

Aus der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie
(Direktor: Prof. Dr. med. H.-H. Kramer)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Longitudinale Analyse der Entwicklung einer Sinusknotendysfunktion nach Fontan-Palliation des Hypoplastischen Linksherzsyndroms

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Vorgelegt von
Markus Müller
Aus Flensburg
Kiel (2018)

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H- H. Kramer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Derk Frank

Tag der mündlichen Prüfung: 05.09.2018

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 23.07.2018

gez.: Prof. Dr. Johann Roider
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

WIDMUNG
meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	6
1.1 Das Hypoplastische Linksherzsyndrom	6
1.2 Initialtherapie.	7
1.3 Operative Versorgung	7
1.3.1 Norwood Operation	7
1.3.2 Die obere cavopulmonale Anastomose	8
1.3.3 Komplettierung der Fontanzirkulation	9
1.4 Sinusknotendysfunktion	11
1.4.1 Der Sinusknoten: Anatomie und Physiologie.	12
1.5 Literatur Rückblick über das Auftreten von Arrhythmien, insbesondere der SND, bei Patienten mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom	12
1.5.1 Übersicht über wichtige Publikationen zu diesem Thema	13
1.5.2 Zusammenfassung und Verbindung zur vorliegenden Studie	18
2. Material und Methoden	20
2.1 Patienten-Daten	20
2.2 Langzeit-EKG-Auswertung	20
2.3 Definition und Untersuchung der Sinusknotendysfunktion	21
2.3.1 Sinusbradykardie.	21
2.3.2 Sinuspause	21
2.3.3 Junktionaler Ersatzrhythmus	22
2.3.4 Schwere Sinusarrhythmie	22
2.3.5 Brady-/ Tachyarrhythmie	22
2.4 Datenauswertung	22
2.5 Statistische Auswertung	23
3. Ergebnisse	24
3.1 Demographische Daten.	24
3.2 Follow-Up.	25
3.3 Einfluss hämodynamischer Parameter auf das Auftreten einer SND	25
3.3.1 Der mittlere Tunneldruck zum Zeitpunkt der Langzeit-EKG-Messung	25
3.3.2 Der mittlere Druck im systemischen Vorhof zum Zeitpunkt der Langzeit-EKG-Messung	25
3.3.3 Die Herzfrequenz während der Herzkatheteruntersuchung	25

3.3.4 Bedeutung der Fenestration	26
3.4 Der Einfluss von Medikamenten	26
3.5 Häufigkeit und Zeitpunkt des Auftretens einer Sinusknotendysfunktion	26
3.6 Häufigkeit der einzelnen Diagnosekriterien beim Erstdnachweis der SND.....	27
3.6.1 Sinusbradykardie.....	27
3.6.2 Sinuspausen	28
3.6.3 Junktionaler Ersatzrhythmus	28
3.6.4 Schwere Sinusarrhythmie	28
3.6.5 Brady-/Tachyarrhythmie.....	28
3.7 SND-freie Zeit dargestellt anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.....	28
3.8 Zeitpunkt der Hemifontan-Operation	29
3.9 Zeitpunkt der Fontanoperation	29
3.10 Revisionen an den Pulmonalarterien während der TCPC	30
4. Diskussion	31
4.1 Aktuelle Studienlage	31
4.2 Methodische Aspekte.....	32
4.3 Das Auftreten einer Sinusknotendysfunktion nach TCPC	33
4.3.1 Der Einfluss der EKG-Ableitung auf die SND-Prävalenz	33
4.3.2 Der Einfluss der SND-Definition auf die SND-Prävalenz	35
4.3.3 Berücksichtigte Vitien	37
4.3.4 Einfluss operativer Techniken auf die SND	37
4.3.5 Einfluss operativer Techniken auf Arrhythmien im postoperativen Verlauf.....	39
4.3.6 Früh-postoperatives Auftreten einer SND	40
4.4 Schrittmacherimplantation wegen einer SND	41
4.5 Betrachtung der Herzkatheterdaten.....	42
4.6 Limitationen der Studie	42
5. Zusammenfassung	43
6. Literaturverzeichnis	45
7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	50
Curriculum Vitae	51

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

bpm	Beats per minute
BT Shunt	Blalock-Taussig-Anastomose
ECFO	Extracardiales Conduit/Fontan
EKG	Elektrokardiogramm
HK	Herzkatheter
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
HRV	Heart-rate-variability
ICD	Intracardiac defibrillator
IVC	Vena cava inferior
LTFO	Lateraler Tunnel/Fontan
PA	Pulmonalarteriell
RV	Right ventricle
SND	Sinusknotendysfunktion
SSS	Sick-Sinus-Syndrom
SV	Single ventricle
SVC	Vena cava superior
SVT	Supraventrikuläre Tachykardie
TA	Trikuspidalatresie
TCPC	Totale cavopulmonale Anastomose

I. EINLEITUNG

Das Hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) gehört zu den schwersten angeborenen Herzfehlern. Im Rahmen dieser Malformation kommt es zu einer Hypoplasie des linken Herzens sowie der Aorta ascendens. Dies hat zur Folge, dass kein funktionsfähiger linker Ventrikel zur Verfügung steht, um den Körperkreislauf postnatal ausreichend mit oxygeniertem Blut zu versorgen.

Vor der Einführung der Norwood-Operation im Jahre 1983¹ war die Diagnose des hypoplastischen Linksherzes stets mit einer infausten Prognose vergesellschaftet. Mit diesem operativen Vorgehen, welches sich stetig weiterentwickelt, etablierte sich neben der Herztransplantation eine Therapieoption, die ein Überleben ermöglicht. Dieses Verfahren wird seit 1996 am Kinderherzzentrum Kiel angewendet und ist die Voraussetzung für die anschließende Hemifontan-Operation und die anschließende Palliation mittels lateralem Tunnel. Jedoch spielt neben der Chirurgie auch das peri- und postoperative Management eine große Rolle. Trotz der deutlich verbesserten Therapie treten immer noch Komplikationen auf, die zum Tod führen können. Ein Teil dieser Komplikationen ist auf das postoperative Auftreten von Rhythmusstörungen zurückzuführen.^{2,3} Speziell die Sinusknotendysfunktion (SND) hat sich in letzter Zeit zu einem wachsenden Problem im Langzeitverlauf von kongenitalen Herzerkrankungen entwickelt.⁴

Im Rahmen dieser Studie wurde eine rhythmologische Untersuchung bei Kindern mit einem HLHS durchgeführt. Das Auftreten und die Häufigkeit einer SND nach einer modifizierten Fontan-Operation stehen im Zentrum der Untersuchung.

1.1 Das Hypoplastische Linksherzsyndrom

Beim HLHS handelt es sich um eine Gruppe komplexer angeborener Herzfehler, die unter diesem Namen zum ersten Mal von Noonan und Nadas im Jahre 1958 beschrieben wurden.⁵ Es tritt bei 0,016 – 0,036 % aller neugeborenen Kinder auf, macht etwa 2% aller angeborenen Herzfehler aus und ist somit relativ selten. Jungen sind insgesamt etwa doppelt so häufig betroffen wie Mädchen.^{6,7} Durch das Vorliegen einer Aortenklappenstenose/-atresie und/oder einer Mitralklappenstenose/-atresie entwickelt sich eine Hypoplasie des linken Herzens unterschiedlichen Ausmaßes, sowie eine Hypoplasie der Aorta ascendens. Diese strukturellen Defizite des linken Herzens führen postnatal unbehandelt innerhalb weniger Stunden oder Tage zu einem kardiogenen Schock, der letal endet.

Die Ätiologie des HLHS ist bisher noch nicht eindeutig nachgewiesen. Eine genetische Komponente ist sehr wahrscheinlich. So konnten Mutationen der Gene *NKX 2.5* und *NOTCH 1* in einigen Fällen mit Herzentwicklungsstörungen in Verbindung gebracht werden. Des Weiteren konnte eine familiäre Häufung nachgewiesen werden, was zusätzlich die Vermutung einer genetischen Beteiligung in der Ätiologie des HLHS unterstützt.⁶

1.2 Initialtherapie

Nach der Geburt gilt es, die Kinder bis zur ersten Operation hämodynamisch zu stabilisieren. Der Ductus arteriosus wird mit Prostaglandin offen gehalten und die Nachlast des Herzens wird medikamentös reduziert. Störungen der Homöostase des Säure-Basen Systems als auch des Volumenhaushalts werden konsequent behandelt. Auf diese Weise kann die Zeit von der Geburt bis zur Norwood-Operation in der Regel gut überbrückt werden.

1.3 Operative Versorgung

Theoretische chirurgische Strategien für die operative Versorgung des HLHS gab es schon in den 70er Jahren. Von der ersten erfolgreichen Palliation am Patienten berichteten Dr. William Norwood, Jr. et al. 1983¹. Neben dieser operativen Methode steht noch die Herztransplantation als Alternative zur Verfügung.⁸ Bis zu den 1990er Jahren handelte es sich bei der Transplantation um die Therapie der Wahl bei der medizinischen Versorgung des HLHS. Die ersten chirurgischen Palliationen zeigten schlechte Ergebnisse und waren in ihrem Outcome der Transplantation unterlegen.² Die neueren Ergebnisse der Transplantation, speziell die gleichbleibend niedrige Zahl der zur Verfügung stehenden Spenderorgane, waren jedoch auch im Hinblick auf die Verbesserung der operativen Palliation nach Norwood nicht mehr zufriedenstellend, weshalb die Transplantation heutzutage nur noch in Ausnahmefällen eine Bedeutung in der Primärtherapie des HLHS hat.^{6,10-13} Selten besteht auch heutzutage noch die Notwendigkeit einer Herztransplantation bei Versagen der Primärtherapie oder Inoperabilität nach konventionellen Gesichtspunkten.² Seit der Erstbeschreibung des Operationsverfahrens hat sich das chirurgische Vorgehen stetig weiterentwickelt und unterschiedliche Varianten der einzelnen Operationsschritte haben sich etabliert.⁹ Ziel des operativen Vorgehens ist es, eine funktionsfähige Trennung des Lungen- und Körperkreislaufes zu schaffen. Die Norwood-Operation wird innerhalb der ersten Lebenswoche durchgeführt.⁷ Es folgt der zweite Abschnitt, die Hemifontan-Operation oder die Glenn-Anastomose. Diese erfolgt heutzutage zwischen dem 3. und 6. Monat.^{6,8} Die Komplettierung der Fontanzirkulation in Form einer totalen cavopulmonalen Anastomose (TCPC) erfolgt in Abhängigkeit der Technik etwa im Alter von 2 – 5 Jahren.⁶

1.3.1 Norwood Operation

Bei der Norwood-Operation werden die Aorta ascendens und der Aortenbogen erweitert. Die beiden Hauptäste des Truncus pulmonalis werden vom Stamm abgesetzt und End-zu-End anastomosiert. Aus dem Stamm des Truncus pulmonalis wird, unter Einbeziehung der hypoplastischen Aorta ascendens in Form einer Erweiterungsplastik, eine Neo-Aorta geformt. Des Weiteren wird eine ausgedehnte Atriioseptektomie durchgeführt, um einen Shunt zwischen den Vor-

höfen zu schaffen. Im rechten Vorhof mischt sich das oxygenierte Blut mit dem venösen Blut aus dem Körperkreislauf und kann über die rechte Kammer dem Körperkreislauf als arteriovenöses Mischblut zur Verfügung gestellt werden.⁶⁻⁸ Außerdem wird eine sogenannte Blalock-Taussig-Anastomose (BT-Shunt) hergestellt. Diese stellt eine Verbindung zwischen der rechten Arteria subclavia und den zwei verbundenen Hauptästen des Truncus pulmonalis dar.^{6,8,9} Alternativ möglich ist eine Verbindung zwischen dem rechten Ventrikel und den Arteriae pulmonales, das sogenannte RV-PA Conduit. In derselben Sitzung wird außerdem der Ductus arteriosus entfernt. In unserem Zentrum wird ein BT-Shunt angelegt.

1.3.2 Die obere cavopulmonale Anastomose

Im zweiten Operationsschritt, der oberen cavopulmonalen Anastomose, wird die obere Hohlvene mit der rechten Pulmonalarterie verbunden. Postoperativ wird das venöse Blut des Kopfes und der oberen Extremitäten passiv in den Lungenkreislauf eingeleitet und dort oxygeniert. Das Blut aus der unteren Hohlvene strömt weiterhin nicht-oxygeniert über den rechten Vorhof in die rechte Kammer und über die Neoaorta in den Körperkreislauf. Dies ist auch der Grund weshalb die Kinder weiterhin zyanotisch bleiben. Die im ersten Operationsschritt angelegte Blalock-Taussig-Anastomose bzw. das RV-PA Conduit wird entfernt.⁶ Es haben sich in den letzten Jahren zwei unterschiedliche Verfahren bewährt, die Hemifontan und die Glenn Anastomose. Das gewählte Verfahren richtet sich nach der Präferenz des Operateurs und dem zugrundeliegenden Herzfehler. In unserem Zentrum wird üblicherweise eine Hemifontan-Operation durchgeführt. Bei der Hemifontan-Operation erfolgt eine Seit-zu-Seit Anastomose zwischen SVC und der rechten Pulmonalarterie. Das Ostium der oberen Hohlvene wird zum Atrium hin mit einem sogenannten Baffle okkludiert. Hierzu erfolgen Inzisionen im Bereich des rechten Vorhofs. Eine Inzision erfolgt vom superior-anterioren Teil des rechten Vorhofs über die cavoatriale Verbindung bis an die Vena cava superior heran. Eine weitere Längsinzision erfolgt im vorderen Bereich der Pulmonalvenen, um die Pulmonalarterienbifurkation weit öffnen zu können.⁴³ Da diese Inzisionen auch in räumlicher Nähe des Sinusknotens oder der ihn versorgenden Gefäße erfolgen, kann bereits in diesem Operationsschritt eine Schädigung des Sinusknotens entstehen.

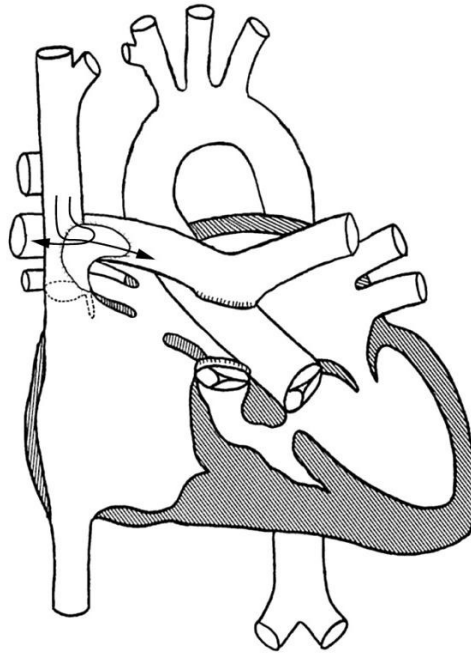


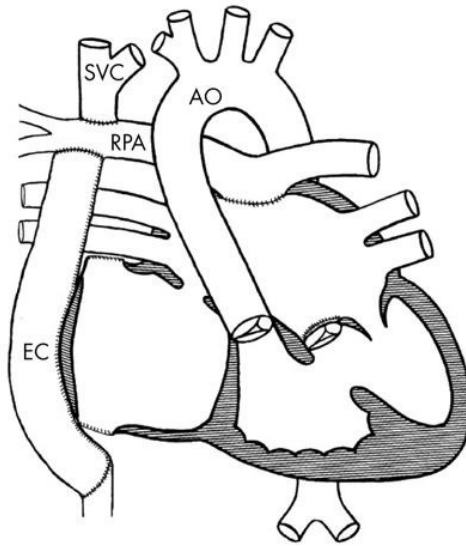
Abbildung 1.1: Hemifontan-Operation⁵⁵

1.3.3 Komplettierung der Fontanzirkulation

Zum Abschluss wird eine sogenannte Totale cavopulmonale Anastomose (TCPC) hergestellt, indem eine Verbindung der unteren Hohlvene mit der rechten Pulmonalarterie geschaffen wird. Postoperativ fließt das gesamte venöse Blut des Körpers passiv durch die Lunge, bevor es über das rechte Herz dem Körperkreislauf zugeführt wird. Die TCPC sorgt dafür, dass nun der Körperkreislauf und der Lungenkreislauf in Reihe geschaltet sind und keine Vermischung von arteriellem und venösem Blut mehr stattfindet. In den letzten Jahren haben sich zwei Operationsverfahren bewährt, die derzeit favorisiert werden. Dabei handelt es sich um das extrakardiale Conduit und den lateralen Tunnel.

TCPC mit einem extrakardialen Tunnel (ECFO)

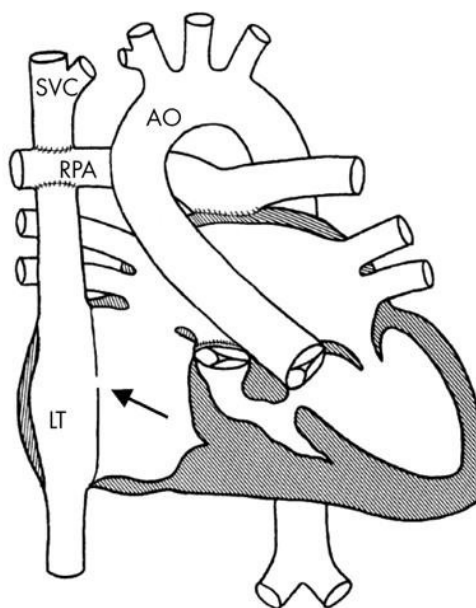
Beim ECFO wird ein Conduit aus Polytetrafluoroethylen oder ein Aortenhomograft geformt, welches die Vena cava inferior (IVC) mit dem Truncus pulmonalis verbindet. Die IVC wird vom kaudalen Anteil des rechten Vorhofs abgesetzt und mit dem extrakardialen Tunnel End-zu-End anastomosiert. Durch diesen Tunnel wird nun das venöse Blut aus der unteren Körperhälfte dem Lungenkreislauf zugeführt. Dieses Verfahren soll einem Anstieg des rechten Vorhofdrucks vorbeugen. Außerdem kommt es innerhalb des rechten Vorhofs zu weniger mechanischer Schädigung und Narbenbildung. Jedoch bedingt der Gebrauch des Conduits ein fehlendes Wachstumspotential, was ein möglichst spätes operatives Vorgehen erfordert. Dem ECFO geht in der Regel die Anlage einer Glenn-Anastomose voraus. Im Gegensatz zum Hemifontan wird die SVC vom rechten Vorhof abgesetzt und das cavoatriale Ostium verschlossen.



*Abbildung 1.2: TCPC mit extrakardialem Konduit*⁵⁵

TCPC mit einem lateralen Tunnel

Beim intrakardialen Vorgehen, dem sogenannten lateralen Tunnel (LTFO), wird zu Beginn der Patch, der die SVC zum rechten Atrium verschließt, entfernt. Daraufhin wird im lateralen Bereich des rechten Vorhofs, mit Hilfe eines Gore-Tex-Patches ein Tunnel geformt, durch welchen das venöse Blut der unteren Körperhälfte in die Arteriae pulmonales abfließen kann. Bei diesem Verfahren wird ein erhöhtes Risiko für Herzrhythmusstörungen diskutiert, welches auf die atrialen Nähte zurückgeführt werden könnte.¹⁴ Dem LTFO geht eine Hemifontan-Operation voran. Wie bereits oben beschrieben, werden auch in dieser Operation sinusknottennahe Schnitte gesetzt. In unserem Zentrum wird die Hemifontan-Operation durchgeführt, welcher im Verlauf die Kompletierung der TCPC mittels lateralem Tunnel folgt.



*Abbildung 1.3: TCPC mit lateralem Tunnel*⁵⁵

Bei beiden Verfahren kann eine Fenestration eingerichtet werden. Dabei handelt es sich um eine kleine Öffnung im intraatrialen lateralen Tunnel, die eine Verbindung zwischen diesem und dem rechten Atrium herstellt (siehe Abbildung 1.3). Diese dient im Falle einer pulmonalen Widerstandserhöhung bei Belastung als Überlaufventil. Durch den gesteigerten pulmonalen Druck sinkt die Vorlast des Herzens. Über die Fenestration strömt nicht-oxygeniertes Blut in den systemischen Vorhof.

1.4 Sinusknotendysfunktion

Die sogenannte Sinusknotendysfunktion oder das „Sick-Sinus-Syndrome“ (SSS) ist eine Erkrankung die üblicherweise erst im 5. Lebensjahrzehnt auftritt. In der Vergangenheit wurden die SND und das „Sick-Sinus-Syndrome“ synonym verwendet, wobei es sich bei dem SSS ursprünglich um eine Störung in der Überleitung der Impulse des Sinusknotens infolge einer Kardioversion bei Vorhofflimmern handelte, die sich durch unregelmäßige Vorhofaktivität, brady- als auch tachykarde Episoden und ektope Erregungen darstellte.¹⁵ Heutzutage hat sich eher der Begriff der Sinusknotendysfunktion etabliert. Neben idiopathischen gibt es auch sekundäre Formen der SND. Ursachen dafür können Störungen im Schilddrüsenstoffwechsel, die Einnahme von Medikamenten, Elektrolytstörungen oder das Schlaf-Apnoe-Syndrom sein.¹⁶ Jedoch handelt es sich bei der SND auch um eine Komplikation, die nach operativen Eingriffen bei komplexen Herzfehlern im Kindesalter auftreten kann.⁴ Die genauen Ursachen der Dysfunktion sind trotz mehrerer Studien noch nicht endgültig geklärt. Neben den operativen Ursachen wie einer Unterbrechung der vaskulären Versorgung des Sinusknotens, einer direkten Verletzung des Sinusknotens und einer postoperativen Vernarbung im Atrium, wird auch ein erhöhter Druck im rechten Atrium und damit eine Dilatation als mögliche Ursachen diskutiert.⁴ Bei einer Sinusknotendysfunktion kann ebendieser seine taktgebende Funktion nur noch eingeschränkt oder gar nicht mehr erfüllen. Dadurch können sowohl eine Sinusbradykardie, Sinuspausen, junctionale Ersatzrhythmen, schwere Sinusarrhythmien sowie das sogenannte Tachykardie-Bradykardie-Syndrom auftreten und auf das Vorhandensein einer SND hinweisen. Eine allgemeingültige Definition des SND besteht nach wie vor nicht. Auf die in dieser Arbeit verwendete Definition wird im folgenden Kapitel eingegangen.

Als nichtinvasive Untersuchungsformen stehen das 12-Kanal-EKG und das 24-Stunden-EKG zur Verfügung. Das 12-Kanal-EKG hat aufgrund seiner kurzen Ableitungszeit eine schlechtere Sensitivität beim Auffinden einer bradykarden oder intermittierend auftretenden Rhythmusstörung wie der SND, weshalb sich die 24-Stunden-EKG Untersuchung besser zur Diagnosefindung eignet. Bei einer symptomatischen SND kann in schweren Fällen die Implantation eines Herzschrittmachers notwendig sein. Eine Therapie ist jedoch nur im Falle einer symptomatischen oder hämodynamisch relevanten SND indiziert. Eine prophylaktische Behandlung bei einer asymptomatischen SND konnte bisher keinen Vorteil zeigen.⁴

1.4.1 Der Sinusknoten: Anatomie und Physiologie.

Der Sinusknoten ist das übergeordnete Schrittmacherzentrum des Herzens. Er befindet sich im Sulcus terminalis cordis, einem Bereich an der Einmündung der oberen Hohlvene in den rechten Vorhof. Die Längsachse des Sinusknotens verläuft parallel zum Sulcus terminalis. Er erstreckt sich von anterosuperior etwa 2 – 4 mm unter dem Ansatz des rechten Herzohrs, mit einer Länge von 4 – 6 mm in Richtung posteroinferior. Er umfasst eine Breite von 2 – 3 mm und eine Dicke von weniger als einem Millimeter. Eine bedeutende Abweichung von der normalen Lage des Sinusknotens kann speziell bei angeborenen Herzfehlern vorkommen. Die vaskuläre Versorgung des Sinusknotens erfolgt im Großteil der Fälle über einen Ast aus der Arteria coronaria dextra. Die rein vom Sinusknoten erzeugte Frequenz, die unabhängig von exogenen Faktoren ist, wird auch als intrinsische Frequenz bezeichnet. Das autonome Nervensystem nimmt sowohl über den Sympathikus als auch Parasympathikus Einfluss auf die Erregungsbildung. Die normale Sinusfrequenz in Ruhe liegt beim Erwachsenen zwischen 60 und 90 Schlägen pro Minute. Bei Kindern liegt die Ruhfrequenz höher als bei Erwachsenen und ist abhängig vom Alter.

1.5 Literatur Rückblick über das Auftreten von Arrhythmien, insbesondere der SND, bei Patienten mit Hypoplastischem Linksherzsyndrom

Trotz der Weiterentwicklung der chirurgischen Therapie des HLHS und der verbesserten Überlebensraten besteht weiterhin ein hohes Risiko für kardiologische Komplikationen, die lebensbedrohlich sein können. Die häufigsten sind eine Herzinsuffizienz bedingt durch eine myokardiale Dysfunktion, eine Beeinträchtigung der Klappenfunktion, eine pulmonale Hypertonie und Rhythmusstörungen.² Es existieren bereits einige Studien, die sich mit den Ursachen und der Häufigkeit einzelner Rhythmusstörungen beschäftigt haben. Die Rarität des HLHS macht es oft schwierig ein ausreichend großes Kollektiv von HLHS Patienten zu bilden. Daher wird meist das Auftreten von Arrhythmien nach einzelnen Operationen untersucht, unabhängig von dem zugrundeliegenden Vitium. Als diagnostische Mittel wurden das 12-Kanal-EKG und das Holter-EKG eingesetzt. In Abhängigkeit von der zu untersuchenden Rhythmusstörung hat entweder das Langzeit-EKG oder das 12-Kanal-EKG eine höhere Treffsicherheit beim Auffinden. Für bradykarde Rhythmusstörungen ist in der Regel das Langzeit-EKG geeigneter, da bestimmte Kriterien, wie der junktionale Ersatzrhythmus von mindestens 20 Minuten, nur in einer Holter-EKG-Ableitung aufgefunden werden. Häufig werden die 12-Kanal-EKG-Daten nur bei einem kleinen Teil des Patientenkollektivs durch Langzeit-EKG-Daten ergänzt. Im Folgenden soll ein Überblick über die Studiensituation gegeben werden.

1.5.1 Übersicht über wichtige Publikationen zu diesem Thema

Mit dem Auftreten von Rhythmusstörungen nach Anlage einer Fontan-Zirkulation beschäftigten sich Peters und Somerville¹⁷ 1992. Im Rahmen der Untersuchung wurden retrospektiv die Daten von insgesamt 60 Patienten unterschiedlicher kardialer Morphologie analysiert, die im Zeitraum von 1972–1986 einer Fontan-Operation unterzogen wurden. Als Datenmaterial standen 12-Kanal-EKGs und jährliche 24h-Langzeit-EKGs zur Verfügung. Es wurden unterschiedliche Verfahren der Fontan-Operation berücksichtigt. Die mittlere Follow-Up-Zeit betrug 12 Jahre. Frühe Arrhythmien (innerhalb der ersten sieben Tage postoperativ) traten bei 32% der Patienten auf. Frühe Arrhythmien sowie der Tod in Folge einer frühen Arrhythmie trat bei der Gruppe der Double inlet Single Ventricle (sv) signifikant häufiger auf als bei der Trikuspidalatresie (TA). Bei 37% traten spätere (nach sieben Tagen) Arrhythmien auf. Diese Patienten wiesen außerdem einen signifikant höheren Druck im rechten Atrium auf, als Patienten, die keine Arrhythmie entwickelten. Die Autoren schlossen aus den Ergebnissen, dass früh auftretende Arrhythmien schlecht toleriert würden. Des Weiteren wiesen die Resultate auf eine Verbindung von später auftretenden Arrhythmien und einem erhöhten Druck im rechten Vorhof hin. In der Studie befanden sich keine Patienten mit einem HLHS, da nur Patienten eingeschlossen wurden, die bis 1986 operiert wurden.

Cohen et al.¹⁹ veröffentlichten im Jahr 2000 eine prospektive Kohortenstudie, die sich mit der Häufigkeit einer Sinusknotendysfunktion im frühen postoperativen Verlauf beschäftigte. Dabei untersuchten sie, inwieweit sich die Häufigkeit einer SND zwischen den theoretisch sinusknotenschonenden Operationsformen der Glenn-Anastomose und des extrakardialen Conduits von der Häufigkeit einer SND bei Anlage eines Hemifontan und eines intrakardialen Tunnels unterschied. Bei 51 Patienten wurde eine Glenn-Anastomose und bei 79 weiteren Kindern wurde ein Hemifontan angelegt. Am ersten postoperativen Tag konnte ein signifikanter Unterschied zwischen dem Hemifontan- und dem Glenn-Anastomosen-Kollektiv festgestellt werden. Bei 36% der Patienten, die einer Hemifontan-Operation unterzogen wurden und bei 9,8% der Patienten, die eine Glenn-Anastomose angelegt bekommen hatten, wurde eine Sinusknotendysfunktion festgestellt. Am Tag der Entlassung unterschied sich die Häufigkeit der SND jedoch nicht mehr signifikant (Hemifontan 8%; Glenn Anastomose 6%). Weitere Follow-Up Daten werden in dieser Studie nicht mitgeteilt.

Auch Azakie et al.²⁰ beschäftigten sich mit dem Vergleich zwischen dem extrakardialen Conduit und dem lateralen Tunnel bezüglich des Auftretens von postoperativen Arrhythmien. Dazu untersuchten sie die Daten von 107 Patienten (60 ECFO; 47 LTFO), die zwischen Januar 1994 und September 1998 einer Fontan-Operation unterzogen wurden. Dabei lagen den Fontan-Operationen unterschiedliche Vitien zugrunde. 20 Patienten des Kollektivs wiesen ein HLHS auf. Das Follow-up umfasste beim extrakardialen Conduit $2,5 \pm 1,4$ Jahre und beim lateralen Tunnel $2,8 \pm 1,9$ Jahre. Im direkten postoperativen Verlauf wurde im ECFO-Kollektiv bei 9 Patienten (15%) und bei

21 Patienten (45%) aus der LTFO-Gruppe eine SND nachgewiesen. Eine SND wurde definiert als eine relative Bradykardie und/oder Sinuspausen und/oder einem junctionalen Ersatzrhythmus. Die Häufigkeit einer SND war in der LTFO-Gruppe signifikant höher. Mittelfristig wurde zwischen den einzelnen Rhythmusstörungen nicht mehr differenziert. 13% der ECFO- und 25% der LTFO-Patienten wiesen eine vom Autor nicht näher definierte atriale Arrhythmie auf ($p = 0,02$). Es konnte eine signifikante Beziehung zwischen lateralem Tunnel und dem Auftreten einer postoperativen atrialen Arrhythmie festgestellt werden.

2002 kamen Bae et al.²¹ zu dem Ergebnis, dass die chirurgische Methode eine Bedeutung beim Auftreten von Rhythmusstörungen hat. Sie untersuchten das Auftreten einer SND bei unterschiedlichen Arten der TCPC (LTFO vs. ECFO). Die Daten von 68 Patienten wurden retrospektiv auf das Auftreten einer SND hin untersucht (35 LTFO, 33 ECFO). Unter den verschiedenen Vitien befand sich kein Patient mit HLHS. Im mittelfristigen Follow-Up von $41,3 \pm 13,1$ Monaten wurden bei 10 von 35 LTFO-Patienten und bei 3 von 33 ECFO-Patienten eine SND nachgewiesen. In einer multivariaten Analyse war der laterale Tunnel der einzige Risikofaktor der eine SND verursacht.

Auch Dilawar et al.²² beschäftigten sich mit dem Auftreten einer SND beim LTFO versus ECFO. 2003 publizierten sie eine Studie mit 36 Patienten (19 LTFO; 17 ECFO), die im Zeitraum von 1992 bis 1998 einer Fontan-Operation unterzogen wurden. 67% der Patienten erhielten während des Follow-Up ein Langzeit-EKG (LTFO 19/25; ECFO 17/29). Die Dauer des Follow-Up unterschied sich zwischen den zwei Gruppen signifikant (LTFO = 18 ± 11 Monate; ECFO = 34 ± 19 Monate). Eine Sinusknotendysfunktion entwickelten 21% der LTFO und 59% der ECFO-Gruppe. Drei ECFO-Patienten mussten im Rahmen einer SND mit einem Schrittmacher therapiert werden. In der LTFO-Gruppe kam kein Schrittmacher zum Einsatz. Die Autoren wiesen auf eine hohe Inzidenz von SND bei Patienten nach Fontan-Operation, unabhängig von der Wahl des Verfahrens, hin.

Kumar et al.²³ veröffentlichten 2003 eine weitere Untersuchung zum Vergleich des extrakardialen Conduit und des lateralen Tunnel. Insgesamt wurden die Daten von 70 Patienten (33 ECFO; 37 LTFO) untersucht, die aus unterschiedlichen Gründen einer Fontan-Operation unterzogen wurden. Es wurden 12-Kanal-EKG-Ableitungen und in Langzeit-EKG-Auswertungen berücksichtigt. Sowohl früh postoperativ (ECFO: 27% SND; LTFO: 8% SND), als im Follow-Up (Mittleres Follow-Up: LTFO = $3,6 \pm 1,6$ Jahre; ECFO = $3,0 \pm 2,2$ Jahre) wurde beim ECFO-Kollektiv häufiger eine SND beobachtet als in der LTFO Gruppe (ECFO: 28% SND; LTFO: 15% SND). Die Ergebnisse zeigten zwar eine starke Tendenz für einen deutlichen Unterschied, waren jedoch nicht signifikant. Die Sinusknotendysfunktion wurde definiert als ein intermittierendes Pacing, eine Sinusbradykardie und /oder einen junctionalen Ersatzrhythmus. Die Autoren schlossen aus den Ergebnissen, dass eine SND unabhängig von der Technik der TCPC häufig im postoperativen Verlauf auftritt.

Nürnberg et al.²⁴ veröffentlichten 2004 eine retrospektive Untersuchung von 74 Patienten nach einer Fontan-Operation. Dabei verglichen sie die Häufigkeit von frühen und mittelfristig auftretenden Arrhythmien bei 29 LTFO- und 45 ECFO-operierten Patienten. Bei den ECFO-operierten Patienten konnten im frühen Follow-Up bei 27% (16% SND) der Patienten und im späten Follow-Up (LTFO: Median=7,9 Jahre (5,4-11,1); ECFO: Median=4,4 Jahre (1,6-7,2) bei keinem weiteren Patienten eine neu aufgetretene Rhythmusstörung nachgewiesen werden. Bei den LTFO-Patienten wurde dagegen bei 69% (55% SND) im frühen Follow-Up und bei 34,5 % (10% SND) im mittelfristigen Follow-Up eine neu aufgetretene Rhythmusstörung festgestellt. Die Autoren sahen in den Ergebnissen die Annahme unterstützt, dass ECFO die Sinusknotenfunktion schützt und im Gegensatz zu LTFO die Häufigkeit von postoperativ auftretenden Arrhythmien reduziert.

2007 veröffentlichten Fiore et al.⁴⁴ eine Studie, in welcher sie die 12-Kanal-EKG-Daten von 162 Patienten auswerteten, die im Zeitraum von Januar 1990 – 2004 einer TCPC unterzogen wurden. 49 Patienten wurden mit einem extrakardialen Conduit komplettiert und bei 113 Patienten wurde ein lateraler Tunnel angelegt. Im Follow-Up persistierte ein normaler Sinusrhythmus bei 85% der ECFO- und bei 82% der LTFO-Patienten und zeigte somit keinen signifikanten Unterschied. Eine Bradykardie trat etwas häufiger in der Gruppe der LTFO-Patienten auf, war jedoch nicht signifikant. Insgesamt konnten die Autoren anhand ihrer Ergebnisse keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden TCPC-Methoden in Bezug auf das Auftreten von Arrhythmien feststellen.

Im Jahr 2007 publizierten Lee et al.²⁵ eine weitere Untersuchung, die sich mit dem Vergleich der zwei TCPC-Verfahren beschäftigte. Insgesamt wurden im Zeitraum von 1995 – 2006 die Daten von 165 Patienten (ECFO:98, LTFO:67) retrospektiv analysiert. Bei den Daten handelt es sich um 12-Kanal-EKGs und in nicht genannter Menge um die Daten eines 24-Stunden-Telemonitoring während stationärer Aufenthalte. Eine Übersicht der berücksichtigten kardialen Fehlbildungen gibt es nicht. Die LTFO-Patienten wurden in einem zeitlich früheren Rahmen operiert als die ECFO-Patienten. Das Follow-Up umfasste beim LTFO $74,1 \pm 31,5$ Monate und beim ECFO $31,7 \pm 28,1$ Monate. In der postoperativen Begutachtung konnte eine signifikant höhere Inzidenz von SND beim LTFO (22,4%) im Gegensatz zum ECFO (11,2%) festgestellt werden. Über die Häufigkeit einer SND am Ende des Follow-Up wird nicht berichtet. Die SND wurde in diesem Fall als Sinusbradykardie und/oder Sinuspause, durch das Fehlen der p-Welle und/oder eines ektopten atrialen Rhythmus definiert.

Auch die Arbeitsgruppe um Hakacova et al.²⁶ beschäftigte sich mit Rhythmusstörungen nach einer Fontan-Operation. Diesbezüglich veröffentlichten sie 2008 eine retrospektive Untersuchung von 101 Patienten (LTFO:60, ECFO:41), bei denen im Zeitraum von April 1997 bis März 2006 eine TCPC Operation durchgeführt wurde. 13% des Kollektivs hatten ein HLHS. Bei der postoperativen Datenauswertung wurden 12-Kanal-EKGs berücksichtigt und im Follow-Up nach einem Jahr Langzeit-Holter-EKGs als diagnostisches Mittel eingesetzt. Im frühen postoperativen Verlauf

zeigten 54% der ECFO- und 52% der LTFO-Patienten eine Rhythmusstörung auf. Dabei handelte es sich bei 83% (LTFO) bzw. 91% (ECFO) um eine SND, die durch das Auftreten eines junctionalen Ersatzrhythmus definiert wurde. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand nicht. Nach einem Jahr litten 8 von 28 (28%) aus der ECFO- und 19 von 54 (35%) aus der LTFO -Gruppe an einer Arrhythmie. Die Sinusknotendysfunktion machte einen Teil von 63% in der ECFO Gruppe und einen Teil von 33% in der LTFO Gruppe aus. Der Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch nicht signifikant.

In einer 2010 von Robbers-Visser et al.³³ publizierten Studie wurden auch die Ergebnisse der beiden TCPC Verfahren (LTFO, ECFO) miteinander verglichen. Es wurden 209 Patienten inkludiert (LTFO=102; ECFO=107), die zwischen 1988 und 2008 operiert wurden. Das mittlere Follow-up der Untersuchung lag bei 4,3 Jahren. 21% der Patienten hatten ein HLHS. Insgesamt entwickelten 9/209 Patienten später als 30 Tage nach der Fontan-Operation eine Bradyarrhythmie. Sechs dieser Patienten wurden im Verlauf mit einem Herzschrittmacher versorgt. Die Bradyarrhythmien wurden nicht näher differenziert. Eine Angabe über die Häufigkeit einer SND wird nicht gemacht. Das Vorhandensein einer rechtsventrikulären Morphologie wurde als Risikofaktor für das Auftreten von Rhythmusstörungen ermittelt.

Eine von Trivedi et al.³ 2011 veröffentlichte retrospektive Studie beschäftigte sich mit dem Auftreten und der Differenzierung von Arrhythmien nach den einzelnen Stufen der chirurgischen Palliation beim HLHS. Bei den 86 untersuchten Patienten wurden 63 neu aufgetretene Arrhythmien verzeichnet. 44 der Kinder entwickelten zwischen Norwood-Operation und anschließender cavopulmonaler Anastomose eine Arrhythmie. Somit traten in diesem Abschnitt am häufigsten Arrhythmien auf. Bei zwei der 44 Patienten konnte eine SND festgestellt werden. Die häufigste nachgewiesene Rhythmusstörung war die SVT. Jedoch waren die Bradyarrhythmien (SND, AV-Block III. Grades) mit einer höheren Sterblichkeit verbunden. Im Gegensatz zu der nicht von Rhythmusstörungen betroffenen Gruppe zeigte sich beim Kollektiv mit Rhythmusstörungen keine höhere Mortalität.

Dahlqvist et al.²⁸ beschäftigten sich in einer Untersuchung mit der Herzfrequenzvariabilität (HRV). Sie untersuchten 112 Kinder mit univentrikulärem Herzen, die einer Fontan-Kompletierung in zwei schwedischen Zentren unterzogen wurden. Die Ergebnisse wurden mit einer Kontrollgruppe, bestehend aus 66 gesunden Kindern, verglichen. Zur Auswertung wurde ein 24-Stunden-EKG pro Patient herangezogen. Die Fontan-Gruppe zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant reduzierte HRV. Im Vergleich von 50 LTFO- und 44 ECFO-Patienten zeigte die HRV keinen signifikanten Unterschied. Des Weiteren konnte in einer multiplen Regressionsanalyse eine Korrelation zwischen zunehmendem Alter, der Menge an verabreichten Medikamenten, sowie einem singulären rechten Ventrikel und einer signifikanten Abnahme der HRV festgestellt werden.

Lasa et al.⁴⁵ beschäftigten sich in einer 2013 publizierten Studie mit dem Auftreten von frühen (<30 Tage) und späten (>30 Tage) Rhythmusstörungen nach einer Fontanoperation (ECFO und LTFO). Retrospektiv wurden von den 434 Fontan-operierten Patienten 193 (87 ECFO und 106 LTFO) inkludiert, die zwischen 1995 und 2005 am Children's Hospital in Philadelphia operiert worden sind. Der Median des Follow-Up lag beim LTFO bei 10,5 Jahren (1,7-15,8) und beim ECFO bei 7,1 Jahren (1,1-15). Die Diagnose SND wurde bei Sinusbradykardie, ektopem atrialem Rhythmus, junctionalem Ersatzrhythmus und/ oder Sinuspausen >2 Sekunden gestellt. 130/193 Patienten hatten eine rechtsventrikuläre Morphologie, wobei keine Aussage darüber getroffen wird, wie viele davon ein HLHS aufwiesen. Es konnten keine signifikanten Unterschiede bei frühem (10/193) oder spätem (58/193) Auftreten von einer SND zwischen den Gruppen (ECFO und LTFO) ermittelt werden. Lediglich das Gesamtrisiko für einen postoperativen Schrittmacher war in der Gruppe der LTFO-operierten Patienten größer ($p=0,03$). Nach Adaption an die Follow-Up Zeit waren die Unterschiede nicht mehr signifikant. Die häufigste Indikation für einen Schrittmacher war die SND. Insgesamt wurde festgestellt, dass die Prävalenz von postoperativen Rhythmusstörungen nach den zurzeit etablierten Fontanformen (ECFO und LTFO) gering ist.

2015 publizierten Quinton et al.⁴⁶ eine Untersuchung zur Häufigkeit von atrialen Tachyarrhythmien bei Erwachsenen nach einer Fontanoperation. Insgesamt wurden retrospektiv 166 Patienten berücksichtigt, die zwischen 2011 und 2013 am Universitätsklinikum Birmingham operiert wurden. 13% der Patienten wurden mit einem lateralen Tunnel und 24% mit einem extrakardialen Konduit komplettiert. Die Gruppe der Single RV (Right ventricle) Probanden beinhaltet die Patienten mit einem HLHS. Eine genaue Zahl der berücksichtigten HLHS Patienten wird nicht genannt. Die Häufigkeit von atrialen Tachyarrhythmien nahm mit der Zeit zu. Nach einer post-OP-Zeit von 25,3 Jahren ($\pm 9,3$) lag die Inzidenz von Rhythmusstörungen bei 100%.

Pundi et al.⁴⁷ veröffentlichten 2016 eine Untersuchung, die sich mit der Häufigkeit eines plötzlichen Herztods und dem Auftreten von späten Rhythmusstörungen nach einer Fontan-Operation beschäftigten. Die Daten wurden überwiegend auf der Basis einer schriftlichen postalisch zugesandten Befragung der Patienten erhoben. Die Untersuchung wurde retrospektiv durchgeführt. Insgesamt wurden 996/1052 Probanden inkludiert, die keine vorbestehenden Rhythmusstörungen aufwiesen. Bei 24/1052 Patienten lag ein HLHS vor. Unterschiedliche Arten von Fontan-Operationen wurden berücksichtigt. In 262 (25%) Fällen wurde ein intrakardialer Tunnel angelegt und in 129 (11%) Fällen wurde ein extrakardiales Konduit angelegt. Eine genaue SND-Definition wird nicht genannt. Eine signifikante Arrhythmie wurde definiert als Notwendigkeit einer antiarrhythmischen Therapie, einer Schrittmacherimplantation, Implantation eines ICD oder einer medikamentösen/ elektrischen Kardioversion. Bradykardien waren definiert als Frequenzen < 60 bpm oder Frequenzen unterhalb der altersüblichen unteren Grenze. Früh postoperativ traten bei 13% der Untersuchten eine SND auf. Als Risikofaktoren für das Auftreten von späten Rhythmusstörungen wurde ein atriopulmonaler Fontan, das Alter bei der Fontan-Operation (>16 Jahre) und ein Auftreten von frühen Rhythmusstörungen detektiert. Im Long-Term-Follow-

Up (18,2 ± 8,8 Jahre) entwickelten 113/864 (13%) eine SND. Bei 212/864 (25%) Probanden musste im Verlauf eine Schrittmacherimplantation erfolgen. 48% waren durch eine SND oder zusätzlich durch eine SND indiziert.

2017 publizierten Zheng und Li⁴⁸ eine Metaanalyse, die sich dem Vergleich der beiden etablierten TCPC Verfahren (LTFO und ECFO) beschäftigt. Insgesamt wurden 23 die Kriterien erfüllende Studien inkludiert, die zwischen 1999 und 2014 publiziert wurden und in denen die einzelnen Subgruppen deutlich voneinander zu trennen waren. Die Untersuchung kam zu dem Ergebnis, dass die Häufigkeit von Rhythmusstörungen nach TCPC mit der Zeit stetig zunimmt. Früh aufgetretene Arrhythmien zeigten sich etwas häufiger bei ECFO als beim LTFO. Hier wird als Grund die häufigere Fenestration im LTFO diskutiert, die postoperativ den rechtsatrialen Druck reduziert. Später aufgetretene Rhythmusstörungen wurden häufiger nach Komplettierung mittels LTFO gefunden. Dieser Unterschied wurde mit zunehmender Länge des Follow-Up noch klarer. Hier wird als Erklärungsansatz die verbesserte hämodynamische Situation bei ECFO genannt, sowie der Verdacht, dass bei der Hemifontan-Operation vermehrt Narben im Bereich des Sinusknoten beim Einbringen des Atrium Baffle entstehen. Bei beiden Verfahren wird eine Spaltung der SVC vorgenommen. Hier sind parasympathische Ganglien vorhanden, deren Schädigung als Ursache für ein verminderte HRV und das gehäufte Auftreten einer SND vorstellbar ist.

1.5.2 Zusammenfassung und Verbindung zur vorliegenden Studie

Seit der Einführung der TCPC, insbesondere der zwei etablierten Techniken, dem lateralen Tunnel und dem extrakardialen Conduit haben sich zahlreiche Studien mit dem Auftreten von Rhythmusstörungen im postoperativen Verlauf beschäftigt. Sie unterscheiden sich deutlich bezüglich der Größe und der Zusammensetzung der Kohorten, des Follow-Up sowie der zugrundeliegenden Definitionen, speziell der Sinusknotendysfunktion. Ganz überwiegend beschäftigen sich die bisherigen Studien mit dem Vergleich der beiden TCPC Techniken. Es gibt nur wenige Studien, die ihre Ergebnisse mit einem gesunden Kontrollkollektiv vergleichen. Bei den meisten Untersuchungen handelt es sich um Multicenterstudien, sodass die Patienten in unterschiedlichen Zentren operiert und nachbehandelt wurden. In den meisten Fällen werden Patienten mit unterschiedlichen Herzfehlern zu einem Kollektiv zusammengefasst, um ausreichend große Kollektive zu generieren. Die Voroperationen und Vorbehandlungen in den Kohorten sind daher nicht einheitlich. Das HLHS als sehr seltener Herzfehler nimmt dabei meist nur einen kleinen Teil der berücksichtigten Probanden ein. Lediglich in der Studie von Trivedi et al.³ werden lediglich HLHS Patienten berücksichtigt.

Meist werden keine Angaben über die Häufigkeit von Rhythmusstörungen bei den einzelnen Untergruppen gemacht. Viele Studien nutzen eine Mischung aus 12-Kanal und Holter-EKGs, einige nur 12-Kanal EKGs. Die Follow-Up-Zeit unterscheidet sich zum Teil deutlich. In einigen Studien wird ein frühes Follow-Up mit weniger als 30 Tagen nach TCPC angegeben.^{19,23,24,26,45,47} Bei

Lasa et al. wird alles >30 Tage nach TCPC als spätes Follow-Up gewertet.⁴⁵ Viele Studien geben ein Follow-Up > ein Jahr an.^{20,22,25,26,33,47} Keine der erwähnten Studien untersucht die Probanden im Zeitraum des genannten Follow-Up regelmäßig. Dabei beschäftigte sich keine einzige Studie mit dem Zeitpunkt der Entwicklung der SND im postoperativen Verlauf, sondern es wird nur die Häufigkeit zum Ende des mittleren/medianen Follow-Up mitgeteilt. Ein weiterer Grund, der es schwer macht, die Studien zu vergleichen, ist die unterschiedliche Definition der SND in den einzelnen Untersuchungen. Grund dafür könnten auch unterschiedliche Normwerte für Kinder im Langzeit-EKG sein. 2017 wurde, wie bereits oben erwähnt, erstmals eine Metaanalyse publiziert, die die Ergebnisse von 23 Studien mit dem Schwerpunkt des Vergleichs der beiden TCPC Verfahren, ausgewertet hat. Sie berücksichtigte dabei allerdings nicht die oben genannten Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungen.⁴⁸

Ziel der vorliegenden Studie ist es, in einem homogenen Kollektiv aus HLHS Patienten, die alle einer Palliation mittels Hemifontan-Operation und TCPC in Form eines lateralen Tunnels unterzogen worden waren, den Zeitpunkt und die klinische Relevanz einer Sinusknotendysfunktion im longitudinalen Verlauf zu analysieren. Die Patienten wurden ausnahmslos im Kinderherzzentrum Kiel unter vergleichbaren Bedingungen operiert und perioperativ behandelt. Die vorliegende Studie stützt sich ausschließlich auf die Auswertung von Holter-EKGs. Es lassen sich daher die Schwerpunkte der vorliegenden Arbeit mit folgenden Fragestellungen zum Ausdruck bringen:

*Wie häufig und wann tritt eine SND bei HLHS-Patienten im Rahmen der Fontan-Palliation auf?
Sind operative oder hämodynamische Parameter mit dem Auftreten einer SND assoziiert?*

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patienten-Daten

Insgesamt wurden 74 Patienten in die Studie eingeschlossen. Bei den Patienten handelt es sich um alle HLHS Patienten, die zwischen 1996 und 2005 geboren sind, operativ am Kinderherzzentrum Kiel versorgt wurden und alle drei Operationsschritte überlebt haben. Alle Patienten kommen regelmäßig zu Nachsorgeuntersuchungen in unser Zentrum. Die Operationen wurden von einem immer gleichbleibenden Operationsteam durchgeführt. Dabei wurde bei allen Patienten im ersten Operationsschritt eine modifizierte Norwood-Operation durchgeführt. Als zweiter Schritt schloss sich eine Hemifontan-Operation an. Abschließend wurde die Fontan-Zirkulation mit einem lateralen Tunnel mit einer Fenestration zum systemischen Vorhof komplettiert. Bei sämtlichen Operationsschritten wurde auf eine Sinusknoten-schonende Verfahrenstechnik geachtet. D.h. die Schnittführung im kranialen Vorhof beziehungsweise der oberen Hohlvene wurde so gewählt, dass die den Sinusknoten versorgende Arterie nicht beschädigt wurde. Aus den Operationsberichten wurde die kumulative Bypasszeit der letzten beiden Operationen (Hemifontan und TCPC) sowie eventuelle Revisionschritte an den Pulmonalarterien in der TCPC entnommen. Patienten, die an einem anderen Kinderherzzentrum der Fontankomplettierung unterzogen wurden, wurden aus dem Kollektiv ausgeschlossen werden. Eine Ausnahme bilden Patienten, deren Norwood-Operation an einem externen Zentrum durchgeführt wurde, da dieser erste Operationsschritt nicht als potentielle Ursache einer SND anzusehen ist. Um zu untersuchen, ob hämodynamische Parameter mit einer SND in Verbindung stehen könnten, wurden alle zur Verfügung stehenden Herzkatheteruntersuchungen ermittelt und ausgewertet, die zeitnah zu den abgeleiteten Langzeit-EKGS durchgeführt wurden. Dabei wurden Herzkatheteruntersuchungen ± 1 Monat versetzt von der EKG-Aufzeichnung als zeitnah definiert. Es wurden der Druck im systemischen Vorhof, der Mitteldruck im lateralen Tunnel, die Herzfrequenz während des Katheters und der Status der Fenestration (offen oder verschlossen) registriert. Wurde bei Patienten im postoperativen Verlauf ein Herzschrittmacher implantiert, so wurden nur Langzeit-EKGS bis zum Zeitpunkt der Schrittmacherimplantation berücksichtigt. Die rhythmusrelevanten Medikamente (Betablocker, Antiarrhythmika, Herzglykoside) zum Zeitpunkt der Langzeit-EKG Aufzeichnung wurde dokumentiert.

2.2 Langzeit-EKG-Auswertung

In der vorliegenden Untersuchung wurden Langzeit-EKGS zum Nachweis einer SND eingesetzt. Dabei wurde auf vorliegende analoge und digitale Langzeit-EKG Aufzeichnungen zurückgegriffen. Bei den analogen Aufzeichnungen wurden die Geräte vom Typ Pathfinder PA2 der Firma Reynolds verwendet. Seit dem Jahr 2005 wurden alle EKGS mit dem digitalen 3-Kanal-Hol-

ter-Recorder der Firma Del Mar Reynolds Medical (Modular Digital Holter Recorder, Lifecard CF) aufgezeichnet. Um einen möglichst aktuellen Datenstand zu gewährleisten, wurden bei allen Patienten, bei denen das letzte Holter EKG vor dem Jahr 2010 abgeleitet wurde, ein aktuelles Langzeit-EKG angefertigt.

2.3 Definition und Untersuchung der Sinusknotendysfunktion

Zur Rhythmusuntersuchung wurden Langzeit-Holter-EKGS herangezogen. Anhand der von Kugler et al.³⁰ 1999 zusammengefassten Kriterien wurden die Langzeit-EKGS auf das Vorliegen einer Sinusknotendysfunktion untersucht. Die in der vorliegenden Studie verwendeten Kriterien sind in Tabelle 2.1. zusammengefasst.

KRITERIUM	DEFINITION
Sinusbradykardie	Kinder < 6 Jahre: Min. HF < 60 bpm Kinder > 6 Jahre: Min. HF < 45 bpm
Sinuspausen	> 1,82 Sekunden
Junktionaler Ersatzrhythmus	> 20 Minuten/ 24h-Langzeit-EKG
Schwere Sinusarrhythmie	Variation des RR-Abstandes > 100%
Tachy-/Bradyarrhythmie	Abrupter Wechsel tachy- und bradykarder Episoden

Tabelle 2.1 Verwendete Kriterien einer Sinusknotendysfunktion

2.3.1 Sinusbradykardie

Bei der Sinusbradykardie handelt es sich um eine Herzfrequenz, die unter der zu erwartenden, altersentsprechenden Frequenz liegt. Für Kinder bis einschließlich sechs Jahre wurde eine Herzfrequenz von weniger als 60 Schlägen pro Minute als pathologisch definiert. Bei Kindern ab sieben Jahren weist eine Frequenz unter 45 Schlägen pro Minute auf eine Pathologie hin.³⁰ Die ermittelten Herzfrequenzen wurden im Rahmen der Langzeit-EKGS gemittelt über eine Minute erhoben.

2.3.2 Sinuspause

Bei einer Störung des Sinusknotens kann es zu sogenannten Sinuspausen kommen. Dies bedeutet, dass der RR-Abstand verlängert ist. Bei einer solchen Pause kann es zur Aktivierung eines un-

tergeordneten Schrittmachersystems kommen, welches die Erregungsbildung übernimmt. Diese Sinuspausen können auch bei Gesunden aller Altersgruppen auftreten. Bei der Festlegung eines Maximalwertes für eine physiologische Sinuspause nutzt Kugler³⁰ zwei Studien, die an Gesunden durchgeführt wurden. Dabei konnte eine maximale Dauer einer Sinuspause abzüglich zwei Standardabweichungen für Kinder von 1,82 Sekunden und für Erwachsene von 2,02 Sekunden ermittelt werden.

2.3.3 Junktionaler Ersatzrhythmus

Wenn mehrere aufeinanderfolgende Erregungen auf einen nicht im Sinusknoten liegenden Fokus zurückgeführt werden können, spricht man von einem junktionalen Rhythmus. Man unterscheidet einen akzelerierten junktionalen Rhythmus von einem junktionalen Ersatzrhythmus. Beim akzelerierten junktionalen Rhythmus ist die sinusknotenferne Erregungsgenerierung schneller als die des Sinusknotens und überlagert diese. Dieser junktionale Rhythmus ist daher kein Zeichen einer SND. Der junktionale Ersatzrhythmus hingegen charakterisiert sich durch eine Frequenz, die unter der physiologischen Frequenz für das entsprechende Alter liegt. In diesem Fall übernimmt ein untergeordnetes physiologisches Erregungssystem die Aufgabe des Sinusknotens. Kürzere Episoden eines junktionalen Ersatzrhythmus treten auch beim Gesunden auf und sind daher nicht in jedem Fall als pathologisch zu werten. Ein kontinuierlicher Wechsel von Sinusrhythmus und junktionalem Ersatzrhythmus hingegen ist pathologisch. Ein junktionaler Ersatzrhythmus von mehr als 20 Minuten wurde als pathologisch gewertet.³¹

2.3.4 Schwere Sinusarrhythmie

Eine schwere Sinusarrhythmie weist auf eine inhomogene Erregungsbildung des Sinusknotens hin. Sie liegt vor, wenn die Variation des RR-Abstandes zwei aufeinanderfolgender Schläge im EKG 100% oder mehr beträgt.

2.3.5 Brady-/Tachyarrhythmie

Die Brady-/Tachyarrhythmie bezeichnet einen abrupten Wechsel von brady- und tachykarden Episoden. Die Generierung der Erregungsbildung kann unterschiedlichen Ursprungs sein.

2.4 Datenauswertung

Die analogen Aufzeichnungen wurden manuell ausgewertet. Die digitale Analyse fand mit einer

speziellen Software (Pathfinder, Del Mar Reynolds Medical, Version PDigital V8.407, USA) statt. Die spätere Auswertung und die detaillierte Durchsicht der digitalen Analyse der Langzeit-EKGs erfolgte in einem zweiten Schritt durch einen erfahrenen Untersucher.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Ergebnisse wurde mit Microsoft Excel und SPSS (Version 20.0) durchgeführt. Zur Ermittlung eines signifikanten Unterschiedes zwischen zwei Stichproben nutzten wir den Chi-Quadrat-Test. Zum Nachweis signifikanter Unterschiede zwischen zwei Stichproben wurde die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) gebraucht. Das zugrundeliegende Konfidenzintervall lag bei 95% und das Signifikanzniveau bei 0,05. Für die Ermittlung der SND-freien Zeit fertigten wir eine Kaplan Meier Kurve an.

3. ERGEBNISSE

Die Ergebnisse beruhen auf 333 Langzeit-EKGS von 74 Patienten, was im Durchschnitt 5 (2-16) EKGS pro Patient bedeutet. Von 43 dieser Patienten lagen insgesamt 82 Langzeit-EKGS vor, die nach Hemifontan-OP und vor der TCPC abgeleitet wurden. Von den übrigen 31 Patienten lagen lediglich Langzeit-EKGS nach TCPC vor. Von diesen 31 Patienten hatten 18 im ersten Langzeit-EKG nach TCPC eine SND. Bei diesen Patienten ist nicht auszuschließen, dass bereits eine SND vor TCPC vorlag. 251 Langzeit-EKGS wurden im Langzeitverlauf nach TCPC aufgezeichnet.

3.1 Demographische Daten

Die demographischen Daten sind in Tabelle 3.1. zusammengefasst. 23 (31,1%) Patienten waren weiblichen und 51 (68,9%) männlichen Geschlechts.

		SND	KEINE SND	P-WERT
Geschlecht	weiblich	8/35 (22,9%)	15/39 (38,5%)	–
	männlich	27/35 (77,1%)	24/39 (61,5%)	–
Alter bei OP	Norwood (Tage)	11,3±10,1	9,4±7,9	0,37
	Hemifontan (Monate)	5,0±1,5	6,2±4,6	0,13
	TCPC (Monate)	31,7±9,9	29,8±9,1	0,40
Follow-Up (Jahre)	–	4,6±2,7	8,8±3,0	<0,0001
OP Daten (Min.)	Kumulative Bypasszeit	350,7±70,6	338,1±91,3	0,52
Herzkatheter (n=41)	Druck systemischer Vorhof (mm Hg)	7,0±1,9	8,3±2,0	0,07
	Tunnel Mitteldruck (mm Hg)	13,6±1,2	12,6±1,8	0,01
	Herzfrequenz (bpm)	60,2±11,9	77,3±18,0	<0,0001
	Fenestration	34/44 (77%)	59/74 (80%)	n. s.
Medikamente (n=49)	ACE-Hemmer (n=46)	26/46	20/46	p=0,068
	Beta-Blocker (n=4)	3/4	1/4	nicht untersucht
	Herzglykosid (n=1)	0/1	1/1	nicht untersucht
	Antiarrhythmika (n=6)	1/6	5/6	nicht untersucht

Tabelle 3.1.: Demographische, operative und hämodynamische Daten sowie Medikamenteneinnahme der untersuchten Patienten mit und ohne SND. (Medikamenteneinnahme zum Zeitpunkt des erstmaligen SND-Nachweises oder Patienten ohne SND zum Zeitpunkt des letzten Langzeit-EKGS)

3.2 Follow-Up

Das Follow-Up der Patienten umfasste einen Zeitraum von $5,54 \pm 3,38$ Jahren. Bei den Patienten, die keine SND entwickelten, lag das Follow-Up bei $8,8 \pm 3,0$ Jahren, bei von einer SND betroffenen Kindern lag das durchschnittliche Follow-Up bei $4,6 \pm 2,7$ Jahren. Die Erklärung für das kürzere Follow-Up der Patienten mit SND ist, dass nach erstmaliger Erhebung dieses Befundes die folgenden EKGS nicht mehr für die Studie berücksichtigt wurden.

3.3 Einfluss hämodynamischer Parameter auf das Auftreten einer SND

3.3.1 Der mittlere Tunneldruck zum Zeitpunkt der Langzeit-EKG-Messung

Insgesamt wurden bei 41 der 74 Patienten eine Herzkatheteruntersuchung berücksichtigt, die zeitnah zu einer Langzeit-EKG-Aufzeichnung durchgeführt wurden. Insgesamt wurden 53/118 Herzkatheteruntersuchungen ausgewertet (1-3 pro Patient). Der mittlere Druck im intrakardialen Tunnel lag bei Patienten mit einer SND bei $13,6 \pm 1,2$ mmHg und bei Patienten ohne eine SND bei $12,6 \pm 1,8$ mmHg. Dementsprechend war der Tunneldruck bei Patienten mit einer SND signifikant höher ($p=0,001$).

3.3.2 Der mittlere Druck im systemischen Vorhof zum Zeitpunkt der Langzeit-EKG-Messung

Der mittlere Druck im rechten Vorhof lag bei Patienten ohne eine SND bei $7,0 \pm 1,9$ mmHg und bei Patienten mit einer SND bei $8,3 \pm 2,0$ mmHg. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne eine SND nachgewiesen werden ($p=0,07$).

3.3.3 Die Herzfrequenz während der Herzkatheteruntersuchung

Bei 73 der 116 Herzkatheteruntersuchungen, in denen die Herzfrequenz dokumentiert wurde, handelte es sich um Patienten ohne SND, bei den übrigen 43 durchgeführten Untersuchungen lag bereits eine Sinusknotendysfunktion vor. Die mittlere Herzfrequenz von Patienten ohne eine SND bei $77,3 \pm 18$ bpm und bei Patienten mit einer SND bei $60,2 \pm 11,9$ bpm unterschied sich signifikant ($p= <0,001$).

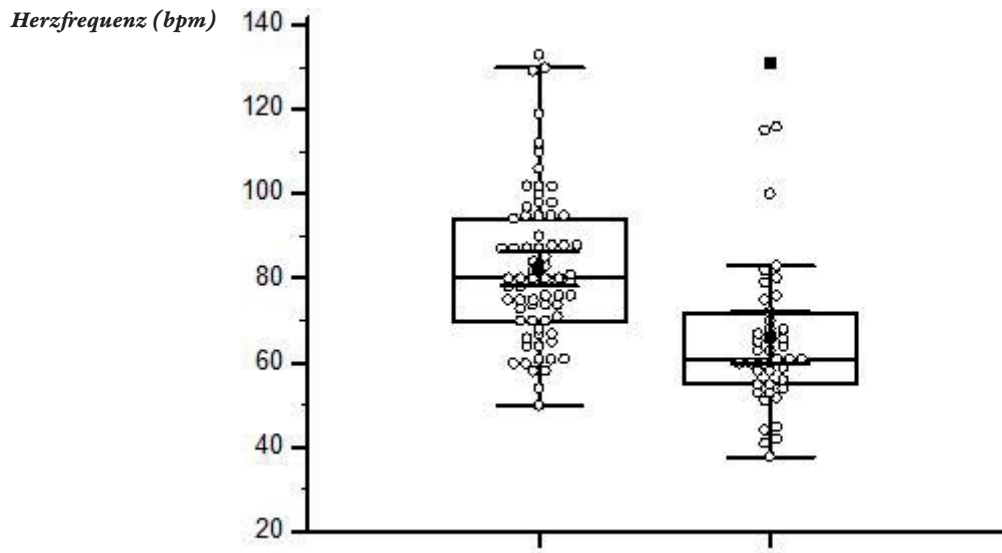


Abbildung 3.1: Die Herzfrequenz während der HK-Untersuchungen von Patienten ohne (linker Boxplot; $n=73$) und mit (rechter Boxplot; $n=43$) SND.

3.3.4 Bedeutung der Fenestration

In 79% (93/118) der insgesamt durchgeführten Herzkatheteruntersuchungen hatten die Patienten eine Fenestration (59/93 ohne SND; 34/93 mit SND). Bei 25 Untersuchungen ohne Fenestration bestand in 10 Fällen eine SND. Im Chi-Quadrat Test konnte zwischen den Gruppen mit und ohne SND kein signifikanter Unterschied bzgl. des Vorliegens einer Fenestration festgestellt werden ($p=0,66$).

3.4 Der Einfluss von Medikamenten

49 der 74 untersuchten Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Langzeit-EKG-Aufzeichnung eine Medikation (siehe Tabelle 3.1), ganz überwiegend ACE Hemmer (46/49). Zwischen der Gruppe der Patienten mit und ohne SND zeigte sich kein signifikanter Unterschied bzgl. der Häufigkeit der Einnahme eines ACE Hemmers ($p=0,068$).

Einen Betablocker nahmen vier Patienten, ein Antiarrhythmikum sechs der 49 Patienten ein. Nur ein Patient nahm während der Ableitung eines Langzeit-EKGs ein Herzglykosid ein. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, die rhythmusrelevante Medikamente einnahmen, ist eine statistische Auswertung nicht möglich.

3.5 Häufigkeit und Zeitpunkt des Auftretens einer Sinusknotendysfunktion

Insgesamt entwickelten 35 der 74 untersuchten HLHS-Patienten eine Sinusknotendysfunktio-

on (siehe Tabelle 3.1). Bei 7 der 35 Patienten wurde die SND erstmalig zwischen der Hemifontan-Operation und der TCPC nachgewiesen. Zwischen Hemifontan und TCPC lagen Langzeit-EKGS von 43 der 74 Patienten vor, sodass bei 7/43 (16,3%) sicher eine SND bereits vor TCPC bestand. Bei der ersten Langzeit-EKG Untersuchung im Mittel $15,05 \pm 18,8$ Monate nach TCPC hatten 26 der 74 Patienten (32,91%) eine SND. Bei den restlichen 9 Patienten wurde erst in einem späteren Langzeit-EKG erstmals eine SND diagnostiziert. Das durchschnittliche Alter bei erstmaliger Feststellung der SND lag bei $4,6 \pm 2,7$ Jahre ($2,85 \pm 2,48$ Jahre nach TCPC).

3.6 Häufigkeit der einzelnen Diagnosekriterien beim Erstnachweis der SND

Im Folgenden wird die Häufigkeit der einzelnen Kriterien der SND aufgeführt (siehe Tabelle 3.2). Dabei wird jeweils das EKG berücksichtigt, in dem erstmalig eine SND festgestellt wurde.

KRITERIUM	N (%)
Sinusbradykardie	32 (91,4%)
Pathologische Pausen	8 (22,9%)
Junktionaler Ersatzrhythmus	3 (8,6%)
Schwere Sinusarrhythmie	3 (8,6%)

Tabelle 3.2: Häufigkeit der Diagnosekriterien beim erstmaligen Nachweis der SND (n=35 Patienten; mehrere Kriterien pro Patient möglich)

3.6.1 Sinusbradykardie

Das häufigste Kriterium einer SND bei erstmaligem Nachweis war eine für das Alter zu langsame Herzschlagfolge (Sinusbradykardie): 32 der 35 (91,4%). Bei Betrachtung aller aufgezeichneten EKGS zeigte sich eine vergleichbare Häufigkeit (136/143; 95,1%) einer Sinusbradykardie. Bei fünf Patienten konnte beobachtet werden, dass diese vor Vollendung des 6. Lebensjahres eine Herzfrequenz von <60 bpm aufwiesen und somit die Kriterien einer SND erfüllten. Nach Vollendung des 6. Lebensjahres lag die Herzfrequenz bei den Kindern >45 bpm und es wurden bei diesen Patienten zu keinem Zeitpunkt andere Kriterien einer SND erfüllt. Diese Probanden wurden als rhythmologisch gesund gewertet.

3.6.2 Sinuspausen

Bei 8 der 35 Patienten (22,3%) mit einer SND zeigten sich im Langzeit-EKG der Erstmanifestation pathologische Pausen von mehr als 1,82 Sekunden Länge. Damit waren die pathologischen Pausen das zweithäufigste Kriterium einer Sinusknotendysfunktion. Kumulativ lag die Häufigkeit von pathologischen Pausen in allen EKGS mit einer SND bei 17,5% (25/143).

3.6.3 Junktionaler Ersatzrhythmus

Bei insgesamt 3 der 35 Patienten (8,6%), die eine SND entwickelten, konnte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein junktionaler Ersatzrhythmus nachgewiesen werden. Insgesamt konnte ein junktionaler Ersatzrhythmus in 18/143 (12,6%) SND betroffenen EKGS nachgewiesen werden, in denen die Kriterien einer SND erfüllt wurden. (Siehe Tabelle 3.2).

3.6.4 Schwere Sinusarrhythmie

Eine schwere Sinusarrhythmie wurde bei 3 der 35 EKGS (8,6%) nachgewiesen, die bei den betroffenen Patienten erstmalig eine SND zeigten. In 15 aller 143 EKGS (10,5%) mit einer SND wurde eine schwere Sinusarrhythmie festgestellt.

3.6.5 Brady-/Tachyarrhythmie

Bei keinem der Patienten wurde beim Diagnose-EKG eine Tachyarrhythmie nachgewiesen. Nur in einem der 143 EKGS, die die Kriterien einer SND erfüllten konnte eine Tachyarrhythmie festgestellt werden.

3.7 SND-freie Zeit dargestellt anhand einer Kaplan-Meier-Kurve

In der in Abb. 5 abgebildeten Kaplan-Meier Kurve ist die zeitliche Zunahme einer SND im longitudinalen Verlauf nach TCPC dargestellt. Der Zeitpunkt Null ist gleich dem Zeitpunkt der TCPC Komplettierung. Bei sieben der 74 in dieser Studie berücksichtigten Patienten wurde bereits vor TCPC eine SND festgestellt, sodass die Daten dieser sieben Patienten nicht in die Kaplan-Meier-Kurve eingeflossen sind. Da in der vorliegenden Untersuchung lediglich der Zeitpunkt der Erstdiagnose, jedoch nicht der Zeitpunkt der erstmaligen Manifestation dokumentiert wird, kann nicht ausgeschlossen werden, dass von den 67 verbleibenden Patienten schon einige vor TCPC von einer SND betroffen waren, ohne dass dies bekannt war. Bei der ersten Langzeit-EKG

Untersuchung im Mittel 15 Monate nach TCPC waren bereits 26 der insgesamt 74 Patienten (32,9%) von einer SND betroffen. Unter ihnen waren 18 Patienten, von denen kein Langzeit-EKG vor TCPC vorlag. Bei ihnen kann demnach nicht sicher ausgeschlossen werden, dass bereits vor TCPC eine SND vorlag. Der Kaplan-Meier-Kurve ist zu entnehmen, dass die SND nach TCPC linear zunimmt. 12 Monate nach TCPC waren noch ca. 95% der Patienten frei von einer SND. Nach vier Jahren lag die Quote der Patienten ohne SND bei etwa 70% und nach 100 Monaten bei nur 50%.

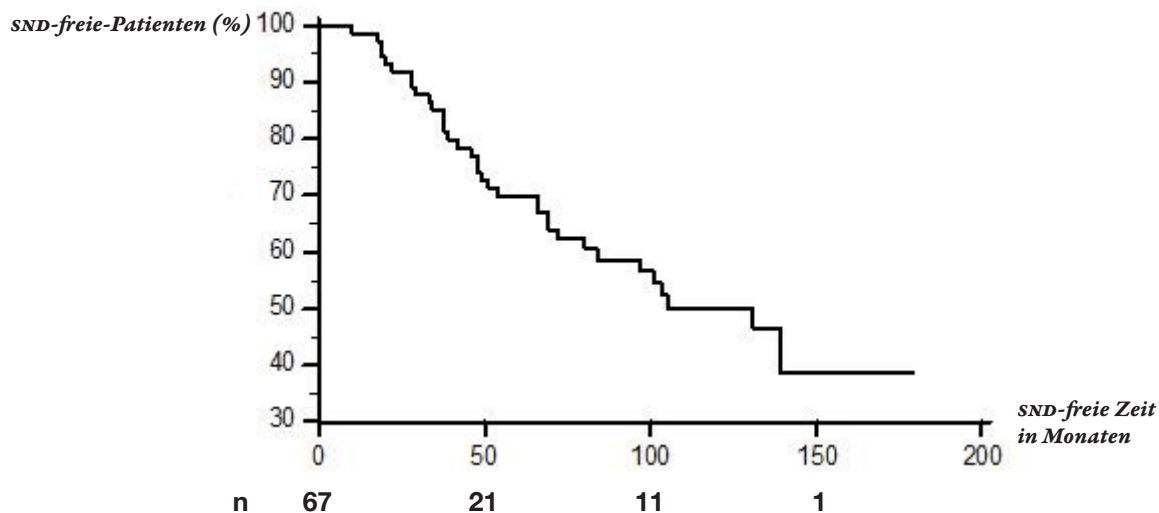


Abbildung 3.2: Darstellung der SND-freien Zeit nach Durchführung der TCPC

3.8 Zeitpunkt der Hemifontan-Operation

Um zu untersuchen, ob das Alter bei der Hemifontan-Operation Einfluss auf die Entwicklung einer SND hat, wurden die Patienten in zwei Subgruppen unterteilt. Die Gruppierung erfolgte am Median des Alters bei Hemifontan-Operation (141 Tagen bzw. 4,5 Monate). Die zum Zeitpunkt der Hemifontan-Operation jüngere Gruppe 1 entwickelte im Laufe der Studienzeit in 19/37 Fällen eine SND, in der älteren Gruppe 2 in 16/37 Fällen ($p=n.s.$). Bei der Betrachtung der 7 Patienten, bei denen bereits nach der Hemifontan-Operation erstmalig eine SND auffiel, kamen vier aus der jüngeren Gruppe 1 und drei aus der älteren Gruppe 2 ($p=n.s.$). Demnach scheint ein jüngeres Alter bei der Hemifontan-Operation nicht mit einem höheren Risiko für eine SND einherzugehen.

3.9 Zeitpunkt der Fontanoperation

Um zu untersuchen, ob der Zeitpunkt der Fontan-Operation einen Einfluss auf die Entwicklung einer SND hat, teilten wir das Kollektiv erneut nach dem Median in zwei Subgruppen. Die Grup-

pierung erfolgte am Median des Alters bei TCPC (891 Tagen bzw. 2,44 Jahre). Alle Probanden, die bis einschließlich zum 891. Lebenstag operiert wurden, bildeten Gruppe 1. Alle restlichen bildeten Gruppe 2. Von den 37 Patienten in Gruppe 1 konnte bei 19 (51,35%) im Laufe der Untersuchung eine SND nachgewiesen werden. In Gruppe 2 zeigten 16 der 37 (43,24%) Patienten im Verlauf das Bild einer SND. Es konnte daher kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen festgestellt werden ($p=0,31$).

3.10 Revisionen an den Pulmonalarterien während der TCPC

Revisionen an den Pulmonalarterien im Rahmen der TCPC könnten ein Risiko für eine Schädigung des Sinusknotens darstellen. Bei drei der 74 Patienten war eine derartige Erweiterung des Eingriffs erforderlich: Einmal wurde am Übergang der SVC zur rechten Pulmonalarterie eine Inzision vorgenommen, bei den beiden anderen Patienten wurde eine Erweiterungsplastik beider bzw. der linken Pulmonalarterie vorgenommen. Nur bei einem dieser drei Kinder trat im Verlauf eine SND auf.

4. DISKUSSION

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die Häufigkeit und den Zeitpunkt des Auftretens einer Sinusknotendysfunktion nach Schaffung einer Fontanzirkulation durch einen lateralen intraatrialen Tunnel bei Kindern mit einem Hypoplastischen Linksherzsyndrom zu untersuchen. Andere Rhythmusstörungen wurden nicht untersucht. Das Studiendesign war im Gegensatz zu den meisten früheren Publikationen^{21,23,45,47}, bei denen es sich um Querschnittsstudien handelte, auf eine longitudinale Untersuchung der Patienten im späten postoperativen Verlauf und nicht auf früh-postoperative, akute Zustände ausgelegt. Außerdem waren die meisten dieser Studien im Gegensatz zu der vorliegenden Untersuchung nicht auf eine SND fokussiert, sondern betrachteten sie nur als Nebenpunkt^{14,23,45,47} oder gar nicht^{27,33,34}. Der Vergleich der beiden etablierten TCPC-Verfahren (LTFO und ECFO) bezüglich des Auftretens einer SND konnte nicht erfolgen, da in unserem Zentrum nur sehr selten ein extrakardialer Tunnel geschaffen wird.

In dem untersuchten Patientenkollektiv stieg die Prävalenz nach TCPC beinahe linear an. Nach einem Follow-Up von $5,54 \pm 3,38$ Jahren (Median 6 Jahre, 0-14) waren knapp die Hälfte der untersuchten Patienten (35/74) von einer SND betroffen. Häufigstes Kriterium für eine SND war eine pathologische Sinusbradykardie, gefolgt von pathologischen Pausen ($>1,82$ sec). Insgesamt verlief die SND mild. Nur zwei der 35 betroffenen Patienten benötigten eine Schrittmacherimplantation. Die mit der Zeit zunehmende Inzidenz einer SND und die Tatsache, dass in der Regel keine relevanten Läsionen bei Anlage des LTFO im Bereich des Sinusknoten mehr stattfinden, lassen vermuten, dass chirurgische Ursachen für das Auftreten einer SND nach LTFO eher eine untergeordnete Rolle spielen.

4.1 Aktuelle Studienlage

Die bislang publizierten Studien zur Entwicklung einer SND nach Schaffung einer Fontan-Zirkulation lassen sich in spezifische rhythmologische Studien, postoperative Follow-Up-Studien, in denen rhythmologische Daten nur einen Teilaspekt darstellen, sowie eine Metaanalyse unterteilen.

Die spezifischen Studien legen ihren Schwerpunkt auf das Auftreten von Arrhythmien und/oder einer SND nach TCPC.^{19,20,21,22,24,26,34,37,45,46,47} Bei einigen Studien steht der Vergleich der Häufigkeit von Arrhythmien je nach Operationstechnik der TCPC – lateraler intrakardialer Tunnel (LTFO) vs. extrakardialer Tunnel (ECFO) – im Vordergrund.^{20,24,26,34} Andere fokussieren sich auf Arrhythmien im Allgemeinen nach einer TCPC, rücken den Vergleich der TCPC-Verfahren jedoch nicht ins Zentrum der Studie.^{45,47} Cohen et al.¹⁹, Bae et al.²¹ und Dilawar et al.²² beschäftigen sich speziell mit der SND nach TCPC (Vergleich LTFO und ECFO). Dadlani et al.³⁷ publizierten die einzige Studie, die sich speziell mit dem Auftreten von Arrhythmien nach TCPC bei HLHS beschäftigt. Den hier genannten spezifischen Studien ist gemein, dass entweder ausnahmslos Holter-EKGS, 12-Kanal-EKGS oder eine Kombination aus beidem genutzt wird.

Die Follow-Up-Studien nach TCPC berücksichtigen das Auftreten von Arrhythmien oder einer SND nur als Teilaspekt. Auch hier stützen sich einige Studien auf Langzeit-EKGS, auf 12-Kanal-EKGS oder die Kombination von beidem. Das mittlere Follow-Up liegt bei 4,54 Jahren (von $3,0 \pm 2,2$ bis $6,7 \pm 3,9$ Jahre).^{23,25,27,33,44}

2016 publizierten Zheng und Li⁴⁸ die erste Metaanalyse, die sich mit dem Vergleich von LTFO und ECFO als Fontan-Verfahren beschäftigte. Arrhythmien werden hier in einem Unterpunkt abgehandelt.

Die vorliegende Studie befasst sich ausdrücklich nicht mit dem Vergleich der beiden TCPC Methoden, akuten Aspekten einer SND oder anderen Herzrhythmusstörungen. Im Zentrum steht die Häufigkeit einer SND nach LTFO nach vorangegangenem Hemifontan bei einem ausschließlich aus HLHS-Patienten bestehenden Studienkollektiv im longitudinalen Verlauf.

Im folgenden Abschnitt sollen die erhobenen Ergebnisse näher betrachtet und mit aktuellen Studien zum Thema verglichen werden.

4.2 Methodische Aspekte

In unserer Studie wurde der Frage nach der Häufigkeit der Entwicklung einer SND im postoperativen Verlauf ausschließlich mit Langzeit-EKGS nachgegangen. Hierzu wurden 333 Langzeit-EKG-Ableitungen von 74 Patienten ausgewertet, was einem Durchschnitt von 5 Ableitungen pro Patient entspricht. 82 der 333 Langzeit-EKGS wurden zwischen der Anlage des Hemifontans und der TCPC bei 43 der 74 Patienten abgeleitet. Die restlichen 251 Langzeit-EKGS wurden nach Schaffung der TCPC aufgezeichnet.

Die Auswertung von Langzeit-EKGS hat im Vergleich zu Standard-EKGS beim Aufdecken von bradykarden Rhythmusstörungen eine deutlich höhere Treffsicherheit. Die vorliegende Studie berücksichtigte daher ausschließlich Holter-EKGS. Die zu diesem Thema bislang veröffentlichten Studien berücksichtigten häufig entweder nur Standard-EKGS oder fügten Langzeit-EKG-Befunde und Standard-EKG-Befunde zusammen, was den Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung erschwert.

In den Studien wurden des weiteren unterschiedliche Kriterien für die SND Diagnose verwendet. Die Kriterien reichen von einer Sinusbradykardie und einem junktionalen Ersatzrhythmus⁴⁴ unklarer Dauer und pathologischen Pausen >3 Sekunden²¹ bis zu einer Notwendigkeit einer zwischenzeitlichen Schrittmacherimplantation²³. In der vorliegenden Untersuchung bestand eine SND, wenn mindestens eines der fünf Kriterien (Sinusbradykardie, Sinuspause $>1,82$ sec, junktionaler Ersatzrhythmus >20 Minuten, Sinusarrhythmie, Tachy-/Bradykardiesyndrom) in einem 24-Stunden-EKG erfüllt wurde

Außerdem fassen die meisten großen Untersuchungen Patienten mit unterschiedlichen Herzfehlern zu einem Kollektiv zusammen, der Anteil der Patienten mit HLHS war meistens sehr klein, was die Aussagekraft der Studien für diese Patienten stark einschränkt. Einige Studien berücksichtigen gar keine HLHS-Patienten¹² oder machen gar keine Angabe über die zugrundelie-

genden Vitien²⁵. Einige sprechen nur von Patienten mit singulärem rechtem Ventrikel, ohne die Anzahl der HLHS Patienten zu benennen.^{34,45} Bei den weiteren Studien reicht der Anteil von HLHS Patienten von 20 (2%)⁴⁷ – 65 (30%)²⁷. Das im Vergleich zu früheren Studien große und homogene Patientenkollektiv von 74 Patienten mit einem HLHS steigert die Aussagekraft für das Auftreten einer Sinusknotendysfunktion dieser Patientengruppe im Langzeitverlauf. Die Aussagen unserer Untersuchung beschränken sich allerdings auf Patienten, die einer TCPC mit lateralem Tunnel und vorangegangener Hemifontan-Operation unterzogen wurden.

Das monozentrische Studiendesign hat Vorteile bzgl. eventueller interinstitutioneller methodischer und technischer Unterschiede. So erfolgten alle kardiochirurgischen Eingriffe durch dasselbe Chirurgeteam.

Ein weiterer methodischer Vorteil der vorliegenden Studie ist, dass sämtliche 333 Langzeit-EKGS nach einheitlichen Kriterien durch denselben Untersucher ausgewertet wurden.

4.3 Das Auftreten einer Sinusknotendysfunktion nach TCPC

Im folgenden Abschnitt sollen verschiedene Studien zu diesem Thema erläutert und mit den in dieser Studie gewonnenen Ergebnissen verglichen werden.

4.3.1 Der Einfluss der EKG-Ableitung auf die SND-Prävalenz

Wie bereits in der Literaturübersicht dargestellt, variieren die Ergebnisse der bisherigen Studien in Bezug auf die Entwicklung einer SND erheblich. Die Häufigkeitsangaben einer SND schwanken zwischen 6,3%¹⁴ und 44,5%²⁶. Neben den bereits angesprochenen methodischen Aspekten sind hierfür auch die unterschiedliche Nachbeobachtungszeit, der Querschnittscharakter der Studien und die oftmals kleinen Patientenkollektive als Erklärung anzuführen.

Durch die alleinige Berücksichtigung von Langzeit-EKGS in der vorliegenden Untersuchung konnte eine maximale Sensitivität für das Auffinden einer SND erreicht werden. Langzeit-EKGS sind im Auffinden von bradykarden und intermittierend auftretenden Arrhythmien wesentlich sensitiver als 12-Kanal EKGS.⁴ Wess et al.³⁵ verglichen in einer Studie die Sensitivität von Langzeit-EKGS und 5-Minuten-EKGS beim Auffinden von Rhythmusstörungen in Doberman Hunden. Die 5-Minuten-EKGS wiesen eine geringere Sensitivität auf als Holter-EKGS. Durch die längere Aufzeichnungsdauer wird die Wahrscheinlichkeit erhöht, auch intermittierend auftretende, insbesondere bradykarde Herzrhythmusstörungen wie die SND, aufzudecken. Bei Studien, die sowohl Langzeit-, als auch 12-Kanal EKGS berücksichtigen, unterschätzen solche mit einem geringen Holter-Anteil die tatsächliche Häufigkeit einer SND.

Lediglich die Studie von Hakacova et al.²⁶ nutzte ausschließlich 24-Stunden-EKGS. Ihr Nachteil ist, dass das Follow-Up bereits nach einem Jahr endete, da das Ziel der Studie war, die früh-postoperativen Arrhythmien mit denen nach einem Jahr postoperativ bei den beiden alter-

nativen OP-Verfahren (LTFO vs. ECFO) zu vergleichen. In unserer Studie fanden wir bei einem mittleren Follow-Up von 5,5 Jahren eine Häufigkeit der SND von 47,3%; demgegenüber ermittelten Hakacova et al.²⁶ mittels Langzeit-EKG ein Jahr nach TCPC in LTFO Technik eine Häufigkeit von 33%. In der vorliegenden Untersuchung waren zu diesem Zeitpunkt noch 95% der Patienten frei von einer SND (siehe Kaplan-Meier-Kurve). Bei der ersten Langzeit-EKG Untersuchung im Mittel $16,07 \pm 18,9$ Monate (Median 11,5 Monate, 0-63 Monate) nach TCPC hatten 26 der 74 Patienten (32,9%) eine SND. Diese Zahl ist mit den Ergebnissen von Hakacova et al.²⁶ vergleichbar. Die Hohe Inzidenz für eine SND in der vorliegenden Untersuchung und der Studie von Hakacova et al. ist sicher auch durch die ausnahmslose Nutzung von Langzeit-EKGS bedingt. Dies lässt vermuten, dass Studien, die einen geringeren Anteil an Langzeit-EKGS berücksichtigen, einen deutlichen Anteil der SND Fälle nicht feststellen.

In anderen Studien wurden neben 12-Kanal-EKGS auch Langzeit-EKGS berücksichtigt. Die Quote der Patienten, von denen ein Langzeit-EKG vorlag, schwankte deutlich. So geben Kumar et al.²³ lediglich eine Gesamtzahl von 44 Langzeit-EKGS an, die von den 70 LTFO und ECFO Patienten ausgewertet wurden. Daraus ist zu folgern das höchstens bei 63% (44/70) ein Langzeit-EKG berücksichtigt wurde. Ovroutski et al.³⁴ berücksichtigen bei 76% der Probanden einmal jährlich ein Holter-EKG. In diesem Fall wird keine Angabe über die Gesamtzahl der ausgewerteten Langzeit-EKGS pro Patient gemacht. Auch diese Studie untersuchte Arrhythmien postoperativ im longitudinalen Verlauf. Im Zentrum stand jedoch der Vergleich der beiden TCPC Verfahren und es wurde keine Angabe über die Häufigkeit einer SND gemacht, sondern lediglich von Bradyarrhythmien. Bae et al.²¹, Lasa et al.⁴⁵ und Brown et al.²⁷ berücksichtigen zwar Langzeit-EKGS, machen aber keinerlei Angaben über deren Anzahl.

Auch Dilawar et al.²² stützten sich bei der Diagnostik einer SND auf eine Kombination aus 12-Kanal-EKGS und Langzeit-EKGS. Von den 54 untersuchten Patienten erhielten 36 (67%) im Follow-Up ein Langzeit-EKG. Lasa et al.⁴⁵ analysierten mindestens drei 12-Kanal-EKGS pro Patient (Vor TCPC, frühpostoperativ und später postoperativ). Auch hier werden die Daten durch die retrospektive Analyse bestehender Holter-EKGS ergänzt. Über die Zahl der analysierten Holter-EKGS wird auch hier keine Angabe gemacht. Die Studie gab die Häufigkeit einer SND (Follow-Up: LTFO = 18 ± 11 Monate; ECFO = 34 ± 19 Monate) mit 21% (LTFO) resp. 59% (ECFO) an. Diese Zahlen bezogen auf den LTFO sind etwas niedriger, jedoch vergleichbar mit unserem Ergebnis von 32,9% in der ersten Langzeit-EKG Untersuchung, die im Mittel 15 Monate nach TCPC stattfand.

Ausschließlich 12-Kanal-EKGS waren die Datenbasis der Studien von Fiore et al.¹⁴ und Robbers-Visser et al.³³. Beide berichteten von einer SND-Häufigkeit unter 4%. Das Thema „Arrhythmien“ war lediglich ein Teilaspekt dieser postoperativen Follow-Up Studien.

Zusammengefasst ist die beobachtete höhere SND-Prävalenz in der vorliegenden Untersuchung in erheblichem Maße auf die erhöhte Sensitivität der Langzeit-EKG Analyse zur Detektion einer SND zurückzuführen.

4.3.2 Der Einfluss der SND-Definition auf die SND-Prävalenz

Die Definition einer SND unterscheidet sich zwischen den einzelnen Studien enorm, was zuletzt den Vergleich der Häufigkeit einer SND bei den unterschiedlichen Untersuchungen beinahe unmöglich macht. Eine international einheitliche Definition der SND existiert nicht. Durch eine SND ist die taktgebende Funktion gestört. Dies kann sich durch eine Sinusbradykardie, eine Arrhythmie, Sinuspausen oder eine Generation der Erregungsbildung außerhalb des Sinusknotens zeigen. Es ist jedoch nicht immer eindeutig zwischen physiologischer und pathologischer Funktion des Sinusknotens zu unterscheiden, da auch in gesunden Kontrollkollektiven Sinuspausen, Erregungen außerhalb des Sinusknotens und Variationen in der Herzfrequenz auftreten.^{29,30} Es gibt nur wenige Untersuchungen, die Langzeit-EKG-Normwerte für Kinder und Jugendliche erhoben haben. Nur im Vergleich zu solchen Daten ist es möglich, die gewonnenen Ergebnisse einzuordnen und zu interpretieren. In den oben aufgeführten Studien wird zum Teil keine Angabe zu den zugrundeliegenden Normwerten gemacht. Es ist daher nicht ersichtlich welche physiologischen Herzfrequenzen in unterschiedlichen Altersklassen den Untersuchungen zugrunde liegen und ab wann eine Sinusbradykardie als solche definiert wurde. In der vorliegenden Studie benutzten wir die Definition von Kugler et al.³⁰ aus dem Lehrbuch von Gilette und Garsson (1999). Hier wurde eine Ruheherzfrequenz von >60 bpm bei Kindern unter sechs Jahren und von >45 bpm bei Kindern älter als sechs Jahre als physiologisch gewertet. Diese Grenzen sind vergleichbar mit Langzeit-EKG-Daten, die Salameh et al.²⁹ 2008 veröffentlichten. Ihre Studie ermittelte Normalwerte für die Herzfrequenz bei 616 gesunden Kindern und Jugendlichen bis 20 Jahre. Dabei lag die minimale Herzfrequenz für 1-5-jährige Jungen bei 63 ± 9 bpm und für Mädchen bei 63 ± 11 bpm. Für 5-10-jährige wird die minimale Herzfrequenz von Jungen bei 52 ± 7 bpm und für Mädchen bei 54 ± 6 bpm angegeben.

Bei fünf, der hier untersuchten Patienten konnte beobachtet werden, dass diese kurz vor Erreichen des sechsten Lebensjahres eine Herzfrequenz unter 60 bpm aufwiesen und somit die Kriterien einer SND erfüllten. Nach Überschreiten dieser Altersgrenze unterschritten diese jedoch nicht die definierte Untergrenze von 45 bpm und erfüllten somit nicht mehr die Kriterien einer SND. Bei allen fünf Patienten lagen zu keinem Zeitpunkt andere SND-Kriterien vor. Diese Fälle könnten eine „Reversibilität einer SND“ vortäuschen. Wahrscheinlich ist jedoch, dass der abrupte Wechsel der definierten Untergrenze der Herzfrequenz Ursache für dieses Phänomen ist. Eine detailliertere Betrachtung mit Herzfrequenznormwerten für jedes Lebensjahr könnte dieser Problematik abhelfen.

Pathologische Pausen ($>1,82$ sec) stellten in der vorliegenden Untersuchung nach der Sinusbradykardie das häufigste Kriterium dar, welches zur Diagnose einer SND führte. 25 der 141 (17,7%) Langzeit-EKGs, in welchen eine SND nachzuweisen war, wiesen pathologische Pausen auf. Die Wahl der Grenze zwischen pathologischen und physiologischen Pausen ist von maßgeblicher Bedeutung. Nur in den Studien von Hakacova et al.²⁶, Lasa et al.⁴⁵ und Sarkis et al.³⁶ wird die Definition der pathologischen Sinuspause (ab einer Dauer von 2 resp. 3 Sekunden) angegeben. Die Häufigkeit von aufgetretenen pathologischen Pausen, die zur Diagnose einer SND führten, werden

hier nicht angegeben. Je kürzer eine Sinuspause als pathologisch definiert wird, desto eher führt diese auch zur Diagnose einer SND. Ovroutski et al.³⁴ und Fiore et al.¹⁴ berücksichtigen pathologische Pausen in der vorliegenden Studie nicht als Kriterium einer SND. Die vergleichsweise niedrigere Grenze für pathologische Pausen in der vorliegenden Studie könnte in geringem Umfang an der größeren Häufigkeit einer SND in unserem Kollektiv beigetragen haben.

Neben der Herzfrequenz ist auch die Bewertung eines junktionalen Ersatzrhythmus und eventueller Sinuspausen nicht einheitlich. Beide Formen können auch bei gesunden Probanden auftreten und sind daher nicht immer als pathologisch zu bewerten. Das Auftreten eines junktionalen Ersatzrhythmus wurde in allen zitierten Studien als Kriterium für eine Sinusknotendysfunktion definiert. Bis auf Bae et al.²¹, die einen junktionalen Rhythmus von 50% als pathologisch werten, wurde in allen anderen Studien keine Angabe über die genaue Definition eines pathologischen junktionalen Rhythmus gemacht. Häufig weist ein regelmäßiger Wechsel zwischen Sinusrhythmus und junktionalem Ersatzrhythmus auf eine Pathologie im Sinusknoten hin. Das Langzeit-EKG sollte daher im Vergleich mit dem 12-Kanal-EKG einen Vorteil in der Treffsicherheit beim Auffinden eines junktionalen Ersatzrhythmus aufweisen. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass kurze Phasen eines junktionalen Ersatzrhythmus auch bei gesunden Probanden auftreten. Kramer et al.³¹ nutzen im Rahmen einer 1991 veröffentlichten Studie als Referenzgrenze für einen pathologischen junktionalen Ersatzrhythmus eine Dauer von >20 Minuten. Diese Definition wurde auch in der vorliegenden Untersuchung genutzt. Nur in 18 der 141 Langzeit-EKGs, die die Kriterien einer SND erfüllten, war ein junktionaler Ersatzrhythmus von >20 Minuten Dauer zu finden. Bei den oben beschriebenen Studien wurde zum Teil keine separate Angabe über die Häufigkeit dieses Kriteriums getroffen. Nur Hakacova et al.²⁶ führten den junktionalen Ersatzrhythmus als häufigstes Kriterium der SND auf. Im frühen postoperativen Verlauf litten 52% der LTFO-operierten Patienten unter einer Rhythmusstörung, 83% davon machte die Sinusknotendysfunktion, diagnostiziert als prädominanter junktionaler Ersatzrhythmus, aus. Ein Jahr später zeigten nur 33% der Patienten eine SND oft mit junktionalen Ersatzrhythmen. Die Autoren geben nicht die zeitliche Definition für diese an, so dass möglicherweise zum Teil auch physiologische junktionale Ersatzrhythmen berücksichtigt worden sein könnten. In dieser Studie trat die SND in der Mehrheit der Fälle nicht direkt postoperativ, sondern im Verlauf auf. Dies stellt die operativ bedingte mechanische Verletzung des Sinusknotens oder der ihn versorgenden Gefäße eher in Zweifel.

Die Kriterien der schweren Sinusarrhythmie und des Bradykardie-/ Tachykardie-Syndroms wurden in allen erwähnten Untersuchungen nicht berücksichtigt. Diese Kriterien traten in unserer Studie sehr selten auf und waren immer mit einer Sinusbradykardie vergesellschaftet. Es ist daher nicht davon auszugehen, dass eine zusätzliche Berücksichtigung dieser Kriterien die Häufigkeit der Diagnose einer SND in den oben genannten Studien gesteigert hätte. Zusammenfassend ist festzustellen, dass bei der vorliegenden Studie schon zwei Kriterien (Sinusbradykardie und pathologische Sinuspause) ausgereicht hätten, um mehr als 95% der SNDs festzustellen.

4.3.3 Berücksichtigte Vitien

Bei der Mehrzahl der Studien wird eine Analyse der SND vorgenommen, ohne nach dem Subtyp des univentrikulären Herzfehlers zu unterscheiden. Dabei kann die zugrundeliegende Fehlbildung Einfluss auf die Entwicklung einer SND haben oder es sind entsprechend unterschiedliche Operationsschritte notwendig, die mehr oder weniger in Nähe des Sinusknotens stattfinden. Ein Beispiel sind Patienten mit Heterotaxie-Syndrom, bei denen in der Regel Lageanomalien des Sinusknotens bestehen.⁵¹ Der Anteil an HLHS Patienten lag zwischen 14,7%³³ und 31%¹⁴, mit Ausnahme der Untersuchung von Lasa et al.⁴⁵, in der der Anteil der Patienten mit „rechtsventrikulärer Morphologie“ bei 74%. Wahrscheinlich handelte es sich größtenteils um Patienten mit HLHS. In der vorliegenden Untersuchung wurden ausnahmslos HLHS Patienten berücksichtigt. Trivedi et al.³ stellten fest, dass Rhythmusstörungen bei HLHS Patienten häufiger auftreten als bei Patienten mit anderen univentrikulären Vitien. Dies könnte neben den oben diskutierten methodischen Gründen erklären, warum im unserem Kollektiv häufiger eine SND nachzuweisen ist, als in gemischten Kollektiven. Wichtig für die Aussagekraft bezüglich der Häufigkeit einer SND ist auch die Größe der untersuchten Kohorte. So schlossen die oben dargestellten Untersuchungen maximal 35¹⁴ mit einem lateralen Tunnel versorgte HLHS Patienten ein und lagen damit deutlich unter der von uns untersuchten Patientengruppe von 74 HLHS Patienten.

4.3.4 Einfluss operativer Techniken auf die SND

Derzeitig haben sich international zwei gängige Operationsverfahren zur Schaffung der Fontanzirkulation etabliert. Neben dem intrakardialen Tunnel (LTFO) nach vorangegangener Hemifontan-OP findet das extrakardiale Conduit (ECFO) mit vorgeschalteter Glenn-Anastomose Anwendung. Die Diskussion von Vor- und Nachteilen der einzelnen Operationsverfahren steht in Zentrum zahlreicher Studien.^{20,21,22,23,24,25,26,33,34}

Im Fokus der vorliegenden Untersuchung steht die Häufigkeit des Auftretens einer SND nach TCPC in Form des lateralen Tunnels nach vorangegangener Hemifontan-Operation. Für die SND steht das Ausmaß des operativen Eingriffs der einzelnen Verfahren im Bereich des Sinusknotens im Vordergrund, da insbesondere direkte Verletzungen, aber auch die Verletzungen der vasculären Versorgung als Ursache für eine SND diskutiert werden.⁴ Für die beschriebenen chirurgischen Läsionen insbesondere des Sinusknotens scheinen laut Danielson insbesondere Eingriffe im Bereich des cavoatrialen Übergangs in Frage zu kommen. Wenn in diesem Bereich operativ interveniert wird, steigt postoperativ die Wahrscheinlichkeit für eine SND.^{52,53}

Die Daten der einzelnen Studien bezüglich einer SND nach TCPC sind sehr kontrovers. Einige Studien^{23,44,45} konnten kein signifikant unterschiedliches Risiko für das Auftreten einer SND zwischen beiden TCPC Verfahren feststellen. Zwar konnte bei Kumar et al.²³ kein signifikanter Unterschied für das Risiko einer SND zwischen den beiden Verfahren ermittelt werden, jedoch konnte der LTFO als unabhängiger Risikofaktor für eine früh-postoperative SND identifiziert werden.

In anderen Untersuchungen^{21,34} wurde von einem signifikant höheren Risiko für eine Bradyarrhythmie oder SND nach LTFO als beim ECFO im späten postoperativen Verlauf berichtet. Bei Ovroutski et al.³⁴ wiesen zum Ende des Follow-Up 52% der LTFO und 91% der ECFO Patienten einen Sinusrhythmus auf. 13% der LTFO Patienten zeigten eine Bradyarrhythmie, jedoch keiner der ECFO Patienten. Bei Bae et al.²¹ konnte im Verlauf bei 10 von 35 LTFO Patienten und bei 3 von 33 ECFO Patienten eine SND festgestellt werden ($p=0,041$).

Es gibt jedoch auch Studien^{22,23}, die von einem häufigeren Auftreten einer SND bei Patienten, die mit einem extrakardialen Tunnel versorgt wurden, berichten. So berichten Dilawar et al.²², dass bei 21% der LTFO und bei 59% der ECFO Patienten eine SND nachgewiesen werden konnte. Tatsächlich unterschied sich in dieser Untersuchung das Follow-Up signifikant zugunsten des LTFO (LTFO: 18 ± 11 Monate; ECFO: 34 ± 19 Monate). Auch bei Kumar et al.²³ wurde eine SND postoperativ und im späteren Follow-Up (LTFO $3,6 \pm 1,6$ Jahre; ECFO $3,0 \pm 2,2$ Jahre) häufiger bei ECFO-, als bei LTFO-Patienten (LTFO 15%; ECFO 28%; $p=0,2$) nachgewiesen.

In anderen Studien^{33,47} wird keine genaue Angabe über einen eventuellen Unterschied der SND-Häufigkeit nach den unterschiedlichen TCPC Varianten gemacht.

Außerdem existiert keine der vorliegenden Studie vergleichbare Untersuchung, die sich mit Hilfe eines longitudinalen Studiendesigns mit dem Auftreten einer SND nach TCPC in Form eines ECFO beschäftigt. Insgesamt muss an diesem Punkt daraufhin gewiesen werden, dass außer in der Studie von Bae et al.²¹ die SND lediglich einen Unterpunkt darstellt oder gar nicht genannt wird. Die Autoren der Metaanalyse nehmen Bezug auf die Untersuchung von Dahlqvist et al.²⁸ und beschreiben, dass die Region der SVC, nahe der Verbindung zum rechten Vorhof und Sitz des Sinusknotens mit parasymphathischen Ganglien besetzt ist. Während des Absetzens der SVC vom rechten Vorhof könnten die Ganglien verletzt werden. Dies würde erklären, warum Patienten nach TCPC eine verminderte Herzfrequenzvariabilität aufweisen und auch ein potentielles Risiko für die Entwicklung einer SND besteht. Kumar et al.²³ sowie Li und Zheng⁴⁸ erörtern des Weiteren, dass in der Regel bei Anlage des LTFO nach vorangegangener Hemifontan-Operation, keine weiteren chirurgischen Maßnahmen mehr im Bereich des Sinusknotens nötig sind. Lediglich eine Revision an den Pulmonalarterien könnte Verletzungen im Bereich des Sinusknotens bedingen. In dem hier untersuchten Kollektiv wurden lediglich bei drei Patienten während der LTFO-Anlage ein Eingriff an den Pulmonalarterien durchgeführt. Ein Patient entwickelte im Verlauf eine SND. Die betroffene Gruppe ist zu klein für eine statistische Untersuchung und klare Aussage. Jedoch scheint eine solche Ausweitung der TCPC keine entscheidende Rolle für das Auftreten einer SND zu spielen.

Beim Vergleich der beiden gängigen TCPC-Verfahren sollte die Art der vorangegangenen Operationsschritte nicht außer Acht gelassen werden. Dem im Rahmen dieser Studie genutzten LTFO ging jeweils eine Hemifontan-Operation voraus, bei der ein potentielles Risiko einer chirurgischen Läsion im Sinusknotenbereich besteht. Bei 7 der 43 Patienten (16,3%), von denen schon bereits nach der Hemifontan-Operation und vor der TCPC ein Langzeit-EKG existierte, konnte schon vor TCPC eine SND festgestellt werden. Bei der TCPC-Anlage in Form eines LTFO sind in der Sinusknotenregion in der Regel keine weiteren chirurgischen Maßnahmen mehr not-

wendig.²³ Alle weiteren detektierten 28 SND-Fälle wurden erstmals nach Anlage des LTFO nachgewiesen. Die Kaplan Meier Kurve stellt den zeitlichen Verlauf ihres Auftretens und die linear mit der Zeit zu beobachtende Häufigkeitszunahme dar. Von den beschriebenen 28 SND-Fällen zeigten sich bereits 26 im ersten Langzeit-EKG ($16,07 \pm 18,8$ Monaten) nach TCPC. Bei 18 dieser Patienten lag kein vorheriges EKG vor, sodass bei diesen Patienten nicht ausgeschlossen werden kann, dass bereits vor TCPC eine SND vorlag. Eine chirurgische Ursache für das Auftreten einer SND ist deshalb in der Mehrzahl der Fälle unwahrscheinlich.

Im Hinblick auf die Hemifontan-Operation und den lateralen Tunnel als TCPC-Verfahren ist interessant, welchen Einfluss das Operationsalter auf die Entwicklung einer SND hat. Bisher existiert erst eine Studie von Santhanandam et al.⁴¹, die sich mit der Durchführung der TCPC bei HLHS-Patienten vor dem zweiten Lebensjahr beschäftigt. Hier konnte kein erhöhtes Risiko für eine SND bei Früh-Operierten festgestellt werden. Ansonsten und insbesondere in Bezug auf eine SND existieren keine weiteren Untersuchungen. In der vorliegenden Untersuchung wurde das Kollektiv am Median geteilt und untersucht, ob bei früher oder später operierten Patienten ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten einer SND im Verlauf besteht. Die Inzidenz einer SND bei Patienten, die ihre Hemifontan-OP resp. TCPC früher erhielten, war nicht höher als bei Patienten, bei denen diese Eingriffe später stattfanden. Vermutlich sind die Größendifferenzen der entsprechenden Strukturen zu den oben genannten Zeitpunkten makroskopisch kaum wahrzunehmen und haben daher keinen Einfluss auf die Generierung einer SND. Außerdem scheinen chirurgische Ursachen, wie bereits beschrieben, bei einem Großteil der SND eine untergeordnete Rolle zu spielen.

4.3.5 Einfluss operativer Techniken auf Arrhythmien im postoperativen Verlauf

Im Zentrum der meisten Untersuchungen stehen Arrhythmien im Allgemeinen. In allen Studien, bis auf Robbers-Visser et al.³³ werden häufig Rhythmusstörungen beschrieben. Robbers-Visser et al.³³ und Ovroutski et al.²⁶ beschreiben eine geringere Inzidenz von Rhythmusstörungen beim extrakardialen Tunnel. Hakacova et al.²⁶ und Fiore et al.¹⁴ konnten keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Häufigkeit von Rhythmusstörungen zwischen dem lateralen Tunnel und dem extrakardialen Konduit feststellen. Tendenziell scheinen Rhythmusstörungen jedoch etwas häufiger nach TCPC in Form eines LTFO als bei einem ECFO aufzutreten.⁴⁸

In der Metaanalyse wird jedoch beschrieben, dass ein ECFO mit einem höheren Risiko für früh-postoperative Rhythmusstörungen im Vergleich zum LTFO einhergeht.⁴⁸ Die Autoren vermuten, dass die erleichterte Anlage einer Fenestration beim LTFO ein Vorteil sein könnte, da entsprechend der Tunneldruck postoperativ gesenkt wird und somit weniger Arrhythmien ausgelöst werden. Die Autoren der Metaanalyse räumten jedoch ein, dass die meisten von ihnen analysierten Studien keinen signifikanten Unterschied in der Fenestrationsfrequenz zwischen ECFO und LTFO nachgewiesen haben. Bei der Betrachtung später-auftretender Arrhythmien (>30 Tage nach TCPC) zeigte sich jedoch ein signifikant häufigeres Auftreten von Rhythmusstörungen nach

TCPC in Form des LTFO als beim ECFO. Dieser Unterschied stieg mit der Dauer des Follow-Up noch weiter an. Als Ursachen werden eventuell bessere hämodynamische Bedingungen beim ECFO postuliert. Außerdem wird auch die Vermutung geäußert, dass beim LTFO durch Einbringen der intraatrialen Baffle neue Nahtläsionen im Vorhofmyokard herbeigeführt werden. Diese hieraus entstehenden narbigen Strukturen könnten das Substrat für spätere Rhythmusstörungen darstellen. Da sich die Untersuchung zudem größtenteils auf eine Befragung mittels Fragebögen stützt lässt sich vermuten, dass lediglich die symptomatischen Fälle detektiert wurden. Die Dunkelziffer dürfte auch in dem in dieser Untersuchung berücksichtigten Kollektiv deutlich höher liegen.⁴⁸

Auch für Arrhythmien im Allgemeinen lässt sich – analog zur SND – feststellen, dass diese häufig im postoperativen Verlauf nach Fontan-Operation auftreten und mit der Zeit zunehmen.

4.3.6 Früh-postoperatives Auftreten einer SND

Zunehmend wird jedoch zwischen früher (<30 Tage) und später (>30 Tage) aufgetretener SND unterschieden. Unterschiedliche Ursachen der einzelnen Formen kommen in Frage und werden diskutiert.

Obgleich sich unsere Studie nicht mit früh-postoperativen (Brady-)Arrhythmien (<30 Tage) incl. einer SND und deren Relevanz im späteren Verlauf beschäftigt hat, sollen die hierzu vorliegenden Daten der Literatur kurz diskutiert werden. Zum einen wurde untersucht, welches OP-Verfahren – LTFO oder ECFO – im frühen postoperativen Verlauf die geringere SND-Rate hat. Cohen et al.¹⁹ untersuchten die früh-postoperative Phase nach Hemifontan (n=79) und Glenn-Anastomose (n=51) und fanden am ersten postoperativen Tag bei 36% der Hemifontan-Patienten eine SND, dagegen nur bei 10% der Patienten, die mit einer Glenn-Anastomose versorgt wurden. Zum Zeitpunkt der Entlassung war die Häufigkeit einer SND nahezu identisch (Hemifontan 8%; Glenn Anastomose 6%). Es ist daher davon auszugehen, dass die hohe früh-postoperative Inzidenz eher auf Auswirkungen der extrakorporalen Zirkulation und der durch sie bedingten systemischen Inflammation bedingt ist, als durch eine chirurgische Schädigung des Sinusknotens.

Ovroutski et al.³⁴ stellten früh-postoperativ häufiger bei LTFO-Patienten als bei ECFO-Patienten eine Bradyarrhythmie fest. In der Studie von Pundi et al.⁴⁷ benötigten 32 von 1052 (3%) Patienten benötigten im Rahmen einer früh-postoperativ aufgetretenen SND oder eines AV-Blocks III. Grades eine Schrittmacherimplantation. Bei dieser hohen Zahl ist zu bedenken, dass der Studienzeitraum bis 1973 zurückreicht und somit eine frühe Phase der operativen Behandlung univentrikulärer Herzfehler inkludiert. Die Studie macht keine detaillierten Angaben über die Art der operativen Versorgung dieser 32 Patienten. Lasa et al.⁴⁵ stellten bei 5,2% der Kinder früh-postoperativ eine SND fest. Diese Untersuchung berücksichtige 12-Kanal-EKGs und eine unbestimmte Anzahl von Langzeit-EKGs. Ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit einer früh-operativen SND zwischen den beiden Verfahren (LTFO und ECFO) konnte nicht festgestellt werden.

Robbers-Visser et al.³³ geben lediglich an, dass sechs Patienten früh-postoperativ einen

Schrittmacher im Rahmen einer Bradyarrhythmie erhielten. Die tatsächliche Häufigkeit einer SND wird nicht genannt. Da diese Studie nur auf 12-Kanal-EKGs basiert ist zu vermuten, dass lediglich die symptomatischen Fälle detektiert wurden und die tatsächliche Häufigkeit deutlich unterschätzt wurde.

4.4 Schrittmacherimplantation wegen einer SND

Interessant ist die Betrachtung der Häufigkeit einer Schrittmacherimplantation wegen einer SND. In unserer Kohorte waren dies nur 2 der 35 Patienten mit SND (8,6%). Ein weiterer Patient erhielt einen Schrittmacher wegen höhergradiger AV-Blockierung. Bei den verbleibenden 32 Patienten war wegen fehlender klinischer Symptomatik keine Schrittmachertherapie notwendig. Bei Ovroutski et al.³⁴ wurden alle sechs Patienten mit einer Bradyarrhythmie mit einem Herzschrittmacher versorgt. Fiore et al.¹⁴ berichten von 10 Schrittmacherimplantationen bei insgesamt 27/158 Patienten, die einen Nicht-Sinusrhythmus (SND inkludiert) aufwiesen. In der Studie von Sarkis et al.³⁶ wurden nur zwei Patienten mit einer SND identifiziert, welche beide einen Herzschrittmacher erhielten. Robbers-Visser et al.³³ berichten, dass 6 von 9 Patienten mit einer Bradyarrhythmie einen Schrittmacher implantiert bekamen. Pundi et al.⁴⁷ berichten nach $18,2 \pm 8,8$ Jahren von 113/864 Patienten, die eine SND entwickelt haben. Insgesamt wurden bei 212/864 Patienten ein Schrittmacher implantiert, wovon 48% d.h. 102 Patienten wegen SND indiziert erschien. Daraus ergibt sich, dass 90% der SND-Patienten mit einem Schrittmacher versorgt wurden. Über die Indikationskriterien gibt die Arbeit keine Auskunft. Bei Lasa et al.⁴⁵ wurden bei 12 der 32 LTFO-operierten Patienten (gesamt N=106) mit SND ein Schrittmacher implantiert. Dies entspricht einer Quote von 37,5%.

In der Studie von Pundi et al.⁴⁷ war nach vorübergehender postoperativer Notwendigkeit eines Schrittmachers im Rahmen einer SND oder eines AV-Blocks die langfristige Wahrscheinlichkeit der Notwendigkeit einer Schrittmacherversorgung erhöht. Sie empfahlen, besonders diese Patienten longitudinal sorgfältig zu überwachen.

Insgesamt divergiert die Häufigkeit einer Schrittmacherimplantation nach TCPC zwischen den einzelnen Zentren deutlich. Ebenso wie das unterschiedliche Follow-Up und die Definition einer SND nicht einheitlich gehandhabt werden, so sind auch die Kriterien für die Implantation eines Herzschrittmachers in den unterschiedlichen Zentren wohl nicht vergleichbar. Auch wenn für Erwachsene mit einem strukturell normalen Herzen klare Richtlinien für die Versorgung mit einem Herzschrittmacher vorliegen, so gibt es für Kinder mit angeborenem Herzfehler keine einheitlichen Kriterien.⁴⁹ Lediglich Silka et al.⁵⁰ diskutierten, ob Patienten mit einem angeborenem Herzfehler und einer systemischen ventrikulären Ejektionsfraktion kleiner 30% prophylaktisch einen ICD implantiert bekommen sollte, um auf das erhöhte Risiko für einen plötzlichen Herztod einzuwirken.

Die unterschiedliche Häufigkeit einer Schrittmacherimplantation in den oben aufgeführten Studien ist sicher kein verlässlicher Hinweis auf die Schwere einer SND.

4.5 Betrachtung der Herzkatheterdaten

Bei 41 der 74 Patienten wurden insgesamt 53 Langzeit-EKGs in engem zeitlichen Zusammenhang (± 1 Monat) zu einer Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Mit Hilfe der hierbei erhobenen Daten sollte der Frage nachgegangen werden, ob und wenn ja, welche hämodynamischen Parameter mit der Entwicklung einer SND in Verbindung stehen könnten. In der Literatur existieren bisher keine vergleichbaren Daten, keine der bereits genannten Studien berücksichtigt Herzkatheterdaten. Wir fanden bei Patienten mit einer SND signifikant höhere Drücke im Bereich der Fontan-Zirkulation. Vorstellbar ist, dass ein erhöhter Druck Einfluss auf den Sinusknoten ausübt, da bei der Hemifontan-Technik das hohlvenennahe Dach des rechten Vorhofs, in dem sich der Sinusknoten befindet, Teil des Hochdruckgebietes der Fontan-Zirkulation wird. Die Drücke im systemischen Vorhof unterschieden sich demgegenüber nicht signifikant. Die Herzfrequenz der Patienten mit SND war zum Zeitpunkt der Herzkatheteruntersuchungen erwartungsgemäß signifikant niedriger als bei den Patienten ohne eine SND.

4.6 Limitationen der Studie

Ein limitierender Faktor der Studie ist der retrospektive Studienansatz. Eventuell relevante Einflussfaktoren sind retrospektiv häufig nicht mehr eruierbar und erschweren die Deutung der gesammelten Daten.³² Es wurden desweiteren nicht routinemäßig in festen, z.B. jährlichen Abständen Langzeit-EKGs aufgezeichnet. Dies hat zur Folge, dass zwar die Prävalenz einer SND zu einem festen Zeitpunkt eruiert werden kann, jedoch nicht der genaue Zeitpunkt des Auftretens. Nichtsdestotrotz berücksichtigt die Untersuchung im Durchschnitt fünf Langzeit-EKGs pro Patient in zeitlicher Abfolge, was in keiner anderen Studie bisher der Fall war. Allerdings variiert die Dichte an Langzeit-EKGs zwischen den einzelnen Patienten deutlich (2-16). Eine weitere Einschränkung der vorliegenden Untersuchung ist, dass keine Aussage darüber getroffen werden kann, ob sich der Befund einer SND im Verlauf verschlechtert. Dazu hätten alle Langzeit-EKGs der Patienten mit SND über den Zeitpunkt der erstmaligen Manifestation der SND analysiert werden müssen. Der relativ kurze bisherige Follow-Up Zeitraum macht es eher unwahrscheinlich, dass die Frage der Progression in unserer Kohorte hätte beantwortet werden können. Außerdem wurde bei 18 Patienten, bei denen keine Langzeit-EKG-Untersuchungen vor TCPC berücksichtigt wurden, im ersten Langzeit-EKG nach TCPC bereits eine SND festgestellt. Bei diesen 18 Patienten ist nicht auszuschließen, dass diese die SND bereits vor TCPC entwickelt haben.

Da in unserem Zentrum nur sehr wenige TCPC-Operationen in Form eines ECFO durchgeführt werden, kann die Frage, ob diese chirurgische Versorgung Vorteile bzgl. der Häufigkeit einer SND aufweist, nicht beantwortet werden. Wahrscheinlich erscheint dies nicht, da chirurgische Gründe nicht im Vordergrund der Pathogenese stehen dürften.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Bei Patienten mit univentrikulären Herzen tritt im Verlauf der operativen Behandlung mittels Fontan-Palliation nach Anlage einer oberen bidirektionalen cavopulmonalen Anastomose und späterer Schaffung eines intra- oder extrakardialen Tunnels häufig eine Sinusknotendysfunktion (SND) auf. Die bisherigen Studien befassten sich mit der Frage der Häufigkeit der SND in meist kleineren Patientenkollektiven, die bzgl. des zugrundeliegenden Herzfehlers sehr heterogen waren. Es handelte sich in allen Fällen um Querschnittsanalysen. Methodisch waren sie häufig inkonsistent durch Zusammenfassung von Befunden aus Holter-EKGS und 12-Kanal-EKGS.

Ziel der vorliegenden Studie war es, in einem homogenen Kollektiv aus Patienten mit Hypoplastischem Linksherz-Syndrom (HLHS), die im Kinderherzzentrum Kiel einer Palliation mittels Hemifontan-Operation und anschließender totaler cavopulmonaler Anastomose (TCPC) in Form eines lateralen Tunnels unterzogen worden waren, den Zeitpunkt des Auftretens und die klinische Relevanz einer SND im longitudinalen Verlauf zu analysieren. Bei diesen chirurgischen Eingriffen ist das Risiko der operativen Läsion des Sinusknotens und seiner arteriellen Versorgung im Wesentlichen auf die Hemifontan-Operation beschränkt. Des Weiteren sollten operative oder hämodynamische Parameter untersucht werden, die ggf. mit dem Auftreten einer SND assoziiert sein könnten.

Die vorliegende Studie stützt sich auf 333 Holter-EKGS von 74 Patienten mit HLHS, die größte bisher analysierte Kohorte mit diesem Herzfehler. Im Mittel wurden 5 (2-16) Holter-EKGS pro Patient analysiert. Von 43 der 74 Patienten lagen Langzeit-EKGS nach Hemifontan- und vor TCPC-Operation vor, bei 7 (16,3%) war bereits eine SND nachzuweisen. Das Follow-Up nach TCPC umfasste einen Zeitraum von $5,54 \pm 3,38$ Jahren, bei Patienten ohne SND $8,8 \pm 3,0$ Jahre, bei Patienten mit SND lediglich $4,6 \pm 2,7$ Jahre, da keine Weiterverfolgung nach SND-Diagnose erfolgte. Nach TCPC war eine nahezu lineare Zunahme der Zahl der Patienten mit SND zu beobachten. 100 Monate nach TCPC hatte nur noch die Hälfte aller Patienten keine SND. Der durchschnittliche Zeitraum bis zur Diagnose einer SND nach TCPC lag bei $2,85 \pm 2,48$ Jahren, entsprechend einem Alter von $4,6 \pm 2,7$ Jahren. Das häufigste Kriterium für eine SND war eine inadäquate Sinusbradykardie (91,4%), gefolgt von pathologischen Pausen (22,9%).

Die Gruppen mit und ohne SND unterschieden sich nicht bzgl. operativer Faktoren wie der kumulativen Bypasszeit oder dem Alter bei Hemifontan- oder TCPC-Operation.

Zur Untersuchung, ob hämodynamische Faktoren einen Einfluss auf die Entstehung einer SND haben könnten, wurden 53 Herzkatheteruntersuchungen ausgewertet (1-3 pro Patient). Die mittlere Herzfrequenz von Patienten ohne eine SND ($77,3 \pm 18,0$ bpm) und bei Patienten mit einer SND ($60,2 \pm 11,9$ bpm) unterschied sich signifikant ($p = < 0,001$). Der mittlere Druck im intrakardialen Tunnel war bei Patienten mit SND mit $13,6 \pm 1,2$ mmHg vs. $12,6 \pm 1,8$ mmHg signifikant höher ($p = 0,001$). Zwischen den Gruppen mit und ohne offene Fenestration gab es keinen signifikanten Häufigkeitsunterschied der SND. Im Beobachtungszeitraum blieb die SND bei fast allen Patienten ohne erkennbare klinische Relevanz, lediglich in 2 Fällen musste ein permanenter Herzschrittmacher implantiert werden.

Zusammenfassend besteht ein hohes Risiko, im Verlauf der operativen Behandlung mittels Fontan-Palliation an einer SND zu erkranken. Ihr Entstehen ist weniger auf operative Läsionen des Sinusknotens zurückzuführen, sondern sie entsteht oft mit großem zeitlichem Abstand zur Hemifontan- und auch TCPC-Operation und zeigt eine nahezu lineare Zunahme mit der Zeit. Zukünftige Studien müssen zeigen, ob die bislang geringe klinische Relevanz der SND im langfristigen Verlauf bis ins Erwachsenenalter zunimmt.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Norwood WI, Lang P, Hansen DD. Physiologic repair of aortic atresia-hypoplastic left heart syndrome. *N Engl J Med* 1983;308:23-6.
2. Canter CE, Shaddy RE, Bernstein D, et al. Indications for heart transplantation in pediatric heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; the Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;115:658-76.
3. Trivedi B, Smith PB, Barker PC, Jaggars J, Lodge AJ, Kanter RJ. Arrhythmias in patients with hypoplastic left heart syndrome. *Am Heart J* 2011;161:138-44.
4. Fishberger SB. Sinus node dysfunction. In: Wilkins LWa, ed. *Cardiac arrhythmias in children and young adults with congenital heart disease*: Edward P. Walsh, J. Philip Saul, John K. Triedman; 2001:271-84.
5. Noonan JA, Nadas AS. The hypoplastic left heart syndrome; an analysis of 101 cases. *Pediatr Clin North Am* 1958;5:1029-56.
6. Stumper O. Hypoplastic left heart syndrome. *Postgrad Med J* 2010;86:183-8.
7. Connor JA, Thiagarajan R. Hypoplastic left heart syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:23.
8. Apitz J. Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS) mit Aorten- und/oder Mitralatresie. In: Apitz J, ed. *Pädiatrische Kardiologie*; 2002:374-81.
9. Schumacher G. Hypoplastisches Linksherzsyndrom. In: Schumacher H, Bühlmeier, ed. *Klinische Kinderkardiologie*; 2001:191-8.
10. Boucek MM, Edwards LB, Keck BM, Trulock EP, Taylor DO, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighth official pediatric report--2005. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:968-82.
11. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult heart transplant report--2005. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:945-55.

12. Jacobs ML, Blackstone EH, Bailey LL. Intermediate survival in neonates with aortic atresia: a multi-institutional study. The Congenital Heart Surgeons Society. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:417-31.
13. Jenkins PC, Flanagan MF, Jenkins KJ, et al. Survival analysis and risk factors for mortality in transplantation and staged surgery for hypoplastic left heart syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1178-85.
14. Fiore AC, Turrentine M, Rodefeld M, Vijay P, Schwartz T, Virgo K, Fischer L, Brown J. Fontan operation: a comparison of lateral tunnel with extracardiac conduit. *Ann Thorac Surg* 2007;83:622-9.
15. Lown B. Electrical reversion of cardiac arrhythmias. *Br Heart J* 1967;29:469-89.
16. C. Scharf FD. Herzrhythmusstörungen. In: Siegenthaler W, ed. *Differentialdiagnose*; 2005:722-36. Thieme-Verlag
17. Peters NS, Somerville J. Arrhythmias after the Fontan procedure. *Br Heart J* 1992;68:199-204.
18. Bartram U, Grunenfelder J, Van Praagh R. Causes of death after the modified Norwood procedure: a study of 122 postmortem cases. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1795-802.
19. Cohen MI, Bridges ND, Gaynor JW, et al. Modifications to the cavopulmonary anastomosis do not eliminate early sinus node dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:891-900.
20. Azakie A, McCrindle BW, Van Arsdell G, et al. Extracardiac conduit versus lateral tunnel cavopulmonary connections at a single institution: impact on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:1219-28.
21. Bae EJ, Lee JY, Noh CI, Kim WH, Kim YJ. Sinus node dysfunction after Fontan modifications--influence of surgical method. *Int J Cardiol* 2003;88:285-91.
22. Dilawar M, Bradley SM, Saul JP, Stroud MR, Balaji S. Sinus node dysfunction after intraatrial lateral tunnel and extracardiac conduit fontan procedures. *Pediatr Cardiol* 2003;24:284-8.

23. Kumar SP, Rubinstein CS, Simsic JM, Taylor AB, Saul JP, Bradley SM. Lateral tunnel versus extracardiac conduit Fontan procedure: a concurrent comparison. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1389-96; discussion 96-7.
24. Nürnberg JH, Ovroutski S, Alexi-Meskishvili V, Ewert P, Hetzer R, Lange PE. New onset arrhythmias after the extracardiac conduit Fontan operation compared with the intraatrial lateral tunnel procedure: early and midterm results. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1979-88; discussion 88.
25. Lee JR, Kwak J, Kim KC, et al. Comparison of lateral tunnel and extracardiac conduit Fontan procedure. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6:328-30.
26. Hakacova N, Lakomy M, Kovacikova L. Arrhythmias after Fontan operation: comparison of lateral tunnel and extracardiac conduit. *J Electrocardiol* 2008;41:173-7.
27. Brown JW, Ruzmetov M, Deschner BW, Rodefeld MD, Turrentine MW. Lateral tunnel Fontan in the current era: is it still a good option? *Ann Thorac Surg* 2010;89:556-62; discussion 62-3.
28. Dahlqvist JA, Karlsson M, Wiklund U, et al. Heart rate variability in children with fontan circulation: lateral tunnel and extracardiac conduit. *Pediatr Cardiol* 2012;33:307-15.
29. Salameh A, Gebauer RA, Grollmuss O, Vit P, Reich O, Janousek J. Normal limits for heart rate as established using 24-hour ambulatory electrocardiography in children and adolescents. *Cardiol Young* 2008;18:467-72.
30. Gillette P, Garson A. *Clinical Pediatric Arrhythmias*. Kugler JD. Sinus Node Dysfunction 1999:pp250- 300. W.B. Saunders Company;Philadelphia.
31. Kramer HH, Rammos S, Krogmann O, et al. Cardiac rhythm after Mustard repair and after arterial switch operation for complete transposition. *Int J Cardiol* 1991;32:5-12.
32. Hammer GP, du Prel JB, Blettner M. Avoiding bias in observational studies: part 8 in a series of articles on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:664-8.
33. Robbers-Visser D, Miedema M, Nijveld A, Boersma E, Bogers A, Hass F, Helbing W, Kapusta L. Results of staged total cavopulmonary connection for functionally univentricular hearts; comparison of intraatrial lateral tunnel and extracardiac conduit. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:934-41.

34. Ovroutski S, Dahnert I, Alexi-Meskishvili V, Nurnberg JH, Hetzer R, Lange PE. Preliminary analysis of arrhythmias after the Fontan operation with extracardiac conduit compared with intra-atrial lateral tunnel. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001;49:334-7.
35. Wess G, Schulze A, Geraghty N, Hartmann K. Ability of a 5-minute electrocardiography (ECG) for predicting arrhythmias in Doberman Pinschers with cardiomyopathy in comparison with a 24-hour ambulatory ECG. *J Vet Intern Med* 2010;24:367-71.
36. Sarkis V, Sreeram N, Trieschmann U, Ben Mime L, Bennink G. Comparison of arrhythmia incidence after the extracardiac conduit versus the intracardiac lateral tunnel Fontan completion. *Int J Cardiol* 2011;146:258-9.
37. Dadlani GH, Braley K, Perez-Colon E, et al. Long-term management of patients with hypoplastic left heart syndrome: the diagnostic approach at All Children's Hospital. *Cardiol Young* 2011;21 Suppl 2:80-7.
38. Yabek SM, Jarmakani JM. Sinus node dysfunction in children, adolescents, and young adults. *Pediatrics* 1978;61:593-8.
39. Greenwood RD, Rosenthal A, Sloss LJ, LaCorte M, Nadas AS. Sick sinus syndrome after surgery for congenital heart disease. *Circulation* 1975;52:208-13.
40. Manning PB, Mayer JE, Jr., Wernovsky G, Fishberger SB, Walsh EP. Staged operation to Fontan increases the incidence of sinoatrial node dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:833-9.
41. Sathanandam S, Polimenakos AC, Blair C, El Zein C, Ilbawi MN. Hypoplastic left heart syndrome: feasibility study for patients undergoing completion fontan at or prior to two years of age. *Ann Thorac Surg* 2010;90:821-8.
42. Wen L, Sun ML, An P, Jiang X, Sun K, Zheng L, Liu QQ, Wang L, Zhao QH, He J, Jing ZC. Frequency of supraventricular arrhythmias in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2014;114(9):1420-5.
43. Spray, TL. Fenestrated Fontan for hypoplastic left heart syndrome. *Operative Techniques in Cardiac and Thoracic Surgery*. 1997; 2: 239-252
44. Fiore A, Turrentine M, Rodefeld M, Palaniswamy V, Schwartz T, Virgo K, Fischer L, Brown J. Fontan Operation: A comparison of Lateral Tunnel with Extracardiac Conduit. *Ann Thorac Surg* 2007;83:622-30

45. Lasa J, Glatz A, Daga A, Shah M. Prevalence of Arrhythmias Late After the Fontan Operation. *Am J Cardiol* 2014;113:1184-1188
46. Quintin E, Nightingale P, Hudsmith L, Thorne S, Marshall H, Clift P, de Bono J. Prevalence of atrial tachyarrhythmia in adults after Fontan operation. *Heart* 2015;101:1672-1677
47. Pundi K, Pundi K, Johnson J, Dearani J, Li Z, Driscoll D, Wackel P, McLead C, Cetta F, Cannon B. Sudden cardiac death and late arrhythmias after Fontan operation. *Congenital Heart Disease* 2017;12:17-23
48. Zheng J, Li Z, Li Q, Li X. Meta-analysis of Fontan procedure. Extracardiac conduit vs. intracardiac lateral tunnel. *Herz* 2017;5;1-8.
49. Lemke B, Nowak B, Pfeiffer D. Leitlinien zur Herzschrittmachertherapie. *Z Kardiol* 2005;94:704-720
50. Silka MJ, Bar-Cohen Y. Should patients with congenital heart disease and a systemic ventricular ejection fraction less than 30% undergo prophylactic implantation of an ICD? Patients with congenital heart disease and a systemic ventricular ejection fraction less than 30% should undergo prophylactic implantation of an implantable cardioverter defibrillator. *Circ Arrhythm Electrophysio.* 2008;1:298-306.
51. Berg C, Gembruch U, Geipel A. Fetale Heterotaxie Syndrome. *Der Gynäkologe.* 2006; 1;31-38
52. Manning P, Mayer J, Wernovsky G, Fishberger S, Walsh E. Staged operation to Fontan increases the incidence of sinoatrial node dysfunction. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 1995. 111;833-840
53. Stamm C, Friehs I, Mayer J, Zurakowski D, Triedman J, Moran A, Walsh E, Lock J, Jonas R, Nido P. Long-term results of the lateral tunnel Fontan operation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2001. 121;28-41.
54. Deal B, Jacobs M. Management of failing Fontan circulation. *Heart.* 2012. 98 (14);1098-1104
55. Kaulitz R, Hobeck M. Current treatment and prognosis in children with functionally univentricular hearts. *Archives of Disease in childhood.* 2005;90;757-762.

7. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

Abbildung 1.1	Hemifontan-Operation	9
Abbildung 1.2	TCPC mit extrakardialen Konduit	10
Abbildung 1.3	TCPC mit lateralem Tunnel	10
Tabelle 2.1	Verwendete Kriterien einer Sinusknotendysfunktion	21
Tabelle 3.1	Demographische, operative und hämodynamische Daten sowie Medikameneinnahme der untersuchten Patienten mit und ohne SND. (Medikamenteneinnahme zum Zeitpunkt des erstmaligen SND-Nachweises oder Patienten ohne SND zum Zeitpunkt des letzten Langzeit-EKGS)	24
Abbildung 3.1	Die Herzfrequenz während der HK-Untersuchung bei Patienten ohne (linker Boxplot) und mit (rechter Boxplot) SND	26
Tabelle 3.2	Häufigkeit der Diagnosekriterien beim erstmaligen Nachweis der SND (n=35 Patienten; mehrere Kriterien pro Patient möglich).....	27
Abbildung 3.2	Darstellung der SND-freien Zeit nach Durchführung der TCPC (n=Anzahl der noch berücksichtigten Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt).....	32

CURRICULUM VITAE

von Markus Müller, geboren am 03. Februar in Flensburg

1996 – 2005	Kurt-Tuchsolsky-Schule Flensburg Adelby, Abschluss Abitur
SS 2006	Studium der Mathematik und Volkswirtschaftslehre an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
WS 06/07 – SS 2007	Studium der Zahnheilkunde an der Justus-Liebig Universität Giessen
SS 2007 – SS 2008	Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen. Abschluss 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2009 – 2010	Studium der Humanmedizin an der Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Spanien
WS 08/09 – SS 2013	Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität Kiel, 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2013 – 2016	Assistenzarzt am Kreiskrankenhaus Preetz (Chirurgische Abteilung)
Seit 2015	Wissenschaftlicher Angestellter am Institut für Sportwissenschaft, Abteilung Sportmedizin der Christian-Albrechts-Universität Kiel
Seit 2016	Assistenzarzt am Kreiskrankenhaus Preetz (Internistische Abteilung)