Vasc Pharmacol.* Sep 1 2011;9(5):619-628.
8. Benavidez OJ, Gauvreau K, Del Nido P, Bacha E, Jenkins KJ. Complications and risk factors for mortality during congenital heart surgery admissions. *Ann Thorac Surg.* Jul 2007;84(1):147-155.
9. Bettendorf M, Schmidt KG, Tiefenbacher U, Grulich-Henn J, Heinrich UE, Schonberg DK. Transient secondary hypothyroidism in children after cardiac surgery. *Pediatr Res.* Mar 1997;41(3):375-379.
10. Billett J, Cowie MR, Gatzoulis MA, Vonder Muhll IF, Majeed A. Comorbidity, healthcare utilisation and process of care measures in patients with congenital heart disease in the UK: cross-sectional, population-based study with case-control analysis. *Heart.* Sep 2008;94(9):1194-1199.

11. Bolger AP, Sharma R, Li W, Leenarts M, Kalra PR, Kemp M, Coats AJ, Anker SD, Gatzoulis MA. Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation*. Jul 2 2002;106(1):92-99.
12. Borghi A, Ciuffreda M, Quattrociochi M, Preda L. The grown-up congenital cardiac patient. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. Jan 2007;8(1):78-82.
13. Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, Merritt RK, O'Leary LA, Wong LY, Elixson EM, Mahle WT, Campbell RM. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics*. Jul 2003;112(1 Pt 1):101-107.
14. Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. Jun 2004;89(6):2583-2589.
15. Brown ML, Dearani JA, Burkhart HM. The adult with congenital heart disease: medical and surgical considerations for management. *Curr Opin Pediatr*. Oct 2009;21(5):561-564.
16. Celermajer DS, Deanfield JE. Adults with congenital heart disease. *BMJ*. Dec 7 1991;303(6815):1413-1414.
17. Deanfield J, Thaulow E, Warnes C, Webb G, Kolbel F, Hoffman A, Sorenson K, Kaemmer H, Thilen U, Bink-Boelkens M, Iserin L, Daliento L, Silove E, Redington A, Vouhe P, Priori S, Alonso MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Deckers J, Fernandez Burgos E, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth O, Trappe HJ, Klein W, Blömstrom-Lundqvist C, de Backer G, Hradec J, Mazzotta G, Parkhomenko A, Presbitero P, Torbicki A. Management of grown up congenital heart disease. *Eur Heart J*. Jun 2003;24(11):1035-1084.
18. DGTHG. Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, DGTHG 2011; <http://www.dgthg.de/Geschichte> [Stand 8.09.2011 11:10].
19. DHZ-Köln. Deutsches Herzzentrum Köln, Klinik für Kinderkardiologie. 2011; http://www.uniklinik-herzzentrum.de/herz-und-thoraxchirurgie/patienten/angeborene_herzfehler [Stand 8.09.2011 15:00].
20. DHZ-München. Deutsches Herzzentrum München, Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler. 2011; http://www.dhm.mhn.de/ww/de/pub/dhm/kliniken_und_institute/kinderkardiologie/ambulanz/erwachsene_mit_angeborenen_herz.htm [Stand 6.09.2011 16:30].
21. Di Paola R, Alagona C, Pezzino V, Mangiameli S, Regalbuto C. Left ventricular function in acute hypothyroidism: a Doppler echocardiography study. *Ital Heart J*. Nov 2004;5(11):857-863.
22. Diller GP, Inuzuka R, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Liodakis E, Borgia F, Lockhart CJ, Prapa M, Lammers AE, Swan L, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation*. Aug 9 2005;112(6):828-835.

23. Dimopoulos K, Diller GP, Koltsida E, Pijuan-Domenech A, Papadopoulou SA, Babu-Narayan SV, Salukhe TV, Piepoli MF, Poole-Wilson PA, Best N, Francis DP, Gatzoulis MA. Prevalence, predictors, and prognostic value of renal dysfunction in adults with congenital heart disease. *Circulation*. May 6 2008;117(18):2320-2328.
24. Dimopoulos K, Diller GP, Petraco R, Koltsida E, Giannakoulas G, Tay EL, Best N, Piepoli MF, Francis DP, Poole-Wilson PA, Gatzoulis MA. Hyponatraemia: A strong predictor of mortality in adults with congenital heart disease. *Eur Heart J*. Mar 2010;31(5):595-601.
25. Doell C, Bernet V, Molinari L, Beck I, Balmer C, Latal B. Children with genetic disorders undergoing open-heart surgery: Are they at increased risk for postoperative complications? *Pediatr Crit Care Med*. Nov 4 2010.
26. Engelfriet P, Boersma E, Oechslin E, Tijssen J, Gatzoulis MA, Thilén U, Kaemmerer H, Moons P, Meijboom F, Popelová J, Laforest V, Hirsch R, Daliento L, Thaulow E, Mulder B. The spectrum of adult congenital heart disease in Europe: morbidity and mortality in a 5 year follow-up period. The Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. Nov 2005;26(21):2325-2333.
27. Engelfriet P, Mulder BJ. Gender differences in adult congenital heart disease. *Neth Heart J*. Nov 2009;17(11):414-417.
28. Ettema RG, Peelen LM, Schuurmans MJ, Nierich AP, Kalkman CJ, Moons KG. Prediction models for prolonged intensive care unit stay after cardiac surgery: systematic review and validation study. *Circulation*. Aug 17 2010;122(7):682-689, 687 p following p 689.
29. Filsoufi F, Chikwe J, Castillo JG, Rahmanian PB, Vassalotti J, Adams DH. Prosthesis type has minimal impact on survival after valve surgery in patients with moderate to end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. Nov 2008;23(11):3613-3621.
30. Formigari R, Michielon G, Digilio MC, Piacentini G, Carotti A, Giardini A, Di Donato RM, Marino B. Genetic syndromes and congenital heart defects: how is surgical management affected? *Eur J Cardiothorac Surg*. Apr 2009;35(4):606-614.
31. Friedman LS. Surgery in the patient with liver disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2010;121:192-204; discussion 205.
32. Fudge JC Jr, Li S, Jaggars J, O'Brien SM, Peterson ED, Jacobs JP, Welke KF, Jacobs ML, Li JS, Pasquali SK. Congenital heart surgery outcomes in Down syndrome: analysis of a national clinical database. *Pediatrics*. Aug 2010;126(2):315-322.
33. Gao L, Zhou X, Zhang L, Wen D, Chang Q, Wu Y, Sun L, Hui R. Factors Influencing Prognosis in Patients With Marfan Syndrome After Aortic Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. Jan 22 2011.
34. Giamberti A, Chessa M, Abella R, Butera G, Carlucci C, Nuri H, Frigiola A, Ranucci M. Morbidity and mortality risk factors in adults with congenital heart disease undergoing cardiac reoperations. *Ann Thorac Surg*. Oct 2009;88(4):1284-1289.

35. Gibbon JH, Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med.* Mar 1954;37(3):171-185; passim.
36. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* Sep 23 2004;351(13):1296-1305.
37. Gott VL, Cameron DE, Alejo DE, Greene PS, Shake JG, Caparrelli DJ, Dietz HC. Aortic root replacement in 271 Marfan patients: a 24-year experience. *Ann Thorac Surg.* Feb 2002;73(2):438-443.
38. Hamilton MA, Stevenson LW, Luu M, Walden JA. Altered thyroid hormone metabolism in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* Jul 1990;16(1):91-95.
39. Hein OV, Birnbaum J, Wernecke K, England M, Konertz W, Spies C. Prolonged intensive care unit stay in cardiac surgery: risk factors and long-term-survival. *Ann Thorac Surg.* Mar 2006;81(3):880-885.
40. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, Bihorac A. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation.* May 12 2009;119(18):2444-2453.
41. Hoffman JI, Kaplan S, Liberthson RR. Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J.* Mar 2004;147(3):425-439.
42. Holland FW, 2nd, Brown PS, Jr., Weintraub BD, Clark RE. Cardiopulmonary bypass and thyroid function: a "euthyroid sick syndrome". *Ann Thorac Surg.* Jul 1991;52(1):46-50.
43. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC Jr. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation.* Dec 11 2001;104(24):2996-3007.
44. Jacquet L, Vancaenegem O, Rubay J, Laarbaui F, Goffinet C, Lovat R, Noirhomme P, El Khoury G. Intensive care outcome of adult patients operated on for congenital heart disease. *Intensive Care Med.* Mar 2007;33(3):524-528.
45. Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, Spray TL, Moller JH, Iezzoni LI. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Jan 2002;123(1):110-118.
46. Judge DP, Biery NJ, Dietz HC. Characterization of microsatellite markers flanking FBN1: utility in the diagnostic evaluation for Marfan syndrome. *Am J Med Genet.* Feb 15 2001;99(1):39-47.

47. Karamlou T, Diggs BS, Person T, Ungerleider RM, Welke KF. National practice patterns for management of adult congenital heart disease: operation by pediatric heart surgeons decreases in-hospital death. *Circulation*. Dec 2 2008;118(23):2345-2352.
48. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, McCluskey SA, Chan CT, Wong PY, Beattie WS. Influence of Erythrocyte Transfusion on the Risk of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery Differs in Anemic and Nonanemic Patients. *Anesthesiology*. Jul 19 2011.
49. Kim YY, Gauvreau K, Bacha EA, Landzberg MJ, Benavidez OJ. Risk Factors for Death After Adult Congenital Heart Surgery in Pediatric Hospitals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. Jul 1 2011;4(4):433-439.
50. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. Feb 15 2001;344(7):501-509.
51. Klemperer JD, Klein I, Gomez M, Helm RE, Ojamaa K, Thomas SJ, Isom OW, Krieger K. Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. Dec 7 1995;333(23):1522-1527.
52. Knirsch W, Nadal D. Infective endocarditis in congenital heart disease. *Eur J Pediatr*. Sep 2011;170(9):1111-1127.
53. Kompetenznetz-AHF. Kompetenznetz für angeborene Herzfehler Deutschland. 2011; <http://www.kompetenznetz-ahf.de/congenital-heart-defects/> [Stand 6.09.2011 11:00].
54. Kyburz A, Bauersfeld U, Schinzel A, Riegel M, Hug M, Tomaske M, Valsangiacomo Büchel ER. The fate of children with microdeletion 22q11.2 syndrome and congenital heart defect: clinical course and cardiac outcome. *Pediatr Cardiol*. Jan 2008;29(1):76-83.
55. Lindinger A, Schwedler G, Hense HW. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr*. Sep 2010;222(5):321-326.
56. Macmahon B, McKeown T, Record RG. The incidence and life expectation of children with congenital heart disease. *Br Heart J*. Apr 1953;15(2):121-129.
57. Majdalany DS, Burkhart HM, Connolly HM, Abel MD, Dearani JA, Warnes CA, Schaff HV. Adults with Down syndrome: safety and long-term outcome of cardiac operation. *Congenit Heart Dis*. Jan-Feb 2010;5(1):38-43.
58. Mensah GA, Brown DW, Croft JB, Greenlund KJ. Major coronary risk factors and death from coronary heart disease: baseline and follow-up mortality data from the Second National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II). *Am J Prev Med*. Dec 2005;29(5 Suppl 1):68-74.
59. Michielon G, Marino B, Oricchio G, Digilio MC, Iorio F, Filippelli S, Placidi S, Di Donato RM. Impact of DEL22q11, trisomy 21, and other genetic syndromes on surgical outcome of conotruncal heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Sep 2009;138(3):565-570 e562.

60. Moons P, Bovijn L, Budts W, Belmans A, Gewillig M. Temporal trends in survival to adulthood among patients born with congenital heart disease from 1970 to 1992 in Belgium. *Circulation*. Nov 30 2010;122(22):2264-2272.
61. Moons P, Engelfriet P, Kaemmerer H, Meijboom FJ, Oechslin E, Mulder BJ. Delivery of care for adult patients with congenital heart disease in Europe: results from the Euro Heart Survey. *Eur Heart J*. Jun 2006;27(11):1324-1330.
62. Moons P, Van Deyk K, Dedroog D, Troost E, Budts W. Prevalence of cardiovascular risk factors in adults with congenital heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. Aug 2006;13(4):612-616.
63. Mori A, Muraoka R, Yokota Y, Okamoto Y, Ando F, Fukumasu H, Oku H, Ikeda M, Shirotani H, Hikasa Y. Deep hypothermia combined with cardiopulmonary bypass for cardiac surgery in neonates and infants. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Sep 1972;64(3):422-429.
64. Nardi P, Pellegrino A, Versaci F, Mantione L, Polisca P, Iorio FS, Chiariello L. Aortic root surgery in Marfan syndrome: Bentall procedure with the composite mechanical valved conduit versus aortic valve reimplantation with Valsalva graft. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. Sep 2010;11(9):648-654.
65. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. Jul 1999;16(1):9-13.
66. Niemann B, Chen Y, Teschner M, Li L, Silber RE, Rohrbach S. Obesity induces signs of premature cardiac aging in younger patients: the role of mitochondria. *J Am Coll Cardiol*. Feb 1 2011;57(5):577-585.
67. Norozi K, Buchhorn R, Alpers V, Arnhold JO, Schoof S, Zoege M, Geyer S, Wessel A. Relation of systemic ventricular function quantified by myocardial performance index (Tei) to cardiopulmonary exercise capacity in adults after Mustard procedure for transposition of the great arteries. *Am J Cardiol*. Dec 15 2005;96(12):1721-1725.
68. Norozi K, Wessel A, Buchhorn R, Alpers V, Arnhold JO, Zoege M, Geyer S. Is the Ability index superior to the NYHA classification for assessing heart failure?: comparison of two classification scales in adolescents and adults with operated congenital heart defects. *Clin Res Cardiol*. Aug 2007;96(8):542-547.
69. Owens JL, Musa N. Nutrition support after neonatal cardiac surgery. *Nutr Clin Pract*. Apr-May 2009;24(2):242-249.
70. Padalino MA, Speggorin S, Rizzoli G, Crupi G, Vida VL, Bernabei M, Gargiulo G, Giamberti A, Santoro F, Vosa C, Pacileo G, Calabrò R, D'Aliento L, Stellin G. Midterm results of surgical intervention for congenital heart disease in adults: an Italian multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Jul 2007;134(1):106-113, 113 e101-109.

71. Parekh DR. A review of heart failure in adults with congenital heart disease. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* Apr-Jun 2011;7(2):26-32.
72. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, Shlipak MG, Koyner JL, Wang Z, Edelstein CL, Devarajan P, Patel UD, Zappitelli M, Krawczeski CD, Passik CS, Swaminathan M, Garg AX; TRIBE-AKI Consortium. Postoperative Biomarkers Predict Acute Kidney Injury and Poor Outcomes after Adult Cardiac Surgery. *J Am Soc Nephrol.* Aug 11 2011.
73. Pemberton VL, McCrindle BW, Barkin S, Daniels SR, Barlow SE, Binns HJ, Cohen MS, Economos C, Faith MS, Gidding SS, Goldberg CS, Kavey RE, Longmuir P, Rocchini AP, Van Horn L, Kaltman JR. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute's Working Group on obesity and other cardiovascular risk factors in congenital heart disease. *Circulation.* Mar 9 2010;121(9):1153-1159.
74. Perloff JK. Systemic complications of cyanosis in adults with congenital heart disease. Hematologic derangements, renal function, and urate metabolism. *Cardiol Clin.* Nov 1993;11(4):689-699.
75. Pinto NM, Marino BS, Wernovsky G, de Ferranti SD, Walsh AZ, Laronde M, Hyland K, Dunn SO Jr, Cohen MS. Obesity is a common comorbidity in children with congenital and acquired heart disease. *Pediatrics.* Nov 2007;120(5):e1157-1164.
76. Popelova J, Cerny S, Gebauer R, Pavel P, Jehlicka P. [Six-year experience with cardiac surgery in adults with congenital heart disease]. *Cas Lek Cesk.* 2011;150(4-5):293-296.
77. Price S, Jaggar SI, Jordan S, Trenfield S, Khan M, Sethia B, Shore D, Evans TW. Adult congenital heart disease: intensive care management and outcome prediction. *Intensive Care Med.* Apr 2007;33(4):652-659.
78. Putman LM, van Gameren M, Meijboom FJ, de Jong PL, Roos-Hesselink JW, Witsenburg M, Takkenberg JJ, Bogers AJ. Seventeen years of adult congenital heart surgery: a single centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* Jul 2009;36(1):96-104; discussion 104.
79. Rahmanian PB, Kwiecien G, Langebartels G, Madershahian N, Wittwer T, Wahlers T. Logistic risk model predicting postoperative renal failure requiring dialysis in cardiac surgery patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* Sep 2011;40(3):701-707.
80. Roques F, Nashef SA, Michel P; EuroSCORE Project Group. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* Jun 1999;15(6):816-822; discussion 822-813.
81. Rosenfeld R, Smith JM, Woods SE, Engel AM. Predictors and outcomes of extended intensive care unit length of stay in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Card Surg.* Mar-Apr 2006;21(2):146-150.
82. Rothman KJ, Fyler DC. Sex, birth order, and maternal age characteristics of infants with congenital heart defects. *Am J Epidemiol.* Nov 1976;104(5):527-534.

83. Salamonsen MR, Bailey MJ, Salamonsen RF. Can ICU stay be predicted accurately enough for fast-tracking cardiac surgical patients? *Crit Care Resusc.* Sep 2008;10(3):194-201.
84. Samanek M. Boy:girl ratio in children born with different forms of cardiac malformation: a population-based study. *Pediatr Cardiol.* Mar-Apr 1994;15(2):53-57.
85. Schreiber C, Horer J. Congenital heart surgery and Aristotle complexity score. *Thorac Cardiovasc Surg.* Sep 2010;58(6):333.
86. Schumacher H, Bühlmeier. *Klinische Kinderkardiologie: Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler.* 4. Auflage ed: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2008.
87. Shaddy RE, Webb G. Applying heart failure guidelines to adult congenital heart disease patients. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* Feb 2008;6(2):165-174.
88. Silversides CK, Salehian O, Oechslin E, Schwerzmann M, Vonder Muhll I, Khairy P, Horlick E, Landzberg M, Meijboom F, Warnes C, Therrien J. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: executive summary. *Can J Cardiol.* Mar 2010;26(3):143-150.
89. Simsic JM, Coleman K, Maher KO, Cuadrado A, Kirshbom PM. Do neonates with genetic abnormalities have an increased morbidity and mortality following cardiac surgery? *Congenit Heart Dis.* May-Jun 2009;4(3):160-165.
90. Trojnarska O, Grajek S, Katarzynski S, Kramer L. Predictors of mortality in adult patients with congenital heart disease. *Cardiol J.* 2009;16(4):341-347.
91. Trotta MB, Serro Azul JB, Wajngarten M, Fonseca SG, Goldberg AC, Kalil JE. Inflammatory and Immunological parameters in adults with Down syndrome. *Immun Ageing.* 2011;8(1):4.
92. van der Bom T, Luijendijk P, Bouma BJ, Koolbergen DR, de Groot JR, Mulder BB. Treatment of congenital heart disease: risk-reducing measures in young adults. *Future Cardiol.* Mar 2011;7(2):227-240.
93. van Gameren M, Putman LM, Takkenberg JJ, Bogers AJ. Risk stratification for adult congenital heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* Apr 2011;39(4):490-494.
94. Verheugt CL, Uiterwaal CS, van der Velde ET, Meijboom FJ, Pieper PG, van Dijk AP, Vliegen HW, Grobbee DE, Mulder BJ. Mortality in adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* May 2010;31(10):1220-1229.
95. Verheugt CL, Uiterwaal CS, van der Velde ET, Meijboom FJ, Pieper PG, Vliegen HW, van Dijk AP, Bouma BJ, Grobbee DE, Mulder BJ. Gender and outcome in adult congenital heart disease. *Circulation.* Jul 1 2008;118(1):26-32.
96. Vida VL, Berggren H, Brawn WJ, et al. Risk of surgery for congenital heart disease in the adult: a multicentered European study. *Ann Thorac Surg.* Jan 2007;83(1):161-168.

97. Vonder Muhll I, Liu P, Webb G. Applying standard therapies to new targets: the use of ACE inhibitors and B-blockers for heart failure in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* Dec 2004;97 Suppl 1:25-33.
98. Warnes CA. Sex differences in congenital heart disease: should a woman be more like a man? *Circulation.* Jul 1 2008;118(1):3-5.
99. Warnes CA, Somerville J. Tricuspid atresia in adolescents and adults: current state and late complications. *Br Heart J.* Dec 1986;56(6):535-543.
100. Wauthy P, Massaut J, Sanoussi A, Demanet H, Morissens M, Damry N, Dessy H, Malekzadeh-Milani SG, Deuvaert FE. Ten-year experience with surgical treatment of adults with congenital cardiac disease. *Cardiol Young.* Feb 2011;21(1):39-45.
101. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol.* May 2004;15(5):1307-1315.
102. Wollenek P. *Die Chirurgie des angeborenen Herzfehlers im Erwachsenenalter.* Wien: Facultas Verlag; 1997.
103. Yap CH, Zimmet A, Mohajeri M, Yii M. Effect of obesity on early morbidity and mortality following cardiac surgery. *Heart Lung Circ.* Feb 2007;16(1):31-36.
104. Zaidi AN, Bauer JA, Michalsky MP, Olshove V, Boettner B, Phillips A, Cook SC. The impact of obesity on early postoperative outcomes in adults with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis.* May 2011;6(3):241-246.

9.2. Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Systematische Einteilung angeborener Herzfehler	9
Tabelle 2: Häufigkeit angeborener Herzfehler	10
Tabelle 3: Rest- und Folgezustände bei Patienten mit AHF	16
Tabelle 4: Erhobene perioperative Patientendaten	21
Tabelle 5: Potentielle präoperative Risikofaktoren	22
Tabelle 6: Grunddiagnosen und prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv	23
Tabelle 7: Prävalenz allgemeiner Nebendiagnosen	24
Tabelle 8: Durchgeführte operative Eingriffe	26
Tabelle 9: Inzidenz der wichtigsten postoperativen Komplikationen	29
Tabelle 10: 13 verstorbene Patienten: Wichtigste klinische Daten, Todesursache	30
Tabelle 11: Univariate Analyse der potentiellen Risikofaktoren	31
Tabelle 12: Multivariate Analyse der univariat signifikanten Risikofaktoren	32
Tabelle 13: New York Heart Association (NYHA) Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz	43

9.3. Abbildungsverzeichnis	Seite
Abbildung 1: Operative bzw. interventionelle Therapiemöglichkeiten und deren Ergebnisse	13
Abbildung 2: Schätzung der klinischen Relevanz angeborener Herzfehler (AHF) für die nächsten Jahrzehnte	15
Abbildung 3: Prävalenz verschiedener Herzmorphologien	24
Abbildung 4: Prävalenz verschiedener Herzhämodynamiken	25
Abbildung 5: Prozentualer Patientenanteil pro Altersgruppe	25
Abbildung 6: Wichtigste postoperative Komplikationen	28
Abbildung 7: Altersverteilung der Patienten, die den gemeinsamen Endpunkt erreicht haben	37
Abbildung 8: Altersverteilung der verstorbenen Patienten	38
Abbildung 9: Altersverteilung der Patienten mit ICU-Aufenthalt > 4 Tage	38

10. Danksagung

Bedanken möchte ich mich in erster Linie bei meinem Doktorvater PD Dr. med. Manfred Vogt für die freundliche Überlassung des bearbeiteten Themas sowie die engagierte Betreuung und hilfreiche und zügige Beratung bei der Erarbeitung der vorliegenden Arbeit.

Weiterer Dank gilt den freundlichen Mitarbeitern des Archivs, des Labors, der Station 3.1. und der Kinderambulanz des Deutschen Herzzentrum München für große Hilfsbereitschaft bei der Beschaffung des Datenmaterials.

Ganz besonders möchte ich mich schließlich bei meinen Eltern für die jahrelange Unterstützung während des Studiums sowie der Ausarbeitung dieser Arbeit danken.