

Deutsches Herzzentrum München
Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
der Technischen Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. Lange)

Chirurgische Therapie der Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum

Langzeitergebnisse nach uni- und biventrikulärer Korrektur

Julie Cleuziou

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. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. R. Lange
2. apl. Prof. Dr. K. Holper

Die Dissertation wurde am 18.04.2005 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 06.07.2005 angenommen.

Meinen Eltern

Meinen Geschwistern

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|---|-----------|
| 1. Einleitung | 1 |
| 2. Grundlagen der Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum | 2 |
| 2.1 Pathophysiologie und Symptomatik | 2 |
| 2.2 Morphologie der Pulmonalklappe | 2 |
| 2.3 Morphologie und Größe des rechten Ventrikels | 3 |
| 2.4 Morphologie und Größe der Trikuspidalklappe | 4 |
| 2.5 Bedeutung von Koronarfisteln | 7 |
| 3. Aktueller Stand der Therapiemöglichkeiten | 10 |
| 3.1 Therapieziel | 10 |
| 3.2 Therapieentscheidung in Abhängigkeit von der Morphologie | 10 |
| 3.3 Chirurgische Therapie | 12 |
| 3.3.1 Eröffnen des rechtsventrikulären Ausflußtrakts | 13 |
| 3.3.2 Aortopulmonaler Shunt | 16 |
| 3.3.3 Univentrikuläre Korrektur | 18 |
| 3.3.4 Der Anderthalb Ventrikel | 20 |
| 3.4 Andere Therapieoptionen | 21 |
| 3.4.1 Chirurgisch | 21 |
| 3.4.2 Konservativ | 21 |
| 4. Fragestellung | 24 |
| 5. Patienten und Methoden | 25 |
| 5.1 Patientenkollektiv | 25 |
| 5.2 Präoperative Diagnostik | 26 |
| 5.3 Chirurgisches Vorgehen | 26 |
| 5.4 Statistische Auswertung | 28 |

| | |
|---|----|
| 6. Ergebnisse | 29 |
| 6.1 Auswertung der Herzkatheteruntersuchungen | 29 |
| 6.2 Gesamtmortalität | 32 |
| 6.3 Frühmortalität | 36 |
| 6.4 Spätmortalität | 39 |
| 6.5 Biventrikuläre Korrektur | 40 |
| 6.6 Univentrikuläre Korrektur | 44 |
| 6.7 Aortopulmonaler Shunt als endgültige Palliation | 44 |
| 6.8 Langzeitergebnisse | 44 |
| 7. Diskussion | 47 |
| 8. Zusammenfassung | 52 |
| 9. Schlußfolgerung | 54 |
| 10. Literaturverzeichnis | 55 |
| 11. Danksagung | 64 |
| 12. Lebenslauf | 65 |

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

| | |
|-------|---|
| AP | Aortopulmonal |
| BTS | Blalock-Taussig Shunt |
| Hb | Hämoglobin |
| HLM | Herzlungenmaschine |
| KG | Körpergewicht |
| MBTS | Modifizierter Blalock-Taussig Shunt |
| n.s. | nicht signifikant |
| PA | Pulmonalarterie |
| PAIVS | Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum |
| PCPC | Partielle bidirektionale cavopulmonale Anastomose |
| PTFE | Polytetrafluorethylen |
| PV | Pulmonalklappe |
| RA | Rechter Vorhof |
| RV | Rechter Ventrikel |
| RVOT | Rechtsventrikulärer Ausflußtrakt |
| RVP | Rechtsventrikulärer Druck |
| SSW | Schwangerschaftswoche |
| TCPC | Totale cavopulmonale Anastomose |
| TI | Trikuspidalklappeninsuffizienz |
| TV | Trikuspidalklappe |

1. Einleitung

Die Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum ist ein angeborener Herzfehler, dem eine atretische Pulmonalklappe und eine Hypoplasie des rechtsventrikulären Ausflusstraktes sowie der Trikuspidalklappe zugrunde liegen. Die Erstbeschreibung geht zurück auf das Jahr 1783, als John Hunter über einen Frühgeborenen berichtete, dessen rechter Ventrikel kaum Hohlraum aufwies und dessen Trikuspidalklappe besonders klein war (Peacock 1869).

Mit einer Inzidenz von 1 bis 1,5% aller kongenitalen Herzfehler ist es eine seltene Erkrankung (Mitchell 1971, Freedom 1978). Neuere epidemiologische Studien haben die Rarität dieses Herzfehlers bestätigt. In Schweden wurde in den Jahren 1980-1999 eine Inzidenz von 4,2 pro 100 000 Lebendgeburten festgestellt (Ekman Joelsson 2001). Übereinstimmend fand sich in Großbritannien und Irland in den Jahren 1991-1995 eine Inzidenz von 4,5 pro 100 000 Lebendgeburten (Daubeney 2002).

Ohne Behandlung im Neugeborenenalter stirbt die Hälfte der Patienten in den ersten zwei Lebenswochen, wenn sich der Ductus arteriosus schließt. Aber auch seitdem es Prostaglandin zur Offenhaltung des Ductus arteriosus gibt, bleibt die Prognose der Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum trotz Behandlung bescheiden. Die Frühmortalität wird zwischen 23% und 67% beziffert (Bull 1994). In der neuesten multizentrischen Studie waren 80% der Patienten 30 Tage nach initialer Therapie noch am Leben (Ashburn 2004). Obwohl dies einen steten Fortschritt darstellt, sind diese Zahlen im Vergleich zu anderen Ergebnissen in der Therapie angeborener Herzfehler nicht zufrieden stellend.

Die Ursache für die hohe Mortalitätsrate wird in der Vielzahl an morphologischen Variationen des Krankheitsbildes gesehen, was ein standardisiertes therapeutisches Vorgehen bei allen Patienten erschwert. Obwohl sich die Terminologie des Herzfehlers auf die Pulmonalklappe bezieht, ist die Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum nicht nur eine Erkrankung der Pulmonalklappe. Die Morphologie des rechten Ventrikels und der Trikuspidalklappe, aber auch die Koronarzirkulation sind von großer Bedeutung.

Anhand der Erfahrungen am Deutschen Herzzentrum München, soll ein Überblick über die chirurgische Therapie der Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum gegeben werden. Ergebnisse nach unterschiedlichen chirurgischen Verfahren und das Langzeitüberleben sollen dargestellt werden.

2. Grundlagen der Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum

2.1 Pathophysiologie und Symptomatik

Schon bei der Geburt ist ein Neugeborenes mit Pulmonalatresie und intaktem Ventrikelseptum (PAIVS) zyanotisch, da es eine obligatorische Mischung von venösem und arteriellem Blut über einen immer offenen Foramen ovale hat. Aufgrund der fehlenden Verbindung zwischen dem rechten Ventrikel und den Pulmonalarterien ist ein Überleben nur möglich, wenn die Durchblutung der Lunge durch den offenen Ductus arteriosus bzw. durch aortopulmonale Kollateralen aufrechterhalten wird. Sobald sich der Ductus einige Tage nach der Geburt zu verschließen beginnt, entwickeln die Säuglinge Symptome. Sie entwickeln eine schwere Hypoxämie und eine Azidose. Bei der klinischen Untersuchung sieht man eine zentrale Zyanose und hört das typische Maschinengeräusch des offenen Ductus arteriosus. Der Druck im rechten Ventrikel ist meist gleich dem Systemdruck oder übersteigt diesen, und es besteht eine Trikuspidalklappeninsuffizienz. Das Thorax-Röntgenbild zeigt eine verminderte Lungengefäßzeichnung. Wenn eine hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz vorliegt, ist der Herzschatten nach rechts vergrößert.

2.2 Morphologie der Pulmonalklappe

Bei einer Pulmonalatresie ist die Pulmonalklappe (PV) durch eine nicht perforierte fibröse Membran ersetzt. Man kann zwei verschiedene Formen unterscheiden. In der einen, der muskulären Form, treffen sich die Kommissuren der Klappe in der Mitte dieser Membran. Diese Form der Pulmonalatresie ist oft mit einer hochgradigen rechtsventrikulären Infundibulumstenose verbunden. In der anderen Form, der membranösen, findet man Kommissuren nur an den Rändern der Pulmonalklappe, die Mitte stellt sich als zarte Membran dar. Dieser Typ der Pulmonalatresie ist meist mit einer geringeren rechtsventrikulären Hypoplasie verbunden (Zuberbuhler 1979). Diese zwei Typen der Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum (PAIVS) konnten in einer angiographischen Studie bestätigt werden. Braunlin zeigte, dass es eine Korrelation zwischen einer „domenden“, also sich „aufbäumenden“, membranösen Pulmonalklappe und einem voll ausgebildeten rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT) gibt. Diese Charakteristik, die angiographisch dargestellt werden konnte, stimmte mit der Morphologie der Präparate, die dann in einer Autopsie begutachtet wurden, überein. Im

Gegensatz dazu ist eine „fixe“, also kaum bewegliche Pulmonalklappe mit einer hochgradigen Hypoplasie des RVOT oder in seltenen Fällen mit einer rechtsventrikulären Dilatation und einer massiven Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) assoziiert (Braunlin 1982).

Für das Krankheitsbild der PAIVS ist jedoch die Morphologie der vor der Pulmonalklappe geschalteten anatomischen Strukturen von größter Bedeutung.

2.3 Morphologie und Größe des rechten Ventrikels

Der rechte Ventrikel (RV) ist normalerweise in drei Teile geteilt: die Einflussbahn, die den Trikuspidalklappenapparat enthält, das Trabekulum das sich distal des Aufhängeapparats der Trikuspidalklappe (TV) befindet und bis in den Apex zieht und das Infundibulum oder die Ausflussbahn, das sich bis an die Pulmonalklappe zieht (Goor 1975).

Im Rahmen der PAIVS, findet man eine breite Vielfalt von Größe und Gestalt des rechten Ventrikels. Greenwold hat erstmals die Morphologie des rechten Ventrikels in PAIVS in zwei Typen unterteilt: der häufigere Typ 1 beschreibt einen kleinen RV und der seltenere Typ 2 hat einen dilatierten RV (Greenwold 1956). Klinisch überwiegt der hypoplastische RV. In einer multizentrischen Studie an 171 Patienten mit PAIVS hatten 90% einen kleinen rechten Ventrikel (Hanley 1993).

Die Größe des Kavum des rechten Ventrikels ist bedingt durch die Muskelhypertrophie der verschiedenen Anteile. Bull konnte in einer Studie an 32 Herzen im Rahmen einer Autopsie feststellen, dass in nur 17 Präparaten alle drei Anteile des RV vorhanden waren. In sechs Herzen war das Trabekulum und in neun waren sowohl die Ausflussbahn als auch das Trabekulum durch muskuläre Hypertrophie verschlossen. Die Einflussbahn war jedoch stets vorhanden. Die Präparate mit dem kleinsten RV hatten die stärkste Wanddicke. Daraufhin hat Bull eine neue Klassifikation des rechten Ventrikels in PAIVS vorgeschlagen. Demnach besitzt ein „tripartiter“ rechter Ventrikel alle drei Anteile, ein „bipartiter“ RV besteht nur aus Einflussbahn und Trabekulum und ein „unipartiter“ RV besteht lediglich aus der Einflussbahn, die stets vorhanden ist (Bull 1982).

In Daubeney's multizentrischer Studie hatten die meisten Patienten einen „tripartite“ RV. In mehr als einem Drittel der Fälle war einzig das Infundibulum nicht nachweisbar, also der RV „bipartite“, und in nur 7,7% wurden „unipartite“ Ventrikel gefunden (Daubeney

2002). Die Ursache der abweichenden Ergebnisse dieser beiden Publikationen liegt in der unterschiedlichen Art der Studien. Bull's Ergebnisse stammen von Autopsien, dagegen hat Daubeney Patienten mit PAIVS nachuntersucht. Man muss davon ausgehen, dass Autopsie-Präparate ein Extrem der Erkrankung darstellen, weil sie von Patienten stammen, die früh verstorben sind.

Anderson hat ebenfalls das Krankheitsbild in zwei Formen eingeteilt. Die muskuläre Form wird durch einen von Muskelhypertrophie verschlossenen Ausflusstrakt charakterisiert, in der membranösen Form können alle drei Anteile des RV nachgewiesen werden, und der RV ist fast normal groß (Anderson 1992).

Gelegentlich findet man eine Dilatation des RV. Diese Variante ist oft mit einer Ebstein'schen Anomalie der TV assoziiert. In der größten Studie an 171 Patienten mit PAIVS hatten 8 Patienten einen vergrößerten rechten Ventrikel. Die Hälfte dieser Patienten hatte eine morphologisch veränderte Trikuspidalklappe im Sinne eines Morbus Ebstein mit einer hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz (Hanley 1993). Zu ähnlichen Ergebnissen kam Daubeney, der in 8 von 183 Patienten einen dilatierten RV fand, von denen 3 einen Morbus Ebstein hatten (Daubeney 2002). Die seltene Uhl'sche Anomalie, in der das Myokard stark ausgedünnt ist, kann ebenfalls mit einer PAIVS assoziiert sein (Cote 1973).

Man findet insgesamt eine starke Korrelation zwischen dem Volumen des RV und der Trikuspidalklappen-Größe. Je kleiner der RV, desto kleiner die Trikuspidalklappe (Patel 1980, Giglia 1993).

2.4 Morphologie und Größe der Trikuspidalklappe

Bei der PAIVS ist die Trikuspidalklappe meist fehlgebildet. Sowohl die Größe als auch die Morphologie können verändert sein. Die Segel können verdickt und dysplastisch sein, die Sehnenfäden und ihre Anheftung können anormal sein (Davignon 1961).

Vor allem die Größe der TV scheint eine erhebliche Bedeutung zu haben. Bull konnte nachweisen, dass kleine TV mit einem kleinen rechten Ventrikel assoziiert sind (Bull 1982).

Eine morphologische Studie an 11 Autopsie Präparaten mit PAIVS konnte eine Einteilung der TV anhand dieser Erkenntnis vorschlagen. Sieben Präparate hatten

einen hypoplastischen RV mit Wandhypertrophie, eine geringe TV Dysplasie, jedoch eine ausgeprägte Hypoplasie derselben, und zeigten myokardiale Sinusoide. Nur drei Herzen hatten einen dilatierten RV mit ausgedünnter Wand, schwerer TV Dysplasie im Sinne einer Ebstein'schen Anomalie und einen vergrößerten rechten Vorhof. Ein Präparat hatte nahezu eine normale rechtsventrikuläre Größe und eine nur leicht dysplastische TV (Choi 1998).

Die TV-Größe kann klinisch anhand von Echokardiographie, Angiokardiographie oder intraoperativ gemessen werden. Da die Trikuspidalklappe mehr rund als oval ist, kann man den gemessenen Durchmesser als valide Größe annehmen. Man hat festgestellt, dass die TV-Größe am besten mit der Körperoberfläche korreliert. Um diese Werte zu standardisieren, muss man sie mit den Werten in gesunden Menschen mit gleicher Körperoberfläche in Relation setzen. Dafür dient der Z-Score. Dieser beschreibt die Anzahl der Standardabweichungen eines gemessenen Wertes zu dem Normalwert und wird anhand folgender Formel errechnet (Kirklin, Barratt-Boyes 1993):

$$\text{Z-Score} = \frac{\text{Gemessener Wert} - \text{mittlerer Normalwert}}{\text{Standardabweichung der mittleren Normalwerte}}$$

Um Normalwerte in der Bevölkerung zu etablieren, hat Rowlatt anhand von Autopsiepräparaten ein Normogramm erstellt (siehe Abbildung 1) (Rowlatt 1963).

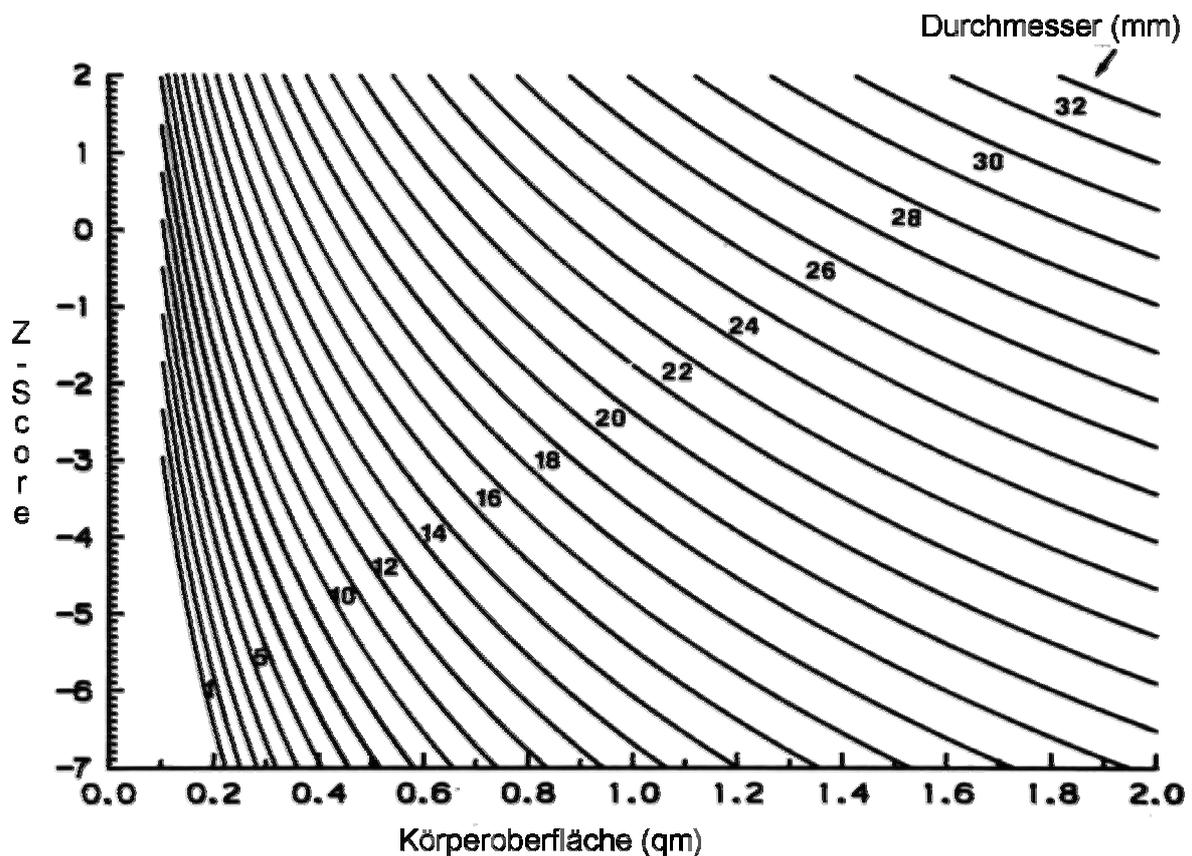


Abbildung 1: Normogramm zur Messung des Z-Scores der Trikuspidalklappe. Die Normalwerte wurden aus der Publikation von Rowlatt erhoben. Quelle: Cardiac Surgery, Kirklin JW, Barratt-Boyes BG (eds), Churchill Livingstone, New York-Edinburgh-London-Melbourne-Tokyo, 1993, Second edition, Chap 1, p 32.

Seitdem stützen sich die meisten Z-Scores auf die Normalwerte von Rowlatt. Allerdings stammen diese Werte von mit Formalin fixierten Präparaten, und es kann im Rahmen dieser Fixierung zu einer Schrumpfung kommen. Somit sind diese „Normalwerte“ eher kleiner als in Wirklichkeit. Vor allem für kleine Körperoberflächen können echokardiographisch erhobene Normalwerte einen Unterschied von bis zu 33 % zu Rowlatt's Daten aufweisen (Kirklin, Barratt-Boyes 1993).

Echokardiographisch erhobene Normalwerte sollten daher bevorzugt zur Berechnung von Z-Scores herangezogen werden (Daubeney 1999). Heutzutage ist die Echokardiographie die wichtigste und meist verbreitete Methode zur Diagnosestellung von angeborenen Herzfehlern. Hiermit können auch anatomische Strukturen ausgemessen werden. Es erscheint daher sinnvoll, gemessene Werte mit Normalwerten, die mit derselben Technik erhoben wurden, zu vergleichen. Es muss dafür jedoch fest definierte Methoden geben, die es ermöglichen, diese Werte zu

vergleichen. Die Echokardiographie ist stark vom Untersucher abhängig, und es gibt kein einheitliches Vorgehen beim Vermessen anatomischer Strukturen.

Bull hat in Autopsie-Präparaten von Herzen mit PAIVS die TV-Größen gemessen und mit den angiographisch gemessenen Werten derselben Herzen verglichen und fand heraus, dass, obwohl es eine Korrelation beider Messungen gab, die angiographischen Messungen um den Faktor 1,43 größer waren als die der Autopsie-Herzen (Bull 1982).

Im Gegensatz dazu, hat Alboliras vorgeschlagen, die angiographisch gemessene TV-Größe bei der PAIVS mit Autopsie-Präparaten von normalen Herzen zu vergleichen, wie es Rowlatt gemacht hat. Hierbei würde eine „normale“ Schrumpfung bei der Fixierung der Präparate angenommen, da eventuell die Schrumpfung bei PAIVS-Herzen anders ist als bei normalen Präparaten und vielleicht von der Größe des rechten Ventrikels abhängt. Außerdem werden die gemessenen Daten immer mit den Daten von Rowlatt verglichen, die von normalen Herzen stammen. Daher hat Alboliras die sowohl angiographisch als auch bei der Autopsie gemessenen TV-Größe von 8 Patienten ohne PAIVS korreliert. Anhand der folgenden Formel können dann die angiographisch oder intraoperativ gemessenen Werte in Autopsie-Werte umgewandelt und dann mit den Werten von Rowlatt verglichen werden (Alboliras 1987).

$$\text{Durchmesser bei Autopsie (mm)} = \frac{\text{Durchmesser im Herzkatheter (mm)} + 0,1193}{1,0407}$$

2.5 Bedeutung von Koronarfisteln

Koronarsinusoide sind definiert als blind endende rechtsventrikuläre-myokardiale Kanäle, ausgekleidet mit Endothel, die dem rechten Ventrikel entspringen. Sie werden zu Fisteln, wenn sie eine Verbindung zu Koronararterien besitzen.

Die Existenz von Koronarfisteln und deren Bedeutung für die Koronarperfusion spielt eine wichtige Rolle bei der PAIVS. Koronarfisteln zwischen dem RV und den Herzkranzarterien sind in 45-56% der Fälle vorhanden (Hanley 1993, Daubeney 2002).

Die Prävalenz von Koronarfisteln steht in umgekehrtem Verhältnis zu der Größe der TV und zum Grad der Trikuspidalklappeninsuffizienz. Weiterhin ist sie abhängig von dem rechtsventrikulären systolischen Druck (Hanley 1993). Aufgrund der Verbindungen zwischen dem rechten Ventrikel und dem Koronararteriensystem kann es bei suprasystemischen Druckwerten im rechten Ventrikel zu einer retrograden Perfusion der Koronararterien mit sauerstoffarmem Blut kommen.

Wenn zusätzlich zu den Koronarfisteln die Herzkranzarterien Stenosen oder Unterbrechungen aufweisen, wird die Myokardperfusion von den Koronarfisteln abhängig. Man nennt dieses Phänomen "rechtsventrikulär abhängige Koronarperfusion". Das Myokard wird dann sowohl normal in der Diastole über die Aorta und die Koronarien, als auch distal der Koronarstenosen in der Systole über die rechtsventrikulären Koronarfisteln perfundiert (Freedom 1974). Somit wird die linksventrikuläre Myokardperfusion in bestimmten Abschnitten abhängig vom rechten Ventrikel, obwohl die Durchblutung des Myokards nur mit sauerstoffarmem Blut erfolgt. Das Ausmaß der rechtsventrikulären Abhängigkeit der Koronarperfusion ist von der Lage der Koronarstenosen abhängig.

Eine rechtsventrikuläre Abhängigkeit der Koronarperfusion sieht man in 5-8% der Patienten mit Koronarfisteln (Daubeney 2002, Ashburn 2004). Koronarokklusionen kommen auch vor, in diesen Fällen wird ein Teil des Myokards ausschließlich über die Koronarfisteln versorgt. Das Ischämierisiko ist in diesen Fällen sehr hoch.

Im Falle von Koronarfisteln ohne Stenosen oder Okklusionen kann es weiterhin zu einem "Steal" Phänomen kommen, wenn das Koronarblut direkt in den Ventrikel "ausgewaschen" wird und somit nicht für die Myokardperfusion bereitsteht (siehe Abbildung 2) (Giglia 1992).

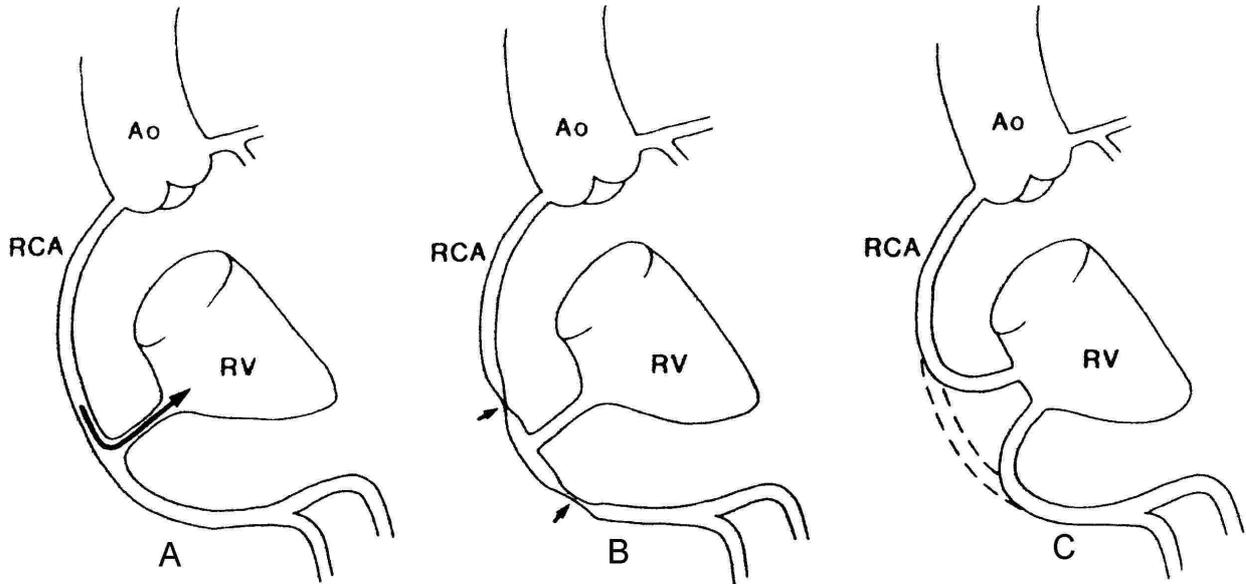


Abbildung 2: Beispiel von Koronarfisteln zwischen dem rechten Ventrikel (RV) und der rechten Koronararterie (RCA). **A:** Koronarfistel ohne Koronarstenose; Möglichkeit des „Steal“ Phänomens. **B:** Koronarfistel mit proximalen und distalen Koronarstenosen; Gefahr der Myokardischämie. **C:** Koronarfistel mit Unterbrechung der Koronararterie; Gefahr der Myokardischämie. Ao: Aorta. Quelle: Giglia TM, Mandell VS, Connor AR, Mayer JE, Lock JE. Diagnosis and management of right ventricle-dependent coronary circulation in pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Circulation* 1992;86:1517.

3. Aktueller Stand der Therapiemöglichkeiten

3.1 Therapieziel

Sobald feststeht, dass der Kreislauf des Neugeborenen abhängig vom Ductus arteriosus ist, sollte eine Infusion mit Prostaglandin E₁ in der Dosierung 0,05µg/kg KG/min begonnen werden. Ziel der Initialtherapie ist es, eine gesicherte Diagnose zu stellen und optimale hämodynamische und metabolische Bedingungen zu erreichen.

Um das Überleben der Patienten zu sichern, ist es notwendig, eine adäquate Lungendurchblutung herzustellen. Dies kann einerseits chirurgisch durch die Anlage eines aortopulmonalen Shunts erreicht werden, andererseits kann mittels Katheterintervention ein Stent im Ductus arteriosus platziert werden (Gibbs 1992).

Weiterhin gilt es, das Wachstum des im Allgemeinen kleinen rechten Ventrikels und der dahinter geschalteten Pulmonalarterien zu fördern. Dies kann durch das Eröffnen des rechtsventrikulären Ausflusstrakts erreicht werden. Dazu stehen verschiedene chirurgische wie auch katheter-interventionelle Methoden zur Verfügung. Vor dieser Maßnahme sollte jedoch eine rechtsventrikuläre abhängige Koronarperfusion ausgeschlossen werden. Durch den plötzlichen Druckabfall im RV kann die Koronardurchblutung nicht mehr ausreichend gewährleistet werden, und es resultiert eine Myokardminderperfusion unterschiedlichen Ausmaßes (O' Connor 1982).

Als definitive Therapie gibt es zwei Möglichkeiten: die anatomische Korrektur mit zwei Herzkammern und hintereinander geschalteten Kreisläufen (biventrikuläre Korrektur) und die univentrikuläre Korrektur mit Trennung der Lungen- und Körperkreisläufe (Operation nach Fontan). Welche Therapieoption für welche Patienten in Frage kommt, hängt maßgeblich von den anatomischen Konstellationen ab.

3.2 Therapieentscheidung in Abhängigkeit von der Morphologie

Aufgrund der großen morphologischen Variationsbreite dieses Krankheitsbildes kann kein einheitliches therapeutisches Vorgehen angegeben werden. Es ist unumgänglich, die Therapie in Abhängigkeit von der Morphologie zu entscheiden.

Anforderungen an eine optimale Anfangstherapie dieses Krankheitsbildes sind:

1. eine niedrige Mortalität
2. die Möglichkeit einer anatomischen Korrektur
3. eine kleine Anzahl von Eingriffen

Zum Überleben benötigen die Patienten zunächst eine adäquate Lungendurchblutung. Um die Möglichkeit der anatomischen biventrikulären Korrektur sicherzustellen, muss eine Verbindung zwischen dem RV und dem Lungenkreislauf hergestellt werden und das Wachstum des hypoplastischen RV gefördert werden. Im Bestreben, eine möglichst kleine Anzahl von Eingriffen zu gewährleisten, sollte versucht werden, diese Ziele im Rahmen einer einzigen Intervention durchzuführen.

Es stellt sich die Frage, ob der kleine RV in der Lage ist, den gesamten zentralvenösen Fluss antegrad in die Pulmonalarterien (PA) zu pumpen. Schmidt hat dazu eine Untersuchung durchgeführt und serielle Echokardiographien nach Pulmonalklappen-Valvotomien analysiert. Er hat herausgefunden, dass 5 Tage nach Eröffnung der Pulmonalklappe das rechtsventrikuläre Schlagvolumen signifikant abnimmt, es jedoch 19 Tage nach dem Eingriff ansteigt und insgesamt deutlich höher wird als vorher. Weiterhin stellte sich heraus, dass die Ejektionsfraktion des RV stetig zunahm (Schmidt 1992). Man muss also davon ausgehen, dass sich nach Eröffnung des RVOT die Compliance des RV insgesamt bessert, jedoch mit einer gewissen Verzögerung.

De Leval konnte zeigen, dass eine Korrektur der PAIVS abhängig von der TV-Größe ist. Wenn die TV kleiner als das niedrigste 99% Konfidenzintervall des Normalwertes ist (3 Standardabweichungen vom Mittelwert), ist eine Korrektur unwahrscheinlich. Die Größe des rechten Ventrikels ist jedoch keine ausschlaggebende Variable, denn auch ein RV ohne Trabekularanteile kann nach der Eröffnung des RVOT wachsen und wenn auch nicht im Neugeborenenalter, dann jedoch später zu einer Korrektur des Herzfehlers führen (de Leval 1985). In Übereinstimmung mit diesen Erkenntnissen konnte in anderen Studien gezeigt werden, dass nach Dekompression des RV dessen Wachstum gefördert wird (Lewis 1986, Ovaert 1998, Sano 2000). Es erscheint daher sinnvoll, auch scheinbar zu kleine RV zu eröffnen um eine Aussicht auf Wachstum überhaupt zu schaffen. Im Gegensatz zu de Leval's Feststellungen konnte jedoch in einer anderen Studie gezeigt werden, dass die TV, die oft auch nach Eröffnen des RVOT kleiner als normal bleibt, ebenfalls eine Wachstumstendenz aufweist und Patienten im weiteren Verlauf vollständig korrigiert werden können (Ovaert 1998). Patienten mit erfolgreicher Eröffnung des RVOT haben eine höhere Überlebenschance als Patienten bei denen

keine Kontinuität zwischen dem RV und den PA hergestellt werden konnte. Das Überleben ist jedoch unabhängig von der RV- bzw. TV-Größe. Es besteht aber eine höhere Mortalität für Patienten mit rechtsventrikulär abhängiger Koronarperfusion (Giglia 1993).

In seiner multizentrischen Studie an 171 Patienten konnte Hanley feststellen, dass die optimale Therapie für Patienten, deren Z-Score der TV zwischen $-1,5$ und -4 beträgt, die Eröffnung des RVOT mit Anlage eines transannulären Patch und die gleichzeitige Anlage eines aortopulmonalen Shunts ist. Die Hälfte der Patienten, die nur eine Dekompression des RV erhielten, brauchte im weiteren Verlauf einen aortopulmonalen Shunt um eine adäquate Sauerstoffsättigung zu erreichen. Eine Ausnahme stellen Patienten mit einer rechtsventrikulären Abhängigkeit der Koronarperfusion dar, da es nach einer Eröffnung des RVOT zu einem akuten Druckabfall im RV kommt und daher zu einer massiven Ischämie des linken Ventrikels. Diese Patienten bedürfen einer alleinigen Shuntoperation und werden im weiteren Verlauf eine univentrikuläre Korrektur mit Trennung des venösen und des arteriellen Kreislaufes brauchen.

Bei massiver linksventrikulärer Funktionsstörung ist nur eine Herztransplantation in Erwägung zu ziehen (Hanley 1993).

3.3 Chirurgische Therapie

Die häufigsten primär palliativen chirurgischen Maßnahmen sind eine offene Kommissurotomie der Pulmonalklappe, eine transannuläre, in das rechtsventrikuläre Infundibulum verlängerte Patcherweiterungsplastik des Ausflusstraktes und die Anlage eines aortopulmonalen Shunts (siehe Abbildung 3).

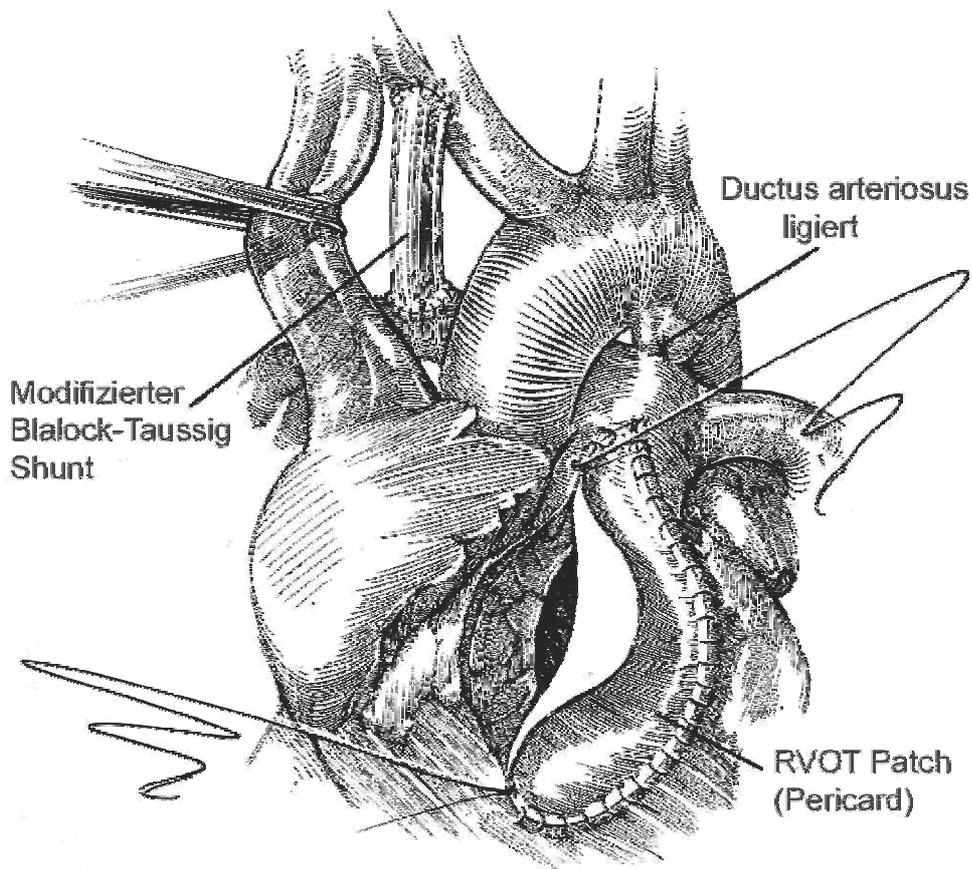


Abbildung 3: Chirurgische Therapie der PAIVS mit Anlage eines modifizierten Blalock-Taussig Shunts und der Ausflusstrakterweiterung des rechten Ventrikels mit einem Perikardpatch. Quelle: Cardiac Surgery of the Neonate and Infant, A.R. Castaneda, R.A. Jonas, J.E. Mayer, F.L. Hanley (Eds), W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1994, Chap 14, p 243.

Mit dieser Methode sind sehr gute Ergebnisse beschrieben worden. Von 25 Patienten haben alle postoperativ überlebt und sind nach Hause entlassen worden. Allerdings waren in dieser Studie auch Patienten mit kritischer Pulmonalstenose eingeschlossen und die mittlere TV-Größe war 84% der Norm was für eine Population mit PAIVS sehr hoch erscheint (Sano 2000).

3.3.1 Eröffnung des rechtsventrikulären Ausflusstrakts

Im Jahre 1948 hat Brock erstmals eine Methode beschrieben, um eine stenotische Pulmonalklappe (PV) zu eröffnen (Brock 1948). Die geschlossene Kommissurotomie der Pulmonalklappe ist eine Operation, die ohne Herzlungenmaschine durchgeführt werden kann und bis in die 80er Jahre regelmäßig angewandt wurde. Nach Eröffnen des Brustkorbs durch eine mediane Sternotomie, wird das Perikard längs eröffnet und die Ränder hochgenäht. Eine Tabaksbeutelnaht wird auf dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt, ca. 1cm unterhalb der Pulmonalklappe vorgelegt und eine kleine Inzision

innerhalb der Tabaksbeutelnaht gemacht. Die Tabaksbeutelnaht kann zur Verhinderung von Blutverlust zugezogen werden. Über die Inzision im RVOT können nun sogenannte Brockmesser eingeführt werden, die die atretische PV perforieren. Weiterhin können über diese Öffnung im RVOT Hegar Dilatatoren eingeführt werden um die PV zu dilatieren (siehe Abbildung 4). Den Erfolg dieser Prozedur kann man fühlen indem man ein Schwirren über die Pulmonalarterie tastet.

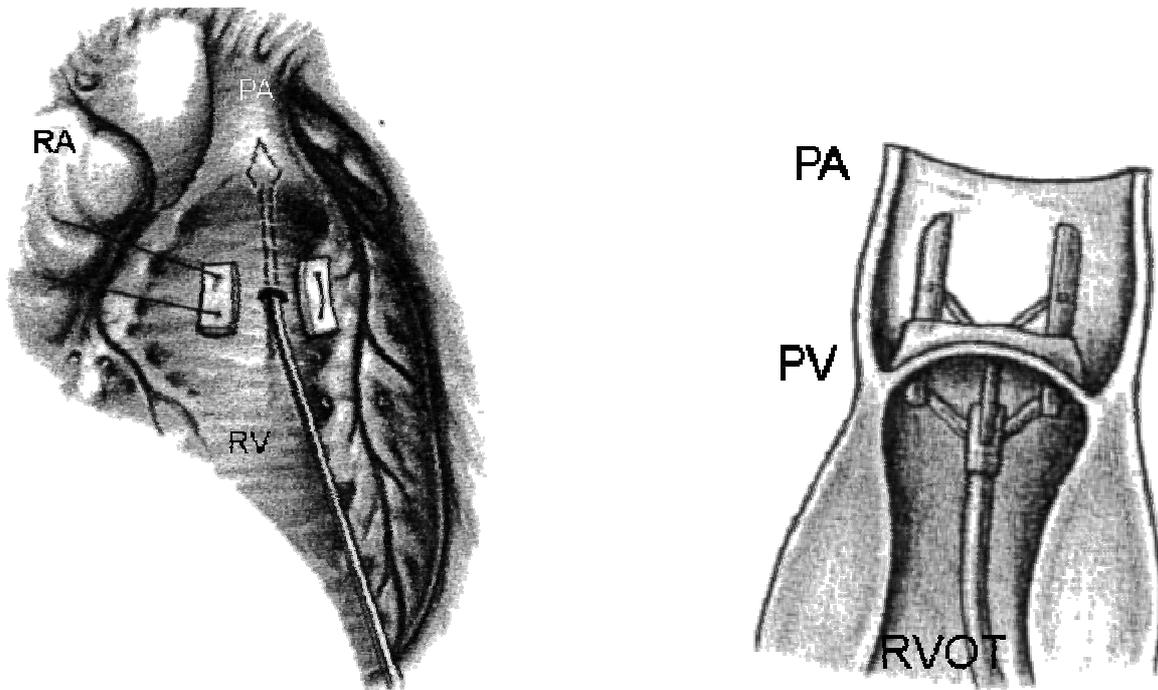


Abbildung 4: Operation nach Brock. RA: rechter Vorhof, RV: rechter Ventrikel, PA: Pulmonalarterie, PV: Pulmonalklappe, RVOT: rechtsventrikulärer Ausflusstrakt. Quelle: Surgery for Congenital Heart Defects, J. Stark, M.R. de Leval (Eds), W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1994, 2nd Edition, Chap 25, p 395.

Heutzutage wird die geschlossene Kommissurotomie nach Brock nicht mehr durchgeführt. Mit Hilfe der Herzlungenmaschine (HLM) wird eine offene Kommissurotomie der Pulmonalklappe bevorzugt. Dabei kann gleichzeitig der RVOT erweitert werden. Nach Eröffnen des Brustkorbs über eine mediane Sternotomie wird das Herz an die HLM angeschlossen, indem die Aorta und beide Hohlvenen cannuliert werden. Die Aorta wird mit einer Klemme abgeklemmt, und durch Injektion einer kalten kardioplegischen Lösung direkt in die Aorta wird das Herz stillgelegt. Die Pulmonalarterie wird längs inzidiert und die Pulmonalklappe inspiziert. Sie kann dann, entlang der Kommissuren eingeschnitten werden. Falls die PV sehr stark dysplastisch und myxomatös ist, kann es notwendig sein, diese ganz zu exzidieren (siehe Abbildung 5).

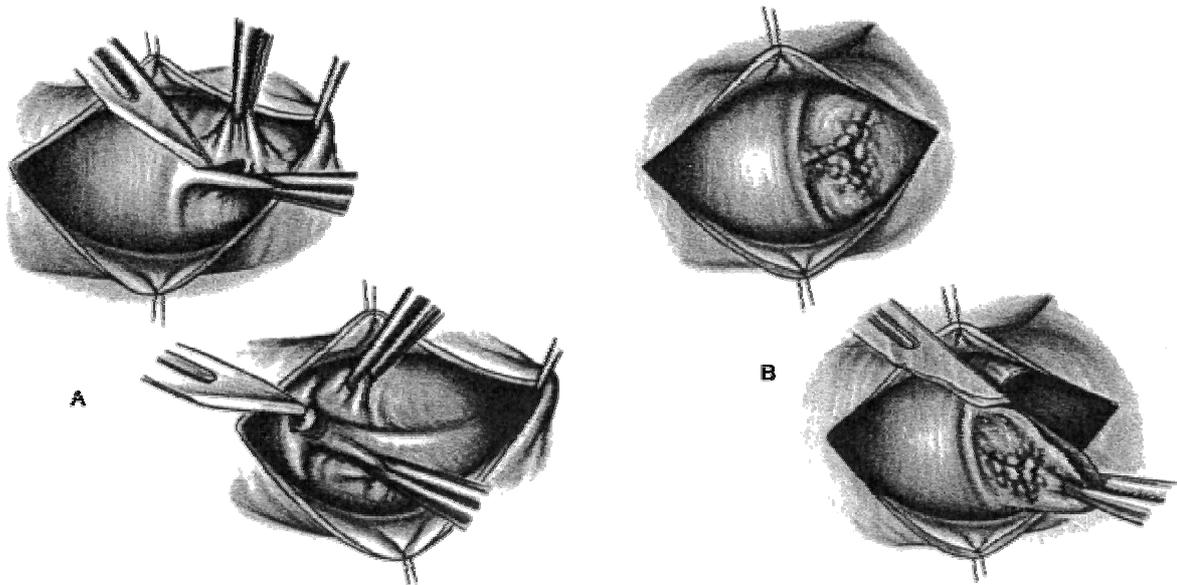


Abbildung 5: Offene Pulmonalklappenvalvotomie. **A:** Inzision der Pulmonalklappenränder. **B:** Exzision einer myxomatös veränderten Pulmonalklappe. Quelle: Surgery for Congenital Heart Defects, J. Stark, M.R. de Leval (Eds), W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1994, 2nd Edition, Chap 25, p 398.

Im Falle eines sehr hypoplastischen Ausflusstrakts ist es notwendig, entweder die Inzision über den Pulmonalklappenannulus weiterzuführen bis in das Infundibulum oder dieses einzeln vertikal zu inzidieren. Über den eröffneten RVOT kann die Infundibulumstenose eröffnet und der Ausflusstrakt mit einem Patch erweitert werden. Hierzu sind verschiedene Materialien benutzt worden. Autologes Perikard wird nicht mehr verwendet, da es zu Aneurysmabildung führen kann, am häufigsten wird heutzutage Polytetrafluorethylen (PTFE, Gore Tex[®]) genutzt.

Diese Methode kann in ausgewählten Fällen zu einer Korrektur des Herzfehlers schon in der Neugeborenenperiode führen. Allerdings hat sich gezeigt, dass eine alleinige Eröffnung des RVOT am erfolgreichsten ist, wenn der rechte Ventrikel tripartite, die Trikuspidalklappe $> 0,75$ cm und die rechtsventrikuläre Funktion erhalten ist, sowie wenn keine Koronarfisteln vorhanden sind (McCaffrey 1991). In der Studie von McCaffrey, hatten 8 von 11 Patienten eine alleinige Patcherweiterungsplastik des RVOT erfolgreich überstanden und waren 6 bis 21 Tage postoperativ mit Prostaglandin weiterbehandelt worden. Zwei Patienten brauchten jedoch einen zusätzlichen aortopulmonalen Shunt (McCaffrey 1991).

3.3.2 Aortapulmonaler Shunt

Die Idee, Patienten mit zyanotischen Herzvitien mittels einer Verbindung zwischen einer systemischen Arterie und einer Pulmonalarterie zu behandeln, hatten schon 1945 Alfred Blalock und Helen Taussig (Blalock 1945). Sie beschrieben die Möglichkeit, die linke Arteria subclavia abzusetzen und auf die linke Pulmonalarterie zu anastomosieren, um so die Lungendurchblutung aufrechtzuerhalten. Später wurden weitere Techniken zur Verbesserung der Lungendurchblutung beschrieben, zum Beispiel die direkte Anastomose zwischen der ascendierenden Aorta und der rechten Pulmonalarterie (Waterston 1962, siehe Abbildung 6).

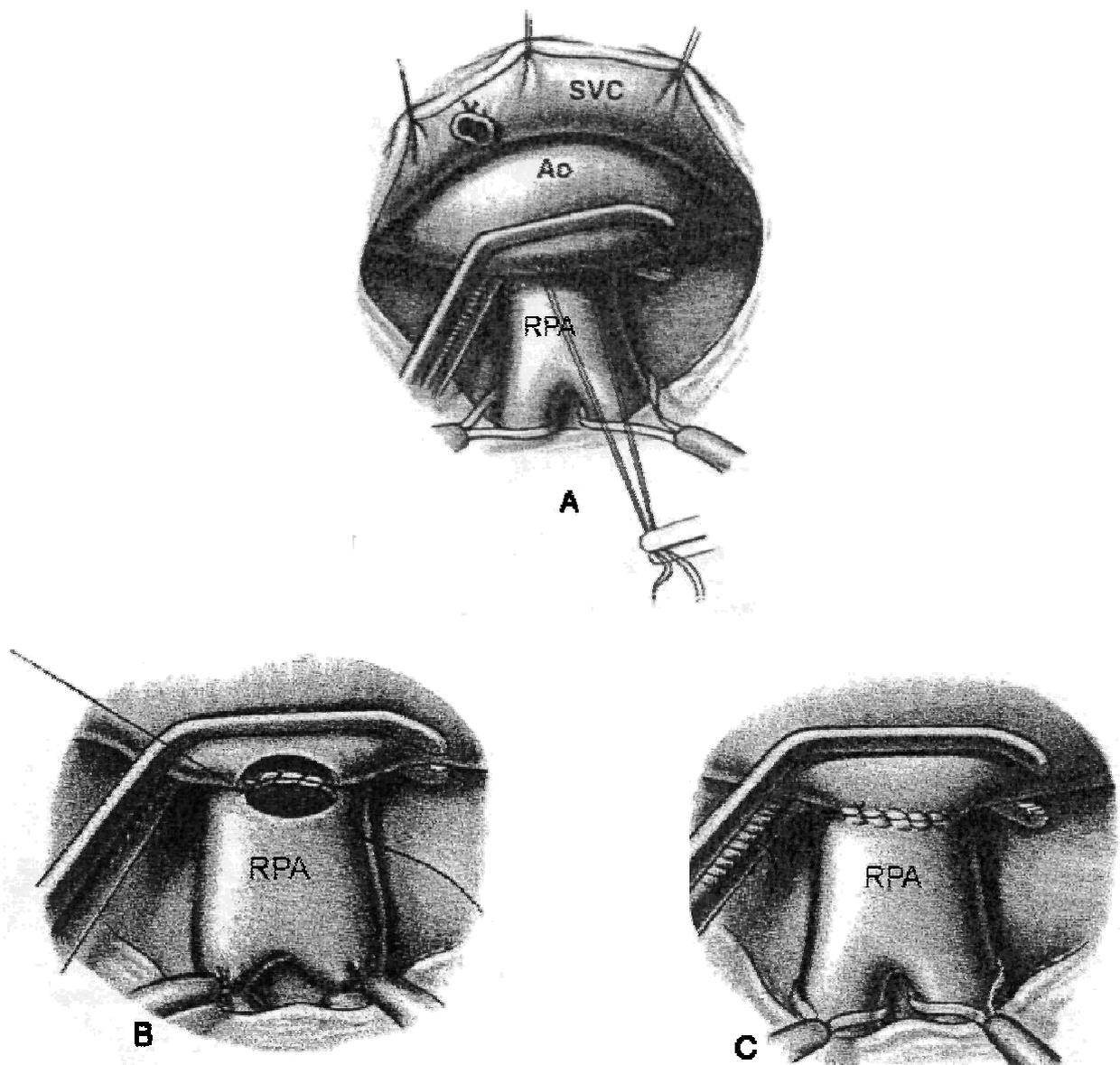


Abbildung 6: Waterston Shunt. **A:** Überblick der Anatomie. **B:** Anastomose der Aorta und der rechten Pulmonalarterie. **C:** Fertige Anastomose. Ao: Aorta, SVC: Vena cava superior, RPA: rechte Pulmonalarterie. Quelle: Surgery for Congenital Heart Defects, J. Stark, M.R. de Leval (Eds), W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1994, 2nd Edition, Chap 13, p 252.

Die Einführung von prothetischem Material zur Schaffung einer Verbindung zwischen dem systemischen und dem Lungenkreislauf wurde in den 60er Jahren erstmals beschrieben (Redo 1963). Der „klassische“ Blalock-Taussig Shunt ist heutzutage obsolet, da es einerseits aufgrund der abgesetzten Arteria subclavia zu Wachstumsstörungen des Armes kommen kann und außerdem sehr gute Erfahrungen mit prothetischem Material wie dem PTFE gemacht wurden.

Die Waterston Anastomose wird auch kaum noch angewandt, da es hierbei zu einer Knickbildung der Pulmonalarterie (PA) kommen kann und somit deren Wachstum beeinträchtigt sein kann. Außerdem kann die Größe der Anastomose nur gering beeinflusst werden, was die Gefahr eines zu großen Shuntvolumens mit sich bringt, und damit das Risiko einer Minderperfusion der Koronarien, der Entwicklung einer Herzinsuffizienz und eines erhöhten Lungengefäßwiderstands (Castaneda 1994).

Heutzutage gelten aortopulmonale Shunts mit der Interposition einer PTFE Prothese als Mittel der Wahl. Dabei kann man zwei verschiedene chirurgische Methoden unterscheiden. Der sogenannte modifizierte Blalock-Taussig Shunt besteht aus der Interposition einer Prothese zwischen der Arteria subclavia und der PA und kann über eine laterale Thorakotomie durchgeführt werden (McKay 1980, siehe Abbildung 7).

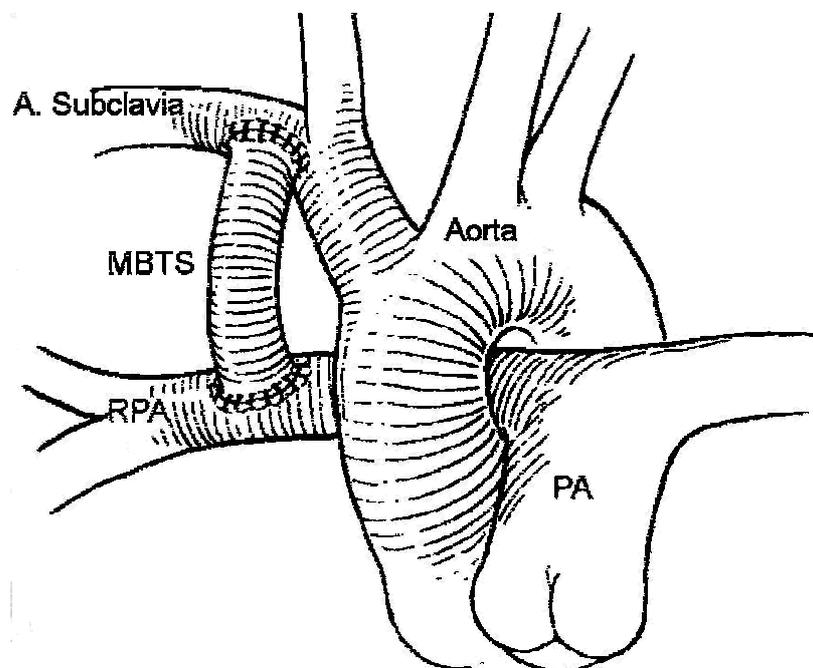


Abbildung 7: Rechter modifizierter Blalock-Taussig Shunt. PA: Pulmonalarterie, RPA: rechte Pulmonalarterie, MBTS: modifizierter Blalock-Taussig Shunt. Quelle: Pediatric Cardiac Intensive Care, A.C. Chang, F.L. Hanley, G.Wernovsky, D.L. Wessel (eds), Williams&Wilkins, Baltimore, 1998, Chap 18, p 275.

Beim zentralen Shunt wird eine Gefäßprothese zwischen der aufsteigenden Aorta und der PA interponiert. Diese Prozedur ist vor allem bei hypoplastischen PA von Vorteil, da sie weniger als bei dem modifizierten Blalock-Taussig Shunt zu einer Knickbildung führen kann.

Ein aortopulmonaler Shunt führt bei Patienten mit Pulmonalatresie und intaktem Ventrikelseptum zu einem mangelnden Wachstum der TV, und somit verringert es die Wahrscheinlichkeit auf eine biventrikuläre Korrektur. Eine alleinige Shuntoperation sollte nur dann durchgeführt werden, wenn die Größe des RV und der TV eine anatomische Korrektur ausschließen (Hanley 1993). Zu einer übereinstimmenden Schlussfolgerung kommen auch andere Autoren. In einer retrospektiven Studie fand sich, dass bei allen Patienten mit PAIVS, die trotz gut ausgebildetem rechten Ventrikel initial einen aortopulmonalen Shunt erhielten, der rechte Ventrikel keine Wachstumstendenz zeigte und sie somit einer univentrikulären Korrektur bedurften (Mainwaring 1993).

Es zeigt sich weiterhin, dass Patienten, die nur einen aortopulmonalen Shunt als Initialtherapie bekommen, eine höhere Frühmortalität haben (Bull 1994).

3.3.3 Univentrikuläre Korrektur

Die Idee, den rechten Ventrikel aus dem systemischen Kreislauf auszusparen, hatten Wissenschaftler schon in den 40er Jahre (Starr 1943). Als erstem gelang es Fontan 1968, eine funktionierende Anastomose zwischen dem rechten Vorhof und der rechten Pulmonalarterie herzustellen in einem Patienten mit einer Trikuspidalatresie (Fontan 1971).

Auf der Suche nach einer Möglichkeit, das rechte Herz aus dem Kreislauf auszusparen, wurden viele experimentelle Untersuchungen durchgeführt. Glenn beschrieb eine Methode, mit der der venöse Rückfluss des Kopfes und der oberen Extremitäten direkt in die Pulmonalarterien gelangen würde. Er beschrieb eine direkte end-zu-seit Anastomose zwischen der oberen Hohlvene und der Pulmonalarterie (Glenn 1954). Im weiteren Verlauf wurde diese Technik modifiziert zu einer bidirektionalen partiellen cavopulmonalen Anastomose (Azzolina 1972).

Ferner wurde die Operation nach Fontan ebenfalls mehrfach modifiziert, um die Körper- und Lungenkreisläufe komplett voneinander zu trennen und hintereinander zu schalten (de Leval 1988). Heute wird die totale cavopulmonale Anastomose (TCPC) normalerweise in zwei Schritten durchgeführt. Der erste besteht in der Durchführung einer partiellen cavopulmonalen Anastomose (siehe Abbildung 8), in einem späteren Eingriff wird über eine dazwischen geschaltete Gefäßprothese eine Verbindung zwischen der unteren Hohlvene und den Pulmonalarterien hergestellt (siehe Abbildung 9).

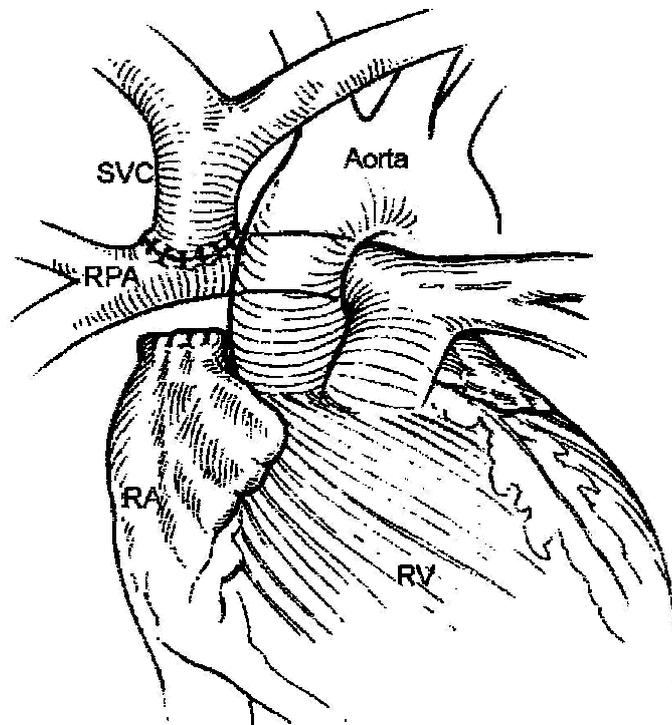


Abbildung 8: Partielle cavopulmonale Anastomose. RA: rechter Vorhof, RV: rechter Ventrikel, SVC: Vena cava superior, RPA: rechte Pulmonalarterie. Quelle: Pediatric Cardiac Intensive Care, A.C. Chang, F.L. Hanley, G.Wernovsky, D.L. Wessel (eds), Williams&Wilkins, Baltimore, 1998, Chap 18, p 278.

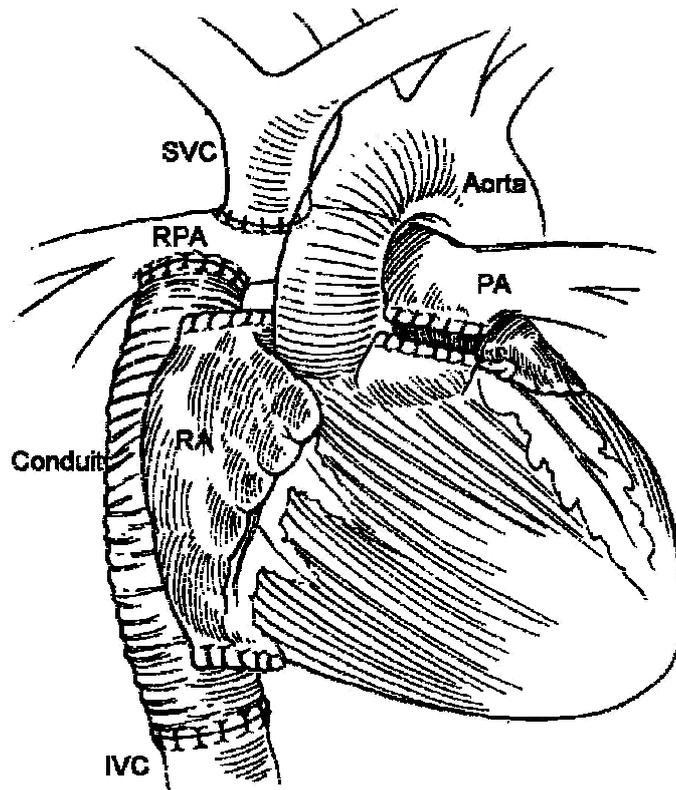


Abbildung 9: Totale cavopulmonale Anastomose. PA: Pulmonalarterie, IVC: Vena cava inferior. Quelle: Pediatric Cardiac Intensive Care, A.C. Chang, F.L. Hanley, G.Wernovsky, D.L. Wessel (eds), Williams&Wilkins, Baltimore, 1998, Chap 18, p 282.

Es gibt nur wenige Berichte über Langzeitergebnisse nach TCPC bei Patienten mit PAIVS. Hier bestand eine Hospitalmortalität von 8% und 3 Patienten verstarben 2,5 bis 8 Jahre nach der Operation. Hierbei blieb die Todesursache unbekannt in 2 Fällen, man vermutet jedoch Dysrhythmien. Ein Patient starb an den Folgen einer Proteinmangel Enteropathie, eine typische Spätkomplikation nach TCPC (Mair 1997).

3.3.4 Der Anderthalb Ventrikel

Diese von Billingsley erstmals veröffentlichte chirurgische Technik zur Therapie der PAIVS vereint 2 bekannte Methoden. Sie besteht darin, einerseits den rechtsventrikulären Ausflusstrakt zu eröffnen und andererseits eine partielle bidirectionale cavopulmonale Anastomose durchzuführen (Billingsley 1989). Der Vorteil dieser Methode besteht darin, dass einerseits der rechte Ventrikel entlastet wird und andererseits die Funktion desselben nicht aufgegeben wird. Ferner erhofft man sich weniger Langzeitkomplikationen als man sie nach der totalen cavopulmonalen Anastomose findet. Diese chirurgische Technik hat bis jetzt gute kurz- und mittelfristige

Ergebnisse geliefert. Die Zukunft wird zeigen, ob der Anderthalb Ventrikel eine echte Alternative in der Behandlung der PAIVS ist (Miyaji 1995, Stellin 2002).

3.4 Andere Therapieoptionen

3.4.1 Chirurgisch

Vor allem die nicht zu unterschätzenden Zahl an Patienten mit Koronar fisteln, mit rechtsventrikulär abhängiger Koronarperfusion und deren hohe Mortalität, haben dazu geführt, dass alternative chirurgische Methoden gesucht wurden. So hat erstmals Freeman vorgeschlagen einen Conduit zwischen dem rechten Ventrikel und der Aorta zu implantieren (Freeman 1993). Das Konzept basiert darauf, den suprasystemischen Druck im rechten Ventrikel auf systemischen Druck zu reduzieren, indem Blut über den Conduit in die Aorta gelangt, um somit die Koronardurchblutung überwiegend mit Sauerstoffreichem Blut zu gewährleisten. Diese Methode erweist sich als erfolgreich, vor allem in aussichtslosen Situationen, in denen eine akute Myokardischämie im Operationssaal festgestellt wird oder postoperativ in Erscheinung tritt (Laks 1995).

3.4.2 Konservativ

Die Frühmortalität nach chirurgischen Eingriffen an Patienten mit PAIVS ist deutlich höher als nach anderen Operationen zur Behandlung von angeborenen Herzfehlern. Deshalb ist die Suche nach alternativen Therapiemöglichkeiten, etwa ohne chirurgischen Eingriff bzw. in Kombination mit konservativen Maßnahmen, groß. Vor allem die Fortschritte in der interventionellen Kinderkardiologie haben viel dazu beigetragen. Als erster hat 1990 Qureshi über die Möglichkeit der katheter-interventionellen Laser gesteuerten Perforation der Pulmonalklappe in PAIVS berichtet. Er konnte in 4 von 5 Patienten mit Pulmonalatresie die Pulmonalklappe (PV) mittels Laser erfolgreich öffnen und dann mit Hilfe eines Ballons dilatieren (Qureshi 1991). Spätere Studien bestätigten die Möglichkeit dieser Intervention. In einer Studie an 12 Patienten, die alle eine katheter-interventionelle Eröffnung der PV erhielten, konnten 9 Patienten erfolgreich behandelt werden (Ovaert 1998). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass, auch wenn die Trikuspidalklappe keine normale Größe erreichte, sie trotzdem mit dem Längenwachstum der Kinder mithalten konnte. In einer Langzeitstudie konnten initial 85% der Patienten eine erfolgreiche katheter-interventionelle Eröffnung

der PV erhalten, jedoch brauchten über 50% der Patienten 1 bis 30 Tage nach dieser Intervention einen zusätzlichen chirurgischen Eingriff. Mehr als 40% der durchgeführten Operationen bestanden in einer Ausflusstrakterweiterung und der Anlage eines aortopulmonalen Shunts. Nach einer Zeit von 0,5 bis 11,5 Jahren nach der Intervention brauchten jedoch von 39 Patienten 13 keinen weiteren chirurgischen Eingriff (Agnoletti 2003).

Diese akzeptablen Ergebnisse nach katheter-interventioneller Eröffnung der PV sind ermutigend, es zeigt sich jedoch, dass der Erfolg dieser Therapie nur mit Hilfe einer gewissen Selektion der Patienten aufrechterhalten werden kann. So zeigt sich, dass Patienten mit einem tripartiten RV, keinen Koronarfisteln und relativ großer TV eine höhere Erfolgschance haben (Agnoletti 2003). Diese Patienten hätten aber auch nach chirurgischem Eröffnen des RVOT eine höhere Überlebenschance. Man verändert also durch eine Katheterintervention möglicherweise nicht die Mortalität sondern nur die Art des Eingriffs. Alwi hat als einziger beide Methoden verglichen und herausgefunden, dass Patienten nach interventioneller Eröffnung der PV eine deutlich niedrigere Mortalität hatten als nach chirurgischer Prozedur: 15,7% versus 42,8% (Alwi 2000). Allerdings waren in dieser Studie nur Patienten eingeschlossen, die ein ausgebildetes Infundibulum hatten und deren TV-Größe für eine biventrikuläre Korrektur ausreichend groß erschien. Weiterhin war dies keine randomisierte Studie.

Die Patienten, die chirurgisch behandelt wurden, waren alle vor der Einführung katheter-interventioneller Techniken operiert worden. Deshalb erscheint es schwierig, die Aussage dieser Publikation, dass nämlich eine interventionelle Eröffnung der PV mit einer deutlich geringeren Mortalität einhergeht als nach chirurgischem Eingriff, zu akzeptieren.

Wie weiter oben berichtet, sind die besten chirurgischen Erfolge mit der Kombination der RVOT-Eröffnung und der Anlage eines aortopulmonalen Shunts erzielt worden. Daher stellt sich die Frage, ob die interventionelle Eröffnung der PV alleine ausreichend ist. Die Lungendurchblutung kann auch konservativ verbessert werden. Man kann mittels Prostaglandin den Ductus arteriosus offen halten, bis der rechte Ventrikel in der Lage ist, den gesamten zentralvenösen Fluss antegrad in die Pulmonalarterien zu pumpen (Foker 1986). Allerdings sind die Nebenwirkungen des Prostaglandin nicht zu unterschätzen, es kann zu Apnoen und zu Krampfanfällen kommen, sodass die Patienten auch weiterhin auf einer Intensivstation überwacht werden müssen. Als andere Methode, wurde die Möglichkeit beschrieben, den Ductus arteriosus mittels

eines Stents offen zu halten. In einer ersten Beschreibung konnte man die technische Machbarkeit eines solchen Verfahrens bestätigen, jedoch starben beide Patienten innerhalb der ersten Wochen nach Intervention. Auch die Komplikationen waren nicht zu unterschätzen, es kam zu einer Perforation des rechten Ventrikels einerseits und zu der Perforation einer Pulmonalarterie andererseits (Gibbs 1992).

4.Fragestellung

Aus den dargestellten Erkenntnissen der heute verfügbaren Literatur muss gefolgert werden, dass es noch keinen optimalen Therapiestandard zur Behandlung der Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum gibt. Da es ein seltener angeborener Herzfehler ist, beziehen sich die meisten Publikationen auf eine geringe Anzahl an Patienten, und die Aussagekraft ist demnach eingeschränkt. Weiterhin ist die Morphologie des Krankheitsbildes sehr vielfältig, sodass eine niedrige Patientenzahl kaum das gesamte Spektrum der Fehlbildung darstellen kann, bzw. nur eine geringe Anzahl an Patienten mit bestimmten Charakteristiken hervorbringen kann. Somit ist eine statistisch relevante Aussage nicht immer möglich.

Die wenigen multizentrischen Studien besitzen zwar eine große Anzahl an Patienten, lassen jedoch aufgrund unterschiedlicher Vorgehensweisen und Therapieschemata, nur bedingt Schlüsse zu bestimmten Behandlungen zu.

Das Deutschen Herzzentrum München besteht seit 30 Jahren und blickt auf eine große Zahl an Patienten mit PAIVS zurück. Außerdem liefert dieses Kollektiv Informationen über die Veränderungen in der chirurgischen Therapie über eine lange Zeitperiode.

Wir führten eine retrospektive Studie durch. Eingeschlossen wurden alle Patienten mit Pulmonalatresie und intaktem Ventrikelseptum, die im Deutschen Herzzentrum München operiert wurden. Ziel dieser Studie war es, Ergebnisse nach chirurgischer Therapie auszuwerten und das Langzeitüberleben zu dokumentieren. Weiterhin sollte erforscht werden, ob es Unterschiede im Langzeitüberleben nach uni- bzw. biventrikulärer Korrektur gibt.

5. Patienten und Methoden

Anhand der klinikinternen Datenbank wurden alle Patienten ausfindig gemacht, die mit der Diagnose Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum, seit Bestehen des Deutschen Herzzentrums München einer chirurgischen Therapie unterzogen wurden. Daraufhin wurden die Krankenakten studiert und alle Befunde zur Diagnose und Therapie sowie zum postoperativen Verlauf gesammelt. Erfasst wurden demographische Daten der Patienten, der präoperative Status, verwendete Operationstechniken und der aktuelle Status der Patienten. Falls der Verbleib der Patienten unklar war, wurden Kinder- und Hausärzte sowie weiterbehandelnde Krankenhäuser um Informationen gebeten.

5.1 Patientenkollektiv

Insgesamt konnten 86 Patienten ermittelt werden, die zwischen 1974 und 2003 mit der Diagnose PAIVS eine chirurgische Intervention in unserer Klinik erhielten.

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der ersten Intervention im Durchschnitt 33 Tage alt (Median 9 Tage, Spannweite 1 Tag bis 1,8 Jahre). Fünf Neugeborene waren zu früh (<36. Schwangerschaftswoche) geboren worden. Das Durchschnittsgewicht aller Patienten betrug 3,6kg; 26 hatten ein Gewicht von unter 3kg. Die meisten Patienten bekamen präoperativ Prostaglandin zur Offenhaltung des Ductus arteriosus (n=64), 24 Patienten waren vor der Operation intubiert und beatmet. Sechs Patienten wurden notfallmäßig operiert, das heißt, noch am selben Tag der Diagnosestellung. Der Hämoglobinwert, der bei chronischer Untersättigung des Blutes mit Sauerstoff reaktiv ansteigt, war bei allen Patienten präoperativ im Mittel 16g/dl (Normwert für Neugeborene:14-16,5g/dl).

Sieben Patienten konnten nicht ermittelt werden, 4 von ihnen leben im Ausland und 3 sind unbekannt verzogen. Insgesamt betrug die Nachuntersuchungszeit der Überlebenden im Durchschnitt $12,8 \pm 7,8$ Jahre.

5.2 Präoperative Diagnostik

Zur Beurteilung der rechtsventrikulären Morphologie und zur Ermittlung der Trikuspidalklappen-Größe war es notwendig retrospektiv die im Deutschen Herzzentrum durchgeführten Herzkatheteruntersuchungen zu begutachten. Insgesamt konnten 74 Herzkatheteruntersuchungen ausgewertet werden.

Der rechte Ventrikel wurde anhand der Klassifikation von Bull eingeteilt (Bull 1982). Er wurde als unipartite bezeichnet, wenn allein die Einflussbahn vorhanden war, als bipartite wenn die Einflussbahn und das Trabekulum vorhanden waren und als tripartite wenn zusätzlich die Ausflussbahn vorhanden war. Die Trikuspidalklappe wurde in der Enddiastole bei seitlicher Aufnahme mit einem Lineal ausgemessen und anhand des Vergrößerungsfaktors umgerechnet. Mit Hilfe der Normwerte von Daubeney (Daubeney 1999) wurden dann die Z-Scores entsprechend ermittelt.

Koronarfisteln wurden nach ihren Verbindungen zu bestimmten Koronararterien eingeteilt. Wenn Koronararterien Stenosen oder Unterbrechungen aufwiesen, wurde eine rechtsventrikulär abhängige Myokardperfusion angenommen. Desweiteren wurde eine vorhandene Trikuspidalklappeninsuffizienz in 3 Schweregrade eingeteilt: leicht, mittel und hochgradig.

5.3 Chirurgisches Vorgehen

Das initiale chirurgische Vorgehen wurde in Abhängigkeit von der rechtsventrikulären Morphologie und der Trikuspidalklappen-Größe entschieden. Wenn der rechte Ventrikel tripartite ausgebildet war, wurde der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt eröffnet. Wenn dies nicht zu einer adäquaten Sauerstoffsättigung führte, wurde zusätzlich ein aortopulmonaler Shunt angebracht. Bei sehr kleinen rechten Ventrikeln, in denen die Ausflussbahn nicht ausreichend ausgebildet war, wurde primär ein Shunt angelegt.

Anhand der untenstehenden Tabelle kann man ersehen, welcher initiale Eingriff durchgeführt wurde.

| Initialer Eingriff | n (% von 86 Eingriffen) |
|---|-------------------------|
| Aortopulmonaler Shunt | 23 (26,7%) |
| Eröffnung des rechtsventrikulären Ausflusstrakts (RVOT) | 38 (44,2%) |
| Shunt + RVOT-Eröffnung | 17 (19,7%) |
| Ductus Stent | 5 (5,8%) |
| Katheter-interventionelle RVOT-Eröffnung | 3 (3,5%) |

Tabelle 1: Initialer Eingriff bei allen Patienten mit PAIVS

Im weiteren Verlauf konnten 56 Patienten (65,1%) biventrikulär korrigiert werden, 16 Patienten (18,6%) erhielten eine univentrikuläre Korrektur im Sinne einer Fontan-Zirkulation und 14 Patienten (16,3%) bekamen keine weitere Operation als eine palliative Shuntoperation (siehe Abbildung 10).

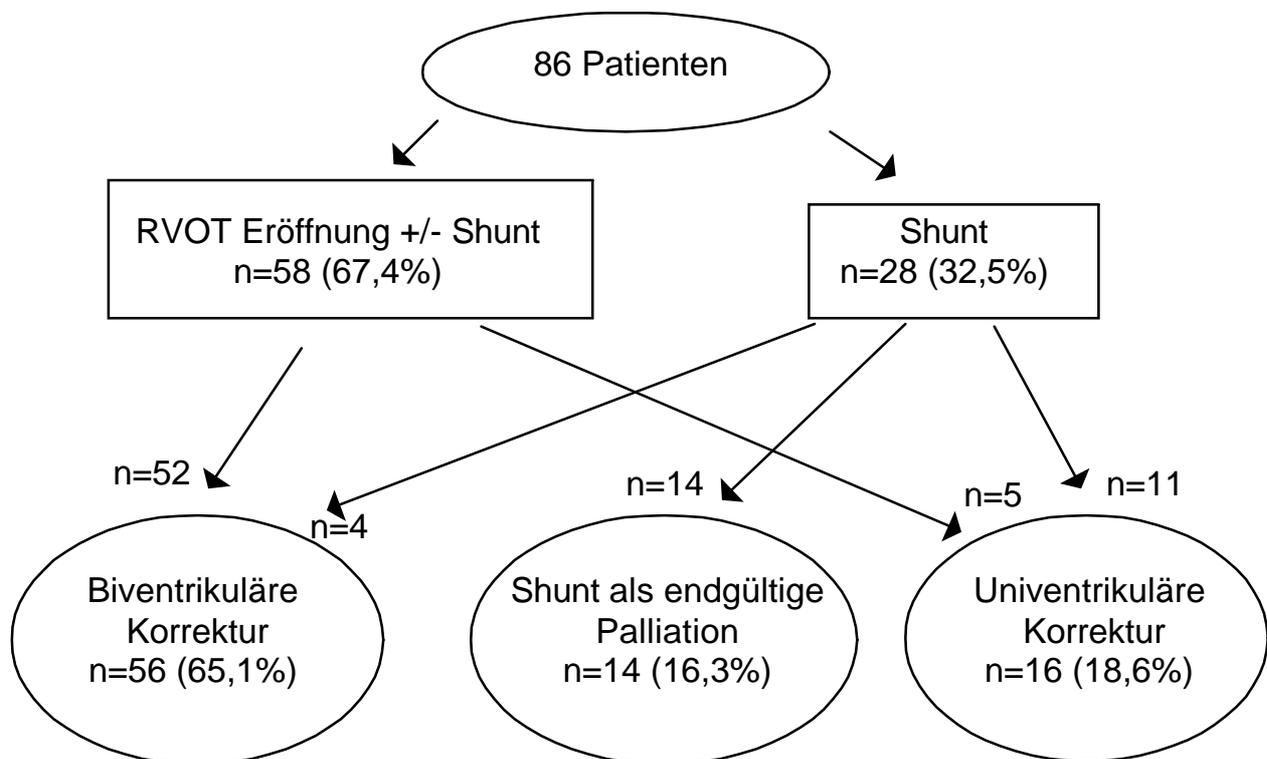


Abbildung 10 : Darstellung der definitiven Korrektur bzw. Palliation bei 86 Patienten mit PAIVS.

5.4 Statistische Auswertung

Die statistischen Berechnungen wurden im Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München (Direktor: Prof. Dr. Klaus A. Kuhn) durch Frau Dipl.-Math. R. Busch durchgeführt.

In der deskriptiven Statistik wurden kontinuierliche Variablen als Mittelwert \pm Standardabweichung beschrieben. Kategorische Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten beschrieben.

In der analytischen Statistik wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit anhand der Kaplan-Meier Methode berechnet. Unterschiede in den Überlebenskurven von Gruppen wurden mit Hilfe des Logranktests berechnet. Kategorische Variablen wurden mit Hilfe der Vierfelder-Tafel berechnet, als statistischer Test wurde der χ^2 bzw. der „Fisher exact test“ verwendet. Eine statistische Signifikanz wurde in allen Tests bei einem $p < 0,05$ angenommen.

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe der Software SPSS Version 12.0 (SPSS Inc Chicago, IL, USA) durchgeführt.

6. Ergebnisse

6.1 Auswertung der Herzkatheteruntersuchungen

Die meisten Patienten hatten einen tripartiten rechten Ventrikel (n=50, 67,5%, siehe Abbildung 11), 14 hatten einen bipartiten RV und nur 10 Patienten hatten einen unipartiten RV, bei dem nur die Einflussbahn ausgebildet war (siehe Abbildung 12). Seltener war ein dilatierter RV, der bei 4 Patienten nachgewiesen werden konnte. In der Herzkatheteruntersuchung konnte bei 37 Patienten (50%) ein suprasystemischer rechtsventrikulärer Druck gemessen werden.



Abbildung 11: Tripartiter rechter Ventrikel mit Ausbildung der Einflussbahn, des Trabekulum und der Ausflussbahn bei einem Patienten mit Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum.

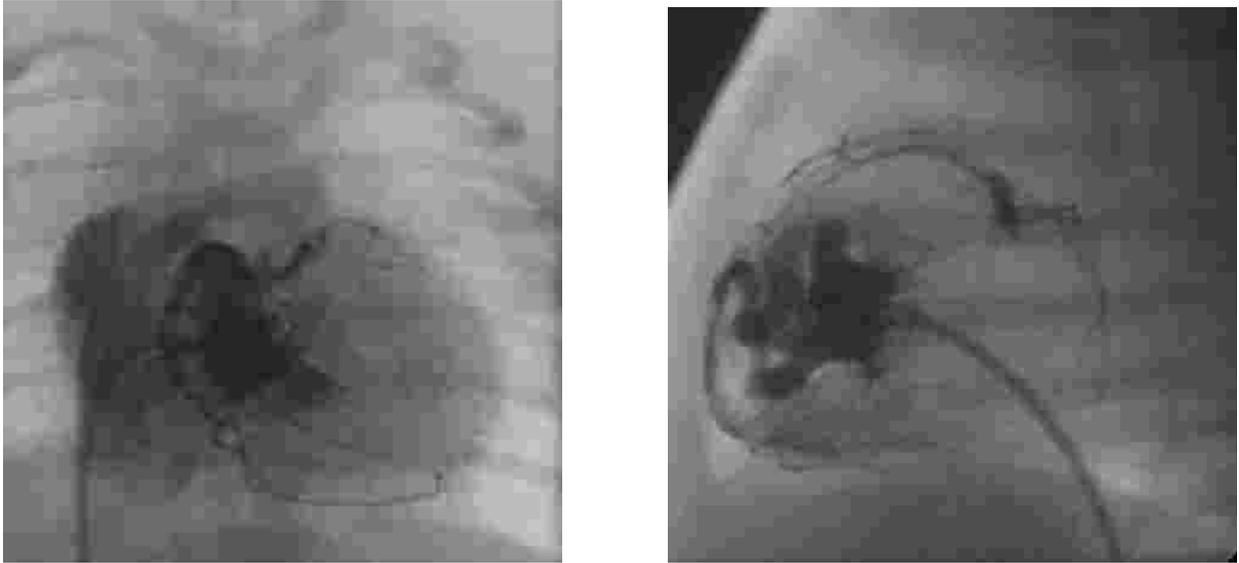


Abbildung 12: Herzkatheteruntersuchung bei einem Neugeborenen mit PAIVS, sehr kleinem (unipartiten) rechten Ventrikel und Koronar fisteln zur rechten sowie zur linken Koronararterie.

Eine leichte Trikuspidalklappeninsuffizienz war bei 11 Patienten (15%) nachweisbar, 23 (31%) hatten eine mäßiggradige und 40 (54%) eine hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz.

Der mittlere Z-Score aller Trikuspidalklappen betrug $-4,27 \pm 2,44$, wobei jedoch 42% der Patienten einen Z-Score von -6 hatten, was die kleinstmögliche Größe darstellt (siehe Abbildung 13). Eine dysplastische Trikuspidalklappe im Sinne eines Morbus Ebstein war bei 3 Patienten nachweisbar.

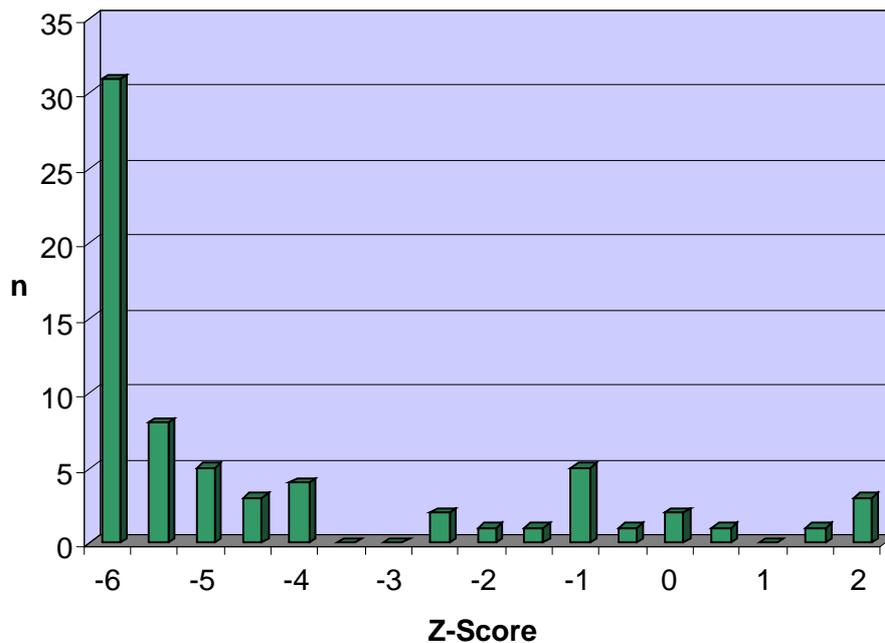


Abbildung 13 : Verteilung des Z-Scores bei 74 Patienten

Bei der Auswertung der Herzkatheteruntersuchungen konnten bei 25 Patienten Koronar fisteln festgestellt werden. Verbindungen dieser Koronar fisteln bestanden zu allen Koronararterien, wobei in mehr als die Hälfte der Fälle (n=14, 56%) diese Verbindung sowohl zur linken als auch zur rechten Koronararterie bestand. Fünf Patienten (20%) hatten eine alleinige Verbindung zur linken Koronararterie, und 3 hatten sowohl eine Verbindung zur linken Koronararterie als auch zum ramus circumflexus. Zwei Patienten wiesen Koronar fisteln mit Verbindung zu allen Koronarien auf, in einem Fall gab es eine Verbindung allein zur rechten Kranzarterie. Eine rechtsventrikulär abhängige Koronarperfusion konnte bei 6 Patienten nachgewiesen werden. Patienten mit Koronar fisteln hatten im Mittel eine deutlich kleinere Trikuspidalklappe (mittlerer Z-Score -5,1) als Patienten ohne Koronar fisteln (mittlerer Z-Score -3,7; $p < 0.001$).

Wenn man die in der Herzkatheteruntersuchung festgestellten morphologischen Charakteristiken je nach durchgeführter Therapie aufteilt, erkennt man große Unterschiede in den 3 Gruppen. So hatten Patienten, die nur eine Palliation oder eine univentrikuläre Korrektur erhielten, deutlich häufiger einen kleinen (unipartiten) rechten Ventrikel und häufiger Koronar fisteln. Patienten, die biventrikulär korrigiert wurden, hatten signifikant häufiger einen großen (tripartiten) rechten Ventrikel und eine größere

Trikuspidalklappe. Es gab jedoch keine Unterschiede in Gewicht und Alter der Patienten (siehe Tabelle 2).

| | Palliation (n=13) | Univentrikulär (n = 13) | Biventrikulär (n = 48) | p |
|----------------------------------|----------------------|----------------------------|---------------------------|---------|
| Alter, Median (Tage) | 4 | 9 | 9 | n.s. |
| Gewicht (Kg) | 3,46 ± 1,11 | 3,65 ± 1,46 | 3,62 ± 1,22 | n.s. |
| TV Z-Score | -5,1 ± 2,0 | -5,3 ± 1,3 | -3,6 ± 2,6 | 0,003 |
| RV unipartite | 6 | 4 | 0 | 0,002 |
| RV bipartite | 3 | 7 | 6 | 0,001 |
| RV tripartite | 4 | 2 | 42 | <0,0001 |
| Koronarfisteln | 9 | 9 | 7 | <0,0001 |
| RV-abhängige Myokardperfusion | 3 | 2 | 1 | 0,028 |

Tabelle 2: Morphologische Charakteristiken für 74 Patienten, aufgeteilt nach durchgeführter Therapie. TV: Trikuspidalklappe, RV: rechter Ventrikel.

6.2 Gesamtmortalität

Insgesamt starben während des gesamten Nachuntersuchungszeitraums 27 Patienten (31,4%). Die meisten Patienten (n=15, 17,4%) verstarben innerhalb von 30 Tagen während des initialen Krankenhausaufenthaltes. Zwölf Patienten (13,9%) starben im weiteren Verlauf, im Mittel $3,4 \pm 6,6$ Jahre (Spannbreite 2,6 Monate bis 25 Jahre) nach dem ersten Eingriff. Man erkennt an dem unten abgebildeten Diagramm, dass seit 1993 kein Patient mehr innerhalb des ersten Krankenhausaufenthaltes verstarb.

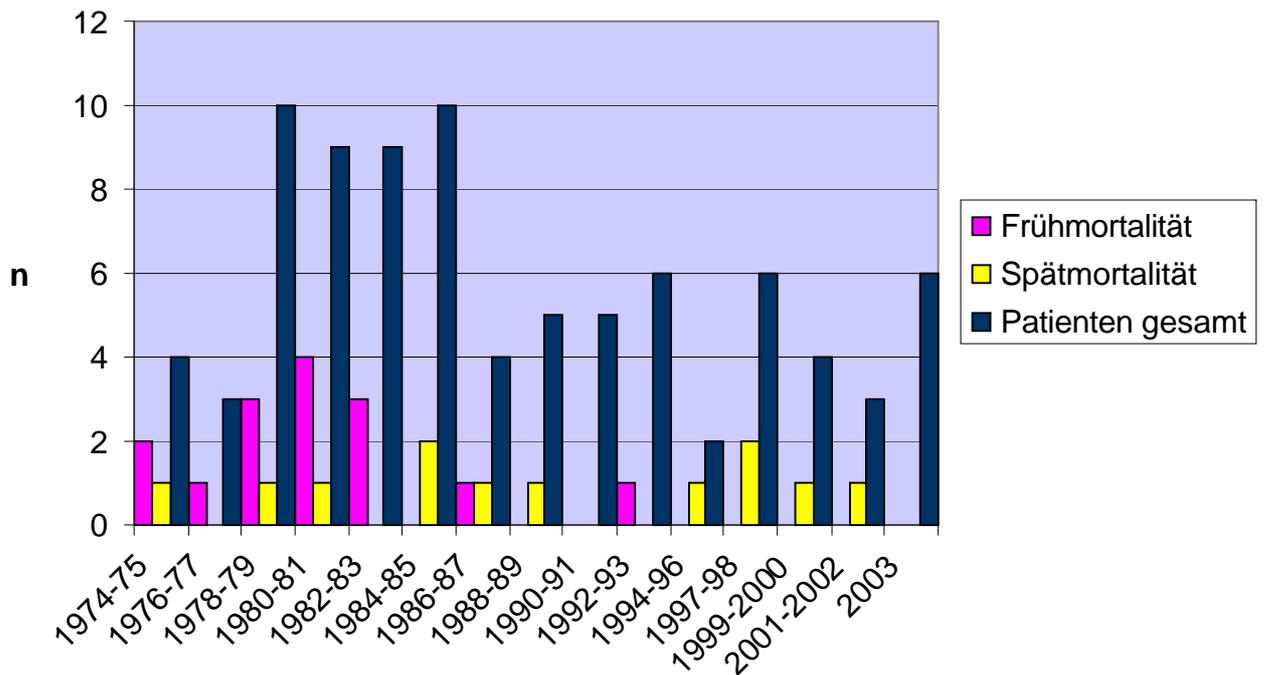


Abbildung 14 : Darstellung der Patientenanzahl und der Früh- bzw. Spätmortalität im Laufe der Jahre

Die Ursache dieser Todesfälle ist vielfältig. Da seit 1993 keine Frühmortalität mehr zu verzeichnen ist, hat der Fortschritt in der Betreuung dieser Neugeborenen gewiss einen großen Beitrag zu dieser Veränderung beigetragen. Das bessere Verständnis des Krankheitsbildes und die technischen Fortschritte in der Intensivmedizin haben das Überleben dieser Neugeborene deutlich erhöht. In der univariaten Analyse konnten verschiedene Risikofaktoren für Mortalität gefunden werden.

Vor allem morphologische Charakteristiken, die mit einem kleinen rechten Ventrikel (unipartiter RV, $p=0,004$) und einer kleinen Trikuspidalklappe (TV Z-Score <-5 , $p=0,03$) einhergehen, gingen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit im Langzeitverlauf zu sterben einher. Aber auch nahezu alle Patienten mit einem dilatierten rechten Ventrikel oder mit assoziiertem Morbus Ebstein verstarben. Patienten mit Koronar fisteln hatten ein höheres Risiko im Langzeitverlauf zu sterben ($p=0,05$), vor allem wenn diese Verbindungen sowohl zur linken als auch zur rechten Koronararterie hatten ($p=0,007$), oder wenn eine rechtsventrikuläre Abhängigkeit der Koronarperfusion bestand ($p=0,02$). Weder eine hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz, noch ein suprasystemischer Druck im rechten Ventrikel waren Risikofaktoren für Mortalität (siehe Tabelle 3).

| Variable | Verstorben (n=24) | Überlebende (n=50) | p |
|--|-------------------|--------------------|--------------|
| TV Z-Score < -5 | 18 | 26 | 0,031 |
| TI ≥ III° | 11 | 28 | n.s. |
| RVP suprasystemisch | 14 | 23 | n.s. |
| RV unipartite | 7 | 3 | 0,004 |
| RV bipartite | 2 | 12 | n.s. |
| RV tripartite | 15 | 35 | n.s. |
| RV Dilatation | 3 | 1 | 0,005 |
| M. Ebstein | 2 | 1 | 0,01 |
| Koronarfisteln | 11 | 14 | 0,05 |
| Koronarfisteln mit Verbindung zu LAD + RCA | 8 | 5 | 0,007 |
| RV abhängige Koronarperfusion | 4 | 2 | 0,02 |

Tabelle 3: Morphologische Variablen als Risikofaktoren für die Mortalitätswahrscheinlichkeit für 74 Patienten. TV: Trikuspidalklappe, TI: Trikuspidalklappeninsuffizienz, RVP: rechtsventrikulärer Druck, RV: rechter Ventrikel, LAD: linke Koronararterie, RCA: rechte Koronararterie.

Präoperative Zustände, von denen man erwarten würde, dass sie das generelle Operationsrisiko erhöhen, wie Frühgeburtlichkeit oder ein niedriges Körpergewicht sowie präoperative Beatmungspflichtigkeit oder ein Notfalleingriff stellten kein erhöhtes Risiko für Mortalität dar. Patienten, die jedoch einen Hämoglobinwert von über 14,8g/dl, als Ausdruck für eine Sauerstoffuntersättigung hatten, hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit zu sterben (p=0,03, siehe Tabelle 4).

| Variable | Verstorben (n=27) | Überlebende (n=59) | p |
|------------------------|-------------------|--------------------|--------------|
| Frühgeburt (< 36. SSW) | 2 | 3 | n.s. |
| Gewicht < 3Kg | 9 | 14 | n.s. |
| Hb > 14,8g/dl | 20 | 29 | 0,038 |
| Präoperative Beatmung | 9 | 15 | n.s. |
| Notfall | 2 | 4 | n.s. |

Tabelle 4: Präoperative Variablen als Risikofaktoren für die Mortalitätswahrscheinlichkeit im gesamten Patientenkollektiv (n=86). SSW: Schwangerschaftswoche, Hb: Hämoglobin.

Betrachtet man die operativen Variablen, so stellt sich heraus, dass ein aortopulmonaler Shunt als initialer Eingriff mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden ist ($p=0,01$). Von den verschiedenen Shuntoperationen, die im Herzzentrum durchgeführt wurden, war vor allem der Waterston-Shunt mit einer hohen Mortalität verbunden ($p=0,01$). Sechzig Prozent der Patienten, bei denen der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt mit einem autologen Perikardpatch erweitert wurde, verstarben postoperativ ($p=0,03$). Allerdings wurden diese 3 Patienten in der Zeit vor 1983 operiert. Eine Operation mit Herz-Lungen-Maschine erhöhte nicht das Risiko für Mortalität (siehe Tabelle 5).

| Variable | Verstorben (n=27) | Überlebende (n=59) | p |
|-----------------------------|-------------------|--------------------|-------------|
| RVOT Eröffnung | 9 | 32 | 0,09 |
| RVOT Eröffnung + Shunt | 4 | 13 | n.s. |
| Shunt | 14 | 14 | 0,01 |
| Perikardpatch | 3 | 2 | 0,03 |
| Gore-Tex [®] Patch | 1 | 10 | n.s. |
| Brock Operation | 4 | 19 | 0,07 |
| PV Kommissurotomie | 8 | 20 | n.s. |
| <i>Shunt Art</i> | | | |
| Waterston | 5 | 2 | 0,01 |
| Klassischer BTS | 0 | 1 | n.s. |
| AP Shunt | 12 | 16 | n.s. |
| MBTS | 1 | 7 | n.s. |
| HLM | 17 | 32 | n.s. |

Tabelle 5: Operative Variablen als Risikofaktoren für die Mortalitätswahrscheinlichkeit im gesamten Patientenkollektiv (n=86). RVOT: rechtsventrikulärer Ausflusstrakt, PV: Pulmonalklappe, BTS: Blalock-Taussig Shunt, AP: aortopulmonal, MBTS: modifizierter Blalock-Taussig Shunt, HLM: Herzlungenmaschine.

6.3 Frühmortalität

Fünfzehn Patienten starben postoperativ, im Mittel 3 Tage nach dem initialen chirurgischen Eingriff. Der Operationszeitpunkt lag für 14 Patienten (93,3%) zwischen 1974 und 1986. Ein Patient starb 1992 an den Folgen einer Sepsis 5 Tage nach RVOT-Eröffnung mit einem Perikardpatch.

Bei drei Patienten konnte postoperativ keine adäquate Kreislaufsituation hergestellt werden, und sie starben noch im Operationssaal. Einer von ihnen hatte einen zentralen aortopulmonalen Shunt, eine Kommissurotomie der Pulmonalklappe sowie eine Rekonstruktion der Trikuspidalklappe bei Morbus Ebstein erhalten. Bei einem anderen Patienten war ebenfalls ein zentraler aortopulmonaler Shunt angelegt worden, die Trikuspidalklappe war bei vorliegender Stenose kommissurotomiert worden, und eine Koronarfistel war ligiert worden. Der dritte Patient hatte eine RVOT-Eröffnung sowie eine Rekonstruktion der Trikuspidalklappe erhalten.

Zwei weitere Patienten starben am Operationstag auf der Intensivstation. Einer von ihnen hatte Koronarfisteln, und der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt war eröffnet worden. Es blieb ungeklärt, ob die Myokardperfusion abhängig von diesen Koronarfisteln war. Ein weiterer Patient hatte einen aortopulmonalen Shunt, eine Brock'sche Sprengung der Pulmonalklappe und die Ligatur einer Koronarfistel erhalten. Bei der Obduktion stellte man fest, dass sowohl der Shunt thrombotisch verschlossen war, als auch Myokardnekrosen als Folge eines stattgefundenen Myokardinfarkts vorhanden waren. Man kann auch hier vermuten, dass die Ligatur der Koronarfistel bzw. die Eröffnung des rechtsventrikulären Ausflusstrakts zu einem Myokardinfarkt geführt hat.

Vier Patienten starben innerhalb von 24 Stunden postoperativ. Davon hatten 2 eine Brock-Operation erhalten, ein Patient hatte einen Waterston-Shunt und einer einen zentralen aortopulmonalen Shunt erhalten. Beide Patienten, die einen Shunt erhalten hatten, hatten Koronarfisteln.

Die restlichen 6 Patienten starben im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes. Ein Patient starb 13 Tage nach Waterston-Shunt Anlage an einem bei der Obduktion festgestellten akuten Shuntverschluß. Die weiteren 5 Patienten starben an nicht kardialen Ursachen.

Einer erlitt eine tödliche Hirnblutung, 3 starben an den Folgen einer Sepsis und einer an den Folgen eines postoperativen Nierenversagens.

In der univariaten Analyse konnten außer einem Hämoglobinwert von über 15,7g/dl ($p=0,001$) und dem frühen Operationszeitpunkt vor 1992 ($p=0,009$) kein Risikofaktor für die Frühmortalität festgestellt werden (siehe Tabelle 6).

| Variable | Anzahl der Ereignisse, gesamt n=15 | p |
|-------------------------------------|------------------------------------|--------------|
| Gewicht < 3Kg | 6 | n.s. |
| Gewicht > 3Kg | 9 | |
| Hb ≤ 15,7g/dl | 3 | 0,001 |
| Hb > 15,7g/dl | 12 | |
| RVOT Eröffnung | 8 | n.s. |
| Shunt | 5 | n.s. |
| RVOT Eröffnung + Shunt | 2 | n.s. |
| Brock Operation | 4 | n.s. |
| Keine Brock OP | 11 | |
| PV Kommissurotomie | 5 | n.s. |
| Keine PV Kommissurotomie | 10 | |
| <i>Shunt Art</i> | | |
| Waterston | 3 | n.s. |
| Klassischer BTS | 0 | n.s. |
| AP Shunt | 4 | n.s. |
| MBTS | 0 | n.s. |
| Kein Shunt | 8 | n.s. |
| OP mit HLM | 8 | n.s. |
| OP ohne HLM | 7 | |
| TI 0-1 | 1 | n.s. |
| TI 2-3 | 14 | |
| <i>Koronarfisteln</i> | | |
| Vorhanden | 8 | n.s. |
| keine | 7 | |
| RV abhängige Myokardperfusion | 2 | n.s. |
| Keine RV abhängige Myokardperfusion | 13 | |
| <i>OP Zeitpunkt</i> | | |
| Vor 1992 | 15 | 0,009 |
| Nach 1992 | 0 | |

Tabelle 6: Risikofaktoren für die 30-Tage-Mortalität für das gesamte Kollektiv (n=86).

Betrachtet man die morphologischen Charakteristiken der früh verstorbenen Patienten, erkennt man ebenso keine eindeutigen Risikofaktoren für die Frühmortalität. Nur das Vorhandensein einer rechtsventrikulären Dilatation ist mit einer signifikant höheren Mortalitätswahrscheinlichkeit verbunden ($p=0,002$). Weder eine kleine Trikuspidalklappe, noch Koronarfisteln oder ein kleiner rechter Ventrikel waren mit einer höheren Frühmortalität verbunden (siehe Tabelle 7).

| Variable | Anzahl der Ereignisse, gesamt n=10 | p |
|---|------------------------------------|--------------|
| <i>Morphologie des rechten Ventrikels</i> | | |
| Unipartite | 1 | n.s. |
| Bipartite | 2 | n.s. |
| Tripartite | 7 | n.s. |
| RV Dilatation | 3 | 0,002 |
| Keine RV Dilatation | 7 | |
| RVP suprasystemisch | 8 | n.s. |
| RVP nicht suprasystemisch | 2 | |
| Ebstein | 1 | n.s. |
| Kein Ebstein | 9 | |
| TV Z-Score ≤ -6 (n=72) | 7 | 0,09 |
| TV Z-Score > -6 (n=72) | 3 | |

Tabelle 7: Morphologische Variablen als Risikofaktoren für die 30-Tage-Mortalität für 74 Patienten.

6.4 Spätmortalität

Insgesamt starben 12 weitere Patienten während des Nachuntersuchungszeitraums, im Mittel $3,4 \pm 6,6$ Jahre nach initialem chirurgischem Eingriff (Spannbreite 2,6 Monate bis 25 Jahre).

Fünf Patienten starben plötzlich zuhause (im Mittel 1,4 Jahre postoperativ). Aufgrund nicht durchgeführter Obduktionen ist bei diesen Patienten keine eindeutige

Todesursache festzustellen. Es ist jedoch auffällig, dass all diese Patienten einen aortopulmonalen Shunt als initiale und einzige chirurgische Intervention erhalten hatten.

Die anderen Patienten starben an verschiedenen Ursachen. Ein Patient starb 2,6 Monate nach Anlage eines aortopulmonalen Shunts und RVOT-Eröffnung an den Folgen einer Sepsis. Zwei Patienten starben an den Folgen eines hypoxischen Hirnschadens, der nach einer Reanimation aufgetreten war. Ein Patient war nach der Durchführung einer Herzkatheteruntersuchung aus ungeklärter Ursache reanimationspflichtig geworden. Ein Patient war 3,6 Monate nach Anlage eines Waterston-Shunts an einer Herzinsuffizienz gestorben. Bei einem Patienten wurde bei der Obduktion ein thrombotischer Verschluss des aortopulmonalen Shunts als Todesursache festgestellt. Ein Patient starb postoperativ nach Anlage einer totalen cavopulmonalen Anastomose. Eine Patientin starb 25 Jahre nach initialer Shunt-Anlage. Sie hatte nach dem initialen Shunt mehrere Operationen erhalten und war 5 Jahre vor ihrem Tod definitiv biventrikulär korrigiert worden, mit einem klappentragenden Conduit zwischen dem rechten Ventrikel und der Pulmonalarterie.

6.5 Biventrikuläre Korrektur

Mehr als 65% der 86 Patienten konnten biventrikulär korrigiert werden (siehe Abbildung 10). Fast 93% von ihnen erhielten als initialen chirurgischen Eingriff eine RVOT-Eröffnung. Vier Patienten waren allerdings ursprünglich nur mit einem aortopulmonalen Shunt palliiert worden und konnten dennoch biventrikulär korrigiert werden. Allerdings haben 3 dieser Patienten noch Verbindungen zwischen dem systemischen und dem pulmonalen Kreislauf auf Vorhofebene, bzw. ein Patient hat zusätzlich zu dem offenen Vorhofseptumdefekt einen offenen aortopulmonalen Shunt. Es ist nicht ganz klar, was der Grund für dieses Vorgehen war. Zwei dieser Patienten waren initial nicht am Deutschen Herzzentrum München operiert worden. Ein Patient erhielt im Alter von 4 Tagen einen zentralen aortopulmonalen Shunt da die Trikuspidalklappe sehr klein erschien. Postoperativ kam es jedoch zu einem thrombotischen Verschluss dieses Shunts. Drei Tage später wurde dann der Shunt erneuert und gleichzeitig die Pulmonalklappe kommissurotomiert.

Was auffällt, wenn man diese 4 Patienten betrachtet ist, dass 3 von ihnen nicht als Neugeborene einen Shunt erhielten. Ausgenommen der Patient, der am 4. Lebenstag

einen Shunt erhielt, betrug das Durchschnittsalter der 3 übrigen Patienten 7,4 Monate. Man kann spekulieren, dass die Diagnosestellung bei diesen Patienten relativ spät gestellt wurde, und sie einen offenen Ductus arteriosus hatten. Herzkatheterdaten für diese Patienten liegen leider nicht vor, sodass ein Vorgehen aufgrund der Morphologie nicht nachzuprüfen ist. Am ehesten ist davon auszugehen, dass sowohl der rechte Ventrikel als auch die Trikuspidalklappe initial als zu klein für eine biventrikuläre Korrektur eingeschätzt wurden, jedoch im weiteren Verlauf die Hoffnung bestand, das Wachstum dieser Strukturen durch die Eröffnung des rechtsventrikulären Ausflusstrakts zu ermöglichen.

In der Patientengruppe, die biventrikulär korrigiert wurden, starben 10 Patienten (17,8%) innerhalb des ersten Krankenhausaufenthaltes und 4 (7,1%) im weiteren Verlauf.

Im Mittel wurde eine definitive Korrektur nach 1,5 Operationen erreicht (Spannbreite 1-4). Mehr als die Hälfte (n=31) brauchte nur einen chirurgischen Eingriff, 22 Patienten erhielten 2 Operationen bis zur definitiven Korrektur, zwei Patienten brauchten 3 Eingriffe, und bei einem Patienten waren 4 Operationen notwendig. Der zweite Eingriff war in den meisten Fällen (n=16, 51,6%) eine erneute Erweiterung des rechtsventrikulären Ausflusstrakts zum Teil mit Verschluss eines Vorhofseptumdefekts, 6 von ihnen erhielten zudem einen Conduit zwischen dem rechten Ventrikel und der Pulmonalarterie. Fünf Patienten erhielten als zweite Operation einen Shunt, eine Patientin erhielt einen zweiten Shunt, weil eine biventrikuläre Korrektur zu dem Zeitpunkt (im Jahre 1977) als nicht möglich erschien. Die anderen 4 Patienten hatten eine rechtsventrikuläre Ausflusstrakteröffnung erhalten und brauchten 1 bis 6 Tage postoperativ bei nicht ausreichender Sauerstoffsättigung einen zusätzlichen aortopulmonalen Shunt. Die weiteren Operationen sind in der untenstehenden Tabelle zu ersehen (siehe Tabelle 8).

| 1. Operation | Definitive Korrektur | 2. Operation | 3. Operation | 4. Operation |
|-----------------------------------|----------------------|---|--|-------------------------|
| Shunt n=4 | | RVOT Eröffnung n=2 RVOT Eröffnung + Shunt n=1 Shunt n=1 | RVOT Eröffnung n=1 | RV-PA Conduit n=1 |
| RVOT Eröffnung n=40 | n=25 | RVOT Eröffnung n=7 RVOT Eröffnung + Shunt n=1 Shunt n=4 ASD Verschluss n=3 RV-PA Conduit n=3 | ASD Verschluss n=1 ASD Verschluss n=1 | |
| RVOT Eröffnung + Shunt n=12 | n=6 | RVOT Eröffnung n=1 RV-PA Conduit n=3 | | |

Tabelle 8: Anzahl und Art der Operationen bis zur definitiven biventrikulären Korrektur.

Um herauszufinden, welche Faktoren eine biventrikuläre Korrektur begünstigen, haben wir eine statistische Analyse mit Hilfe einer Vierfelder-Tafel durchgeführt und mit dem χ^2 Test die Signifikanz überprüft. Es wurden hierbei nur die 74 Patienten herangezogen, deren Herzkatheteruntersuchungen wir zur Verfügung hatten.

Es stellt sich heraus, dass sowohl morphologische Charakteristiken, als auch chirurgische Vorgehensweisen Prädiktoren für eine biventrikuläre Korrektur sind. So haben Patienten mit einem tripartiten rechten Ventrikel, ein Trikuspidalklappen Z-Score von >-6 , ohne Koronar fisteln und ohne Koronarstenosen sowie ohne rechtsventrikulär

abhängiger Myokardperfusion eine höhere Wahrscheinlichkeit, eine biventrikuläre Korrektur zu erzielen. Weiterhin sind die Eröffnung des rechtsventrikulären Ausflusstrakts, eine Brock-Operation oder eine Pulmonalklappen-Kommissurotomie ebenfalls mit einer signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit verbunden, eine biventrikuläre Korrektur zu erzielen (siehe Tabelle 9).

| Variable | Anzahl der biventrikulären Korrekturen, gesamt n=48 | p |
|---|---|--------------------|
| RVOT Eröffnung | 36 | < 0,0001 |
| Shunt | 2 | |
| RVOT Eröffnung + Shunt | 10 | |
| Brock-Operation | 19 | < 0,0001 |
| Keine Brock-Operation | 29 | |
| PV Kommissurotomie | 24 | < 0,0001 |
| Keine PV Kommissurotomie | 24 | |
| <i>Morphologie des rechten Ventrikels</i> | | < 0,0001 |
| Unipartite | 0 | |
| Bipartite | 6 | |
| Tripartite | 42 | |
| TV Z-Score ≤ -6 | 13 | < 0,0001 |
| TV Z-Score > -6 | 35 | |
| TI 0-1 | 2 | < 0,0001 |
| TI 2-3 | 46 | |
| <i>Koronarfisteln</i> | | < 0,0001 |
| Vorhanden | 7 | |
| Nicht vorhanden | 41 | |
| Koronarstenosen | 0 | 0,004 |
| Ohne Koronarstenosen | 48 | |
| RV abhängige Myokardperfusion | 1 | 0,008 |
| Keine RV abhängige Myokardperfusion | 47 | |

Tabelle 9: Faktoren, die eine biventrikuläre Korrektur begünstigen, für 74 Patienten.

6.6 Univentrikuläre Korrektur

Sechzehn Patienten (18,6%) wurden univentrikulär korrigiert werden. Vier von diesen Patienten warten auf Komplettierung der Fontan-Zirkulation. Im Mittel waren bis zur Erreichung der Korrektur 3,5 Operationen notwendig, wenn man die Patienten, die auf Komplettierung warten, nicht mitzählt. Mehr als zwei Drittel der Patienten (n=11) erhielten als initiale Intervention einen aortopulmonalen Shunt. Es gab jedoch 5 Patienten, die eine Eröffnung des rechtsventrikulären Ausflusstrakts mit Anlage eines aortopulmonalen Shunt (n=4) oder ohne Shunt-Anlage (n=1) erhielten. Bei 2 dieser Patienten erschien es lange, als könnten sie biventrikulär korrigiert werden und erst im Alter von 11 Jahren wurden sie univentrikulär korrigiert.

Es gab keine Frühmortalität in dieser Gruppe, jedoch starb ein Patient nach Anlage der totalen cavopulmonalen Anastomose an Myokardversagen. Er hatte 4,7 Jahre zuvor eine Waterston-Anastomose erhalten.

6.7 Aortopulmonaler Shunt als endgültige Palliation

Vierzehn Patienten erhielten keine weitere Operation als einen aortopulmonalen Shunt als endgültige Palliation. Von diesen Patienten sind heute nur noch 2 am Leben, wobei bei einem der Aufenthaltsort nicht ausfindig gemacht werden konnte und demnach keine Information über den Verlauf vorhanden ist. Ein Drittel der Patienten starb früh postoperativ (n=5, 35,7%) und weitere 50% (n=7) starben im Mittel 1,4 Jahre nach Shunt-Anlage. Fünf Patienten erhielten dennoch eine oder mehr Reoperationen, meist eine erneute Shunt-Anlage, ein Patient erhielt eine Atriöseptektomie.

6.8 Langzeitergebnisse

Das Langzeitüberleben für das gesamte Patientenkollektiv betrug $79,1 \pm 4,4\%$ nach einem Jahr, $68,4 \pm 5,2\%$ nach 20 und $59,8 \pm 9,2\%$ nach 25 Jahren. Es besteht eine hohe Mortalität kurz nach der Operation, welche die bereits erwähnte Frühmortalität widerspiegelt. Im weiteren Verlauf jedoch findet man eine relativ stabile Überlebenschance (siehe Abbildung 15).

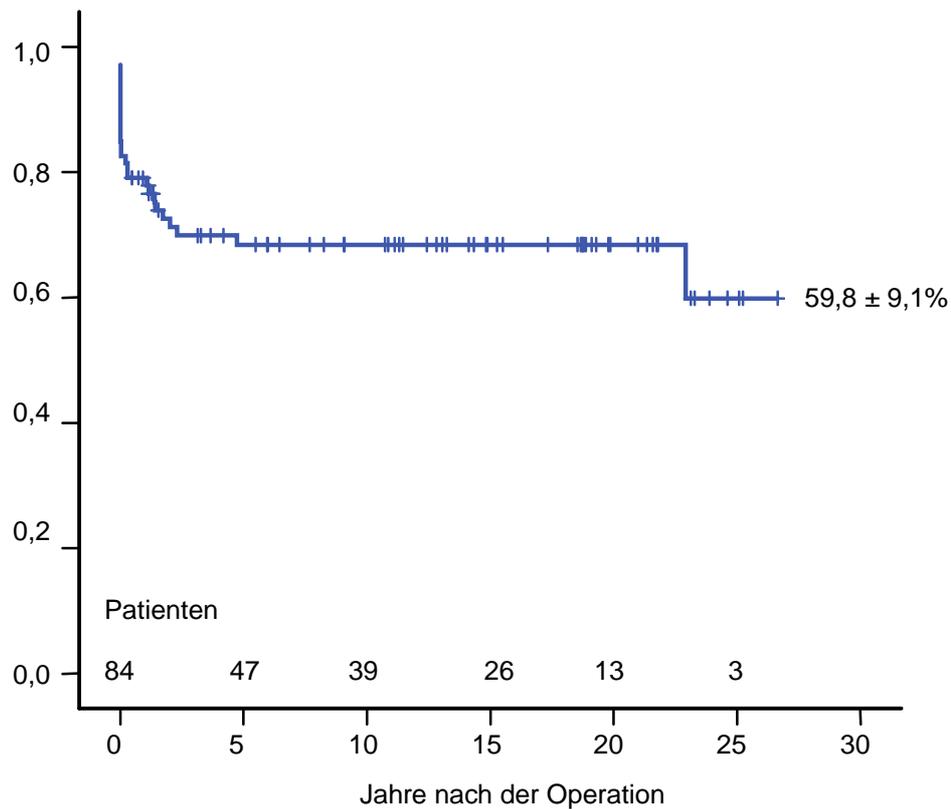


Abbildung 15 : Kumulatives Überleben für 86 Patienten mit PAIVS nach chirurgischer Therapie

Wenn man das Langzeitüberleben in den 3 Patientengruppen aufteilt, je nachdem, welche definitive Therapie sie erhielten, sieht man, dass Patienten, die uni- oder biventrikulär korrigiert werden konnten, eine signifikant höhere Überlebenschance haben, als Patienten, die nur einen Shunt als endgültige Palliation erhielten ($p < 0,001$, siehe Abbildung 16). Nach 25 Jahren ist das Langzeitüberleben für Patienten nach univentrikulärer Korrektur mit $87,5 \pm 11,7\%$ am besten. Dagegen betrug die Überlebenschance für Patienten, die nur einen aortopulmonalen Shunt erhielten, nach 20 Jahren nur $30 \pm 14,4\%$.

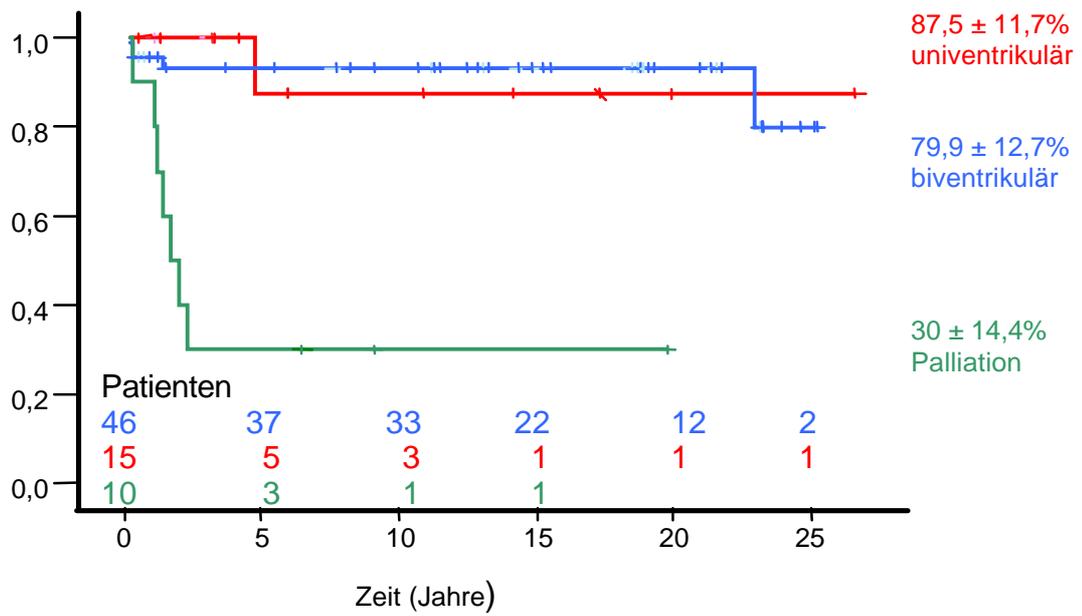


Abbildung 16: Kumulatives Überleben für alle Patienten, die das Krankenhaus verlassen haben (n=71), aufgeteilt in 3 Gruppen, je nach Therapie.

7. Diskussion

Die Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum ist ein seltener angeborener Herzfehler, der unbehandelt zum Tode führt. Die Vielfalt der Morphologie kompliziert die Möglichkeit, ein standardisiertes Therapieverfahren zu entwickeln, das für alle Patienten gültig wäre. In der Literatur sind nur wenige Langzeitergebnisse vorhanden, meist geht es um kleine Patientenzahlen.

Das Deutsche Herzzentrum München verfügt über eine sehr große Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit angeborenen Herzfehlern. Seit 30 Jahren werden hier Patienten mit PAIVS operiert. Dies bedeutet, dass wir hier ein außergewöhnlich großes Patientenkollektiv zur Verfügung haben.

Obwohl die Mortalität bei diesen Patienten in den letzten Jahren stets zurückgegangen ist, sind die Überlebenszahlen geringer als die, die man aufgrund der Fortschritte, die in den letzten Jahren in der Herzchirurgie erzielt wurden, erwarten würde. Die 5-Jahresüberlebensrate bei 135 Neugeborenen mit PAIVS, die zwischen 1970 und 1989 operiert wurden, betrug weniger als 50% mit einer Rate an biventrikulärer Korrektur von nur 25% (Bull 1994). Für 408 Patienten, die zwischen 1987 und 1997 operiert wurden, war die 5-Jahresüberlebensrate schon auf 60% angestiegen (Ashburn 2004). In unserem Patientenkollektiv zeigt sich eine 5-Jahresüberlebensrate von über 68%, die vergleichbar ist mit den Ergebnissen aus der nationalen Schwedischen Studie, die Patienten in der Zeit von 1980 bis 1999 untersuchten (Ekman Joelsson 2001). Es gibt jedoch auch Studien, die ein 5-Jahresüberleben von 76% (Rychik 1998) bis 98% (Jahangiri 1999) beschreiben. Es zeigt sich also, dass in den letzten 30 Jahren Fortschritte in der Therapie dieser Patienten gemacht wurden. Die Verbesserung im Überleben spiegelt sich auch in unseren Daten wieder. Seit 1992 sind keine Patienten mehr innerhalb des ersten Krankenhausaufenthaltes gestorben. Dabei betrug bis 1985 die Hospitalmortalität fast 29%.

Neben dem Zeitpunkt der Operation, wurden in unserer Studie Koronarfisteln als Risikofaktor für Mortalität gefunden. Außerdem besteht beim Vorhandensein von Koronarfisteln, eine geringere Wahrscheinlichkeit, eine biventrikuläre Korrektur zu erreichen. Speziell bei Patienten mit Koronarfisteln war die Mortalität sehr hoch. In unserem Kollektiv lag die Mortalität bei Patienten mit Koronarfisteln bei 44%. Obwohl es in der Literatur ähnliche Ergebnisse gibt (Rychik 1998, Jahangiri 1999), gibt es auch

Studien, die Koronar fisteln nicht als ein Mortalitätsrisiko fanden (Ashburn 2004). Gewiss sind Patienten mit Koronar fisteln eine heterogene Untergruppe innerhalb der Patienten mit PAIVS. Es gibt Patienten mit echten Koronar fisteln, die Verbindungen zu bestimmten Koronararterien haben, und es gibt einfache Myokardsinusoide, die Endothelaussackungen des Ventrikels sind und keine Verbindungen zu Koronararterien haben. Wir haben in unseren Daten nur Koronar fisteln als solche betrachtet, die eine Verbindung zu Koronarien hatten. Es ist unklar, ob diese Koronar fisteln immer präoperativ bekannt waren. Normalerweise wird in der Herzkatheteruntersuchung keine selektive Injektion in den Koronarien durchgeführt und die Feststellung von Koronar fisteln wurde bei unseren Patienten nur durch Injektionen in den rechten Ventrikel gemacht. Es kann natürlich sein, dass hierbei zusätzliche Koronar anomalien wie Stenosen oder Unterbrechungen übersehen wurden. Dies würde die hohe Mortalität in dieser Patientengruppe zum Teil erklären weil eventuell Patienten, die eine rechtsventrikulär abhängige Myokardperfusion hatten, eine RVOT-Eröffnung erhielten und daraufhin eine Myokardischämie erlitten. Wie Rychik, konnten auch wir darstellen, dass Koronar fisteln mit einer kleineren Trikuspidalklappe verbunden sind (Rychik 1998). Allerdings hatten 44% unserer Patienten einen tripartiten rechten Ventrikel, und insgesamt konnte fast ein Viertel der Patienten mit Koronar fisteln biventrikulär korrigiert werden. Diese Erkenntnisse stehen im Gegensatz zu anderen Studien, die eine Korrelation zwischen rechtsventrikulärer Größe und Koronar fisteln gefunden haben (Hanley 1993).

Die Ursache dieses Gegensatzes liegt vielleicht darin, dass alles versucht wurde um eine biventrikuläre Korrektur zu erreichen. Über 67% aller Patienten erhielten als initiale chirurgische Maßnahme eine Eröffnung des rechtsventrikulären Ausflusstrakts, und 65% konnten biventrikulär korrigiert werden. Diese Zahlen sind im Vergleich mit der Literatur sehr hoch. In der multizentrischen Studie von Ashburn wurden nur 120 (29%) von 408 Patienten biventrikulär korrigiert (Ashburn 2004). In Studien, die ein besseres Langzeitüberleben beschrieben haben, ist ebenfalls der Prozentsatz der biventrikulären Korrektur viel geringer (Rychik 1998, Jahangiri 1999). Hier stellt sich die Frage, ob die niedrige Mortalität damit erklärbar ist, dass auf eine biventrikuläre Korrektur verzichtet wurde. Es muss jedoch hier betont werden, dass bis vor kurzem die Langzeitergebnisse nach univentrikulärer Korrektur nicht bekannt waren und die bekannten Komplikationen dazu geführt habe, dass alles versucht wurde, eine biventrikuläre Korrektur zu erreichen.

Dies ist wahrscheinlich der Grund für unsere hohe Zahl an initialen RVOT-Eröffnungen und biventrikulären Korrekturen. Wenn man die Ergebnisse näher betrachtet, erkennt man, dass einigen Patienten mit einer univentrikulären Korrektur vielleicht besser geholfen worden wäre. So gibt es einen Patienten, der mit einem aortopulmonalen Shunt palliiert wurde aber nie eine endgültige univentrikuläre Korrektur erhielt. Drei andere Patienten haben zwar eine RVOT-Eröffnung erhalten, sie benötigen jedoch zusätzliche Verbindungen zwischen dem systemischem und pulmonalem Kreislauf. Es stellt sich die Frage, ob diesen Patienten nicht mit einer Korrektur im Sinne eines Anderthalb Ventrikels mehr geholfen worden wäre. Diese Operation wurde nie bei Patienten mit PAIVS am Deutschen Herzzentrum München durchgeführt. Mittlerweile weiß man, dass die univentrikuläre Korrektur bei PAIVS mit guten Langzeitergebnissen verbunden ist (Najm 1997). Auch unsere Patienten wiesen im Langzeitverlauf keinen Unterschied bezüglich der Mortalität zu denen auf, die biventrikulär korrigiert wurden.

Ashburn konnte darstellen, dass Patienten mit einem größeren rechten Ventrikel, einer größeren Trikuspidalklappe und weniger Koronarfisteln mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eine biventrikuläre Korrektur erzielen. Auch in unserem Kollektiv hatten Patienten mit einem größeren rechten Ventrikel und ohne Koronarfisteln eine höhere Wahrscheinlichkeit, eine biventrikuläre Korrektur zu erhalten. Allerdings bestimmte die Trikuspidalklappen-Größe in unserem Patientengut nicht wirklich eine biventrikuläre Korrektur. Zwar fanden wir heraus, dass, wenn die Trikuspidalklappe einen Z-Score von mehr als -6 hatte, eine biventrikuläre Korrektur wahrscheinlicher war, jedoch ist ein Z-Score von -6 der Kleinstmögliche und bedeutet, dass die Trikuspidalklappe 6 Standardabweichungen kleiner ist als normal. In diesem Fall erscheint die Trikuspidalklappen-Größe also irrelevant. Insgesamt ist zwar in unserem Kollektiv der Z-Score größer in Patienten, die biventrikulär korrigiert wurden, aber ein Großteil dieser Patienten hatte dennoch eine sehr kleine Trikuspidalklappe. Somit können wir auch keine Trikuspidalklappen-Größe festlegen, ab der man eine biventrikuläre Korrektur erreichen kann. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu allen Publikationen, die darstellen, dass die Trikuspidalklappen-Größe bestimmt, ob eine biventrikuläre Korrektur möglich ist (de Leval 1985, Ashburn 2004).

Auch hier scheint unser Vorgehen, möglichst früh den rechtsventrikulären Ausflusstrakt zu eröffnen, ein Grund für diese Ergebnisse zu sein. Es ist bekannt, dass die Trikuspidalklappe nach RVOT-Eröffnung wächst (Ovaert 1998), und dies belegen auch unsere Ergebnisse, da trotz kleiner Trikuspidalklappen in den meisten Fällen eine

biventrikuläre Korrektur möglich war. Insgesamt muss also zur Entscheidung ob eine biventrikuläre Korrektur möglich ist, sowohl die Größe des rechten Ventrikels als auch die Trikuspidalklappen-Größe in Betracht gezogen werden. Dies haben auch andere Autoren vorgeschlagen (Mainwaring 1993, Ashburn 2004).

Die Trikuspidalklappen-Größe wird oft in Verbindung gesetzt mit einem kleinen rechten Ventrikel (Patel 1980, Bull 1982, Giglia 1993). Dies konnten unsere Ergebnisse nicht bestätigen. In unserem Kollektiv hatten 44 Patienten (59,4%) einen Z-Score ≤ -5 . Dennoch hatten 59% von ihnen einen tripartiten rechten Ventrikel und nur 15% einen unipartiten rechten Ventrikel. Auch die initiale chirurgische Intervention, die sie erhielten, spiegelt die eher untergeordnete Rolle der Trikuspidalklappen-Größe wieder. Fast zwei Drittel (n=29) dieser Patienten erhielten eine RVOT-Eröffnung als initiale Therapie, 25 konnten letztendlich biventrikulär korrigiert werden. Im Gegensatz hierzu konnten von den 15 Patienten, die einen aortopulmonalen Shunt erhielten, nur 6 univentrikulär korrigiert werden. Dennoch hatten Patienten mit einem Z-Score ≤ -5 eine erhöhte Mortalität.

Die Morphologie der Trikuspidalklappe sollte bei der Entscheidung einer biventrikulären Korrektur ebenfalls beachtet werden. So konnten wir feststellen, dass ein Morbus Ebstein mit einer höheren Mortalität verbunden war. Andere Autoren haben außerdem bei Patienten mit assoziiertem M. Ebstein eine geringere Wahrscheinlichkeit zur biventrikulären Korrektur gefunden (Ashburn 2004). Allerdings ist unsere Prävalenz an M. Ebstein mit 3,4% etwas geringer als in den multizentrischen Studien von Hanley (4,6%) oder Daubeney (4,3%) (Hanley 1993, Daubeney 2002).

Ähnlich zu unseren Ergebnissen haben andere Autoren eine hohe Frühmortalität in Patienten nach initialer Palliation mit einem aortopulmonalen Shunt gefunden (Bull 1994, Rychik 1998). Nach Anlage eines aortopulmonalen Shunts kommt es zu einer Volumenbelastung des linken Ventrikels und zu einer Senkung des diastolischen Blutdrucks. Daraus resultiert eine Mehrarbeit für das Myokard und eine relative Koronarminderperfusion. Dies sind höchstwahrscheinlich die Ursachen für die schlechten Ergebnisse nach initialer Palliation mit einem aortopulmonalen Shunt. Weiterhin ist beschrieben worden, dass die Anlage eines aortopulmonalen Shunts das Wachstum der Trikuspidalklappe und des rechten Ventrikels hemmt (Hanley 1993, Mainwaring 1993). Zum Wachstum dieser Strukturen scheint es notwendig, den

Durchfluss durch die Trikuspidalklappe und den rechten Ventrikel aufrechtzuhalten. Mehrere Autoren konnten dies bestätigen (Lewis 1986, Ovaert 1998, Sano 2000). Unsere Ergebnisse deuten ebenso auf ein Wachstum der Trikuspidalklappe nach Eröffnung des rechtsventrikulären Ausflusstrakts hin. Von den 44 Patienten, die einen Z-Score von ≤ -5 hatten, erhielten 29 (65,9%) initial eine RVOT-Eröffnung mit oder ohne Shunt. Von diesen wurden über 86% (25 Patienten) biventrikulär korrigiert.

Leider konnten wir nicht herausfinden, ob die initiale Shunt-Anlage ein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität war. Da eine kleine Trikuspidalklappe ebenfalls mit einer höheren Mortalität einhergeht, bleibt es unklar, ob die Mortalität sich auf die kleine Trikuspidalklappe oder auf die Shunt-Operation bezieht. Denn Patienten, die einen aortopulmonalen Shunt erhielten, hatten im Durchschnitt eine kleinere Trikuspidalklappe (mittlerer Z-Score -5,1). Um eine sichere statistische Aussage zu machen, sind mehr Patientenzahlen erforderlich. Eine Multivariatanalyse konnte aufgrund der geringen Anzahl an Patienten nicht durchgeführt werden (Concato 1995).

Es erscheint also von Vorteil, so früh wie möglich zu entscheiden, welche definitive Korrektur für welchen Patienten sinnvoll ist. Dies konnte in anderen Studien ebenso belegt werden (Jahangiri 1999, Ashburn 2004). Auch unsere Daten zeigen, dass die initiale Intervention über die endgültige Korrektur bestimmt. In den meisten Fällen kann man aufgrund der Größe des rechten Ventrikels darüber entscheiden, ob eine Eröffnung des rechtsventrikulären Ausflusstrakts möglich ist oder nicht. McCaffrey hat vorgeschlagen, eine Eröffnung des rechtsventrikulären Ausflusstrakts nur dann durchzuführen, wenn folgende Variablen vorhanden sind: ein tripartiter rechter Ventrikel, eine Trikuspidalklappen-Größe von mindestens 7,5mm und eine erhaltene rechtsventrikuläre Funktion (McCaffrey 1991). Wenn es sich jedoch um einen unipartiten rechten Ventrikel handelt, oder Koronar fisteln mit rechtsventrikulär abhängiger Myokardperfusion bestehen, ist eine Eröffnung des rechtsventrikulären Ausflusstrakts kontraindiziert. Man muss dann als initiale Palliation einen aortopulmonalen Shunt anlegen. Allerdings sollten diese Patienten engmaschig in kinder-kardiologischer Kontrolle bleiben und frühzeitig einer univentrikulären Korrektur unterzogen werden. Nur so können sowohl die Überlebenschancen erhöht werden, als auch eine definitive Korrektur erzielt werden.

8. Zusammenfassung

Die Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum ist ein seltener angeborener Herzfehler, der durch eine morphologische Vielfalt der rechtsseitigen Strukturen des Herzens gekennzeichnet ist. Aufgrund der Heterogenität dieser Patientengruppe ist ein standardisiertes Therapieverfahren nur schwer möglich.

Seit 1974 sind am Deutschen Herzzentrum München 86 Patienten mit PAIVS operiert worden. Um das Langzeitüberleben dieser Patienten zu erforschen, führten wir eine retrospektive Untersuchung durch, und kontaktierten sowohl die Patienten als auch deren weiterbehandelnde Ärzte. Über 65% von ihnen wurden biventrikulär korrigiert, 16 Patienten erhielten eine univentrikuläre Korrektur und 14 Patienten erhielten als einzige Therapie eine Palliation mit einem aortopulmonalen Shunt.

Das Langzeitüberleben für das gesamte Patientenkollektiv betrug $79,1 \pm 4,4\%$ nach einem Jahr, $68,4 \pm 5,2\%$ nach 20 und $59,8 \pm 9,2\%$ nach 25 Jahren. Es gab einen signifikanten Unterschied im Langzeitüberleben zwischen Patienten nach uni- bzw. biventrikulärer Korrektur und Patienten nach alleiniger Palliation ($p=0,005$). Patienten, die eine biventrikuläre Korrektur erhielten, hatten eine größere Trikuspidalklappe und einen größeren rechten Ventrikel als Patienten, die univentrikulär korrigiert wurden bzw. nur mit einem aortopulmonalen Shunt palliiert wurden. Als Risikofaktoren für Mortalität konnten in der univariaten Analyse eine kleine Trikuspidalklappe, ein kleiner rechter Ventrikel, Koronarfisteln, rechtsventrikulär abhängige Myokardperfusion, assoziierter M. Ebstein, Dilatation des rechten Ventrikels, eine initiale aortopulmonale Shunt-Anlage und eine Operation vor 1992 bestimmt werden. Begünstigende Faktoren für eine biventrikuläre Korrektur waren ein voll ausgebildeter rechter Ventrikel, das Fehlen von Koronarfisteln sowie eine rechtsventrikuläre Ausflusstrakteröffnung als initiale Therapie.

In den letzten Jahren sind deutliche Fortschritte in der Therapie der PAIVS gemacht worden, und die Mortalität ist rückläufig. Es besteht kein Unterschied im Langzeitüberleben zwischen Patienten, die entweder uni- oder biventrikulär korrigiert wurden. Ziel der Behandlung von Patienten mit PAIVS sollte eine möglichst frühe Einteilung in eine uni- oder biventrikuläre Korrektur sein. Wenn der rechte Ventrikel voll ausgebildet ist, sollte der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt eröffnet werden, da dies das

Wachstum des rechten Ventrikels fördert und somit eine biventrikuläre Korrektur begünstigt.

9. Schlussfolgerung

Ziel der Therapie der Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum ist es, einerseits eine Trennung zwischen dem systemischem und dem pulmonalem Kreislauf herzustellen, um die Zyanose auszuschalten, andererseits die Myokardfunktion zu erhalten und keine exzessive pulmonalvenöse Hypertension herbeizurufen. Dieses Ziel kann mit einer uni- oder biventrikulären Korrektur erreicht werden. Es stellt jedoch eine besondere Herausforderung dar, ein standardisiertes Vorgehen zu erarbeiten, da man das Wachstum von rechtem Ventrikel und Trikuspidalklappe kaum voraussehen kann. Es ist in der Vergangenheit immer wieder versucht worden, Faktoren zu bestimmen, die eine biventrikuläre Korrektur begünstigen könnten. Insbesondere ist die Suche nach einer Mindestgröße für die Trikuspidalklappe ab der eine biventrikuläre Korrektur möglich ist, auffallend. Nach unseren Erkenntnissen ist es jedoch nicht möglich, eine solche Mindestgröße zu definieren, da die Aussicht auf eine biventrikuläre Korrektur nicht nur von der Trikuspidalklappen-Größe abhängt.

Unsere Ergebnisse bestätigen, dass die Fortschritte in der Herzchirurgie in den letzten Jahren zu einer Verbesserung des Überlebens für Patienten mit Pulmonalatresie und intaktem Ventrikelseptum geführt haben. Es besteht eine höhere Mortalität für Patienten mit Koronarfisteln, kleiner Trikuspidalklappe, kleinem rechten Ventrikel und assoziiertem M. Ebstein bzw. dilatiertem rechten Ventrikel. Im Langzeitüberleben, gibt es jedoch keinen Unterschied zwischen Patienten nach univentrikulärer oder biventrikulärer Korrektur. Daher erscheint es sinnvoll, die Patienten frühzeitig in Abhängigkeit von der Morphologie des rechten Herzens so einzuteilen, dass man ihnen entweder eine univentrikuläre oder eine biventrikuläre Korrektur anbieten kann.

Wenn der rechte Ventrikel tri- oder bipartite angelegt ist, sollte der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt eröffnet werden. Wenn jedoch Koronarfisteln vorhanden sind oder der rechte Ventrikel nur unipartite angelegt ist, sollte eine univentrikuläre Korrektur angestrebt werden. Eine Erreichung dieses Ziels sollte innerhalb der ersten 2 Lebensjahre erfolgen.

Trotz der Vielfalt der Möglichkeiten, den rechtsventrikulären Ausflusstrakt zu eröffnen, konnten wir keinen Unterschied zwischen den Methoden finden. Gewiss stellt die katheter-interventionelle Eröffnung des rechtsventrikulären Ausflusstrakts eine gute Alternative zur Operation dar, es gibt jedoch keine randomisierte Studie, die belegen könnte, dass dieses Verfahren der Operation überlegen ist.

10. Literaturverzeichnis

Agnoletti G, Piechaud JF, Bonhoeffer P, Aggoun Y, Abdel-Massih T, Boudjemline Y, Le Bihan C, Bonnet D, Sidi D.

Perforation of the atretic pulmonary valve.

J Am Coll Cardiol 2003;41:1399-403

Alboliras ET, Julsrud PR, Danielson GK, Puga FJ, Schaff HV, McGoon DC, Hagler DJ, Edwards WD, Driscoll DJ.

Definitive operation for pulmonary atresia with intact ventricular septum. Results in 20 patients.

J Thorac Cardiovasc Surg 1987;93:454-64

Alwi M, Geetha K, Bilkis AA, Lim MK, Hasri S, Haifa AL, Sallehudin A, Zambahari R.

Pulmonary atresia with intact ventricular septum. Percutaneous Radiofrequency-assisted valvotomy and balloon dilatation versus surgical valvotomy and Blalock-Taussig Shunt.

J Am Coll Cardiol 2000;35:468-76

Anderson RH, Becker AE

Pulmonary atresia with intact ventricular septum.

In: "The Heart" Structure in health and disease,

Gower Medical Publishing, London-New York, 1992, 7.12-7.13

Ashburn DA, Blackstone EH, Wells WJ, Jonas RA, Pigula FA, Manning PB, Lofland GK, Williams WG, McCrindle BW.

Determinants of mortality and type of repair in neonates with pulmonary atresia and intact ventricular septum.

J Thorac Cardiovasc Surg 2004,127:1000-7

Azzolina G, Eufrate S, Pensa P.

Tricuspid atresia: experience in surgical management with a modified cavopulmonary anastomosis.

Thorax 1972;27:111-5

Billingsley AM, Laks H, Boyce SW, George B, Santulli T, Williams RG.
Definitive repair in patients with pulmonary atresia and intact ventricular septum.
J Thorac Cardiovasc Surg 1989;97:746-54

Blalock A, Taussig H.
The surgical treatment of malformations of the heart in which there is pulmonary atresia.
JAMA 1945;128:189

Braunlin EA, Formanek AG, Moller JH, Edwards JE.
Angio-pathological appearances of pulmonary valve in Pulmonary atresia with intact ventricular septum – Interpretation of nature of right ventricle from pulmonary angiography.
Br Heart J 1982;47:281-9

Brock RC.
Pulmonary valvotomy for the relief of congenital pulmonary stenosis. Report of three cases.
Br Med J 1948;1:1121

Bull C, Kostelka M, Sorensen K, de Leval M.
Outcome measures for the neonatal management of pulmonary atresia with intact ventricular septum.
J Thorac Cardiovasc Surg 1994;107:359-66

Bull C, De Leval MR, Mercanti C, Macartney FJ, Anderson RH.
Pulmonary atresia and intact ventricular septum: A revised classification.
Circulation 1982;66:266-272

Castaneda A.R, Jonas R.A., Mayer J.E., Hanley F.L.
Pulmonary atresia with intact ventricular septum.
In "Cardiac Surgery of the Neonate and Infant".
A.R. Castaneda, R.A. Jonas, J.E. Mayer, F.L. Hanley (eds)
W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1994,
Chap 14, p 235-247

Choi YH, Seo JW, Choi JY, Yun YS, Kim SH, Lee HJ.
Morphology of tricuspid valve in pulmonary atresia with intact ventricular septum.
Pediatr Cardiol 1998;19:381-389

Concato J, Peduzzi P, Holford TR, Feinstein AR.
Importance of events per independent variable in proportional hazards analysis.
Background, goals and general strategy.
J Clin Epidemiol 1995;48:1495-501

Cote M, Davignon A, Fouron JC.
Congenital hypoplasia of right ventricular myocardium (Uhl's anomaly) associated
with pulmonary atresia in a newborn.
Am J Cardiol 1973;31:658

Daubeney PE, Delany DJ, Anderson RH, Sandor GG, Slavik Z, Keeton BR, Webber
SA.
Pulmonary atresia with intact ventricular septum. Range of morphology in a
population-based study.
J Am Coll Cardiol 2002;39:1670-9

Daubeney PE, Blackstone EH, Weintraub RG, Slavik Z, Scanlon J, Webber SA.
Relationship of the dimension of cardiac structures to body size: an
echocardiographic study in normal infants and children.
Cardiol Young 1999;9:402-410

Davignon AL, Greenwold WE, DuShane JW, Edwards JE.
Congenital pulmonary atresia with intact ventricular septum – clinicopathologic
correlation of two anatomic types.
Am Heart J 1961;62:591

de Leval M, Bull C, Hopkins R, Rees P, Deanfield J, Taylor JFN, Gersony W, Stark J, Macartney FJ.

Decision making in the definitive repair of the heart with a small right ventricle.

Circulation 1985;72(Suppl):II-52-60

de Leval MR, Kilner P, Gewillig M, Bull C.

Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations.

J Thorac Cardiovasc Surg 1988;96:682-95

Ekman Joelsson BM, Sunnegardh J, Hanseus K, Berggren H, Jonzon A, Jogi P, Lundell B.

The outcome of children born with pulmonary atresia and intact ventricular septum in Sweden from 1980 to 1999.

Scand Cardiovasc J 2001;35(3):192-8

Foker JE, Braunlin EA, St Cyr JA, Hunter D, Molina JE, Moller JH.

Management of Pulmonary atresia with intact ventricular septum.

J Thorac Cardiovasc Surg 1986;92(4):706-15

Fontan F, Baudet E.

Surgical repair of tricuspid atresia.

Thorax 1971;26:240-8

Freedom RM, Keith JD.

Pulmonary atresia with normal aortic root.

In: "Heart Disease in Infancy and Childhood",

Keith JD, Rowe RD, Vlad P (eds),

Macmillan, New York:, 1978, Third Edition, p 506

Freedom RM, Harrington DP.

Contributions of intramyocardial sinusoids in pulmonary atresia and intact ventricular septum to a right-sided circular shunt.

Br Heart J 1974;36:1061-1065

Freeman JE, DeLeon SY, Lai S, Fisher EA, Ow EP, Pifarre R.
Right-ventricle-to-aorta conduit in pulmonary atresia with intact ventricular septum
and coronary sinusoids
Ann Thorac Surg 1993;56:1393-4

Gibbs JL, Rothman MT, Rees MR, Parsons JM, Blackburn ME, Ruiz CE.
Stenting of the arterial duct: a new approach to palliation for pulmonary atresia.
Br Heart J 1992;67(3):240-5

Giglia TM, Jenkins KJ, Matitiau A, Mandell VS, Sanders SP, Mayer JE, Lock JE.
Influence of right heart size on outcome in pulmonary atresia with intact ventricular
septum.
Circulation 1993;88:2248-2256

Giglia TM, Mandell VS, Connor AR, Mayer JE, Lock JE.
Diagnosis and management of right ventricle-dependent coronary circulation in
pulmonary atresia with intact ventricular septum.
Circulation 1992;86:1516-1528

Glenn WW, Patino JF.
Circulatory bypass of the right heart. Preliminary observations on the direct delivery
of vena caval blood into the pulmonary arterial circulation: azygos vein pulmonary
artery shunt.
Yale J Biol Med 1954;27:147-51

Goor DA, Lillehei CW.
The anatomy of the heart.
In „Congenital malformations of the heart”,
Grune & Stratton, New York, 1975, p11

Greenwold WE, DuShane JW, Butchell HB, Bruwer A, Edwards JE.
Congenital pulmonary atresia with intact ventricular septum: two anatomic types.
Circulation 1956;14:945

Hanley FL, Sade RM, Blackstone EH, Kirklin JW, Freedom RM, Nanda NC.
Outcomes in neonatal pulmonary atresia with intact ventricular septum. A
multiinstitutional study.
J Thorac Cardiovasc Surg 1993;105:406-423

Kirklin JW, Barratt-Boyes BG.
Anatomy, dimensions and terminology.
In: "Cardiac Surgery", Kirklin JW, Barratt-Boyes BG (eds),
Churchill Livingstone, New York-Edinburgh-London-Melbourne-Tokyo, 1993,
Second edition, Chap 1, p 24.

Laks H, Gates RN, Grant PW, Drant S, Allada V, Harake B.
Aortic to right ventricular shunt for pulmonary atresia and intact ventricular septum.
Ann Thorac Surg 1995;59:342-7

Lewis AB, Wells W, Lindesmith GG.
Right ventricular growth potential in neonates with pulmonary atresia with intact
ventricular septum.
J Thorac Cardiovasc Surg 1986;91:835-40

Mainwaring RD, Lamberti JJ.
Pulmonary atresia with intact ventricular septum. Surgical approach based on
ventricular size and coronary anatomy.
J Thorac Cardiovasc Surg 1993;106:733-8

Mair DD, Julsrud PR, Puga FJ, Danielson GK.
The Fontan procedure for pulmonary atresia with intact ventricular septum: operative
and late results.
J Am coll Cardiol 1997;29:1359-64

McCaffrey FM, Leatherbury L, Moore HV.

Pulmonary atresia and intact ventricular septum. Definitive repair in the neonatal period.

J Thorac Cardiovasc Surg 1991;102:617-23

McKay R, De Leval MR, Rees P, Taylor JF, Macartney FJ, Stark J

Postoperative angiographic assessment of modified Blalock-Taussig shunts using expanded polytetrafluoroethylene.

Ann Thorac Surg 1980;30:137-45

Mitchell SC, Korones SB, Berends HW.

Congenital heart disease in 56109 births.

Circulation 1971;43:323

Miyaji K, Shimada M, Sekiguchi A, Ishizawa A, Isoda T, Tsunemoto M.

Pulmonary atresia with intact ventricular septum: long term results of "one and a half repair".

Ann Thorac Surg 1995;60:1762-4

Najm HK, Williams WG, Coles JG, Rebeyka IM, Freedom RM.

Pulmonary atresia with intact ventricular septum: results of the Fontan procedure.

Ann Thorac Surg 1997;63:669-75

O' Connor WN, Cottrill CM, Johnson GL, Noonan JA, Todd EP.

Pulmonary atresia with intact ventricular septum and ventriculo-coronary communications.

Circulation 1982;65:805-9

Ovaert C, Qureshi SA, Rosenthal E, Baker EJ, Tynan M.

Growth of the right ventricle after successful transcatheter pulmonary valvotomy in neonates and infants with pulmonary atresia with intact ventricular septum.

J Thorac Cardiovasc Surg 1998;115:1055-62

Patel RG, Freedom RM, Moes CA, Bloom KR, Olley PM, Williams WG, Trusler GA, Rowe RD.

Right ventricular volume determinations in 18 patients with pulmonary atresia and intact ventricular septum: analysis of factors influencing right ventricular growth.

Circulation 1980;61:428-40

Peacock TB,

Malformation of the heart: Atresia of the orifice of the pulmonary artery.

Trans Pathol Soc Lond 1869;20:61

Qureshi SA, Rosenthal E, Tynan M, Anjos R, Baker EJ.

Transcatheter laser-assisted balloon pulmonary valve dilatation in Pulmonic valve atresia.

Am J Cardiol 1991;67:428-31

Redo S, Ecker R.

Intrapericardiac aortico-pulmonary artery shunt.

Circulation 1963;28:520-4

Rowlatt JF, Rimoldi JHA, Lev M.

The quantitative anatomy of the normal child's heart.

Pediatr Clin North Am 1963;10:499

Rychik J, Levy H, Gaynor JW, DeCampi WM, Spray TL.

Outcome after operations for pulmonary atresia with intact ventricular septum.

J Thorac Cardiovasc Surg 1998;116:924-31

Sano S, Ishino K, Kawada M, Fujisawa E, Kamada M, Ohtsuki S.

Staged biventricular repair of pulmonary atresia or stenosis with intact ventricular septum.

Ann Thorac Surg 2000;70:1501-6

Schmidt KG, Cloez J-L, Silverman NH.

Changes of right ventricular size and function in neonates after valvotomy for pulmonary atresia or critical pulmonary stenosis and intact ventricular septum.

J Am Coll Cardiol 1992;19:1032-7

Starr L, Jeffers WA, Meade RH.

The absence of conspicuous increments of venous pressure after severe damage to the right ventricle of the dog with a discussion of the relation between clinical congestive failure and heart disease.

Am Heart J 1943;26:291

Stellin G, Vida VL, Milanesi O, Rubino M, Padalino MA, Secchieri S, Pittarello G, Casarotto D.

Surgical treatment of complex cardiac anomalies: the "one and one half ventricle repair".

Eur J Cardiothorac Surg 2002;22:431-7

Waterston D.

Treatment of Fallot's tetralogy in children under one year of age.

Rozhl Chir 1962;41:181-3

Zuberbuhler JR, Anderson RH.

Morphological variations in pulmonary atresia with intact ventricular septum.

Br Heart J 1979;41:281

11. Danksagung

Die Anregung, mich mit dem Thema der Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum zu befassen verdanke ich meinem Chef und Lehrer, Professor Dr. med. Rüdiger Lange, Klinikdirektor der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie am Deutschen Herzzentrum München. Ohne seine Förderung wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Kollegen Dr. med. Christian Schreiber, für seine fachliche Unterstützung und Geduld bei der Betreuung dieser Arbeit.

Viele Anregungen und Ideen habe ich von Professor Dr. med. Klaus Holper erhalten. Dafür möchte ich ihm ganz herzlich danken.

Frau Dipl-Math. Raymonde Busch, Mitarbeiterin des Instituts für medizinische Statistik und Epidemiologie des Klinikums rechts der Isar, habe ich zu danken für die Hilfe bei den statistischen Auswertungen dieser Arbeit und für die vielen Erklärungen.

Dr. med. Andreas Eicken hat mir das komplexe Thema der Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum aus Sicht des Kinderkardiologen nahe gebracht und war mir eine große Hilfe bei der Auswertung der Herzkatheteruntersuchungen.

Viele Freunde und Kollegen haben mich motivierend und fachlich bei dieser Arbeit unterstützt: Dr. med. Jürgen Hörer, Dr. med. Martin Kostolny, Stefanie Markowetz, Mirjam Bloos, Herbert Witzke.

Meinen Eltern möchte ich danken, dass sie mir die Möglichkeit gegeben haben, meinen Weg zu gehen und meinen Traum zu verwirklichen. Meinen Geschwistern, für den Glauben in mich. Meiner Patentante, Dr. Ing. Lilo Kresse-Mehl, für die Ermutigung.

12. Lebenslauf

Julie Cleuziou

Geboren am 12.11.1971 in Berlin

Schulbildung

09 / 1977 – 07 / 1979

Grundschule in Marseille, Frankreich

10 / 1979 – 07 / 1989

Grundschule und Gymnasium

Europäische Schule München

Juli 1989

Abitur

Studium

10 / 1989 – 05 / 1997

Studium der Humanmedizin

Rheinisch-Westfälische Technische

Hochschule Aachen

04 / 1996 – 05 / 1997

Praktisches Studienjahr

Universitätsklinikum der Rheinisch-Westfälischen

Technischen Hochschule Aachen

Mai 1997

Staatsexamen

Berufserfahrung

07 / 1997 – 12 / 2000

Ärztin im Praktikum und Assistenzärztin

Herzzentrum Wuppertal, Prof.Dr.med. H. Vetter

Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie

01 / 1999

Approbation als Ärztin

02 / 2001 – 12 / 2001

Assistenzärztin

The John Radcliffe Hospital, S. Westaby, PhD

Department of Cardiothoracic Surgery

Oxford, Grossbritannien

01 / 2002 – 07 / 2003

Assistenzärztin

The Harley Street Clinic, Prof. M. de Leval

Paediatric Cardiac Surgery

London, Grossbritannien

Seit 08 / 2003

Assistenzärztin

Deutsches Herzzentrum München,

Direktor: Prof. Dr. med. R. Lange

Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie