

Technischen Universität München

**- Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie -
Deutsches Herzzentrum München
des Freistaates Bayern
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. R. Lange)**

Ist die Korrektur des kompletten atrioventrikulären Septumdefektes (CAVSD) bei Patienten mit Down Syndrom mit einem höheren Risiko assoziiert?

Sabine Johanna Jacobsen

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. apl. Prof. Dr. R. F. Bauernschmitt
2. Univ.- Prof. Dr. R. Lange

Die Dissertation wurde am 01.03.2010 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.07.2010 angenommen.

In Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet

1. Einleitung	6
1.1 Definition	6
1.2 Epidemiologie	7
1.2.1 Geschlechterverhältnis	7
1.3 Assoziierte Begleitanomalien	7
1.4 Inzidenz und Prävalenz des Down Syndrom	8
1.4.1 Down Syndrom – Historische Entwicklung	8
1.4.2 Karyotyp	8
1.4.3 Risikofaktoren für ein Down Syndrom	11
1.4.4 Klinische Manifestation	12
1.4.5 Kardiovaskuläre Fehlbildungen	15
1.5 Lebenserwartung ohne Operation	16
1.6 Morphologie und Anatomie	16
1.6.1. PAVSD	16
1.6.2 CAVSD	17
1.6.3 Rastelli Klassifikation	18
1.6.4 Lage des Reiz-Leitungssystems	24
1.6.5 Embryologie	26
1.7 Pathophysiologie	29
1.8 Klinische Symptomatik	31
1.9 Diagnostik	31
1.10. Aktueller Stand der Chirurgischen Therapie	37
1.11 Ziel der Untersuchung	37
2. Material und Methodik	38
2.1 Patienten	38
2.1.1 Präoperative Daten	38
2.2 Operative Techniken	45
2.3 Zusätzliche Begleitanomalien	50
2.4 Follow up	50
2.5 Statistische Auswertung	51
3. Ergebnisse	52
3.1. Präoperative Patientendaten	52
3.2 Letalität	54
3.2.1 30-Tage-Letalität	54
3.2.2 Spätletalität	54
3.3 Risikofaktoren	54
3.4 Überlebenswahrscheinlichkeit	57
3.5 Reoperation	57
3.5.1 Art- und Inzidenz von Reoperationen	57
4. Diskussion	63
4.1 Zeitpunkt der Operation	63
4.2 Operations- Technik	64
4.3 Pulmonale Prädisposition	65
4.4 Rastelli-Typ	66

4.5 Begleitanaomalien	66
4.5.1 Linksseitige Klappenmorphologie	67
4.6 30 Tage Letalität nach Primärkorrektur	67
4.6.1 Spätletalität	68
4.7 Reoperationen	68
4.8 Risikofaktorenanalyse	69
4.9 Grenzen der Studie	69
5. Schlussfolgerung	71
6. Zusammenfassung	72
7. Literaturverzeichnis	73
8. Abbildungsverzeichnis	83
9. Tabellenverzeichnis	85
10. Abkürzungsverzeichnis	86
11. Curriculum vitae	88
12. Danksagung	89

1. Einleitung

1.1. Definition:

Unter dem Begriff Atrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD) werden eine Reihe angeborener Herzfehlbildungen unterschiedlichen Schweregrades zusammengefasst. Das Vitium umfasst komplexe Anomalien im Bereich des atrioventrikulären Septums und der Atrioventrikularklappen.

Allen Formen gemeinsam ist das teilweise oder vollständige Fehlen des atrioventrikulären Septums mit interatrialen und interventrikulären Verbindungen. **(21)**

Anhand der unterschiedlichen Morphologie der AV-Klappen, beziehungsweise der Beziehung ihrer anterioren und posterioren gemeinsamen Segel zueinander, findet eine Unterteilung des Vitiums in drei Formen statt:

Ein partieller Atrioventrikulärseptumdefekt (PAVSD) mit intaktem Ventrikelseptum und einem Vorhofseptumdefekt vom Primumtyp (ASD I), ein kompletter Atrioventrikulärer Septumdefekt (CAVSD) vom intermediären (membranösen) Typ und einen CAVSD vom Atrioventrikulärkanal-Typ mit gemeinsamem AV-Klappen-Ostium und Defekt der Herzscheidewand auf Höhe der AV-Klappen. **(43, 51, 69)**

Es muss jedoch beachtet werden, dass die Morphologie des AVSD große Variationen aufweisen kann. **(23)**

Der Erstbeschreiber Paacock beschrieb 1846 den CAVSD auf folgende Weise „a malformation of the heart consisting in an imperfection of the auricular and ventricular septa“. **(70)**

Becker und Anderson definierten 1982 den AVSD als „angeborene Herzfehlbildungen im Bereich des atrioventrikulären Septums und der Atrioventrikularklappen“. Diese Definition löste die bis dahin synonym verwendeten Begriffe „Endokardkissendefekt“, „Fehlbildung des Atrioventrikulärkanals“, „AV-Kanal“ und „(persistierender) Atrioventrikulärkanaldefekt“ ab.

(8) Schumacher et al. definieren den Herzfehler wie folgt: „Besteht eine Fehlbildung der AV-Klappen bzw. ist das atrioventrikuläre Septum mangelhaft oder gar nicht ausgebildet, so persistiert (beim CAVSD) eine gemeinsame Atrioventrikulärklappe und ein unterschiedlich großer Defekt im Bereich der atrioventrikulären Komponente des membranösen sowie des muskulären Anteils des Inletventrikelseptums liegt vor“. **(85)**

Rastelli et al unterteilten das Vitium 1966 nach ausführlichen morphologischen Untersuchungen in die Typen A, B, C ein und prägten damit die bis heute gängige Rastelli Klassifikation.

Hierbei wird je nach Morphologie des anterioren Segels und der Lokalisation des Sehnenfädenansatzes das Vitium in die obengenannten Typen A, B, C unterteilt. **(74)**

Eine weitere Beschreibung der Klappensegel, und die den VSD überbrückenden „bridging leaflets“ erfolgte 1976 durch Ugarte et al. Nach ihren Überlegungen, verursachte die fehlende

Fusion der Endokardkissen in der Embryonalphase das Vitium. Sie prägten den Begriff des Endokardkissendefektes. Später erkannte man aber, dass der Grund für das Vitium in einer gestörten Formation des atrioventrikulären Septums und das Vorhandensein nur einer einzelnen AV-Klappe zu finden ist. **(98)**

Zudem lieferten Carpentier und Anderson et al. 1983 wichtige morphologische Erkenntnisse, die das heutige Bild und Verständnis des CAVSD prägen. **(4, 19, 69, 98)**

1.2.Epidemiologie

Herzfehler und Gefäßmissbildungen finden sich mit einer Inzidenz von 0,7- 0,8% bei allen Lebendgeburten. **(55)** Die prozentuale Häufigkeit des CAVSD wird in der Literatur mit 2-10% bei angeborenen Herz- und Gefäßfehlbildungen angegeben. **(55, 37, 28, 82, 83)**

Nach Schumacher et al. 2008 liegt die Inzidenz des CAVSD bezogen auf Lebendgeburten bei 2,9 %. **(87)**

Anhand von Herzkatheter-Untersuchungen bei 1131 Kindern und Jugendlichen diagnostizierten Schmaltz et al. bei 9,1% ihrer Patienten einen AVSD. **(83)**

1.2.1 Geschlechterverhältnis

Viele Herzfehler kommen bei Jungen häufiger als bei Mädchen vor. Beim CAVSD findet sich dagegen ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis von Mädchen zu Jungen. **(28)**

Becker und Anderson zeigten jedoch in ihren Untersuchungen ein Verteilungsverhältnis beim kompletten Atrioventrikularseptumdefekt von Mädchen zu Jungen von 1,3:1,0. **(8)**

1.3 Assoziierte Begleit anomalies

Patienten mit CAVSD weisen zu 30-40% kardiale Begleit anomalies auf. **(87)** Besonders häufig assoziiert sind ein persistierendes Foramen ovale (PFO), ein Vorhofseptumdefekt (ASD) vom Sekundum Typ, ein persistierender Ductus arteriosus (PDA), eine doppelte Mitralklappenöffnung, eine links persistierender Vena Cava superior oder einer Azygoskontinuität. Diese Anomalien werden im englischen Sprachraum auch als so genannte minor cardiovascular anomalies bezeichnet.

Die häufigste komplexe kardiale Begleit anomaly (major cardiovascular anomaly) insgesamt stellt die Fallot'sche Tetralogie mit 4-8% da. **(14, 21, 46, 85)**

Im Patientenkollektiv von Rastelli et al. zeigten sich in über 40% komplexe kardiale Fehlbildungen wie Transposition der großen Arterien (TGA), totale Lungenfehlbildung, Fallot'sche Tetralogie, Double Outlet Right Ventricle und ein singulärer Ventrikel bzw. univentrikuläres Herz. **(75)**

1.4 Inzidenz und Prävalenz des Down Syndroms

Bei 30-75% aller Patienten mit CAVSD findet sich ein Down Syndrom. **(12, 71)**

Insgesamt leiden bis zu 50% der Kinder mit Down Syndrom an angeborenen Herz- und Gefäßmissbildungen, davon 38-66% an einem Defekt des Atrioventrikularseptums. **(18, 72)**

Zu Assoziationen mit anderen chromosomalen Fehlbildungskomplexen wie dem Klinefelter Syndrom, der Trisomie 18, dem Ellis-van-Crefeld Syndrom und dem Noonan Syndrom kommt es seltener. **(72, 84)**

1.4.1 Down Syndrom- Historische Entwicklung

Wie bereits erwähnt, ist das Down Syndrom bei Patienten mit einem CAVSD die häufigste nicht kardiale Begleit anomalie. Erstbeschreiber des Down Syndroms war 1866 der englische Pädiater John Langdon Down. **(26)** Er schilderte den Phänotyp wie folgt: „...Das Gesicht ist flach und breit, die Augen stehen schräg, und die Nase ist klein...“ Die Patienten seien zudem anfälliger für pulmonale Erkrankungen und hätten eine geringere Lebenserwartung.

Langdon Down, beeinflusst durch die Evolutionstheorie Darwins, sah das Syndrom als eine Rückentwicklung in einen primitiveren Rassentyp. Er prägte in Anlehnung an die phänotypische Ähnlichkeit der Augenform der Mongolen die Begriffe „Mongoloidismus“ und „mongoloide Idiotie“. Diese diskriminierenden Begriffe wurden lange Zeit in der Medizin verwendet, bis sie schließlich durch „Trisomie 21“ und „Down Syndrom“ ersetzt wurden. Langdon Down erkannte den kongenitalen Charakter des Syndroms, als Ursache der Erkrankung sah er jedoch die Tuberkulose.

Lejeune et al. fanden 1959 durch Experimente an Fibroblastenkulturen, dass bei Kindern mit Down Syndrom in jeder Zelle 47 Chromosomen statt üblicherweise 46 vorhanden sind, da das Chromosom 21 dreimal statt zweimal vorhanden ist. Durch ihre Untersuchungen konnte die erste Chromosomenaberration beim Menschen nachgewiesen werden. **(56)**

Das Chromosom 21 gehört zu den kleinsten Chromosomen des Menschen. **(105, 88)**

Nach Witkowski und Körner **(105)** beträgt die Länge 40 000 kb im q-Arm und 10-15 000 kb im p-Arm mit einem prozentualen Anteil von 1,2% am gesamten Genom. Die als „Down-Region“ deklarierte Region befindet sich im Bereich q22.

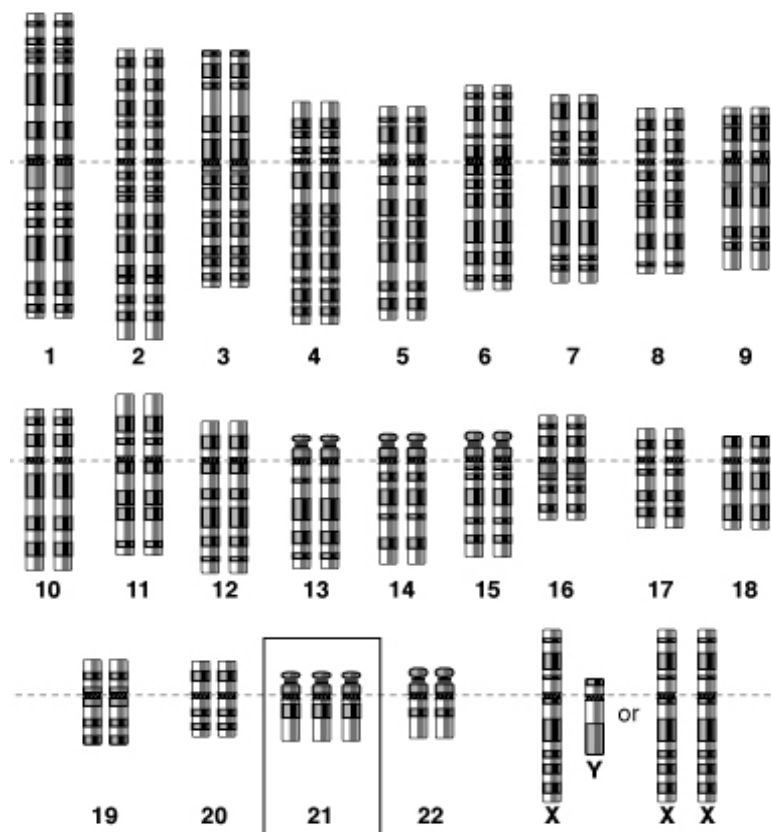
1.4.2 Karyotyp:

Beim Krankheitsbild des Down Syndroms liegen numerische Chromosomenaberrationen der Autosome vor. Hierbei lassen sich vier Formen voneinander abgrenzen.

Bei 95% der Patienten liegt die chromosomale Störung als freie Trisomie vor. Die Chromosomenanzahl beträgt hier 47 statt normal 46 und das Chromosom 21 liegt in dreifacher Form vor (**vgl. Abbildung 1**). (weiblicher Karyotyp 47,XX,+21; männlicher Karyotyp

47,XX,+21). Die Störung ist das Ergebnis einer Chromosomenfehlverteilung in der ersten (Non-Disjunction homologer Chromosomen) oder zweiten meiotischen Zellteilung (Non-Disjunction der Chromatiden).

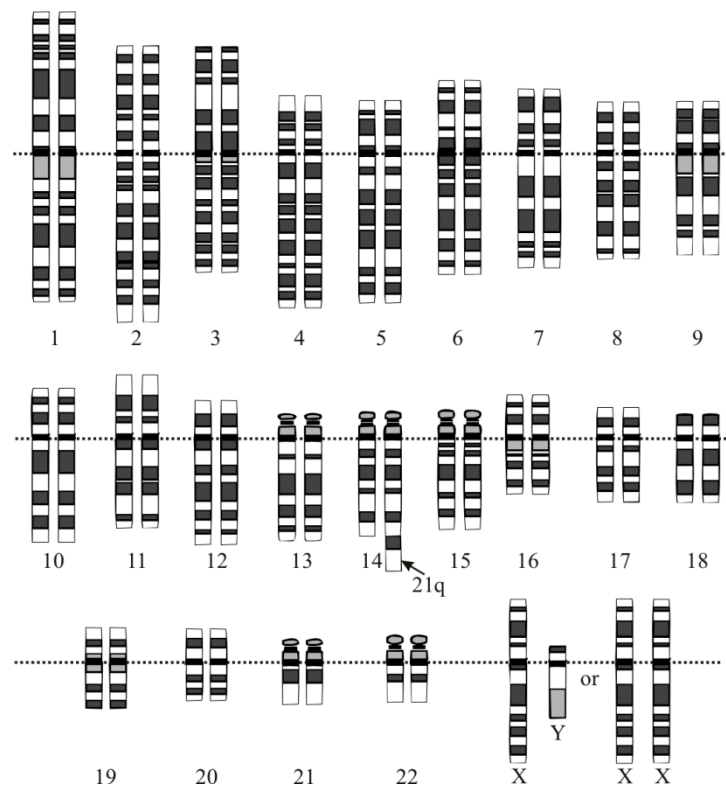
Abbildung 1: Karyogramm bei Trisomie 21 nach Biesecker (13)



Bei 4% wird das Syndrom durch eine Translokation hervorgerufen, also durch eine Chromosomenverlagerung. (vgl. **Abbildung 2**) Dabei findet sich in allen Körperzellen das Chromosom 21 in dreifacher Version. Eines der drei Chromosomen 21 ist im Zentrum mit einem anderen Chromosom fusioniert, in vielen Fällen mit Chromosom 13, 14, 15 oder 22 wobei die Chromosomenanzahl mit 46 als normal vorliegt. Der Karyotyp liegt zum Beispiel als 46, XX, t(21;14) bzw. 46, XY, t(21;14) vor.

Solche zentrischen Fusionen werden auch als Robertson'sche Translokation bezeichnet. Zu 50% entsteht das Fusionschromosom nicht neu, sondern stammt von einem der beiden Elternteile.

Abbildung 2: Translokationstrisomie nach Biesecker (13)



Bei 1% der Betroffenen liegt die Anomalie als Mosaik vor. Von einem Mosaik spricht man in der Genetik beim Vorliegen von parallelen Zelllinien. Nicht alle Körperzellen weisen die triploide Form des Chromosoms 21 auf. Die somatische Mutation in der Mitose, eine so genannte de-novo Mutation, findet erst nach der Befruchtung der Eizelle statt. Die klinische Manifestation bei den Patienten kann sehr unterschiedlich ausgeprägt sein. Sind Zellen der Keimbahn betroffen, steigt die Wahrscheinlichkeit für ein Kind mit durchgehender Trisomie des Chromosoms 21. Der Karyotyp der Mosaik-Trisomie 21 lautet: 46, XX/ 47, XX + 21 bzw. 46, XY /47, XY + 21. **(55, 88, 105)**

Als vierte Form der Trisomie 21 wird die Partielle, also teilweise Trisomie 21 unterschieden. Von diesem Typus sind weltweit nur sehr wenige Fälle bekannt. Bei den Patienten liegen in allen Körperzellen das Chromosom 21, wie bei gesunden Menschen auch, zweifach vor. Jedoch ist ein Chromosom jeweils etwas länger als das andere. Durch diese Verlängerung liegt in diesem Abschnitt des Chromosoms die Erbinformation dreifach vor. Die klinische Manifestation

ist bei diesen Patienten von der Lokalisation der Verlängerung abhängig und kann sehr unterschiedlich ausfallen. Der Karyotyp einer Partiellen Trisomie 21 lautet z. B.: 46, XX der (21) (q23.2; q22.11)) bzw. 46, XY der (21) (q23.2;q22.11))

1.4.3 Risikofaktoren für das Down Syndrom

Die Häufigkeit des Down-Syndroms liegt in Mitteleuropa bei 1 zu 800 Lebendgeborenen. Ab dem 35. Lebensjahr steigt das Risiko für die Mutter ein Kind mit Down Syndrom zu entbinden signifikant an, wobei ein höheres Alter des Vaters kein-erhöhtes Risiko darstellt. Antonarakis stellte 1993 fest, dass nur in 5% der Fälle das überzählige Chromosom vom Vater stammt. Stammt das überzählige Chromosom vom Vater, so liegt in der Mehrzahl der Fälle eine Translokationstrisomie vor; oder es handelt sich um ein überzähliges Ringchromosom. **(88)**

Witkowski et al. zeigten 1992 **(105)** einen exponentiellen Zusammenhang zwischen dem Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt und der Inzidenz des Down Syndroms. Das Risiko eines Kindes mit Down Syndrom steigt hierbei von 1:1500 bei Müttern unter 29 Jahren auf 1:30 bei Frauen zwischen 45 und 49 Jahre. **(vgl. Tabelle 1)**

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung der Trisomie 21 in Abhängigkeit vom Alter der Mutter bei Geburt nach Witkowski et al. (105)

Alter der Mutter	Risiko für Down- Syndrom	Alter der Mutter	Risiko für Down-Syndrom
33	1/625	40	1/106
34	1/500	41	1/85
35	1/350	42	1/65
36	1/300	43	1/50
37	1/225	44	1/40
38	1/175	45	1/30
39	1/150	46	1/25

Nach Witkowski et al. (105) entwickeln sich 75% der Zygoten nicht zu einem lebensfähigen Kind. In der pränatalen Diagnostik wird weit mehr ein Down Syndrom festgestellt als bei Neugeborenen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sich 25-30% der Mütter bei Vorliegen eines Down Syndroms für einen Schwangerschaftsabbruch entscheiden. Die Spontanabortion liegt bei 5:100.

1.4.4 Klinische Manifestationen

Die klinische Manifestation ist vielfältig und kann jedes Organsystem in unterschiedlicher Ausprägung betreffen. Besonders hervorzuheben sind geistige Retardierung, sowie Fehlbildungen im Herzkreislaufsystem und Gastrointestinaltrakt. (vgl. **Tabelle 2**) Patienten mit Down Syndrom zeigen zudem signifikant höhere pulmonale Widerstandswerte gegenüber Patienten ohne Down Syndrom. (105)

Die Kinder haben ein geringeres Geburtsgewicht. Nach Hall et al. ist das Geburtsgewicht um etwa 400g geringer als bei gesunden Neugeborenen. (38) Zudem sind Kinder mit Down Syndrom im Durchschnitt 2 bis 12 cm kleiner. (36) Erwachsene Patienten weisen in der Mehrheit der Fälle einen Minderwuchs auf. Oster et al. zeigten 1956 dass die Körpergröße bei männlichen Patienten zwischen 135 und 170 cm und bei weiblichen Patientinnen zwischen 127 und 158 cm sehr stark variieren kann. Zudem ist das durchschnittliche Hirngewicht reduziert. Die stärksten Verkleinerungen befinden sich im Bereich des Cerebellum, Frontallappens und Hirnstammes. Die Reduktion des Hirngewichtes ist proportional zur Körpergröße. (68)

Norman et al., sowie Soltaire und Lamarch konnten bereits früh unspezifische cytoarchitektonische Veränderungen in der weißen und grauen Substanz nachweisen. (15, 91)

Verantwortlich für die meisten Symptome des Down Syndroms ist vermutlich die Region 21q22, in dessen Bereich sich auch das Gen der Superoxiddismutase (SOD) befindet. Die SOD katalysiert den Abbau von anfallendem Superoxid-Radikalen zu Wasserstoffperoxid. In einem weiteren Schritt entsteht mittels Katalase oder Glutathion-Peroxidase Wasser und Sauerstoff. Als antioxidatives Enzym dient es so dem Schutz vor freien Radikalen. Durch das zusätzliche Chromosom 21 und die damit verbundene erhöhte Konzentration von SOD, kommt es zu einem Überschuss von Wasserstoffperoxid, welches wiederum als freies Radikal wirkt. Bei Patienten mit Down Syndrom kann so in unterschiedlichen Geweben eine erhöhte Konzentration an freien Radikalen nachgewiesen werden, welches als Ursache für die erhöhte Infektanfälligkeit bei diesen Kindern diskutiert wird.

Ebenfalls in der 21q22 Region ist das Amyloid-Prekursor-Protein-Gen (APP) lokalisiert, das bei Alzheimer Patienten für einen Teil der erblichen Form dieser Erkrankung verantwortlich ist. Sowohl bei Patienten mit Alzheimer, als auch bei Patienten mit Down Syndrom tritt der Alterungsprozess frühzeitig ein und es finden sich identische Amyloidplaques. (42, 96, 91)

Neben mentaler Retardierung zeigen die Patienten unterschiedlich starke kraniofaziale Dysmorphien, Malformationen des Darmes (Duodenalatresie), Miktionsstörungen, komplexe Herzanomalien (allen voran CAVSD), Polyzythämie und ein gehäuftes Vorkommen von Leukämie. (vgl. Abb. 3 und 4)

Die Lebenserwartung von Patienten mit Down Syndrom ist durch Organfehlbildungen, Immunschwäche und Infektneigung reduziert.

Durch den Einsatz von Antibiotika und die chirurgische Korrektur von Organfehlbildungen, konnte die Lebenserwartung der Patienten in den letzten Jahren auf ein Durchschnittsalter von 50 Jahren angehoben werden

Tabelle 2: Symptommfrequenzen nach Antonarakis et al. (5)

Kraniofaziale Merkmale	[%]	Andere Merkmale	[%]
Brachyzephalie	75	geistige Behinderung	100
„mongoloide“ Lidachsen	80	muskuläre Hypotonie	100
Epikanthus	60	verzögerte Reflexe	80
Brushfield Spots	55	Infertilität (männl.)	100
Blepharitis, Konjunktivitis	30	kurze, breite Hände	65
Nystagmus	35	Brachydaktylie	60
Flache, breite Nasenwurzel	70	Klinodaktylie	55
Offener Mund	60	Vierfingerfurche	55
Gefurchte Zunge	55	auffällige Dermatoglyphen	85
Hervortretende Zunge	45	Sandalenlücke	70
Dysplastische Ohren	50	Gelenkhyperflexibilität	75
Hoher Gaumen	50	Hüftdysplasie	70
Schmaler Gaumen	75	Herzfehler (AVSD,VSD,ASD)	40
Zahnfehler	60	Herzgeräusch	70
Atlantoaxiale Instabilität	15	Hypothyroidismus	13
Überschüssige Nackenhaut	80	Duodenal-, Analtresie	4
Kurzer Hals	60	Leukämie	1

**Abbildung 3: Down Syndrom bei einem 4 jährigen Jungen
nach Simon et al. (90)**



breites flaches Gesicht mit kleinen Orbitae, schrägen Lidspalten, kleiner Nase und eingesunkener Nasenwurzel. Zunge vorstehend, gefurcht

**Abbildung 4: Down Syndrom bei einem 1 jährigen Mädchen
nach Simon et al (90)**



Vierfingerfurche an der Handinnenfläche, distale Verschiebung des palmaren axialen Triradius, kurze Finger und Hände, Klinodaktylie (Einwärtskrümmung des 5. Fingers)

1.4.5 Kardiovaskuläre Fehlbildungen bei Patienten mit Down Syndrom

Ein CAVSD ist häufig mit dem Down Syndrom assoziiert und stellt wie oben beschrieben bei diesen Kindern den häufigsten Herzfehler da. In einem Zeitraum von 14 Jahren wurde im Boston Children`s Hospital bei 666 Down Syndrom Patienten das Verteilungsmuster von angeborenen Vitien untersucht. (vgl. **Tabelle 3**) Bei 49% der Kinder sahen die Autoren eine Form eines Endokardkissendefektes, dabei handelte es sich hierbei mit 80% um einen CAVSD. Zweit häufigstes Vitium mit 25% war der Ventrikel Septum Defekt (VSD). (30)

Tabelle 3: Down Syndrom und angeborene Vitien nach Flyer et al. (30)

Herzfehler	Patienten (n)
Endokardkissen Defekte	328
-CAVSD	262
-Ostium primum Defekt	51
-Andere	15
Ventrikel Septum Defekt	171
Fallotsche Tetralogie	68
Persistierender Ductusarteriosus	19
Atrium Septum Defekt (secundum)	16
Double-outlet right Ventrikel	6
Aortenisthmusstenose	5
Andere	53
Gesamt (n)	666

1.5 Lebenserwartung ohne Operation

Nach Samanek et al. liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei allen Kindern mit CAVSD ohne operative Intervention im ersten Monat bei 91%. 63% der Patienten überleben die ersten 6 Monate und 49% der Kinder erleben das erste Lebensjahr. Ohne operative Maßnahmen entwickeln bis zu 25% der Patienten eine zunehmende pulmonale Hypertonie. (82)

Durch die zunehmende pulmonale Hypertonie kommt es bei den Patienten zu Umbauprozessen im Lungengewebe mit histologischen Veränderungen.

Die Folge ist eine pulmonale Gefäßerkrankung mit pulmonaler Hypertonie, die Patienten leiden unter Belastungszyanose. Die Veränderungen münden schließlich in einer Shuntumkehr, was als Eisenmenger Reaktion bezeichnet wird.

Patienten mit Down Syndrom weisen zudem eine Hyperreagibilität des Bronchialsystems auf mit daraus resultierender vermehrter Infektneigung. Die Umbauprozesse vollziehen sich bei Patienten mit Down Syndrom besonders schnell.

Durch die genannten Punkte kommt es zu einer Wachstumsverzögerung der Kinder, die sich in einer unzureichenden Nahrungsmittelaufnahme darstellt. Die Kinder entwickeln eine kontinuierlich progredient verlaufende Herzinsuffizienz, die schließlich letal enden kann. (11, 48, 72)

1.6 Morphologie und Anatomie

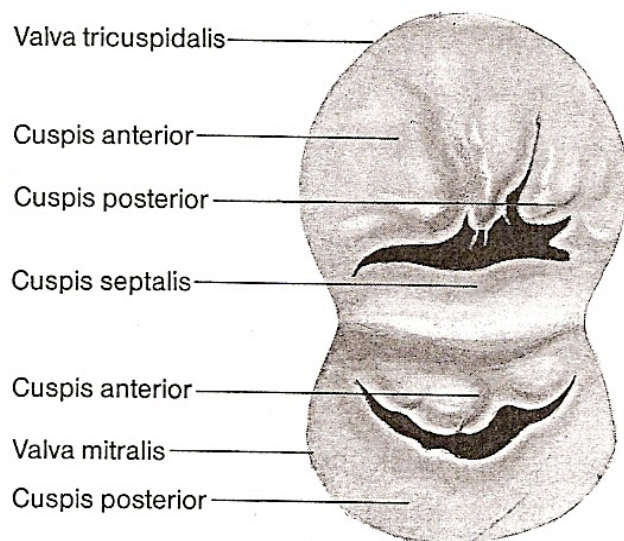
Unter den Begriff AVSD werden eine Reihe angeborener Herzfehlbildungen unterschiedlichen Schweregrades zusammengefasst. Das Vitium umfasst komplexe Anomalien im Bereich des atrioventrikulären Septums und der Atrioventrikularklappen.

Allen Formen gemeinsam ist das teilweise oder vollständige Fehlen des atrioventrikulären Septums.

1.6.1. PAVSD

Wie beim normalen Herzen auch finden sich beim partiellen AV-Septum-Defekt zwei AV-Klappen. Die Trikuspidalklappe als auch die Mitralklappe sind als „Dreisegelklappen“ mit entsprechenden Kommissuren angelegt. Hiermit resultieren 6 Segel, die entsprechend ihrer Lage benannt sind. (vgl. Abb. 5 und 6) Es bestehen bei dieser Fehlbildung keine interventrikulären Verbindungen. Das anteriore und posteriore Segel ist durch Gewebsbrücken verbunden, die am Oberrand des intakten Ventrikelseptums fixiert sind. (50, 51) Der PAVSD wird auch synonym als „Vorhofseptumdefekt vom Ostium primum Typ“ bezeichnet. (4, 13) Oftmals findet sich ein Spalt, ein so genannter „cleft“, der die linksseitige AV-Klappe im anterioren Bereich betrifft und zu einer Insuffizienz der Klappe führen kann. Der Cleft kann jedoch auch nur partiell bestehen oder ganz fehlen. Zum Teil weist auch die rechtsseitige AV-Klappe einen solchen Cleft auf. (45)

Abbildung 5: Chirurgische Anatomie normale AV-Klappen nach Krian et al. (50)



Valva tricuspidalis:

Im Ostium atrioventrikulare dextrum bestehend aus drei Segeln (Cuspes anterior, posterior und septalis).

Valva mitralis:

Im Ostium atrioventrikulare sinistrum bestehend aus zwei Segeln (Cuspes anterior und posterior)

1.6.2 CAVSD

Das Vollbild eines CAVSD beinhaltet Defekte auf Vorhof- und Ventrikelebene. Man findet einen Übergang eines ASD I in einen Inlet-VSD. Es findet sich ein gemeinsames AV-Klappenostium ohne septumnahe Verbindung zwischen den gemeinsamen Segeln. Ein membranöses und muskuläres AV-Septum fehlt. Die gemeinsame AV-Klappe besteht meist aus 5 Segeln, seltener aus 6 Segeln. (4, 13, 20, 45, 50)

Zudem kann der CAVSD in eine balancierte und einer unbalancierte Form unterschieden werden. Beim balancierten Typ findet sich ein gleich großer rechter und linker Ventrikel.

Im Gegensatz dazu kommt es beim unbalancierten rechtsdominanten Typ zur Rechtsverlagerung der AV-Klappe. Daraus resultiert ein vergrößerter rechter Ventrikel und ein hypoplastischer linker Ventrikel. Der unbalancierte linksdominante Typ verhält sich analog.

Von einem hypoplastischen Ventrikel spricht man bei einem enddiastolischen Volumen kleiner 50% der Normwertes. (71, 72) Der „Intermediär Typ“ oder auch als „transitorische“ Form bezeichnet, weist neben den oben beschriebenen Komponenten eines PAVSD noch zusätzliche kleine muldenförmige Ventrikelseptumdefekte auf. Die superiores und inferiores Segelanteile sind unvollständig in der Ventrikelseptumebene befestigt. (12, 20)

1.6.3. Rastelli Klassifikation

Wie bereits weiter oben erwähnt, zeigt sich beim CAVSD ein einziges gemeinsames AV-Klappen Ostium mit einer gemeinsamen AV-Klappe bestehend aus 5 bzw. 6 Segeln. Die Bezeichnung der einzelnen Segel erfolgt analog wie beim partiellen AV-Septum-Defekt.

Unter der Annahme, dass die inferiores Anteile der linken und rechten AV-Klappe in der Regel ein „gemeinsames posteriores“ Segel bilden, teilte der Herzchirurg Rastelli 1966 anhand der Morphologie des vorderen gemeinsamen AV-Segels und dessen Beziehung zum Ventrikelseptum, den CAVSD in die drei Subtypen A, B und C ein. (vgl. Tabelle 4, Abb. 7)

Dabei überspannen die septalen anterioren und posterioren Klappenanteile als „bridging leaflets“ in unterschiedlichem Maße die Ventrikel, die drei weiteren lateralen Segel inserieren an der freien Wand.

Beim Typ A des CAVSD liegt eine Spaltbildung am superiores gemeinsamen AV-Segels vor, wobei die Spaltländer durch rudimentäre Sehnenfäden am Oberrand des VSD fixiert sind.

Die Anomalie des Typ A kommt mit 70-75% als häufigster Subtyp des CAVSD vor.

Typ B ist mit 3-5% eine seltenere Form des CAVSD und liegt zumeist gemeinsam mit einem hypoplastischen Ventrikel vor, dem unbalancierten Typ. Das anteriore Segel besitzt einen gemeinsamen Papillarmuskel, der aus dem rechten Ventrikel entspringt. Trennung der Ostien und Fixation der Spaltländer am Septumdefekt sind bei diesem Typ nicht obligat.

Typ C des CAVSD liegt bei etwa 25% aller Patienten vor. Man findet ein gemeinsames anteriores Segel ohne Spaltbildung. Es finden sich Sehnenfäden, die zum Ventrikelseptum ziehen. Eine Assoziation mit der Fallot'schen Tetralogie findet sich besonders häufig bei dieser Form. (74, 43)

Abbildung 6: Chirurgische Anatomie PAVSD nach Krian et al. (50)

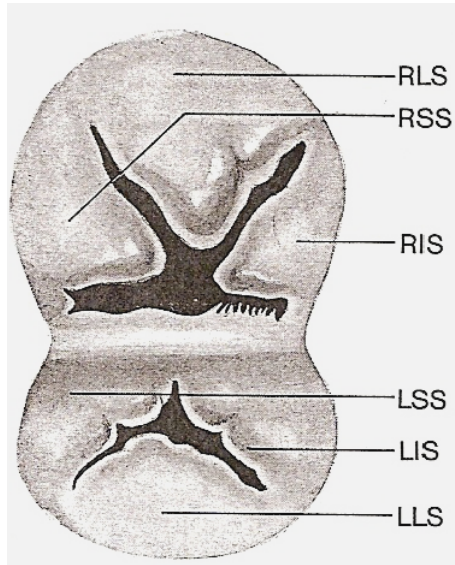
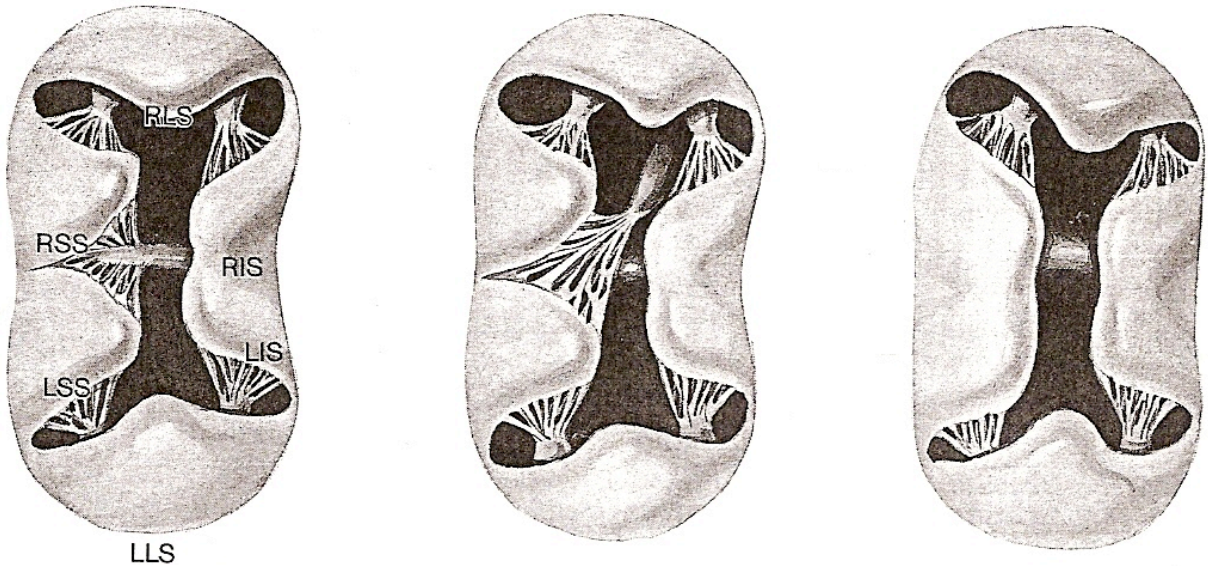


Abbildung 7: Typen A, B, C des totalen AV-Septum-Defektes nach Krian at al (50)



Rechte AV-Klappe (Trikuspidalis)
 Rechtes superiores Segel (RSS)
 Rechtes laterales Segel (RLS)
 Rechtes inferiores Segel (RIS)

Linke AV-Klappe (Mitrals)
 Linkes superiores Segel (LSS)
 Linkes laterales Segel (LLS)
 Linkes inferiores Segel (LIS)

Tabelle 4: Rastelli-Klassifikation nach Schumacher et al. (84)

Rastelli-Klassifikation des kompletten AV-Kanales
A Vorderes Segel der gemeinsamen AV-Klappe ist zweigeteilt, wobei jeder Anteil mittig am interventrikulären Septum fixiert ist.
B Vorderes Segel ist zweigeteilt, wobei beide Anteile von Sehnenfäden gehalten werden, die von einem Papillarmuskel des rechten Ventrikels entspringen.
C Ungeteiltes vorderes Segel, das nicht fixiert ist und frei flottiert.

Die Rastelli Klassifikation ist auch heute noch die gebräuchlichste Einteilung des CAVSD.

(52, 63, 64, 72, 73)

Eine feinere Unterscheidung der einzelnen Typen gelang Bharati und Lev 1973, die noch genauer auf die Lage der gemeinsamen AV-Verbindungen über dem ventrikulären Septum eingeht.

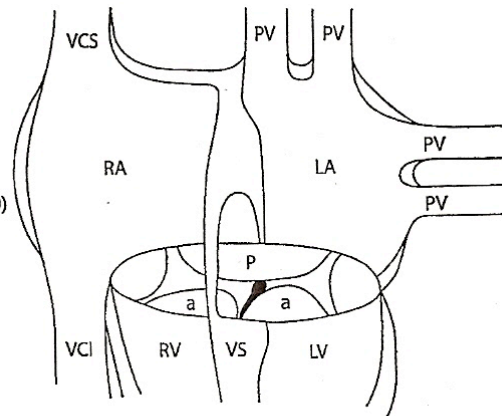
(12)

Ebert und Goor unterteilten den CAVSD 1978 in die Typen I-III, die eine Spaltbildung zwischen „vorderem Mitralklappensegel“ und „vorderem Trikuspidalsegel“ aufweisen und einen weiteren Typ IV den sie auch als „primitivste Typ“ bezeichneten, mit einer gemeinsamen vorderen Segelbildung.

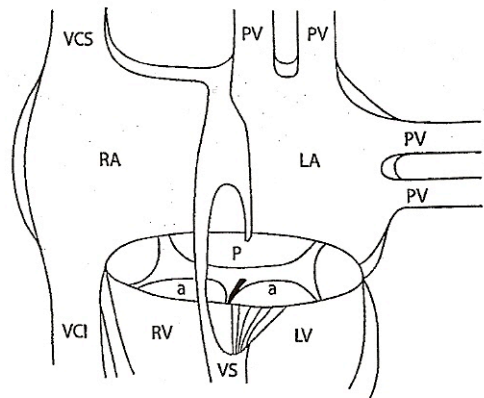
(vgl. Abb. 8-10) (27)

Abbildung 8: Einteilung der AV-Septum-Defekte nach Goor und Lillehei (33)

Partieller AV-Septumdefekt (PAVSD)
 "Ostium primum atrial septal defect"
 Ohne interventrikuläre Verbindung und
 mit 2 getrennten AV-Klappenöffnungen ("partial/incomplete" AVSD)

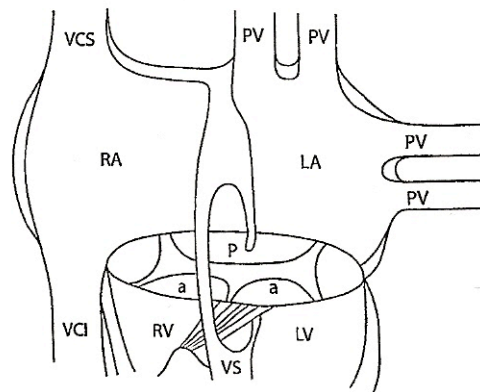


Zwischenform ("intermediate type")
 mit 2 getrennten AV-Klappenöffnungen
 und zusätzlicher interventrikulärer Verbindung (VSD)



Ansatz der Sehnenfäden des linksseitigen
 Anteils des gemeinsamen anterioren Segels (a)
 am Oberrand des Ventrikelseptums (VS)
 (Typ A nach Rastelli/Typ I nach Goor u. Lillehei)

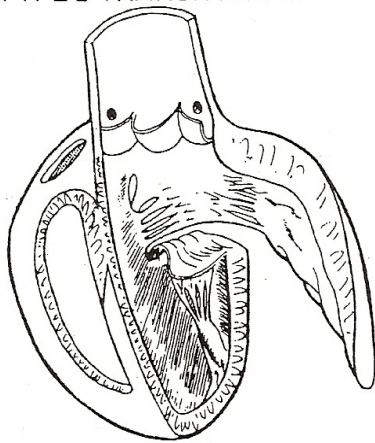
Kompletter AV-Septumdefekt (CAVSD)
 mit gemeinsamer AV-Klappenöffnung und VSD



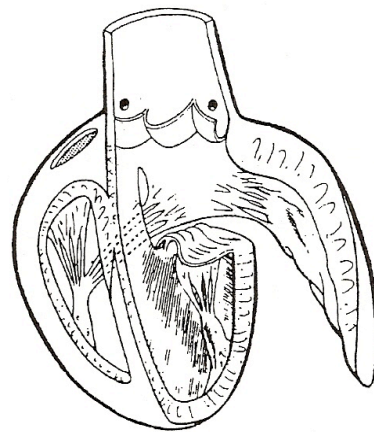
Ansatz der Sehnenfäden des linksseitigen
 Anteils des gemeinsamen anterioren Segels
 am anterioren Papillarmuskel des RV
 (Typ B und C nach Rastelli/Typ II-IV
 nach Goor u. Lillehei)

Abbildung 9: Einteilung des CAVSD in vier Typen nach Ebert und Goor (27)

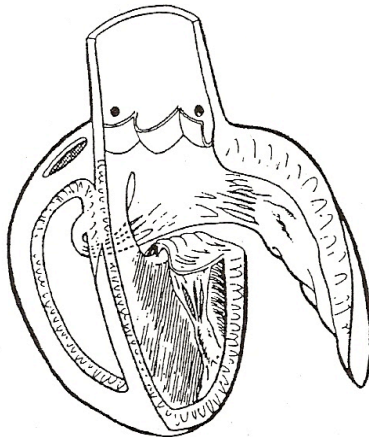
TYPE I-TRANSITIONAL



TYPE III



TYPE II



TYPE IV

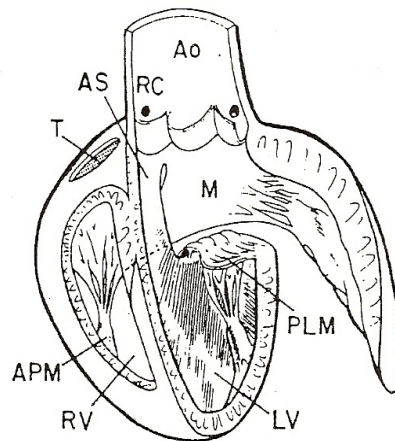
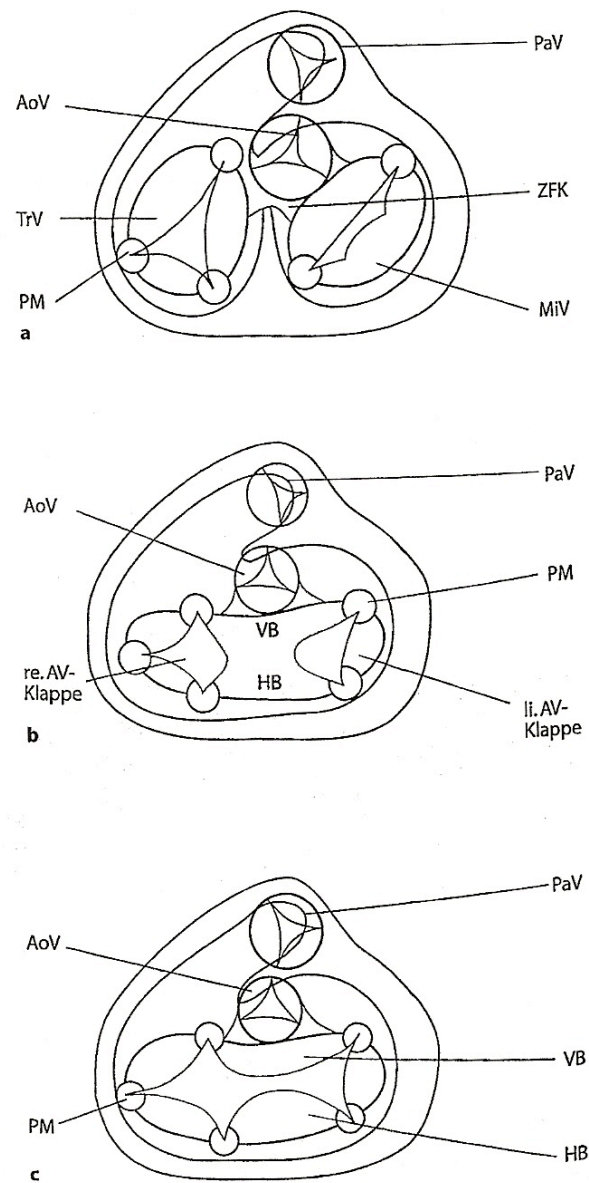


Abbildung 10: Darstellung der AV-Klappen mit ihren Segeln und ihren Beziehungen zu den septalen Strukturen und den Papillarmuskeln (PM) nach Schumacher et al. (87)



a: normales Herz b: PAVSD c: CAVSD

Legende:

MiV: Mitralklappe
 TrV: Trikuspidalklappe
 PaV: Pulmonalklappe
 AoV: Aortenklappe
 ZFK: zentraler fibröser Körper
 PM: Papillarmuskel
 VB: Vorderes überbrückenes Segel
 HB: Hinteres überbrückenes Segel

1.6.4 Besondere Lage des Reiz-Leitungssystems

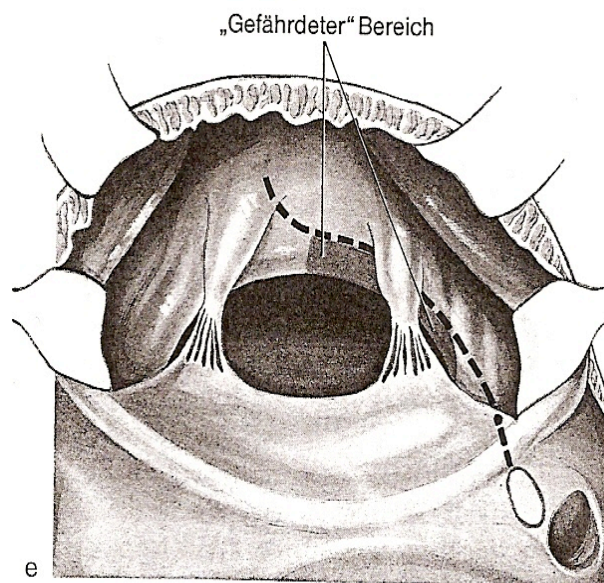
Beim CAVSD besteht eine besondere Lage des Reiz-Leitungssystems. Erstmals wurde dies durch Lev im Jahre 1958 beschrieben. (57)

Der AV-Knoten liegt nahe der inferioren Kante des Vorhofseptumdefektes zwischen Crux Cordis und Sinus Coronarius. Hier erreicht im so genannten nodalen Dreieck der inferiore Anteil der Oberkante des Ventrikelseptumdefektes die AV-Klappenebene. (Vgl. Abb. 11 und 12)

Das His-Bündel verläuft beim CAVSD an der Crux Cordis durch die AV-Ebene und später entlang des Oberrandes des Septumdefektes auf ventrikulärer Ebene. Thiene wies 1981 erneut darauf hin, dass Lokalisation des AV-Knotens und der Verlauf des His'schen Bündels sehr variabel sein können. (94)

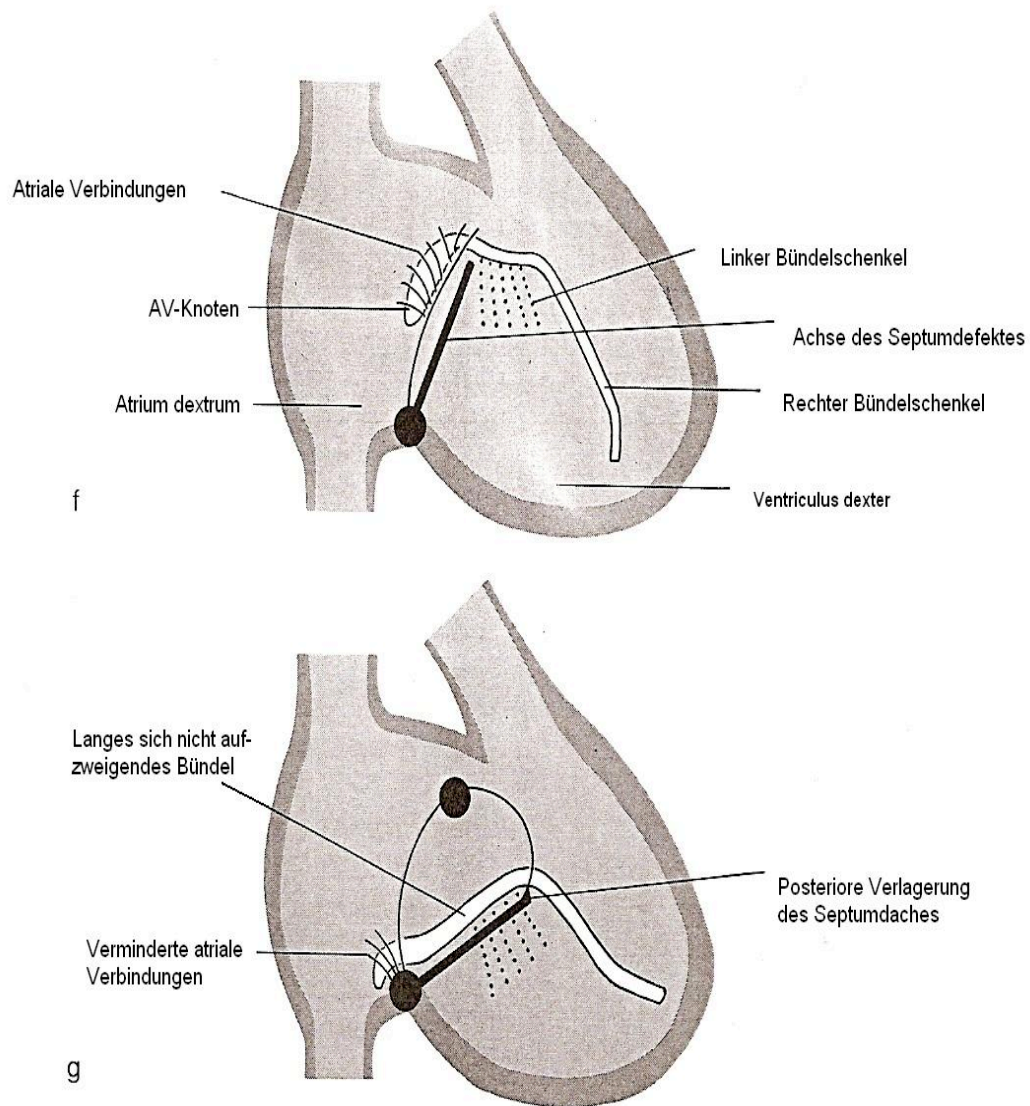
Während einer Korrekturoperation besteht daher immer die Gefahr der Verletzung dieses Areals. Postoperativ kann es zu einem permanenten oder passageren AV-Block dritten Grades kommen. (19, 28, 94, 57)

Abbildung 11: Schematisierte Anatomie des Erregungsleitungssystems beim AV-Septum-Defekt aus Sicht des Operateurs nach Krian et al (50)



Durch Fehlen des atrioventrikulären Septums ist der AV-Knoten aus der „Spitze“ des nodalen Dreiecks nach posterior verlagert

Abbildung 12: Verlagerung des Erregungsleitungssystems nach Krian et al (50)



F: Achse des Erregungsleitungssystems beim normalen Herzen

G: Posteriore Verlagerung der Achse des Erregungsleitungssystems beim AV-Septum-Defek

1.6.5 Embryologische Grundlagen und pathologische Anatomie des CAVSD

Die Entwicklung des menschlichen Herzens aus dem Mesoderm beginnt etwa in der Mitte der dritten Schwangerschaftswoche. Durch Kanalisierung von mesenchymalen Zellsträngen der kardiogenen Zone entwickelt sich ein paarig angelegter Herzschlauch, der am 22. Tag zu einem singulären, leicht gebogenen Herzschlauch verschmilzt. Durch Krümmung und Längenwachstum des Herzschlauches entwickelt sich zwischen dem 23. bis 28. Tag die Herzschleife. Zudem bilden sich lokale Erweiterungen des Herzschlauches aus, so dass, durch eine Einschnürung voneinander getrennt, Vorhof und Kammerteil entstehen. Als Atrioventrikularkanal wird der enge Übergang und damit die Einschnürung zwischen Vorhof und Kammeranlage bezeichnet, der die spätere atrioventrikuläre Grenze bildet.

Durch Septenbildung entstehen zwischen der 4. und 7. Woche vier Kammern und damit die charakteristische Herzstruktur. Der Atrioventrikularkanal wird von vier Endokardkissen umgeben, die aus Mesenchymalleisten bestehen. Durch Verschmelzung der oberen und unteren Endokardkissen wird der Kanal in ein rechtes und linkes Atrioventrikularostium unterteilt. Bindegewebiger Umbau der Endokardkissen und mesenchymale Proliferation im Bereich der Ostien führt zur Bildung der späteren atrioventrikulären Klappen. Die Mesenchympolster der zukünftigen Klappen werden von der Ventrikelseite her ausgehöhlt und bleiben über die Chordae tendinae und Papillarmuskeln mit der Ventrikelwand in Verbindung. Am Ende der Atrioventrikularklappenentwicklung liegen im linken Ostium atrioventrikuläre zwei und im rechten Ostium drei Klappensegel vor. (54, 85)

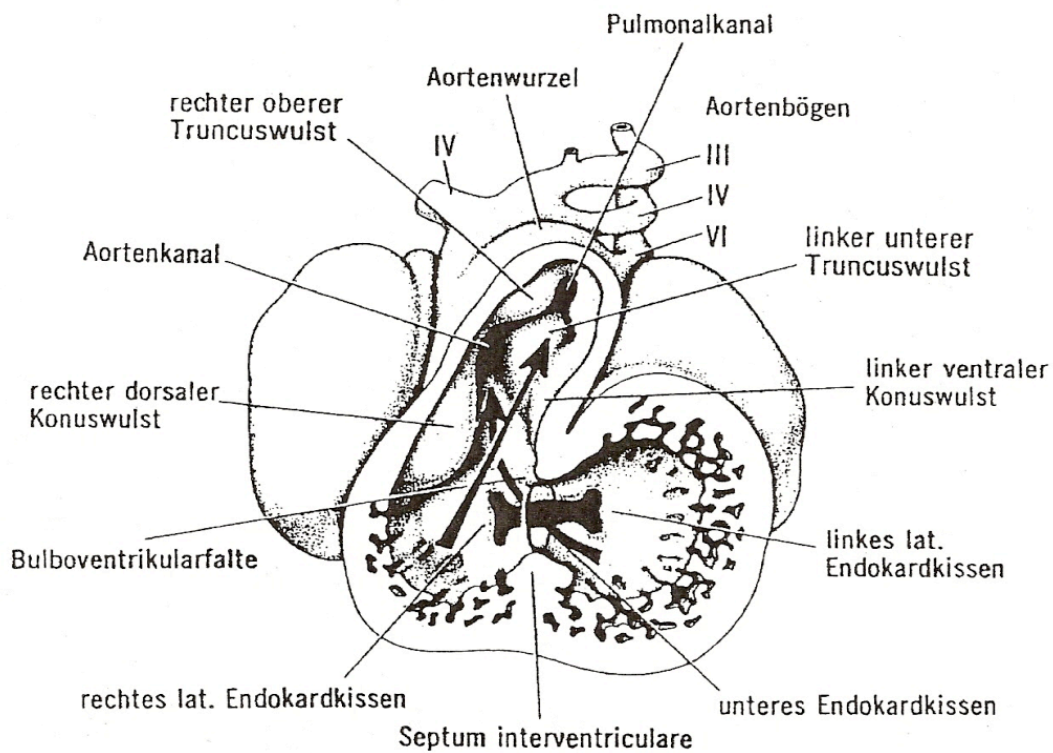
Das Vorhofseptum bildet sich über das Septum primum, das vom Dach des Vorhofs herunter wächst und damit den Vorhof unterteilt. Zwischen beiden Seiten bleibt das Ostium primum als Öffnung bestehen. Durch eine Verschmelzung des Septum primum mit dem Endokardkissen wird das Ostium primum verschlossen, es entsteht jedoch durch Zelluntergang im Septum primum das Ostium secundum. Es bildet sich ein Septum secundum, das bis auf das Foramen ovale das Vorhofseptum verschließt. Durch Druckanstieg im linken Vorhof nach der Geburt verschließt sich unter physiologischen Bedingungen auch das Foramen ovale und damit das Vorhofseptum.

Das Ventrikelseptum wird über das Septum interventrikuläre, das sich in einen dickeren muskulären und einen dünnen membranösen Abschnitt untergliedert, gebildet. Von der Herzspitze aus wächst das Septum interventrikuläre auf das Endokardkissen zu. Zunächst bleibt das Foramen interventrikuläre noch offen, in der siebten Woche verschmelzen die Komponenten und das Septum verschließt sich vollständig.

Aufgrund der Annahme, die in der Embryonalperiode geformten Endokardkissen würden wesentlich zur AV-Klappen- und Septen-Bildung beitragen, wurde in der Literatur der CAVSD auch als „Endokardkissendefekt“ bezeichnet oder auch als „AV-Kanaldefekt“. Neueste

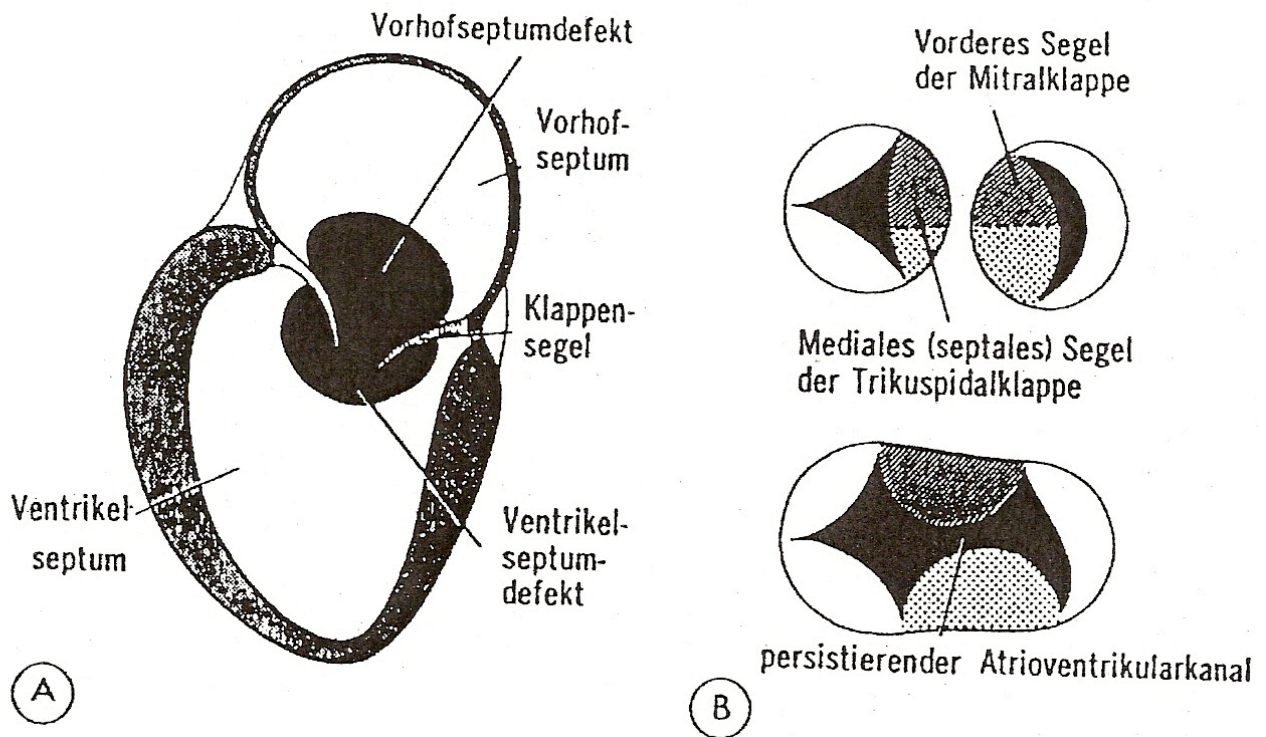
Hypothesen stützen sich jedoch vermehrt auf die bedeutsame Rolle der AV-Septen für die physiologischen oder aber pathologischen Entwicklung der AV-Klappen. (54, 85) (vgl. Abb. 13, 14)

Abbildung 13: Entwicklung der Endokardkissen im Atrioventrikularkanal nach Langmann et al. (54)



Frontalschnitt durch das Herz eines 9-mm großen Embryos. Der Kreis entspricht der Lage des Foramen interventriculare

**Abbildung 14: Persistierender Atrioventrikularkanal
nach Langmann et al. (54)**



A: Darstellung der Missbildung mit den Charakteristika Vorhofseptumdefekt und Ventrikelseptumdefekt

B: Klappenebene bei normaler Entwicklung (oben) und beim CAVSD (unten)

1.7 Pathophysiologie

Der CAVSD ist durch einen großen Links-Rechts-Shunt auf Vorhof und Ventrikelebene gekennzeichnet, der eine pulmonalvaskuläre Erkrankung mit sich bringt. Das Ausmaß der Symptome ist von der Größe des Shuntvolumens und der Insuffizienz der Klappen abhängig. Durch den großen Links-Rechts-Shunt kommt es zu einer Volumen- und Druckbelastung des rechten Ventrikels und daraus resultierend zum Anstieg des Pulmonalarteriendruckes. Das Shuntvolumen auf Ventrikelebene wird von der Höhe des Lungengefäßwiderstandes bestimmt. Dieser berechnet sich aus pulmonalarteriellen Mitteldruck, Herzminutenvolumen und Druck im linken Vorhof. **(35, 83, 102)**

Heath und Edwards beschrieben 1958 die Umbauvorgänge der Gefäßwände bei pulmonaler Hypertension und unterteilten die Veränderungen in 6 Schweregrade. **(Vgl. Tabelle 5) (41)**

Durch anhaltende Druck- und Volumenüberbelastung der Lungengefäße kommt es zu folgenden histologischen Veränderungen:

Zunächst kommt es zu einer Mediahypertrophie. Zwischen dem 6. und 12. Lebensmonat findet sich zudem eine Intimafibrose. Nach Beendigung des ersten Lebensjahres zeigt sich die Schädigung der pulmonalen Strombahn in einer Gefäßdilatation mit plexiformen Läsionen. Da die Gefäße durch diese Veränderungen an Elastizität und Reagibilität verlieren, kommt es zu einem weiteren Anstieg der Widerstände in der Lungenstrombahn. Der Druck in den Lungengefäßen steigt an und führt so zur pulmonalen Hypertonie.

Als Eisenmenger Reaktion wird der irreversible Endzustand dieser Veränderungen bezeichnet, wenn der Lungengefäßwiderstand den Widerstand des Körperkreislaufes übersteigt und es somit zur Shunt Umkehr von rechts nach links kommt, da der Druck im rechten Ventrikel nun höher ist. Es kommt zu Hypoxämie und zentraler Zyanose. Die Veränderung bedingt eine Inoperabilität aus hämodynamischen Gründen. Die Shuntumkehr fungiert nun als „Überlaufventil“ und Entlastung der Lungendurchblutung. Ohne den Rechts-Linksshunt müsste das gesamte Herzzeitvolumen durch die Lungengefäße gepumpt werden, diese sind jedoch durch die erwähnten histologischen Veränderungen zu eng und starr. Ein Verschluss des Herzdefektes zu diesem Zeitpunkt würde daher postoperativ zu einer rechtsventrikulären Dekompensation führen. **(72, 84)** Beim CAVSD kommt es während des ersten Lebensjahres zu den genannten Veränderungen der Lungenstrombahn. Eine Intimafibrose kann bereits in den ersten 6 Monaten festgestellt werden. **(41, 89, 103)** Nach Zellers et al. ist eine irreversible Lungengefäßerkrankung vor dem siebten Lebensmonat selten. **(106)** Vor allem bei Patienten mit Down Syndrom, stellen sich die Gefäßveränderungen besonders rasch ein. Hier ist die Gesamtquerschnittsfläche des Lungenkapillarbetts durch unzureichende Alveolarisierung der distalen Lungenpartien stark reduziert, zudem ist die respiratorische Infektanfälligkeit bei diesen Patienten erhöht **(6, 29, 41, 72, 83, 89)**

Tabelle 5: Umbauvorgänge im Gefäßbett bei pulmonaler Hypertension nach Heath und Edwards (41)

Grad	Veränderung
I	Mediahypertrophie der Arterien und Arteriolen ohne Intimaveränderungen bzw. zelluläre Intimaproliferation der kleinsten Arterien und Arteriole und Intimafibrose der Lungenfibrose
II	Mediahypertrophie und zelluläre Intimaproliferation
III	Mediahypertrophie, Intimafibrose und evtl. frühes Stadium generalisierter Gefäßdilataion
IV	Progressive generalisierte Gefäßdilataion und Gefäßverschlüsse durch Intimafibrose und Fibroelastose; Auftreten plexiformer Gefäßläsionen in Lungenarteriolen und kleineren Lungenarterien
V	Auftreten weiterer „Dilatationsläsionen“ im Sinne einer chronischen Dilataion bis zur pulmonalen Häm siderose
VI	Endstadium der nekrotisierenden Arteriitis

1.8 Klinische Symptomatik

Die ersten klinischen Symptome und der Zeitpunkt ihres Auftretens sind beim CAVSD von verschiedenen Faktoren abhängig. Der Rastellityp des CAVSD, die Defektgröße auf Vorhof und Kammerebene und der Grad einer Insuffizienz der linksseitigen AV-Klappe sind hier entscheidend. Aber auch die Druck- und Widerstandsverhältnisse im Pulmonalkreislauf spielen eine wichtige Rolle, sowie assoziierte kardiale Fehlbildungen.

Kleinkinder und Säuglinge mit CAVSD zeigen bereits sehr früh klinische Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz, wie Gedeihstörungen und das vermehrte Auftreten von pulmonalen Erkrankungen. Bei Patienten mit PAVSD können die Symptome dagegen erst im Kindesalter erstmalig auftreten. Bei intakter linksseitiger AV-Klappe entspricht die Symptomatik der eines isolierten Vorhofseptumdefektes. **(15, 96)**

1.9 Diagnostik

Auskultatorisch zeigt sich beim CAVSD ein spindelförmiges, niederfrequentes Systolikum ausgelöst durch den Ventrikelseptumdefekt in Kombination mit einem Holosystolikum, das auf die linksseitige AV-Klappeninsuffizienz (MI) zurückzuführen ist und über der Herzspitze am lautesten zu hören ist. Aufgrund der pulmonalen Hypertonie ist der zweite Herzton betont und breit gespalten, der Pulmonalklappenschlusston ist früh betont.

Je nach Ausmaß des Links-Rechts-Shunts kommt es zu einem diastolischen AV-Klappenströmungsgeräusch, das umso leiser wird, je höher das Ausmaß der pulmonalen Hypertonie ist. **(49, 52, 15, 86, 101) (vgl. Abb. 15)**

Im EKG zeigt sich bei über 90% der Patienten ein überdrehter Linkslagetyt, sowie Zeichen der links- und rechtsseitigen Hypertrophie durch die Volumenbelastung der beiden Kammern. Der Sokolow-Index ist häufig als Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie mit Werten $> 3,5$ mV erhöht.

Das p sinistro bzw dextro cardiale ist Ausdruck der Volumenbelastung. Die T-Welle ist breit und doppelgipflig mit betontem zweitem Gipfel. Bei 90% der Patienten besteht zusätzlich ein AV-Block Grad I. **(36, 72, 83, 87) (vgl. Abb. 16)**

Die Herzechokardiographie wird heutzutage mit zwei- und dreidimensionalen Schnittbildverfahren durchgeführt. Hierbei lassen sich wichtige Aussagen zur Morphologie der gemeinsamen AV-Klappe, zur Größe der Defekte auf Vorhof und Kammerebene und zur Ventrikelfunktion machen. Mit Hilfe der Dopplertechnik kann der Grad der Klappeninsuffizienz bestimmt werden. Die Echokardiographie erbringt wichtige Erkenntnisse zur idealen Operationstechnik und Indikationsstellung. (63, 64, 99, 106)

(vgl. Abb. 17 und 18)

Nach Flyer et al (30) ist die alleinige Echokardiographie zur Diagnostik meist ausreichend und eine zusätzliche Herzkatheteruntersuchung ist nicht erforderlich.

Bei nicht eindeutiger klinischer und echokardiographischer Diagnose ermöglicht die Herzkatheteruntersuchung die exakte Darstellung von Größe und Lage der interatrialen und interventrikulären Defekte, sowie die Kalkulation der Shunts auf Vorhof und Ventrikelebene und die Berechnung des Lungengefäßwiderstandes.. Zudem kann eine pharmakologische Testung der Gefäßreagibilität mit O₂, NO und inhalativem Iloprost durchgeführt werden. Dadurch können Patienten mit bereits fixierter pulmonaler Hypertonie identifiziert werden.

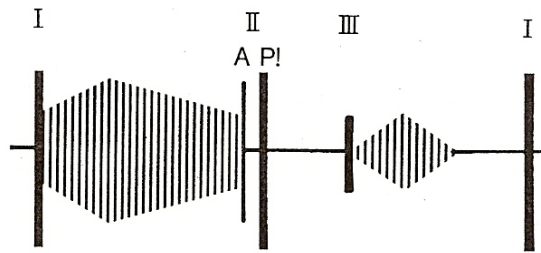
Als einen typischen Befund der Herzkatheteruntersuchung lässt sich das so genannte „goose neck“ erwähnen. Hierbei zeigt sich die Einflussbahn im Vergleich zur Ausflussbahn verkürzt, so dass unter der Klappenebene die Aorta in den linken Ventrikel verlängert hineinragt.

Vor allem zum Ausschluss einer unbalancierten Form des CAVSD, was in manchen Fällen die Inoperabilität bedeuten würde, ist der Katheter ein wichtiges Instrument. Zudem sind auch subaortale Einengungen gut zu diagnostizieren. (4, 52, 15, 86, 101) (Vgl. Abb. 20)

Konnte klinisch und echokardiographisch eine eindeutige Diagnose gestellt werden und wurden assoziierte Fehlbildungen, sowie eine pulmonale Widerstandserhöhung ausgeschlossen, so kann auf eine invasive Diagnostik verzichtet werden. Somit zählt die Herzkatheteruntersuchung heute nicht mehr zu den Routineuntersuchungen eines CAVSD vor einer geplanten Operation. (87)

Im Röntgenthorax erkennt man durch die Volumenbelastung aller vier Herzhöhlen eine Vergrößerung des Herzschattens. Die Herzform ist uncharakteristisch. Zudem fällt die Erweiterung der Pulmonalarterien durch die vermehrte Lungendurchblutung auf, die vor allem in Stammbezirken und in der Peripherie zu sehen ist. (72, 84) (Vgl. Abb. 19)

Abbildung 15: Auskultation bei CAVSD mit ausgeprägter MI nach Schumacher et al. (87)

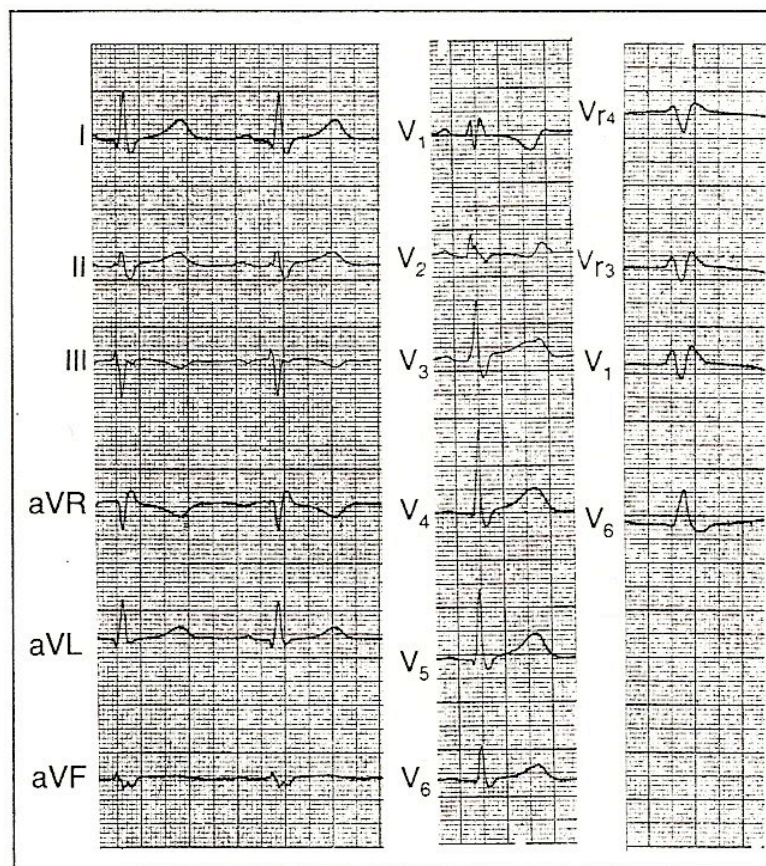


Rauhes Systolikum Grad III-IV

Holosystolikum bei MI

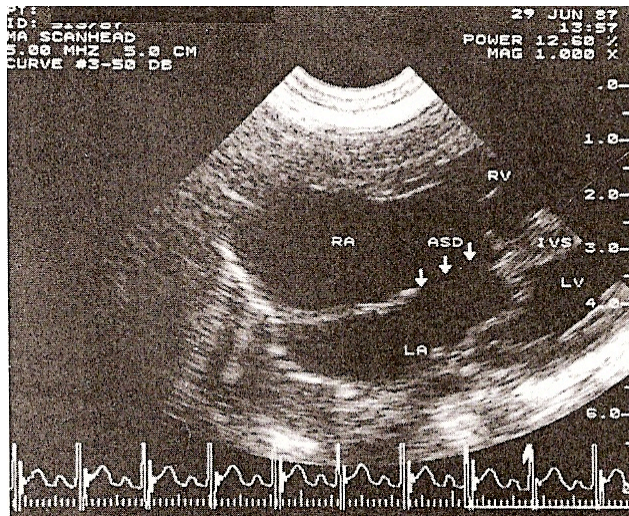
Niederfrequentes Mesodiastolikum nach dem III. HT; entspricht Mitralströmungsgeräusch

Abbildung 16: CAVSD mit pulmonaler Hypertonie bei einem 6 Monate alten Säugling nach Schumacher et al. (84)



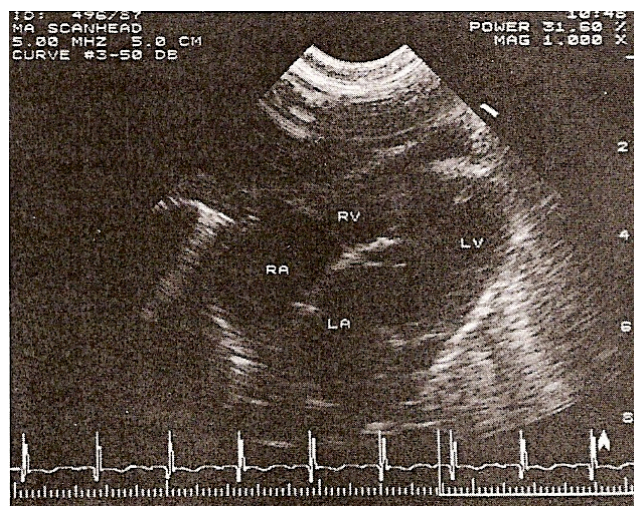
Sinusrhythmus, pathologischer Linkslagetypp, inkompletter Rechtsschenkelblock mit Rechtsverspätung und T-Inversion in V1 als Hinweis für eine überwiegende rechtsventrikuläre Hypertrophie

Abbildung 17: CAVSD Typ A nach Rastelli bei einem 6 Monate alten Säugling nach Schumacher et al. (84)



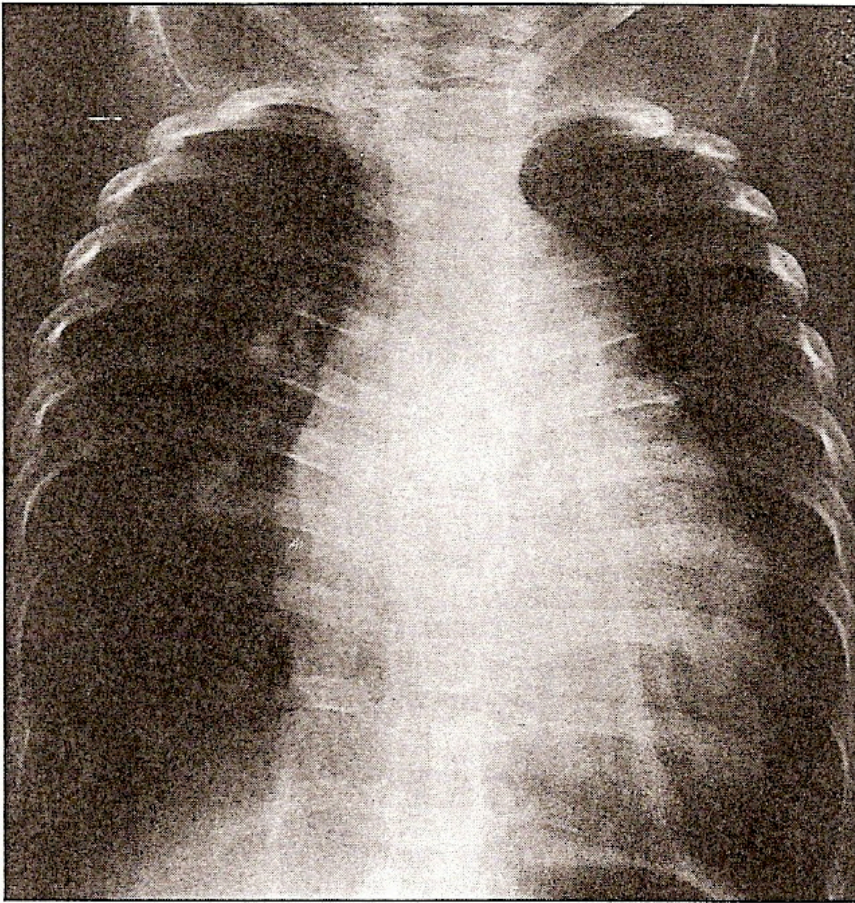
Subkostale Darstellung des AV-klappennahen Defektes bei Anheftung der gemeinsamen AV-Klappe in einer Ebene

Abbildung 18: CAVSD Typ A nach Rastelli bei einem 13 Monate alten Kind am 15. Postoperativen Tag nach korrigierender Operation nach Schumacher et al. (84)



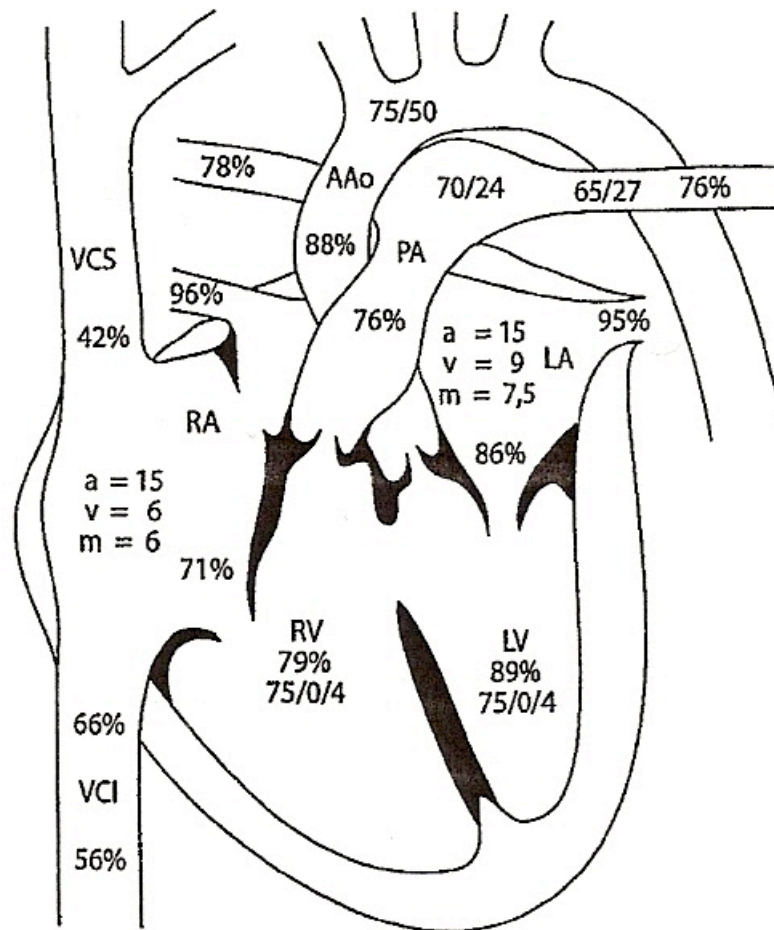
Subkostaler 4-Kammer Blick:
interatriale und interventrikuläre Patch aufgrund der hellen Echos gut erkennbar
Die operativ getrennten AV-Klappen setzen weiterhin in einer Ebene am interventrikulären Septum an.

Abbildung 19: PAVSD mit ausgeprägter „Mitralinsuffizienz“ bei einem 14 Monate alten Säugling nach Schumacher et al. (84)



Deutliche Vergrößerung des Herzschattens (HTQ = 0,66) mit Betonung der rechten Herzkontur, angehobener Herzspitze und deutlicher Prominenz des Pulmonalissegmentes; deutlich vermehrte Lungengefäßzeichnung

Abbildung 20: Druck und O₂ Sättigungswerte bei CAVSD mit pulmonaler Hypertonie und geringer Mitralklappeninsuffizienz nach Schumacher et al. (87)



$$R_s = 11,6 \text{ E x m}^2 \quad R_p = 4 \text{ E x m}^2$$

$$R_p : R_s = 0,34 : 1$$

$$LRS = 4,5 \text{ l/min} = 56\% \text{ von } Q_p$$

$$RLS = 0,95 \text{ l/min} = 21\%$$

1.10. Aktueller Stand der Chirurgischen Therapie

Grundsätzlich stehen zwei verschiedene chirurgische Techniken zu Verfügung

Bei der Ein-Patch-Technik wird der Defekt auf Vorhof und Ventrikelebene durch einen einzelnen individuell zurecht geschnittenen Perikard- oder Dacron-Patch verschlossen. Der Septumdefekt auf ventrikulärer Ebene wird von rechts, unter Umgehung eventueller Chordae tendinae, verschlossen. Die jeweiligen rechts und linksseitigen Anteile der gemeinsamen AV-Klappe werden in der Ebene am Patch befestigt. Schließlich erfolgt der Verschluss auf Vorhofebene mit den verbleibenden Anteilen des Patch. **(47, 50, 75)**

Bei der Zwei-Patch-Technik wird durch einen halbmondförmigen Patch der interventrikuläre Defekt verschlossen und die gemeinsame AV-Klappe am Oberrand des Patches fixiert. Der interatriale Defekt wird nun in einem zweiten Schritt mit einem weiteren halbmondförmigen Patch verschlossen. Da eine Rekonstruktion der linksseitigen AV-Klappe in den meisten Fällen intraoperativ durchgeführt werden kann, ist ein primärer Klappenersatz sehr selten. **(19, 50, 61, 65, 69)**

Während der Operation kann durch eine transösophageale Echokardiographie das Korrekturergebnis beurteilt werden und anschließend operativ gegebenenfalls verbessert werden. **(43, 80, 99, 106)**

1.11 Ziel der Untersuchung

Seit der ersten operativen Korrektur eines AVSD Mitte der 50 Jahre (Lillehei Surgery 1955) **(58)** hat die operative Technik, der Zeitpunkt der Korrektur, das anästhesiologische Management und die postoperative Intensivmedizinische Versorgung einen erheblichen Wandel erfahren. Damit ging eine deutliche Verbesserung der Ergebnisse einher. Während in den Anfangsjahren die operative Letalität bei bis zu 60% lag, konnte sie aktuell auf unter 5% reduziert werden. **(51, 55)**

Die Bedeutung des Down Syndroms als Risikofaktor wird kontrovers diskutiert.

Klinisch zeigen sich relevante Unterschiede bei Kindern mit und ohne Down Syndrom. **(10, 11)**

Während in einigen Untersuchungen Patienten mit Down Syndrom ein erhöhtes Risiko für operative Komplikationen zeigten und postoperativ eine längere maschinelle Beatmungsdauer und ein insgesamt längerer Krankenhausaufenthalt erforderlich war, konnte in anderen Studien gerade bei Patienten mit Down Syndrom ein besseres Langzeitüberleben nachgewiesen werden. **(60, 67, 77, 79)**

Ziel dieser Untersuchung war es, die Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen hinsichtlich der präoperativen klinischen und hämodynamischen Parameter herauszuarbeiten und den Einfluss des Down Syndroms auf die Früh- und Spätletalität, sowie die Inzidenz und Art von Reoperationen zu untersuchen.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden 476 Kinder mit komplettem atrioventrikulären Septumdefekt, die im Zeitraum von Oktober 1974 bis März 2005 am Deutschen Herzzentrum München operiert wurden, nachuntersucht. Patienten mit komplexen assoziierten kardiovaskulären Anomalien wie Fallot'sche Tetralogie (TOF), Double-outlet right Ventricle (DORV), Transposition der großen Arterien (TGA), totaler Lungenfehlbildung (TAPVC) wurden von dieser Untersuchung ebenso wie Patienten mit partiellem AV-Septum Defekt (PAVSD) ausgeschlossen.

2.1.1 Präoperative Daten

Bei 341 (71,6%) Kindern lag ein Down Syndrom vor (Gruppe D). 135 (28,4%) Kinder zeigten einen normalen Chromosomensatz (Gruppe ND). (vgl. **Abb. 21**)

Bei 303 (64%) Patienten bestanden zusätzlich kardiale Anomalien wie z.B. ASD II, PFO, PDA etc. (vgl. **Tabelle 6**) (Gruppe ND n=88 (65%), Gruppe D n= 215 (65%) Die Mehrzahl der kleinen Patienten hatte eine balancierte Form des CAVSD. Bei 26 Patienten (5,5%) lag entweder eine rechtsventrikuläre (n=21) oder linksventrikuläre (n=5) Dominanz vor.

Extrakardiale Begleitaneomalien wie Morbus Hirschsprung, Duodenalatresie/Stenose, kongenitale Trachealstenose, Apert Syndrom und CHARGE-Assoziationen¹ wurden bei 39 Patienten gesehen.

Insgesamt wurden 336 (71%) Kinder primär korrigiert; 89 (69%) in der Gruppe ND und 247 (72%) in der Gruppe D. (vgl. **Abb. 22**) Bei Primärkorrektur waren die Patienten zwischen 1 Monat und 10,3 Jahren alt (im Mittel $0,9 \pm 1,3$ J median: 0,53 Jahre). 152 Patienten waren jünger als 6 Monate. (45,2%). Das Durchschnittsalter bei Primärkorrektur lag in der Gruppe D bei $0,8 \pm 1,0$ Jahren verglichen mit $1,3 \pm 1,8$ Jahren in Gruppe ND. (vgl. **Abb. 23**)

Das Gewicht zum Zeitpunkt der Operation variierte zwischen 1,3 und 23,2 Kilogramm (Mittelwert 5,3 kg). Bei 36 Patienten lag das Gewicht zum Zeitpunkt der Primärkorrektur unter 4000g . 95 (20% des Gesamtkollektivs) Kinder wurden zweizeitig operiert, wobei die Palliativoperation 5 Tage bis 17,8 Jahre (im Mittel $3,4 \pm 2,9$ Jahre median 2.8 Jahre) vor der Korrekturoperation stattfand. Diese wurde bei 60 (63,92%) der Gruppe D und bei 35 (36,08%) der Gruppe ND durchgeführt.

Für eine Gruppe von 45 Patienten (9,4%) war nur eine Palliativoperation möglich. (35 Patienten (77,27%) in Gruppe D und 10 Patienten (22,73%) Gruppe ND) (vgl. **Abb. 25**)

¹ CHARGE-Assoziation: Akronym für: C - Colobom des Auges, H - Herzfehler, A - Atresie der Choanen, R - Retardiertes Längenwachstum, G - Geschlechtsorgan-Anomalien, E - Ohrfehlbildungen)

Abbildung 21: Prozentualer Anteil des Down Syndroms am Patientenkollektiv CAVSD

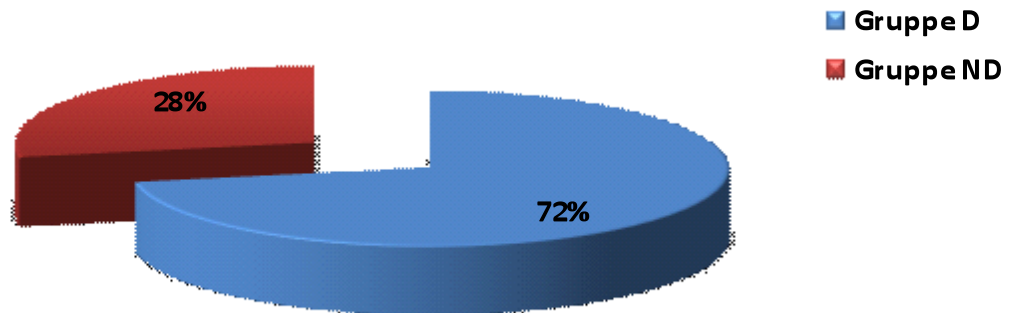


Abbildung 22: operatives Vorgehen beim CAVSD n = 476

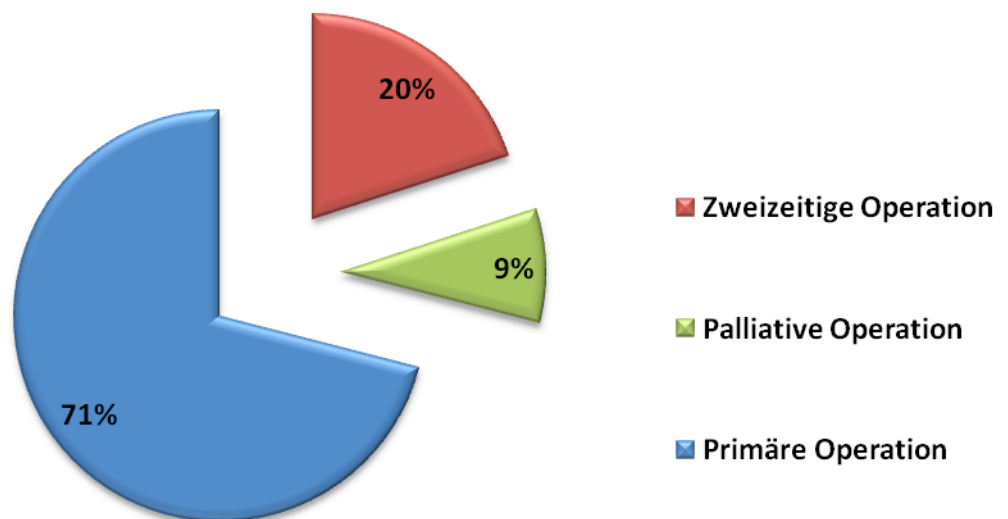
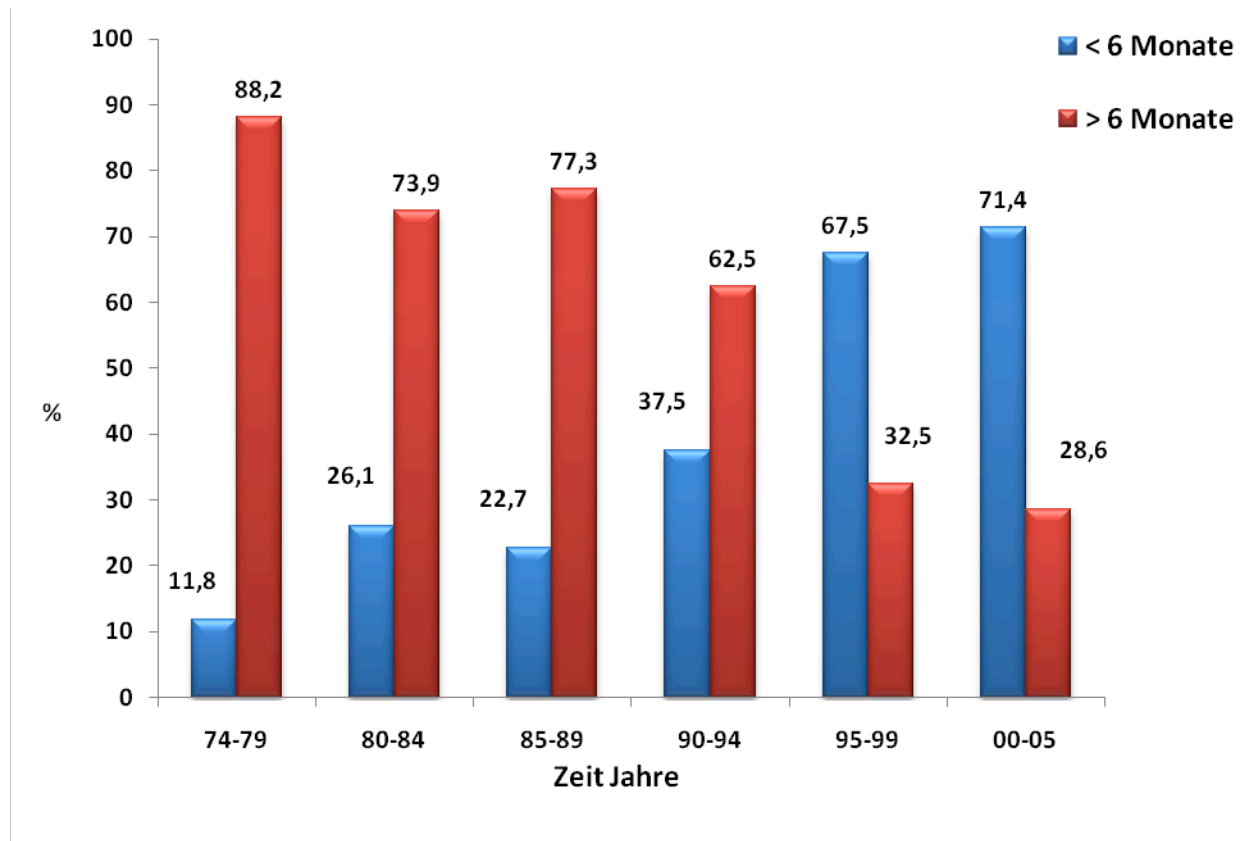


Abbildung 23: Alter bei Primärkorrektur



Die Patienten, die vorab ein Pulmonalarterienbanding erhielten waren bei Korrektur 1,4 Monaten bis 18 Jahre (im Mittel $3,7 \pm 3,2$ Jahre median: 3,1 Jahre) alt . Das Operationsgewicht variierte von 2,8 bis 46,2 kg (median: 12 kg).

Bei der intraoperativen Inspektion zeigten 64% der Patienten bei Primärkorrektur einen Rastelli Typ A, 3% einen Typ B und 33% einen Typ C. (vgl. Abb. 24)

18 Patienten (4%), bei denen eine CAVSD-Korrektur durchgeführt wurde, wiesen AV-Klappenanomalien auf (Mitralklappe mit zwei Ostien (double orifice mitral valve) (n=4), singulärer linksventrikulärer Papillarmuskel (n=7), dysplastische Klappensegel mit extrem zerreißlichen Gewebe (n=9)). Bei 311 Patienten wurden im Vorfeld der Primärkorrektur Katheterdaten erhoben. (vgl. Tabelle 7)

In den Jahren 1974-1994 wurde bei 95% der Patienten eine Katheteruntersuchung durchgeführt, in der letzten Dekade nur bei 37% der Patienten.

Abbildung 24: Rastelli – Typenverteilung der Studienpatienten n =476

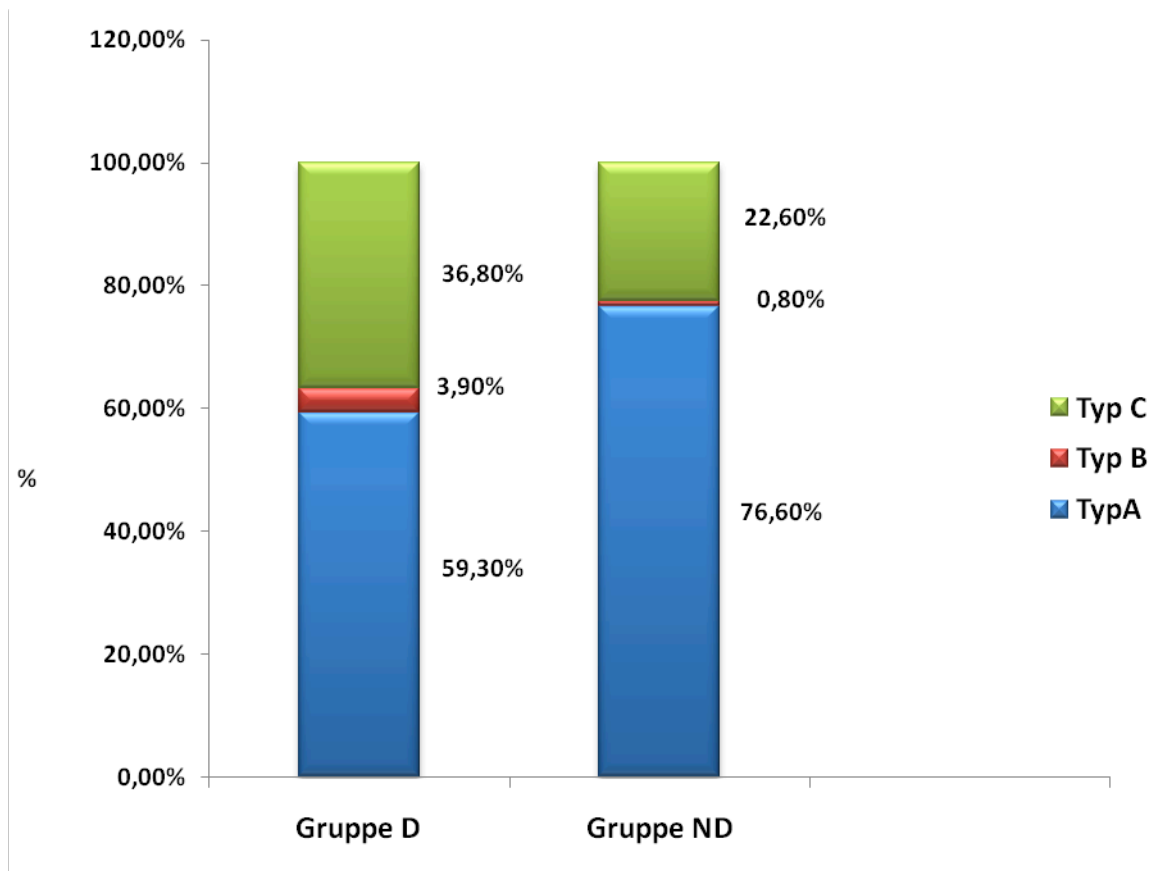


Abbildung 25: Chirurgisches Vorgehen 1974-2005

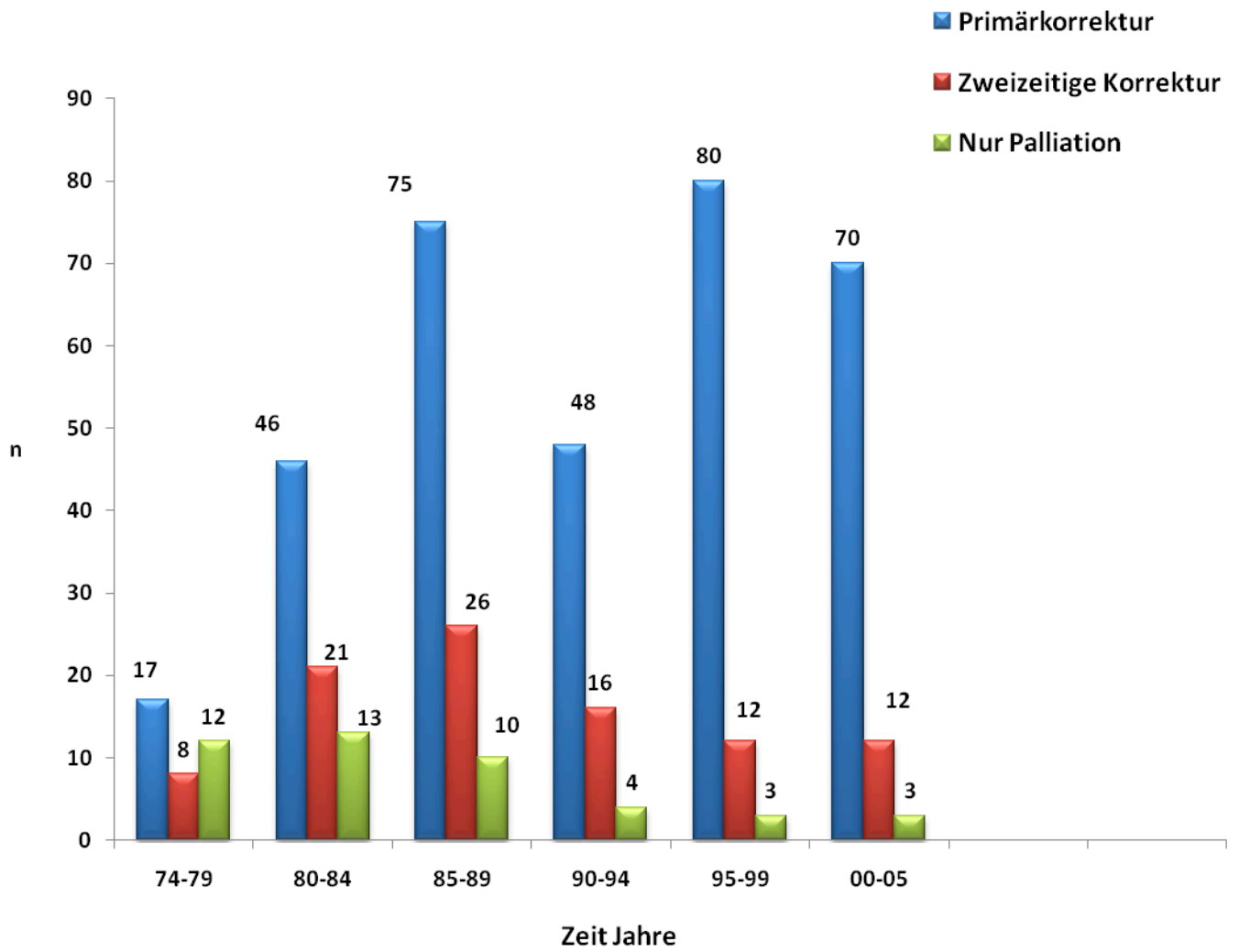


Tabelle 6: Assoziierte Begleit anomalies im Kollektiv von 476 Patienten mit CAVSD

Patienten (n)	Alle Patienten		Patienten Gruppe D		Patienten Gruppe ND		p-value
	476	%	341	%	135	%	
ASD II / PFO	180	37.8	137	40.2	43	31.8	n.s.
PDA	135	28.4	112	32.8	23	17.0	0.001
LPSVC	29	6.1	15	4.4	14	10.4	0.013
Gemeinsamer Vorhof	12	2.5	2	0.6	10	7.4	<0.001
Extension V.azygos	10	2.1	0	0	10	7.4	<0.001
Zusätzliche VSDs	14	2.9	8	2.3	6	4.4	n.s.
Subaortale Stenose	7	1.5	3	0.9	4	3.0	n.s.
Dextrocardie	2	0.4	0	0	2	1.5	0.024
Congenital AV-Block	2	0.4	0	0	2	1.5	0.024
PAPVC	2	0.4	1	0.3	1	0.7	n.s.
V.cava inferior Agenesie	1	0.2	0	0	1	0.7	n.s.
A. lusoria	11	2,3	7	2,0	4	2,9	n.s.

Legende:

ASD = Atrialer Septumdefekt, PFO = Persistierendes Foramen Ovale, PDA = Persistierender Ductus Arteriosus, LPVCS = Links Persistierende V.cava superior, VSD = Ventrikel Septum Defekt, PAPVC = Partielle Lungenfehlbildung, n.s. = nicht signifikant

Tabelle 7: Herzkatheter Daten vor Primärkorrektur bei CAVSD mit und ohne Down Syndrom

	Alle Patienten		Patienten Gruppe D		Patienten Gruppe ND		p-value
	mittel ± SD		mittel ± SD		mittel ± SD		
Patienten (n)	336		247		89		
RAP (mittel)	5.8	± 2.4	5.8	± 2.4	6.0	± 2.5	n.s.
LAP (mittel)	6.5	± 2.7	6.6	± 2.7	6.4	± 2.8	n.s.
RV (systolisch)	73.0	± 13.2	73.4	± 11.7	71.1	± 16.2	n.s.
PAP (systolisch)	68.8	± 15.1	70.5	± 12.4	64.9	± 19.6	0.012
Qp/Qs (Raumluft)	3.3	± 2.1	3.2	± 2.2	3.4	± 1.8	n.s.
Rp/Rs (Raumluft)	0.35	± 0.3	0.39	± 0.3	0.25	± 0.2	0.004
PVRI (Raumluft)	4.4	± 3.0	4.8	± 3.0	3.5	± 2.9	0.006
Links-Rechts Shunt	65.6	± 16.5	64.4	± 16.6	68.6	± 15.9	n.s.

Legende:

RAP = Rechtsatrialer Druck (mmHg), LAP = Linksatrialer Druck (mmHg), RV (systolisch) = rechtsventrikulärer systolischer Druck (mmHg), LV (systolisch) = linksventrikulärer systolischer Druck (mmHg), PAP (systolisch) = systolischer Druck in der Pulmonalarterie (mmHg), Qp/Qs = Quotient zwischen pulmonaler und systemischer Flussrate, Rp/Rs = Quotient zwischen pulmonalem und systemischem Widerstand, PVRI = pulmonalvaskulärer Widerstandsindex (U/m²), SD = Standarddeviation (+/-), n.s.= nicht signifikant

2.2 Operative Techniken:

Bei 172 Patienten (40%) wurde in den Anfangsjahren der Studie die Korrekturoperation im hypothermen Kreislaufstillstand durchgeführt. Dabei betrug die mittlere Kreislaufstillstandzeit 60 ± 8 Minuten. Die restlichen Kinder wurden unter kontinuierlicher extrakorporaler Zirkulation und moderater Hypothermie operiert (Rektaltemperaturen zwischen 24 und 28°C). Die mittlere Bypasszeit bei Erstkorrektur betrug

114 ± 36 Minuten, die mittlere Aortenabklemmzeit 80 ± 21 Minuten.

In den Jahren 1974 bis 1978 wurden 32 (7,4%) der Patienten nach der von Rastelli et al. 1968 beschriebenen „Ein-Patch“ Technik operiert. **(vgl. Abb. 26 a-d) (68)**

Seit 1978 wurde die Korrekturoperation fast ausschließlich in der „Zwei-Patch“ Technik durchgeführt **(18)**

Hierbei wird der Ventrikelseptum Defekt mit einer fortlaufenden 4.0 bis 6.0 Prolenenaht durch einen halbmondförmigen Dacronpatch verschlossen. Zur Schonung der Leitungsbahn wird der Patch von superior aus von der rechten Seite des Septums her fixiert.

Am mittleren Kontaktpunkt der anterioren und posterioren Segelanteile werden diese am freien oberen Rand des Dacronpatches mit Einzel-U-Nähten befestigt.

Die Kompetenz der neu rekonstruierten AV-Klappenfunktion wird nun durch Injektion von kalter Kochsalzlösung in den Ventrikel geprüft.

Der „Cleft“ der linkseitigen AV-Klappe wird durch einzelne Prolenennähte verschlossen. Um die Gefahr einer linksseitigen AV-Klappen Stenose zu minimieren, wurde bei 12 Patienten dieser „Cleft“ offen gelassen.

Der Durchmesser der linksseitigen AV-Klappe wird mit Hilfe von Hegar Stiften ausgemessen. Die Messergebnisse werden mit den von Rowlatt et al. ermittelten Referenzwerten verglichen **(81)**.

Ein zweiter Dacron-Patch wird benutzt um den ASD zu verschließen. Stelle sich das Gewebe vor dem Koronarsinus als besonders zart und dünn da, so wurde die Naht oberhalb des AV-Knotens platziert und der Koronarsinus auf die linke Seite gebracht. In den anderen Fällen wurde der Vorhof-Patch mit superfizialen Nähten entlang des Klappenringes verankert, um die Leitungsbahnen zu schützen und zu umgehen. **(vgl. Abb. 27 a-e)**

Abbildung 26 a-d: Korrektur des totalen AV-Septum-Defektes in so genannter „Einpatchtechnik“ am Beispiel des Typ C nach Krian et al (50)

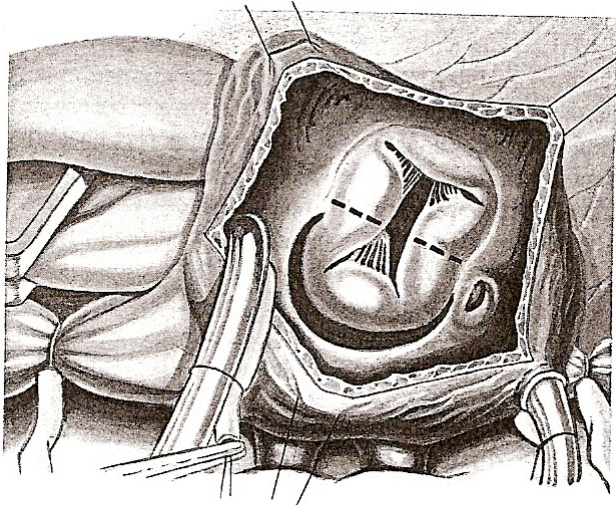


Abbildung 26a

Die Schnittführung zum Durchtrennen des sogenannten „gemeinsamen vorderen“ und „hinteren“ Segel ist eingezeichnet

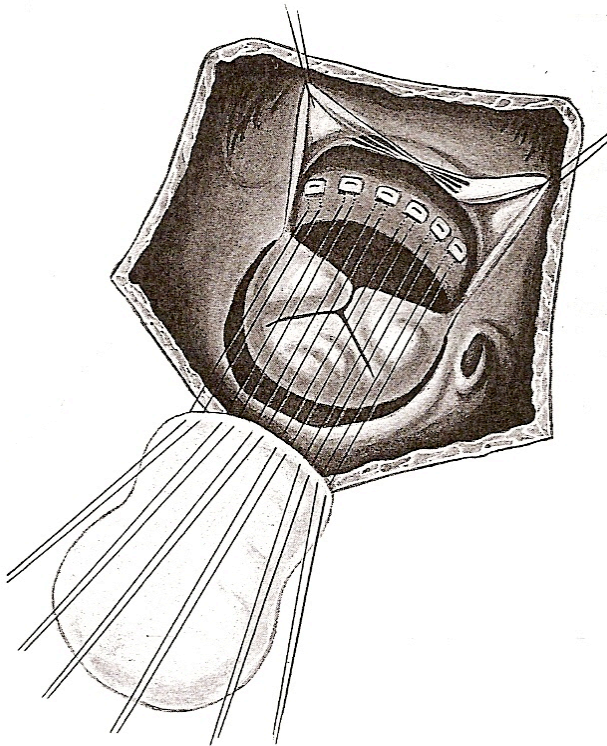


Abbildung 26 b

Die Nähte zur Fixierung des Patch am Rand des Ventrikelseptumdefektes sind vorgelegt

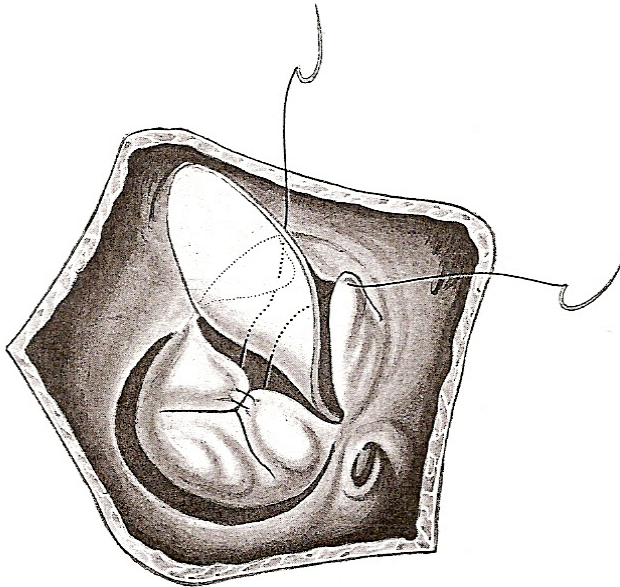


Abbildung 26 c

Der Patch ist im Bereich des herzspitzennahen Randes des Ventrikelseptumdefektes fixiert, die Mitralis durch 2 Einzelknopfnähte adaptiert. Durch eine erste Naht werden die korrespondierenden Teile des aortalen Mitralsegels, des Patch und des septalen Trikuspidalsegels gefaßt

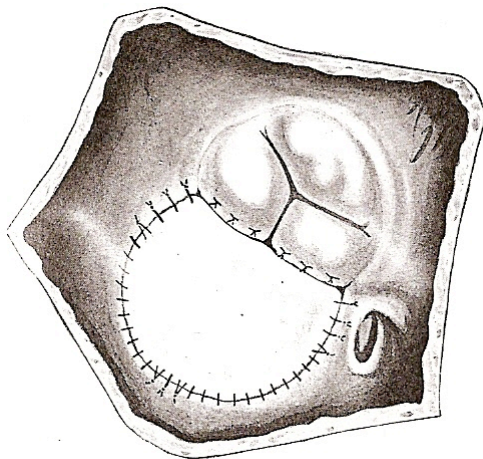


Abbildung 26 d

Situs nach Vollendung der Korrektur

Abbildungen 27 a-e: Korrektur des CAVSD in „Zwei-Patch-drei-Segel-Technik“ nach Krian et al (50)

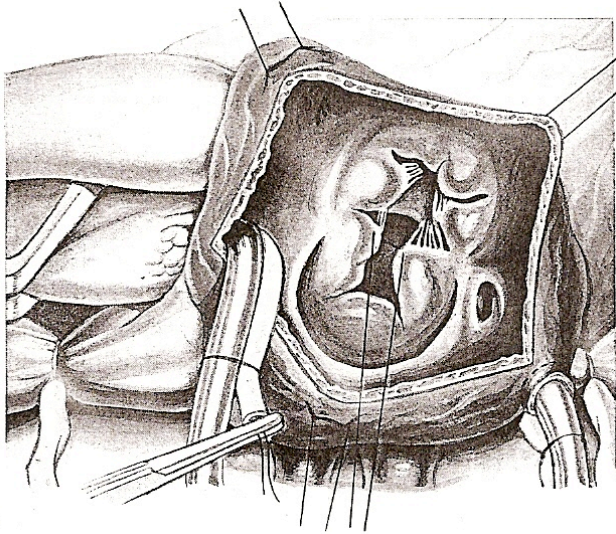


Abbildung 27 a:
Situs mit Markierungsfäden

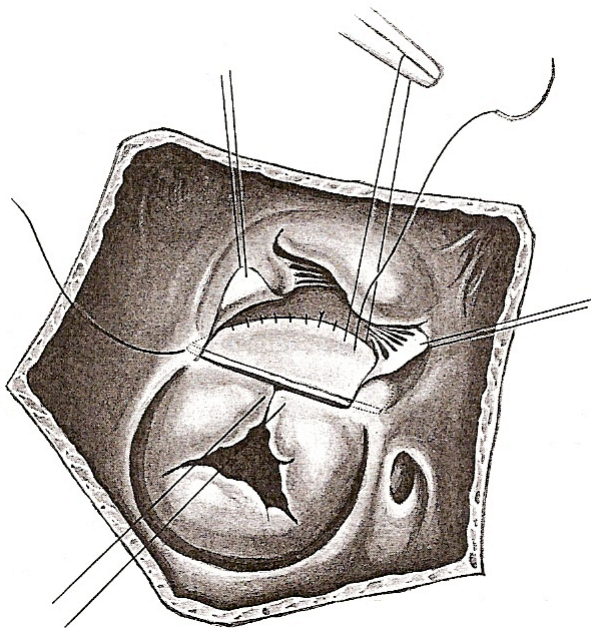


Abbildung 27 b:
Die trikuspidalen AV-Klappen-
Anteile sind beseite gehalten, so
daß der exakt zugeschnittene
Kunststoffflicken zum Verschluss
des Ventrikelseptumdefektes
ingenäht werden kann

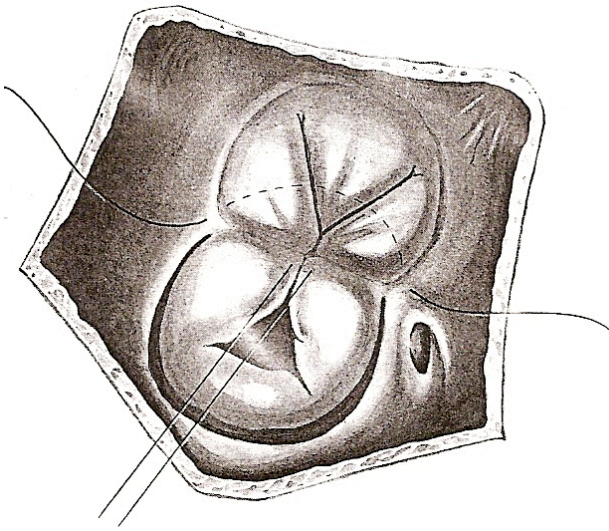


Abbildung 27 d:

Nach Komplettierung der
herzspitzennahen Anheftung
des Kunststofflickens erneute
Dichtigkeitsprüfung der AV-
Klappen

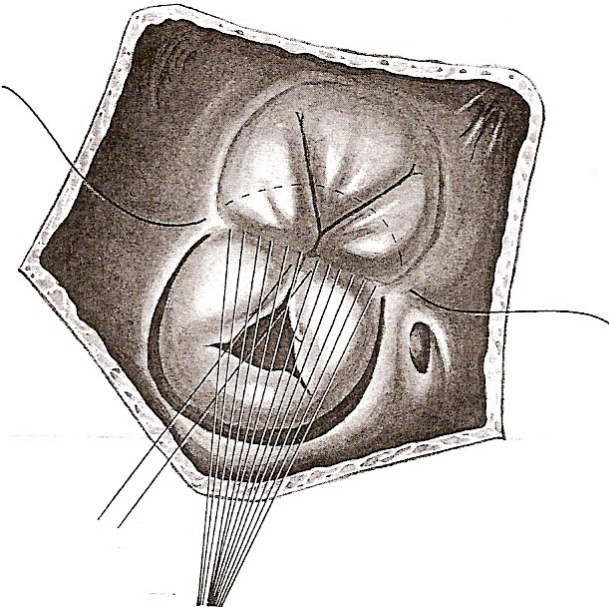


Abbildung 27 d:

Durch den herzbasisnahen Anteil
des Kunststofflickens werden
Einzel-U-Nähte vorhofwärts durch
die markierte Grenzlinie zwischen
mitralen und triskuspidalen AV-
Klappen-Anteilen gestochen und
anschließend durch den kaudalen
Rand des Perikardflickens zum
Verschluß des Ostium-primum-

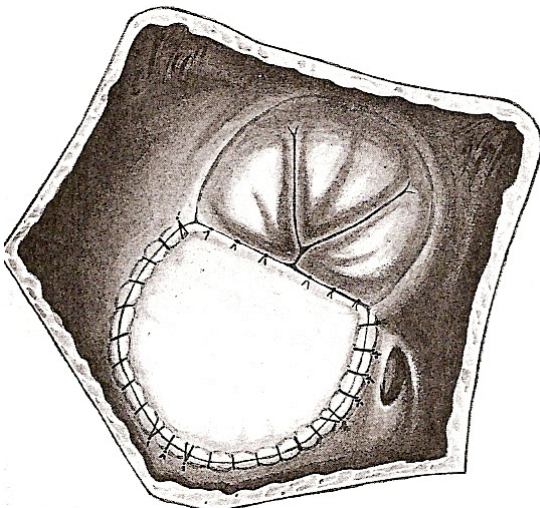


Abbildung 27 e:

Situs nach abgeschlossener
Korrektur

2.4. Zusätzliche kardiale Eingriffe

Im untersuchten Patientenkollektiv wurden neben der Korrekturoperation des CAVSD noch zusätzliche kardiale Eingriffe durchgeführt. Das beinhaltete bei 84 Patienten einen Verschluss eines PDA, ein Debanding in 94 Fällen (mit nachfolgender Patch Erweiterung der Pulmonal Arterie bei 26 Patienten und einer Pulmonal Arterien Resektion mit end zu end Anastomose bei 2 Patienten), eine Ligatur einer links persistierenden Vena cava superior bei 7 Patienten, Resektion einer subvalvulären Aortenstenose in 7 Fällen und Verschluss zusätzlicher muskulärer VSD bei 5 Patienten.

Eine palliative Bändelung der Pulmonalarterie (PAB) wurde bei Kindern mit hohem pulmonalen Gefäßwiderstand (über 6 U/m^2), der auch unter Sauerstoffgabe keine Senkung zeigte, sowie bei hypoplastischem linken Ventrikel (mit einem linksventrikulären enddiastolischen Volumen unter 50% des Normwertes) und bei zusätzlich vorhandener Aortenisthmusstenose durchgeführt. Beim PAB wird ein 4mm breites Teflon Bändchen um das Gefäß gelegt um eine Minderung des systolischen pulmonal arteriellen Druck von 30-50% des systemischen Druckes zu erreichen. Der Eingriff erfolgte entweder durch eine mediane Sternotomie oder über eine links posterolaterale Thorakotomie bei zusätzliche bestehender Aortenisthmusstenose (n=11). Veränderungen der Sauerstoffsättigung wurde als Parameter der Effektivität des Bändchens benutzt.

2.4 Follow up:

Das Patientenkollektiv umfasst 476 Patienten. Die Daten wurden aus den Archivakten, den Befunden der Ambulanzuntersuchungen und mittels Telefoninterviews mit den Patienten/Eltern und den behandelnden Ärzten erhoben. Der Großteil der Patienten wurden im Anschluss an ihre Korrekturoperation in 3-, 6-, und 12 monatigen Abständen in der kinder-kardiologischen Ambulanz des Deutschen Herzzentrums München vorstellig. Die Nachuntersuchungen beinhalteten körperliche Anamnese und Untersuchung, EKG, Röntgenbefunde und Echokardiographie.

Im Dezember 2005 waren 368 der insgesamt 431 Patienten nach einer CAVSD Korrekturoperation am Leben. Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich über 30 Jahre (im Mittel $6,9 \pm 7,2$ Jahre) und ist zu 95% komplett, wobei 24 Patientendaten nicht erfasst werden konnten und somit nicht in das Follow-up einbezogen werden konnten. Die Gesamtbeobachtungszeit beläuft sich auf 3262 Patientenjahre. 88% der Langzeitüberlebenden werden in die NYHA Kategorie 1 eingestuft, bei 87% liegt ein Sinusrythmus vor und 83% leben ohne jegliche kardiale Medikation.

2.5 Statistische Auswertung

Die Daten bzw. Ergebnisse sind in Prozent oder als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit bzw. die Wahrscheinlichkeit für die Freiheit von Reoperation wurden mit dem von Kaplan und Meier beschriebenen Verfahren berechnet. Um Unterschiede zwischen einzelnen Gruppen zu ermitteln wurde der Log-Rank-Test verwendet. Der Chi-Quadrat-Test (für kategoriale (ordinale/ nominale) Merkmale) und der Mann-Whitney-Test (für stetige, kontinuierliche Merkmale) wurden verwendet um statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen zu ermitteln.

Alle Berechnungen wurden mit Hilfe der Statistik Software (SPSS-Software, Version 12 (SPSS, Chicago, IL) durchgeführt. Die Ergebnisse wurden als signifikant betrachtet, wenn eine Fehlerwahrscheinlichkeit ($p < 0,05$) erreicht wurde.

3 Ergebnisse:

3.1 Präoperative Patientendaten

In der Gruppe Down (Gruppe D) lag der Anteil der weiblichen Patienten bei 56% verglichen mit 61.5% in der Gruppe ohne Down Syndrom (Gruppe ND) ($p=0,276$). Der Rastelli Typ B (4% vs. 1%) und C (37% vs. 23%) war in der Patientengruppe D signifikant häufiger als in Gruppe ND ($p=0,002$). (vgl. Abb. 28, 29)

Weder das Geschlecht, noch die unterschiedliche AV Klappen Morphologie hatten auf die Überlebensrate Auswirkungen. (vgl. Tabelle 8)

Insgesamt zeigten sich keine Unterschiede im Auftreten kardialer ($p= 0,62$) und extrakardialer Begleit anomalies ($p=0,11$).

In einer Subgruppenanalyse zeigte sich in Gruppe D ein höheres Vorkommen eines PDA und einer Linkspersistierende V.cava superior. In Gruppe ND zeigte sich häufiger ein gemeinsamer Vorhof, Extension der V.azygos und Dextrokardie im Vergleich zur Kontrollgruppe. In Gruppe D fanden sich signifikant weniger Patienten mit double orifice mitral valve, singulärem Papillarmuskel oder dysplastischer Klappen ($p=0,03$). (vgl. Tabelle 6)

Die präoperativ erhobenen Kathetrdaten zeigten bei Patienten der Gruppe D einen signifikant höheren pulmonalen Gefäßwiderstand (R_p) 4.8 ± 3.0 im Gegensatz zu 3.5 ± 2.9 in Gruppe ND, $p=0.006$. Der Quotient zwischen pulmonalem zu systemischem Widerstand (R_p/R_s) lag in Gruppe D bei 0.39 ± 0.3 vs. 0.25 ± 0.2 in Gruppe ND ($p=0.004$). (vgl. Tabelle 7)

In der Subgruppe der Patienten die bei Primärkorrektur jünger als 6 Monate waren fanden sich signifikante Unterschiede in den pulmonal vaskulären Parametern.

Beide Gruppen unterschieden sich nicht im Hinblick auf die Art des chirurgischen Vorgehens (Primärkorrektur vs. zweizeitige Operation) und den Zeitpunkt der Korrektur (<6 gegen ≥ 6 Monate) ($p=0,32$).

Bei 72% der Patienten in Gruppe D und bei 66% in Gruppe ND wurde das Vitium primär korrigiert. Die kardiopulmonale Bypasszeit war in beiden Gruppen vergleichbar (Gruppe D: im Mittel: 107 Minuten vs. Gruppe ND: 110 Minuten; $p=0,91$). Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation betrug $8,5\pm 8,6$ Tage ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Patientengruppen (Gruppe D ($8,1\pm 7,6$ Tage), Gruppe ND ($9,7 \pm 10,7$ Tage), ($p=0,789$). Die Patienten der Gruppe D benötigten jedoch eine längere maschinelle Beatmungszeit (im Mittel 3 Tage) als Patienten der Gruppe ND (im Mittel: 2 Tage) ($p=0,012$).

Abbildung 28: Rastelliverteilung im Patientenkollektiv n= 476

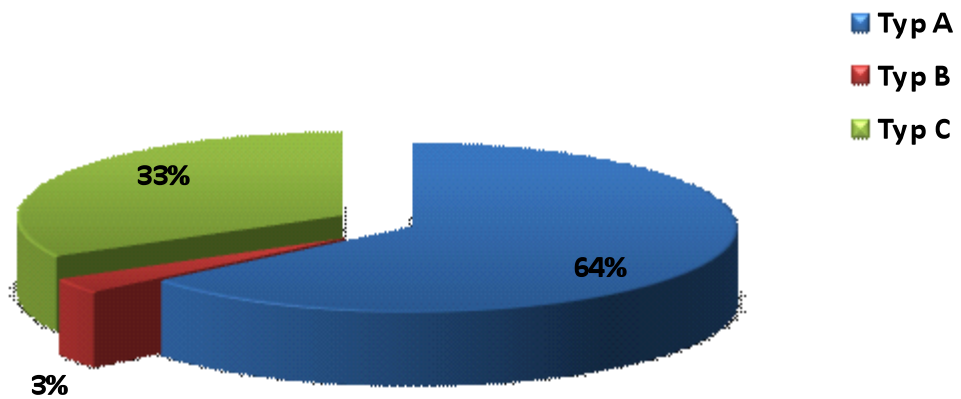
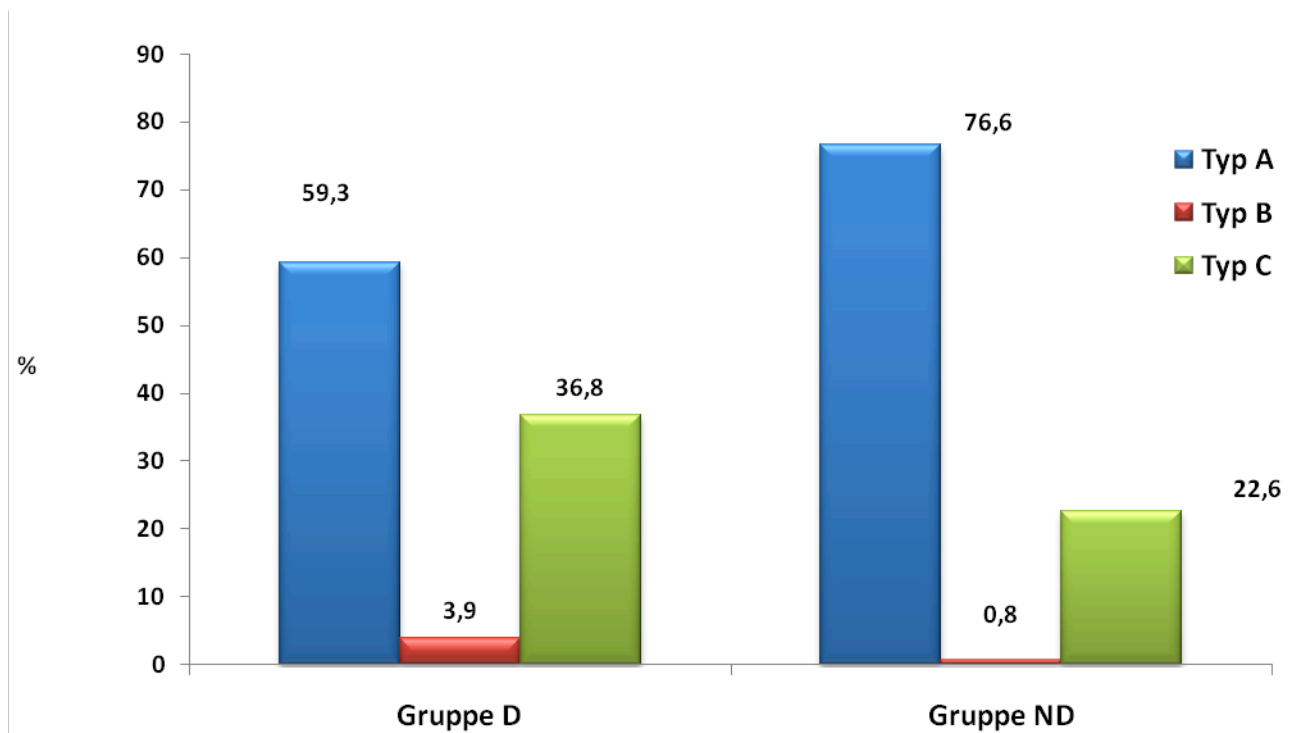


Abbildung 29: Rastelliverteilung im Vergleich: Gruppe D vs. Gruppe ND



3.2 Letalität

3.2.1 30-Tage-Letalität

Die 30-Tage-Letalität aller Patienten, nach einer primären Korrektur betrug 5,1% (22/431).

Von den 336 primär korrigierten Patienten verstarben 18 (5,4%) innerhalb der ersten 30 Tage nach dem Eingriff.

Trotz des stetig steigenden Anteils von Patienten, bei denen die Primärkorrektur innerhalb der ersten 6 Lebensmonate durchgeführt wurde, sank die 30 Tage Letalität in den Jahren 1974 bis 1989 von 8,6% auf 3,4% in den Jahren 1990 bis 2004. (vgl. **Abb. 30**)

Die 30-Tage-Letalität nach Primärkorrektur zeigte in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede (5,3% in Gruppe D und 5,6% in Gruppe ND) ($p=0,534$). Bei den 95 zweizeitig operierten Patienten, die starben 6 (6%) innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff.

3.2.2 Spätletalität

40 (9,3%) Kinder verstarben spät nach der Korrekturoperation, davon 25 (8,1%) in Gruppe D und 15 (12,1%) in Gruppe ND. Häufigste Todesursachen waren Herzinsuffizienz und pulmonale Infektionen. Die kumulative Überlebensrate 20 Jahre nach CAVSD Korrektur beträgt in der Patientengruppe mit Down Syndrom $84\pm 2,5\%$ verglichen mit $75\pm 5,7\%$ in der Gruppe ohne Chromosomenanomalie, ($p=0,252$). (vgl. **Abb. 31**)

3.3 Risikofaktoren

In der multivariaten Analyse von potentiellen Einflussfaktoren auf die 30-Tage-Letalität erwies sich ein Alter <6 Monate zum Zeitpunkt der Korrektur als signifikanter Risikofaktor ($p= 0,004$). Das Vorhandensein von zusätzlichen Anomalien der linksseitigen AV-Klappe (double orifice mitral valve, singulärer Papillarmuskel, Klappendysplasie) ($p = 0,008$) und ein Operationszeitpunkt in den Anfangsjahren der Studie vor 1990 ($p= 0,004$) konnten ebenfalls als signifikante Risikofaktoren identifiziert werden. Das Vorhandensein eines Down Syndroms hatte keinen Einfluss auf die Frühsterblichkeit.

Abbildung 30: 30-Tage-Letalität bei Primärkorrektur

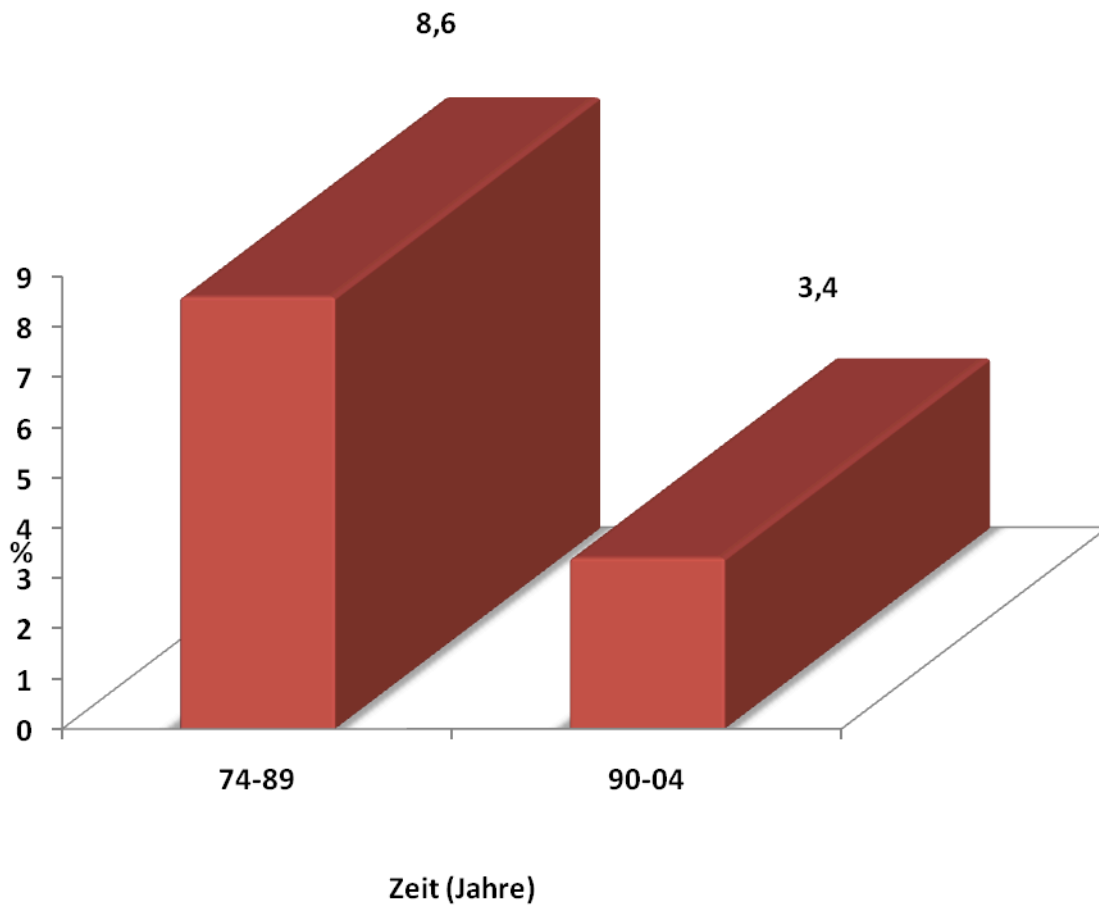


Tabelle 8: Analyse potentieller Risikofaktoren für 30-Tage Letalität bei Patienten nach CAVSD Primärkorrektur

Faktor	Univariater p-Wert	Multivariater p-Wert	Odds Ratio	Konfidenz Intervall (95%)
Weibliches Geschlecht	0.076			
Down Syndrom	0.677			
Rastelli Typ	0.016			
Rp/Rs > 0.4	0.414			
Assoziierte Fehlbildungen	0.590			
Unbalanzierter Ventrikel	0.921			
Aortenisthmusstenose (CoA)	0.549			
Linkss. AV-Klappenanomalien	0.002	0.007	6.08	1.62 - 22.8
Alter bei Operation (<6 Monate)	0.110	0.004	4.54	1.61 - 12.8
Operative Technik (Ein-Patch)	0.027			
Operationszeitraum (<1990)	0.040	0.004	4.79	1.65 - 13.9
Vorherige PAB	0.613			

Legende:

AV= Atrioventrikulär

Rp/Rs = Quotient zwischen pulmonalen und systemischem Widerstand

PAB = Bündelung der Pulmonalarterie

3.4 Überlebenswahrscheinlichkeit

Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier 20 Jahre nach Korrekturoperation eines CAVSD lag in der Patientengruppe mit und ohne Down Syndrom bei 84% bzw. 75% ($p=0,252$). Bedingt durch die perioperative Letalität fallen beide Kurven initial stark ab, in der Gruppe ND ist der Abfall größer. Im weiteren Kurvenverlauf nähern sich die Kurven einander an, um dann annähernd parallel zu verlaufen. Nach 20 Jahren kommt es erneut zu einem stärkeren Abfall der Kurve in Gruppe ND. (vgl. **Abb. 31**)

3.5 Reoperationen

Im Beobachtungszeitraum von mehr als 30 Jahren, mussten 44 Patienten (11,1%) in Gruppe D und 29 Patienten (22,7%) in Gruppe ND nach im Mittel $1,2\pm 2,0$ Jahren erneut operiert werden. 20 Jahre nach Korrektur waren in der Gruppe D und ND $75\pm 3,7\%$ bzw. $71\pm 5,3\%$ frei von Reoperation. (vgl. **Abb. 33**) Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,094$).

Es zeigt sich ein steiler Abfall der Kurve in beiden Gruppen in den ersten Jahren nach Korrekturoperation, wobei mehr Kinder in Gruppe ND eine Reoperation benötigten. Nach 10 Jahren kommt es zu einem konstanteren Kurvenverlauf und einem weitgehend parallelen Verlauf der beiden Kurven.

Die Freiheit von Reoperationen an der linksseitigen AV-Klappe (LAVV) lag 20 Jahre nach Korrektur in Gruppe D und ND bei $82\pm 2,9\%$ bzw. $72\pm 5,3\%$ ($p=0,004$). (vgl. **Abb. 34**)

Erneut kommt es zu einem steileren Abfall der Kurve in den ersten Jahren nach Korrekturoperation in Gruppe ND und einem Annähern der Kurven nach einigen Jahren.

Waren Reoperationen an der linksseitigen AV-Klappe notwendig, wurde diese bei 48% der Patienten innerhalb von 3 Monaten nach Primärkorrektur durchgeführt. (vgl. **Abb. 32**)

3.5.1 Art und Inzidenz der Reoperationen

In 82% der Fälle war eine klinisch relevante linksseitige AV-Klappeninsuffizienz der Grund für eine erneute Operation. In den meisten Fällen reichte eine Rekonstruktion der Klappe aus. In 27 Fällen musste eine künstliche Klappe eingesetzt werden. Es zeigten sich dabei keine relevanten Unterschiede in beiden Patientengruppen für einen Klappenersatz. ($p=0,071$)

Andere Operationsindikationen waren subaortale Stenosen, ein erneuter VSD und eine rechtsseitige Klappeninsuffizienz. Bei 24 Patienten musste nach der Korrekturoperation, vor allem wegen eines postoperativen AV-Blockes, ein permanenter Herzschrittmacher eingesetzt werden, bei 16 (5,1%) in Gruppe D und 8 (6,3%) in Gruppe ND. Die einzelnen Reoperationen und deren Verteilungsmuster sind in **Tabelle 9** zusammengefasst.

Abbildung 31 Kummulative Überlebensrate

Kummulative Überlebensrate in den Gruppen D und ND nach operativer Korrektur eines CAVSD.
Kaplan Meier Kurve mit 70% Konfidenzintervall.

x-Achse: Zeit in Jahren nach der Operation

y-Achse: Prozent überlebender getrennt nach Patienten mit und ohne Down Syndrom

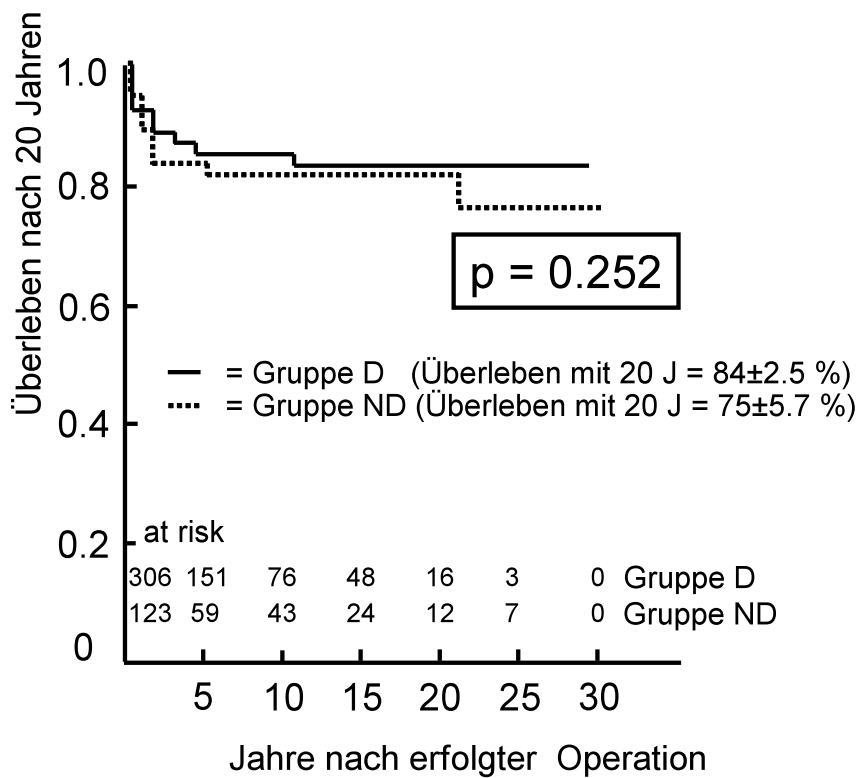


Abbildung 32 Zeitintervalle zur Reoperation

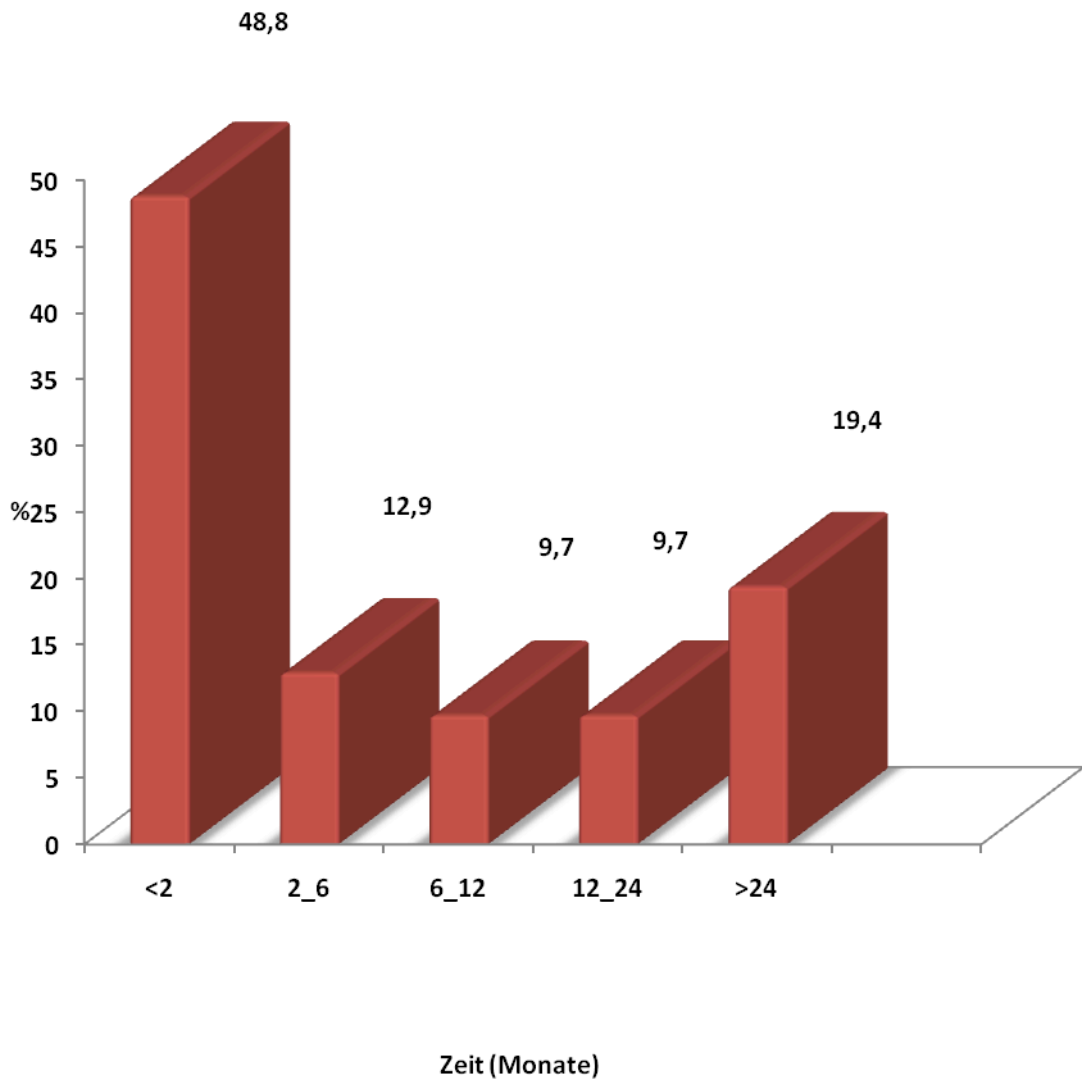


Abbildung 33 Freiheit von Reoperation nach 20 Jahren

Kaplan Meier Kurve zur Freiheit von Reoperationen bei Patienten mit und ohne Down Syndrom.

Kaplan Meier Kurve mit 70% Konfidenzintervall

x-Achse Zeit in Jahren nach der Korrekturoperation

y-Achse Freiheit von Reoperationen in Prozent

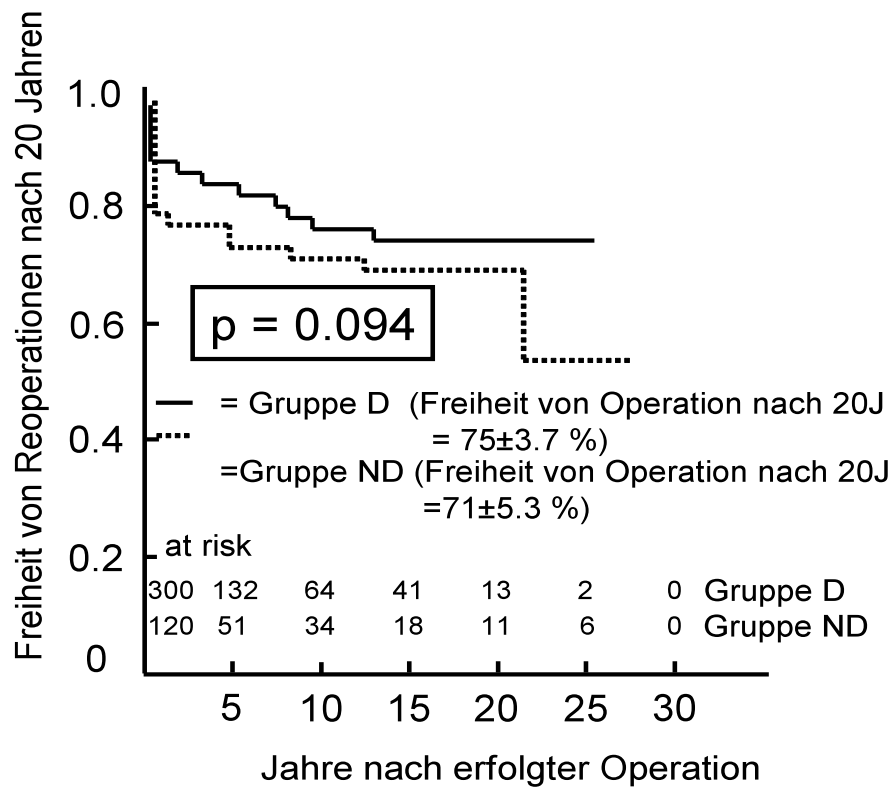


Abbildung 34 Freiheit von LAVV assoziierten Reoperation

Kaplan Meier Kurve zur Freiheit von LAVV assoziierten Reoperation in Gruppe D und Gruppe ND. Kaplan Meier Kurve mit 70% Konfidenzintervall.

x-Achse: Zeit in Jahren nach Korrekturoperation

y-Achse: Freiheit von LAVV-assozierten Reoperationen

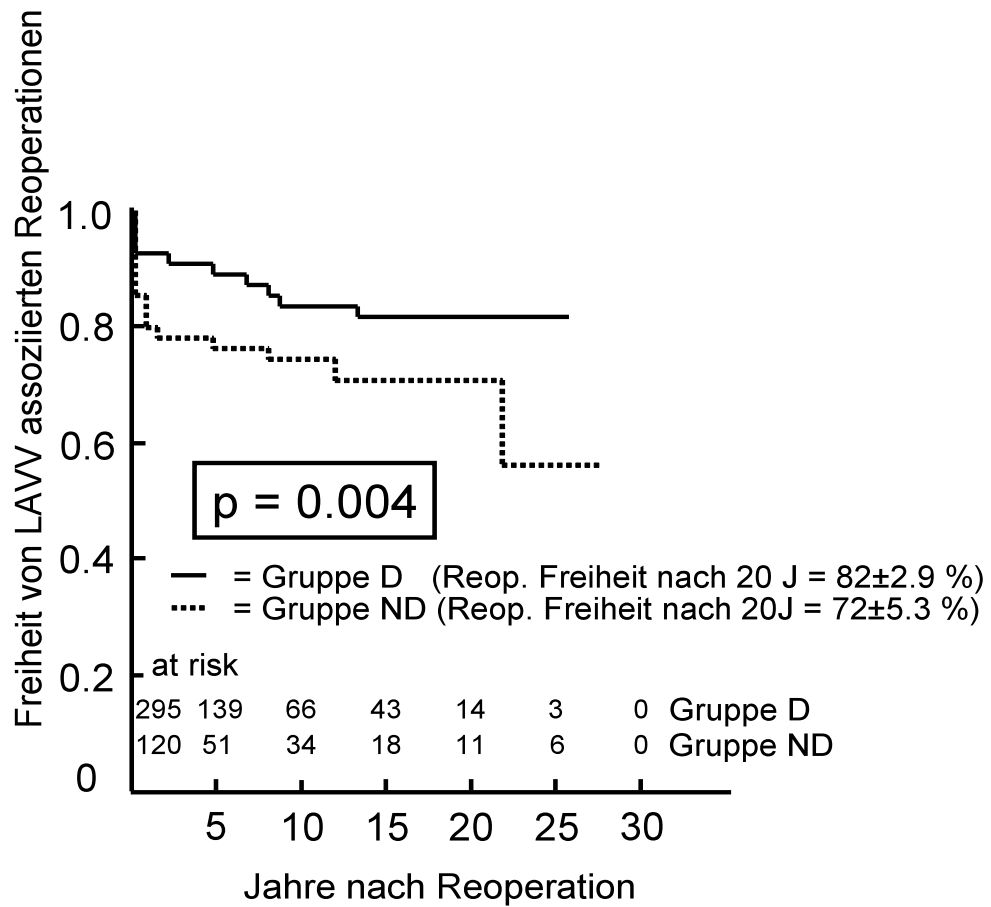


Tabelle 9: Art und Inzidenz der Reoperationen nach Korrektur eines CAVSDs

LAVV Korrektur	21
LAVV Ersatz	13
LAVV Korrektur +VSD Verschluss	9
LAVV-Korrektur + Resektion Subaortale Stenose	6
LAVV-Korrektur + RAVV-Korrektur	4
LAVV-Korrektur + RAVV-Korrektur + VSD Verschluss	4
VSD Verschluss	4
Resektion Subaortale Stenose	3
RAVV-Korrektur + VSD Verschluss	2
Andere	7
<hr/>	
Insgesamt	73

Andere Reoperationen:

- Resektion Aortenisthmusstenose (CoA) (1),
- RAVV-Korrektur (1),
- LAVV-Korrektur + VSD Verschluss (1),
- LAVVR + Resektion Subaortale Stenose (1),
- LAVV-Korrektur + ASD +VSD - Verschluss (1),
- RAVV-Korrektur + ASD- Verschluss (1),
- Resektion Subaortale Stenose + Aorten Klappen Korrektur (1)

Legende:

- LAVV = linksseitige AV-Klappe
- VSD= Ventrikelseptum Defekt
- RAVV = rechtsseitige AV-Klappe
- ASD = Atriumseptum Defekt

4. Diskussion

Das Down Syndrom ist häufig mit kardialen Vitien assoziiert. Insgesamt leiden bis zu 50% der Kinder mit Down Syndrom an angeborenen Herz- und Gefäßmissbildungen, davon 38-66% an einem Defekt des Atrioventrikularseptums. **(18, 72)**

Die Bedeutung des Down Syndroms als Risikofaktor wird kontrovers diskutiert.

Klinisch zeigen sich relevante Unterschiede bei Kindern mit und ohne Down Syndrom. **(9, 10)**

Während in einigen Untersuchungen Patienten mit Down Syndrom ein erhöhtes Risiko für operative Komplikationen zeigen und postoperativ eine längere maschinelle Beatmungsdauer und ein insgesamt längerer Krankenhausaufenthalt erforderlich ist, konnte in anderen Studien gerade bei Patienten mit Down Syndrom ein besseres Langzeitüberleben nachgewiesen werden. **(31, 60)**

Ziel dieser Untersuchung war es, die Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen hinsichtlich der präoperativen klinischen und hämodynamischen Parameter herauszuarbeiten und den Einfluss des Down Syndroms auf die Früh- und Spätletalität, sowie die Inzidenz und Art von Reoperationen zu untersuchen.

4.1. Zeitpunkt der Operation

Der Operationszeitpunkt stellt einen wesentlichen Faktor da, um dem Entstehen einer pulmonal-vaskulären Erkrankung vorzubeugen. **(6, 35, 40)**

Die Veränderungen der Lungenstrombahn entwickeln sich beim CAVSD während des ersten Lebensjahres, wobei die Intimafibrose als zugrundeliegender Umbauvorgang bereits in den ersten 6 Lebensmonaten festgestellt werden kann. Nach Zellers et al. ist eine irreversible Lungengefäßerkrankung vor dem siebten Lebensmonat selten. **(106)**

Vor allem bei Patienten, die zusätzlich ein Down Syndrom aufweisen, stellen sich die Gefäßveränderungen, wie weiter oben beschrieben, schneller ein. **(6, 29, 41, 72, 83, 89)**

Kobayashi et al veröffentlichten 2007 eine Studie, in der sie den idealen Zeitpunkt der Korrektur eines CAVSD innerhalb der ersten 4 Lebensmonate sehen. In ihren Ergebnissen bei 100 Patienten mit einem CAVSD kam es vor allem bei Patienten mit Down Syndrom (n= 73) sehr frühzeitig (innerhalb 4-5 Monate) zu starken pulmonal-vaskulären Veränderungen. **(49)**

Yamaki et al. zeigten anhand von histologischen Befunden, dass die pulmonale Gefäßerkrankung bei Patienten mit Down Syndrom ausgeprägter als bei Patienten ohne dieses Syndrom ist. Läsionen in der Intima finden sich zahlreicher und die Dicke der Media in den kleinen pulmonalen Arterien ist deutlich vergrößert. Anhand dieser Erkenntnisse wurde eine frühzeitige Korrektur des CAVSD in den ersten 6 Lebensmonaten empfohlen. **(103)**

Ein weiteres Argument für die Durchführung einer Korrekturoperation im frühen Lebensalter sind die mit der Zeit zunehmenden degenerativen AV-Klappenveränderungen und die damit zunehmende Klappeninsuffizienz. **(114)**

Suzuki et al. belegten 1998 dass die frühestmögliche Korrektur vor Fortschreiten der AV-Klappeninsuffizienz signifikant die postoperative Klappenfunktion beeinflusst. **(93)**

Der optimale Operationszeitpunkt wird heutzutage möglichst früh, d.h. vor vollendetem ersten Lebensjahr durchgeführt. Dank dem stetigen Fortschritt in der pädiatrischen Herzchirurgie in den letzten Jahren kann der Eingriff mit einer Letalität von unter 4% sogar bei sehr kleinen Kindern sicher durchgeführt werden. **(104)**

In der vorliegenden Studie zeigte sich kein Unterschied im Zeitpunkt der Korrekturoperation ($p=0.32$) (<6 Monate gegenüber ≥ 6 Monate) in den beiden Studiengruppen.

4.2. Operationstechnik

In Bezug auf die Operationstechnik wird die Entscheidung zwischen Ein- und Zwei Patch Technik diskutiert.

Williams et al. zeigten 1983 eine 30-Tages Letalität von 0% bei 32 Kindern, die mit der Ein-Patch Technik operiert wurden. **(102)**

Im Gegensatz dazu favorisieren diverse Autoren wie beispielsweise Weintraub et al. und Bando et al. die Zwei-Patch-Technik. Die Vorteile dieser Technik sehen die Autoren im Erhalt der rechtsseitigen und linksseitigen AV-Klappenintegrität und in der Vermeidung eines AV-Blockes. **(7, 100)**

Nach einer publizierten Studie von 1997 durch Mavroudis et al. an 120 Kindern besteht zwischen den beiden Techniken kein signifikanter Unterschied. **(61)**

Im Deutschen Herzzentrum München wurden in den Jahren 1974 bis 1978 32 (7,4%) der Patienten nach der von Rastelli et al. 1968 beschriebenen „Ein- Patch“ Technik operiert.

Häufig auftretende Nahtdehiszenzen an der Klappe führten dazu, dass diese Technik ab 1978 von der Zwei-Patch-Technik abgelöst wurde. Unterschiede bezüglich der Operationstechnik zeigte sich in den untersuchten Gruppen nicht.

Der Nutzen einer Pulmonalarterienbündelung wird weiterhin diskutiert. **(60, 82, 89)**

Rastelli et al empfahlen bereits 1968 die Methode bei Kindern, die bereits früh Zeichen der kardialen Stauungsinsuffizienz aufwiesen. Nach ihren Untersuchungen konnte durch die Reduzierung des Blutflusses das Risiko von pathologischen Folgeerscheinungen deutlich verringert werden. **(75)** Silvermann et al. beschrieben 1983 eine entschieden verbesserte Kreislaufsituation nach palliativer Bündelung. **(79)**

Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde bei 95 Patienten (20%) eine Pulmonalarterienbündelung vor der Korrekturoperation durchgeführt. Unterschiede in den

untersuchten Gruppen D und ND zeigten sich hierbei nicht. ($p=0.117$) Im Gegensatz dazu beschreiben Alexi-Meskishvili et al. in Ihren Untersuchungen ein erhöhtes Letalitätsrisiko bei Patienten bei denen ein zweizeitiges Regime gewählt wurde. (1)

4.3 Pulmonale Prädisposition

Patienten mit einem CAVSD und zusätzlichem Down Syndrom zeigen oftmals ein hohes Vorkommen an pulmonaler Hypertonie und pulmonaler Gefäßobstruktion. (21,103)

In einer Studie von Ferrín et al. zeigten 38% der Patienten mit Down Syndrom ($n= 55$) gegenüber 16% ($n= 25$) der Patienten mit normalem Chromosomensatz eine pulmonale Hypertonie ($p < 0,04$). Ein mittlerer arterieller Pulmonalarteriendruck von ≥ 50 mmHg fand sich bei 68% der Down Patienten und 35% in der Kontrollgruppe. Der höherer PA Druck hatte jedoch keinen Einfluss auf das Operationsergebnis der beiden Studiengruppen. (29)

Hals et al. fanden in ihrer Studie bei allen Patienten ≤ 1 Jahr mit Down Syndrom ($n=21$) gegenüber der Kontrollgruppe ($n=12$) eine signifikante Erhöhung des pulmonalen Widerstandes. In den meisten Fällen konnten durch 100%ige Sauerstoffgabe die Werte normalisiert werden. Bei 11% der untersuchten Patienten mit Down Syndrom zeigte sich bereits eine irreversible Erhöhung des pulmonalen Widerstandes. (39)

Das Ergebnis der vorliegenden Studie wie auch andere Studien zeigen einen relevanten Unterschied im pulmonalen Gefäßwiderstand (im Mittel: 4,8 gegenüber 3,5 U/m^2) und im Quotient zwischen pulmonalem und systemischen Widerstand (0,39 gegenüber 0,25) bei Patienten mit und ohne Down Syndrom. (39, 80)

Masuda et al. sahen bei ihren untersuchten Patienten im Gegensatz dazu keine signifikanten Unterschiede im Rp/Rs Verhältnis. (0.40 ± 0.24 Down Gruppe vs. 0.31 ± 0.14 Patienten ohne Down Syndrom) (60)

Patienten mit Down Syndrom haben zudem ein erhöhtes Risiko für perioperative Komplikationen wie pulmonale Atelektasen, pulmonale Ödeme und die Entwicklung einer Pneumonie. Sie bedürfen postoperativ häufig einer längeren intensivmedizinischen Behandlung mit verlängerter Beatmungsdauer. Auch der gesamte Krankenhausaufenthalt ist verlängert. (69, 79) Kashima et al. zeigten in ihrer Studie bei 48 Studienteilnehmern mit Down Syndrom gegenüber einer Kontrollgruppe von 48 Patienten, dass der peri- und postoperative Quotient zwischen pulmonalem und systemischen Widerstand signifikant höher war. Zudem war auch die Intubationsdauer bei Patienten mit Down Syndrom länger. Das Risiko für eine Langzeitbeatmung länger als 7 Tage war ebenfalls erhöht. Jedoch war das Auftreten von pH-Wert Entgleisungen in beiden Studiengruppen gleich groß. Häufigste Ursache für die Langzeitbeatmung waren pulmonale Komplikationen wie Pneumonie oder Atelektasen. (44)

Im vorliegenden Patientenkollektiv zeigte sich zwar in Gruppe D eine längere Beatmungsdauer und ein vermehrtes Vorkommen von pulmonaler Hypertonie und pulmonaler Gefäßobstruktion, die durchschnittliche Dauer des Intensivaufenthaltes war jedoch in beiden Patientengruppen nicht unterschiedlich ($8,5 \pm 8,6$ Tage). Trotz pulmonaler Prädisposition der Patienten in Gruppe D ergab sich somit kein negativer Einfluss auf den peri- und postoperativen Verlauf im Vergleich zu Patienten ohne Down Syndrom.

4.4 Rastelli Typ

Die Anomalie des Typ A nach Rastelli wird mit 70-75% als häufigster Subtyp des CAVSDs gefunden. In den Untersuchungen von Morris et al. wiesen 64 % aller Patienten einen Rastelli Typ A, 7% Typ B und 24 % Typ C auf. Bei 5 % der Patienten konnte eine eindeutige Zuordnung nicht erfolgen. **(67)** Bei Patienten mit Down Syndrom findet sich häufig Rastelli Typ C.

In der Studie von Masuda et al. zeigte sich bei 52% der Patienten mit Down Syndrom der Rastelli Typ C versus 29 % bei Patienten ohne Down Syndrom. Dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant. **(60)** Ein Ergebnis was sich auch in der vorliegenden Studie zeigt:

Rastelli Typ C lag in Gruppe D deutlich häufiger vor als in Gruppe ND. (37% vs. 23%) Wie auch die Ergebnisse diverser anderer Autoren zeigen, beeinflusst die chirurgische Anatomie des Vitiums nicht das operative Vorgehen oder das Langzeitergebnis nach Korrekturoperation.

4.5 Begleit anomalies

Zusätzliche kardiale Anomalien wie linksventrikuläre Hypoplasie, AV-Anomalien wie Double-orifice mitral valve oder ein singulärer Papillarmuskel werden im Allgemeinen als Risikofaktoren für eine erhöhte Letalität angesehen. **(79, 60)** Nach einer retrospektiven Studie von Redmond et al. an 100 Studienteilnehmern zeigt sich dagegen kein erhöhtes Letalitätsrisiko bei Patienten mit oder ohne Begleit anomalies. Ausgenommen wurden Patienten mit signifikanter ventrikulärer Hypoplasie, welche in dieser Studie eine operative Letalität von 42,8% aufwiesen. **(77)**

Formigari et al. zeigten in Ihren Untersuchungen eine deutlich vermehrtes Vorkommen von kardialen Begleit anomalies bei Patienten ohne Down Syndrom. 13 Patienten in der Gruppe ohne Down Syndrom (n= 75) (17,3%) versus 1 Patienten (0,7%) der Gruppe mit Down Syndrom (n = 131) wiesen eine Aortenisthmusstenose auf. Dieses Ergebnis war mit $p=0,0001$ signifikant. Bei 19 (25,3%) Patienten der Gruppe ohne Down zeigte sich ein hypoplastischer linker Ventrikel versus bei 4 (3,0%) Patienten der Gruppe mit Down Syndrom.

Bezüglich anderer Begleit anomalies zeigten sich keine relevanten Unterschiede im Vorkommen der beiden untersuchten Gruppen. **(31)**

Im untersuchten Patientenkollektiv konnte in einer Subgruppenanalyse ein vermehrtes Vorkommen von Begleit'anomalien festgestellt werden. Es zeigte sich jedoch kein negativer Einfluss auf das peri- und postoperative Vorgehen oder auf das Langzeitergebnis.

4.5.1 Linksseitige Klappenmorphologie

In verschiedenen Studien konnte eine Häufung von Anomalien der linksseitigen AV-Klappe bei Patienten ohne Down Syndrom nachgewiesen werden. **(24, 58)**

Alexi-Meskishvili et al. fanden bei 10,6% der Patienten mit Down Syndrom zusätzliche linksseitige AV-Klappenanomalien im Gegensatz zu 17,6% bei Patienten mit normalem Chromosomensatz. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. **(1)** Im vorliegenden Patientenkollektiv zeigten Patienten ohne Down Syndrom häufiger linksseitige AV-Klappenanomalien (Double Orifice Mitralklappe, singulärer Papillarmuskel, dysplastische Klappen) im Vergleich zu Patienten mit Down Syndrom. Linksseitige AV-Klappenanomalien werden als eigenständiger Risikofaktor für eine 30 Tages Letalität angesehen. **(1, 2)**

4.6 30 Tage Letalität nach Primärkorrektur

In der Literatur findet sich eine 30-Tage-Letalität im Anschluss an eine primäre Korrekturoperation bei einem CAVSD ohne ein assoziiertes kardiales Vitium zwischen 2,5 und 20 %.

In der Studie von Alexi-Meskishvili et al. wurde eine 30 Tages Letalität bei Patienten mit dem Down Syndrom von 9,7% gesehen im Gegensatz zu 11,1% bei Patienten ohne dieses Syndrom. **(1)**

Dieses Ergebnis war nicht signifikant, was sich auch mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie deckt: 30 Tages Letalität von 5,3% bei Patienten mit Down Syndrom gegenüber 5,6% bei Patienten ohne Down Syndrom. Die Ursache der meisten Todesfälle war eine akute kardiale Dekompensation oder unzureichender Rekonstruktion der linksseitigen AV-Klappe. **(77, 95)**

Wie bereits erwähnt, weisen Patienten ohne Down Syndrom häufiger Komplikationen der linksseitigen AV-Klappe auf. **(77, 95)**

4.6.1 Spätletalität

Die Langzeitüberlebensrate nach 20 Jahren liegt in dieser Studie bei $84 \pm 2,5\%$ in Gruppe D gegenüber $75 \pm 5,7\%$ in Gruppe ND. Auch dieses Ergebnis zeigt keinen signifikanten Unterschied.

Morris et al. zeigten in einem Patientenkollektiv von 59 Kindern über einen Zeitraum von 2 Jahren eine Überlebensrate von $77 \pm 6\%$ bei Patienten mit Down Syndrom und 100% bei Kindern ohne Down Syndrom. Alle Todesfälle (10/59) ereigneten sich bei Kindern mit dem Down Syndrom aufgrund kardiologischer Komplikationen. (67) Andere Autoren sahen keinen Unterschied der Spätletalität in den beiden untersuchten Patientengruppen. (7, 25, 31)

Bull und Mitarbeiter diskutierten 1985, ob eine Korrekturoperation des CAVSDs bei Patienten mit dem Down Syndrom zu empfehlen wäre, angesichts eines unklaren Operationsergebnisses, wenn der Eingriff frühzeitig vorgenommen wird. In ihrer Studie zeigten sie eine 80%ige Überlebensrate bei 67 Patienten über einen Zeitraum von 15 Jahren, die ausschließlich medikamentös behandelt wurden und empfahlen eine rein medikamentöse Behandlung bis zu einem Zeitpunkt, in dem Zentren eine alleinige chirurgische Strategie sicher durchführen könnten. (16)

Die Langzeitergebnisse nach Korrekturoperationen des CAVSD haben sich in den letzten Jahrzehnten sehr verbessert. Twedell et al. berichten über einen Rückgang der Letalität von 28% auf 3,6% in der Zeit von 1974 und 1993. (97) Ein Trend der sich auch in dieser Studie zeigt: Trotz zunehmend jüngerer Patienten mit primärer Korrekturoperation sinkt die Gesamletalität. Der deutliche Rückgang der Letalität ist durch den enormen Fortschritt in der pädiatrischen Herzchirurgie und durch Verbesserung der prä-, inter- und postoperativen Versorgung der Patienten zu erklären.

4.7 Reoperationen

Die Freiheit von Reoperationen lag im vorliegenden Gesamtkollektiv nach 20 Jahren bei Patienten mit Down Syndrom bei $75 \pm 3,7\%$ und bei $71 \pm 5,3\%$ bei Kindern mit einem normalen Chromosomensatz. Dieses Ergebnis befindet sich nicht an der Grenze zur Signifikanz mit $p=0,094$. Hauptindikation für eine Reoperation war die Insuffizienz der linksseitigen AV-Klappe. Ein Ergebnis was sich in der Literatur häufig findet. (2, 31, 100)

In einer retrospektiven Studie von Formargi et al. an 206 Patienten mit CAVSD lag die Freiheit von Reoperation bei Patienten mit Down Syndrom bei 94,6% gegenüber 81,4 % bei Patienten mit normalem Chromosomensatz. ($p= 0,04$). Als Grund wurde ebenfalls eine erhöhte Prävalenz von Mitralklappenanomalien bei Patienten ohne Down Syndrom genannt. (4,9% versus 1,8%, p

= 0,03). **(31)** Eine Möglichkeit, die Reoperationsrate zu reduzieren besteht in der intraoperativen Überprüfung der Funktion der korrigierten Segel mittels Farbdoppler-Echokardiographie. **(80)** Der Schweregrad der intraoperativ erfassten linksseitigen Klappeninsuffizienz korreliert nach Canter et al. signifikant mit dem postoperativen Insuffizienzgrad und damit der Reoperationsrate. **(17)** Auf Grund von intraoperativ erhobenen echokardiographischen Befunden wurden bei Reddy et al. 10 Patienten unter erneutem kardiopulmonalem Bypass die AV-Klappen revidiert. **(76)**

4.8 Risikofaktorenanalyse

Als Risikofaktoren für eine erhöhte Operationsletalität ergab sich bei der Analyse der Patienten ein Operationsalter jünger als 6 Monate, ein Operationszeitpunkt vor 1989, eine Aortenisthmusstenose, sowie linksseitige AV-Klappenanomalien. Diese Ergebnisse zeigen sich auch in anderen Studien.

Als weitere Risikofaktoren für eine erhöhte Operationsletalität sind im Allgemeinen zusätzliche AV-Klappenanomalien (hier besonders zu nennen Double-Orifice Mitral Valve), postoperative AV-Klappeninsuffizienz, singulärer Papillarmuskel, linksventrikuläre Hypoplasie) sowie Reoperationen anzusehen. **(2, 60, 78, 89)**

In der Studie von Allhay et al. wurden insgesamt 147 Patienten mit dem CAVSD nach Risikofaktoren untersucht. 63% der Patienten wiesen ein Down Syndrom auf. Eine zwei Patch Technik wurde bei 88% der Korrekturoperationen durchgeführt. Es zeigte sich eine 30 Tage Letalität von 15%. Mit $p = 0,002$ erwies sich eine Double orifice AV-Klappe als signifikanter Risikofaktor. 6 der 11 verstorbenen Patienten wiesen diesen Klappentyp auf. Schloss man diese Patienten mit dem besagten Risikofaktor aus der Studie aus, so sank die 30-Tages-Letalität auf 12%. Die Letalität unterschied sich zwischen Down und nicht Down Patienten nicht. Kinder mit normalem Chromosomensatz mussten sich jedoch öfter eine Reoperation unterziehen. (24% ND vs. 3% D, $p < 0,001$) **(2)**

4.9 Grenzen der Studie

Wie jede andere retrospektive Studie hat auch diese ihre Grenzen. Insbesondere können die Fortschritte über einen Zeitraum von 30 Jahren hinsichtlich der chirurgischen Technik und der anästhesiologischen und intensivmedizinischen Therapie in der Datenanalyse nicht ausreichend berücksichtigt werden.

Zudem wird die Indikation zur Reoperation und damit die Reoperationsrate durch die individuelle Einschätzung der Klappeninsuffizienz des Untersuchers beeinflusst. Aufgrund der Vielzahl von Einflussfaktoren ist die Beurteilung daher schwierig.

Eine Langzeitstudie aus einem einzigen Zentrum wie die vorliegende kann jedoch klinikinterne Standards bezüglich Diagnostik und Therapie einhalten. Es erfolgte zudem eine Eingrenzung des Patientenkollektivs hinsichtlich Patientenalter und Ausschluss anderer assoziierter Herzfehlbildungen. Ein Kollektiv mit 476 Patienten aus einem einzigen Zentrum ist darüber hinaus als sehr groß einzuschätzen.

5. Schlussfolgerung

Der enorme Fortschritt in der pädiatrischen Herzchirurgie in den letzten Jahren kam auch der Korrektur des CAVSD zu Gute. Heutzutage kann der Eingriff mit einer Letalität von unter 4% sogar bei sehr kleinen Kindern sicher durchgeführt werden. Zudem sind die Langzeitergebnisse hervorragend. **(104)**

Das Ergebnis dieser Studie zeigt, dass das Vorhandensein des Down Syndroms bei Patienten mit CAVSD weder die operative Strategie noch den Zeitpunkt des Korrekturingriffs negativ beeinflusst. Daher ist das Down Syndrom nicht als eigenständiger Risikofaktor anzusehen.

Vor allem Patienten mit einem normalen Chromosomensatz neigen im Langzeitverlauf häufiger zu einer linksseitigen AV-Klappeninsuffizienz und benötigen öfter als Kinder mit einem Down Syndrom eine Reoperation an der linksseitigen AV-Klappe. Behandelnde Ärzte und Eltern sollten darüber informiert werden.

6. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden 476 Kinder mit komplettem atrioventrikulären Septumdefekt, die im Zeitraum von Oktober 1974 bis März 2005 am Deutschen Herzzentrum München operiert wurden, nachuntersucht.

Ziel dieser Untersuchung war es, die Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Down Syndrom hinsichtlich der präoperativen klinischen und hämodynamischen Parameter herauszuarbeiten und den Einfluss des Down Syndroms auf die Früh- und Spätletalität, sowie die Inzidenz und Art von Reoperationen zu untersuchen.

Im vorliegenden Patientenkollektiv wiesen 341 Patienten (71,6%) zusätzlich ein Down Syndrom auf.

Bei 336 Patienten (70,6%) wurde eine primäre Korrekturoperation durchgeführt. 95 Patienten (20%) unterzogen sich einer zweizeitigen Operation. Bei 45 Patienten (9,4%) konnte lediglich eine Palliativoperation durchgeführt werden.

Patienten mit einem Down Syndrom (Gruppe D) zeigten höhere präoperative PA-Drücke ($p=0.012$) und PA-Widerstände ($p=0.006$), als Patienten ohne Down Syndrom. (Gruppe ND). Rastelli Typ B und C fand sich häufiger in Gruppe D ($p=0.002$). Patienten der Gruppe ND wiesen aber häufiger linksseitige AV-Klappen Veränderungen auf. ($p=0.03$).

Es zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Operationsstrategie (Primärkorrektur gegenüber zweizeitige Operation) ($p=0.117$) oder im Zeitpunkt der Korrekturoperation ($p=0.32$) (<6 Monate gegenüber ≥ 6 Monate). Die 30-Tage Letalität nach Korrekturoperation eines CAVSD betrug in Gruppe D 4,9%, im Vergleich zu c 5,6% in Gruppe ND.

Aktuell liegt das Überleben 20 Jahre nach Korrekturoperation bei $84\pm 2.5\%$ (Gruppe D) und $75\pm 5.7\%$ in Gruppe ND ($p=0.252$).

Die Freiheit von Reoperation an der linksseitigen AV-Klappe liegt bei $82\pm 2.9\%$ in Gruppe D und bei $72\pm 5.3\%$ in Gruppe ND ($p=0.004$) Insgesamt mussten sich Patienten der Gruppe ND häufiger einer Reoperation an der linksseitigen AV-Klappe unterziehen

Das Ergebnis dieser Studie zeigt, dass das Vorhandensein des Down Syndroms bei Patienten mit CAVSD weder die operative Strategie noch den Zeitpunkt des Korrekturingriffs negativ beeinflusst. Daher ist das Down Syndrom nicht als eigenständiger Risikofaktor anzusehen.

Vor allem Patienten mit einem normalen Chromosomensatz neigen im Langzeitverlauf häufiger zu einer linksseitigen AV-Klappeninsuffizienz und benötigen öfter als Kinder mit einem Down Syndrom eine Reoperation an der linksseitigen AV-Klappe. Behandelnde Ärzte und Eltern sollten darüber informiert werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Alexi-Meskishvili, V., Ishino, K., Dähnert, I., Uhlemann, F., Weng, Y., Lange P.E., Hetzer, R.
Correction of complete atrioventricular septal defects with the double-patch technique and cleft closure.
Ann Thorac Surg 62 (1996),519-25
2. Al-Hay, A.A., MacNeill, S.J., Yacoub, M., Shore, D.F., Shinebourne, E.A.
Complete atrioventricular septal defect, Down syndrome, and surgical outcome: risk factors.
Ann Thorac Surg 75 (2003), 412-421
3. Amark, K., Sunnegardh, J.
The effect of changing attitudes to Down's syndrome in the management of complete atrioventricular septal defects.
Archives of Disease in Childhood 81, (1999) 151-154
4. Anderson, R.H., Becker, A.E., Freedom, R.M., Macartney, F.J.
„Morphology of Congenital Heart Disease“
University Park Press, Baltimore, 1983
5. Antonarakis, S.E., Epstein, C.J.
The challenge of Down Syndrome.
Trends Mol Med. 2006; 12(10): 473-9
6. Armstrong, B.E.
Congenital cardiovascular disease and cardiac surgery in childhood: Part II. Acyanotic congenital heart defects and interventional techniques.
Curr Opin Cardiol 10 (1995) 68-77
7. Bando, K., Turrentine, M.W., Sun K., Sharp T.J., Ensing, G.J., Miller, A.P., Kesler, K.A., Binford, R.S., Carlos, G.N., Hurwitz R.A.
Surgical management of complete atrioventricular septal defects. A twenty year experience.
J Thorac Cardiovasc Surg 110 (1995) 1543-1552
8. Becker, A.E.; Anderson, R.H.
Atrioventricular septal defects: What's in a name?
J Thorac Cardiovasc Surg 83 (1982) 461-469
9. Bedford, D.E., T.H., Sellors, W., Somerville, J.R., Belcher, E.M., Besterman, M.
Atrial septal defect and its surgical treatment.
Lancet 1 (1957) 515-521
10. Berger, T.J., Blackstone, E.H., Kirklin, J.K., Barger, L.M., Jr., Hazelrigg, J.B., Turner, M.E.
Survival and probability of cure without operation in complete atrioventricular canal.
Ann Thorac Surg 27 (1979) 104-111
11. Bharati, S., Lew, M.
The spectrum of common atrioventricular orifice (canal)
Am Heart J 86 (1973) 533-548

- 12.** Bharati, S., Kirklin, J.W., McAllister, H.A.Jr., Lev, M.
The Surgical Anatomy of Common Atrioventricular Orifice associated with Tetralogy of Fallot, DORV and Complete Regular Transposition.
Circulation 61 (1980) 1142-1149
- 13.** Biesecker, L. (2008)
Human Genome Research Institute, Division of Intramural Research, Talking Glossary (<http://www.genome.gov/Pages/Hyperion/DIR/VIP/Glossary/Illustration/trisomy.shtml>)
Stand 14.01.2010
- 14.** Breg, W., Roy, M.D
Down`s Syndrome (Mongolism)
In: "Endocrine and Genetic Diseases of childhood and Adolscence"
Gardner, Lytt I., M.D. (Hrsg.)
W.B. Saunders Company, London 1975, 730-762
- 15.** Bühlmeier, K., Schumacher, G.
Atrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD)
In: Klinische Kardiologie
Riecker, G. (Hrsg)
Springer Verlag Berlin-Heidelberg 1991, 338-344
- 16.** Bull, C., Rigby, M.L., Shinebourne, E.A.
Should management of complete atrioventricular canal defect be influenced by coexistent Down syndrome ?
Lancet 1 (1985),117-1149
- 17.** Canter, C.E., Sekarski, D.C., Martin, T.c., Guitierrez, F.R., Spray, T.L.
Intraoperative evaluation of atrioventricular septal defect repair by color flow mapping
Echokardiography
Ann Thorac Surg 48 (1989) 544-550
- 18.** Carmi, R., Boughman, J.A., Ferencz, C.
Endocardial cushion defect : Further studies of "isolated" versus "syndromic" occurrence.
Am J Med Genet 43 (1992) 569
- 19.** Carpentier, A.
Surgical anatomy and management of the mitral components of atrioventricular canal defects.
In: "Pediatric cardiology 1980"
Anderson, R.H.; Shinebourne, E.A. (Hrsg)
Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, 1978,477-490
- 20.** Carpentier, A.
Atrioventricular septal defect- the three leaflet valve: divided-patch technique
In: "Congenital heart surgery, current techniques and controversies"
Moulton, A.L. (Hrsg), Appleton Davis, Pasadena, 1984, 154-169
- 21.** Castaneda, A.R., Jonas, R.A., Mayer, J.E., Jr., Hanley, F.L.
"Cardiac surgery of the neonate and infant"
W.B. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo 1994, 167-186

- 22.** Chi, T.P.L., Krovetz L.J.
The pulmonary vascular bed in children with Down syndrome.
J Pediatric 86 (1975), 533-538
- 23.** Danielson, G.K.
The „Classic“ (One-Patch) Operative Approach
In: “Congenital heart surgery, current techniques and controversies”
Moulton, A.L. (Hrsg), Appleton Davies, Pasadena, 1984, 136-150
- 24.** De Biase, L., Di Ciompo, V., Ballerini, L., Bevilaqua, M., Martelletti, C., Marino, B.
Prevalence of left -sided obstructive lesions in patients with atrioventricular canal without Down`s syndrome.
J Thorac Cardiovasc Surg 31 (1986), 467-469
- 25.** Dunlop, K.A., Mulholland, H.C., Casey, F.A., Craig, B., Gladstone, D.J.
A ten year review of atrioventricular septal defects
Cardiol Young 14 (1), (2004), 15-23
- 26.** Down, J. L. H. (1866).
Observations on an Ethnic Classification of Idiots.
In: London Hospital Reports 3: 259-262
- 27.** Ebert, P.A., Goor, D.A.
Complete Atrioventricular cancal malformation: Further clarification of the anatomy of the common leaflet and its relationship to the VSD in surgical correction.
Ann Thorac Surg 25 (1978) 134-143
- 28.** Feldt R.H.
„Atrioventricular Canal Defects“
W.B. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo, 1976
- 29.** Ferrin, L.M., Atik, E., Ikari, M., Martins, T.C., Marical, M.B., Ebaid, M.
Complete atrioventricular septal defect. Anatomic-functional correlation between patients with and without Down`s syndrome.
Arq Bras Cardiol 69 (1997) 19-23
- 30.** Flyer, D.C., M.D.
Endocardial Cushion Defects
In:“Nadas Pediatric Cardiology”
Flyer, D.C., M.D. (Hrsg)
Hanley&Belfus, Inc Philadelphia, 1992, Chapter 36, 577-587
- 31.** Formigari, R., DiDonato, R.M., Gargiulo, G., DiCarlo, D., Feltri, C., Picchio, F.M., Marino, B.
Better surgical prognosis for patients with complete atrioventricular septal defect and Down`s syndrome.
Ann Thorac Surg 78 (2004),666-672
- 32.** Frid, C., Bjorkhem, G., Jonzon, A., Sunnegardh, J., Anneren, G., Lundell, B.
Long-term survival in children with atrioventricular septal defect and common atrioventricular valvar orifice in Sweden.
Cardiol Young 14 (1), (2004), 24-31

- 33.** Goor, D., Lillehei, C.W., Edwards, J.E.
Further observations on the pathology of the atrioventricular canal malformation.
Arch Surg 97 (1968) 954-967
- 34.** Goor, D., Lillehei, C.W.
Atrioventricular canal malformations.
In: "Congenital Malformations of the Heart"
Goor, D., Lillehei, C.W. (Hrsg),
Grune&Stratton, Orlando, Florida, 1975, 130-151
- 35.** Günther, T., Mazzitelli, D., Haehnel, C.J., Holper, K., Sebening, F., Meisner, H.
Long-Term Results After Repair of Complete Atrioventricular Septal Defects: Analysis of Risk Factors.
Ann Thorac Surg 65 (1998), 754-60
- 36.** Gustavson, K. H.:
Down's syndrome. A clinical and cytogenetical investigation.
Uppsala: Almqvist and Wiksell 1964.
- 37.** Hagel, K.J., Reither, M., Rautenburg, H.W.
Angeborene Herz- und Gefäßfehler
In : „Kinderradiologie 2“
Schuster, W., Färber, D. (Hrsg)
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, 1996, 2. Auflage, 264-269
- 38.** Hall, B.
Mongolism in newborns. A clinical and cytogenetical study.
Acta paediat. (Uppsala). Suppl. 154, 1 (1964).
- 39.** Hals, J., Hagemo, P.S., Thaulo, E., Sorland, S.J.
Pulmonary vascular resistance in complete atrioventricular septal defect. A comparison between children with and without Down`s syndrome.
Acta Paediatr 82 (1993), 595-598
- 40.** Haworth, S. G.
Pulmonary vascular bed in children with complete atrioventricular septal defects: Relation between structural and hemodynamic abnormalities.
Am J Cardiol 57 (1986) 157-168
- 41.** Heath, D., Edwards, J.E.
Pathology of hypertensive vascular disease: a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects.
Circulation 43 (1958) 533-547
- 42.** Jervis G
Early senil dementia in Mongolian idiocy.
Am J Psych 105:102-106, 1948
- 43.** Jonas, R.A.
Complete Atrioventricular canal
In: "Comprehensive Surgical Management of Congenital Heart Disease"
Jonas, R.A. (Hrsg)
Hodder Arnold Publication, London, 2004, 376-401

- 44.** Kashima, I., Aeba, R., Katougi, T., Mitsumaru, A., Tsutsumi, K., Iino, Y., Koizumi, K., Enoki, T., Kawada, S.
Effect of Down's syndrome on perioperative and long-term prognosis after ventricular septal defect repair.
Kyobu Geka 53, (2000), 946-9
- 45.** Keck, E.W., Hausdorf, G.
Angeborene Herzfehler mit Links-Rechts-Shunt (Rezirkulationsvitien)
In: „Pädiatrische Kardiologie“
Keck, E.W., Hausdorf, G. (Hrsg.)
Urban & Fischer Verlag, München-Jena, 2002, 5. Auflage, 176-183
- 46.** Kirklin, J.W., Barratt-Boyes, B.G.
„Cardiac Surgery. Morphology, Diagnostic Criteria, Natural History, Techniques, Results, and Indications“.
Churchill Livingstone New York-Edinburgh-London-Melbourne-Tokyo, 1993, second edition, Vol I, 693-733
- 47.** Kirklin, J.A.; Pacifico, A.D.; Kirklin A.
The Surgical treatment of atrioventricular canal defects
In: “Pediatric cardiac surgery”
Arciniegas, E. (Hrsg),
Mosby-Year-Book, Chicago 1985, 155-175
- 48.** Kirklin, J.W., Blackstone, E.H., Bargeron, L.M.Jr., Pacifico, A.D., Kirklin, J.K.
The repair of atrioventricular septal defects in infancy.
Int J Cardiol 13 (1986) 333-360
- 49.** Kobayashi, M., Takahashi, Y., Ando, M.
Ideal timing of surgical repair of isolated complete atrioventricular septal defects.
Interact cardiovasc thorac surg. (2007), 6(1): 24-6 Epub 2006
- 50.** Krian, A., Ostermeyer, J., Bircks, W.
Anomalien auf Vorhofebene
In: “Herzchirurgie. Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen“,
Borst, H.G., Klinner, W., Oelert, H. (Hrsg),
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-London-Paris-Tokyo-HongKong-Barcelona-Budapest, 1991, 2. Auflage, 52-78
- 51.** Krian, A., Ostermeyer, J., Bircks, W.
Endokardkissen Defekt
H.G. Borst, W. Klinner, A. Senning
In: “Allgemeine und spezielle Operationslehre; Band Herz+Herznahe Gefäße“
H.G. Borst, W. Klinner, A. Senning (Hrsg)
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 1978, 175-193
- 52.** Lange, R.
Kongenitale Herz-und thorakale Gefäßfehler.
In: “Chirurgie“
Siewert, J.R. (Hrsg)
Springerverlag Heidelberg 2006, 8. Auflage, 401

- 53.** Lange, R., Schmidt, K., Thielmann, M., Richter, G., Hagl, S., Bauernschmitt, R.
Späte definitive Korrektur des CAVSD nach vorangegangener Palliation: Ein Patientenkollektiv mit hohem operativen Risiko
10th Annual Meeting of the EACTS, Prague, Czech republic, 6-9 October 1996
- 54.** Langmann, J.
“Medizinische Embryologie”
Goerg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1989, 193-225
- 55.** Lentze, M.S., Schulte, F.J., Schraub, J., Spranger, J.
Pädiatrie Grundlagen und Praxis
Springer Verlag, Berlin, 2000, 1156-1188
- 56.** Lejeune, J., Turpin, R., et Gautier, M. (1959).
Le mongolisme. Premier exemple d’aberration autosomique humaine.
Ann. Génét. 1 :41
- 57.** Lew, M.
The architecture of the conduction system in congenital heart disease. I. Common atrioventricular orifice.
Arch Pathol 65 (1958) 174
- 58.** Lillehei, C.W., Cohen, M., Warden, H.E., Ziegler, N.R., Varco, R.L.
The direct vision intracardiac correction of congenital anomalies by controlled cross circulation: Results in thirty-two patients with ventricular septal defects, tetralogy of Fallot, and atrioventricularis communis defects.
Surgery 39 (1955) 11-29
- 59.** Marino, B.
Complete atrioventricular septal defect in patients with and without Down’s syndrome.
Ann Thorac Surg 57 (1994), 1687 (letter to the editor)
- 60.** Masuda, M., Kado, H., Tanoe, Y., Fukae, K., Onzuka, T., Shiokawa, Y., Shirot, T., Yasu, H.
Does Down syndrome affect the long-term results of complete atrioventricular septal defect when the defect is repaired during the first year of life.
Eur J Cardiothorac Surg 27 (2005), 405-409
- 61.** Mavroudis, C., Backer, C.L.
The two-patch-technique for complete atrioventricular canal.
Semin Thorac Cardiovasc Surg 9 (1997) 35-43
- 62.** Mc Elhinney, D.B., Reddy, V.M., Silverman, N.H., Brook, M.M., Hanley, F.L.
Atrioventricular septal defect with common valvar orifice and tetralogy of Fallot
Revisited: Making a case for primary repair in infancy.
Cardiol Young 8 (1998) 455-461
- 63.** Mc Mullan, M.H., Wallace, R.B., Widman, W.H., Mc Goon, D.C.
Surgical treatment of complete form of atrioventricular canal.
Surgery 72 (1972) 905-912
- 64.** Meisner, H., Peak, S.U., Hähnel, Ch., Sebenin, F.
Rekonstruktion der AV-Klappen beim partiellen und totalen AV-Kanal
Langenbecks Arch Chir Suppl (Kongressbericht), 1992, 518-522

- 65.** Moreno-Cabral, R.J., Shumway, N.E.
Double-Patch Technique for Correction of Complete Atrioventricular Canal.
Ann Thorac Surg 33 (1980) 88-91
- 66.** Morray, J. P., mac Gillivray, R. Duker, G.
Increased perioperative risk following repair of congenital heart disease in infants with Down syndrome.
Anesthesiology 65 (1986), 221-224
- 67.** Morris, C.D., Magilke, D., Reller, M.
Down`s syndrome affects results of surgical correction of complete atrioventricular canal.
Pediatr Cardiol 13 (1992), 80-84.
- 68.** Oster, J.
The causes of Mongolism
Dan Med Bull. 1956 Aug; 3(5): 158-64
- 69.** Pacifico, A.D.
Atrio-Ventricular Septal Defects.
In: "Surgery for Congenital Heart Defects",
Starck, J., de Leval, M. (Hrsg.),
W.B. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo, 1994, second edition, 373-388
- 70.** Paacock, T.B
Malformation of the heart consisting in an imperfection of the auricular and ventricular septa.
Trans Pathol Soc London 1 (1846), 34
- 71.** Penkosle, P.A., Neches, W.H., Anderson, R.H., Zuberbuhler, J.R.
Further observations on the morphology of atrioventricular septal defects.
J Thorac Cardiovasc Surg 90 (1985) 611-622
- 72.** Perloff, J.K.
„The clinical recognition of congenital heart disease“
W.B. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo, 1994, 349-380
- 73.** Piccoli, G.P., Wilkinson, J.L., Macartney, F.J., Gerlis, L.M., Anderson, R.H.
Morphology and classification of complete atrioventricular defects.
Br Heart J 42 (1979) 633-639
- 74.** Rastelli, G.C., Kirklin, J.W., Titus, J.L.
Anatomic observations of complete form of persistent common atrioventricular canal with special reference to atrioventricular valves.
Mayo Clin Proc 41 (1966) 296-308
- 75.** Rastelli, G.C., Ongley, P.A., Kirklin, J.W., McGoon, D.C.
Surgical repair of the complete form of persistent common atrioventricular canal.
J Thorac Cardiovasc Surg 55 (1968) 299-308

- 76.** Reddy, V.M., McElhinney, D.B., Brook, M.M., Parry, A.J., Hanley, F.L.
Atrioventricular valve function after single patch repair of complete atrioventricular septal defect in infancy: how early should repair be attempted?
J Thorac Cardiovasc Surg 115 (1998) 1023-1040
- 77.** Redmond, J.M., Silove, E.D., De-Giovanni, J.V., Wright, J.G., Sreeram, N., Brawn, W.J., Sethia, B.
Complete atrioventricular septal defects: The influence of associated cardiac anomalies on surgical management and outcome.
Eur J Cardiothorac Surg 10 (1996) 991-995
- 78.** Reller, M.D., Morris, C.D.
Is Down syndrome a risk factor for poor outcome after repair of congenital heart defects?
J Pediatr 132 (1998), 738-741
- 79.** Rizzoli, G., Mazzucco, A., Maizza, F., Daliento, L., Rubino, M., Tursi, V., Scalia, D.
Does Down syndrome affect prognosis of surgically managed atrioventricular canal defects ?
J Thorac Cardiovasc Surg 104 (1992), 945-953
- 80.** Roberson, D.A., Muhiudeen, I.A., Silverman, N.H., Turley, K., Haas, G.S., Cahalan, M.K.
Intraoperative transesophageal echocardiography of atrioventricular septal defect.
J Am Coll Cardiol 18 (1991) 537-545
- 81.** Rowlatt, J.F., Rimaldi, J.M.A., Lev, M.
The quantitative anatomy of the normal child's heart.
Pediatr Clin North Am 10 (1963), 499
- 82.** Samánek, M.
Prevalence at birth, "natural" risk and survival with atrioventricular septal defect.
Cardiol Young 1 (1991) 280-289
- 83.** Schmaltz, A.A., Schaible, T., Apitz, J.
Special heart diagnosis in the first year of life. An analysis of 1,131 infants with congenital heart defects 1972-1983
Monatsschr Kinderheilk 137 (1989) 144-150
- 84.** Schumacher, G., Bühl
Aus: Diagnostik angeborener Herzfehler
Beiträge zur Kardiologie, Band 13, 2. Auflage
Hrsg. Zölch, K., A., Heppenheim
Perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft mbH, Erlangen, 1989, Seite 468-485
- 85.** Schumacher, G.H., Christ, B.E.A.
Herzentwicklung
In: „Embryonale Entwicklung und Fehlbildung des Menschen“
Schumacher, G.H., Christ, B.E.A. (Hrsg.), Ullstein Mosby, Berlin, 1993, 306-318
- 86.** Schumacher, G., Vogt, M.
Atrioventrikulärer Septumdefekt
In: „Klinische Kardiologie; Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße“
Erdmann, E. (Hrsg.) Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2000, 5. Auflage, 1105-1108

- 87.** Schumacher, G.
 „Atrioventrikuläre Septumdefekte“
 In: Klinische Kinderkardiologie
 Schumacher, G., Hess, J., Konrad Bühlmeier (Hrsg)
 Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, 2008, 4.Auflage, 333-344
- 88.** Seyffert, W., Balling, R.
 Lehrbuch der Genetik
 Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg, Berlin, 2003, 2. Auflage
- 89.** Silverman, N., Levitsky, S., Fischer, E., DuBrow, I., Hastreiter, A., Scagliotti, D.
 Efficacy of pulmonary artery banding in infants with complete atrioventricular canal.
 Circulation 68 (1983) II 148-153
- 90.** Simon, C., Jänner, M.
 Farbatlas der Pädiatrie
 4. Auflage Schattauer, 1995 Stuttgart, Seite 83
- 91.** Solitaire, G., Lamarche, J.
 Alzheimer's disease and senile dementia as seen in Mongoloids: neuropathological observations.
 Am. J. ment. Def. 70, 840–848 (1966).
- 92.** Sommerville, J.
 Ostium primum defect: Factors causing deterioration in the natural history.
 Br Heart J 27 (1965) 410-424
- 93.** Suzuki, K., Tatsuno, K., Kikuchi, T., Mimori, S.
 Predisposing factors of valve regurgitation in complete atrioventricular septal defect
 J Am Coll Cardiol 32 (1998) 1449-1453
- 94.** Thiene, G., Wenink, A.C.G., Frescura, C., Wilkinson, J.L., Galluci, V., Ho, S.Y., Mazzucco, A, Anderson, R.H.
 Surgical anatomy and pathology of the conduction tissues in atrioventricular defects.
 J. Thorac Cardiovasc Surg 82 (1981) 928-937
- 95.** Tlaskal, T., Hucin, B., Marek, J., Chaloupecky, V., Kostelka, M., Janousek, J. Hruda, J., Tax, P., Kueera, V., Reich, O., Skovranek, J.
 Repair of tetralogy of Fallot associated with atrioventricular septal defect
 Cardiol Young 8 (1998) 105-112
- 96.** Tariverdian, G., Buselmeier, W.
 Humangenetik
 Springer-Verlag, Berlin, 2004, S.134
- 97.** Tweddell, J.S., Litwin, S.B., Berger, S., Friedberg, D.Z., Thomas, J.P., Frommelt, P.C., Frommelt, M.A., Pelech, A.N., Lewis, D.A., Fedderly, R.T., Mussatto, K.A., Kessel, M.W.
 Twenty-year experience with repair of complete atrioventricular septal defects. Ann Thorac Surg 62 (1996), 419-424
- 98.** Ugarte, M., de Salamanca, F.E., Quero, M.
 Endocardial cushion defects: An anatomical study of 54 specimens
 Br Heart J 38 (1976) 671-682

- 99.** Ungerleider, R.M., Sanders, S.P., Jaggars, J., Heulong, J.R., Li, J.S., Bengur, A.R.
Intraoperative pre-bypass and post-bypass epicardial color flow imaging in the repair of
atrioventricular septal defects.
J Thorac Cardiovasc Surg 98 (1989) 90-100
- 100.** Weintraub, R.G., Brawn, W.J., Venables, A.W., Nee, R.B.B.
Two-patch repair of complete atrioventricular septal defect in the first year of life.
J Thorac Cardiovasc Surg 99 (1990), 320-326
- 101.** Wilerson, J.T., Cohn, J.N.
Congenital Heart disease in the adult
In: "Cardiovascular Medicine"
Churchill Livingstone New York, Edinburgh, London, Philadelphia 2000, second edition, 209-
210
- 102.** Williams, W.H., Guyton, R.A., Michalik, R.E., Plauth, W.H., Zorn-Chelton, S., Jones, E.L.,
Rhee, K.H., Hatcher, C.R. Jr.
Individualized surgical management of complete atrioventricular canal.
J Thorac Cardiovasc Surg 86 (1983) 838-844
- 103.** Yamaki, S., Yasui, H., Kado, H., Yonenaga, K., Nakamura, Y., Kikuchi, T.,
Ajiki, H., Tsunemoto, M., Mohri, H.
Pulmonary vascular disease and operative indications in complete atrioventricular canal
defect in early infancy.
Am J Cardiol 51 (1983), 1503-1506
- 104.** Yasui, H., Nakamura, Y., Kado, H., Yonenaga, K., Shiokawa, Y., Fusazaki, N., Sunagawa,
H., Tokunaga, K.
Primary repair of complete atrioventricular canal: recommendation for early primary repair.
J Cardiovasc Surg 31 (1990), 498-504
- 105.** Wittkowski, R., Körner, H.
Humangenetik systemisch
UNI-MED Verlag, Bremen, 1997
- 106.** Zellers, T.M., Zehr, R., Weinstein, E., Leonard, S. Rin, W.S., Nikaidoh, H.
Two-dimensional and Doppler echocardiography alone can adequately define preoperative
anatomy and hemodynamic status before repair of complete atrioventricular septal defect in
infants < 1 year old.
J Am Coll Cardiol 15; 24 (1994) 1565-1570
- 107.** Zimmermann, R.
Screening auf Fehlbildungen und Chromosomenstörungen
In: "Geburtshilfe" Schneider,
H. (Hrsg.), Husslein, P., Schneider K.T.M.
Springerverlag, Berlin-Heidelberg, 2000, 113-132

Abbildung 1 Karyogramm bei Trisomie 21 (13)	9
Abbildung 2 Translokationstrisomie (13)	10
Abbildung 3 Down Syndrom bei einem 4 jährigen Jungen (90)	14
Abbildung 4 Down Syndrom bei einem 1 jährigen Mädchen (90)	14
Abbildung 5 Chirurgische Anatomie normale AV-Klappen (50)	17
Abbildung 6 Chirurgische Anatomie PAVSD (50)	19
Abbildung 7 Typen A, B, C des totalen AV-Septum-Defektes (50)	19
Abbildung 8 Einteilung der AV-Septumdefekte nach Goor und Lillehei (33)	21
Abbildung 9 Einteilung des CAVSD in vier Typen nach Ebert und Goor (27)	22
Abbildung 10 Darstellung der AV-Klappen mit ihren Segeln und ihren Beziehungen zu den septalen Strukturen und den Papillarmuskeln (PM) (87)	23
Abbildung 11 Schematisierte Anatomie des Erregungsleitungssystems beim AV-Septum-Defekt aus Sicht des Operateurs (50)	24
Abbildung 12 Verlagerung des Erregungsleitungssystems (50)	25
Abbildung 13 Entwicklung der Endokardkissen im Atrioventrikularkanal (54)	27
Abbildung 14 Persistierender Atrioventrikularkanal (54)	28
Abbildung 15 Auskultation bei CAVSD mit ausgeprägter MI (87)	33
Abbildung 16 CAVSD mit pulmonaler Hypertonie bei einem 6 Monate alten Säugling (84)	33
Abbildung 17 CAVSD Typ A nach Rastelli bei einem 6 Monate alten Säugling (84)	34
Abbildung 18 CAVSD Typ A nach Rastelli bei einem 13 Monate alten Kind am 15. Postoperativen Tag nach korrigierender Operation (84)	34
Abbildung 19 PAVSD mit ausgeprägter „Mitralinsuffizienz“ bei einem 14 Monate alten Säugling (84)	35
Abbildung 20 Druck und O2 Sättigungswerte bei CAVSD mit pulmonaler Hypertonie und geringer Mitralklappeninsuffizienz (87)	36
Abbildung 21 Prozentueller Anteil des Down Syndroms am Patientenkollektiv CAVSD	39

Abbildung 22 Operatives Vorgehen beim CAVSD n=476	39
Abbildung 23 Alter bei Primärkorrektur	40
Abbildung 24 Rastelli Typenverteilung der Studienpatienten n =476	41
Abbildung 25 Chirurgisches Vorgehen 1974-2005	42
Abbildungen 26 a-d Korrektur des totalen AV-Septum-Defektes in so genannter „Einpatchtechnik“ am Beispiel des Typ C (50)	46
Abbildungen 27 a-e: Korrektur des totalen AV-Septum-Defektes in „Zwei-Patch-drei-Segel-Technik“ (50)	48
Abbildung 28 Rastelliverteilung im Patientenkollektiv n= 476	53
Abbildung 29 Rastelliverteilung im Vergleich: Gruppe D vs. Gruppe ND	53
Abbildung 30 30-Tage-Letalität	55
Abbildung 31 Kumulative Überlebensrate	58
Abbildung 32 Zeitintervalle zur Reoperation	59
Abbildung 33 Freiheit von Reoperation nach 20 Jahren	59
Abbildung 34 Freiheit von LAVV-assoziierten Reoperationen	61

Tabelle 1 Häufigkeitsverteilung der Trisomie 21 in Abhängigkeit vom Alter der Mutter bei Geburt (105)	11
Tabelle 2 Symptomfrequenzen nach Antonarakis und Epstein 2006 (5)	13
Tabelle 3 Down Syndrom und angeborene Vitien (30)	15
Tabelle 4 Rastelli-Klassifikation (84)	20
Tabelle 5 Umbauvorgänge im Gefäßbett bei pulmonaler Hypertension nach Heath und Edwards (41)	30
Table 6 Assoziierte Begleitaneomalien im Kollektiv von 476 Patienten mit CAVSD	43
Tabelle 7 Herzkatheter Daten vor Primärkorrektur bei CAVSD mit und ohne Down Syndrom	44
Tabelle 8 Analyse potentieller Risikofaktoren für 30-Tages-Letalität bei Patienten nach CAVSD Primärkorrektur	56
Tabelle 9 Art und Inzidenz der Reoperationen nach Korrektur eines CAVSDs	62

10. Abkürzungsverzeichnis

Abb. Abbildung

AI Aortenklappeninsuffizienz

AoV Aortenklappe

APP Amyloid-Prekursor-Protein-Gen

ASD Vorhofseptumdefekt

AV- Klappen atrioventrikuläre Klappen

AV-Block atrioventrikulärer Block

AVI Atrioventrikularklappeninsuffizienz

AV-Klappe Atrioventrikularklappe

AVSD Atrioventrikulärer-Septum-Defekt

Ao Aorta ascendens

CAVSD kompletter atrioventrikulärer Septumdefekt

CoA Aortenisthmusstenose

DORV double outlet right ventricle

EKG Elektrokardiogramm

Gruppe D Gruppe Down

Gruppe ND Gruppe Non Down

HB Hinteres überbrückendes Segel

HT Herzton

HTQ Herz-Thorax-Quotient

ICR Intercostalraum

LA linker Vorhof

LAP Linksatrialer Druck (mmHg)

Lat. Lateral

LAVV linksseitige AV-Klappe

Linkss. Linksseitig

LIS Linkes inferiores Segel

LLS Linkes laterales Segel

LPVCS linkspersistierende Vena cava superior

LRS Links-Rechts-Shunt

LSS Linkes superiores Segel

LV (systolisch) linksventrikulärer systolischer Druck (mmHg)

MI Mitralklappeninsuffizienz

MiV Mitralklappe

MS Mitralklappenstenose

n Anzahl
n.s. nicht signifikant
NYHA Einteilung nach der New York Heart Association
PA Pulmonalarterie
PAB Pulmonalarterienbanding
PAP (systolisch) systolischer Druck in der Pulmonalarterie (mmHg)
PAPVC Partielle Lungenfehlbildung
PaV Pulmonalarterienklappe
PAVSD partieller atrioventrikulärer Septumdefekt
PDA persistierender Ductus arteriosus Botalli
PFO Persistierendes Foramen ovale
PI Pulmonalklappeninsuffizienz
PM Schrittmacher
prä / post OP prä-/ postoperativ
PVRI pulmonalvaskulärer Widerstandsindex (U/m^2)
Qp/Qs Quotient zwischen pulmonaler und systemischer Flussrate
RAP Rechtsatrialer Druck (mmHg)
ReOP Reoperation
RIS Rechtes inferiores Segel
RLS Rechts-Links-Shunt
RLS Rechtes laterales Segel
RP Pulmonaler Widerstand
Rp/Rs Quotient zwischen pulmonalem und systemischem Widerstand
RS systemischer Widerstand
RSS Rechtes superiores Segel
RV (systolisch) rechtsventrikulärer systolischer Druck (mmHg)
SD Standarddeviation (+/-)
SOD Superoxiddismutase
TGA Transposition der großen Arterien
TI Trikuspidalklappeninsuffizienz
TrV Trikuspidalklappe
Vs versus
VB Vorderes überbrückendes Segel
VSD Ventrikelseptumdefekt
ZFK zentraler fibröser Körper

11. Curriculum vitae

Sabine Jacobsen – Münzerweg 2- 93049 Regensburg

Zur Person

Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch
Geburtsdatum: 21.05.1982
Geburtsort: Northeim

Schulausbildung

2002 Abschluss der allgemeinen Hochschulreife am Graf Rasso Gymnasium Fürstenfeldbruck
1999-2000 Stipendiatin Parlamentarisches Patenschaftsprogramm mit High School Abschluss in Corpus Christi Texas/USA

Studiengang

14.11.2008 2. Abschnitt ärztliche Prüfung
Ab 10/2004 klinischer Abschnitt Humanmedizin an der Technischen Universität München
13.09.2004 Ärztliche Vorprüfung
08/2002 Studium der Humanmedizin an der Ludwig Maximilians Universität München

Berufliche Tätigkeit

**Seit 03/2009 Assistenzärztin der Inneren Medizin,
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg**

12. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Robert Bauernschmitt danke ich für die Überlassung dieses Themas und für die Möglichkeit diese Promotion an der herzchirurgischen Klinik des Deutschen Herzzentrums der TU München durchführen zu können.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Dr. med. T. Günther für die Anleitung und Hilfe bei der anschließenden statistischen Auswertung und die umfassende fachliche Betreuung beim Verfassen der vorliegenden Arbeit.