

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin
und
der Klinik für Angeborene Herzfehler – Kinderkardiologie des
Deutschen Herzzentrums Berlin

DISSERTATION

**Langzeit Follow-Up nach Mustard- und Senning-Operation
bei Patienten mit d-TGA**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Konstanze Engel, geb. Stulich
aus Berlin

Datum der Promotion: 06.03.2020

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	V
Deutsches Abstrakt	VI
Abstract in English.....	VIII
1 Einleitung.....	1
1.1 Historie	1
1.2 Embryologie	2
1.3 Epidemiologie.....	3
1.4 Ätiologie und Pathogenese.....	3
1.5 Anatomie der d-Transposition der großen Arterien.....	4
1.6 Physiologie und Hämodynamik	6
1.7 Koronarmorphologie.....	6
1.8 Reizleitungssystem.....	9
1.9 Natürlicher Verlauf.....	9
1.10 Therapie	10
1.10.1 Präoperative Therapie	10
1.10.2 Chirurgische Verfahren	11
1.11 Postoperativer Verlauf.....	12
2 Zielsetzung und Fragestellung.....	14
3 Patienten und Methodik.....	15
3.1 Studienaufbau	15
3.2 Patientenkollektiv.....	15
3.3 Einschlusskriterien.....	15

3.4	Ausschlusskriterien.....	15
3.5	Endpunkt	16
3.6	Erhebungszeitraum	16
3.7	Methode	16
3.7.1	Fragebogen.....	16
3.7.2	Klinische und paraklinische Parameter	18
3.7.2.1	Anamnese.....	18
3.7.2.2	Klinische Parameter	18
3.7.2.3	Transthorakale Echokardiographie (TTE)	18
3.7.2.4	Medikation.....	19
3.7.2.5	NYHA-Status.....	19
3.7.2.6	Mortalität	20
3.8	Statistische Auswertung	20
4	Ergebnisse.....	22
4.1	Patientenpopulation und Gruppierung	22
4.2	Patientenkollektiv.....	23
4.2.1	Verteilung der Mustard- und Senning-Patienten	23
4.2.2	Operationsort	24
4.2.3	Operationshäufigkeit	25
4.2.4	Geschlechtsverteilung.....	26
4.2.5	Verteilung einfache und komplexe d-TGA.....	26
4.2.6	Ballonatrioseptostomie nach Rashkind	27
4.2.7	Altersverteilung	28
4.2.8	Mittleres Alter zum Zeitpunkt der Operation.....	28
4.2.9	Mittleres Alter zum Zeitpunkt der Datenerhebung 2009.....	28
4.2.10	Mittleres Alter zum Zeitpunkt der Datenerhebung 2015.....	29

4.3	Morbidität.....	29
4.3.1	NYHA-Stadium - Datenerhebung 2009.....	30
4.3.2	NYHA-Stadium - Datenerhebung 2015.....	30
4.3.3	Grad der Trikuspidalklappeninsuffizienz - Datenerhebung 2009.....	31
4.3.4	Grad der Trikuspidalklappeninsuffizienz - Datenerhebung 2015.....	32
4.3.5	Rechtsventrikuläre Funktion - Datenerhebung 2009 und 2015.....	33
4.3.6	Baffle-Problem - Datenerhebung 2009 und 2015.....	35
4.3.7	Bakterielle Endokarditis 2009 und 2015.....	37
4.3.8	Rhythmus und Herzrhythmusstörungen 2009 und 2015.....	38
4.3.9	Schrittmachertherapie und implantierbarer Cardioverter Defibrillator- Therapie - Datenerhebung 2009 und 2015.....	39
4.3.10	neurologische und psychiatrische Begleiterkrankungen Datenerhebung 2009 und 2015.....	41
4.4	Medikamentöse Therapie Datenerhebung 2009 und 2015.....	42
4.5	Reoperationen Datenerhebung 2009 und 2015	43
4.5.1	Trikuspidalklappenrekonstruktion 2009 und 2015.....	43
4.5.2	Baffle-Operation 2009 und 2015.....	44
4.5.3	Herz-(Lungen-)Transplantation – Datenerhebungen 2009 und 2015.....	45
4.5.4	Weitere kardiale Operationen - Datenerhebungen 2009 und 2015.....	45
4.6	Mortalität.....	46
4.6.1	Gründe für Mortalität	47
4.6.1.1	Frühletalität	47
4.6.1.2	Spätletalität	47
4.6.1.2.1	Trikuspidalklappeninsuffizienz	48
4.6.1.2.2	NYHA-Stadium.....	48
4.6.1.2.3	Herzrhythmusstörungen.....	49
4.6.1.2.4	Baffle-Leck und -Stenose.....	49

4.6.1.2.5	weitere Operationen.....	49
4.6.1.2.6	Medikation	50
4.7	Fragebogenauswertung 2009.....	50
4.7.1	subjektive Selbsteinschätzung der körperlichen Verfassung	50
4.7.2	sportliche Aktivität.....	52
4.7.3	geltend gemachte Behinderung	53
4.7.4	ausgetragene Schwangerschaft.....	54
5	Diskussion	55
5.1	Patientenkollektiv.....	55
5.1.1	Datenakquise	55
5.1.2	Größe der Kohorte	56
5.1.3	Verteilung der Patienten.....	56
5.1.4	Operationshäufigkeit	57
5.1.5	Mittleres Alter zum Zeitpunkt der Operation.....	58
5.1.6	Mittleres Alter zum Zeitpunkt der Datenerhebung.....	59
5.2	Mortalität.....	59
5.2.1	Frühletalität	60
5.2.2	Spätletalität	60
5.3	Morbidität.....	63
5.3.1	Auftreten und Einfluss von Arrhythmien.....	63
5.3.2	Bedeutung der Trikuspidalklappeninsuffizienz.....	64
5.3.3	Einfluss der rechtsventrikulären Funktion	65
5.3.4	Komplikationen durch den Baffle	66
5.3.5	Notwendigkeit von Herzschrittmacherimplantation	66
5.4	Reoperationen.....	67
5.5	Klinischer Zustand und Lebensqualität.....	68

5.5.1	Klinischer Status (NYHA-Stadium).....	68
5.5.2	Lebensqualität.....	69
5.5.3	Schwangerschaften	70
5.5.4	Limitationen der Studie	70
6	Zusammenfassung	72
	Literaturverzeichnis	74
	Anlage	83
	Lebenslauf.....	94
	Publikationsliste.....	96
	Danksagung	97

Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme Hemmer
ASD	Atriumseptumdefekt
ASO	arterielle Switchoperation
ASS	Acetylsalicylsäure
AV-Block	atrioventrikulärer Block
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
ccTGA	kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien
CVK	Campus Virchow-Klinikum
CoA	Coarctatio aortae
d-TGA	dextro-Transposition der großen Arterien
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
echokard.	echokardiographisch
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
HLTX	Herz-Lungentransplantation
HRST	Herzrhythmusstörungen
HTX	Herztransplantation
ICD	implantierbarer Cardioverter Defibrillator
ISTA	Aortenisthmusstenose
LZ-EKG	Langzeit-Elektrokardiogramm, Holter-EKG
m	männlich
MRT	Magnetresonanztomographie
NOAK	neue orale Antikoagulantien
NT-proBNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
Op.Alter	Operationsalter
Pat.	Patient/en
PFO	Persistierendes Foramen ovale
PHT	pulmonale Hypertonie
PS	Pulmonalstenose

RR	nichtinvasive Blutdruckmessung nach Riva Rocci
RV	rechter Ventrikel/ rechtsventrikulär
RVD	rechtsventrikuläre Dysfunktion
RVEDD	rechtsventrikulärer enddiastolischer Diameter
SA	Standardabweichung
SpO2	pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
SSS	Sick-Sinus-Syndrom
SVT	supraventrikuläre Tachykardie
TGA	Transposition der großen Arterien
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TK	Trikuspidalklappe
TKR	Trikuspidalklappenrekonstruktion
VAD	Ventricular Assist Device
vs.	versus
VSD	Ventrikelseptumdefekt
VT	ventrikuläre Tachykardie
w	weiblich

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: d-TGA.....	1
Abbildung 2: atriale Switchoperation	1
Abbildung 3: Einfache d-TGA mit intaktem Ventrikelseptum	5
Abbildung 4: Klassifikation der Koronararterien nach Sauer, Gittenberger-de Groot	8
Abbildung 5: Senning-Operation	11
Abbildung 6: Patientenpopulation, Stand: 2009.....	22
Abbildung 7: Patientenpopulation, Verlaufserhebung 2015.....	23
Abbildung 8: Verteilung der Mustard- und Senning-Operation bei n = 123 Patienten ...	24
Abbildung 9: Operationsort (1971 - 1995)	25
Abbildung 10: Operationshäufigkeit von Mustard- und Senning-Operationen zwischen 1971 und 1995	26
Abbildung 11: Geschlechtsverteilung Datenakquise 2009 (n = 123 Patienten).....	26
Abbildung 12: Patientenverteilung einfache und komplexe d-TGA.....	27
Abbildung 13: Verteilung des NYHA-Stadiums 2009 bei Mustard- und Senning- Patienten in % (n = 101 Patienten).....	30
Abbildung 14: Verteilung des NYHA-Stadiums 2015 der Mustard- und Senning- Patienten in % (n = 67 Patienten).....	31
Abbildung 15: Verteilung der Trikuspidalklappeninsuffizienz 2009 bei Mustard- und Senning-Patienten in % (n = 101 Patienten)	32
Abbildung 16: Verteilung der Trikuspidalklappeninsuffizienz 2015 bei Mustard- und Senning-Patienten in % (n = 67 Patienten)	33
Abbildung 17: Einteilung der rechtsventrikulären Dysfunktion 2009 (n = 98 Patienten)	34
Abbildung 18: Einteilung der rechtsventrikulären Dysfunktion 2015 (n = 63 Patienten)	35
Abbildung 19: Differenzierung von Baffle-Problemen 2009 (n = 101 Patienten)	36
Abbildung 20: Differenzierung von Baffle-Problemen 2015 (n = 67 Patienten)	37
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zur Freiheit von Herzschrittmacher-Implantation nach Vorhofumkehroperation nach Mustard und Senning	40
Abbildung 22: Differenzierung der neurologischen und psychiatrischen Begleiterkrankungen 2009 (n = 16 Patienten).....	41
Abbildung 23: Differenzierung der antikongestiven Therapie in % 2009 (n = 74 Patienten) und 2015 (n = 54 Patienten).....	42

Abbildung 24: Differenzierung der Antikoagulantien in % 2009 (n = 29 Patienten) und 2015 (n = 30 Patienten).....	43
Abbildung 25: Freiheit von Trikuspidalklappenrekonstruktion	44
Abbildung 26: Freiheit von Baffle-Operation.....	45
Abbildung 27: Überlebenswahrscheinlichkeit der Studiengruppe (n = 123 Patienten) ..	47
Abbildung 28: NYHA-Stadium vor Versterben (Patientenanzahl n = 19).....	49
Abbildung 29: subjektive Selbsteinschätzung des körperlichen Status' im Vergleich zu gesunden Altersgenossen (n = 101).....	51
Abbildung 30: subjektive Einschätzung der Belastbarkeit im Vergleich zu gesunden Altersgenossen (n = 101)	52
Abbildung 31: Symptomatik beim Sport (n = 10 Patienten).....	53
Abbildung 32: geltend gemachter Grad der Behinderung (n = 101).....	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der rechtsventrikulären Funktion.....	19
Tabelle 2: NYHA-Klassifikation.....	20
Tabelle 3: Patientenverteilung komplexe d-TGA	27
Tabelle 4: Mittleres Alter zur Operation in Jahren	28
Tabelle 5: Mittleres Alter beim Follow-up 2009 (n = 101 Patienten) in Jahren	29
Tabelle 6: Mittleres Alter beim Follow-up 2015 (n = 67 Patienten) in Jahren	29
Tabelle 7: Differenzierung der Spätverstorbenen (n = 19 Patienten)	46

Deutsches Abstrakt

Einleitung: Diese Studie erfasst den Langzeitverlauf von Mustard- und Senning-Patienten mit d-Transposition der großen Arterien (d-TGA), die an der Charité Berlin Campus Virchow-Klinikum und am Deutschen Herzzentrum Berlin betreut werden.

Patienten mit Vorhofumkehroperation stellen ein komplexes Patientenkollektiv dar. Die Dysfunktion des rechten Systemventrikels und die assoziierten hämodynamischen und rhythmologischen Probleme beeinflussen im Langzeitverlauf Morbidität, Mortalität und Lebensqualität.

Methodik: Retrospektive Analyse klinischer und paraklinischer Parameter und Erfassung der Lebensqualität und Belastbarkeit mittels eines selbstentworfenen Fragebogens. Zweimalige Datenakquise (2009 und 2015) bei insgesamt 123 Patienten (81 Senning-, 42 Mustard-Patienten), davon 72 mit einfacher und 51 Patienten mit komplexer d-TGA. 2015 konnten davon noch 67 Patienten (48 Senning-, 19 Mustard-Patienten) eingeschlossen werden.

Ergebnisse: Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Datenerhebung 2009 betrug $24,6 \pm 4,0$ Jahren (2015: $29,8 \pm 4,2$ Jahren). Im NYHA-Stadium I und II waren 2009 90,4 % der Mustard- und 91,4 % der Senning-Patienten, 2015 84,2 % der Mustard- und 87,6 % der Senning-Patienten. Im NYHA-Stadium IV befand sich kein Patient. Eine milde Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) war 2009 bei 51,6 % der Mustard- und 52,9 % der Senning-Patienten, 2015 bei 78,9 % der Mustard- und 72,9 % der Senning-Patienten nachweisbar. Eine moderate und schwere TI wurde 2009 bei 48,4 % der Mustard- und 47,2 % der Senning-Patienten und 2015 bei 21,1 % der Mustard- und 27,1 % der Senning-Patienten dokumentiert. Eine normale rechtsventrikuläre Funktion wurde 2009 bei 16,1 % der Mustard- und 13,4 % der Senning-Patienten und 2015 bei 21,1 % der Mustard- und 15,9 % der Senning-Patienten dargestellt. Eine hochgradige rechtsventrikuläre Dysfunktion bestand 2009 bei 6,5 % der Mustard- und 17,9 % der Senning-Patienten, 2015 bei 10,5 % der Mustard- und 31,8 % der Senning-Patienten.

Die häufigste eruierte Herzrhythmusstörung war zu beiden Zeitpunkten das Sick-Sinus-Syndrom (SSS). 2009 hatten 72,3 % (61,3 % der Mustard- und 77,1 % der Senning-Patienten) und 2015 44,8 % (26,3 % der Mustard- und 52,1 % der Senning-Patienten) der Patienten ein SSS. Die Spätletalität liegt bei 15,4 %. Die Überlebenswahrscheinlichkeit ist bei den nach Senning operierten Patienten signifikant höher.

Schlussfolgerung: Die kumulative Überlebensrate nach Kaplan-Meier ist für Mustard-Patienten nach 30 Jahren nach Vorhofumkehroperation 83,3 %, für Senning-Patienten 86,4 %. Jedoch ist die Mortalitätsrate bei den Mustard- mehr als doppelt so hoch wie bei den Senning-Patienten. Trotz hoher Morbidität befinden sich über 80 % der Patienten beider Gruppen in einem guten NYHA-Stadium.

Schlüsselwörter: d-Transposition der großen Arterien, Langzeitverlauf, Lebensqualität, Mustard-Operation, NYHA-Stadium, rechtsventrikuläre Dysfunktion, Senning-Operation, Sick-Sinus-Syndrom, Spätletalität, Trikuspidalklappeninsuffizienz, Vorhofumkehroperation

Abstract in English

Objective: This study assessed a long-term follow-up of Mustard and Senning patients with d-transposition of the great arteries (d-TGA) being cared for at the Charité Berlin Campus Virchow-Klinikum and German Heart Center Berlin.

Patients with atrial correction represent a complex collective of patients. The dysfunction of the right ventricle and the associated hemodynamic and rhythm problems influence morbidity, mortality and quality of life in long term follow-up.

Methods: Retrospective analysis of clinical and paraclinical parameters and assessment of quality of life and functional status using a self-designed questionnaire. Two data acquisitions (2009 and 2015) from 123 patients (81 Senning, 42 Mustard patients). Of these, 72 with simple and 51 patients with complex d-TGA. 2015 67 of these patients were included (48 Senning and 19 Mustard patients).

Results: The median age at the time of data collection in 2009 was 24.6 ± 4.0 years, (2015: 29.8 ± 4.2) years. In NYHA stages I and II, 90.4% of Mustard's and 91.4% of Senning's patients in 2009, 84.2% of Mustard's and 87.6% of Senning's patients in 2015, respectively. There was no patient in NYHA Stage IV. Mild tricuspid valve regurgitation (TR) was detectable in 51.6% of Mustard and 52.9% of Senning patients in 2009, and in 78.9% of Mustard and 72.9% of Senning patients in 2015. Moderate and severe TR was documented in 2009 in 48.4% of Mustard and 47.2% of Senning patients and in 21.1% of Mustard and 27.1% of Senning patients in 2015. Normal right ventricular function was reported in 16.1% of Mustard and 13.4% of Senning patients in 2009 and 21.1% of Mustard and 15.9% of Senning patients in 2015. Severe right ventricular dysfunction was 6.5% of Mustard and 17.9% of Senning patients in 2009, 10.5% of Mustard and 31.8% of Senning patients in 2015.

Sick sinus syndrome (SSS) was the most common arrhythmia at both points in time. In 2009, 72.3% (61.3% of Mustard's and 77.1% of Senning's patients) and in 2015, 44.8% (26.3% of Mustard's and 52.1% of Senning's patients) of patients had an SSS. The late mortality rate is 15.4%. Survival rate is significantly higher in Senning operated patients.

Conclusion: The Kaplan-Meier cumulative survival rate for Mustard patients is 83.3% after 30 years after the atrial correction, and 86.4% for Senning patients, but the mortality rate in Mustard patients is more than twice as high the Senning patient. Despite high morbidity, more than 80% of the patients in both groups are in a good NYHA class.

Key Words: atrial correction, d-transposition of the great arteries, late mortality, long-term follow-up, Mustard, NYHA class, quality of life, right ventricular dysfunction, Senning, sick sinus syndrome, tricuspid valve regurgitation

1 Einleitung

1.1 Historie

Eine Transposition der großen Arterien (TGA) wurde erstmals 1797 durch den englischen Arzt Matthew Baillie in seinem Buch „Anatomie des krankhaften Baues von einigen der wichtigsten Theile im menschlichen Körper“¹ beschrieben. Baillie entdeckte bei einer von ihm durchgeführten Obduktion, dass die Aorta aus dem rechten Ventrikel und die Pulmonalarterie aus dem linken Ventrikel hervorgingen, siehe Abbildung 1. Der Begriff „Transposition von Aorta und Pulmonalarterie“ wurde erstmalig 1814 von Farre² verwandt, der hiermit die vertauschte („trans“) Lage („positio“) von Aorta und Pulmonalarterie oberhalb des Ventrikelseptums beschrieb.

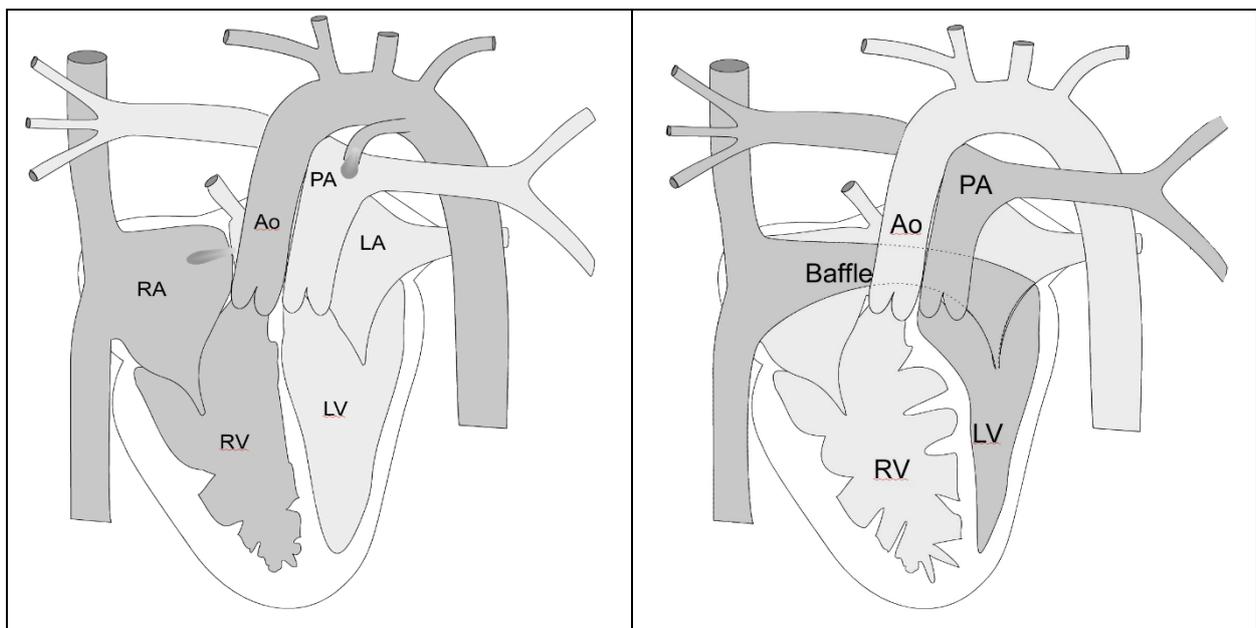


Abbildung 1: d-TGA

Abbildung 2: atriale Switchoperation

Die palliative Operation bestand bis in die 90er Jahre in vielen Behandlungszentren weltweit in der Vorhofumkehroperation nach Åke Senning, der 1958 diese Operation erstmals in Stockholm (Schweden) durchführte³. Hierbei wird durch einen Tunnel, dem Baffle, das sauerstoffarme Blut zu dem linken Ventrikel und das sauerstoffreiche Blut zu dem morphologisch rechten Ventrikel geleitet, der dann die systemische Blutzirkulation unterstützt, siehe Abbildung 2. 1964 wurde von Mustard⁴ eine alternative Methode entwickelt.

Beide Operationstechniken des „atrialen Switch“ wurden beinahe 30 Jahre lang weltweit als Therapie der Wahl angewandt. Klinisch waren die Resultate in den ersten zwei Lebensjahrzehnten der Patienten vielversprechend ⁵ und diese Operationstechnik war zunächst die einzige Möglichkeit einer chirurgischen Korrektur, wenn es auch nur palliativ war.

Jedoch zeigten sich zunehmend im mittel- und langfristigen Verlauf unter anderem angesichts der unphysiologischen rechtsventrikulären Belastung Komplikationen in Form von rechtsventrikulärer Dysfunktion (RVD), Herzrhythmusstörungen (HRST) und plötzlichem Herztod ^{6;7}, so dass die atriale weitestgehend durch die arterielle Switchoperation (ASO) abgelöst wurde. Rastelli et al. ⁸ publizierten 1969 zum ersten Mal eine erfolgreiche anatomische Korrektur.

1975 gelang es Jatene et al. ⁹ erstmals, eine ASO mit Translokation der Koronarien durchzuführen.

Bereits Ende der 70-iger Jahre trat diese korrigierende Operation in einigen Zentren durch Chirurgen wie Quaegebeur ¹⁰, Jatene ¹¹ und Yacoub ¹² an die Stelle der palliativen Mustard- und Senning-Operation.

Heutzutage ist die arterielle Switchoperation die Therapie der Wahl bei der d-Transposition der großen Arterien (d-TGA) mit und ohne Ventrikelseptumdefekt (VSD) ¹³.

Die Vorhofumkehroperation nach Mustard oder Senning wird in Ausnahmefällen als palliative Operation verwandt. Dies kann der Fall sein, wenn die d-TGA zu spät diagnostiziert wird, es bereits zum pulmonalarteriellen Widerstandsabfall gekommen ist und die Bändelung der Pulmonalarterien frustan war oder die Anatomie der Koronararterien eine arterielle Switchoperation unmöglich macht.

Jedoch hat die atriale Switchoperation nach Senning heutzutage erneut eine große Bedeutung bei der anatomischen Korrektur der kongenital korrigierten Transposition der großen Arterien (ccTGA) ¹⁴ erlangt.

1.2 Embryologie

Die Septierung der Ausstrombahn des Herzens und die Entstehung zweier getrennt verlaufender Gefäße, Aorta und Truncus pulmonalis, erfolgt in der fünften Embryonalwoche.

Hierbei verschmelzen unter anderem Bulbuswülste zum Septum aorticopulmonale. Die Verschmelzung der Bulbuswülste erfolgt bei einem gesunden Herzen in einer sich spi-

ralig drehenden Ebene, wodurch dann die Aorta hinten in den linken Ventrikel und der Truncus pulmonalis vorne in den rechten Ventrikel mündet ¹⁵.

Bei der d-TGA erfolgt diese Rotation des Septum aortopulmonale nur unvollständig. Die Aorta verbleibt vor dem Truncus pulmonalis und entspringt somit aus dem rechten Ventrikel ¹⁶.

1.3 Epidemiologie

Etwa 0,8 % aller Lebendgeborenen kommen in den westlichen Industrienationen mit einem angeborenen Herzfehler auf die Welt ¹⁷. In der PAN-Studie („Prävalenz angeborener Herzfehler bei Neugeborenen“) wurde für Deutschland eine aktuelle Gesamtprävalenz der kongenitalen Vitien von 1,08 % bestimmt ¹⁸.

Die d-Transposition der großen Arterien ist mit einer Inzidenz von 4,5 % aller kongenitalen Vitien der zweithäufigste zyanotische Herzfehler ¹⁹.

Männliche Neugeborene sind mit einem Verhältnis von 1,5 bis 3,2 : 1 häufiger betroffen ^{20;21}. Die d-TGA ist im Vergleich zu anderen komplexen kongenitalen Vitien geringer mit genetischen Syndromen oder extrakardialen Fehlbildungen assoziiert. In bis zu 10 % der Fälle findet man extrakardiale Fehlbildungen ²².

1.4 Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Ätiologie der Transposition der großen Arterien ist noch nicht vollständig geklärt. Es gibt viele verschiedene Theorien zur Ätiologie der TGA, die postuliert worden sind. Man geht jedoch von einer multifaktoriellen Genese aus ²³.

Es ist schwierig, die Entstehung der TGA experimentell zu reproduzieren und bisher gibt es auch kein brauchbares Tiermodell ^{24;25}. Als Risikofaktoren, die mit der Entstehung der TGA assoziiert werden, gehört die Einnahme von Retinolsäure ²⁶. Dieses konnte auch durch ein Tierexperiment an Mäusen bestätigt werden ^{24;25}.

Mütterlicher Diabetes mellitus, vor allem insulinpflichtiger Diabetes Typ I ^{27;28}, jedoch auch insulinpflichtiger Gestationsdiabetes ²⁹ scheinen die Entstehung der TGA zu begünstigen. Wren et al. ³⁰ zeigten ein dreifach häufigeres Auftreten von TGA bei Kindern von Müttern mit bereits vor der Schwangerschaft bestehendem Diabetes mellitus im Vergleich zu Müttern ohne Diabetes mellitus.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Frauen mit Adipositas ein erhöhtes Risiko haben, ein Kind mit einem kongenitalen Vitium auf die Welt zu bringen ^{31;32}, ob dies auch für die d-TGA zutrifft, muss noch weiter eruiert werden.

Des Weiteren gibt es Hinweise, dass die mütterliche Exposition mit Pestiziden, insbesondere Herbizide und Rodentizide, während der Konzeption und Schwangerschaft^{33;34}, die Einnahme von Phenobarbital³⁵, Ibuprofen³⁶ und Medikamente zur Gewichtsreduzierung³⁷, Alkohol- und Nikotinkonsum^{38;39}, sowie mütterliches Fieber^{40;41} einen Einfluss auf die Entstehung der d-TGA haben.

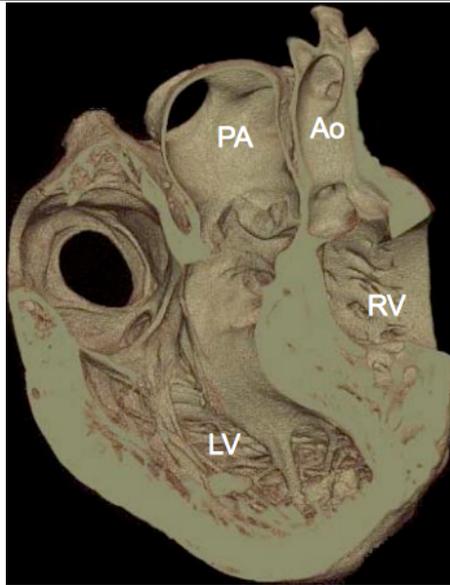
Inwiefern Genmutationen eine Rolle an der Entstehung der d-TGA spielen, muss noch weiter erforscht werden. Es werden Mutationen des Gens CFC1⁴², welches extrazelluläre Proteine kodiert, die eine Schlüsselrolle im interzellulären Signalweg während der Embryogenese spielen, sowie Mutationen im Schilddrüsenhormonrezeptor-assoziierten Protein-2 Gen (PROSIT240, THRAP2)⁴³ und eine Mutation des Faktor-1-Gens (GDF1)²³ diskutiert.

1.5 Anatomie der d-Transposition der großen Arterien

Bei der d-Transposition der großen Arterien entspringt die Aorta aus dem rechten und die Pulmonalarterie aus dem linken Ventrikel, es besteht eine ventrikuloarterielle Diskordanz. Die Verbindung zwischen Vorhöfen und Kammern wird als atrioventrikuläre Konkordanz beschrieben.

Atrioventrikuläre Konkordanz bedeutet, dass die Vorhöfe normal konfiguriert sind, das heißt Vena cava superior und Vena cava inferior münden regelrecht in den rechten Vorhof, es existiert ein rechtes Vorhofrohr und der rechte Vorhof ist über die Trikuspidalklappe mit dem rechten Ventrikel konnektiert. In Bezug auf den linken Vorhof heißt das, dass hier die vier Lungenvenen regelrecht münden, es ist ein Vorhofrohr nachweisbar und der linke Vorhof ist über die Mitralklappe mit dem linken Ventrikel verbunden⁴⁴. Bei der d-TGA schließt der Ausflusstrakt (Infundibulum) des rechten Ventrikels an die Aortenklappe und der linke Ventrikel an die Pulmonalklappe an, es besteht hier also eine ventrikuloarterielle Diskordanz.

Die Aorta liegt rechts und anterior von der Pulmonalarterie und sie entspringt aus dem morphologisch rechten Ventrikel. Die links posterior gelegene Pulmonalarterie ist dem morphologisch linken Ventrikel zugeordnet⁴⁵. Physiologisch liegt die Aortenklappe rechts posterior zur Pulmonalklappe. Die großen Arterien verlaufen parallel und überkreuzen sich nicht, wie es physiologisch wäre⁴⁶.



Quelle: Hochauflösende flatpanel Volumen-Computertomographie (fpVCT), Hersteller Siemens Forchheim Germany. Massachusetts General Hospital, fpVCT Lab, Harvard Medical School, Boston, USA. Cardiac Registry of the Children`s Hospital Boston. Copyright Dr. med. Benjamin Reichardt.

Abbildung 3: Einfache d-TGA mit intaktem Ventrikelseptum

Bei der d-TGA zeigt die Aortenklappe einen subvalvulären muskulären Konus, wie er sonst bei der Pulmonalklappe vorkommt. Durch diese Persistenz des Konus in die Ausflussbahn des rechten Ventrikels ist die Aortenklappe angehoben, somit steht die Aortenklappe höher als die Pulmonalklappe. Ein subaortal gelegenes Infundibulum trennt die Trikuspidalklappe von der Aortenklappe. Die Pulmonalklappe zeigt eine fibröse Kontinuität zur Mitralklappe. Im gesunden Herzen besteht zwischen der Pulmonalklappe und der Trikuspidalklappe keine direkte fibröse Verbindung ^{45;47}.

Man unterscheidet die einfache d-TGA von der komplexen d-TGA. Bei der einfachen d-TGA, auch „d-TGA simplex“ genannt, von der etwa drei Viertel der Patienten betroffen sind, liegen keine weiteren kardialen Anomalien vor. Jedoch werden hierzu meist auch Patienten gezählt, bei denen ein Vorhofseptumdefekt (ASD), ein persistierender Ductus arteriosus (PDA) sowie ein kleiner, hämodynamisch nicht relevanter Ventrikelseptumdefekt (VSD) vorliegt. Diese Unterteilung wurde auch in dieser Studie vorgenommen.

Bei etwa einem Viertel der Patienten besteht eine komplexe d-TGA. Hier sind zusätzliche kardiale Fehlbildungen nachweisbar ⁴⁸.

Am häufigsten findet sich ein Ventrikelseptumdefekt (16 %), des Weiteren eine sub- oder valvuläre Pulmonalstenose (9 %) und weniger häufig eine Aortenisthmusstenose (ISTA) (ca. 5 %) ^{48;49}.

1.6 Physiologie und Hämodynamik

Durch die atrioventrikuläre Konkordanz und ventrikuloarterielle Diskordanz sind der Pulmonal- und Systemkreislauf parallel und nicht in Serie geschaltet. Das sauerstoffarme aus dem Körperkreislauf kommende Blut wird durch den morphologisch rechten Ventrikel über die Aorta zurück in den großen Kreislauf gepumpt, während das pulmonalvenöse sauerstoffreiche Blut durch den morphologisch linken Ventrikel über die Pulmonalarterie erneut in die Lunge fließt. Der morphologisch rechte Ventrikel versorgt somit den Systemkreislauf und die Koronarien mit sauerstoffarmen, der linke Ventrikel den Lungenkreislauf mit sauerstoffreichem Blut.

Präpartal hat dies jedoch keine Auswirkungen, da es über fetale Shuntverbindungen wie das Foramen ovale und dem Ductus arteriosus Botalli zur Durchmischung des Blutes kommt. Die Neugeborenen kommen meist regelrecht entwickelt und eutroph auf die Welt.

Postpartal entwickelt sich jedoch schnell eine zentrale Zyanose, die nicht auf Sauerstoffgabe anspricht. Ein Überleben im Neugeborenenalter ist nur möglich, wenn es über Kurzschlussverbindungen auf Vorhof- oder Ventrikelebene in Form eines Atrium- oder Ventrikelseptumdefektes oder über einen persistierenden Ductus arteriosus zu einer Durchmischung von venösem und arteriellen Blut zwischen den beiden Kreisläufen kommt ⁵⁰.

Bei ausreichend großem VSD (nicht drucktrennend) oder valvulärer Pulmonalstenose bleibt der linke Ventrikel drucktrainiert. Auf längere Sicht ist dies für die Septumkinetik mitbestimmend.

1.7 Koronarmorphologie

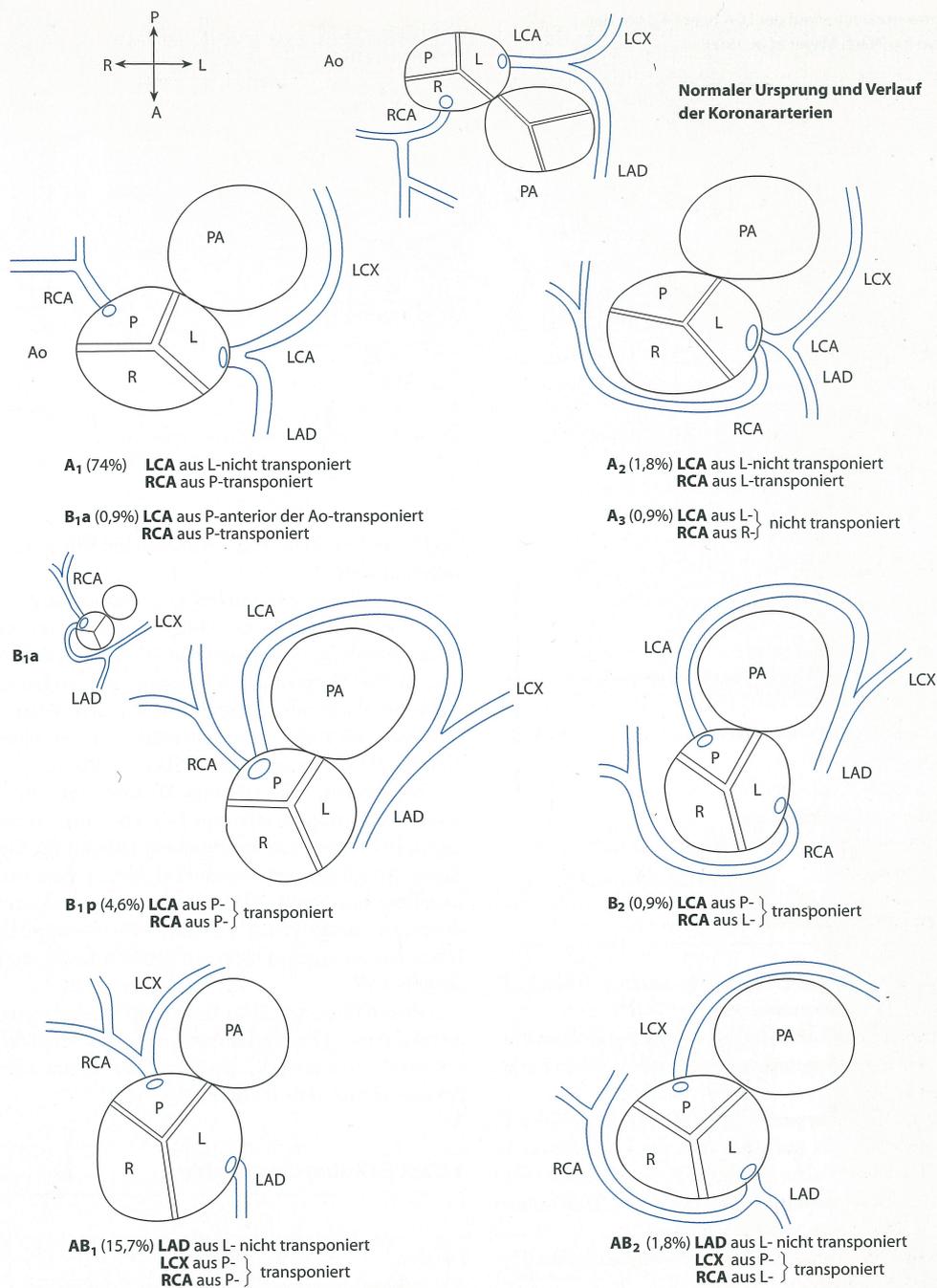
Es sind verschiedene Ursprünge, Verläufe und Aufzweigungen der Koronararterien bei Patienten mit d-TGA beschrieben worden ⁵¹⁻⁵³. Bei Patienten mit einer d-TGA findet man im Vergleich zu Patienten ohne einen angeborenen Herzfehler eine größere Variation in Bezug auf Ursprung und Verlauf ⁵⁴. Dieses Wissen ist entscheidend für die operative Korrektur.

Eine pathologische Koronarmorphologie stellt keine Kontraindikation für die palliative Mustard- und Senning-Operation dar. Jedoch kann eine Koronaranomalie eine arterielle Switchoperation schwierig oder unmöglich machen, wodurch die Vorhofumkehroperation nach Mustard oder Senning als palliative Therapie indiziert ist.

Gewöhnlich liegen die Koronarostien im Aortensinus, der zu der Pulmonalarterie gerichtet ist, dem sogenannten „facing sinus“ der Aortenklappe ⁵⁵.

Außerdem kann der Ursprung der Koronarien auch ektop oder oberhalb eines Sinus liegen und auch selten im nicht gegenüberliegenden Sinus entspringen ⁵⁶.

Es liegen verschiedene Klassifikationen der Koronaranatomie in der Literatur vor. In der Klassifikation von Sauer et al. ⁵⁷ wurden sechs verschiedene Koronartypen beschrieben, siehe Abbildung 4.



Quelle: Abgebildet sind die sechs häufigsten Koronarmuster A1, A2, B1, B2, AB 1 und AB 2. Aorta unterteilt in drei Sinus: P: posterior, R: rechts, L: links. PA: Pulmonalarterie. LAD: linke A. descendens, LCA: linke Koronararterie, LCX: linke A. circumflexa, RCA: rechte Koronararterie. (Bildquelle: Schumacher G, Hess J, Bühlmeier K, Hrsg. Klinische Kinderkardiologie, Diagnostik und Therapie angeborener Herzfehler. 4. Aufl. Heidelberg; 2008. S. 387.).

Abbildung 4: Klassifikation der Koronararterien nach Sauer, Gittenberger-de Groot

Bei dem häufigsten Koronartyp A1, der bei 74 %^{56;58} der Patienten mit d-TGA vorliegt, hat die rechte Koronararterie (RCA) ihren Ursprung aus dem posterioren Sinus Vasalva, anstatt aus dem rechten anterioren Sinus. Die linke Koronararterie (LCA) entspringt regelrecht aus dem linken anterioren Sinus der Aorta ascendens. Der Ramus circumflexus (LCX) geht im Verlauf von der LCA ab.

In circa 20 % der Fälle besteht eine anormale Koronaranatomie⁵⁹. So wird mit einer Inzidenz von 3 % bis 5 % ein intraaortomuraler Verlauf einer Koronararterie beschrieben, hierbei verläuft die Koronararterie während der ersten Millimeter innerhalb der Aortenwand ohne eine eigene getrennte Wand aufzuweisen^{53;60;61}. Des Weiteren wurden auch Fälle beschrieben, in denen die Ostien sehr eng aneinander liegen oder zu einem singulären Ostium verschmolzen sind^{51;62}.

1.8 Reizleitungssystem

Das Reizleitungssystem liegt bei der TGA in regelrechter Position vor, jedoch kann der linke Schenkel des His-Bündel eher distal abgehen⁶³.

1.9 Natürlicher Verlauf

Der Spontanverlauf und die Überlebensrate werden durch die Shuntverbindungen wie ein persistierender Ductus arteriosus oder ein Atriumseptumdefekt und die assoziierten Herzfehler bestimmt.

Die durchschnittliche Lebenserwartung liegt unbehandelt bei drei Monaten. Ohne Therapie überleben 10 % der Kinder das erste Lebensjahr⁶⁴.

Neugeborene mit einfacher d-TGA vollenden in nur 4 % das erste Lebensjahr, wohingegen Kinder mit großem VSD in 32 % der Fälle ihren ersten Geburtstag erreichen⁶⁴.

Bei Neugeborenen mit einfacher d-TGA steht klinisch durch die Parallelschaltung von Pulmonal- und Systemkreislauf eine in den ersten Lebensstunden zunehmende zentrale Zyanose, die sauerstoffrefraktär ist, im Vordergrund.

Kinder mit großem VSD hingegen fallen meist initial durch eine Herzinsuffizienz mit Auftreten von Trinkschwäche und verstärktem Schwitzen auf, die mit Abfall des Lungenwiderstandes in den ersten Lebenswochen schnell zunimmt und zu einer Lungenüberflutung führt⁵⁰.

Die Kombination aus großem VSD mit Mischung des Blutes und linksventrikulärer Ausflusstraktobstruktion (LVOTO) bzw. Pulmonalstenose durch die geschützten Pulmonal-

gefäße ist klinisch am günstigsten. Diese Kinder haben mit 70 % für das erste Lebensjahr die größten Überlebenschancen ⁶⁴.

1.10 Therapie

1.10.1 Präoperative Therapie

Ziel der präoperativen Therapie ist es, eine effektive Durchmischung des sauerstoffreichen aus dem Lungenkreislauf stammenden Blutes mit dem sauerstoffarmen Systemblut zu bewirken, um im Folgenden eine chirurgische Therapie ohne Palliativmaßnahmen durchführen zu können.

Als erste Maßnahme nach Diagnosestellung der Transposition der großen Arterien sollte zum Offenhalten des Ductus arteriosus Botalli mit der Prostaglandin-E-Infusion begonnen werden ⁶⁵. Durch einen persistierenden Ductus arteriosus Botalli kommt es aufgrund des Blutflusses entsprechend dem Druckgefälle zu einer Zunahme des pulmonalen Blutflusses. Dadurch steigt der Druck im linken Vorhof an und der Links-rechts-Shunt auf Vorhofebene nimmt zu. Es kommt durch Vermischung des sauerstoffreichen pulmonalvenösen Blutes mit dem sauerstoffarmen Blut aus dem Systemkreislauf zu einer besseren Oxygenierung ⁶⁶.

Die Supplementierung von Sauerstoff sollte kritisch erfolgen, da zwar einerseits der pulmonale Widerstand sinkt und somit die systemische Sättigung steigt, wiederum die Gefahr der Lungenüberflutung zunimmt. Auf der anderen Seite muss bedacht werden, dass es durch die Sauerstoffsupplementation zu einem Ductusverschluss kommen kann ⁵⁰.

Bei einem restriktivem persistierenden Foramen ovale und einer systemischen Sauerstoffsättigung unter 70 % ist eine Ballon-Atrioseptostomie nach Rashkind und Miller ⁶⁷, das sogenannte Rashkind-Manöver indiziert. Hierbei wird mittels eines speziellen Ballonkatheters, welcher durch das Foramen ovale geschoben wird, dieses eingerissen und somit vergrößert ⁶⁷. Bleibt dies ohne Erfolg, so kann die Blade-Atrioseptostomie ⁶⁸ mit einem messerartigen Katheter durchgeführt werden.

Generell sollte eine metabolische Azidose ausgeglichen und eine Herzinsuffizienz mittels Diuretika und Kardiaka therapiert werden ⁵⁰.

1.10.2 Chirurgische Verfahren

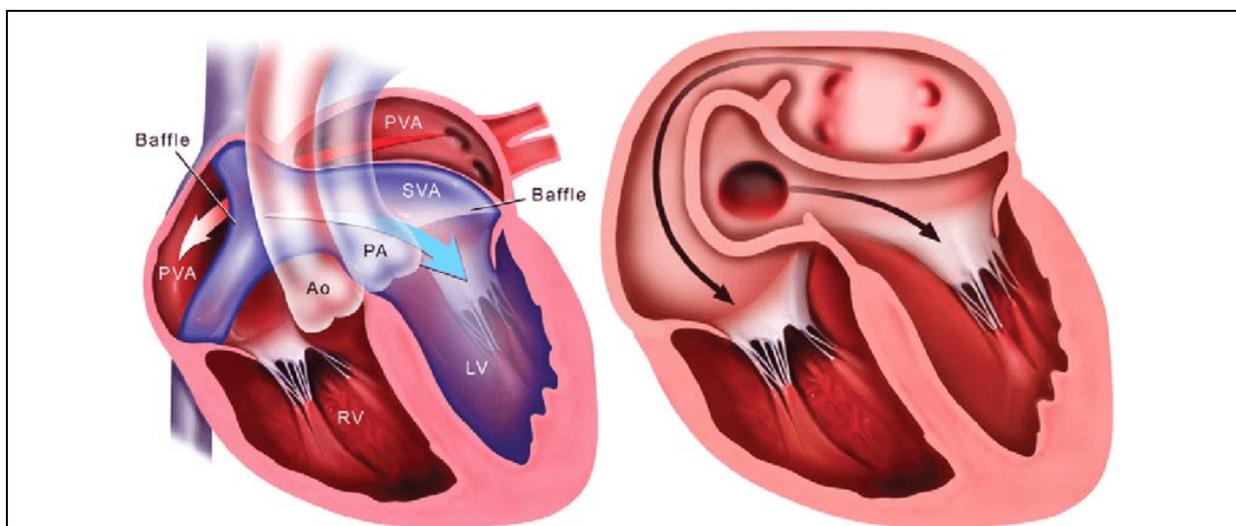
Die ersten chirurgischen Verfahren boten nur palliative Möglichkeiten.

Dazu gehörte zunächst die Atrioseptektomie nach Blalock und Hanlon ⁶⁹, wobei chirurgisch das Vorhofgewebe teilexzidiert wird. Eine weitere chirurgische Maßnahme war das Pulmonalarterienbanding nach Muller und Dammann ⁷⁰.

Bis in die 1990er Jahre erfolgten in vielen Zentren die Vorhofumkehroperationen nach Senning und Mustard. Senning beschrieb die atriale Switchoperation erstmals 1959 ³. Hierbei wird nach Atrioseptektomie ein Tunnel - das sogenannte „Baffle“ - angelegt, der das sauerstoffarme Blut aus den Hohlvenen zur Mitralklappe leitet, so dass es dann vom linken Ventrikel in die Pulmonalarterie gepumpt wird. Das sauerstoffreiche Blut fließt aus den Lungenvenen am Baffle vorbei zur Trikuspidalklappe und vom morphologisch rechten Ventrikel in die Aorta, siehe Abbildung 5. Bei der von Senning entwickelten Operationstechnik besteht das Baffle aus einer komplexen Plikatur des Vorhofmyokards.

1964 konstruierte Mustard ⁴ in Toronto eine alternative Methode, in dem er das Baffle aus autologem Perikard bzw. später aus synthetischem Material (Goretex®) anlegte.

1979 erfolgte an der Berliner Charité die erste atriale Switchoperation nach Senning durch Herrn Professor Warnke ⁷¹.



Quelle: Atrial Macroentry in Congenital Heart Disease – Scientific Figure on ResearchGate, https://www.researchgate.net/figure/fig2_266950380 (zuletzt aufgerufen am 5. Mai 2019)

Abbildung 5: Senning-Operation

Heutzutage ist der Standard in der Therapie der d-TGA die arterielle Switchoperation¹³. Dabei werden in moderater bis tiefer Hypothermie und Kreislaufstillstand die großen Arterien oberhalb der Klappenebene einschließlich der Koronararterien mit einer Manschette aus der Aortenwand herausgetrennt. Die großen Gefäße werden dann in ihre neue Position umgesetzt und die Gefäßmanschette der Koronarien in die Neoaorta genäht⁷⁹.

Die distale Pulmonalisbifurkation wurde zunächst hinter der Aorta belassen und man nutzte prothetisches Material zur Konnektion mit dem rechten Ventrikel.

1981 wurde die Technik von Lecompte modifiziert, indem der pulmonalarterielle Stamm vor die Aorta verlagert und direkt ohne Verwendung eines Conduits mit dem rechten Ventrikel anastomosiert wurde⁷². Dieses wird auch das „french manoeuvre“ genannt.

Die Ergebnisse der arteriellen Switchoperation sind im Langzeitverlauf sehr gut⁸⁰. Die 15-Jahre-Überlebensrate der arteriellen Switchoperation liegt bei 90 %^{81;82}.

Postoperativ kann es zur rechtsventrikulären Ausflusstraktobstruktion, vor allem in Form von supra- und subvalvulären Pulmonalstenosen, sowie Pulmonalarterienbifurkationsstenosen kommen. Auftreten können auch eine Aortenklappeninsuffizienz oder eine Obstruktion der Koronararterien^{80;81;83}.

Die Reinterventionsrate ist ebenfalls mit 6 % nach zehn Jahren niedrig⁸⁴. Die häufigste Ursache für eine Reintervention ist eine Stenose im Bereich der Pulmonalarterien⁸¹.

1.11 Postoperativer Verlauf

Die Vorhofumkehroperation stellt lediglich eine hämodynamische und keine anatomische Korrektur dar. Der morphologisch linke Ventrikel fungiert als systemvenöser Ventrikel, während der morphologisch rechte Ventrikel als Systemventrikel Systemdruck aufbauen muss.

Dadurch entwickelt sich im Spätverlauf eine progrediente Dysfunktion des subaortalen rechten Ventrikels. Oftmals besteht auch eine milde bis moderate Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI). Beide Faktoren begünstigen das Auftreten vor allem atrialer Arrhythmien⁴⁶.

Typische Probleme nach Vorhofumkehroperation sind atriale Brady- und Tachyarrhythmien. Es kommt vor allem zu Vorhofflattern und intraatrialer Reentry-Tachykardien^{46;73}, sowie zum Auftreten vom Sick-Sinus-Syndrom (SSS) mit der Notwendigkeit zur Herzschrittmacherimplantation. 5,5 bis 12,5 % der Patienten nach Vor-

hofumkehroperation tragen einen Herzschrittmacher ^{74;75}.

Ein großes Problem stellt der plötzliche Herztod mit einer Inzidenz von 2 % bis 15 % dar ⁷⁶, dessen Ätiologie noch nicht geklärt ist, aber am ehesten in Zusammenhang mit Vorhofflimmern und -flattern steht ^{76;77}. Des Weiteren entstehen im Bereich des Vorhof-tunnels Stenosen und Lecks ⁴⁶.

Neben der medikamentösen Therapie erfolgte in einigen Zentren bei Herzinsuffizienz durch zunehmendes Versagen des subaortalen rechten Ventrikels, nach Training des linken Ventrikels mittels Pulmonalarterienbanding, die arterielle Switchoperation. Bei wenigen, insbesondere jüngeren Patienten, verlief diese erfolgreich. Jedoch stellen die Operationen eine große technische Herausforderung an den Operateur dar und oftmals kam es bereits beim Pulmonalarterienbanding zum Versagen des linken Ventrikels, da dieser der erhöhten Nachlast nicht standhalten konnte ⁴⁶.

Als Alternative bei symptomatischer Herzinsuffizienz bleibt die Herztransplantation ⁴⁸.

Heutzutage ist die Standardmethode zur Korrektur der Transposition der großen Arterien innerhalb der ersten vier Lebenswochen die arterielle Switchoperation ⁷⁸. Die anatomische Korrektur stellt die regelrechte Physiologie her.

2 Zielsetzung und Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war es, den klinischen Verlauf der Patienten mit Palliation einer d-Transposition der großen Arterien nach Mustard oder Senning, die postoperativ in der Abteilung für angeborene Herzfehler der Hochschulambulanz an der Berliner Charité Campus Virchow-Klinikum (Charité CVK) und am Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) betreut wurden, zu betrachten.

Neben dem Zeitpunkt der atrialen Vorhofumkehroperation sollte der klinische Verlauf sowie nachfolgende chirurgische und interventionelle Eingriffe eruiert werden. Dabei sollte der Schwerpunkt auf der Inzidenz ventrikulärer und supraventrikulärer Arrhythmien, dem Schweregrad einer Trikuspidalklappeninsuffizienz, der aktuellen NYHA-Klassifikation und der aktuellen Medikation liegen.

Des Weiteren war es Ziel, das Patientenkollektiv zu differenzieren und die in zahlreichen anderen Studien beschriebene Diskrepanz zwischen klinischem Bild und kardialer Funktion näher zu untersuchen, mit der Fragestellung, wie sich in diesem Patientenkollektiv die Mustard- und Senning-Patienten bezüglich Lebensqualität, Morbidität und Mortalität unterscheiden.

3 Patienten und Methodik

3.1 Studienaufbau

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden klinische und paraklinische Parameter von allen verfügbaren, in der Abteilung für angeborene Herzfehler/Kinderkardiologie an der Berliner Charité CVK und am Deutschen Herzzentrum Berlin erfassten Patienten mit d-TGA und Zustand nach Vorhofumkehroperation mit Mustard- oder Senning-Operation in dem Zeitraum 1971 bis 1995 eingeschlossen. Die Operationen erfolgten nicht alle in Berlin. Vor allem in den frühen Jahren der Behandlung fanden die Operationen auch an anderen Häusern statt. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Charité genehmigte diese Untersuchung mit der Ethikkommissions-Antragsnummer 2/113/07.

3.2 Patientenkollektiv

Es wurden 185 Patienten bzw. deren Eltern als potentielle Kandidaten in der Berliner Charité-internen Patientendatenbank entsprechend der Diagnose bzw. Prozedur identifiziert und daraufhin angeschrieben und ausführlich über die Studie informiert. Die Patientenkohorte definiert sich aus Patienten, welche die Vorhofumkehroperation nach Mustard- oder Senning erhalten hatten und die bis zum Jahr 2007 in der Charité CVK registriert worden waren. Soweit vorhanden, wurden auch Informationen über diese Patienten, die beim Deutschen Herzzentrum Berlin vorliegen, berücksichtigt.

3.3 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für die Studie waren Patienten mit einfacher oder komplexer Transposition der großen Arterien mit Vorhofumkehroperation nach Mustard oder Senning, die zum Zeitpunkt der Befragung von der Berliner Charité CVK und von dem Deutschen Herzzentrum Berlin betreut wurden und selbst oder deren Erziehungsberechtigten der Teilnahme an der Studie zustimmten.

Ebenso eingeschlossen wurden Patienten, die zum Studienzeitpunkt bekannt verstorben waren.

3.4 Ausschlusskriterien

Nicht eingeschlossen wurden Patienten, die der Studienteilnahme nicht zustimmten oder nicht erreichbar waren.

3.5 Endpunkt

Studienendpunkt war entweder Exitus oder Herztransplantation.

3.6 Erhebungszeitraum

In den Jahren von 2007 bis 2009 erfolgte die erste Datenakquise in der Hochschulambulanz der Kinderkardiologie der Charité CVK und am DHZB. Im Jahr 2015 wurden die Patientendaten zum Erreichen eines bestmöglichen Follow-up nochmals ergänzt und aktualisiert, aufgrund der verstrichenen Zeit zwischen erster Analyse und Anfertigung der Studie. Die Nennung und Differenzierung zwischen den beiden Zeitpunkten sind von entscheidender Bedeutung: Mit Datenstand von 2009 allein hätte die Studie nicht beendet werden können, da zwischen dem Zeitpunkt der Datenerhebung und dem Verfassen der Arbeit ein Zeitraum von mehr als acht Jahren verstrichen war. Daher erfolgte eine aktuelle Analyse zu dieser Patientengruppe erneut in 2015, um zumindest den Zeitraum bezüglich Morbidität und Mortalität abbilden zu können. Zusätzlich bot diese erneute Analyse auch die Chance, den Trend über mehr als acht Jahre für diese Patientengruppe darzustellen. Daher erfolgt auch an entscheidenden Punkten die Aufführung der beiden Erhebungszeitpunkte als Vergleich.

3.7 Methode

Die Patientenevaluation erfolgte mittels eines selbstentworfenen Fragebogens (siehe Anhang) und Integration der klinischen und paraklinischen, prospektiven und retrospektiven Daten.

3.7.1 Fragebogen

Ab Studienbeginn wurde ein Fragebogen an die 185 identifizierten Patienten mit Mustard- und Senning-Operation verschickt.

Die Patienten bzw. deren Erziehungsberechtigten wurden gefragt, ob sie einer Teilnahme an dieser Studie und damit der Kontaktaufnahme zustimmen. Patienten, die auf den Fragebogen nicht antworteten und der poliklinischen Kontrolle der Charité nicht mehr zugänglich waren, wurden je nach noch vorhandenen Informationen telefonisch oder über den betreuenden Arzt (Hausarzt, Kinderkardiologen oder Kardiologen) kontaktiert.

Der von der Verfasserin entworfene Fragebogen diente der Erhebung von semiquantitativen Parametern wie unter anderem subjektiver Belastbarkeit, Lebensqualität, Komorbidität und psychosozialen Aspekten im Vergleich zu Altersgenossen.

Zur Graduierung der Antworten diente ein Punkterangverfahren mit einer semiquantitativen Skala zwischen „1“ (schlechtester Zustand) und „10“ (besten Zustand).

Der Fragebogen gliedert sich in sechs Teile (siehe Anhang, Originalfragebogen):

1) Fragen zum klinischen Zustand

- subjektive Einschätzung des Gesundheitszustandes
- Veränderungen in den letzten fünf Jahren und subjektive Auslöser der Veränderungen
- aktuelle kardiale Medikation
- kardiale Begleiterkrankungen
- Reinterventionen und –operationen

2) Fragen zur Belastbarkeit und signifikante Veränderungen

- Ausübung von Sport
- Art und Dauer der sportlichen Betätigung
- Auftreten von Beschwerden beim Sport und in Ruhe
- Differenzierung der Beschwerden
- subjektiver Vergleich mit Altersgenossen
- Status der eventuellen Geltendmachung einer nach dem Versorgungswerk anerkannten Behinderung

3) Komorbidität

- mit Schwerpunkt auf neurologische und psychische Begleiterkrankungen

4) Aktuelle kardiologische Problematik

5) Behandlung und Datum der letzten Kontrolluntersuchung

6) Lebensqualität

- dieser Bereich wurde nachträglich mündlich am Telefon erfragt

- Schulabschluss und Ausübung einer Arbeit
- Schwangerschaft

3.7.2 Klinische und paraklinische Parameter

Es erfolgte die Durchsicht der Epikrisen und die Erfassung der Basisdaten wie Diagnosen, Operationen und Interventionen vor und nach der Vorhofumkehroperation mit Art und Datum, sowie bekannte Komplikationen und Komorbiditäten.

3.7.2.1 Anamnese

Die Krankengeschichte wurde auf Basis eines standardisierten Anamnesebogens bzw. anhand der bisher eruierten Daten aus MedVision® und Befragung der betreuenden ambulanten Ärzte erfasst.

Es wurde eine allgemeine und kardiologische Anamnese durchgeführt, sowie Fragen nach Reoperationen und aktueller Medikamenteneinnahme gestellt.

3.7.2.2 Klinische Parameter

- SpO₂
- RR-Messung
- Ableitung eines 12-Kanal-EKG, sowie LZ-EKG
- transthorakale Echokardiographie
- Schrittmachertestung

Des Weiteren wurden demographische Patientendaten wie Geschlecht, Alter, Körpergewicht und Körperlänge zum Operations- und Follow-up-Zeitpunkt registriert.

3.7.2.3 Transthorakale Echokardiographie (TTE)

Die Erfassung der Daten erfolgte quantitativ in Form von Messung der monoplanen rechtsventrikulären Ejektionsfraktion (RV-EF), des rechtsventrikulären enddiastolischen Diameters (RVEDD) und der Trikuspidalklappeninsuffizienz.

Zusätzlich erfolgte eine Einteilung der rechtsventrikulären Funktion mittels einer Skala von eins bis vier (siehe Tabelle 1).

Diese Einteilung erfolgte – in Anlehnung an die von O.E. Karl ⁸⁵ vorgeschlagenen Vorgehensweise – anhand der in der Epikrise beschriebenen rechtsventrikulären Funktion und unter Zuhilfenahme der echokardiographischen Bilder mit Beurteilung des Kontraktionsmusters, der Wanddicke, Septumbewegung und ventrikulärem Diameter durch einen erfahrenen Kinderkardiologen.

Tabelle 1: Einteilung der rechtsventrikulären Funktion

Einteilung	Echokard. Beurteilung der RV Funktion
Grad 1	Nicht eingeschränkt
Grad 2	Leicht eingeschränkt
Grad 3	Mittelgradig eingeschränkte Ventrikelfunktion
Grad 4	Hochgradig eingeschränkte Ventrikelfunktion

Außerdem wurde bei der echokardiographischen Untersuchung in Bezug auf Klappenveränderungen die Priorität auf die Trikuspidalklappe gelegt.

Die Einteilung der Trikuspidalklappeninsuffizienz erfolgte nach internationalem Standard in milde, moderate und schwere Trikuspidalklappeninsuffizienz ⁸⁶.

3.7.2.4 Medikation

Die aktuelle medikamentöse Therapie wurde wie folgt eingeteilt: Antikongestiva, Antiarrhythmika und Antikoagulation. Diese drei Gruppen wurden noch einmal genauer klassifiziert:

1. Antikongestiva: ACE-Hemmer
Diuretika
Glykoside
2. Antiarrhythmika: Amiodaron, Propafenon, Sotalol
3. Antikoagulation: ASS (Acetylsalicylsäure)
Cumarine (Phenprocoumon, Warfarin)
NOAK (neue orale Antikoagulantien)

3.7.2.5 NYHA-Status

Anhand der gesamten Daten konnte die Klassifikation gemäß der New York Heart Association (NYHA) ⁸⁷ erfolgen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: NYHA-Klassifikation

NYHA-Stadium	Klinischer Befund
I	völlige Beschwerdefreiheit bei normaler körperlicher Belastung
II	leichte Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit; in Ruhe und bei leichter körperlicher Tätigkeit Beschwerdefreiheit, bei stärkerer körperlicher Belastung Auftreten von Symptomen wie Dyspnoe, Palpitationen oder Thoraxschmerzen
III	deutliche Einschränkung der Belastbarkeit; Auftreten von Beschwerden schon bei leichter körperlicher Tätigkeit, in Ruhe beschwerdefrei
IV	Beschwerden bereits in Ruhe, bei jeder körperlichen Tätigkeit Zunahme der meist schon in Ruhe bestehenden Herzinsuffizienzzeichen
(Quelle: Classes of Heart Failure. American Heart Association ⁸⁷)	

3.7.2.6 Mortalität

Die Mortalitätsdaten wurden eingeteilt in Früh- und Spätmortalität:

Frühe Mortalität ist als Eintritt des Todes binnen 30 Tagen nach Vorhofumkehroperation definiert, während Spätmortalität den Tod nach > 30 Tagen bezeichnet.

3.8 Statistische Auswertung

Die metrischen und ordinalen Patientendaten wurden zunächst mittels des Kolmogorow-Smirnov-Tests auf Normalverteilung überprüft. Bei allen untersuchten Daten lag eine Nicht-Normalverteilung vor. Die Daten wurden deshalb als Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum berichtet. Kategoriale und nominale Daten wurden als relative Häufigkeiten in Prozent angegeben. Unterschiede zwischen zwei unabhängigen Stichproben wurden bei metrischen, nicht-normalverteilten Daten

mittels des Mann-Whitney-U-Test, bei nominalen Daten mittels des exakten Tests nach Fisher und bei ordinalen Daten mittels des Wilcoxon-Tests überprüft.

Die Berechnung der Wahrscheinlichkeit der Ereignisfreiheit erfolgte nach Kaplan-Meier (Kaplan 1958). Die statistische Auswertung erfolgte mit R Software (Version 3.2.1). Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als signifikant klassifiziert.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenpopulation und Gruppierung

In der ersten Datenakquise 2007 bis 2009 konnte eine Studiengruppe von 185 Patienten identifiziert werden, die entsprechend der Einschlusskriterien zur Analyse in Frage kamen. Von diesen 185 angeschriebenen Patienten beantworteten 101 (54,6 %) Patienten den Fragebogen („Follow-up“-Gruppe/ Studienteilnehmer). 62 (33,5 %) Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, da sie weder den Fragebogen beantworteten, noch bekannt verstorben waren und nicht telefonisch oder über betreuende Kinderkardiologen/ betreuenden Hausarzt kontaktiert werden konnten („Lost to Follow-up“-Gruppe). Von diesen Patienten gibt es keine weiteren Informationen. 22 (11,9 %) Patienten waren bis zum Stichtag 31.12.2009 bekannt verstorben („Verstorben“-Gruppe). Somit bestand das Patientenkollektiv, welches einer statistischen Analyse ohne Follow-up unterzogen werden konnte, aus 123 Patienten (siehe Abbildung 6). Nur für die Studienteilnehmer (n = 101) erfolgte die Datenerhebung mit Fragebogen und klinischen Daten.

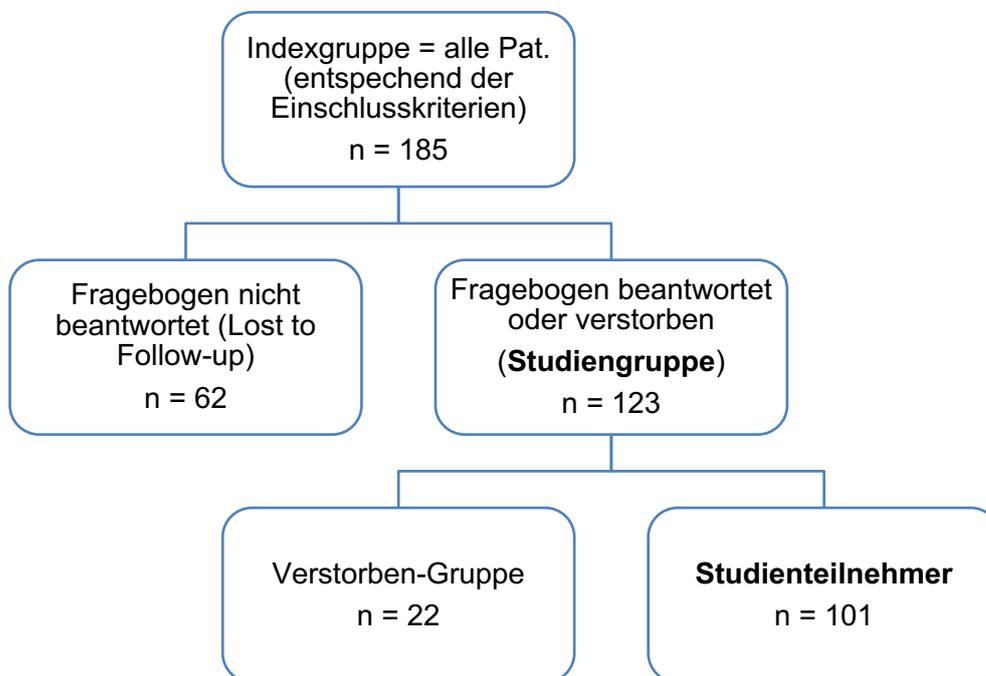


Abbildung 6: Patientenpopulation, Stand: 2009

In der Datenerhebung 2015 konnten von 67 Patienten (66,3 %) die Daten aktualisiert werden. Von einem Patienten ist der Exitus im Zeitraum von 2009 bis 2015 bekannt.

Weitere Todesfälle waren nicht dokumentiert. Von den übrigen, in der ersten Datenakquise sicher lebenden Patienten lagen von 33 Patienten (32,7 %) in den Datenbanken des DHZB und der Charité CVK keine neuen Angaben vor („Lost to Follow-up“). Von den 33 Patienten leben sicher zwölf Patienten, da mit ihnen oder einem Angehörigen telefoniert wurde. Diese Patienten waren jedoch entweder seit 2009 bei keinem Arzt gewesen, weswegen aktuelle Daten fehlten und bzw. oder sie lehnten eine weitere Studienteilnahme ab. 2015 lebten somit noch 64,2 % (79 Patienten) der Studiengruppe. Von 21 Patienten lagen keine aktuellen Daten zu einer erneuten Kontaktaufnahme vor und sie waren in keiner von uns betreuten Ambulanz angebunden. Eine Aussage, ob diese leben, ist nicht möglich.

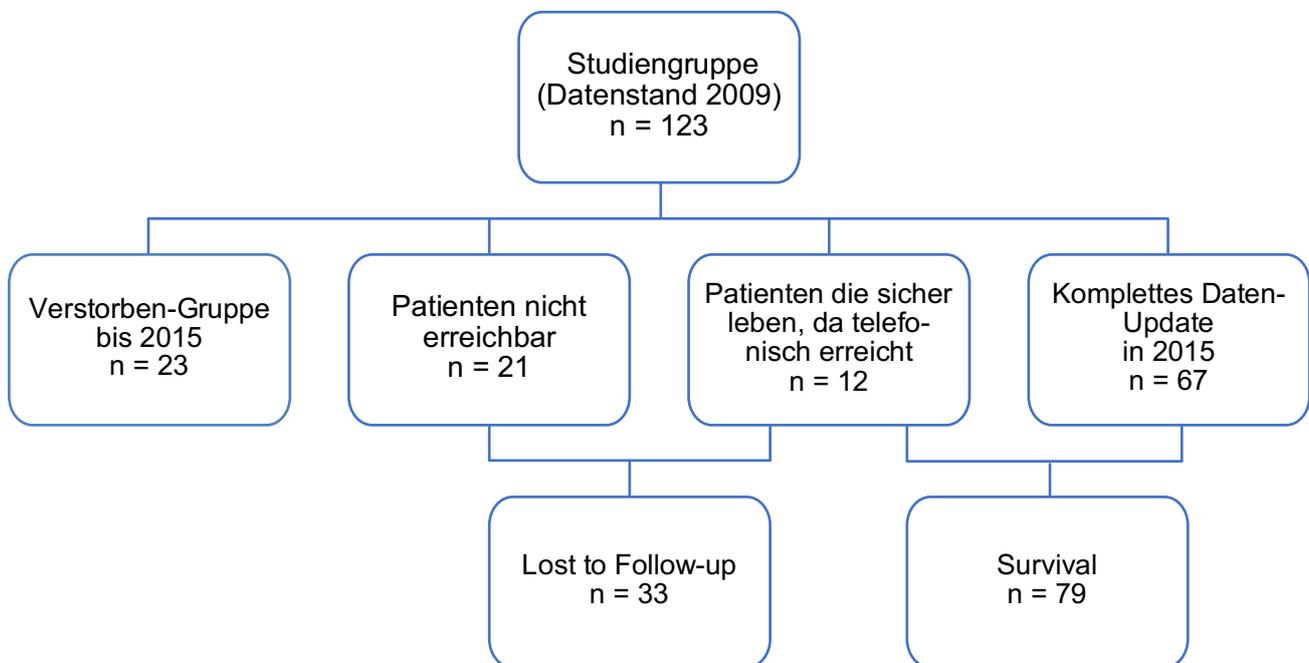


Abbildung 7: Patientenpopulation, Verlaufserhebung 2015

4.2 Patientenkollektiv

4.2.1 Verteilung der Mustard- und Senning-Patienten

Von den 123 Patienten der Studiengruppe (Studienteilnehmer [n = 101] + Verstorbene [n = 22]) wurden 65,9 % (81 Patienten) nach Senning und 34,1 % (42 Patienten) nach Mustard operiert, siehe Abbildung 8.

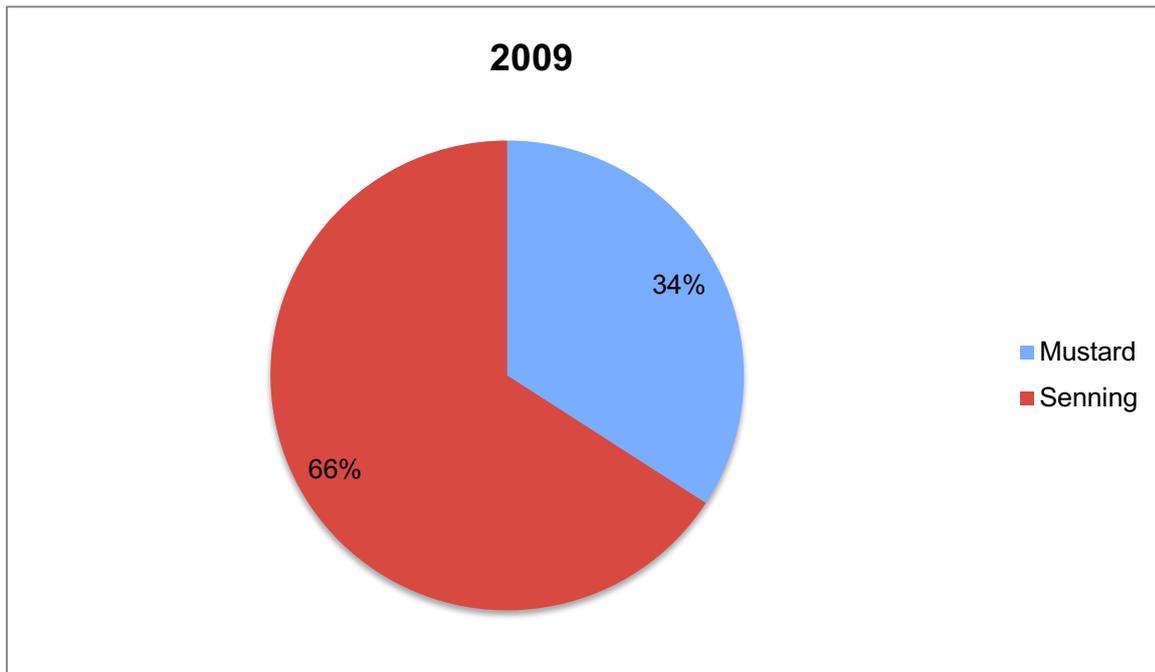


Abbildung 8: Verteilung der Mustard- und Senning-Operation bei n = 123 Patienten

2015 waren von den 67 Patienten 48 Patienten nach Senning- und 19 Patienten nach Mustard operiert.

4.2.2 Operationsort

76 Patienten der Senning-Gruppe der Studiengruppe (n = 123 Patienten) wurden an der Berliner Charité operiert, das entspricht 93,8 % der Senning-Patienten. Die fünf (6,2 %) übrigen Senning-Patienten wurden an anderen Häusern operiert, siehe Abbildung 9.

Bei zwei Patienten erfolgte die Vorhofumkehroperation nach Senning in Zürich (UniversitätsSpital Zürich). In der Gruppe „Diverse“ der Senning-Patienten wurde jeweils ein Patient in St. Augustin (Deutsches Kinderherzzentrum ASKLEPIOS Klinik Sankt Augustin), im Deutschen Herzzentrum München und in der Klinik der Universitätsmedizin Rostock operiert.

Von den 42 Mustard-Patienten erfolgte bei 15 Patienten (35,7 %) in der Medizinischen Hochschule Hannover, bei 15 Patienten (35,7 %) in der Universitätsmedizin Göttingen und bei drei Patienten (7,1 %) im Brompton Hospital London die Operation.

In der Gruppe „Diverse“ der Mustard-Patienten wurden zwei Patienten im Universitätsklinikum Düsseldorf und jeweils ein Patient im DHZB, in Rostock, im Deutschen Herz-

zentrum München, im Herz- und Diabeteszentrum NRW (Bad Oeynhausen), in der Universitätsmedizin Mainz und in Bad Berka operiert.

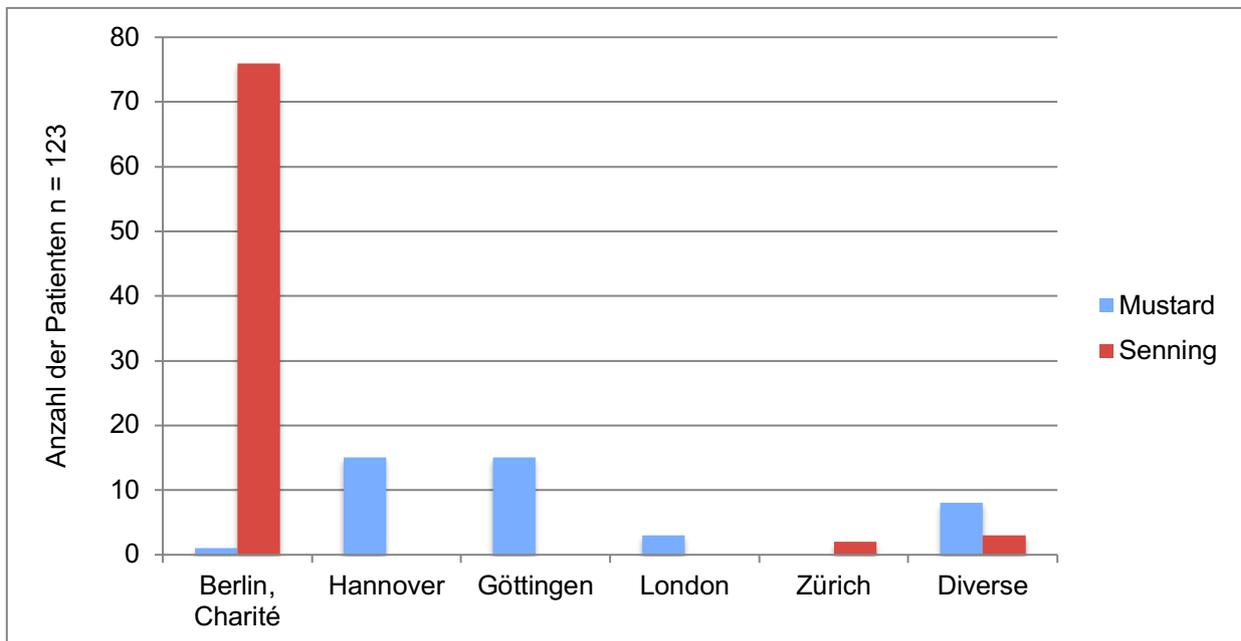


Abbildung 9: Operationsort (1971 - 1995)

4.2.3 Operationshäufigkeit

Die erste Vorhofumkehroperation in diesem Patientenkollektiv ist 1971 nach Mustard in London erfolgt. Die erste Senning-Operation bei einem Mitglied der Studiengruppe wurde 1976 in Zürich durchgeführt.

Die in diesem Patientenkollektiv erfasste erste Vorhofumkehroperation nach Senning in der Berliner Charité erfolgte 1979. Die meisten Vorhofumkehroperationen wurden mit 13 % (16 Operationen) im Jahr 1988 durchgeführt, davon elf Operationen nach Senning und fünf nach Mustard. Nach 1990 erhielten nur noch drei Patienten eine Vorhofumkehroperation nach Senning. Die letzte Operation der in dieser Studie erfassten Patienten wurde 1995 nach Mustard durchgeführt. Genaueres ist der Abbildung 10 zu entnehmen.

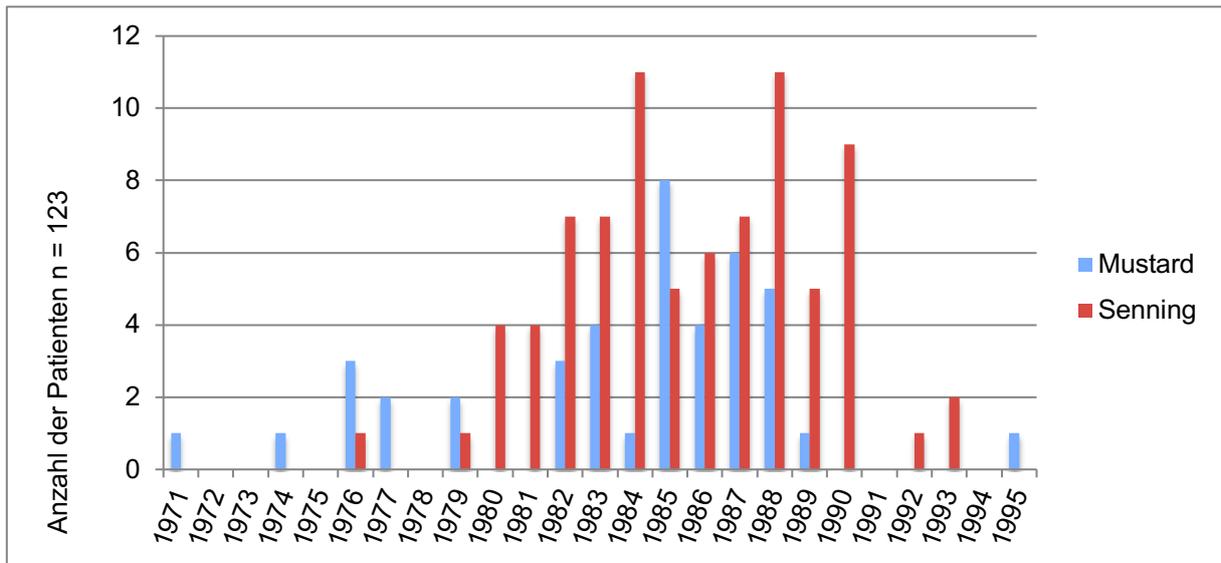


Abbildung 10: Operationshäufigkeit von Mustard- und Senning-Operationen zwischen 1971 und 1995

4.2.4 Geschlechtsverteilung

Die Geschlechtsverteilung der Studiengruppe (n = 123 Patienten) ergibt, dass 85 Patienten (69,1 %) männlich und 38 Patienten (30,9 %) weiblich waren, siehe Abbildung 11.

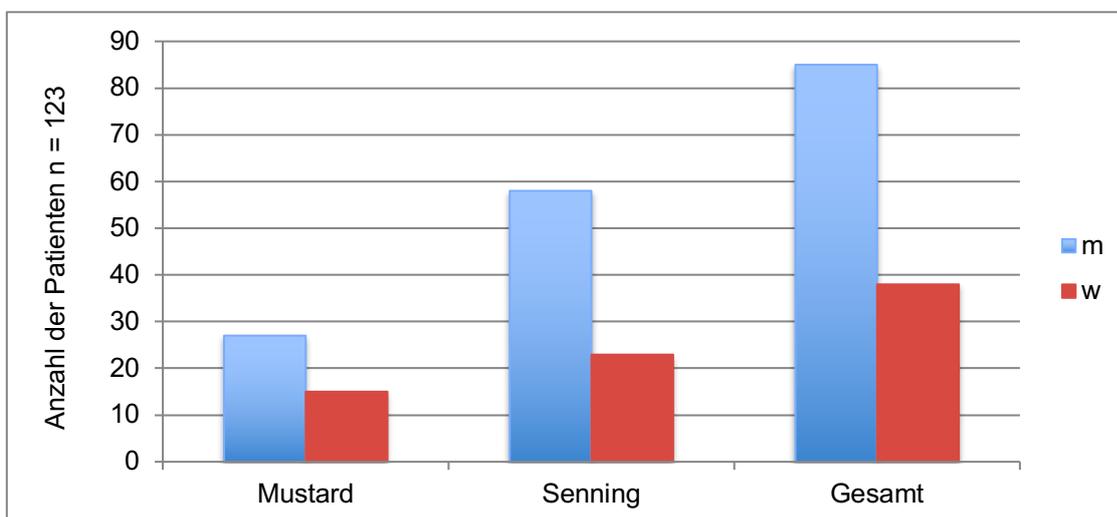


Abbildung 11: Geschlechtsverteilung Datenakquise 2009 (n = 123 Patienten)

4.2.5 Verteilung einfache und komplexe d-TGA

Bei 72 Patienten (58,5 %) der Studiengruppe lag eine einfache d-TGA, bei 51 Patienten (41,5 %) eine komplexe d-TGA vor.

Die Verteilung der Mustard- und Senning- Patienten ist in der Abbildung 12 ersichtlich.

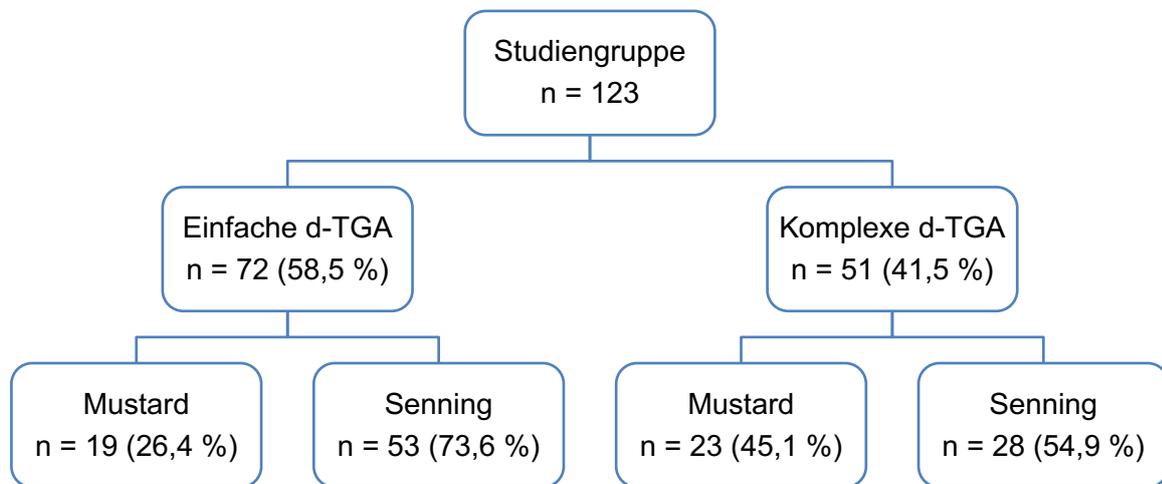


Abbildung 12: Patientenverteilung einfache und komplexe d-TGA

Die Verteilung der kardialen Begleitfehlbildungen bei Patienten mit komplexer d-TGA ist der Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Patientenverteilung komplexe d-TGA

Diagnose	Mustard	Senning	Gesamt
Komplexe d-TGA	23 (45,1 %)	28 (54,9 %)	51 (100 %)
d-TGA+VSD	9 (17,6 %)	19 (37,3 %)	28 (54,9 %)
d-TGA+PS	7 (13,7 %)	4 (7,8 %)	11 (21,6 %)
d-TGA+VSD+PS	4 (7,8 %)	4 (7,8 %)	8 (15,7 %)
d-TGA+CoA	2 (3,9 %)	1 (2,0 %)	3 (5,9 %)
d-TGA+VSD+CoA	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
d-TGA+CoA+PS	1 (2,0 %)	0 (0,00%)	1 (2,0 %)

4.2.6 Ballonatrioseptostomie nach Rashkind

Eine Ballonatrioseptostomie nach Rashkind wurde präoperativ bei 92,9 % (39 Patienten) der Mustard- und bei 86,4 % (70 Patienten) der Senning-Patienten in den ersten drei Lebenstagen durchgeführt.

4.2.7 Altersverteilung

Der jüngste Patient der Mustard-Gruppe erhielt mit 0,1 Jahren (am 19. Lebenstag) und der jüngste Patient der Senning-Gruppe erhielt mit 0,2 Jahren (mit 2 Monaten und 20 Tagen) die Vorhofumkehroperation.

Nach Mustard wurde der älteste Patient mit 13,7 Jahren und nach Senning mit 5,5 Jahren operiert.

4.2.8 Mittleres Alter zum Zeitpunkt der Operation

Das mittlere Operationsalter zum Zeitpunkt der Vorhofumkehroperation lag bei der Studiengruppe (n = 123 Patienten) bei 1,7 Jahren mit einer Standardabweichung (SA) von 2,1 Jahren. Im Median waren die Patienten 1,1 Jahre alt. Bei den Mustard-Patienten betrug das mittlere Alter zum Zeitpunkt der atrialen Switchoperation 2,0 Jahre (SA 3,2 Jahre).

Bei den Senning-Patienten lag das mittlere Operationsalter bei 1,6 Jahren (SA 1,1 Jahre).

Tabelle 4: Mittleres Alter zur Operation in Jahren

OP Alter	Mustard	Senning	Gesamt
Mittelwert	2,0	1,6	1,7
SA	3,2	1,1	2,1

Die Patienten mit einfacher d-TGA erhielten die Vorhofumkehroperation im Mittel mit 1,4 Jahren (SA 1,0 Jahre).

Bei allen Patienten mit komplexer d-TGA lag das mittlere Operationsalter bei 2,2 Jahren (SA 3,0 Jahre).

4.2.9 Mittleres Alter zum Zeitpunkt der Datenerhebung 2009

Zum Zeitpunkt der ersten Datenerhebung mit Stichtag 31.12.2009 lag das mittlere Alter der Patienten aus der Gruppe der Studienteilnehmer (n = 101) bei $24,6 \pm 4,0$ Jahren. Im Median waren die Patienten bei der ersten Datenerhebung 24,1 Jahre alt. Der jüngste Patient war 14,9 Jahre und der älteste 38,8 Jahre alt. Das mittlere Alter beim ersten

Follow-up der Mustard-Patienten lag bei 25,7 Jahren mit einer SA von 4,7 Jahren. Im Median waren die Mustard-Patienten 24,2 Jahre alt, der jüngste Mustard-Patient war 14,9 Jahre und der älteste Mustard-Patient 38,8 Jahre alt. Bei den Senning-Patienten lag das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Datenerhebung bei $24,0 \pm 3,5$ Jahren. Die Senning-Patienten waren im Median 24,0 Jahre alt, mit einem Range von 16,8 bis 33,6 Jahren.

Tabelle 5: Mittleres Alter beim Follow-up 2009 (n = 101 Patienten) in Jahren

Follow-up Alter	Mustard	Senning	Gesamt
Mittelwert	25,7	24,0	24,6
SA	4,7	3,5	4,0

4.2.10 Mittleres Alter zum Zeitpunkt der Datenerhebung 2015

Das mittlere Alter der 67 Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung mit Stichtag 01.03.2015 lag bei 29,8 Jahren mit einer SA von 4,2 Jahren. Im Median waren die Patienten 29,2 Jahre alt. Der jüngste Patient war beim zweiten Follow-up 21,9 Jahre und der älteste 44,0 Jahre alt. Die Senning-Patienten hatten ein mittleres Alter von $29,1 \pm 3,4$ Jahren, die Mustard-Patienten von $31,4 \pm 5,4$ Jahren. Der jüngste Senning-Patient war bei dem zweiten Follow-up 21,9 Jahre, der älteste 36,1 Jahre alt. In der Mustard-Gruppe war der jüngste Patient 26,0 Jahre und der älteste Patient 44,0 Jahre alt.

Tabelle 6: Mittleres Alter beim Follow-up 2015 (n = 67 Patienten) in Jahren

Follow-up Alter	Mustard	Senning	Gesamt
Mittelwert	31,4	29,1	29,8
SA	5,4	3,4	4,2

4.3 Morbidität

In die Morbiditätsanalyse wurden 2009 101 Patienten eingeschlossen. In der Aktualisierung 2015 konnten nur noch 67 Patienten für diese Analysen berücksichtigt werden, da 23 Patienten bereits verstorben waren und insgesamt 33 Patienten mit „Lost to follow-up“ dokumentiert wurden.

4.3.1 NYHA-Stadium - Datenerhebung 2009

In Bezug auf das New York Heart Association- (NYHA) Stadium unterschieden sich in der Studiengruppe 2009 die Mustard- und Senning-Patienten unwesentlich. Im NYHA-Stadium I befanden sich 71,0 % (22 Patienten) der Mustard- und 67,1 % (47 Patienten) der Senning-Patienten. Im NYHA-Stadium II waren 19,4 % (sechs Patienten) der Mustard- und 24,3 % (17 Patienten) der Senning-Patienten. Im NYHA-Stadium III befanden sich 9,7 % (drei Patienten) der Mustard- und 8,6 % (sechs Patienten) der Senning-Patienten. Im NYHA-Stadium IV befand sich keiner der Patienten, siehe Abbildung 13.

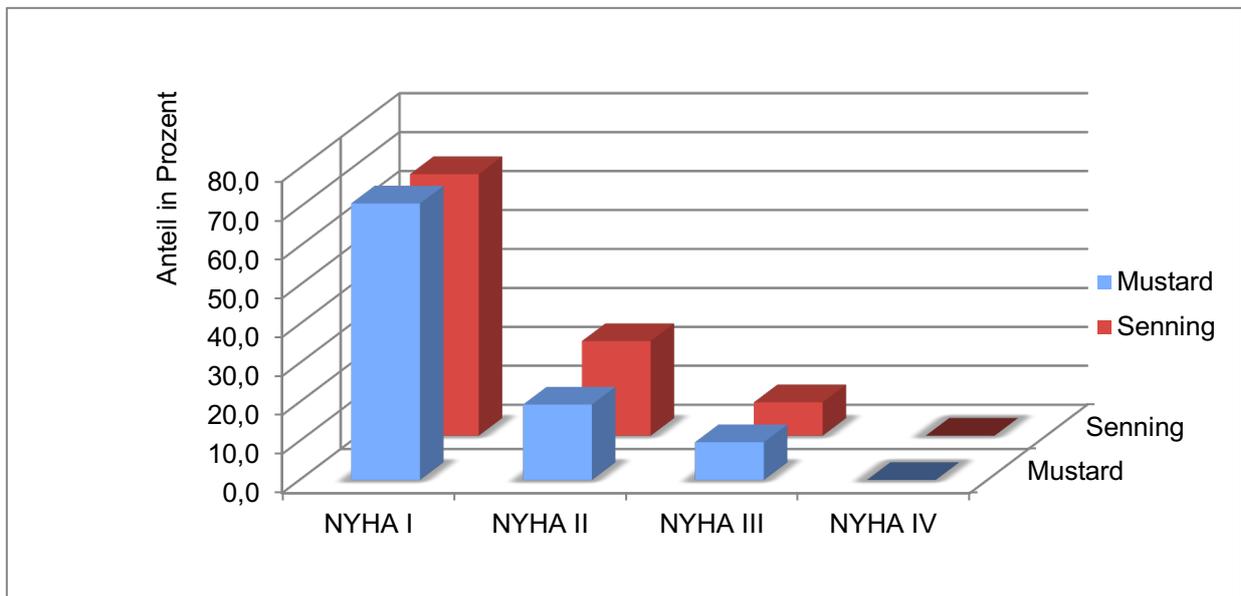


Abbildung 13: Verteilung des NYHA-Stadiums 2009 bei Mustard- und Senning-Patienten in % (n = 101 Patienten)

4.3.2 NYHA-Stadium - Datenerhebung 2015

Aus der Studiengruppe 2015 (n = 67) befanden sich 52,6 % (zehn Patienten) der Mustard- und 43,8 % (21 Patienten) der Senning-Patienten im NYHA-Stadium I. 31,6 % (sechs Patienten) der Mustard- und 43,8 % (21 Patienten) der Senning-Patienten befanden sich im NYHA-Stadium II. Im NYHA-Stadium I und II waren somit 84,2 % der Mustard- und 87,5 % der Senning-Gruppe. Dem NYHA-Stadium III konnten 15,8 % (drei Patienten) der Mustard- und 12,5 % (sechs Patienten) der Senning-Patienten zugeordnet werden. In der Datenakquise 2015 war kein Patient im NYHA-Stadium IV, siehe Abbildung 14.

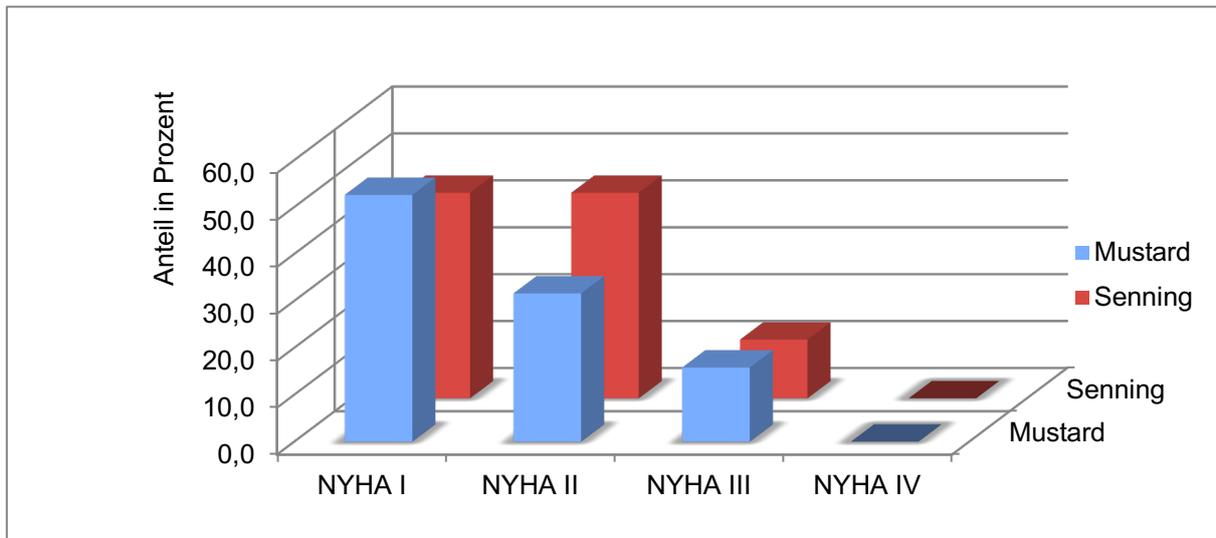


Abbildung 14: Verteilung des NYHA-Stadiums 2015 der Mustard- und Senning-Patienten in % (n = 67 Patienten)

4.3.3 Grad der Trikuspidalklappeninsuffizienz - Datenerhebung 2009

Eine milde Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) bestand bei 51,6 % (16 Patienten) der Mustard-Patienten und bei 52,9 % (37 Patienten) der Senning-Patienten. Eine moderate TI war bei 38,7 % (zwölf Patienten) der nach Mustard operierten und bei 34,3 % (24 Patienten) der nach Senning operierten sichtbar. 9,7 % (drei Patienten) der nach Mustard und 12,9 % (neun Patienten) der nach Senning operierten Patienten wiesen eine schwere TI auf, siehe Abbildung 15.

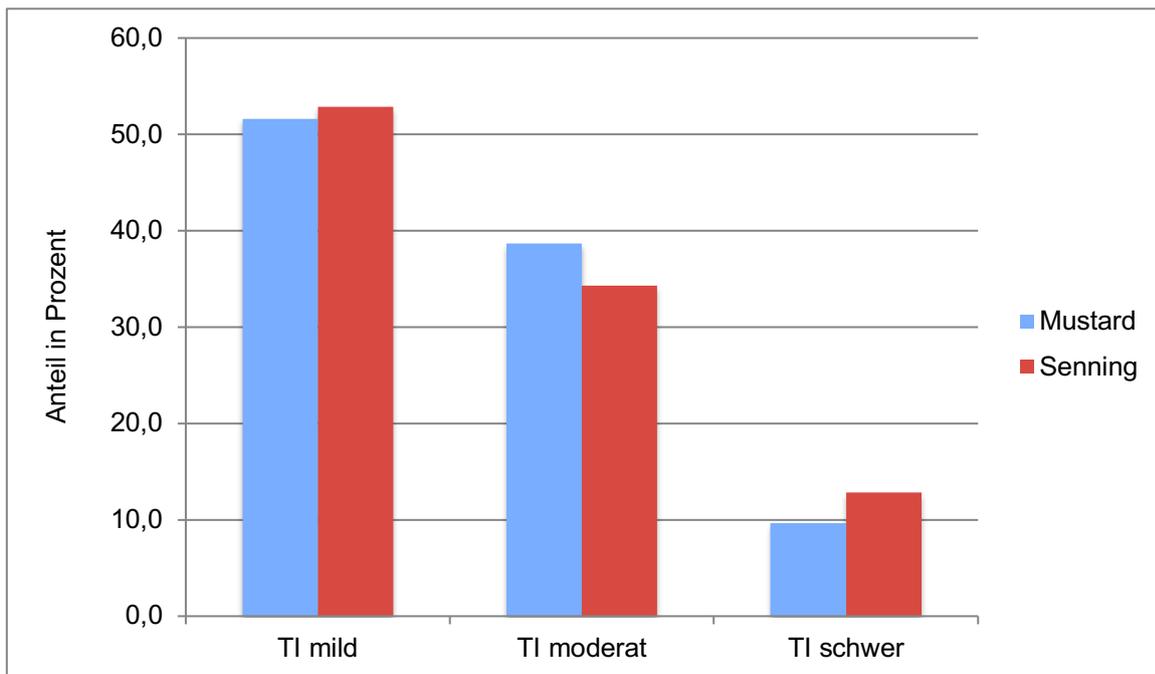


Abbildung 15: Verteilung der Trikuspidalklappeninsuffizienz 2009 bei Mustard- und Senning-Patienten in % (n = 101 Patienten)

4.3.4 Grad der Trikuspidalklappeninsuffizienz - Datenerhebung 2015

Bei der Datenerhebung 2015 bestand eine milde TI bei 78,9 % (15 Patienten) der Mustard-Patienten und bei 72,9 % (35 Patienten) der Senning-Patienten. Eine moderate TI war bei 21,1 % (4 Patienten) der nach Mustard operierten und bei 22,9 % (11 Patienten) der nach Senning operierten sichtbar. 2015 war bei keinem Mustard-Patienten und bei 4,2 % (zwei Patienten) der Senning-Patienten eine schwere Trikuspidalklappeninsuffizienz darstellbar, siehe Abbildung 16.

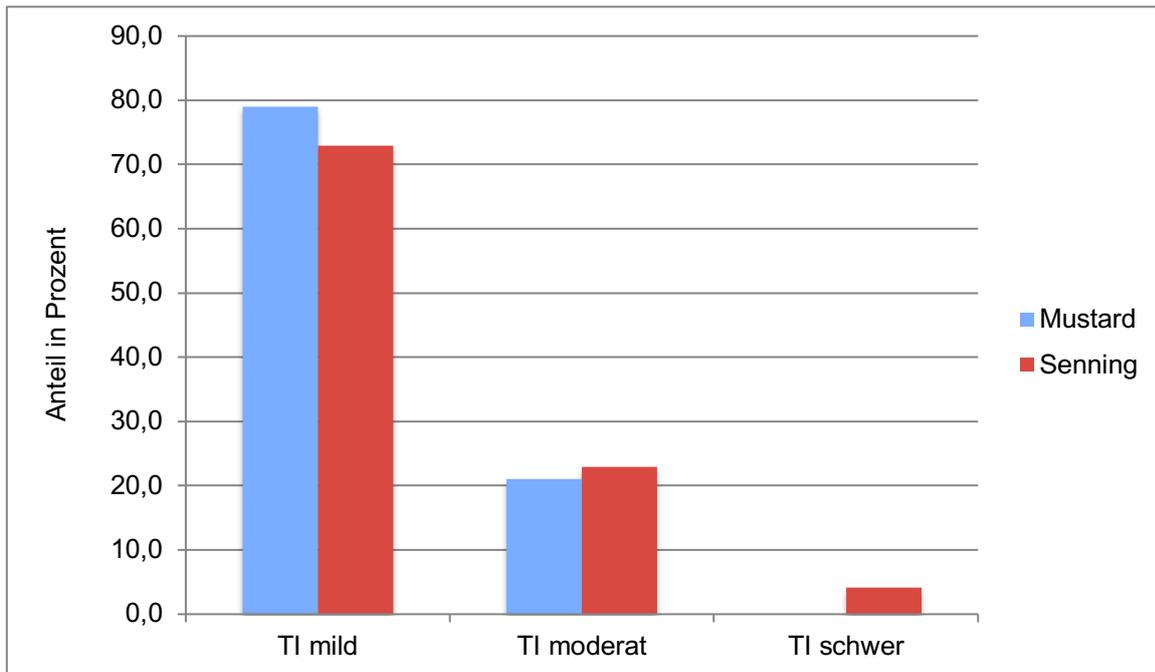


Abbildung 16: Verteilung der Trikuspidalklappeninsuffizienz 2015 bei Mustard- und Senning-Patienten in % (n = 67 Patienten)

4.3.5 Rechtsventrikuläre Funktion - Datenerhebung 2009 und 2015

In der Datenerhebung 2009 wiesen 16,1 % (fünf Patienten) der Mustard- und 13,4 % (neun Patienten) der Senning-Patienten eine normale rechtsventrikuläre Funktion (Grad 1) auf. 35,5 % (elf Patienten) der Mustard- und 29,9 % (20 Patienten) der Senning-Patienten zeigten eine leichte Einschränkung der rechtsventrikulären Funktion (Grad 2). Eine mittelgradige rechtsventrikuläre Dysfunktion (Grad 3) konnte bei 41,9 % (13 Patienten) der Mustard- und 38,8 % (26 Patienten) der Senning-Patienten nachgewiesen werden. Eine hochgradig eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion (Grad 4) hatten 6,5 % (zwei Patienten) Mustard- und 17,9 % (12 Patienten) Senning-Patienten, siehe Abbildung 17. Von drei Senning-Patienten waren keine Angaben vorhanden. Der Unterschied zwischen Mustard- und Senning-Patienten ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,2646$).

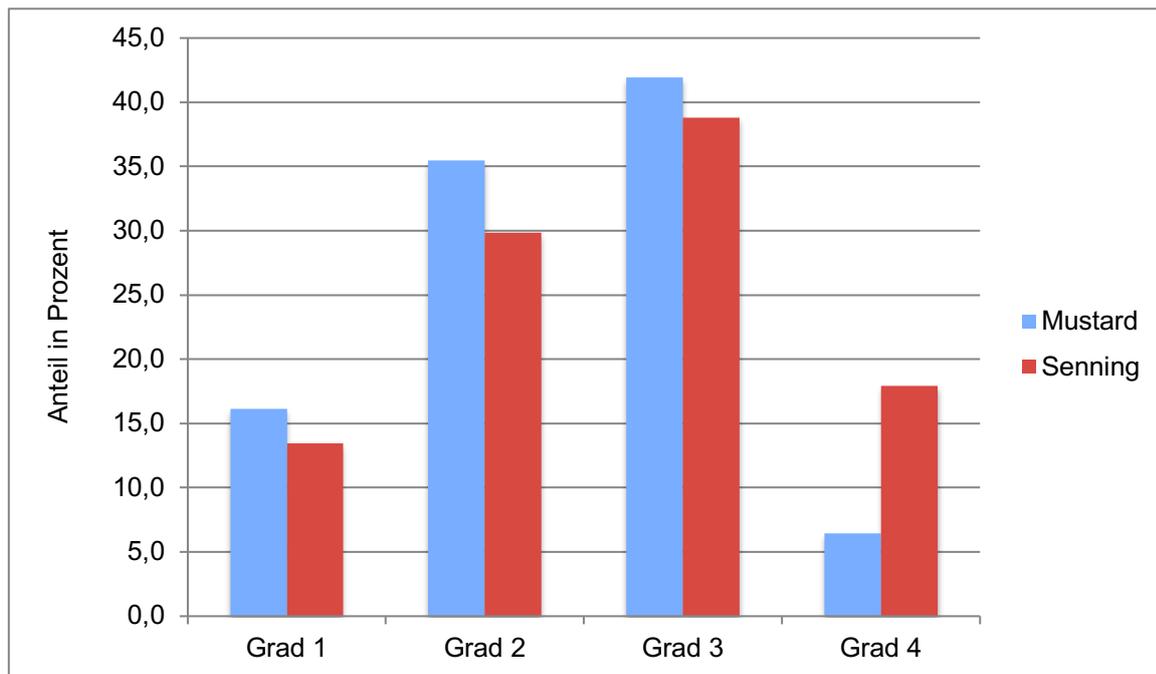


Abbildung 17: Einteilung der rechtsventrikulären Dysfunktion 2009 (n = 98 Patienten)

2015 wiesen 21,1 % (vier Patienten) der Mustard- und 15,9 % (sieben Patienten) der Senning-Patienten eine normale rechtsventrikuläre Funktion (Grad 1) auf. Eine leicht eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion (Grad 2) hatten 26,3 % (fünf Patienten) der Mustard- und 18,2 % (acht Patienten) der Senning-Patienten. Eine mittelgradige rechtsventrikuläre Dysfunktion (Grad 3) konnte bei 42,1 % (acht Patienten) der Mustard- und 34,1 % (15 Patienten) der Senning-Patienten nachgewiesen werden. Eine hochgradig eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion (Grad 4) war bei 10,5 % (zwei Patienten) der Mustard- und 31,8 % (14 Patienten) der Senning-Patienten darstellbar, siehe Abbildung 18. Zu vier Senning-Patienten waren dazu keine Angaben zu finden.

Auch 2015 bestand mit einem $p = 0,1403$ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Mustard- und Senning-Patienten.

Insgesamt hatten damit Senning-Patienten in beiden Erhebungen den höheren Anteil der Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten Funktion und der Anteil dieser Patienten nahm in den sechs Jahren deutlich zu. Zwischen 2009 und 2015 ist der Unterschied statistisch signifikant ($p = 0,0317$).

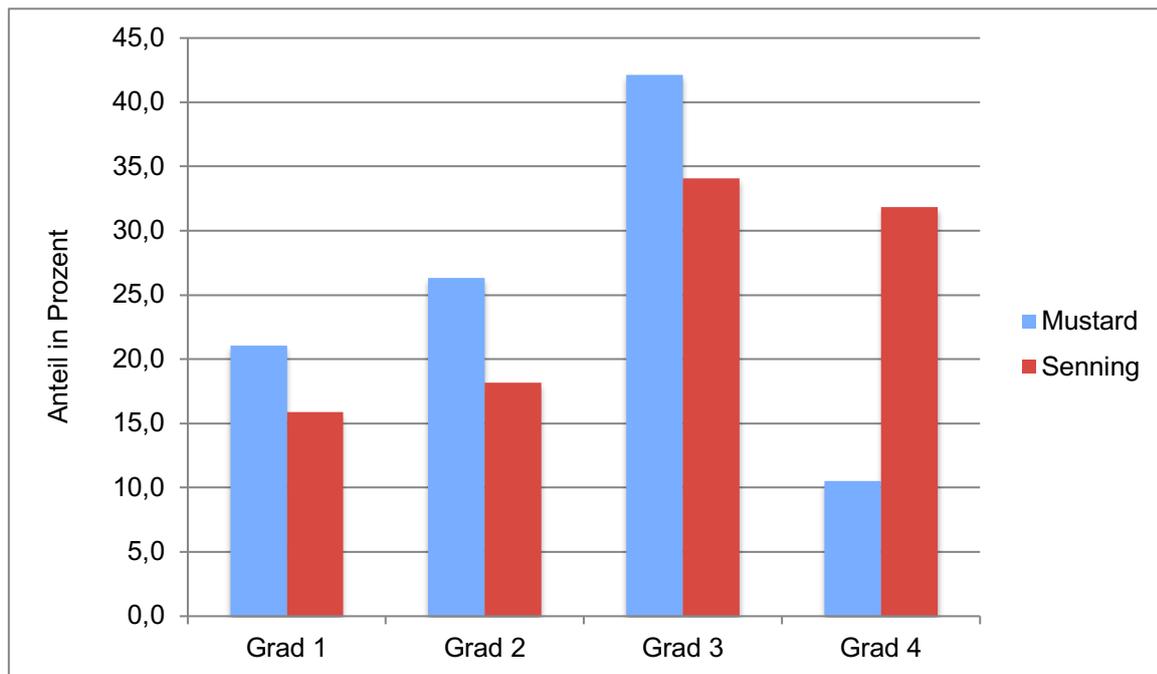


Abbildung 18: Einteilung der rechtsventrikulären Dysfunktion 2015 (n = 63 Patienten)

4.3.6 Baffle-Problem - Datenerhebung 2009 und 2015

In der Datenanalyse von 2009 traten Probleme am Baffle in Form von Leckagen, Stenosen und Thrombosen bei insgesamt 37 Patienten (36,6 % der Studienteilnehmer) auf. Davon waren 14 Patienten Mustard- (45,2 % der Mustard-Patienten) und 23 Senning-Patienten (32,9 % der Senning-Patienten).

Ein Baffle-Leck bestand bei 26 Patienten, eine Baffle-Stenose bei zwölf Patienten und eine Baffle-Thrombose bei 13 Patienten.

Die genauere Differenzierung ist in der Abbildung 19 ersichtlich.

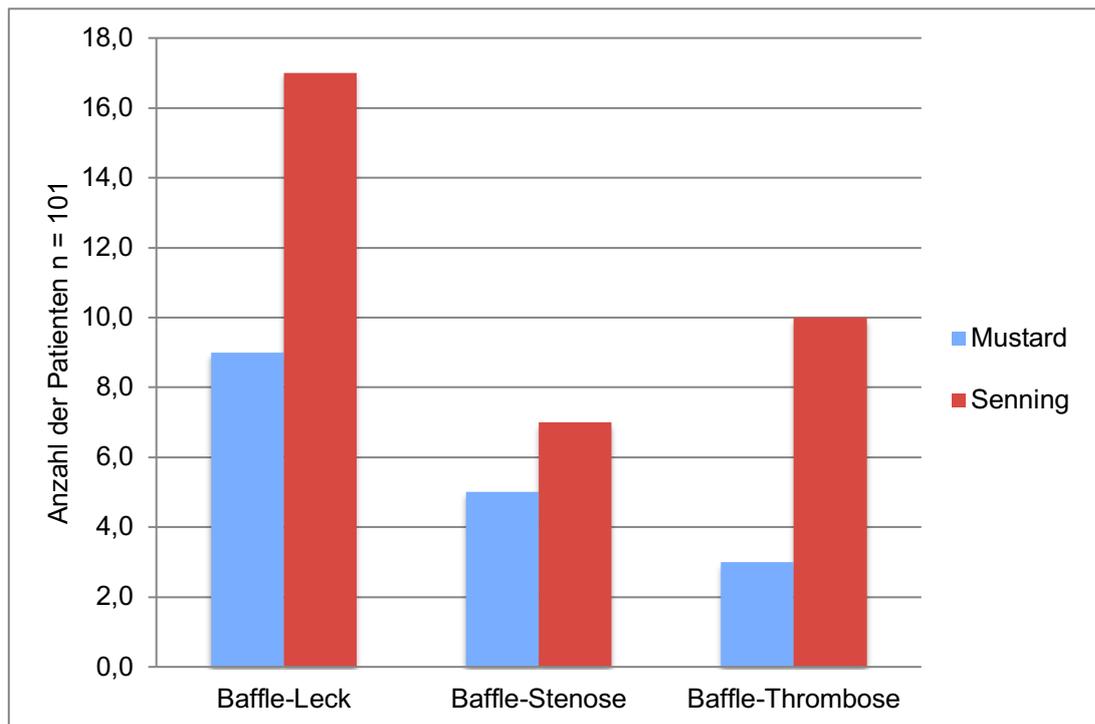


Abbildung 19: Differenzierung von Baffle-Problemen 2009 (n = 101 Patienten)

2015 trat bei insgesamt 26 Patienten, somit 38,8 % der Patienten, ein Baffle-Problem auf.

Davon waren zwölf Mustard- (66,7% der Mustard-Patienten) und 14 Senning-Patienten (28,6% der Senning-Patienten) betroffen.

2015 fielen neun Patienten durch „Lost to follow-up“ weg. Darunter hatten ein Patient eine Baffle-Stenose, drei Patienten ein -Leck und fünf Patienten einen -Thrombus.

Ein Patient mit Baffle-Leck hatte zwischen der ersten und der zweiten Datenakquise eine Operation am Baffle. Zwei Patienten (ein Mustard- und ein Senning-Patient) erhielten einen Baffle-Leck Verschluss mit einem Amplatzer Septal Occluder (ASO). Bei beiden Patienten war 2009 noch kein Leck am Baffle dokumentiert. Drei Patienten (zwei Senning- und ein Mustard-Patient) erhielten bis 2015 eine Ballondilatation und Stentimplantation, zwei von ihnen hatten 2009 noch kein Baffle-Problem.

Die genaue Differenzierung der Baffle-Probleme bei der Datenerhebung von 2015 ist der Abbildung 20 zu entnehmen.

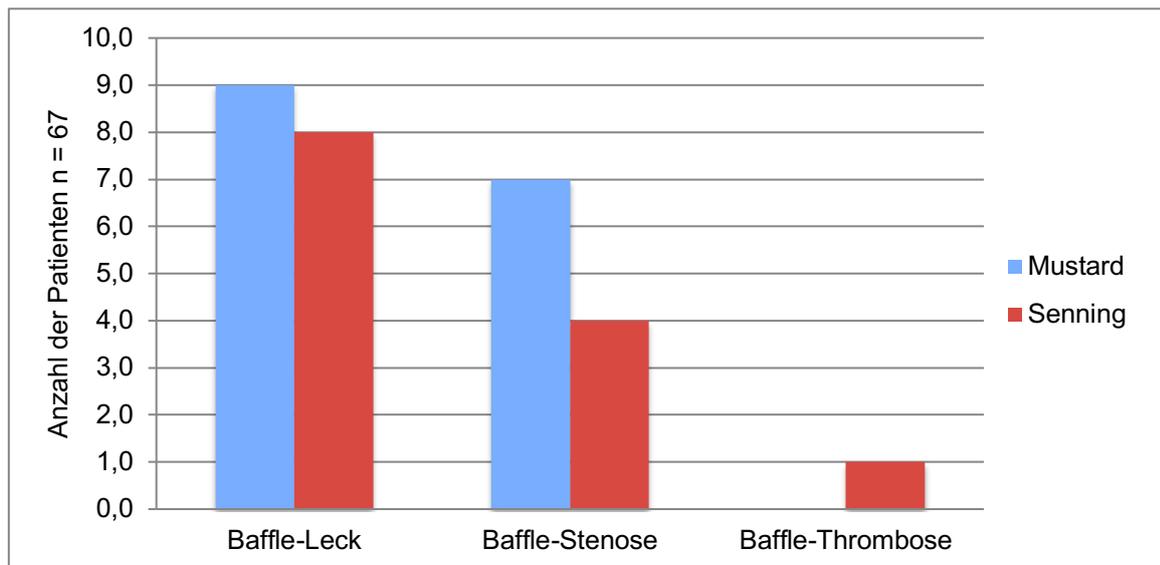


Abbildung 20: Differenzierung von Baffle-Problemen 2015 (n = 67 Patienten)

2009 trugen 14 Patienten mit Baffle-Leck einen transvenösen Schrittmacher, das sind 26,9 % der Patienten mit einem Herzschrittmacher (n = 52 Herzschrittmacher-Patienten).

Von den Patienten mit Baffle-Stenose hatten sechs Patienten (11,5 % der Patienten mit einem Herzschrittmacher) einen transvenösen Schrittmacher.

Von den 13 Patienten mit Baffle-Thrombose nutzten elf Patienten (21,2 % der Patienten mit Herzschrittmacher) einen transvenösen Schrittmacher.

2015 waren elf Patienten (30,6 % der Patienten mit Herzschrittmacher) mit einem Baffle-Leck mit einem transvenösen Herzschrittmacher ausgestattet. Sechs Patienten (16,7 % der Patienten mit Herzschrittmacher) mit einer Baffle-Stenose und ein Patient (2,8 % der Patienten mit Herzschrittmacher) mit einer Baffle-Thrombose waren Träger eines transvenösen Herzschrittmachers.

4.3.7 Bakterielle Endokarditis 2009 und 2015

Bei zwei (6,5 % der Mustard-Patienten) nach Mustard operierten Patienten wurde spät-postoperativ eine bakterielle Endokarditis diagnostiziert. Von den Senning-Patienten war bis zum Stichtag der Datenerhebung 2009 keiner an einer Endokarditis erkrankt.

Nach 2009 erkrankten fünf Senning-Patienten (10,4 % der Senning-Patienten) an einer bakteriellen Endokarditis. In der Mustard-Gruppe kam es nach 2009 zu keinem weiteren Auftreten einer bakteriellen Endokarditis.

4.3.8 Rhythmus und Herzrhythmusstörungen 2009 und 2015

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung 2009 bestand bei 26,7 % (27 Patienten) der Mustard- und Senning-Patienten ein kontinuierlicher Sinusrhythmus (SR). Bei 32,3 % (zehn Patienten) der Mustard- und 24,3 % (17 Patienten) der Senning-Patienten war ein SR dokumentiert.

2015 bestand bei 34,3 % (23 Patienten) der Patienten ein kontinuierlicher Sinusrhythmus. Auch 2015 war ein Sinusrhythmus bei mehr Mustard- als bei Senning-Patienten nachweisbar. Bei 47,4 % (neun Patienten) der Mustard- und 29,2 % (14 Patienten) der Senning-Patienten wurde ein kontinuierlicher Sinusrhythmus dokumentiert.

Die häufigste festgestellte Herzrhythmusstörung war in beiden Datenerhebungen das SSS. 2009 trat bei 72,3 % der Patienten (73 Patienten) ein SSS auf. Dieses war bei 77,1 % (54 Patienten) der Senning- und 61,3 % (19 Patienten) der Mustard-Patienten nachweisbar.

2015 bestand bei 44,8 % der Patienten (30 Patienten) ein SSS. Wie 2009 waren auch 2015 mehr Senning- als Mustard-Patienten davon betroffen.

Bei 52,1 % (25 Patienten) der Senning- und 26,3 % (fünf Patienten) der Mustard-Patienten wurde ein SSS dokumentiert.

Ein AV-Block 3° wurde in beiden Datenerhebungen nur bei wenigen Patienten erfasst. 2009 wurde er bei zwei Mustard- und bei keinem Senning-Patienten dokumentiert. 2015 war ein Mustard-Patient davon betroffen. Dieser Patient hatte ihn bereits in der Datenerfassung 2009. Somit kam es zu keinem Neuauftreten eines AV-Block 3°.

Bei den tachykarden Herzrhythmusstörungen wurden am häufigsten 2009 und 2015 supraventrikuläre Tachykardien (SVT) aufgezeichnet.

2009 konnten bei 40,6 % (41 Patienten) der Patienten im LZ-EKG eine SVT dokumentiert werden. Bei 29 % (neun Patienten) der Mustard- und 45,7 % (32 Patienten) der Senning-Patienten traten 2009 SVT auf.

2015 waren im LZ-EKG bei 44,8 % (30 Patienten) der Patienten supraventrikuläre Tachykardien nachweisbar. Bei 36,8 % (sieben Patienten) der Mustard- und 47,9 % (23 Patienten) der Senning-Patienten wurde eine SVT dokumentiert.

Eine ventrikuläre Tachykardie (VT) wurde 2009 bei 3,2 % (ein Patient) der Mustard- und bei 14,3 % (zehn Patienten) der Senning-Patienten dokumentiert.

2015 wurde wesentlich häufiger eine VT dokumentiert. Bei 21,1 % (vier Patienten) der Mustard- und 22,9 % (elf Patienten) der Senning-Patienten wurde diese im LZ-EKG aufgezeichnet.

Vorhofflimmern wurde 2015 bei 23,9 % (16 Patienten) der Patienten dokumentiert. Vier Patienten (22 % der Mustard-Patienten) waren nach Mustard und zwölf (24 % der Senning-Patienten) nach Senning operiert.

4.3.9 Schrittmachertherapie und implantierbarer Cardioverter Defibrillator-Therapie - Datenerhebung 2009 und 2015

2009 trugen 47,5 % (48 Patienten) der Studienteilnehmer (n = 101 Patienten) einen Herzschrittmacher.

In der Mustard-Gruppe war bei 35,5 % (elf Patienten) und in der Senning-Gruppe bei 52,9 % (37 Patienten) die Herzschrittmacher-Implantation notwendig.

Bei 97,9 % (47 Patienten) der Patienten mit Herzschrittmacher erfolgte die Implantation aufgrund eines Sick-Sinus-Syndroms, bei 2,1 % (ein Patient) der Patienten aufgrund eines AV-Blocks 3°. Die erste Herzschrittmacher-Implantation erfolgte bei den Mustard-Patienten $14,3 \pm 7,3$ Jahre und bei den Senning-Patienten $9,6 \pm 6,3$ Jahre nach der Vorhofumkehroperation. Die Inzidenz einer Herzschrittmacher-Implantation für diese Patientengruppen ist in der Abbildung 21 aufgeführt.

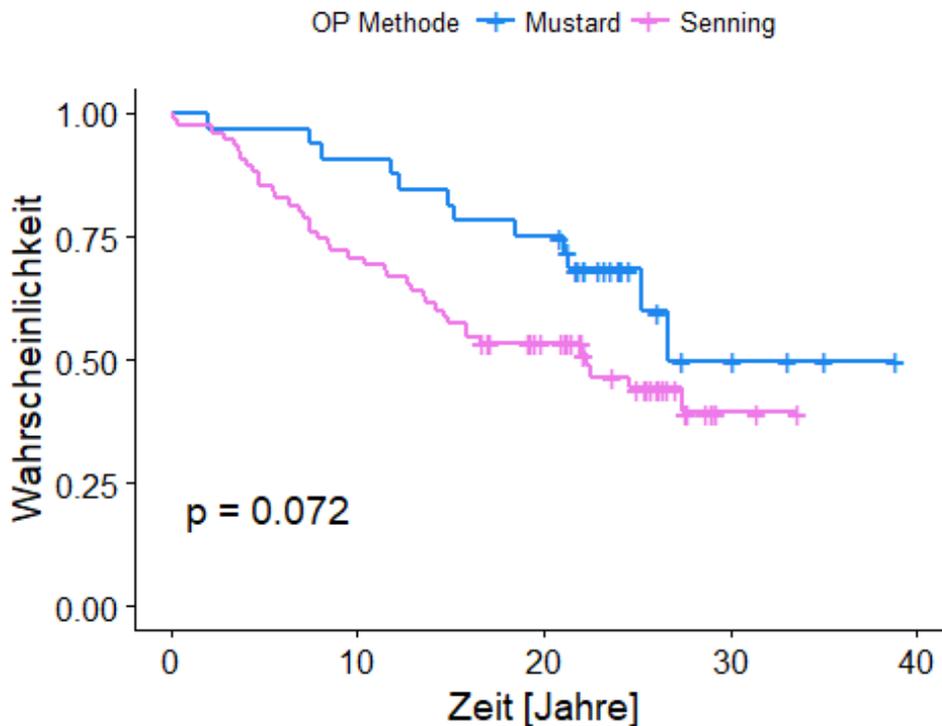


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zur Freiheit von Herzschrittmacher-Implantation nach Vorhofumkehroperation nach Mustard und Senning

In der Kaplan-Meier-Kurve zur Freiheit von Herzschrittmacher-Implantation nach Mustard- und Senning-Vorhofumkehroperation (Abbildung 21) zeigt sich, dass nach zehn Jahren 90,6 % der Mustard- und 70,7 % der Senning-Patienten keinen Herzschrittmacher benötigen. Nach 20 Jahren trugen 75,0 % der Mustard- und 53,3 % der Senning-Patienten und nach 30 Jahren 49,8 % der Mustard- und 39,2 % der Senning-Patienten keinen Herzschrittmacher.

Bei den Mustard-Patienten erfolgte die Herzschrittmacher-Implantation tendenziell später, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant ($p = 0,072$).

2015 trugen 52,2 % (35 Patienten) der Studienteilnehmer ($n = 67$ Patienten) einen Herzschrittmacher. Bei 36,8 % (sieben Patienten) der Mustard- und 58,3 % der (28 Patienten) Senning-Patienten war eine Herzschrittmacher-Implantation notwendig. Alle betroffenen Patienten trugen bereits 2009 einen Herzschrittmacher.

Einen implantierbaren Cardioverter Defibrillator (ICD) hatten 2009 2 % (zwei Patienten) der Patienten. 3,2 % (ein Patient) der Mustard- und 1,4 % (ein Patient) der Senning-Patienten benötigten einen ICD. 2015 trugen insgesamt 6 % (vier Patienten) der Patienten einen implantierbaren Cardioverter Defibrillator.

Bei 5,3 % (ein Patient) der Mustard- und 6,3 % (drei Patienten) der Senning-Patienten war eine ICD-Implantation notwendig.

Der Mustard-Patient trug bereits 2009 einen ICD. Bei zwei Senning-Patienten wurde bis 2009 ein Herzschrittmacher implantiert, der bis zur Datenerhebung 2015 auf einen ICD aufgerüstet wurde.

4.3.10 neurologische und psychiatrische Begleiterkrankungen Datenerhebung 2009 und 2015

2009 waren bei 15,8 % (16 Patienten) der Studienteilnehmer neurologische und psychiatrische Erkrankungen nachweisbar. Davon waren 37,5 % (sechs Patienten) Mustard- und 62,5 % (zehn Patienten) Senning-Patienten.

8,9 % (neun Patienten) hatten neurologische und 6,9 % (sieben Patienten) der Studienteilnehmer psychiatrische Begleiterkrankungen.

Die genaue Differenzierung ist der Abbildung 22 zu entnehmen.

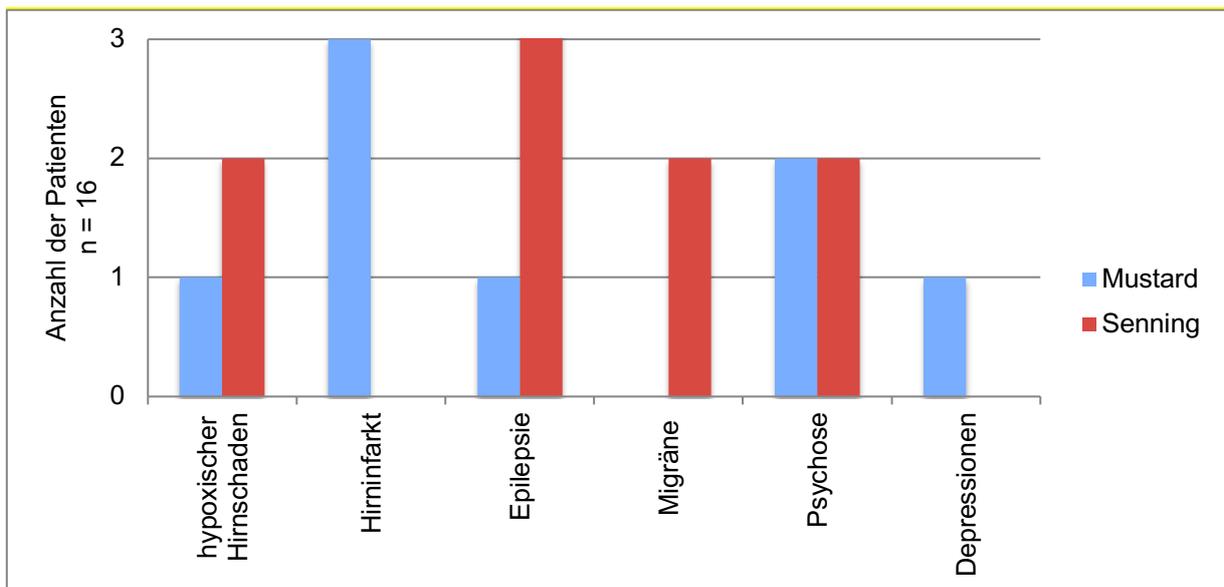


Abbildung 22: Differenzierung der neurologischen und psychiatrischen Begleiterkrankungen 2009 (n = 16 Patienten)

2015 gab es keine Veränderungen. Es traten bei den Studienteilnehmern keine neuen neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen auf.

4.4 Medikamentöse Therapie Datenerhebung 2009 und 2015

2009 benötigten 58,1 % (18 Patienten) der Mustard-Patienten und 80 % (56 Patienten) der Senning-Patienten antikongestive Therapie in Form von ACE-Hemmern, Herzglykosiden oder Diuretika.

2015 nahmen 73,7 % (14 Patienten) der Mustard- und 83,3 % (40 Patienten) der Senning-Patienten antikongestive Therapie ein.

Die Differenzierung zwischen den Medikamenten im Einzelnen ist der Abbildung 23 zu entnehmen.

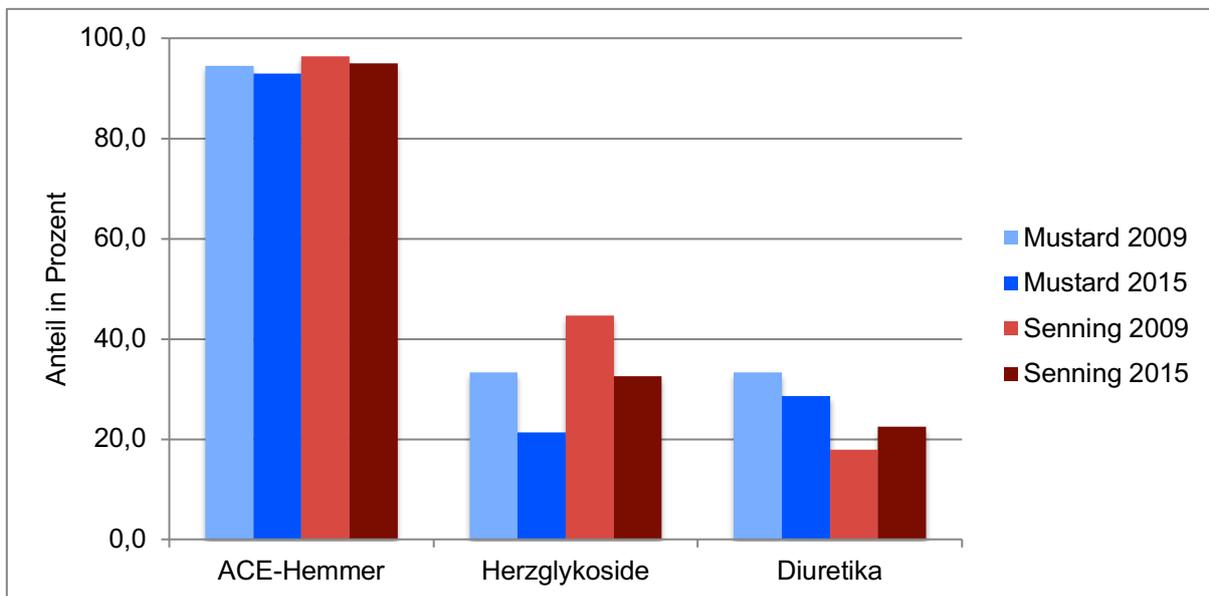


Abbildung 23: Differenzierung der antikongestiven Therapie in % 2009 (n = 74 Patienten) und 2015 (n = 54 Patienten)

Antiarrhythmische Therapie in Form von Amiodaron, Propafenon oder Sotalol erhielten 2009 25,8 % (8 Patienten) der Patienten die nach Mustard und 27,1 % (19 Patienten) die nach Senning operiert wurden.

2015 nahmen im Vergleich zu 2009 6,4 % weniger Mustard- (19,4%, sechs Patienten) und 1,5 % mehr Senning-Patienten (28,6 %, 20 Patienten) antiarrhythmische Therapie ein.

Antikoagulantien wurden 2009 29 % (9 Patienten) der Mustard- und 28,6 % (20 Patienten) der Senning-Gruppe verordnet. Kein Patient erhielt ein Medikament aus der Gruppe der neuen oralen Antikoagulantien (NOAK).

2015 nahmen im Vergleich zu 2009 mit 52,6 % (zehn Patienten) der Mustard- und 41,6 % (20 Patienten) der Senning- Patienten deutlich mehr Patienten Antikoagulantien ein. 2015 wurde kein Patient mit Clopidogrel behandelt, aber ein Mustard- und zwei Senning-Patienten erhielten ein Medikament aus der Gruppe der neuen oralen Antikoagulantien.

Die Differenzierung der Antikoagulantien ist in der Abbildung 24 ersichtlich.

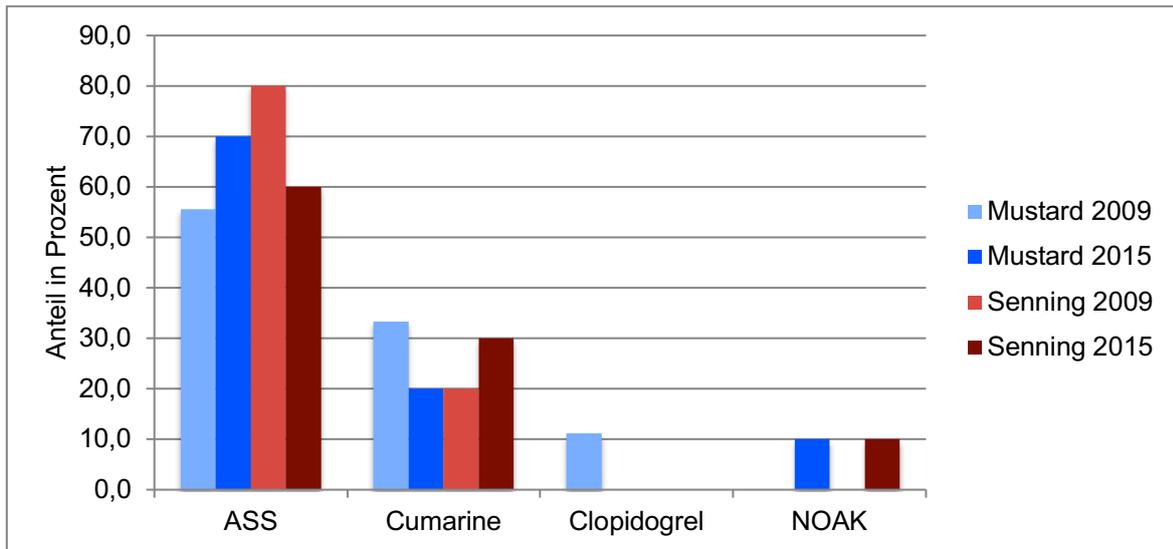


Abbildung 24: Differenzierung der Antikoagulantien in % 2009 (n = 29 Patienten) und 2015 (n = 30 Patienten)

4.5 Reoperationen Datenerhebung 2009 und 2015

4.5.1 Trikuspidalklappenrekonstruktion 2009 und 2015

Vier Patienten benötigten eine Trikuspidalklappenrekonstruktion (TKR). Drei TKR erfolgten bis zur Datenerhebung 2009, die vierte im Zeitraum 2009 bis 2015. Dabei handelte es sich sämtlich um Senning-Patienten. Im Mittel waren die Patienten bei der TKR $13,9 \pm 7,1$ Jahre alt.

Die TKR war im Mittel $12,75$ Jahre ± 10 Jahre nach der Vorhofumkehroperation erforderlich.

Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der TKR $10,36$ Jahre alt. Die TKR war $8,37$ Jahre nach der Senning-Operation indiziert. Der älteste Patient war bei der TKR $17,46$ Jahre alt, bei ihm war die TKR $17,24$ Jahre nach der atrialen Switchoperation notwendig.

Die geschätzte Freiheit von einer Trikuspidalklappenrekonstruktion ist aus der Abbildung 25 ersichtlich. Sie liegt bei den Mustard-Patienten zu jeder Zeit bei 100 %, bei den

Senning-Patienten nach zehn Jahren bei 98,8 %, nach 20 Jahren und 30 Jahren bei 96,2 %.

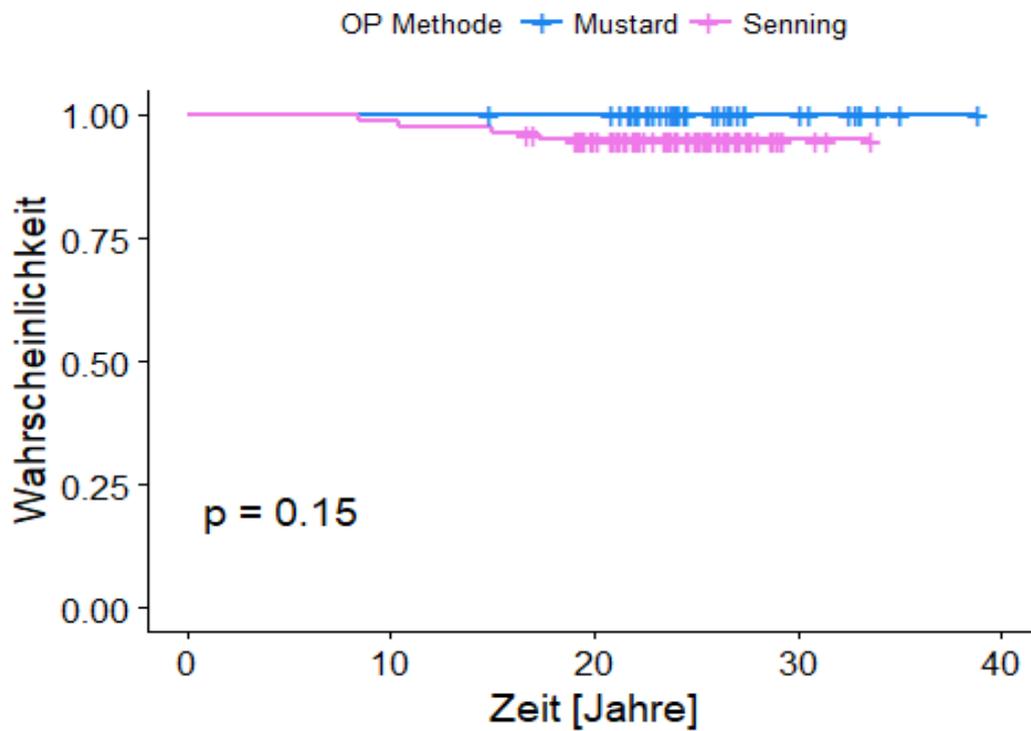


Abbildung 25: Freiheit von Trikuspidalklappenrekonstruktion

4.5.2 Baffle-Operation 2009 und 2015

Bei 5,0 % (fünf Patienten) der Patienten war bis zum 31.12.2009 eine Reoperation am Baffle notwendig. Davon waren vier Patienten nach Mustard und ein Patient nach Senning operiert.

Die Reoperation am Baffle war im Mittel nach $8,0 \pm 9,3$ Jahren nach der Vorhofumkehroperation notwendig.

Innerhalb der Mustard-Gruppe erfolgte die Reoperation am Baffle im Mittel nach $8,2 \pm 10,4$ Jahren. Die Reoperation am Baffle des Senning-Patienten wurde 7,0 Jahre nach der Vorhofumkehroperation durchgeführt.

Die geschätzte Freiheit von der Baffle-Operation beträgt bei den Mustard-Patienten nach zehn und 20 Jahren 90,5 %, bei den Senning-Patienten nach zehn Jahren 98,8 % und nach 20 Jahren 97,5 %. Nach 30 Jahren ist die geschätzte Freiheit von der Baffle-Operation bei den Mustard-Patienten 84,0 % und bei den Senning-Patienten 96,2 %, siehe Abbildung 26.

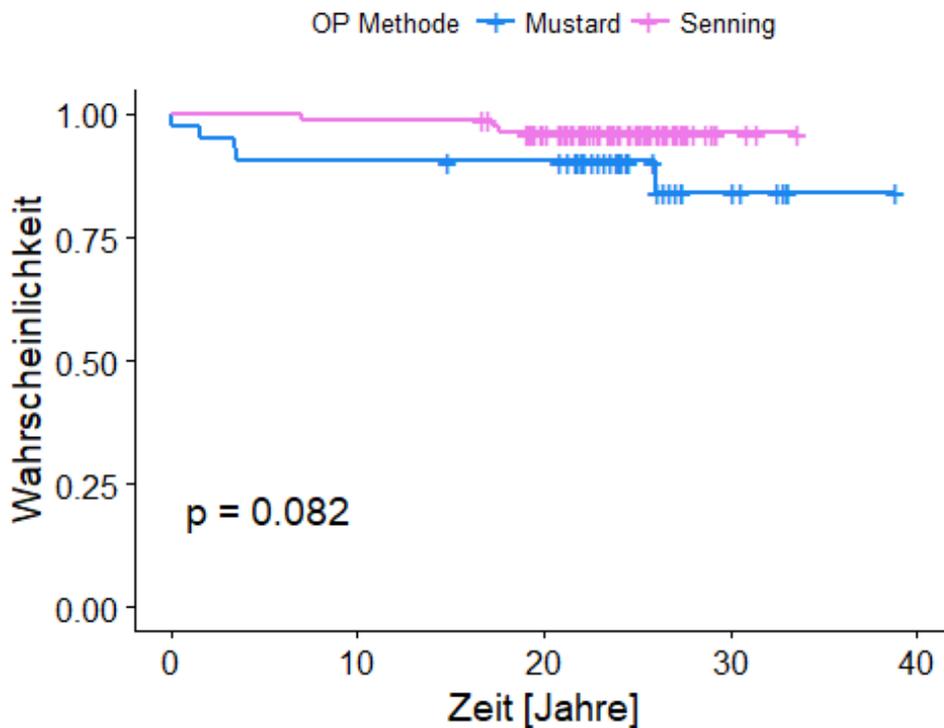


Abbildung 26: Freiheit von Baffle-Operation

In der Datenakquise 2015 erhielt ein Senning-Patient eine Reoperation am Baffle. Die Operation erfolgte 17,2 Jahre nach der Vorhofumkehroperation. Es ist derselbe Patient, bei dem zeitgleich auch die TKR durchgeführt wurde.

4.5.3 Herz-(Lungen-)Transplantation – Datenerhebungen 2009 und 2015

Bis zum Ende der ersten Datenerhebung erfolgte bei keinem Patienten eine Herz-(HTX) oder Herz-Lungentransplantation (HLTX).

Ein Senning-Patient war zum Zeitpunkt des Follow-ups 2009 zur Herz-Lungentransplantation gelistet. Bei ihm wurde bis zur Datenerhebung 2015 mit 32,3 Jahren eine HLTX durchgeführt, 30 Jahre nach der Vorhofumkehroperation.

In der Mustard-Gruppe erfolgte bisher keine Herz-(Lungen-)Transplantation und es war auch kein Patient gelistet.

4.5.4 Weitere kardiale Operationen - Datenerhebungen 2009 und 2015

Es erfolgte weder 2009 noch 2015 eine Konversion in einen arteriellen Switch.

Bei einem Senning-Patienten wurde in der Datenakquise 2009 eine Mitralklappenrekonstruktion 8,4 Jahre nach der Vorhofumkehroperation durchgeführt.

Ein Mustard-Patient erhielt in der Datenerhebung 2009 einen mechanischen Mitralklappenersatz 26 Jahre nach der atrialen Switchoperation.

In der Datenerhebung 2015 war bei einem Senning-Patienten ein Banding der linken Pulmonalarterie 24,1 Jahre nach der Vorhofumkehroperation vorgenommen worden.

Bei einem zweiten Senning-Patienten war ein bilaterales Pulmonalarterienbanding 17,2 Jahre nach der atrialen Switchoperation notwendig.

4.6 Mortalität

Die Mortalitätsrate in der Studiengruppe lag bei 18,7 % (23 Patienten).

In der Mustard-Gruppe lag die Mortalität bei 28,6 % (zwölf Patienten), in der nach Senning operierten Gruppe bei 13,6 % (elf Patienten).

Von den verstorbenen Mustard- und Senning-Patienten wiesen 30,4 % (sieben Patienten) eine einfache d-TGA und 69,6 % (16 Patienten) eine komplexe d-TGA auf.

Die Frühletalität liegt bei 3,3 % (vier Patienten). Die vier Patienten waren alle nach Mustard operiert. Alle Patienten hatten eine komplexe d-TGA. Kein Senning-Patient ist innerhalb der ersten 30 Tage nach der Vorhofumkehroperation verstorben.

Die Spätletalität liegt bei 15,4 % (19 Patienten). Genauer ist der Tabelle 7 zu entnehmen.

Tabelle 7: Differenzierung der Spätverstorbenen (n = 19 Patienten)

	Mustard	Senning	Gesamt
einfache d-TGA	3	4	7
komplexe d-TGA	5	7	12

Die kumulative Überlebensrate nach Kaplan-Meier (Abbildung 27) ist für die Mustard-Patienten nach der Vorhofumkehroperation nach fünf Jahren 83,3 %, nach zehn Jahren 81,0 %, nach 20 Jahren 76,2 % und nach 30 Jahren 68,5 %.

Bei den Senning-Patienten betrug die kumulative Überlebensrate nach Kaplan-Meier nach der atrialen Switchoperation nach fünf Jahren 100 %, nach zehn Jahren 98,8 %, nach 20 Jahren 87,7 % und nach 30 Jahren 86,4 %.

Die Kaplan-Meier-Kurven unterscheiden sich signifikant ($p = 0,028$). Die Überlebenswahrscheinlichkeit ist über den gesamten Studienverlauf betrachtet in der Senning-Gruppe signifikant größer als in der Mustard-Gruppe.

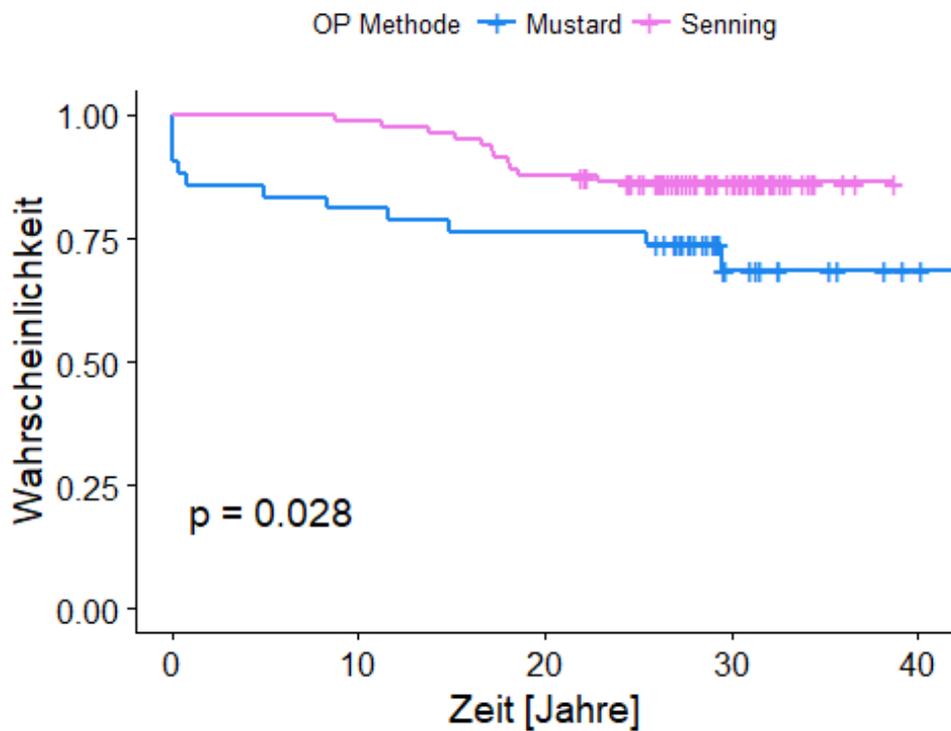


Abbildung 27: Überlebenswahrscheinlichkeit der Studiengruppe (n = 123 Patienten)

4.6.1 Gründe für Mortalität

4.6.1.1 Frühletalität

Ein Patient verstarb intraoperativ. Die Ursache ist nicht bekannt.

Bei einem Patienten bestand postoperativ ein AV-Block III° und es kam zum Rechts-herzversagen. Er verstarb 48 Stunden postoperativ.

Ein Patient verstarb fünf Tage nach der Vorhofumkehroperation nach Mustard, ein weiterer am siebten postoperativen Tag. Weitere Angaben liegen nicht vor.

4.6.1.2 Spätletalität

Die Todesursachen der Mustard-Patienten waren:

- zwei Patienten mit Rechtsherzversagen, davon ein Patient mit mechanischem Herzunterstützungssystem (VAD) vor Herztransplantation

- zwei Patienten mit ventrikulärer Tachykardie (VT), ein Patient davon zusätzlich mit generalisiertem Krampfanfall
- ein Patient mit AV-Block III° und Herzinsuffizienz
- drei Patienten mit plötzlichem Herztod ohne Angabe genauere Umstände, wobei für einen Patienten die HTX-Listung geplant war

Die Todesursachen der Senning-Patienten waren:

- drei Patienten mit plötzlichem Herztod ohne Angabe genauere Umstände
- ein Patient wurde im kardiogenen Schock vorgefunden und erfolglos reanimiert
- drei Patienten mit Rechtsherzversagen
- ein Patient mit Pneumonie und pulmonaler Hypertonie (PHT)
- zwei Patienten mit ventrikulärer Tachykardie
- ein Patient mit plötzlichem Herztod beim Sport, ventrikulärer Tachykardie, ECMO-Implantation, Kompartmentsyndrom und Multiorganversagen

4.6.1.2.1 Trikuspidalklappeninsuffizienz

Von den 19 Patienten der Spätletalitätsgruppe wiesen vor dem Versterben 15,8 % (drei Patienten) eine milde TI, 21,1 % (vier Patienten) eine moderate TI und 26,3 % (fünf Patienten) eine schwere TI auf.

Von 36,8 % der Patienten (sieben Patienten) der Spätletalitätsgruppe waren keine Angaben verfügbar.

4.6.1.2.2 NYHA-Stadium

15,8 % (drei Patienten) der Verstorbenen befanden sich vor dem Tod im NYHA-Stadium I, 5,3 % (ein Patient) im NYHA-Stadium II, 15,8 % (drei Patienten) im NYHA-Stadium III und 21,0 % (vier Patienten) im NYHA-Stadium IV.

Von 42,1 % (acht Patienten) der Spätletalitätsgruppe waren keine Informationen zum NYHA-Stadium vorhanden.

Die Differenzierung in Mustard- und Senning-Patienten ist der Abbildung 28 zu entnehmen.

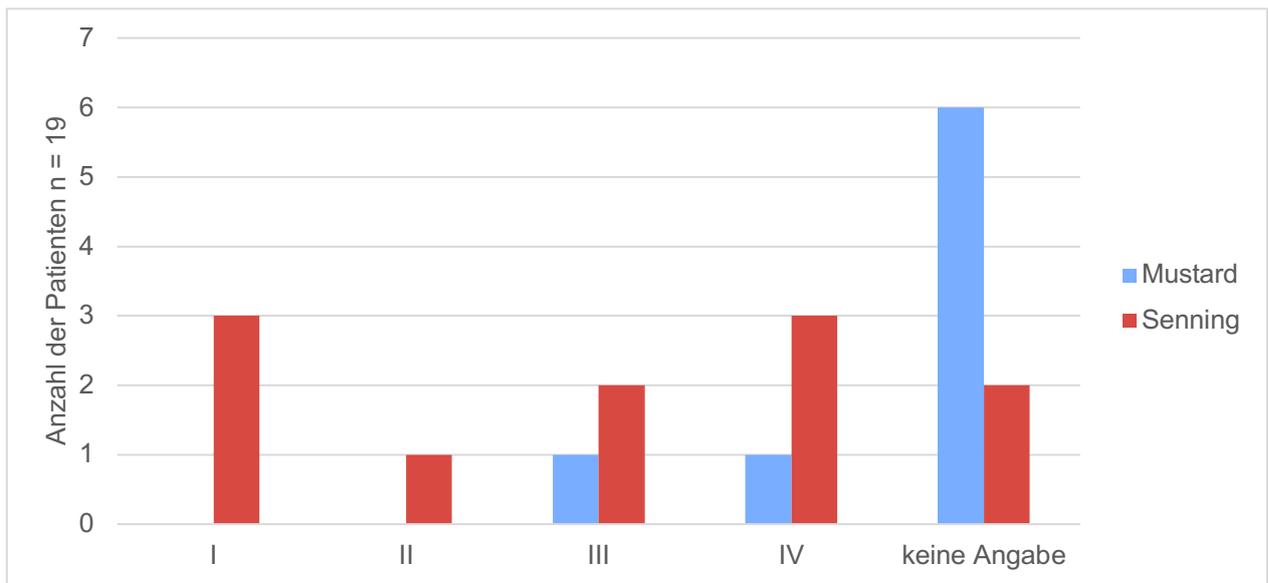


Abbildung 28: NYHA-Stadium vor Versterben (Patientenanzahl n = 19)

4.6.1.2.3 Herzrhythmusstörungen

Zehn der verstorbenen Patienten in der Spätletalitätsgruppe hatten ein SSS, davon waren zwei Mustard- und acht Senning-Patienten.

Zwei Mustard- und drei Senning-Patienten waren Träger eines Herzschrittmachers. Bei den drei Senning-Patienten und einem Mustard-Patienten erfolgte die Herzschrittmacher-Implantation aufgrund des SSS. Bei dem zweiten Mustard-Patienten wurde der Herzschrittmacher aufgrund eines AV-Block III° implantiert.

Supraventrikuläre Tachykardien wurden bei einem Mustard- und acht Senning-Patienten dokumentiert.

Eine ventrikuläre Tachykardie war bei jeweils einem Mustard- und einem Senning-Patienten dokumentiert worden. Beide Patienten nahmen als antiarrhythmische Dauertherapie Amiodaron ein.

4.6.1.2.4 Baffle-Leck und -Stenose

Sechs Patienten hatten ein Baffle-Leck, davon waren zwei Patienten nach Mustard und vier Patienten nach Senning operiert. Ein Senning-Patient hatte eine Baffle-Stenose.

Bei keinem Patienten wurde vor Versterben eine Baffle-Thrombose nachgewiesen.

4.6.1.2.5 weitere Operationen

Ein verstorbener Senning-Patient erhielt eine TKR, ein anderer Senning-Patient eine Operation am Baffle.

Bei keinem Mustard-Patienten in der Spätletalitätsgruppe erfolgte eine TKR. Bei einem Mustard-Patienten erfolgte 26 Jahre nach der Vorhofumkehroperation eine Baffle-Rekonstruktion, sowie –Neuanlage und ein mechanischer Mitkalklappenersatz. 26,3 Jahre nach der Vorhofumkehroperation wurde bei diesem Patienten bei Baffle-Leck die interventionelle Implantation eines Baffle-Occluders durchgeführt.

4.6.1.2.6 Medikation

In der Mustard-Gruppe nahmen drei versus neun Patienten in der Senning-Gruppe Antikongestiva ein. Antiarrhythmika erhielten zwei der verstorbenen Mustard- und drei der verstorbenen Senning-Patienten. Antikoagulantien nahmen drei der verstorbenen Mustard-Patienten und vier der verstorbenen Senning-Patienten ein.

4.7 Fragebogenauswertung 2009

Von den 185 angeschriebenen Patienten beantworteten 101 Patienten (Studienteilnehmer) den Fragebogen.

4.7.1 subjektive Selbsteinschätzung der körperlichen Verfassung

Die Patienten wurden gefragt, wie sie ihre gegenwärtige körperliche Verfassung im Vergleich zu gesunden Personen in ihrem Alter auf einer Skala von eins bis zehn einschätzen. Eins ist die maximal schlechte und zehn die bestmögliche Verfassung. Die Ergebnisse sind in der Abbildung 29 dargestellt.

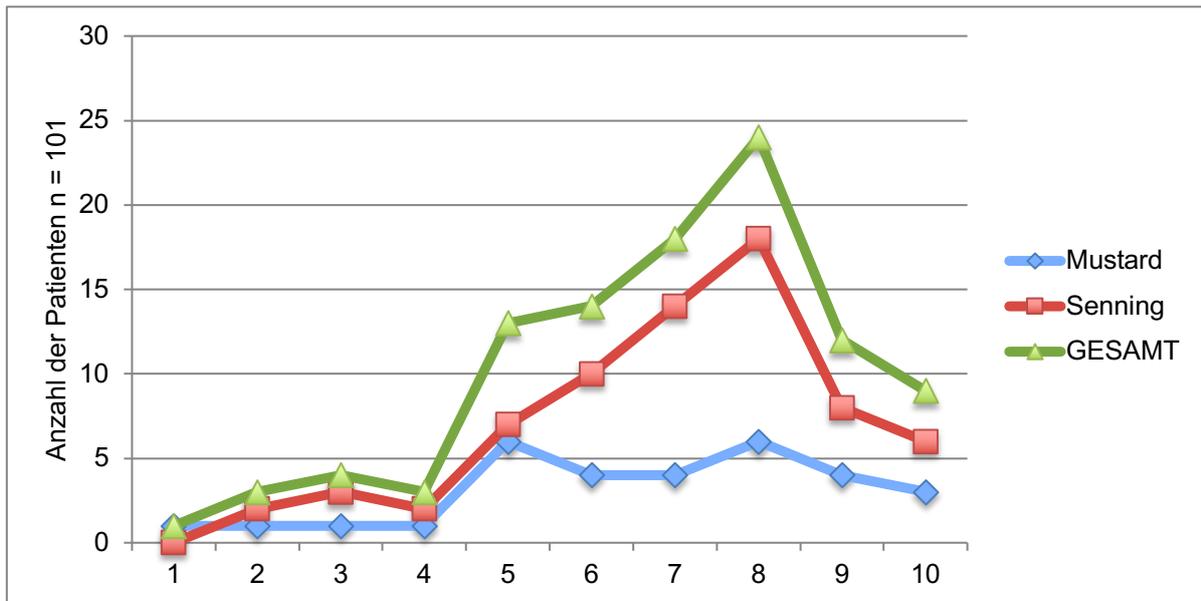


Abbildung 29: subjektive Selbsteinschätzung des körperlichen Status' im Vergleich zu gesunden Altersgenossen (n = 101)

Die Frage, ob sich ihre körperliche Verfassung in den letzten fünf Jahren verschlechtert habe, bejahten 32,3 % (zehn Patienten) der Mustard- und 24,3 % (17 Patienten) der Senning-Patienten.

Die Patienten wurden gefragt, wie sie ihre Belastbarkeit im Vergleich zu gesunden Altersgenossen beurteilen. Eins bedeutet eine deutlich schlechtere, zehn eine wesentlich bessere Belastbarkeit. Fünf bedeutet, dass kein Unterschied besteht.

In der Abbildung 30 ist die genaue Differenzierung dargestellt.

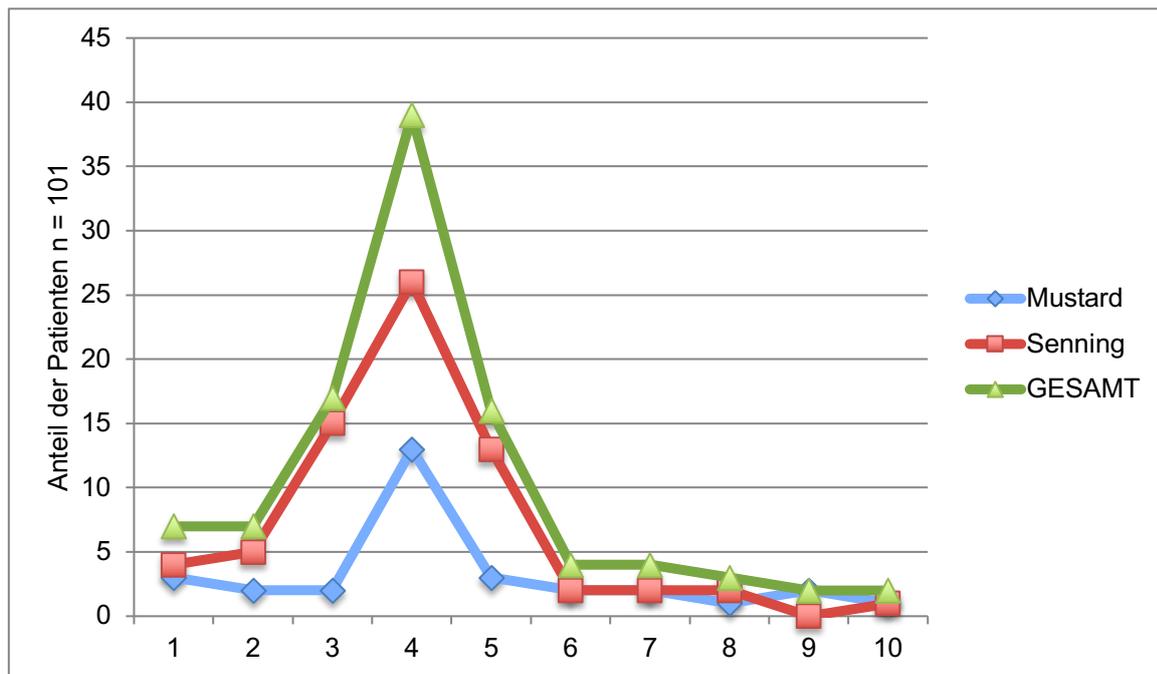


Abbildung 30: subjektive Einschätzung der Belastbarkeit im Vergleich zu gesunden Altersgenossen (n = 101)

4.7.2 sportliche Aktivität

58,1 % (18 Patienten) der Mustard- und 45,7 % (32 Patienten) der Senning-Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung sportlich aktiv. Die Patienten gaben an, ins Fitnessstudio zu gehen oder in einem Verein Sport zu machen, sowie Freizeitsport in Form von Radfahren oder Schwimmen zu betreiben.

Von den Patienten, die sich sportlich betätigten, gaben 27,8 % (fünf Patienten) der Mustard- und 15,6 % (fünf Patienten) der Senning-Patienten körperliche Beschwerden beim Sport an.

Die Differenzierung der Symptomatik ist in der Abbildung 31 dargestellt. Mehrfachnennungen waren möglich.

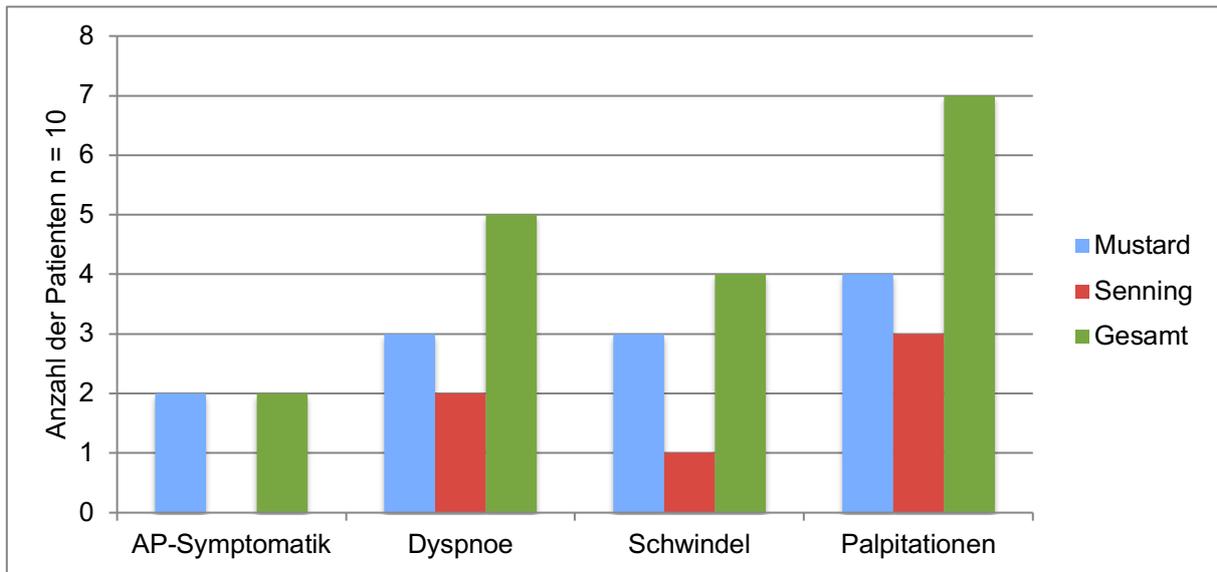


Abbildung 31: Symptomatik beim Sport (n = 10 Patienten)

4.7.3 geltend gemachte Behinderung

16 Mustard- und 41 Senning-Patienten hatten 2009 eine beim Versorgungsamt geltend gemachte Behinderung. 16 Mustard- und 25 Senning-Patienten stellten keinen Antrag auf Behinderung. Ein Mustard- und zwei Senning-Patienten beantworteten die Frage nicht. Genaueres ist der Abbildung 32 zu entnehmen.

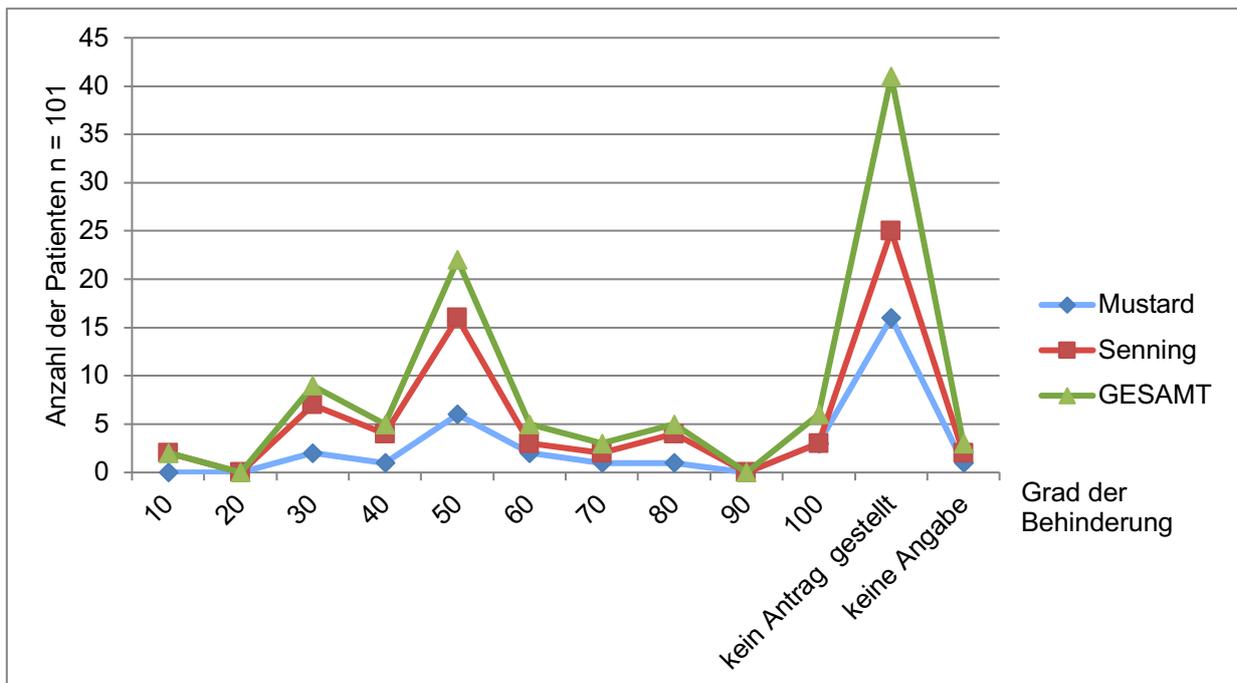


Abbildung 32: geltend gemachter Grad der Behinderung (n = 101)

4.7.4 ausgetragene Schwangerschaft

Elf der Studienteilnehmerinnen haben eine Schwangerschaft ausgetragen.

Bis 31.12.2009 waren es zwei Mustard- und zwei Senning-Patientinnen. Bis zum 01.03.2015 haben sieben weitere Patientinnen, zwei Mustard- und fünf Senning-Patientinnen, eine Schwangerschaft ausgetragen. Alle Kinder waren gesund.

5 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, den klinischen Verlauf, sowie die Diskrepanz zwischen klinischem Bild und kardialer Funktion von Patienten mit atrialer Switchoperation näher zu untersuchen und die Unterschiede zwischen Mustard- und Senning-Patienten bezüglich Morbidität, Mortalität und Lebensqualität herauszuarbeiten.

Nicht zur Diskussion steht, welche die chirurgische Therapie der Wahl bei der d-Transposition der großen Arterien ist. Die Therapie der Wahl ist inzwischen seit längerem die arterielle Switchoperation ^{50;88}.

5.1 Patientenkollektiv

5.1.1 Datenakquise

Wir führten zweimal eine Datenakquise durch. Die erste erfolgte im Zeitraum 2007 bis 2009, die zweite im Jahr 2015. Dass in einer Studie der klinische Status der Patienten mit Vorhofumkehroperation zu zwei Zeitpunkten eruiert wurde, ist, soweit ersichtlich, in der Literatur einmalig. Die bisher veröffentlichten Studien haben die Patientendaten sämtlich zu einem bestimmten Stichtag erfasst.

Die zweimalige Datenakquise erlaubt uns, einen präzisen Verlauf des klinischen Zustandes der Patienten darzustellen, sowie eine sehr gute Aussage zur Spätletalität zu treffen.

Bei der ersten Datenakquise wurden klinische und paraklinische Daten von 123 Patienten eruiert. Zusätzlich wurde von uns ein Fragebogen selbst entworfen, der neben Fragen zum klinischen Zustand, den besonderen Schwerpunkt auf die Selbsteinschätzung der körperlichen Belastbarkeit, den subjektiven Vergleich mit Altersgenossen sowie Fragen zur sportlichen Aktivität legte.

Bei der zweiten Datenakquise konnten nur noch 67 Patienten eingeschlossen werden, zwölf weitere Patienten lebten zum Stichtag der zweiten Datenakquise definitiv, somit können wir bis zur zweiten Datenakquise ein „Lost to follow-up“ von 17 % (21 Patienten) verzeichnen. Dieses ist nicht wenig, aber aufgrund des Abstandes von acht Jahren zu erklären und bewegt sich innerhalb des akzeptablen Rahmens ohne eine Verzerrung von Ergebnissen befürchten zu lassen ^{89;90}.

5.1.2 Größe der Kohorte

Die Größe dieser Single-Center-Studie (123 Patienten) ist mit vielen bisher veröffentlichten Studien vergleichbar. Dos et al. ⁷⁵ veröffentlichten 2005 eine Studie mit 137 Patienten, in der Studie von Roubertie et al. ⁹¹ waren 132 Senning-Patienten eingeschlossen. Es wurden auch Studien mit weniger Patienten publiziert, wie die von Couperus et al. ⁹², die 76 Patienten, die von Dennis et al. ⁹³, die 83 Patienten und die von Havasi et al. ⁹⁴, die 85 Patienten eingeschlossen haben. Es gibt aber auch größere Studien, wie die Single-Center-Studie von Görler et al. ⁸², deren Studie 222 Patienten mit Vorhofumkehroperation einschloss, die Multi-Center-Studie von Moons et al. ⁷⁴ mit insgesamt 339 Patienten oder die Multi-Center-Studie von Vejlstrup ⁹⁵ mit 468 Patienten. Somit liegt unsere Studie mit der Patientenzahl im guten Mittelfeld und lässt valide Aussagen zu.

5.1.3 Verteilung der Patienten

In unserer Studie wurden zwei Drittel (65,9 %, 81 Patienten) der Patienten nach Senning und ein Drittel (34,1 %, 42 Patienten) nach Mustard operiert. Diese Verteilung ist mit anderen publizierten Studien, wie die von Dos et al. ^{74:75} und Moons et al. ⁷⁴ vergleichbar. Andere Studien, insbesondere die von Couperus et al. ⁹² weisen allerdings ein davon abweichendes Verhältnis von fast 1 : 1 auf. Diese Verteilung ist bei der vergleichenden Interpretation der Studienergebnisse zu berücksichtigen.

Von den 123 Patienten des Gesamtkollektivs wurden 61,8 % (76 Patienten) an der Berliner Charité operiert. Diese erhielten, mit einer Ausnahme, ausschließlich die Vorhofumkehroperation nach Senning, da an der Berliner Charité nur die atriale Switchoperation nach Senning durchgeführt wurde. Das hat natürlich Einfluss auf die Gesamtverteilung Senning vs. Mustard und ist die entscheidende Ursache, warum in unserer Studie die Senning-Patienten überwiegen.

Bei 58,5 % (72 Patienten) der 123 Patienten lag eine einfache d-TGA, bei 41,5 % (51 Patienten) eine komplexe d-TGA vor.

In vorangegangenen Studien besteht eine größere Differenz mit Schwerpunkt auf die Patienten mit einfacher d-TGA, z.B. bei Dos et al. ⁷⁵ 85 % vs. 15 %, Moons et al. ⁷⁴ 72 % vs. 28 %, Görler et al. ⁸² 67 % vs. 33 % und Couperus et al. ⁹², welche die gleiche Verteilung wie Görler et al. hatten.

Es gibt auch Studien, wie die von Dennis et al. ⁹³, die nur Patienten mit einfacher d-TGA aufgenommen haben. Bereits veröffentlichte Studien, wie die von Moons et al. ⁷⁴, Dos et al. ⁷⁵ oder Vejstrup et al. ⁹⁵ haben gezeigt, dass Patienten mit einfacher d-TGA einen anderen Verlauf hinsichtlich Morbidität und Mortalität haben, als Patienten mit komplexer d-TGA. Dass in unserer Studie deutlich mehr Patienten mit komplexer d-TGA eingeschlossen wurden, als es in den uns bekannten bisher veröffentlichten Studien bisher der Fall war, hat natürlich Einfluss auf die gesamten Ergebnisse.

Das Gesamtkollektiv zeigte ein Geschlechtsverhältnis von männlich : weiblich von 2,2 : 1 was der in der bisherigen Literatur beschriebenen üblichen Geschlechtsverteilung entspricht. Bereits Liebman et al. ⁹⁶ konstatierten 1969 eine Geschlechtsverteilung von männlich : weiblich von 2 : 1. In der Studie von Pradat ⁹⁷ lag es bei 2,07 : 1 und bei Samánek ²⁰ bei 2,11 : 1.

Die d-TGA tritt also häufiger beim männlichen als beim weiblichen Geschlecht auf. Bei Bianca und Ettore ³⁴ lag das Verhältnis sogar bei 2,8 : 1.

Bisher konnte nicht eruiert werden, warum die d-TGA häufiger beim männlichen als beim weiblichen Geschlecht vorkommt. Hytten und Leitch ⁹⁸ sahen eine Verbindung zwischen dem gehäuften Auftreten beim männlichen Geschlecht und einem höheren Alter der Mutter. Jedoch zeigten James und Rostron ⁹⁹, dass sich bei steigendem mütterlichen Alter die Differenz zwischen den Geschlechtern verringerte. Bianca und Ettore ³⁴ konnten diese Assoziation nicht finden. Sie sahen jedoch, wie auch Loffredo et al. ³³ einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der d-TGA und mütterlicher Exposition mit Herbiziden und Rotendiziden.

Da weder die Erfassung des Alters der Mütter bei Geburt noch die mögliche mütterliche Exposition mit Schadstoffen Gegenstand dieser Arbeit war, können wir dazu keine weiteren Aussagen treffen.

5.1.4 Operationshäufigkeit

Die meisten Operationen sind mit 13 % (16 Operationen) im Jahr 1988 erfolgt. Davon wurden elf Patienten an der Charité nach Senning operiert.

Fast ein Drittel der Patienten (28,5 %, 35 Patienten) in dieser Studie wurden zwischen 1988 und 1995 operiert. Davon wurden 80 % (28 Patienten) in der Berliner Charité operiert.

Es stellt sich die Frage, warum in dem vorliegenden Patientenkollektiv noch Mitte der 80er Jahre so viele Vorhofumkehroperationen nach Mustard und Senning erfolgt sind, obwohl in vielen Zentren weltweit bereits Mitte der 80er Jahre die arterielle Switchoperation durchgeführt wurde ^{81;100;101} .

Eine Ursache kann sein, dass man in der Berliner Charité verglichen mit anderen Zentren erst spät mit der Vorhofumkehroperation nach Senning begann.

In der Berliner Charité führte Prof. Warnke 1979 das erste Mal eine Senning-Operation durch ⁷¹. Auch in unserem Patientenkollektiv befindet sich ein Senning-Patient, der 1979 an der Berliner Charité operiert wurde.

Man hatte somit Mitte der 80er Jahre erst wenige Jahre Erfahrung mit der Vorhofumkehroperation und es lässt vermuten, dass die Chirurgen diese Operationstechnik etablierten und sich nicht gleich an eine neue Operationstechnik wagten.

Des Weiteren kann es auch politisch bedingt sein, dass noch so lange an der Berliner Charité nach Senning operiert wurde. Bis 1989 war es aufgrund der politischen Teilung Deutschlands schwierig, von den Erfahrungen internationaler Kollegen in Bezug auf die arterielle Switchoperation zu profitieren.

5.1.5 Mittleres Alter zum Zeitpunkt der Operation

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Vorhofumkehroperation lag in unserer Studie für Mustard-Patienten bei 2,0 Jahren (SA 3,2 Jahre,) und für Senning-Patienten bei 1,6 Jahren (SA 1,1 Jahre). Es ist somit bei beiden Gruppen vergleichbar.

Verglichen mit vielen anderen Studien erhielten die Patienten unserer Studiengruppe die palliative Vorhofumkehroperation nach Senning und Mustard später. Bei Dos et al. ⁷⁵ lag das mittlere Operationsalter bei den Mustard- bei 1,3 und bei den Senning-Patienten bei 0,8 Jahren. Bei Görler et al. ⁸² lag es für Mustard- und Senning-Patienten zusammen gefasst bei $17 \pm 27,1$ Monaten, bei Roubertie et al. ⁹¹ war das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Senning-Operation bei $11,6 \pm 0,5$ Monaten. Nur in der Studie von Couperus et al. ⁹² waren die Mustard-Patienten zum Operationszeitpunkt mit 3,1 Jahren älter.

In unserer Studie waren die Patienten beider Gruppen über anderthalb Jahre bis auf das Rashkind-Manöver oder die Blade-Atrioseptostomie nicht palliativ korrigiert. Somit bestand präoperativ lange die Gefahr der Lungenüberflutung und Zyanose, jedoch

konnte der rechte Ventrikel länger trainiert werden. Das kann Einfluss auf die Ergebnisse haben.

Die Grundvoraussetzungen, also Dauer der Lungenüberflutung, Dauer des Trainings für den rechten Ventrikel, vor allem bei großem VSD, und Zeit der Zyanose sind innerhalb unserer Studiengruppe zwischen Mustard- und Senning-Patienten vergleichbar.

5.1.6 Mittleres Alter zum Zeitpunkt der Datenerhebung

Diese Studie stellt einen in der uns bekannten Literatur bisher längsten betrachteten Nachbeobachtungszeitraum dar.

Das mittlere Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt des ersten Follow-up 2009 in beiden Gruppen bei $24,6 \pm 4,0$ Jahren. Zum Zeitpunkt des zweiten Follow-up 2015 lag das mittlere Alter in beiden Gruppen bei $29,8 \pm 4,2$ Jahren.

Nur in der Studie von Dennis et al.⁹³ ist das mittlere Alter beim letzten Follow-up mit $35,1 \pm 5$ Jahren höher als in unserer Studie. In der Studie von Couperus et al.⁹² sind vier Patienten eingeschlossen worden, die ein Follow-up von mehr als 50 Jahren aufweisen.

In der Studie von Görler et al.⁸² lag das mittlere Follow-up Alter bei $16 \pm 10,4$ Jahren, bei Dos et al.⁷⁵ 17,5 Jahre, bei Moons et al.⁷⁴ $18,2 \pm 6,9$ Jahren und bei Roubertie et al.⁹¹ $19,5 \pm 6,6$ Jahren.

In unserer Studie ist somit das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Datenakquise deutlich höher als in den meisten bisher veröffentlichten Studien.

Beide Patientengruppen befinden sich in der vorliegenden Studie zum Zeitpunkt der ersten Datenerhebung in der dritten Lebensdekade, beim zweiten Follow-up zu Beginn der vierten Lebensdekade. Dadurch ist in unserer Studie eine präzisere Aussagekraft über den Langzeitverlauf möglich.

5.2 Mortalität

Die Mortalität in unserer Studiengruppe liegt bei 18,7 % (23 Patienten). In der Studie von Moons et al.⁷⁴ lag die Mortalität mit 24,2 % etwas höher, als bei uns.

In der Mustard-Gruppe ist die Mortalitätsrate mit 28,6 % etwas mehr als doppelt so hoch als in der Senning-Gruppe, die bei 13,6 % liegt.

5.2.1 Frühletalität

Die Frühletalität liegt in der vorliegenden Studie bei 3,3 % (4 Patienten). Sie ist somit vergleichbar mit der von Görler et al.⁸² beschriebenen Frühletalität von 3,2 %. In der Studie von Roubertie et al.⁹¹, in der nur Senning-Patienten eingeschlossen wurden, ist die Frühletalität mit 5,3% etwas höher. Es gibt auch Studien, die eine deutlich höhere Frühletalität zeigten, wie bei Moons et al.⁷⁴ mit 16,5 % und Vejlstrup⁹⁵ mit 20 %.

Die Patienten in der Frühletalitätsgruppe waren in unserer Studie alles Mustard-Patienten. Aus den uns vorliegenden Daten können wir keine Erklärung für den Umstand finden, dass kein Senning-Patient innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ verstarb. Wir nehmen an, dass die Senning-Patienten, die mit in die Frühletalitätsgruppe eingeschlossen wären, in einer gesonderten Datenbank erfasst worden sind. Die Aussagekraft über die Frühletalität von Senning-Patienten an der Berliner Charité ist daher in unserer Studie begrenzt.

5.2.2 Spätletalität

Die Spätletalität liegt in unserer Studie für Mustard- und Senning-Patienten zusammen bei 15,4 % (19 Patienten) und ist damit im Vergleich zu anderen Studien relativ hoch. Bei Moons et al.⁷⁴ ist die Spätletalität mit 7,7 % nur halb so hoch, ebenso bei Kirjavainen et al.¹⁰² mit 8 %, jedoch sind in der letzteren Studie nur Senning-Patienten eingeschlossen worden. Auch bei Dos et al.⁷⁵ liegt die Spätletalität mit 5,1 % deutlich niedriger als in unserer Studie. Die Spätletalität innerhalb der Mustard-Gruppe der vorliegenden Studie ist bei 19,0 %, innerhalb der Senning-Gruppe liegt sie bei 13,6 %.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier von Mustard-Patienten in unserer Studie erreicht 68,5 % nach 30 Jahren nach der Vorhofumkehroperation. Das ist mit den von Cuypers et al.¹⁰³ publizierten Daten (68 % nach 39 Jahren nach der Operation) vergleichbar. Für die Senning-Patienten beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier 86,4 % nach 30 Jahren nach der Vorhofumkehroperation; auch das ist mit den von Couperus et al.⁹² veröffentlichten Daten vergleichbar (82 % nach 39,7 Jahren nach der Vorhofumkehroperation).

Über den gesamten Studienverlauf betrachtet ist die Überlebenswahrscheinlichkeit in der Senning-Gruppe damit signifikant höher als in der Mustard-Gruppe.

Fünf der acht Mustard-Patienten und sieben der elf Senning-Patienten in der Spätletalitätsgruppe waren Patienten mit komplexer d-TGA. Bei Patienten mit komplexer d-TGA ist die Spätletalität mit 23,5 % deutlich höher als bei Patienten mit einfacher d-TGA (9,7 %).

Die erhöhte Spätletalität in unserer Studie kann zum einen daran liegen, dass in den oben genannten Studien die Patienten deutlich jünger waren und somit das Zeitintervall seit der Vorhofumkehroperation in diesen Studien kürzer ist. Des Weiteren sind bei uns der Anteil der Patienten mit komplexer d-TGA wie auch der Anteil der Mustard-Patienten höher, als es in den uns bekannten bisher veröffentlichten Studien der Fall ist. Beides sind Faktoren, die mit einer höheren Letalität assoziiert sind.

Auch vorangegangene Studien haben gezeigt, dass zum einen Mustard-Patienten, aber auch Patienten mit komplexer d-TGA eine höhere Spätletalität haben ^{74;75;104}. Kein Patient in der Spätletalitätsgruppe unserer Studiengruppe verstarb während einer Reoperation oder an einer nicht kardialen Ursache.

Am häufigsten verstarben die Mustard- und Senning-Patienten in unserer Studie an einem plötzlichen Herztod (36,8 %), gefolgt von ventrikulärer Tachykardie (26,3 %) und Rechtsherzversagen (26,3 %). Was zu dem plötzlichen Herztod führte, ob zum Beispiel eine ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern ursächlich war, kann nicht geklärt werden. Die Arrhythmien lassen sich durch die ausgeprägte Chirurgie, sowie durch das Rechtsherzversagen erklären. Dass Rechtsherzversagen eine häufige Todesursache ist, ist nicht verwunderlich. Der rechte Ventrikel muss Systemdruck aufbauen und ist physiologisch dafür nicht konzipiert.

Auch andere Studien haben gezeigt, dass der plötzliche Herztod sowie ventrikuläre Tachykardien und Rechtsherzversagen die häufigsten Todesursachen bei Patienten nach Vorhofumkehroperation sind ^{76;104}.

In unserer Studiengruppe hatten neun der 19 Spätverstorbenen in der Vergangenheit dokumentierte supraventrikuläre Tachykardien. Auch andere Studien, wie die von Kammeraad et al. ⁷⁶ und Dos et al. ⁷⁵ haben gezeigt, dass supraventrikuläre Tachykardien oder Vorhofflattern ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für den plötzlichen Herztod darstellen.

In der Spätletalitätsgruppe wurde mit 52,6 % bei mehr als die Hälfte der Patienten ein SSS dokumentiert. Davon waren mit acht versus zwei Patienten deutlich mehr Senning-

als Mustard-Patienten betroffen. Das SSS tritt sehr häufig nach der Vorhofumkehroperation auf.

26,3 % (5 Patienten) der Patienten in der Spätletalitätsgruppe trugen einen Herzschrittmacher, davon waren zwei Mustard- und drei Senning-Patienten. Drei von den verstorbenen Herzschrittmacherpatienten verstarben am plötzlichen Herztod, das entspricht einem Anteil von 42,9 %. Diese Quote ist deutlich höher als in der Studie von Kammeraad et al. ⁷⁶, in der 17 % der plötzlichen Todesfälle einen Herzschrittmacher trugen. Die Autoren der genannten Studie verneinen, dass eine Herzschrittmacherimplantation vor dem plötzlichen Herztod schützt ⁷⁶. Durch den hier vorliegenden, höheren Anteil der Schrittmacherpatienten an den Verstorbenen kann diese Einschätzung jedenfalls nicht falsifiziert werden.

Zudem fand die Studie von Dennis et al. ⁹³ einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Notwendigkeit eines Herzschrittmachers und dem Eintritt eines ernsthaften nachteiligen Ereignisses, wozu auch der Tod zählt. Vejlstrup et al. ⁹⁵ postulierten sogar, dass Patienten mit Herzschrittmacher eine erhöhte Mortalität aufzeigen. Genaueres müssen weitere Forschungen zeigen.

Keiner unserer Patienten in der Spätletalitätsgruppe trug einen ICD. Ob bzw. inwieweit dieser Umstand zu dem Eintritt der Spätletalität bei den betroffenen Patienten beigetragen hat, kann allerdings mit den vorliegenden Daten nicht geklärt werden. Die Frage, ob eine ICD-Implantation als primäre Prävention zur Vermeidung eines plötzlichen Herztodes protektiv ist, konnte bislang nicht abschließend beantwortet werden. Sie wurde auch in vorangegangenen Studien, wie die von Cuypers et al. ¹⁰³ und von Khairy ¹⁰⁵ diskutiert.

Für die Patientengruppe mit atrialer Switchoperation und ICD-Implantation gibt es allerdings nicht viele publizierte Studien und die existierenden weisen nur geringe Patientenzahlen auf, etwa die von Hohmann et al. ¹⁰⁶ mit 14 Patienten oder Michael et al. ¹⁰⁷ mit fünf Patienten, sowie Einzelfallberichte wie die von Lopez und Lufschanowski ¹⁰⁸. Aufgrund der Komplexität der Anatomie sowie der möglichen Komplikationen wie das Auftreten von Stenosen im systemvenösen Baffle ¹⁰⁹, gehäuften nicht-adäquaten Schockabgaben ¹¹⁰ mit daraus folgenden psychischen Problemen ¹¹¹, sowie bei Kindern auftretenden Elektrodenproblemen durch Wachstum und Aktivität ¹¹² ist die ICD-Implantation bei dieser Patientengruppe besonders schwierig und selten. Verallgemeinerungsfähige Schlussfolgerungen lassen sich deshalb nicht ziehen.

5.3 Morbidität

5.3.1 Auftreten und Einfluss von Arrhythmien

In unserer Studie war das Sick-Sinus-Syndrom die häufigste Herzrhythmusstörung. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung 2009 war das SSS bei 72,3 % und 2015 bei 44,8 % der Patienten nachweisbar.

Die Sinusknotendysfunktion ist eine typische Komplikation nach einer Vorhofumkehroperation. Dies zeigten ebenfalls vorangegangene Studien, wie die von Gelatt et al. ¹¹³, Birnie et al. ⁷, Dos et al. ⁷⁵ und Couperus et al. ⁹².

In unserer Studie war bei deutlich mehr Senning- als Mustard-Patienten ein SSS nachweisbar. Auch Dos et al. ⁷⁵ kamen zu diesem Ergebnis. Andere Studien, wie die von Helbing et al. ¹¹⁴ und Love et al. ⁴⁸ zeigten jedoch, dass das SSS häufiger bei Mustard- als bei Senning-Patienten auftritt. Sakar et al. ⁷⁷ sahen keinen Unterschied zwischen Mustard- und Senning-Patienten.

Als mögliche Ursachen für den Verlust des Sinusrhythmus wird zum einen die ausgeprägte Chirurgie bei der Vorhofumkehroperation, die zu einer Verletzung des Sinusknoten und der atrioventrikulären Leitungsbahn führen kann, diskutiert. Zum anderen kann auch die unterbrochene Blutzufuhr des Sinusknoten während der Vorhofumkehroperation eine Rolle spielen ^{46;115}.

Dass 2015 bei deutlich weniger Patienten ein SSS nachweisbar war, liegt daran, dass 75,8 % (25 von 33 Patienten) der Patienten der „Lost to follow-up“ Gruppe ein SSS hatten. Die Reduzierung der Fälle mit Sick-Sinus-Syndrom im Verlauf zwischen 2009 und 2015 ist daher nur von begrenztem Aussagewert für die Korrelation zwischen der Vorhofumkehroperation und dem Auftreten des SSS.

Als häufigste Tachyarrhythmie trat in unserer Studie in beiden Datenakquisen die supraventrikuläre Tachykardie auf. Im Verlauf kam es zu einer Zunahme der SVT. Auch andere Studien, wie die von Couperus et al. ⁹² und Gallotti et al. ¹¹⁶ zeigen eine Zunahme der Inzidenz von SVT im Verlauf. Bei Cuypers et al. ¹⁰³ hat sich sogar die Inzidenz von SVT im Verlauf verdoppelt.

Die Senning-Patienten waren in unserer Studie fast doppelt so häufig von SVT betroffen. Auch in der Studie von Gallotti et al. ¹¹⁶ traten Tachykardien deutlich häufiger bei Senning-Patienten auf. Sie sahen die Ursache darin, dass die Senning-Operation technisch anspruchsvoller ist und das Narbengewebe in enger Nachbarschaft zur rechten

Pulmonalvene eine teilweise Störung der Leitungsbahnen bilden kann und so zum Auftreten von SVT beiträgt.

Warnes⁴⁶ diskutierte einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von atrialen Arrhythmien und Trikuspidalklappeninsuffizienz. Da wir keine Multivarianzanalyse durchführten, können wir hierzu keine Aussage treffen.

Kammeraad et al.⁷⁶ zeigten, dass das Auftreten von SVT ein Prädiktor für den plötzlichen Herztod ist. Des Weiteren können atriale Tachykardien die Funktion des Systemventrikels verschlechtern.

Daher sollte in der Betreuung der Patienten mit Vorhofumkehroperation besonders auf das Auftreten von SVT geachtet und regelmäßig LZ-EKG-Kontrollen durchgeführt werden. Eine adäquate Therapie der SVT, meist in Form von Antiarrhythmika ist notwendig. Die Katheterablation ist ebenfalls möglich, stellt jedoch aufgrund der komplexen Anatomie eine besondere Herausforderung dar^{46;116}.

Die ventrikulären Tachykardien nahmen ebenfalls 2015 in beiden Patientengruppen zu. Auch in der Studie von Couperus et al.⁹² stieg die Inzidenz im Verlauf des Follow-up. 2009 wurde bei fast fünfmal so vielen Senning- wie Mustard-Patienten eine VT dokumentiert. 2015 bestand keine Differenz mehr. Warum 2009 so eine große Differenz bestand und 2015 eine Angleichung der Gruppen stattfand, können wir mit den vorliegenden Daten nicht erklären.

In anderen publizierten Studien, wie bei Couperus et al.⁹² sah man einen Zusammenhang zwischen der rechtsventrikulären Dysfunktion und dem Auftreten von ventrikulären Tachykardien. Da in unserer Studie der Anteil der Patienten mit schwerer RV-Dysfunktion zur zweiten Datenerhebung 2015 zunimmt, kann das eine Ursache für die Zunahme der ventrikulären Tachykardien sein.

5.3.2 Bedeutung der Trikuspidalklappeninsuffizienz

Eine mindestens milde TI war in beiden Datenakquisen bei allen Patienten nachweisbar.

2009 war bei fast der Hälfte der Mustard- (48,4 %) und Senning-Patienten (47,2 %) eine moderate oder schwere TI darstellbar. Dies ist ein sehr hoher Anteil, verglichen mit anderen Studien. In der Studie von Dennis et al.⁹³ waren nur drei von 83 Patienten, bei Moons et al.⁷⁴ waren 34,9 % der Patienten von einer moderaten oder schweren TI betroffen. Eine schwere TI zeigten 2009 mehr Senning-Patienten, was den Ergebnissen

von Moons et al. ⁷⁴ entspricht. 2015 hatten verglichen mit 2009 deutlich weniger Mustard- (21,1 %) und Senning-Patienten (27,1 %) eine moderate oder schwere TI.

Das heißt, der Anteil der Patienten mit mindestens einer moderaten TI hat abgenommen. Wir können uns dieses überraschende Ergebnis nur damit erklären, dass von den Patienten, die 2009 eine schwere TI hatten, die Hälfte 2015 in die „Lost to follow-up“ Gruppe fiel. Bei der anderen Hälfte wurde 2015 nur noch eine moderate TI dargestellt. Auch bei den Patienten mit 2009 diagnostizierter moderater TI hatte fast ein Drittel 2015 nur noch eine milde TI. Warum dies so ist, können wir uns mehr mit der Untersucherabhängigkeit der echokardiographischen Untersuchung erklären, als durch spontane Besserung, denn nur ein Patient mit 2009 darstellbarer schwerer TI hatte bis zur Datenakquise 2015 eine Trikuspidalklappenrekonstruktion.

Nur von einem Patienten mit 2009 dokumentierter moderater TI ist bekannt, dass er bis zur zweiten Datenerhebung 2015 verstorben war.

5.3.3 Einfluss der rechtsventrikulären Funktion

In beiden Datenerhebungen hatten die meisten Patienten eine mittelgradig eingeschränkte rechtsventrikuläre Dysfunktion.

2015 kam es, insbesondere in der Senning-Gruppe, zu einer Zunahme der Patienten mit schwerer rechtsventrikulärer Dysfunktion. Bei 52,6 % der Mustard- und 65,9 % der Senning-Patienten wurde 2015 eine mittelgradig oder hochgradig eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion dargestellt. Der Unterschied innerhalb der Senning-Gruppe zwischen 2009 und 2015 war statistisch signifikant.

Der rechte Ventrikel muss nach der Vorhofumkehroperation als Systemventrikel Systemdruck aufbauen. Jedoch ist der rechte Ventrikel anatomisch und physiologisch nicht dazu konzipiert und es kommt zu einer zunehmenden rechtsventrikulären Dilatation und Dysfunktion ⁵⁰.

In anderen Studien, wie bei Moons et al. ⁷⁴ und Görler et al. ⁸², war der Anteil an Patienten mit mittel- und hochgradiger rechtsventrikulärer Dysfunktion geringer. In unserer Studie ist das mittlere Follow-up Alter über zehn Jahre höher als bei den genannten Studien. Somit ist bei unseren Patienten der rechte Ventrikel über einen längeren Zeitraum dem Systemdruck ausgesetzt, was den höheren Anteil an Patienten mit mittel- und hochgradiger rechtsventrikulärer Dysfunktion erklären kann. Bei Dennis et al. ⁹³, bei

denen das mittlere Follow-up Alter etwas höher als in unserer Studie lag, war zwar der Anteil der Patienten mit mittelgradig- und hochgradig eingeschränkter Dysfunktion mit 20 % nicht so hoch wie in unserer Studie, jedoch höher als bei den erstgenannten. Und auch die Studie von Couperus et al.⁹², die ein längeres Follow-up als die erstgenannten Studien umfasst, hat einen höheren Anteil an Patienten mit mittelgradig und hochgradig eingeschränkter Dysfunktion.

Insgesamt war bei beiden Datenakquisen in der Senning-Gruppe der Anteil an Patienten mit mittelgradiger und hochgradiger rechtsventrikulärer Dysfunktion größer. Bei Moons et al.⁷⁴ wurde bei mehr Mustard-Patienten eine mittelgradige und hochgradige rechtsventrikuläre Dysfunktion dokumentiert. Daher lässt sich im Vergleich kein spezifisches Risiko der beiden Methoden hier formulieren.

5.3.4 Komplikationen durch den Baffle

Ein Baffle-Problem in Form von Leckagen, Stenosen und Thrombosen trat in beiden Datenerhebungen bei etwas über einem Drittel der Studienteilnehmer auf.

Dieses Ergebnis ist höher als in den Studien von Moons et al.⁷⁴, bei denen 15,3 % der Mustard- und 1,4 % der Senning-Patienten und Dos et al.⁷⁵, bei denen 31 % der Mustard- und 11,2 % der Senning-Patienten ein Baffle-Problem hatten. Jedoch zeigen unsere Ergebnisse, wie auch die Studien von Love et al.⁴⁸ und Roubertie et al.⁹¹, dass mehr Mustard-, als Senning-Patienten Stenosen und Leckagen am Baffle entwickeln.

Dies kann an der häufigeren Verwendung von synthetischem Material zur Schaffung des Baffles bei der Mustard-Operation liegen⁹¹.

5.3.5 Notwendigkeit von Herzschrittmacherimplantation

In unserer Studie trugen 2009 47,5 % und 2015 52,2 % der Patienten einen Herzschrittmacher. Alle Patienten, die 2015 Herzschrittmacherträger waren, hatten ihn bereits 2009 implantiert bekommen. Unser Anteil an Herzschrittmacherträgern liegt deutlich über dem von vorangegangenen Studien. Bei Dos et al.⁷⁵ waren es nur 9 % der Senning- und 10,3 % der Mustard-Patienten, bei Moons et al.⁷⁴ 5,5 % der Patienten. In den Studien, die ein längeres Follow-up haben, wie bei Görler et al.⁸² und Dennis et al.⁹³ haben mehr Patienten einen Herzschrittmacher mit 25 % und 22 %, aber immer noch weniger als in unserer Studie.

Die erste Schrittmacherimplantation wurde im Durchschnitt bei den Mustard-Patienten mit $14,3 \pm 7,3$ Jahre und somit fünf Jahre später als bei den Senning-Patienten durchgeführt, bei denen sie mit $9,6 \pm 6,3$ Jahre nach der Vorhofumkehroperation erfolgte, jedoch war der Unterschied statistisch nicht signifikant.

In beiden Datenerhebungen waren mehr Senning-Patienten Träger eines Herzschrittmachers. Dies lässt sich damit erklären, dass mehr Senning-Patienten von einem SSS betroffen waren, was die Hauptindikation für die Herzschrittmacherimplantation ist.

5.4 Reoperationen

Die häufigsten Reoperationen in unserem Patientenkollektiv waren Operationen am Baffle und die Trikuspidalklappenrekonstruktion. Die geschätzte Freiheit einer Reoperation am Baffle lag nach 30 Jahren in der Mustard-Gruppe bei 84,0 % und in der Senning-Gruppe bei 96,2 %.

Auch in anderen Studien, wie bei Moons et al.⁷⁴, Dos et al.⁷⁵ und Couperus et al.⁹² lag der Anteil an Baffle-Operationen nicht höher als bei 15,3 %. Bei Moons et al.⁷⁴ und Couperus et al.⁹² wurde ebenfalls bei mehr Mustard-, als Senning-Patienten eine Reoperation am Baffle durchgeführt. Dies kann an der häufigeren Verwendung von synthetischem Material zur Schaffung des Baffle liegen.

Die geschätzte Freiheit einer Trikuspidalklappenrekonstruktion lag nach 30 Jahren bei den Mustard- bei 100 % und bei den Senning-Patienten bei 96,2 %. In der Studie von Couperus et al.⁹² erfolgte bei sechs Mustard- und fünf Senning-Patienten eine Operation an der Trikuspidalklappe (TK), jedoch haben die Kollegen keine Differenzierung zwischen TKR und TKE vorgenommen. Auch in vorherigen Studien, wie die von Dos et al.⁷⁵ und Moons et al.⁷⁴ erfolgten wenige Operationen an der Trikuspidalklappe. Dos et al.⁷⁵ berichteten von einem Patienten mit TKE, bei Moons et al.⁷⁴ wurden bei 1,5 % der Patienten eine Operation an der TK durchgeführt. Couperus et al.⁹² wiederum hatten in ihrer Studie elf Patienten mit durchgeführter TKR und TKE .

Wie auch in vorangegangenen Studien erhielten bei uns wenige Patienten eine Rekonstruktion und kein Patient einen Trikuspidalklappenersatz. Es kann daran liegen, dass in unserer Studie kein Patient eine schwere TI hatte. Da es nicht viele Studien zur TKR oder TKE bei Patienten mit rechtem Ventrikel als Systemventrikel gibt und ältere Studien auch keine befriedigenden Ergebnisse zeigten, ist man mit dieser Therapieoption

zurückhaltend und führt die Operation an der Trikuspidalklappe erst bei schwerer TI und hochgradig eingeschränktem rechten Ventrikel durch ¹¹⁷. Jedoch sind die Ergebnisse aktuellerer Studien, wie von Scherptong et al. ¹¹⁸ und Koolbergen et al. ¹¹⁹ vielversprechender.

Dass kein Mustard-Patient eine Rekonstruktion erhielt, kann daran liegen, dass diese Patienten zum einen weniger von einer moderaten und schweren TI und zum anderen weniger von einer mittelgradigen und hochgradigen rechtsventrikulären Dysfunktion betroffen waren.

In unserer Studie wurde bei einem Senning-Patienten eine Herz-Lungen-Transplantation durchgeführt. Unser Ergebnis bestätigt die bereits in vorherigen Studien beschriebene geringe Anzahl von Herz- und Herz-Lungen-Transplantationen. Bei Dos et al. ⁷⁵ wurde bei drei Patienten, bei Moons et al. ⁷⁴ bei zwei Patienten eine Herztransplantation durchgeführt.

Diese geringe Anzahl liegt insbesondere daran, dass sich der Großteil der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch in einem guten klinischen Zustand befanden. Des Weiteren ist es relevant, dass die Herz- oder Herz-Lungen-Transplantation bei Mustard- und Senning-Patienten technisch anspruchsvoll, die relative Mortalität bei der Transplantation erhöht und das Organangebot gering ist ^{48;120}.

5.5 Klinischer Zustand und Lebensqualität

5.5.1 Klinischer Status (NYHA-Stadium)

Obwohl 2015 über die Hälfte der Patienten eine mittel- und hochgradig rechtsventrikuläre Dysfunktion hatten, befanden sich 2015 noch 84,2 % der Mustard- und 87,6 % der Senning-Patienten im NYHA-Stadium I und II. Der Anteil hat sich im Vergleich zu 2009 verringert.

In beiden Datenerhebungen befanden sich etwas mehr Senning- als Mustard-Patienten im NYHA-Stadium I und II. Der Anteil an Patienten, die sich im NYHA-Stadium I befinden, hat in beiden Patientengruppen jeweils um 20 % im Vergleich zu 2009 abgenommen. Nur ein geringer Anteil der Patienten waren im NYHA-Stadium III und kein Patient war in beiden Datenerhebungen im NYHA-Stadium IV.

Im Vergleich der beiden Datenakquisen haben die Anteile der Patienten im NYHA-Stadium II bei den Mustard-Patienten um 12,2 % und bei den Senning-Patienten um

19,5 % zugenommen. Im NYHA-Stadium III betrug die Zunahme bei den Mustard-Patienten 6,1 % und bei den Senning-Patienten 3,9 %. Im NYHA-Stadium III waren zu beiden Zeitpunkten etwas mehr Mustard-, als Senning-Patienten.

In anderen Studien, wie die von Moons et al. ⁷⁴, Dos et al. ⁷⁵ und Roubertie et al. ⁹¹ waren sogar 90-99% der Patienten im NYHA-Stadium I und II. Jedoch lag in diesen drei Studien das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung erst am Ende der zweiten Lebensdekade, während in unserer Studie zum ersten Follow-up Zeitpunkt das mittlere Alter der Patienten am Anfang der dritten und beim zweiten Follow-up zu Beginn der vierten Lebensdekade lag.

In der Studie von Couperus et al. ⁹², deren Patienten sich über 30 Jahre postoperativ nach der Vorhofumkehroperation befanden, sowie vier Patienten, die bereits die sechste Lebensdekade erreicht haben, waren 48 % der Patienten im NYHA-Stadium I und II. Das ist deutlich weniger, als in den anderen und auch in unserer Studie. Jedoch zeigt dies, dass sich auch über dreißig Jahre nach der atrialen Switchoperation fast die Hälfte der Patienten in einem guten klinischen Zustand befinden, es jedoch im Laufe der Zeit zur Verschlechterung kommt.

Dass in unserer Datenerhebung kein Patient im NYHA-Stadium IV war, entspricht vorangegangenen Studien, wie die von Moons et al. ⁷⁴ und Roubertie et al. ⁹¹.

5.5.2 Lebensqualität

89,1 % der Patienten schätzten bei der Befragung 2009 ihren körperlichen Status als mindestens genauso gut wie ihre gesunden Altersgenossen ein. Es ist überraschend, dass so viele Patienten ihren körperlichen Status zum einen als so gut und zum anderen sogar als besser belastbar im Vergleich zu ihren gesunden Altersgenossen einschätzten. Jedoch befanden sich auch 2009 90,4 % der Mustard- und 91,4 % der Senning-Patienten im NYHA-Stadium I und II, was die gute Selbsteinschätzung erklären kann.

Auch bei Moons et al. ⁷⁴ befanden sich die meisten Patienten im Ability Index I. Aber bei der Frage, wie die Patienten ihre Belastbarkeit im Vergleich zu gesunden Altersgenossen sehen, schätzen sich 69,5 % als schlechter ein.

49,5 % der Patienten treiben Sport. Unser Ergebnis entspricht vorangegangenen Studien, wie Moons et al. ⁷⁴.

Allerdings gaben in unserer Studie fast ein Viertel der Patienten Symptome beim Sport in Form von Palpitationen, Dyspnoe, Schwindel und Angina pectoris an.

In der Datenerhebung 2015 erhielten die Patienten nicht erneut den Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität, weswegen hier keine Aussage gemacht werden kann.

5.5.3 Schwangerschaften

Insgesamt wurden elf erfolgreiche Schwangerschaften bei den Studienteilnehmern registriert. Das entspricht 28,9 % der weiblichen Studienteilnehmer und liegt über dem Anteil vorangegangener Studien, wie derjenigen von Dos et al.⁷⁵. Jedoch liegt das Alter unserer Studienteilnehmer über dem von Dos et al., was erklären kann, weswegen unsere Studienteilnehmerinnen mehr Schwangerschaften ausgetragen haben. Andere Studien haben gezeigt, dass Schwangerschaften von Patientinnen mit atrialer Switchoperation, wenn sie vor Eintritt der Schwangerschaft asymptomatisch sind, gut toleriert werden, jedoch müssen die Patientinnen intensiv betreut werden^{46;48}. Die Kinder unserer Studienteilnehmerinnen hatten alle keinen Herzfehler.

5.5.4 Limitationen der Studie

Diese Studie ist eine retrospektive Follow-up Studie, welche die Entwicklung der Patienten über acht Jahre verfolgte. Zu diesem Zweck wurden zwei separate Datenerhebungen durchgeführt. Beim zweiten Follow-up konnte ein Drittel der Patienten entweder nicht erneut kontaktiert werden, da die Daten zur Kontaktaufnahme nicht mehr aktuell waren oder die Patienten stimmten einer weiteren Studienteilnahme nicht mehr zu.

Es wurden Daten ausgewertet, die bis zu 44 Jahre alt waren. Teilweise unvollständige oder widersprüchliche Informationen waren deshalb unvermeidlich. Insbesondere ist auffällig, dass in der uns zugänglichen Datenbank keine Fälle von Frühletalität nach Senning-Patienten verzeichnet waren; diese sind vermutlich separat erfasst worden.

Als größte Limitation der Studie muss die Heterogenität der Untersuchungsdaten gelten. Die Patienten wurden von verschiedenen Ärzten untersucht und teilweise mussten wir auch auf Daten anderer Krankenhäuser oder niedergelassenen Kollegen zurückgreifen. Für eine kommende Studie wäre zu überlegen, ob man nur die Daten eines Zentrums nutzt, jedoch würden dann vermutlich noch weniger Informationen zur Verfügung stehen und die Studiengröße wäre noch geringer.

Auch die Untersucherabhängigkeit bei der echokardiographischen Untersuchung stellt eine Limitation der Studie dar. Bei der Einschätzung der Trikuspidalklappeninsuffizienz und insbesondere die der rechtsventrikulären Dysfunktion kann die Beurteilung des Untersuchers zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben.

Bei unseren Studienteilnehmern wurden zu wenige MRT-Untersuchungen durchgeführt. Das liegt an der hohen Anzahl an Patienten mit Herzschrittmachern und Herzschrittmacherelektroden, die nicht MRT fähig waren. Jedoch wäre eine zusätzliche Untersuchung der rechtsventrikulären Funktion mit Volumetrie mittels MRT interessant gewesen. Die echokardiographische Einschätzung des rechten Ventrikels eines gesunden Herzens ist bereits nicht einfach, die von Patienten mit atrialer Switchoperation stellt eine noch größere Herausforderung dar.

Des Weiteren hatten wir zu wenige Daten von Spiroergometrie-Untersuchungen. Es ist überlegenswert, eine zukünftige Studie mit Spiroergometrie-Ergebnissen durchzuführen, um die Ergebnisse des NYHA-Status und die Selbsteinschätzung der Patienten zu objektivieren.

Eine weitere wesentliche Limitation der Datenqualität ergibt sich aus deren Erhebung mittels Fragebogen und telefonischer Befragung der Patienten bzw. deren Erziehungsberechtigten. Die telefonische Befragung birgt grundsätzlich das Risiko einer Beeinflussung der Antworten durch den Interviewer; dieses Risiko könnte zwar durch eine ausschließlich schriftliche Befragung vermieden werden. Gleichwohl hat die Ergänzung der Fragebogen durch telefonische Nachfragen erheblich dazu beigetragen, die Anzahl der teilnahmewilligen Patienten und die Detailtiefe von deren Angaben zu verbessern.

Bei der Würdigung der Angaben der Patienten ist weiter zu berücksichtigen, dass diese teilweise, insbesondere was ihre körperliche und sportliche Leistungsfähigkeit betrifft, auf ihrer subjektiven Selbsteinschätzung beruhen.

6 Zusammenfassung

Die Therapie der Wahl bei der d-Transposition der großen Arterien ist heutzutage die arterielle Switchoperation. Bis in die 90er Jahre standen jedoch nur palliative Operationen in Form der Vorhofumkehroperation nach Senning oder Mustard zur Verfügung. In der Berliner Charité wurde mit einer Ausnahme nur die Operation nach Senning durchgeführt, jedoch werden hier auch Mustard-Patienten postoperativ betreut. Die Patienten haben mittlerweile das junge Erwachsenenalter erreicht.

Zahlreiche Studien zeigen, dass sich die Patienten in einem guten NYHA-Stadium befinden, trotz zunehmend eingeschränkter rechtsventrikulärer Funktion, Trikuspidalklappeninsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, sowie Auftreten von plötzlichem Herztod.

Die meisten publizierten Studien beschäftigen sich jedoch entweder nur mit Senning- oder nur mit Mustard-Patienten. Ein direkter Vergleich zwischen den Operationen findet nur in wenigen Studien statt.

Ziel der vorliegenden Studie war es deshalb, bei den in der Berliner Charité CVK und im DHZB betreuten Patienten den klinischen Zustand, sowie die Lebensqualität mittels eines von uns entworfenen Fragebogen zu erfassen und die von anderen Studien beschriebene Diskrepanz zwischen klinischem Bild und kardialer Funktion zu untersuchen, sowie Unterschiede zwischen Mustard- und Senning-Patienten herauszufinden. Durch die zweimalige Datenakquise im Abstand von acht Jahren können wir einen präzisen Verlauf des klinischen Zustandes darstellen.

Bei der ersten Datenakquise wurden 123 Patienten eingeschlossen, wovon zwei Drittel nach Senning und ein Drittel nach Mustard operiert wurden. Beim Follow-up wurden 67 Patienten eingeschlossen.

Die Patienten befanden sich beim ersten Follow-up in der dritten und beim zweiten Follow-up in der vierten Lebensdekade. Somit stellt unsere Studie einen in der uns bekannten Literatur bisher längsten Nachbeobachtungszeitraum dar. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Datenakquise ist deutlich höher als in den meisten bisher veröffentlichten Studien. Daher ist in unserer Studie eine präzisere Aussagekraft über den Langzeitverlauf möglich.

Wir konnten zeigen, dass die Mortalität im Verlauf steigt und dass die Mortalitätsrate bei den Mustard-Patienten mehr als doppelt so hoch ist als bei den Senning-Patienten. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier von Mustard-Patienten liegt nach 30 Jahren nach der Vorhofumkehroperation bei 68,5 %, bei den Senning-Patienten liegt

sie bei 86,4 %. Über den gesamten Studienverlauf betrachtet ist die Überlebenswahrscheinlichkeit bei den nach Senning operierten Patienten signifikant höher als bei den Mustard-Patienten.

Die häufigsten Todesursachen der Spätletalität waren der plötzliche Herztod, das Auftreten von ventrikulärer Tachykardie und Rechtsherzversagen.

Das SSS ist in unserer Studie die häufigste bradykarde Herzrhythmusstörung und die Hauptursache für die Implantation eines Herzschrittmachers. Die Senning-Patienten waren deutlich häufiger als die Mustard-Patienten vom SSS betroffen. Ihnen wurde daher auch öfter als den Mustard-Patienten ein Herzschrittmacher implantiert. Als häufigste tachykarde Herzrhythmusstörung verzeichneten wir die supraventrikuläre Tachykardie. Diese traten bei den Senning-Patienten fast doppelt so oft auf wie bei den Mustard-Patienten.

Eine milde Trikuspidalklappeninsuffizienz war bei allen Patienten nachweisbar. Fast die Hälfte der Patienten hatten in der ersten Datenakquise eine moderate oder schwere Trikuspidalklappeninsuffizienz. Die Senning-Patienten waren davon mehr betroffen. Auch zeigten die Senning-Patienten häufiger als die Mustard-Patienten eine höhergradige rechtsventrikuläre Dysfunktion.

In unserer Studie waren Trikuspidalklappeninsuffizienz und rechtsventrikuläre Dysfunktion bei mehr Patienten als in vielen anderen Studien nachweisbar, aber unser Beobachtungszeitraum ist länger als in den meisten anderen Studien.

Erstaunlich ist, dass in der zweiten Datenakquise sich ungeachtet der Morbidität 84,2 % der Mustard- und 87,6 % der Senning-Patienten im NYHA-Stadium I und II befanden und 89,1 % der Patienten ihren körperlichen Status als mindestens genauso gut wie gesunde Altersgenossen einschätzten.

Zusammengefasst kann man feststellen, dass sich Mustard- und Senning-Patienten in einem guten klinischen Zustand befinden. Allerdings treten bei beiden Gruppen zunehmend Arrhythmien, Trikuspidalklappeninsuffizienz und rechtsventrikuläre Dysfunktion auf, weshalb in der Nachkontrolle darauf ein Hauptaugenmerk gelegt werden sollte. Die Patienten mit Vorhofumkehroperation stellen eine sehr bedeutende Patientengruppe in der Gruppe der Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler dar und sie bedürfen lebenslanger Betreuung durch spezielle Zentren, die Erfahrung mit diesem besonderen Patientengut haben.

Literaturverzeichnis

1. Baillie M. The morbid anatomy of the most important parts of the human body. 2nd ed. Johnson and Nicol, London; 1797.
2. Farre JR. On malformation of the human heart. Longman, Hurst, Rees, Orme, Brown, London; 1814.
3. Senning A. Surgical correction of transposition of the great vessels. *Surgery*. 1959; 45(6): 966-80.
4. Mustard WT. Successful two-stage correction of transposition of the great vessels. *Surgery*. 1964; 55(3): 469-72.
5. Quaegebeur J, Rohmer J, Brom A. Revival of the Senning operation in the treatment of transposition of the great arteries. Preliminary report on recent experience. *Thorax*. 1977; 32(5): 517-24.
6. Deanfield J, Camm J, Macartney F, Cartwright T, Douglas J, Drew J, de Leval M, Stark J. Arrhythmia and late mortality after Mustard and Senning operation for transposition of the great arteries. An eight-year prospective study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1988; 96(4): 569-76.
7. Birnie D, Tometzki A, Curzio J, Houston A, Hood S, Swan L, Doig W, Wilson N, Jamieson M, Pollock J. Outcomes of transposition of the great arteries in the era of atrial inflow correction. *Heart*. 1998; 80(2): 170-3.
8. Rastelli GC, Wallace RB, Ongley PA. Complete repair of transposition of the great arteries with pulmonary stenosis. A review and report of a case corrected by using a new surgical technique. *Circulation*. 1969; 39(1): 83-95.
9. Jatene AD, Fontes VF, Paulista PP, de Souza LC, Neger F, Galantier M, Souza JE. Successful anatomic correction of transposition of the great vessels. A preliminary report. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 1975; 28(4): 461-64.
10. Quaegebeur JM, Rohmer J, Ottenkamp J, Buis T, Kirklin JW, Blackstone EH, Brom AG. The arterial switch operation. An eight-year experience. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1986; 92(3 Pt 1): 361-84.
11. Jatene A, Fontes VF, Paulista P, Souza L, Neger F, Galantier M, Sousa J. Anatomic correction of transposition of the great vessels. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1976; 72(3): 364-70.
12. Yacoub M, Radley-Smith R, Hilton C. Anatomical correction of complete transposition of the great arteries and ventricular septal defect in infancy. *Br Med J*. 1976; 1(6018): 1112-4.
13. Ruys TP, Bosch AE, Cuypers JA, Witsenburg M, Helbing WA, Bogers AJ, Domburg R, McGhie JS, Geleijnse ML, Henrichs J. Long-term Outcome and Quality of Life after Arterial Switch Operation: A Prospective Study with a Historical Comparison. *Congenital heart disease*. 2013; 8(3): 203-10.
14. Barron DJ, Jones TJ, Brawn WJ. The Senning procedure as part of the double-switch operations for congenitally corrected transposition of the great arteries. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2011; 14(1): 109-15.

15. Rohen JW, Lütjen-Drecoll E. Funktionelle Embryologie: Die Entwicklung der Funktionssysteme des menschlichen Organismus. 2. Aufl. Stuttgart; 2003. S. 67.
16. Rohen JW, Lütjen-Drecoll E. Funktionelle Embryologie: Die Entwicklung der Funktionssysteme des menschlichen Organismus. 2. Aufl. Stuttgart; 2003. S. 72.
17. Dolk H, Loane M, Garne E, Group ESoCAW. Congenital heart defects in Europe. *Circulation*. 2011; 123(8): 841-9.
18. Lindinger A, Schwedler G, Hense H-W. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klinische Pädiatrie*. 2010; 222(05): 321-6.
19. Steffel J, Lüscher T.F. Herz-Kreislauf. Heidelberg; 2011. S.
20. Šamánek M. Boy: girl ratio in children born with different forms of cardiac malformation: a population-based study. *Pediatric cardiology*. 1994; 15(2): 53-7.
21. Sampayo F, Pinto FF. [The sex distribution of congenital cardiopathies]. *Acta medica portuguesa*. 1994; 7(7-8): 413-8.
22. Gucer S, Ince T, Kale G, Akcoren Z, Ozkutlu S, Talim B, Caglar M. Noncardiac malformations in congenital heart disease: a retrospective analysis of 305 pediatric autopsies. *The Turkish journal of pediatrics*. 2005; 47(2): 159-66.
23. Karkera J, Lee J, Roessler E, Banerjee-Basu S, Ouspenskaia M, Mez J, Goldmuntz E, Bowers P, Towbin J, Belmont J. Loss-of-function mutations in growth differentiation factor-1 (GDF1) are associated with congenital heart defects in humans. *The American Journal of Human Genetics*. 2007; 81(5): 987-94.
24. Yasui H, Nakazawa M, Morishima M, Miyagawa-Tomita S, Momma K. Morphological observations on the pathogenetic process of transposition of the great arteries induced by retinoic acid in mice. *Circulation*. 1995; 91(9): 2478-86.
25. Yasui H, Morishima M, Nakazawa M, Ando M, Aikawa E. Developmental spectrum of cardiac outflow tract anomalies encompassing transposition of the great arteries and dextroposition of the aorta: pathogenic effect of extrinsic retinoic acid in the mouse embryo. *The Anatomical Record*. 1999; 254(2): 253-60.
26. Botto LD, Loffredo C, Scanlon KS, Ferencz C, Khoury MJ, Wilson PD, Correa A. Vitamin A and cardiac outflow tract defects. *Epidemiology*. 2001; 12(5): 491-6.
27. Abu-Sulaiman RM, Subaih B. Congenital heart disease in infants of diabetic mothers: echocardiographic study. *Pediatric cardiology*. 2004; 25(2): 137-40.
28. Lisowski LA, Verheijen PM, Copel JA, Kleinman CS, Wassink S, Visser GH, Meijboom E-J. Congenital heart disease in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Herz*. 2010; 35(1): 19-26.
29. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics*. 1990; 85(1): 1-9.
30. Wren C, Birrell G, Hawthorne G. Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart*. 2003; 89(10): 1217-20.

31. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2009; 301(6): 636-50.
32. Mandal D, Manda S, Rakshi A, Dey R, Biswas S, Banerjee A. Maternal obesity and pregnancy outcome: a prospective analysis. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2011; 59: 486-9.
33. Loffredo CA, Silbergeld EK, Ferencz C, Zhang J. Association of transposition of the great arteries in infants with maternal exposures to herbicides and rodenticides. *American Journal of Epidemiology*. 2001; 153(6): 529-36.
34. Bianca S, Ettore G. Sex ratio imbalance in transposition of the great arteries and possible agricultural environmental risk factors. *Images Paediatr Cardiol*. 2001; 3(3): 10-4.
35. Okuda H, Nagao T. Cardiovascular malformations induced by prenatal exposure to phenobarbital in rats. *Congenital anomalies*. 2006; 46(2): 97-104.
36. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, Botto L, Britt AE, Daniels SR, Elixson M, Warnes CA, Webb CL. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge. *Circulation*. 2007; 115(23): 2995-3014.
37. Bitsko RH, Reefhuis J, Louik C, Werler M, Feldkamp ML, Waller DK, Frias J, Honein MA. Periconceptional use of weight loss products including ephedra and the association with birth defects. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2008; 82(8): 553-62.
38. Grewal J, Carmichael SL, Ma C, Lammer EJ, Shaw GM. Maternal periconceptional smoking and alcohol consumption and risk for select congenital anomalies. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2008; 82(7): 519-26.
39. Karatza AA, Giannakopoulos I, Dassios TG, Belavgenis G, Mantagos SP, Varvarigou AA. Periconceptional tobacco smoking and isolated congenital heart defects in the neonatal period. *International journal of cardiology*. 2011; 148(3): 295-9.
40. Botto LD, Lynberg MC, Erickson JD. Congenital heart defects, maternal febrile illness, and multivitamin use: a population-based study. *Epidemiology*. 2001; 12(5): 485-90.
41. Oster ME, Riehle-Colarusso T, Alverson CJ, Correa A. Associations between maternal fever and influenza and congenital heart defects. *The Journal of pediatrics*. 2011; 158(6): 990-5.
42. Goldmuntz E, Bamford R, Karkera JD, dela Cruz J, Roessler E, Muenke M. CFC1 mutations in patients with transposition of the great arteries and double-outlet right ventricle. *American journal of human genetics*. 2002; 70(3): 776-80.
43. Muncke N, Jung C, Rudiger H, Ulmer H, Roeth R, Hubert A, Goldmuntz E, Driscoll D, Goodship J, Schon K, Rappold G. Missense mutations and gene interruption in PROSIT240, a novel TRAP240-like gene, in patients with congenital heart defect (transposition of the great arteries). *Circulation*. 2003; 108(23): 2843-50.

44. Schumacher G. Pathomorphologische Terminologie. In: Schumacher G, Hess J, Bühlmeier K, Hrsg. Klinische Kinderkardiologie, Diagnostik und Therapie angeborener Herzfehler. 4. Aufl. Heidelberg; 2008. S. 154-5.
45. Van Praagh R, Van Praagh S. Isolated ventricular inversion. A consideration of the morphogenesis, definition and diagnosis of nontransposed and transposed great arteries. *The American journal of cardiology*. 1966; 17(3): 395-406.
46. Warnes CA. Transposition of the great arteries. *Circulation*. 2006; 114(24): 2699-709.
47. Grant RP. The morphogenesis of transposition of the great vessels. *Circulation*. 1962; 26: 819-40.
48. Love BA, Mehta D, Fuster VF. Evaluation and management of the adult patient with transposition of the great arteries following atrial-level (Senning or Mustard) repair. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2008; 5(8): 454-67.
49. Hornung TS, Derrick GP, Deanfield JE, Redington AN. Transposition complexes in the adult: a changing perspective. *Cardiology clinics*. 2002; 20(3): 405-20.
50. Martins P, Castela E. Transposition of the great arteries. *Orphanet journal of rare diseases*. 2008; 3: 27.
51. Yacoub MH, Radley-Smith R. Anatomy of the coronary arteries in transposition of the great arteries and methods for their transfer in anatomical correction. *Thorax*. 1978; 33(4): 418-24.
52. Mayer JJ, Sanders SP, Jonas RA, Castaneda A, Wernovsky G. Coronary artery pattern and outcome of arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Circulation*. 1990; 82(5 Suppl): IV139-45.
53. Pasquini L, Parness IA, Colan SD, Wernovsky G, Mayer JE, Sanders SP. Diagnosis of intramural coronary artery in transposition of the great arteries using two-dimensional echocardiography. *Circulation*. 1993; 88(3): 1136-41.
54. Sim EK, van Son JA, Edwards WD, Julsrud PR, Puga FJ. Coronary artery anatomy in complete transposition of the great arteries. *The Annals of thoracic surgery*. 1994; 57(4): 890-4.
55. Gittenberger-de Groot A. Coronary arterial anatomy in transposition of the great arteries: a morphologic study. *Pediatric cardiology*. 1983; 4(1): 15-24.
56. Mawson JB. Congenital heart defects and coronary anatomy. *Texas Heart Institute journal*. 2002; 29(4): 279-89.
57. Sauer U, Gittenberger-de-Groot A, Peters D, Bühlmeier K. Cineangiography of the coronary arteries in transposition of the great arteries. *Pediatric cardiology*. 1983; 4(4): 25-42.
58. Schumacher G. Komplexe kardiovaskuläre Fehlbildungen mit Ursprungsanomalien der großen Arterien. In: Schumacher G, Hess J, Bühlmeier K, Hrsg. Klinische Kinderkardiologie, Diagnostik und Therapie angeborener Herzfehler. 4. Aufl. Heidelberg; 2008. S. 386.
59. Li J, Tulloh R, Cook A, Schneider M, Ho S, Anderson R. Coronary arterial origins in transposition of the great arteries: factors that affect outcome. A morphological and clinical study. *Heart*. 2000; 83(3): 320-5.

60. Sim EK, van Son JA, Julsrud PR, Puga FJ. Aortic intramural course of the left coronary artery in dextro-transposition of the great arteries. *The Annals of thoracic surgery*. 1994; 57(2): 458-60.
61. Asou T, Karl TR, Pawade A, Mee RB. Arterial switch: translocation of the intramural coronary artery. *The Annals of thoracic surgery*. 1994; 57(2): 461-5.
62. Scheule AM, Zurakowski D, Blume ED, Stamm C, Pedro J, Mayer JE, Jonas RA. Arterial switch operation with a single coronary artery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2002; 123(6): 1164-72.
63. Bharati S, Lev M. The conduction system in simple, regular (D-), complete transposition with ventricular septal defect. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1976; 72(2): 194-201.
64. Schumacher G. Komplexe kardiovaskuläre Fehlbildungen mit Ursprungsanomalien der großen Arterien. In: Schumacher G, Hess J, Bühlmeier K, Hrsg. *Klinische Kinderkardiologie, Diagnostik und Therapie angeborener Herzfehler*. 4. Aufl. Heidelberg; 2008. S. 395.
65. Benson LN, Olley PM, Patel RG, Coceani F, Rowe RD. Role of prostaglandin E1 infusion in the management of transposition of the great arteries. *The American journal of cardiology*. 1979; 44(4): 691-6.
66. Mair DD, Ritter DG. Factors influencing intercirculatory mixing in patients with complete transposition of the great arteries. *The American journal of cardiology*. 1972; 30(6): 653-8.
67. Rashkind WJ, Miller WW. Creation of an atrial septal defect without thoracotomy: a palliative approach to complete transposition of the great arteries. *Jama*. 1966; 196(11): 991-2.
68. Park SC, Zuberbuhler JR, Neches WH, Lenox CC, Zoltun RA. A new atrial septostomy technique. *Catheterization and cardiovascular diagnosis*. 1975; 1(2): 195-201.
69. Blalock A, Hanlon C. The surgical treatment of complete transposition of the aorta and the pulmonary artery. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1950; 90(1): 1.
70. Muller WH, Jr., Dammann JF, Jr. The surgical significance of pulmonary hypertension. *Annals of surgery*. 1952; 136(3): 495-509.
71. Rinne K. Analyse der Autopsiefälle mit kongenitalem Vitium im Kindersektionsgut der Charité von 1952 bis 1996 [Dissertation]: Humboldt-Universität zu Berlin, Medizinische Fakultät - Universitätsklinikum Charité; 2000.
72. Lecompte Y, Zannini L, Hazan E, Jarreau MM, Bex JP, Tu TV, Neveux JY. Anatomic correction of transposition of the great arteries. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1981; 82(4): 629-31.
73. Wu J, Deisenhofer I, Ammar S, Fichtner S, Reents T, Zhu P, Jilek C, Kolb C, Hess J, Hessling G. Acute and long-term outcome after catheter ablation of supraventricular tachycardia in patients after the Mustard or Senning operation for D-transposition of the great arteries. *Europace*. 2013; 15(6): 886-91.
74. Moons P, Gewillig M, Sluysmans T, Verhaaren H, Viart P, Massin M, Suys B, Budts W, Pasquet A, De Wolf D. Long term outcome up to 30 years after the

- Mustard or Senning operation: a nationwide multicentre study in Belgium. *Heart*. 2004; 90(3): 307-13.
75. Dos L, Teruel L, Ferreira IJ, Rodriguez-Larrea J, Miro L, Girona J, Albert DC, Goncalves A, Murtra M, Casaldaliga J. Late outcome of Senning and Mustard procedures for correction of transposition of the great arteries. *Heart*. 2005; 91(5): 652-6.
 76. Kammeraad JA, van Deurzen CH, Sreeram N, Bink-Boelkens MT, Ottenkamp J, Helbing WA, Lam J, Sobotka-Plojhar MA, Daniels O, Balaji S. Predictors of sudden cardiac death after Mustard or Senning repair for transposition of the great arteries. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; 44(5): 1095-102.
 77. Sarkar D, Bull C, Yates R, Wright D, Cullen S, Gewillig M, Clayton R, Tunstill A, Deanfield J. Comparison of long-term outcomes of atrial repair of simple transposition with implications for a late arterial switch strategy. *Circulation*. 1999; 100(suppl 2): II-176-II-81.
 78. Villafane J, Lantin-Hermoso MR, Bhatt AB, Tweddell JS, Geva T, Nathan M, Elliott MJ, Vetter VL, Paridon SM, Kochilas L, Jenkins KJ, Beekman RH, 3rd, Wernovsky G, Towbin JA. D-transposition of the great arteries: the current era of the arterial switch operation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 64(5): 498-511.
 79. Schmid C, Asfour B. *Leitfaden Kinderherzchirurgie*. 2 Aufl. Heidelberg; 2009. S. 125-6.
 80. Lim HG, Kim WH, Lee JR, Kim YJ. Long-term results of the arterial switch operation for ventriculo-arterial discordance. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2013; 43(2): 325-34.
 81. Losay J, Touchot A, Serraf A, Litvinova A, Lambert V, Piot J, Lacour-Gayet F, Capderou A, Planche C. Late outcome after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Circulation*. 2001; 104(suppl 1): I-121-I-6.
 82. Görler H, Ono M, Thies A, Lunkewitz E, Westhoff-Bleck M, Haverich A, Breymann T, Boethig D. Long-term morbidity and quality of life after surgical repair of transposition of the great arteries: atrial versus arterial switch operation. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2011; 12(4): 569-74.
 83. Puras MJR, Cabeza-Letrán L, Romero-Vazquianez M, de Soto JS, Hosseinpour R, Fournier MG, Madrid AA, González A, Pérez P, Gallego P. Mid-term morbidity and mortality of patients after arterial switch operation in infancy for transposition of the great arteries. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2014; 67(3): 181-8.
 84. de Koning WB, van Osch-Gevers M, Ten Harkel AD, van Domburg RT, Spijkerboer AW, Utens EM, Bogers AJ, Helbing WA. Follow-up outcomes 10 years after arterial switch operation for transposition of the great arteries: comparison of cardiological health status and health-related quality of life to those of the a normal reference population. *European journal of pediatrics*. 2008; 167(9): 995-1004.

85. Karl E. Evaluation und Langzeitverlauf des operativen Ergebnisses von Patienten mit einfacher Transposition der großen Arterien nach Senning Operation [Dissertation]: Technische Universität München; 2007.
86. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, Nihoyannopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H, Stewart WJ, Waggoner A, Weissman NJ. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2003; 16(7): 777-802.
87. American Heart Association. Classes of Heart Failure (Website). Abrufbar unter: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure>. (zuletzt aufgerufen am: 18.09.2019).
88. Kiener A, Kelleman M, McCracken C, Kochilas L, St Louis JD, Oster ME. Long-term Survival following Arterial vs. Atrial Switch in d-Transposition of the Great Arteries. *The Annals of thoracic surgery*. 2018.
89. Kristman V, Manno M, Côté P. Loss to follow-up in cohort studies: how much is too much? *European journal of epidemiology*. 2004; 19(8): 751-60.
90. Dettori JR. Loss to follow-up. *Evidence-based spine-care journal*. 2011; 2(1): 7-10.
91. Roubertie F, Thambo J-B, Bretonneau A, Iriart X, Laborde N, Baudet E, Roques X. Late outcome of 132 Senning procedures after 20 years of follow-up. *The Annals of thoracic surgery*. 2011; 92(6): 2206-14.
92. Couperus LE, Vliegen HW, Zandstra TE, Kies P, Jongbloed MRM, Holman ER, Zeppenfeld K, Hazekamp MG, Schalij MJ, Scherptong RWC. Long-term outcome after atrial correction for transposition of the great arteries. *Heart*. 2018.
93. Dennis M, Kotchetkova I, Cordina R, Celermajer DS. Long-Term Follow-up of Adults Following the Atrial Switch Operation for Transposition of the Great Arteries—A Contemporary Cohort. *Heart, Lung and Circulation*. 2018; 27(8): 1011-7.
94. Havasi K, Kalapos A, Berek K, Domsik P, Kohari M, Kovacs G, Bogats G, Hartyanszky I, Forster T, Nemes A. [Long-term follow-up of patients with transposition of the great arteries following Senning or Mustard operations. Results from the CSONGRAD Registry]. *Orvosi hetilap*. 2016; 157(3): 104-10.
95. Vejstrup N, Sørensen K, Mattsson E, Thilén U, Kvidal P, Johansson B, Iversen K, Søndergaard L, Dellborg M, Eriksson P. Long-Term Outcome of Mustard/Senning Correction for Transposition of the Great Arteries (TGA) in Sweden and Denmark. *Circulation*. 2015: CIRCULATIONAHA. 114.010770.
96. Liebman J, Cullum L, Belloc NB. Natural history of transposition of the great arteries: anatomy and birth and death characteristics. *Circulation*. 1969; 40(2): 237-62.
97. Pradat P. Epidemiology of major congenital heart defects in Sweden, 1981-1986. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 1992; 46(3): 211-5.
98. Hytten FE, Leitch I. The physiology of human pregnancy. *The physiology of human pregnancy*. 1964.

99. James WH, Rostron J. Parental age, parity and sex ratio in births in England and Wales, 1968–77. *Journal of biosocial science*. 1985; 17(1): 47-56.
100. Williams WG, McCrindle BW, Ashburn DA, Jonas RA, Mavroudis C, Blackstone EH. Outcomes of 829 neonates with complete transposition of the great arteries 12–17 years after repair. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2003; 24(1): 1-10.
101. Armishaw J, Gentles TL, Calder AL, Raudkivi PJ, Kerr AR. Transposition of the great arteries: operative outcome in the current era. *N Z Med J*. 2000; 113(1121): 456-9.
102. Kirjavainen M, Happonen J-M, Louhimo I. Late results of Senning operation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1999; 117(3): 488-95.
103. Cuypers JA, Eindhoven JA, Slager MA, Opic P, Utens EM, Helbing WA, Witsenburg M, van den Bosch AE, Ouhlous M, van Domburg RT, Rizopoulos D, Meijboom FJ, Bogers AJ, Roos-Hesselink JW. The natural and unnatural history of the Mustard procedure: long-term outcome up to 40 years. *European heart journal*. 2014; 35(25): 1666-74.
104. Raissadati A, Nieminen H, Sairanen H, Jokinen E. Outcomes after the Mustard, Senning and arterial switch operation for treatment of transposition of the great arteries in Finland: a nationwide 4-decade perspective. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2017; 52(3): 573-80.
105. Khairy P. Sudden cardiac death in transposition of the great arteries with a Mustard or Senning baffle: the myocardial ischemia hypothesis. *Current opinion in cardiology*. 2017; 32(1): 101-7.
106. Hohmann S, Duncker D, König T, Horke A, Westhoff-Bleck M, Veltmann C. Implantable cardioverter defibrillator therapy in grown-up patients with transposition of the great arteries—role of anti-tachycardia pacing. *Journal of Thoracic Disease*. 2018; 10(15): S1769-S76.
107. Michael KA, Veldtman GR, Paisey JR, Yue AM, Robinson S, Allen S, Sunni NS, Kiesewetter C, Salmon T, Roberts PR, Morgan JM. Cardiac defibrillation therapy for at risk patients with systemic right ventricular dysfunction secondary to atrial redirection surgery for dextro-transposition of the great arteries. *Europace*. 2007; 9(5): 281-4.
108. Lopez JA, Lufschanowski R. Use of a transvenous dual-chamber ICD after a mustard operation for d-transposition of the great vessels. *Texas Heart Institute journal*. 2007; 34(2): 218-21.
109. Bottega NA, Silversides CK, Oechslin EN, Dissanayake K, Harrison JL, Provost Y, Harris L. Stenosis of the superior limb of the systemic venous baffle following a Mustard procedure: an under-recognized problem. *Int J Cardiol*. 2012; 154(1): 32-7.
110. Koyak Z, de Groot JR, Van Gelder IC, Bouma BJ, van Dessel PF, Budts W, van Erven L, van Dijk AP, Wilde AA, Pieper PG, Sieswerda GT, Mulder BJ. Implantable cardioverter defibrillator therapy in adults with congenital heart disease: who is at risk of shocks? *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2012; 5(1): 101-10.

111. Bedair R, Babu-Narayan SV, Dimopoulos K, Quyam S, Doyle AM, Swan L, Gatzoulis MA, Wong T. Acceptance and psychological impact of implantable defibrillators amongst adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2015; 181: 218-24.
112. Khairy P, Harris L, Landzberg MJ, Viswanathan S, Barlow A, Gatzoulis MA, Fernandes SM, Beauchesne L, Therrien J, Chetaille P, Gordon E, Vonder Muhll I, Cecchin F. Implantable cardioverter-defibrillators in tetralogy of Fallot. *Circulation.* 2008; 117(3): 363-70.
113. Gelatt M, Hamilton RM, McCrindle BW, Connelly M, Davis A, Harris L, Gow RM, Williams WG, Trusler GA, Freedom RM. Arrhythmia and mortality after the Mustard procedure: a 30-year single-center experience. *Journal of the American College of Cardiology.* 1997; 29(1): 194-201.
114. Helbing WA, Hansen B, Ottenkamp J, Rohmer J, Chin JG, Brom AG, Quaegebeur JM. Long-term results of atrial correction for transposition of the great arteries. Comparison of Mustard and Senning operations. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 1994; 108(2): 363-72.
115. Gillette PC, Kugler JD, Garson A, Gutgesell HP, Duff DF, McNamara DG. Mechanisms of cardiac arrhythmias after the Mustard operation for transposition of the great arteries. *The American journal of cardiology.* 1980; 45(6): 1225-30.
116. Gallotti RG, Madnawat H, Shannon KM, Aboulhosn JA, Nik-Ahd F, Moore JP. Mechanisms and predictors of recurrent tachycardia after catheter ablation for d-transposition of the great arteries after the Mustard or Senning operation. *Heart rhythm.* 2017; 14(3): 350-6.
117. Duncan BW, Mee RB. Management of the failing systemic right ventricle. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery.* 2005; 17(2): 160-9.
118. Scherptong RW, Vliegen HW, Winter MM, Holman ER, Mulder BJ, van der Wall EE, Hazekamp MG. Tricuspid valve surgery in adults with a dysfunctional systemic right ventricle: repair or replace? *Circulation.* 2009; 119(11): 1467-72.
119. Koolbergen DR, Ahmed Y, Bouma BJ, Scherptong RW, Bruggemans EF, Vliegen HW, Holman ER, Mulder BJ, Hazekamp MG. Follow-up after tricuspid valve surgery in adult patients with systemic right ventricles. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery.* 2016; 50(3): 456-63.
120. Delmo Walter EM, Hetzer R. Surgical treatment concepts for end-stage congenital heart diseases. *HSR proceedings in intensive care & cardiovascular anesthesia.* 2013; 5(2): 81-4.

Anlage¹

CharitéCentrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin mit Perinatalzentrum und Humangenetik

Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Kardiologie

Direktor: Prof. Dr. med. F. Berger

Unser Zeichen: OA Dr. Krings

Tel. 030) 450-616XXX

Fax 030) 450-566XXX

XXX@charite.de

Datum: 08.11.2007

betrifft: Erfassung der Lebensqualität nach Mustard-/ Senning- Operation

Bitte beantworten Sie die nachfolgenden Fragen und kreuzen Sie die zutreffenden Antworten an.

Wie würden Sie Ihre / die Ihres Kindes gegenwärtige körperliche Verfassung im Vergleich zu gesunden Personen in Ihrem Alter / im Alter Ihres Kindes, auf einer Skala von 1 bis 10 einschätzen? 1= maximal schlechteste körperliche Verfassung	<table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;">1</td> <td style="width: 20px; height: 20px;">2</td> <td style="width: 20px; height: 20px;">3</td> <td style="width: 20px; height: 20px;">4</td> <td style="width: 20px; height: 20px;">5</td> <td style="width: 20px; height: 20px;">6</td> <td style="width: 20px; height: 20px;">7</td> <td style="width: 20px; height: 20px;">8</td> <td style="width: 20px; height: 20px;">9</td> <td style="width: 20px; height: 20px;">10</td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		

¹ Personenbezogene Daten in der Anlage wurden zum Zweck der Veröffentlichung entfernt und durch XXX ersetzt.

10= best mögliche körperliche Verfassung							
Hat sich Ihre / die Ihres Kindes körperliche Verfassung in den letzten 5 Jahren verschlechtert?	Ja	Nein	Weiß nicht				
Wenn ja, was hat sich in den letzten 5 Jahren verschlechtert?							
Welches Ereignis (Auslöser) verbinden Sie mit der Verschlechterung Ihres Zustandes/ mit dem Zustand Ihres Kindes?							
Wie oft haben Sie / Ihr Kind im letzten Jahr einen grippalen Infekt, eine Erkältung oder andere entzündliche Erkrankungen gehabt?	<table border="1"> <tr> <td>1-3</td> <td>4-8</td> <td>9-12</td> <td>über 12</td> </tr> </table>			1-3	4-8	9-12	über 12
1-3	4-8	9-12	über 12				
Treiben Sie / treibt Ihr Kind Sport?	Ja	Nein					
Wenn ja, welche Sportart üben Sie / übt Ihr Kind aus? Und wie oft üben Sie / übt Ihr Kind diese Sportart pro Monat aus?							

Haben Sie / hat Ihr Kind beim Sport körperliche Beschwerden?	Ja	Nein	
Wenn ja, welche Beschwerden haben Sie / hat Ihr Kind beim Sport treiben?			
Atemnot	Ja	Nein	
Druckgefühl im Brustbereich	Ja	Nein	
Schwindel	Ja	Nein	
unregelmäßiger / schneller Herzschlag	Ja	Nein	
Wie lange können Sie Sport treiben, bis die oben genannten Symptome auftreten? (Angabe in Minuten)			
Hat sich in den letzten 5 Jahren die körperliche Belastungsfähigkeit von Ihnen / Ihres Kindes verschlechtert?	Ja	Nein	Weiß nicht

Wenn ja, was hat sich verändert?										
<p>Wie sehen Sie Ihre Belastbarkeit / die Ihres Kindes im Vergleich zu gesunden Altersgenossen? Bitte kreuzen Sie das auf der Skala an.</p> <p>1= viel schlechter 5= kein Unterschied 10= wesentlich besser</p>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Wie viele Stockwerke in einem Altbau- Haus können Sie / kann Ihr Kind ohne Atemnot und anderen Beschwerden steigen?	1	2	3	4						
Nach wie vielen Stockwerken müssen Sie / Ihr Kind eine Pause machen?	1	2	3	4						
Haben Sie / hat Ihr Kind in Ruhe Atemnot?	Ja			Nein						
Verspüren Sie / verspürt Ihr Kind in Ruhe einen Druckschmerz im Brustraum?	Ja			Nein						
	Ja			Nein						

Haben Sie / hat Ihr Kind erhöhten Blutdruck oder zu hohen Blutdruck?		
Seit wann ist der erhöhte/ hohe Blutdruck bekannt?		
Welche weiteren Erkrankungen haben Sie / hat Ihr Kind?		
Rauchen Sie / raucht Ihr Kind?	Ja	Nein
Wie viele Zigaretten rauchen Sie / raucht Ihr Kind am Tag?		
Wie hoch ist Ihre Sauerstoffsättigung in Ruhe / die Ihres Kindes? (Bitte Werte in % angeben)		
Wie hoch ist Ihre Sauerstoffsättigung bei Belastung / die Ihres Kindes? (Bitte Werte in % angeben)		
Wann erfolgte die letzte EKG-Untersuchung?		
Wann erfolgte die letzte Herzult-		

raschalluntersuchung (Echokardiographie)?			
Wann erfolgte die letzte Ergometrie- Untersuchung (EKG mit Fahrrad fahren oder auf dem Laufband laufen)?			
Wann erfolgte die letzte Spiroergometrie- Untersuchung (Ergometrie mit Atemmaske)?			
Wann erfolgte die letzte Herzkatheter- Untersuchung?			
Wann erfolgte die letzte MRT- Untersuchung?			
Haben Sie einen Herzschrittmacher?	<table border="1"> <tr> <td>Ja</td> <td>Nein</td> </tr> </table>	Ja	Nein
Ja	Nein		
Wann ist der Herzschrittmacher eingesetzt worden?			

<p>Welche der genannten Medikamente nehmen Sie / Ihr Kind zur Zeit? (Bitte ankreuzen)</p>	<p>Lasix / Furosemid <input type="checkbox"/></p> <p>Esidric, Hydrochlorothiazid (HCT) <input type="checkbox"/></p> <p>Digoxin, Digitoxin, Novodigal, Digimerk <input type="checkbox"/></p> <p>Beloc, Atenolol, Querto, Carvedilol <input type="checkbox"/></p> <p>Lopirin, Captopril, Enalapril, Ramipril <input type="checkbox"/></p> <p>Sotalex, Rytmonorm, Amiodaron, Cordarex <input type="checkbox"/></p> <p>Andere Medikamente:</p>
<p>Wann waren Sie / Ihr Kind das letzte Mal bei Ihrem / seinem behandelnden Kardiologen / Arzt?</p>	
<p>Wer ist Ihr / von Ihrem Kind der behandelnde Kardiologe / Arzt? (Bitte Name, Anschrift und Telefonnummer angeben)</p>	
<p>Werden Sie / wird Ihr Kind vom Deutschen Herzzentrum Berlin oder von der Charité betreut?</p>	
<p>Wann und wo waren Ihre letzten</p>	

fünf Krankenhausaufenthalte / die Ihres Kindes?		
Weshalb waren Sie / Ihr Kind im Krankenhaus?		
Falls im Jahr 2005 bis 2007 kardiologische Untersuchungen nicht in der Charité erfolgt sind: sind Sie damit einverstanden, dass wir diese Daten einsehen?	Ja	Nein
Falls im Jahr 2007 noch keine kardiologischen Untersuchungen erfolgt sind: Sind Sie einverstanden, dass wir folgende Untersuchungen vornehmen werden: EKG, Langzeit- EKG Echokardiographie Ergometrie MRT (Magnetresonanztomographie wenn kein Schrittmacher vorhanden)	Ja	Nein
Liegt bei Ihnen oder Ihrem Kind eine vom Versorgungswerk anerkannte Behinderung und wenn ja, zu wie viel Prozent vor?	Ja %	Nein

Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Kardiologie

Direktor: Prof. Dr. med. F. Berger

Unser Zeichen: OA Dr. Krings

Tel. 030) 450-616XXX

Fax 030) 450-566XXX

XXX@charite.de

Datum: 08.11.2007

betrifft: Erfassung der Lebensqualität nach Mustard-/ Senning- Operation

Sehr geehrte Patientinnen, Patienten und Eltern,

die Charite Berlin betreut ebenso wie das Deutschen Herzzentrum Berlin eine große Anzahl von Patienten nach Mustard- und Senning- Operation.

Unter der Leitung von Prof. Dr. med. Berger und Oberarzt Dr. med. Krings möchten wir die Lebensqualität von Ihnen bzw. die Ihres Kindes nach einer Mustard- bzw. Senning-Operation im Langzeitverlauf mit Hilfe eines Fragebogens erfassen.

Dieses ist von großer Bedeutung, um Komplikationen rechtzeitig zu erkennen und vorzubeugen.

Die Beantwortung der Fragen ist deshalb so wichtig, da sich daraus für Sie bzw. für Ihr Kind verbesserte Therapieoptionen ergeben werden. Mit der Kenntnis von Ihrem Gesundheitszustand sowie dem der ca. 140 weiteren Patienten können wir auswerten und analysieren, wann welche Beschwerden unter welchen Umständen häufig auftreten und wie diese zu verhindern sind.

Hierzu bitte ich Sie, den beiliegenden Fragebogen zu beantworten und ihn mir innerhalb von zwei Wochen zurück zu schicken.

Ein frankierter Rückumschlag liegt mit bei.

Sollten Sie uns diesen Fragebogen per eMail zusenden wollen, dann mailen Sie ihn bitte an

 cand. med. Konstanze Stulich XXX@charite.de
oder Oberarzt Dr. med. Krings XXX@charite.de

Falls in den letzten 3 Jahren bei Ihnen bzw. bei Ihrem Kind noch keine kardiologischen Untersuchungen erfolgt sind, möchte ich Sie bitten, einen Termin bei uns anzumelden, damit wir diese Untersuchungen bei Ihnen bzw. bei Ihrem Kind durchführen können.

Sie erreichen unsere Poliklinik unter 030 450 516XXX und Herrn OA Dr. Krings unter 030 450 616XXX.

Insbesondere interessiert uns Ihre bzw. von Ihrem Kind die aktuelle Belastbarkeit und die Funktion der rechten Herzkammer.

Für die weiteren Untersuchungen benötigen Sie eine Überweisung für **die Ambulanz der Kardiologie** von Ihrem behandelnden Arzt.

Die Untersuchungen werden ambulant hier bei uns in der Kinderkardiologie des Virchow Klinikums durchgeführt und entsprechen den normalen Routineuntersuchungen.

Nachdem Sie den Fragebogen zurück geschickt haben, werde ich mich mit Ihnen telefonisch in Verbindung setzen.

Im Voraus schon einmal vielen Dank für Ihre Bemühungen!

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Berger Oberarzt Dr. med. Krings cand. med. K. Stulich

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Konstanze Engel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Langzeit Follow-up nach Mustard- und Senning-Operation bei Patienten mit d-TGA* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, 12. Dezember 2019

Unterschrift

Lebenslauf

[Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.]

Publikationsliste

Stulich, K., Krings, G., Weiss, K., Schmitz, L., Berger, F., Langzeitergebnisse der seit 1973 an der Berliner Charité betreuten Patienten mit Palliation einer d-Transposition der Großen Arterien nach Mustard oder Senning, Abstractband der 44. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, 2012, Abstract Vortrag 39, Seite 14.

Danksagung

Ich möchte mich zunächst bei Herrn Prof. Dr. med. Felix Berger, Direktor der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Kardiologie, Medizinische Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum und Direktor der Klinik für Angeborene Herzfehler – Kinderkardiologie, Deutsches Herzzentrum Berlin, für die Überlassung des Dissertationsthemas und seine Geduld bei der berufsbegleitenden Promotion bedanken.

Besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Stephan Schubert, Oberarzt und Leiter des Herzkatheterlabors, Deutsches Herzzentrum Berlin, der die Betreuung der Arbeit übernommen hat. Seine Anregungen, weiterführenden Ideen und seine stets konstruktive Kritik haben maßgeblich zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen.

Bei Herrn Dr. med. Gregor Krings, Direktor der Klinik für Kinderkardiologie, Kinderherzchirurgie und Pulmologie, University Medical Center Utrecht, bedanke ich mich besonders herzlich. Ohne ihn wäre diese Studie nicht zustande gekommen. Er gab mir insbesondere bei der Konzeption der Studie unschätzbare Ratschläge, unterstützte mich mit seiner Erfahrung bei der klinischen Datenauswertung und motivierte mich immer wieder durch seine Begeisterung für das Thema.

Herrn Dr. Ulrich Gauger danke ich für die Beratung und unentbehrliche Hilfe bei der statistischen Datenauswertung.

Herrn PD Lothar Schmitz, ehemaliger stellvertretender Klinikleiter der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Kardiologie, Medizinische Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum und Frau Dr. med. Katja Weiss, Oberärztin an dieser Klinik und Leiterin der Hochschulambulanz danke ich für die Unterstützung bei der Datenakquise.

Herrn Dr. med. Benjamin Reichardt, Oberarzt im Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Universitätsklinikum Essen, danke ich für die Überlassung des Bildmaterials.

Den Patienten und ihren Eltern gilt mein besonderer Dank, ohne sie wäre diese Studie nicht möglich gewesen.

Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern. Sie haben mich unermüdlich unterstützt, hatten stets ein offenes Ohr und waren immer da, wenn ich sie brauchte.

Zu guter Letzt gilt mein größter Dank meinem Mann Christoph Engel für seine liebevolle Unterstützung und unerschütterliche Zuversicht. Er und unsere Tochter Charlotte Salome Engel gaben mir die nötige Motivation und Kraft für die Fertigstellung dieser Arbeit.