

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

Die postoperative junctional ektope Tachykardie und ihre Behandlung mittels R-Zacken-getriggter Vorhofstimulation

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

vorgelegt von
Friedemann Egender
aus Freiburg i. Breisgau

Kiel 2018

1. Berichterstatter/in: Prof. Dr. Hans-Heiner Kramer, Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie, im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
2. Berichterstatter/in: Prof. Dr. Derk Frank, Klinik für Innere Medizin III mit den Schwerpunkten Kardiologie und Angiologie, im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Tag der mündlichen Prüfung: 22.08.2019

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 10.07.2019

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	4
1.1	Charakterisierung.....	4
1.2	Therapie.....	11
1.3	Ziel der Studie.....	25
2	Methoden.....	27
2.1	Retrospektiver Teil	28
2.2	Prospektiver Teil.....	28
2.3	Studienprotokoll (AVTPS 2012)	28
3	Ergebnisse.....	36
3.1	Retrospektiver Teil	36
3.2	Prospektiver Teil.....	48
3.3	Retrospektiver und Prospektiver Vergleich.....	55
4	Diskussion.....	59
4.1	Analyse des Gesamtkollektiv	59
4.2	Vergleich zwischen A00-Stimulation und AVT-Stimulation.....	59
4.3	Notwendige Invasivität bei der Behandlung	61
4.4	Einfluss des Therapieprotokolls auf die Behandlungsqualität	62
4.5	Limitationen	63
5	Zusammenfassung.....	64
6	Literaturverzeichnis.....	65
7	Abkürzungsverzeichnis	70
8	Tabellenverzeichnis	73
9	Abbildungsverzeichnis.....	74
10	Eidesstattliche Versicherung	75
11	Publikationen.....	76
12	Danksagung	77

Hinweis zur sprachlichen Gleichbehandlung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Text entweder die männliche oder die weibliche Schreibweise verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten jedoch für beide Geschlechter.

1 Einleitung

Wenn Kinder am Herzen operiert werden, so kann es in der frühen postoperativen Phase zu einer charakteristischen Herzrhythmusstörung kommen – der junktional ektopen Tachykardie (JET). Ursache ist die Ausbildung eines autonomen Erregungszentrums im Bereich des kompakten AV-Knotens oder des His'schen Bündels. Aufgrund der Lage des autonomen Zentrums im Reizleitungssystem – es liegt noch vor der Aufzweigung in die beiden Tawaraschenkel – sind die QRS-Komplexe schmal, solange nicht zusätzlich ein Schenkelblock vorliegt. Die in der Literatur berichtete Inzidenz der postoperativen JET liegt zwischen 1.3% und 27% [1, 15, 25]. Damit ist die JET die häufigste hämodynamisch relevante Tachykardie im Anschluss an einen kinderherzchirurgischen Eingriff [52].

1.1 Charakterisierung

Typischerweise tritt eine JET postoperativ mit einem Median von 4 h auf, gelegentlich bis zu 48 h, sehr selten auch mehrere Tage nach einem kinderherzchirurgischen Eingriff [6, 12, 25, 36, 41]. Charakteristisch ist der kontinuierliche und sukzessive Anstieg der Herzfrequenz auf Werte von 260 bis 300 Schläge/min. Überlebt der Patient die Rhythmusstörung, so bildet sie sich nach spätestens 7 Tagen zurück [25]. Der Abfall der Herzfrequenz erfolgt ebenfalls kontinuierlich bis zum Übergang in einen Sinusrhythmus oder eine andere vorhofgeführte Rhythmusstörung [35-37, 56].

Mit Beginn der Übernahme des autonomen Zentrums beginnt die Kammerfrequenz die Vorhoffrequenz zunächst leicht zu übersteigen. Es kommt zu einer Entkopplung von Vorhof- und Kammeraktionen. Zu diesem Zeitpunkt sind die P-Wellen noch im EKG sichtbar, man spricht von einer atrioventrikulären Dissoziation (AV-Dis). Nach einer weiteren Erhöhung der Kammerfrequenz können die vom autonomen Zentrum auf das Atrium zurückgeleiteten Erregungen die Sinusknotenaktionen blockieren, sodass im EKG keine P-Wellen mehr vor den Kammerkomplexen erkennbar sind. Diese Rhythmusstörung wird als akzelerierter junktionaler Rhythmus (AJR) bezeichnet. Bei einem weiteren Frequenzanstieg und mit Überschreiten einer nicht einheitlich definierten kritischen Herzfrequenz besteht das Vollbild der junktional ektopen Tachykardie [15].

Nach einer Operation an der Herz-Lungen-Maschine besteht häufig eine ausgeprägte systolische und diastolische ventrikuläre Funktionsstörung. Die atrioventrikuläre Dissoziation im Rahmen der JET und insbesondere die diastolische Funktionsstörung führen zu einer deutlichen Reduktion der

Herzauswurfsleistung. Vermutlich verursacht durch das verminderte Herzzeitvolumen, kommt es in der Folge zu einem kontinuierlichen Anstieg der Herzfrequenz. Die hohen Pulsraten der Tachykardie führen wiederum zu einer Verkürzung der diastolischen Füllungszeit. Es kommt zu einem Circulus vitiosus. Auf diese Weise kann es zu einer ausgeprägten hämodynamischen Instabilität kommen. Ohne adäquate Therapie sind Morbidität und Mortalität von Patienten mit postoperativer JET deutlich erhöht [1, 2, 41].

Definition

Weitgehend einheitlich werden in der Literatur die EKG-morphologischen Charakteristika der postoperativen JET beschrieben. Die Diagnose basiert dabei auf dem Vorliegen (i) einer Schmalcomplex-Tachykardie (bei Abwesenheit eines vorbestehenden oder funktionellen Schenkelblocks), (ii) einer atrioventrikulären Dissoziation, (iii) einer Kammerfrequenz, die über der Vorhoffrequenz liegt, (iv) der Abwesenheit einer dem QRS-Komplex vorausgehenden P-Welle und (v) dem kontinuierlichen Anstieg und Abfallen der Herzfrequenz im Verlauf der Rhythmusstörung („warming up and cooling down“) [35-37, 56].

Nicht einheitlich definiert ist dagegen die kritische Herzfrequenz, mit deren Hilfe in Studien zwischen einem akzelerierten junktionalen Rhythmus und einer junktional ektopen Tachykardie unterschieden wird. Einige Autoren wählten hierfür eine fixe Herzfrequenz von 170 Schlägen/min [1, 25, 30, 36, 40, 56] oder 180 Schlägen/min [44]. Andere entschieden sich für eine altersabhängige kritische Herzfrequenz und orientierten sich an der 98. Perzentile [23, 53] oder an der 95. Perzentile [50]. Erschwerend kommt hinzu, dass keine dieser Studien Angaben dazu enthält, auf welche publizierten Perzentilen Bezug genommen wird. Auch werden die explizit gewählten numerischen Werte der kritischen Herzfrequenz für das jeweilige Alter nicht erwähnt. Einen anderen Weg wählten Borgmann *et al.* und wählten als kritische Herzfrequenz eine Pulsrate, die 110% der Sinusfrequenz vor Ausbruch der Rhythmusstörung entspricht [8]. Walsh *et al.* verwendeten in ihrem 1997 veröffentlichten Studienprotokoll eine fixe kritische Herzfrequenz von 170 Schlägen/min. Die Autoren hatten die Beobachtung gemacht, dass sich ab dieser Herzfrequenz die hämodynamische Situation von herzoperierten Kindern mit angeborenem Herzfehler bei gleichzeitig fehlender synchronisierter Vorhofkontraktion deutlich zu verschlechtern begann [56]. Andere Autoren unterstützten diesen Ansatz, da die zu der damaligen Zeit erhältlichen externen Schrittmacher häufig nur Frequenzen von bis zu 180 Schlägen/min stimulieren konnten und die Frequenzsenkung auf ein Niveau, in dem die Vorhofstimulation angewendet werden kann, ein wichtiges Therapieziel darstellte [47].

Tabelle 1: Kriterien zur Definition der postoperativen JET in der Literatur [15]

Krit. HF	Autor	Jahr	QRS	AV-Dis.	VF>AF	wu & cd	Inzidenz (%)
> 170/min	Haas	2004	x	x			1.3
	Imamura	2012	x				-
	Kovacikova	2009	x	x	x	x	1.4
	Mahmoud	2008	x	x	x		-
	Walsh	1997	x	x	x	x	-
	Abdelaziz	2014	x	x	x		27.0
>180/min	Paech	2015	x	x	x	x	2.5
98. Perz.	Till	1991	x	x	x		-
	Grosse-Wortmann	2010	x				6.1
95. Perz.	Saul	2005					-
110% des SR	Borgmann	2011	x	x	x	x	21.0
keine	Batra	2006	x	x			8.0
	Kelly	2010	x	x	x		-
	Kohli	1999	x	x	x	x	-
	Laird	2003	x	x	x	x	-
	Mildh	2011	x	x	x		5.0

Krit. HF: kritische Herzfrequenz, AV-Dis.: atrioventrikuläre Dissoziation, VF: Ventrikelfrequenz, AF: Vorhoffrequenz, Perz.: Perzentile, SR: Sinusrhythmus, wu & cd: warming up and cooling down, QRS: schmaler QRS-Komplex

In einer eigenen retrospektiven Studie konnte in einem Beispielkollektiv aufgezeigt werden, dass kleine Abweichungen bei der Definition der kritischen Herzfrequenz zu relevanten Unterschieden in der generellen und altersbezogenen Inzidenz der junktional ektopten Tachykardie führen [15]. Die Inzidenz der postoperativen JET in dem Kollektiv variierte in Abhängigkeit von der gewählten Definition zwischen 2.0% und 8.3%. Definitionen, die auf einer fixen kritischen Herzfrequenz basieren, führten dazu, dass bei keinen Patienten, die älter als 12 Monate waren, eine JET identifiziert wurde. Bei der Verwendung der Definition nach Borgman *et al.* wurde eine JET bei

keinen Patienten, die älter als sechs Monate waren, diagnostiziert. Ferner ist bei der Interpretation von Inzidenzen darauf zu achten, auf welche Grundgesamtheit sie sich beziehen. Beispielsweise wird die Inzidenz der postoperativen JET bei Patienten, die an einer Fallot'schen Tetralogie operiert werden, höher ausfallen als eine Inzidenz, die sich auf alle am Herzen operierten Kinder bezieht [8, 29]. Diese Aspekte sind bei der Interpretation von Studienprotokollen und Studiendaten zu berücksichtigen.

Ursachen und Risikofaktoren

Die konkrete Ursache der JET ist nicht bekannt. Angenommen wird in der Fachliteratur, dass es sich dabei um eine Reaktion auf ein mechanisches Trauma im Bereich des proximalen Reizleitungssystems im Rahmen der Operation. Häufig entsteht eine JET im Anschluss an eine Operation im Bereich des rechtsventrikulären Ausflusstraktes oder bei der Korrektur eines Ventrikelseptumdefekts. In diesem Zusammenhang könnte es zu einer Einblutung oder einem zellulären Ödem des Myokards nach Resektion von Muskelbündeln kommen, die eine irritative Wirkung auf das Reizleitungssystem ausüben [13, 52]. Diese Erklärung allein ist jedoch nicht befriedigend, denn auch Patienten, bei denen keine Manipulationen im Bereich von AV-Knoten vorgenommen wurden, beispielsweise bei extrakardialen Fontan-Operationen, bei Herztransplantation oder bei Anlage eines Blalock-Taussig-Shuntes, können von einer postoperativen JET betroffen sein [29]. Moak *et al.* konnten in ihrer aktuellen Studie Manipulationen im Bereich des perinodalen Areal nicht als Risikofaktor für die Entstehung einer postoperativen JET nachweisen [42]. Eine Operation an der Herz-Lungen-Maschine, Elektrolytverschiebungen und die Verabreichung von Katecholaminen werden ebenfalls als Ursachen für die postoperative JET diskutiert. Ausschlaggebend wäre in diesen Fällen eine Beeinträchtigung der Membranstabilität auf zellulärer Ebene, die zu einer gesteigerten myokardialen Irritabilität mit hochgestellter Automatizität führen kann [46].

Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer JET wurden in der Literatur beschrieben: ein junges Patientenalter, eine lange kardiopulmonale Bypasszeit und Aorten-Klemm-Zeit, Elektrolytstörungen, der Gebrauch und die hohe Dosierung inotrop wirksamer Medikamente sowie chirurgische Eingriffe unter Beteiligung des Ventrikelseptums und des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (Tabelle 2) [52]. In einer retrospektiven Studie unterteilten Abelaziz *et al.* das Studienkollektiv von 194 herzoperierten Kindern in drei Gruppen: Patienten mit postoperativer JET, Patienten mit einer anderen Rhythmusstörung und Patienten ohne postoperative Rhythmusstörung. In ihrer Analyse konnten eine lange Bypasszeit oder Aorten-Klemm-Zeit und der Gebrauch von Inotropika als Risikofaktoren für die Entwicklung einer JET identifiziert werden. Diese Ergebnisse unterstreichen die These, dass

perioperative Faktoren eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der postoperativen JET spielen [1].

Tabelle 2: Studien zu Inzidenz und Risikofaktoren

Autor	Jahr	Typ	Stichprobe	Kollektiv	Inzidenz (%)	Risikofaktoren
Hoffman [29]	2002	prospektiv	594	CHD	5.6	Alter < 6 Monate, CPB > 75 min Dopamin post OP 3-7.5 µg/kg/min (OR 6.2, p ≤ 0.01)
				TAPVC	36.5	
				TOF	14.3	
				VSD	13.2	
Batra [6]	2006	prospektiv	336	CHD	8.0	junges Alter (2.8 ± 2.4 vs. 3.8 ± 7.3 Jahre, p < 0.01) CPB (126 ± 50 vs. 85 ± 73 min, p < 0.01) Inotropika-Score (6.3 ± 7.6 vs 2.4 ± 8.1, p 0.01) kein Einfluss: Elektrolytstörung, Chirurgie nahe His-Bündel, Hypomagnesiämie
				Vorhofumkehr	23.0	
				AVSD	21.0	
				Norwood	20.0	
Delaney [12]	2006	prospektiv	189	CHD	8.5	junges Alter (22 vs. 45 Monate) lange CPB (189 vs. 109 min) lange ACC (105 vs. 44 min)
				AVSD	31.3	
				VSD	18.8	
Grosse-Wortmann [23]	2010	prospektiv	494	CHD	6.1	neonatales Alter (Inzidenz 9% vs. 5.5 %)
				VSD		VSD (OR 18.8, p = 0.01)
				Vorhofumkehr		subaortische Stenosen (OR 5.9, p = 0.04)
				ASD		
Mildh [41]	2011	retrospektiv	1001	CHD	5.0	lange CPB (138 vs. 119 min, p=0.002)

				TOF	12.0	hohe Körpertemperatur (38.0 vs. 37.4°C, p=0.013)
				TGA	15.0	erhöhtes Troponin (3.7 vs. 2.1 µg/l, p<0.001)
				VSD	6.0	Norepinephrin (23/51 µg/l vs 35/130 µg/l, p=0.019)
						VSD (65 %)
Moak [42]	2013	prospektiv	750	CHD	15.3	OP-Dauer > 120 min (HR 1.3 p= 0.005)
				CTD	19.5	ACC > 30 min (HR 1.47, p=0.03)
				SVD	19.5	CPB > 60 min
				VSD	11.6	Gebrauch von Kardioplegielösung
						Gebrauch von Inotropika
						OP im AV-Knoten-Areal ist kein Risikofaktor
Kovacikova [36]	2009	prospektiv	2857	CHD	1.4	niedrige Körpertemperatur postoperativ
				VSD	27.5	hohe avDO ₂
				TOF	20.0	
				TAPVD	10.0	
Abelaziz [1]	2014	retrospektiv	194	CHD	27.0	lange CBP
				TOF-Operation	52.0	lange ACC
				AVSD-Operation	42.8	Inotropika

ACC: aortic cross clamp, avDO₂: arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz, CPB: cardiopulmonary bypass, VSD: Ventrikelseptumdefekt, HR: Hazard Ratio, OR: Odds Ratio, ASD: Atriumseptumdefekt, TOF: Tetralogy of Fallot, TAPVC: total anomalous pulmonary venous connection, AVSD: atrioventrikulärer Septumdefekt, CHD: congenital heart disease, SVD: single ventricle defect, CTD: conotruncal defect

1.2 Therapie

Die etablierte Therapie der postoperativen JET besteht aus den sogenannten Basismaßnahmen nach Diagnosestellung der junctionalen Autonomie. Außerdem erfolgen eine Behandlung mit Antiarrhythmika, eine therapeutische Kühlung sowie eine Schrittmacherstimulation.

Basismaßnahmen

Zu den Basismaßnahmen zählen die Korrektur einer erhöhten Körperkerntemperatur, eine ausreichende Sedierung und Schmerztherapie, der Ausgleich von Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes sowie, wenn möglich, die Reduktion von Inotropika [6, 24, 36, 56].

Medikamentöse Therapie

Amiodaron verlängert das Aktionspotential in atrialen, nodalen und ventrikulären Myokardzellen. Die Repolarisation und die Refraktärperiode werden verlängert. Daneben weist Amiodaron auch nicht-kompetitive alpha- und beta-adrenerge Effekte auf [45]. Das Medikament wird seit Ende der Achtzigerjahre zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen eingesetzt [10, 21]. Anfang der Neunzigerjahre erfolgten erste Studien, die eine Überlegenheit von Amiodaron bei der Behandlung der postoperativen JET gegenüber allen anderen Antiarrhythmika der damaligen Zeit zeigte [45, 47]. In einer aktuellen Befragung unter den operativ tätigen deutschsprachigen Kinderherzzentren nannten alle befragten Ärztinnen und Ärzte Amiodaron als Antiarrhythmikum der Wahl zur Behandlung der postoperativen JET [16]. In publizierten Studien wurden Aufsättigungsdosen von 5 mg/kg verwendet, die gegebenenfalls ein- bis zweimal wiederholt wurden [24, 36, 45, 47]. Diese Dosis wurde entweder in Form von Kurzinfusionen über 1h intravenös verabreicht [24, 47] oder erfolgte in Form von Boli zu 1 mg/kg [45] oder 2 mg/kg [36] jeweils über einen Zeitraum von 5-10 min. Im Anschluss wurde eine Erhaltungsdosis von 5-15 μ /kg/min empfohlen [6, 36, 47]. Bezüglich des Zeitpunktes, an dem die Gabe von Amiodaron beendet werden sollte, herrscht keine Einigkeit vor.

Bevor Amiodaron zur Verfügung stand, wurde Procainamid mit Erfolg eingesetzt [56]. Digoxin, Verapamil und Phenytoin erwiesen sich als wirkungslos. Die Bedeutung von Propafenon wurde widersprüchlich diskutiert [22, 31, 56]. Flecainid erwies sich in einer kleinen Fallserie ebenfalls als effektiv und kommt als Alternative zu Amiodaron in Betracht [9]. Die Rolle von traditionellen Betablockern wird nicht einheitlich bewertet. Die präoperative Gabe von Propranolol konnte in einer Studie an Patienten mit Fallot'scher Tetralogie die Inzidenz einer postoperativen JET signifikant

vermindern [40]. Möglicherweise besitzen Esmolol oder Sotalol einen Stellenwert bei der Behandlung der postoperativen JET [25]. Landiolol ist ein ultrakurzwirksamer Betablocker. In aktuellen Fallberichten und kleinen Fallstudien wurde über gute Behandlungsergebnisse mit dieser Substanz berichtet. In vier von insgesamt 13 berichteten Fällen kam es nach der Gabe von Landiolol zur unmittelbaren Konversion in einen Sinusrhythmus. Drei Patienten sprachen nicht auf die Gabe von Landiolol an. Alle anderen Patienten konvertierten innerhalb von 4 h bis 15 h in den Sinusrhythmus [27, 43, 48, 54]. Die Substanz ist derzeit nur in Japan zugelassen. In den deutschsprachigen Zentren liegen diesbezüglich keine Erfahrungen vor [16]. Dasselbe gilt für die Substanz Nifekalant, einem Klasse-III-Antiarrhythmikum, das in einem Fallbericht eine postoperative JET unmittelbar nach intravenöser Gabe erfolgreich in einen Sinusrhythmus überführte [49].

Therapeutische Kühlung

Bekanntermaßen sind Fieber oder eine erhöhte Körpertemperatur mit einer Steigerung der Herzfrequenz assoziiert. Hicks *et al.* wiesen im Jahr 1956 nach, dass eine Hypothermie die Automtizität aller kardialen Schrittmachergewebe reduziert [28]. Es ist daher naheliegend und auch praktisch möglich, eine Tachykardie durch externe Kühlung zu behandeln [5, 46]. In dem beschriebenen Kontext sind drei verschiedene Anwendungs-Szenarien möglich: die Kühlung im Anschluss an die Operation als prophylaktische Maßnahme, um die Normothermie zu erhalten, die Wiederherstellung von Normothermie bei erhöhter Körperkerntemperatur als Basismaßnahme bei Diagnosestellung einer junctionalen Tachykardie und die Kühlung auf eine Körperkerntemperatur von 31 °C bis 35 °C als therapeutische Maßnahme zur Behandlung einer manifesten postoperativen JET. Der prophylaktische Kühlung zum Erhalt der Normothermie wird von 41% der deutschsprachigen kinder-kardiologischen Zentren durchgeführt [16]. Die Maßnahme ist in sich konklusiv und vermutlich auch zielführend, entbehrt aber einer soliden wissenschaftlichen Evidenz.

Generell sind die Begriffe Normothermie, Hypothermie und Fieber in der Literatur nicht einheitlich festgelegt [26, 38, 39]. In dieser Studie wird die Nomenklatur wie in Tabelle 3 angegeben und bezieht sich dabei auf die rektal gemessene Körperkerntemperatur.

Tabelle 3: Nomenklatur der Körperkerntemperatur

Bezeichnung	Temperatur (°C)
schwere Hypothermie	< 28.0
moderate Hypothermie	28.0 – 32.0
milde Hypothermie	32.1 – 34.9
subnormale Temperatur	35.0 – 35.9
<i>Normaltemperatur</i>	<i>36.0 – 37.5</i>
subfebrile Temperatur	37.6 – 38.0
Fieber	> 38.0

Tabelle 4: Auswirkungen der Hypothermie auf den primär herzgesunden Patienten [11]

System	milde Hypothermie	moderate Hypothermie	schwere Hypothermie
Thermoregulation	Zittern	Zittern lässt nach, rasche Auskühlung	Zittern hat aufgehört, rasche Auskühlung
Herz und Gefäße	Tachykardie, Hypertension	Bradykardie, Hypotension, QT- Intervall verlängert	pulslose elektrische Aktivität, Vorhofflattern, AV-Block, Kammerflimmern, Asystolie
Gastrointestinal	Ileus	Pankreatitis, Magenerosionen	Pankreatitis, Magenerosionen
Urogenital, Flüssigkeit, Elektrolyte	Harnblasenatonie, Kälteidiurese	Hyperkaliämie, Hyperglykämie, Laktatazidose	Hyperkaliämie, Hyperglykämie, Laktatazidose
Muskulatur	Hypertonie	Rigidität	Rhabdomyolyse
Hämatologie	-	Hämokonzentration, Hyperkoagulabilität	disseminierte intravasale Koagulopathie, Blutungen
Neurologie	Hyperreflexie, Desorientierung, Ataxie, Dysarthrie	Hyporeflexie, Agitation, Halluzinationen, Mydriasis	Areflexie, Koma, keine Lichtreaktion der Pupille, Hirntod-ähnlicher Status

Die Auswirkungen von Hypothermie in ihren jeweiligen Ausprägungsgraden beim kardial gesunden Menschen sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Die Wiederherstellung von Normothermie bei Patienten mit erhöhter Körpertemperatur findet sich in mehreren Protokollen zur Behandlung der postoperativen JET und gehört als fester Bestandteil zu den Basismaßnahmen, nachdem eine autonome junctionale Tachykardie diagnostiziert wurde [6, 34, 36, 46].

Die therapeutische Hypothermie gehört zu den ältesten Verfahren zur Behandlung einer postoperativen JET und gilt seit den Anfängen der Kinderherzchirurgie diesbezüglich als etablierte Maßnahme [3, 5, 46]. Die Herzfrequenz der junctionalen Tachykardie kann dabei in kurzer Zeit um 25-50 Schläge/min reduziert werden [5]. Die Konversion in den Sinusrhythmus erfolgt während der Kühlungsphase im Rahmen der Aufwärmphase oder im Anschluss daran. Balaji *et al.* beendeten daher die Kühlung, wenn der Patient über einen Zeitraum von 24 h hämodynamisch stabil war (in Bezug auf Blutdruck, Urinausscheidung, Blutgasanalyse), unabhängig von einer Konversion der Rhythmusstörung [3]. Die angestrebte Zieltemperatur wird in den Studien zwischen 31.0°C und 35.0°C angegeben und liegt damit überwiegend im Bereich der milden Hypothermie. Da das Kältezittern der Skelettmuskulatur mit einem erhöhten Sauerstoffbedarf einhergeht, wird gleichzeitig eine tiefe Sedierung, eine Muskelrelaxierung sowie eine Beatmung des Patienten empfohlen. Bei Verlassen des Bereichs der milden Hypothermie können sich bei Temperaturen von unter 32°C schwerwiegende Nebenwirkungen einstellen, wie Bradykardie, arterielle Hypotension, Herzrhythmusstörungen, Elektrolytverschiebungen oder Gerinnungsstörungen [11].

Schrittmachertherapie

Die Behandlung mit einem externen Schrittmacher über die intraoperativ angelegten Schrittmacherkabel oder über eine transösophageal eingeführte Sonde gehört zu den etablierten Behandlungsstrategien einer postoperativen JET [32, 53, 56]. Damit wird das Ziel verfolgt, durch Wiederherstellung der atrioventrikulären Synchronität oder durch Senkung der Herzfrequenz die kardiale Auswurfleistung zu verbessern [32, 35]. Durch die hämodynamische Stabilisierung reduziert sich ein wichtiger Triggerfaktor für den Herzfrequenzanstieg während der postoperativen JET und die Rhythmusstörung kann besser kontrolliert werden.

Die Wirkungsweise eines Herzschrittmachers wird nach dem internationalen Schrittmacher-Code der beiden Fachgesellschaften NASPE (North American Society of Pacing and Electrophysiology) und BPG (British Pacing and Electrophysiology Group) beschrieben [7]. Dieser Code besteht vereinfacht

aus drei Buchstaben: Der erste Buchstabe bezeichnet den Ort der Stimulation, der zweite den Ort der Wahrnehmung und der dritte den Modus der Stimulation (Tabelle 5).

Tabelle 5: Der NASPE/BPEG-Schrittmacher-Code [7]

Position	Bedeutung	Belegung
1	Ort der Stimulation	A: Atrium, V: Ventrikel, D: beide (dual), 0: weder A noch V
2	Ort der Wahrnehmung	A: Atrium, V: Ventrikel, D: beide, 0: weder A noch V
3	Modus der Stimulation	I: inhibierend, T: getriggert, D: beides, 0: weder I noch T

Der einfachste und am häufigsten verwendete Stimulationsmodus zur Behandlung einer postoperativen JET ist die ungetriggerte und nicht-inhibierte Vorhofstimulation (A00). Über die temporären Schrittmacherdrähte oder über eine transösophageale Sonde werden die Vorhöfe mit einer Frequenz, die 5-10 Schläge/min über der junctionalen Herzfrequenz liegt, stimuliert (Abbildung 1A). Durch diese Maßnahme soll die atrioventrikuläre Synchronität wiederhergestellt werden. Diese Methode ist einfach anzuwenden und den meisten pädiatrischen Intensivmedizinern/innen gut vertraut. Dieses Verfahren bietet jedoch auch eine Reihe von Nachteilen: So ist eine intakte atrioventrikuläre Überleitung (AV-Überleitung) erforderlich. Zudem liegt die Stimulationsfrequenz über der Frequenz der Tachykardie und verkürzt dadurch zusätzlich die diastolische Füllungszeit. Außerdem sind während der Therapie regelmäßige Anpassungen notwendig und der Spontanverlauf der junctionalen Frequenz kann nur durch eine Unterbrechung der Stimulation beobachtet werden [14]. Barker *et al.* haben in einer im Jahr 2013 publizierten Studie nachgewiesen, dass pädiatrische Patienten ohne Tachykardie nicht davon profitieren, wenn im Anschluss an eine Herzoperation mit einer Herzfrequenz, die 15% über der Ausgangsfrequenz liegt, stimuliert wird. Ein Abfall der zerebralen und somatischen Geweboxygenierung wurde mittels Near-infrared-Spectroscopy festgestellt, ebenso ein Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks [4]. Die Wiederherstellung der atrioventrikulären Synchronität überwiegt zwar als positiver Aspekt, die Nachteile einer Herzfrequenzerhöhung bei Patienten mit ohnehin schon deutlich erhöhter Herzfrequenz (im Rahmen der Tachykardie) sowie die Störung der Autoregulation des Patienten dürfen als mögliche negative Aspekte der ungetriggerten Vorhofstimulation jedoch nicht unberücksichtigt bleiben. Bereits Walsh *et al.* haben festgestellt, dass die AV-Überleitung bei Patienten mit postoperativer JET häufig gestört ist [56]. Paech *et al.* haben dies im Detail untersucht und festgestellt, dass eine ungetriggerte Vorhofstimulation (A00) in diesem Fall nicht mehr möglich ist [44].

Eine Alternative stellt in diesen Fällen die duale Kammerstimulation (DDD) dar, bei der die Vorhöfe und Herzkammern in synchroner Abfolge stimuliert werden (Abbildung 1A). Wie bei der A00-

Stimulation muss die Stimulationsfrequenz über der junctionalen Frequenz liegen. Ein weiterer und entscheidender Nachteil des Verfahrens besteht darin, dass die Kammern jetzt nicht mehr vom Reizleitungssystem aus, sondern vom Kammermyokard aus stimuliert werden, sodass die Kammerkontraktion unphysiologisch vonstattgeht. Möglicherweise ergibt sich bei DDD-Stimulation trotz Wiederherstellung der atrioventrikulären Synchronität keine hämodynamische Verbesserung für den Patienten. Die Methode ist also mit großer Vorsicht anzuwenden.

Im Jahr 1991 wurde von Till und Roland eine Stimulationstechnik entwickelt, die die genannten Probleme theoretisch überwindet [53]. Sie nannten das Verfahren die „R-Zacken synchronisierte Vorhofstimulation“. Janoušek *et al.* modifizierten das Verfahren und veröffentlichten im Jahr 2003 eine Technik zur Durchführung einer R-Zacken synchronisierten Vorhofstimulation mit Hilfe eines modifizierten, kommerziell erhältlichen Schrittmachers [33]. Bei dieser Methode werden die Schrittmacherdrähte des Patienten an den Eingängen des externen Herzschrittmachers vertauscht. Das Aggregat erkennt auf diese Weise die Impulse des Kammermyokards und interpretiert sie als Vorhofaktivität (Abbildung 1B). Die Vorhöfe werden daraufhin kurz vor der folgenden Kammerstole über den ventrikulären Ausgang des Schrittmachers stimuliert. Gemäß internationalem Schrittmacher-Code entspricht dieses Verfahren einem AVT-Pacing.

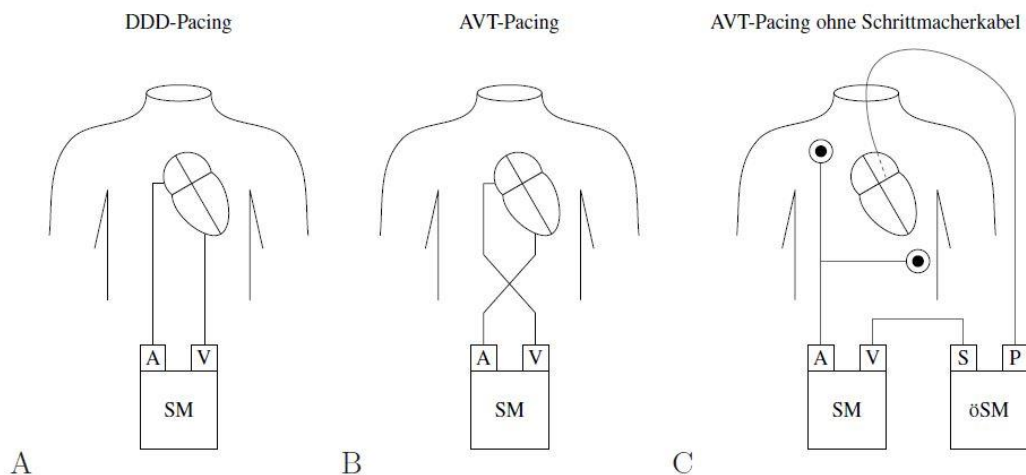


Abbildung 1: Schematische Darstellung der synchronisierenden Schrittmacher-Verfahren

A) DDD-Pacing mit konventioneller Verkabelung (beim A00-Pacing sind nur Vorhofdrähte notwendig), B) AVT-Pacing mit vertauschten Schrittmacherdrähten, C) AVT-Pacing ohne temporäre Schrittmacherdrähte. Die Kammer-signale werden über EKG-Elektroden wahrgenommen, die Vorhöfe über einen Ösophagus-Schrittmacher stimuliert. SM: Schrittmacher, öSM: ösophagealer Schrittmacher, A: Vorhof, V: Ventrikel, S: Sensing (Wahrnehmung), P: Pacing (Stimulation)

Diese Methode bietet den Vorteil, dass die Herzfrequenz des Patienten nicht verändert wird. Die junctionale Frequenz des Patienten lässt sich dadurch im Verlauf der Behandlung beobachten und

das Behandlungsergebnis kann besser beurteilt werden. Anpassungen der Schrittmachereinstellungen sind im Verlauf der Behandlung seltener notwendig als beim A00-Pacing. Vorteilhaft ist ferner, dass die Methode auch bei defekten temporären Schrittmacherkabeln durchgeführt werden kann. Sind die ventrikulären Schrittmacherkabel defekt, so können die Kammer signale über epikutane EKG-Elektroden abgeleitet werden. Sind die atrialen Kabel defekt, so können die Vorhöfe über einen synchron geschalteten transösophagealen Schrittmacher stimuliert werden [18, 33]. Bei dieser Methode besteht die Schwierigkeit darin, das Intervall zwischen Vorhofstimulation (atrial pacing, AP) und Kammerwahrnehmung (ventricular sensing, VS) korrekt einzustellen. Bei der von Janoušek *et al.* beschriebenen Technik wird dieses AP-VS-Intervall eingestellt, indem zunächst die postventrikuläre atriale Refraktärzeit (PVARP) am Schrittmacher auf 100 ms eingestellt wird, die Basisrate hingegen auf einen Wert deutlich unterhalb der Herzfrequenz des Patienten. Danach wird die maximale Übernahmefrequenz (maximum tracking rate, MTR) um 10-20 Schläge/min höher als die Pulsfrequenz eingestellt und die atrioventrikuläre Verzögerung (AV-Delay) auf einen eingespeicherten Maximalwert, der aus Tabelle 6 entnommen werden kann. Damit sind Feineinstellungen unter Berücksichtigung der individuellen hämodynamischen Situation des Patienten möglich (Abbildung 2). Die Methode hat sich prinzipiell als effektiv und sicher erwiesen. Janoušek *et al.* konnten in einer Fallstudie eine signifikante Steigerung des Blutdrucks nachweisen, wenn Patienten mit postoperativer JET mit AVT-Pacing behandelt wurden [33].

Tabelle 6: Maximale Länge des AV-Delay (effektives VA-Intervall) in Abhängigkeit von der maximalen Übernahmefrequenz beim AVT-Pacing nach Janoušek [33]

MTR (1/min)	AV-Delay (ms)	MTR (1/min)	AV-Delay (ms)
230	190	160	320
220	200	150	350
210	210	140	390
200	220	130	400
190	240	120	400
180	260	110	400
170	280	100	400
160	300	90	400

MTR: maximum tracking rate

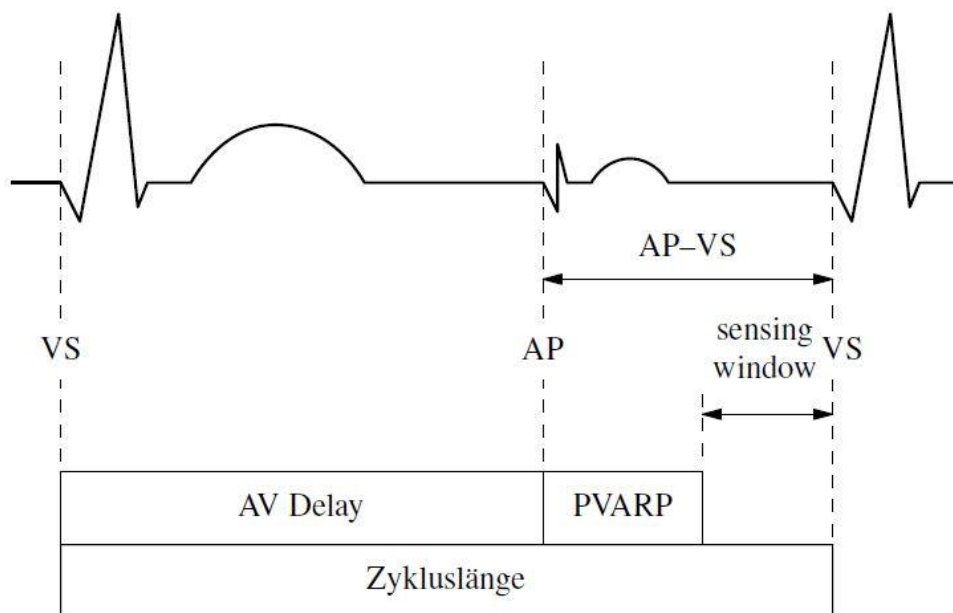


Abbildung 2: Intervalle und Zeiten beim AVT-Pacing

AP: Vorhofstimulation (atrial pacing), VS: Kammerwahrnehmung (ventricular sensing), PVARP (post ventricular atrial refractory period), AV-Delay: atrioventrikuläre Verzögerung (effektives ventrikuloatriales Intervall)

Ein Problem dieser Methode ist die hohe Komplexität: Durch das Vertauschen der Schrittmacherkabel stimmen die Einstellungen am Schrittmacher nicht mehr mit den erzielten biologischen Effekten überein. Beispielsweise wird am Herzschrittmacher der VAT-Modus eingestellt. Effektiv handelt es sich jedoch um einen AVT-Modus. Die PVARP wirkt effektiv als PAVRP, das AV-Delay als VA-Delay und die maximale tracking rate MTR hat nicht mehr die Funktion, die Übernahmefrequenz nach oben zu begrenzen, sondern wirkt als Referenzrate, um das AV-Delay einzustellen und zu begrenzen. Das AP-VS-Intervall wird nicht direkt festgesetzt, sondern indirekt über die MTR. Da zwischen einer Rate und einem Zeitintervall kein linearer, sondern ein hyperbolischer Zusammenhang besteht, ist die Einstellung nicht mehr intuitiv durchführbar. In den Vorversuchen zu dieser Studie konnte mit Hilfe eines selbstentwickelten Simulationsmodells festgestellt werden, dass es auch bei erfahrenen Kinderkardiologen bei der Durchführung von AVT-Pacing häufig zu Fehleinstellungen kommt, die eine effektive und sichere Schrittmachertherapie verhindern. Für die Anwendung sind daher eine gezielte Einweisung sowie die Verwendung eines Prozedurenstandards entscheidend [17, 19].

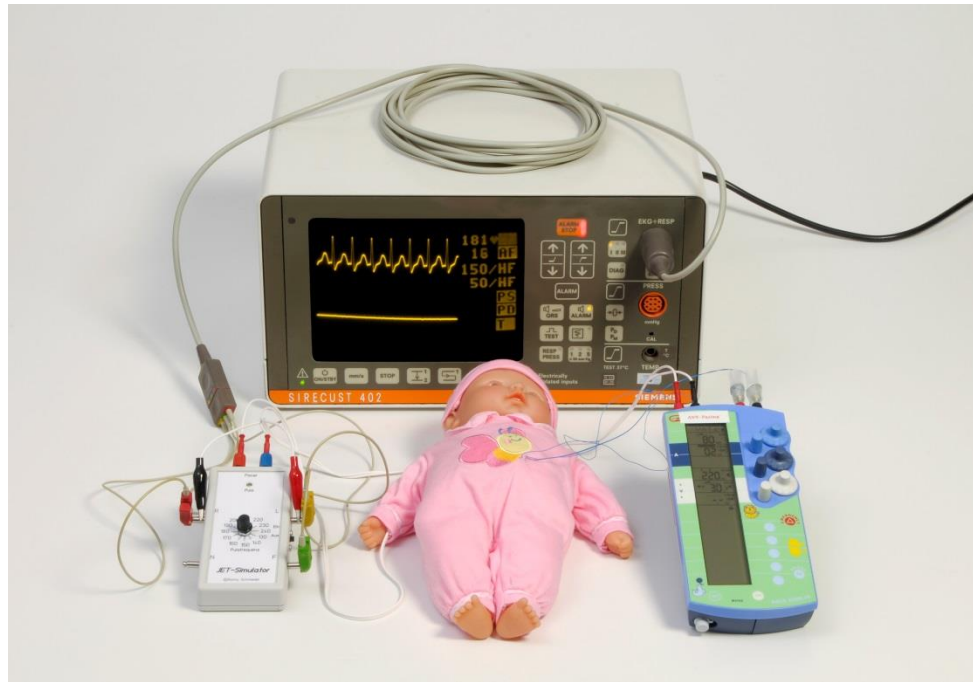


Abbildung 3: Das selbstentwickelte Modell zur Simulation von AVT-Pacing

Links im Bild befindet sich der JET-Simulator, der die elektrischen Impulse einer JET bei verschiedenen Herzfrequenzen generiert. Die Impulse werden über die Kammerdrähte über eine Simulationspuppe an den Schrittmacher weitergeleitet und im Vorhofkanal wahrgenommen. Über die seitlichen Anschlüsse am JET-Simulator kann die Herzfrequenz-Kurve am EKG-Monitor dargestellt werden.

Als letztes Verfahren zur Stimulationstherapie bei postoperativer JET ist das Paired Ventricular Pacing (PVP) zu nennen. Die Methode wurde erstmalig von Waldo *et al.* im Jahr 1976 in einem anderen Anwendungskontext beschrieben [55]. Kohli *et al.* propagierten 1999 deren Anwendung bei der Behandlung der postoperativen JET [35]. Ziel dieser Methode ist nicht die Wiederherstellung der atrioventrikulären Synchronität, sondern eine Reduktion der myokardialen Kontraktionsrate. Für die Durchführung wird ein spezielles Stimulationsgerät benötigt, bei dem zwei unterschiedliche Stimulationsintervalle eingestellt werden können (Abbildung 4). Solche Geräte werden im Rahmen von elektrophysiologischen Untersuchungen verwendet. Da die Refraktärzeit des Myokards für eine elektrische Erregung etwas kürzer ist als die Refraktärzeit für eine erneute Muskelkontraktion, können die beiden Stimulationen so gewählt werden, dass der erste Stimulus im Bereich der junctionalen Frequenz liegt und die Erregung aus dem autonomen Zentrum verblockt. Der zweite Stimulus wird nach dem Ende der elektrischen Refraktärzeit und noch während der muskulären Refraktärzeit gesetzt. Auf diese Weise wird das Myokard elektrisch erregt, jedoch wird keine Muskelkontraktion ausgelöst. Es kommt dadurch zu einer deutlichen Reduktion der Pulsfrequenz. Die

Methode ist technisch sehr aufwendig, erfordert spezielle Kenntnisse und kommt nur selten zur Anwendung [14, 16].

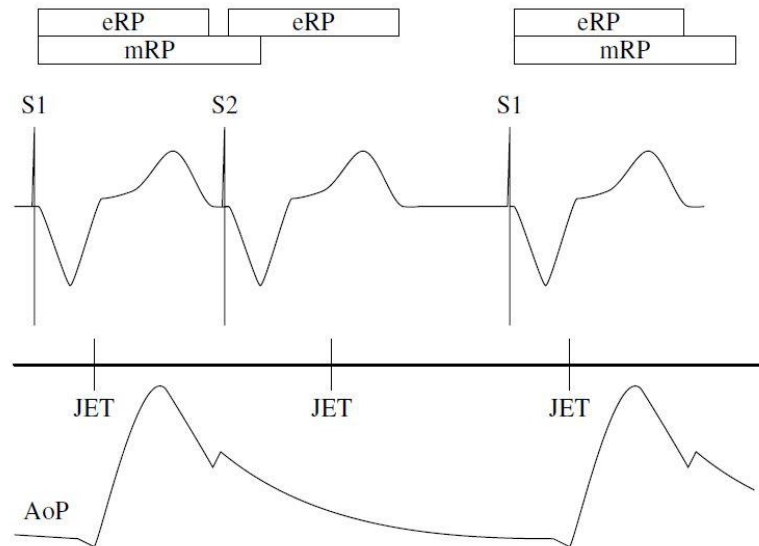


Abbildung 4: Paired Ventricular Pacing

Mit dem ersten Stimulus (S1) werden die Kammeraktionen der junktionalen Tachykardie verblockt. Ein zweiter Stimulus (S2), der nach Ablauf der elektrischen Refraktärperiode (eRP) und vor dem Ende der myokardialen Refraktärperiode (mRP) erfolgt, dient dazu, das Myokard zu erregen, ohne eine Kontraktion auszulösen. In der Aortendruckkurve (AoP) halbiert sich die Anzahl der Pulse.

Behandlungsalgorithmen

Eines der ersten Protokolle zur Behandlung der postoperativen JET wurde 1997 von Walsh *et al.* veröffentlicht [56]. Es handelt sich um die Weiterentwicklung eines 1988 von Sholler *et al.* vorgestellten Algorithmus und reflektiert die Behandlungsergebnisse am Children's Hospital in Boston [51]. Zu dieser Zeit wurden auch die ersten Studien zur erfolgreichen Behandlung der JET mit Amiodaron publiziert [45, 47, 53]. Walsh *et al.* berichteten ebenfalls über einen Patienten, der erfolgreich mit Amiodaron behandelt wurde. Im Wesentlichen ist seine Studie jedoch in die Prä-Amiodaron-Ära einzuordnen und basiert auf einer Behandlung mit Procainamid. Eingeschlossen wurden alle Patienten mit postoperativer JET und einer Herzfrequenz von über 170 Schlägen/min. Nach Erstellung der Diagnose JET wurden zunächst die Basismaßnahmen durchgeführt. Diese beinhalteten die Optimierung der hämodynamischen Situation, die Behandlung von Störungen des Säure-Basen- oder Elektrolythaushaltes, eine adäquate Sedierung, die Reduktion von Katecholaminen und die Korrektur einer Hyperthermie von über 38.0°C. Persistierte eine schnelle JET

trotz dieser Maßnahmen, so wurde eine synchronisierende Schrittmachertherapie (ungetriggerte Vorhofstimulation) begonnen. Falls und solange die junctionale Frequenz über 200 Schläge/min betrug, wurde die Therapie sofort eskaliert, ebenso wenn die Pulsfrequenz trotz suffizienter Schrittmachertherapie im Bereich von 170 Schlägen/min bis 200 Schlägen/min verblieb. Die nächste Eskalationsstufe bestand aus der Anwendung von milder Hypothermie (33°C bis 35°C), gefolgt von einer Kombination aus therapeutischer Hypothermie und Procainamid. Die Autoren hatten in den Vorarbeiten festgestellt, dass Procainamid ohne Kühlung nicht ausreichend wirksam ist. Die Gabe von Procainamid erfolgte mit einer Sättigungsdosis und einer Erhaltungsdosis in Form einer kontinuierlichen Infusion. Die Infusion wurde alle 12 h unterbrochen, um die Notwendigkeit einer weiteren Gabe zu überprüfen (Abbildung 5). Als effektiv wurde die Therapie bezeichnet, wenn es innerhalb von 2 h zu einem Abfall der junctionalen Tachykardie auf unter 170 Schläge/min gekommen war. Möglicherweise effektiv war die Therapie, wenn der Patient ein gutes Ansprechen zeigte, keine Eskalation der Therapie notwendig war und der Zeitraum bis zum Absinken der Pulsfrequenz 170 Schläge/min mehr als zwei Stunden andauerte. Als ineffektiv wurde die Therapie bezeichnet, wenn es zu einem weiteren Anstieg der Herzfrequenz kam oder eine Therapieeskalation notwendig war. Zur Beurteilung diente die Zeit bis zum Erreichen der kritischen Herzfrequenz (time to JET control) und bis zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus (time to JET resolution). Von den 71 untersuchten Patienten mit JET konnten 70 erfolgreich behandelt werden. Neun Patienten (13%) zeigten ein gutes Ansprechen auf die Basismaßnahmen, fünf (7%) konnten mit der Schrittmachertherapie suffizient behandelt werden, acht (11%) Patienten erhielten eine isolierte Therapie mit milder Hypothermie, 30 (42%) eine kombinierte Therapie aus Kühlung und Procainamid. Nebenbefundlich wurden die Medikamente Digoxin, Verapamil, Propranolol und Phenytoin in diesem Zusammenhang als wirkungslos befunden [56].

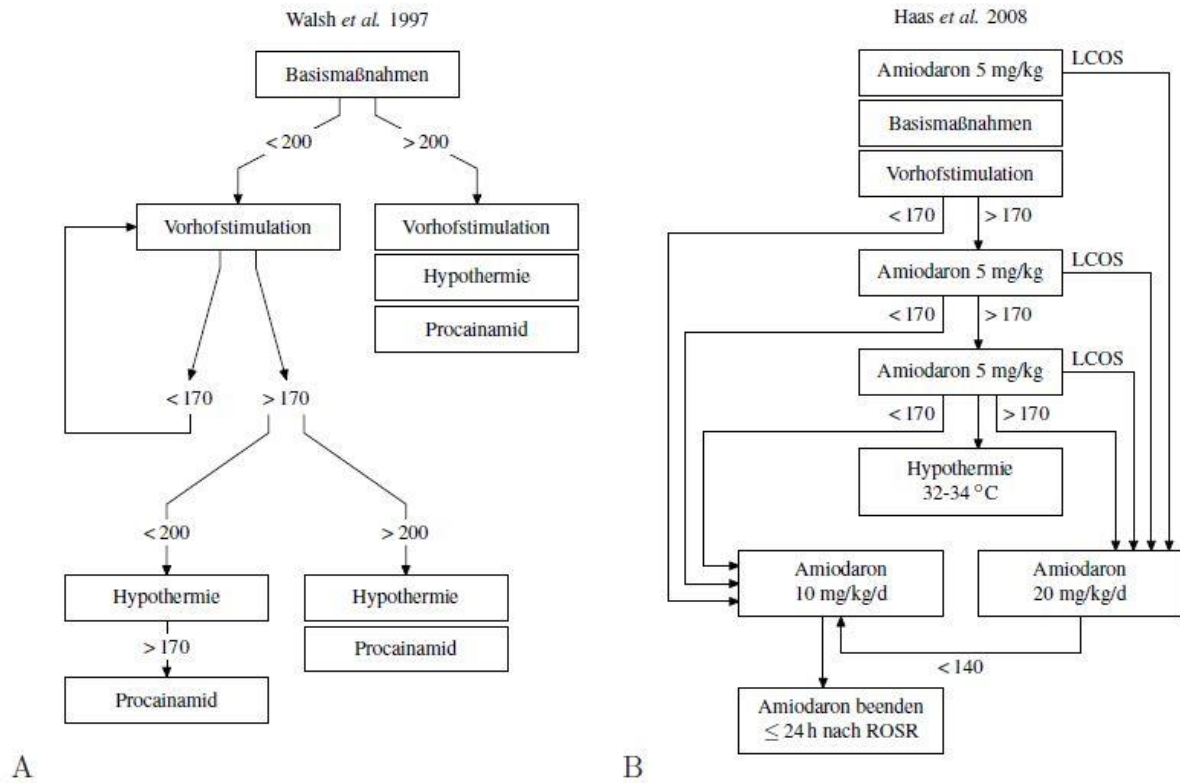


Abbildung 5: Algorithmen zur Behandlung der JET [24, 56]

Zahlen: junctionale Frequenz in Schlägen/min, LCOS: low cardiac output syndrome, ROSR: return of sinus rhythm

Tabelle 7: Therapiestudien zur postoperativen JET, sortiert nach Fallzahl [6, 24, 36]

Autor	Jahr	N	Reihenfolge	Kriterien				Ergebnisse
				Einschluss	Eskalation	Deeskalation	Termination	
Haas	2008	2651	A+S/H	JR > 170/min	ineffektive Amiodaron-Bolus-Therapie (5 mg/kg i.v.) + BM + S ↑ Aufsättigung (20 mg/kg/Tag) ↑ Hypothermie (32 - 34°C)	JR < 140/min ↓ Erhaltungsdosis (10 mg/kg/d)	1 SD unter der oberen altersabhängigen HF oder SR	Frequenzkontrolle nach 277 min (± 120) Rhythmuskontrolle nach 685 min (± 300)
Batra	2006	336	H/A	JR > 170/min	Ineffektive BM/Kühlung ↑ Amiodaron-Bolus (5 mg/kg i.v.) + Erhaltungsdosis (5 µg/kg/d)	JR < 170/min ↓ Erhaltungsdosis über 24 h reduzieren	JR < 170/min + SR	Erfolg: 96%
Kovacikova	2009	40	A/H/S	JR > 170/min	Ineffektive BM ↑ Amiodaronbolus (1-5x 2 mg/kg) + Erhaltungsdosis (10-15 µg/kg/Tag) ↑ Hypothermie	JR < 170/min ↓ S	JR durch S behandelbar oder SR	Therapieerfolg (nur Amiodaron): 45%

N: Stichprobengröße, A: Antiarrhythmikum, H: Hypothermie, S: Schrittmachertherapie, x+y: Maßnahmen werden gleichzeitig angewendet, x/y: Maßnahme x wird vor Maßnahme y angewendet, JR: junctionale Rate, BM: Basismaßnahmen, SD: Standardabweichung, ↑: Eskalation, ↓: Deeskalation

Batra *et al.* wählten 2006 einen einfacheren Ansatz: Sie schlossen alle am Herzen operierten pädiatrischen Patienten mit JET und einer Frequenz von über 170 Schlägen/min in die Studie ein. Zunächst behandelten sie mit Basismaßnahmen und Kühlung in einem Temperaturbereich von lediglich 35.5°C bis 36.5°C. Konnte die Rhythmusstörung damit nicht kontrolliert werden, wurde die Therapie um die intravenöse Gabe von Amiodaron eskaliert (5 mg/kg Aufsättigungsdosis, 5 µg/kg/d Erhaltungsdosis). Da die Patienten keine temporären Schrittmacherdrähte hatten, konnte keine Schrittmachertherapie durchgeführt werden. Die Behandlung war in 96% der Fälle erfolgreich, ein Patient starb. Dreizehn Patienten (48%) konvertierten allein mit Basismaßnahmen und mit Kühlung in den Sinusrhythmus, der Rest benötigte die Gabe von Amiodaron [6]. Den umgekehrten Weg wählten Kovacikova *et al.* 2009 in einem vierstufigen Protokoll. Wieder wurden JET-Patienten mit einer Frequenz von über 170 Schlägen/min eingeschlossen. Diese wurden zunächst mit Basismaßnahmen behandelt. Betrug die Frequenz weiterhin über 170 Schläge/min, wurde die Therapie stufenweise eskaliert. Zunächst wurden Basismaßnahmen durchgeführt und intravenös Amiodaron gegeben (1-5x 2 mg/kg), gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit 10-15 µg/kg/d. Die letzte Stufe bestand aus der Anwendung von Hypothermie im Bereich von 31-35°C Körperkerntemperatur. Vierzig Patienten wurden auf diese Weise behandelt. Als effektiv wurde die Therapie definiert, wenn sie zu einer Konversion in den Sinusrhythmus führte oder zur Reduktion der junctionalen Frequenz mit der Möglichkeit zur sequentiellen Schrittmachertherapie. Amiodaron alleine war bei 18 Patienten (45%) effektiv, davon konvertierten sieben in den Sinusrhythmus. Die übrigen Patienten benötigten die zusätzliche therapeutische Kühlung [36].

Ähnlich war das Stufenprotokoll von Haas und Camphausen aus dem Jahre 2008 aufgebaut (Abbildung 5B). Bei Diagnosestellung wurden 5 mg/kg Amiodaron intravenös gegeben, zusätzlich wurden Basismaßnahmen inklusive einer Schrittmachertherapie (A00 oder AVT) eingeleitet. Es folgte eine sequentielle Amiodaronaufsättigung, wenn die Herzfrequenz nicht unter 170 Schläge/min abfiel. Als letzter Eskalationsschritt kam die therapeutische Kühlung auf 32 bis 34°C Körperkerntemperatur zum Einsatz. Die Autoren fanden heraus, dass sich die JET signifikant rascher kontrollierten oder konvertieren ließ (time to rate control, time to rhythm control), wenn die Behandlung innerhalb der ersten Stunde begonnen wurde. Auch die Amiodaron-Dosis, die zum Erreichen der Frequenzkontrolle notwendig war, war signifikant niedriger [24].

Generell ist der Vergleich der einzelnen Therapiestudien schwierig, da die Kriterien zur Inklusion, zur Eskalation, zur Deeskalation, zur Therapiebeendigung und zur Beurteilung des Therapieerfolgs variierten. Zusammenfassend kann jedoch festgestellt werden, dass bei etwa einem Drittel der Patienten alleine durch die Anwendung von Basismaßnahmen inklusive der sequentiellen Schrittmachertherapie die Frequenz kontrolliert werden konnte oder die Konversion in den

Sinusrhythmus stattfand. Unter Hinzunahme einer weiteren Eskalationsstufe (Kühlung oder Amiodaron) konnte dieses Ziel bei etwa der Hälfte der Patienten erreicht werden. Zur Behandlung der übrigen Patienten war eine weitere Eskalation der Therapie notwendig.

1.3 Ziel der Studie

In unserer Klinik wurde die postoperative JET zunächst mit Basismaßnahmen und AOO-Pacing behandelt, gefolgt von Amiodarongaben und – bei fehlendem Ansprechen – mit Kühlung der Körperkerntemperatur auf 34°C bis 35°C. Die Entscheidungen für eine Therapie wurden dabei individuell getroffen. Im Jahr 2009 erhielten wir in unserer Klinik erstmals einen externen Schrittmacher, der zur Durchführung von AVT-Pacing geeignet war. Die ersten Behandlungsergebnisse waren nach subjektivem Empfinden sehr gut und wurden daher einer retrospektiven Analyse unterzogen. Im Anschluss wurde eine prospektive Studie nach einem festen Behandlungsprotokoll durchgeführt, das ein einheitliches Vorgehen gewährleistete.

Dieses Protokoll basierte auf der Überlegung, dass die AV-Dissoziation, der AJR und die JET morphologische Ausdrucksformen ein und derselben Rhythmusstörung seien. Das EKG-Bild ist dabei abhängig von der junctionalen Frequenz, der Lokalisation des ektopen Zentrums und der ventrikuloatrialen Überleitung. Letztere kann entweder blockiert sein oder die Überleitung findet im Verhältnis 1:1, 2:1 oder im Wenckebach-Modus statt. Anders als in den vorausgehenden oben zitierten Studien sollte die Therapie im erwähnten Behandlungsprotokoll mit der Diagnosestellung der Rhythmusstörung einsetzen, unabhängig vom Erreichen einer kritischen Herzfrequenz. Der Grundgedanke war, die hämodynamische Stabilisierung durch unmittelbare Durchführung der Basismaßnahmen (inklusive synchronisierender Schrittmachertherapie) zu erreichen. Wenn es dadurch nicht zu einer Rückbildung der Tachykardie mit Abfall der Herzfrequenz kam, wurde die Therapie durch die intravenöse Gabe von Amiodaron sowie im letzten Schritt durch eine therapeutische Kühlung eskaliert. Diese Reihenfolge wurde gewählt, um die im Rahmen der Hypothermie notwendige Sedierung, Muskelrelaxierung sowie die prolongierte oder erneute maschinelle Beatmung nach Möglichkeit zu vermeiden. Die moderne postoperative Intensivtherapie vieler Herzvitien hat die rasche Extubation und den Erhalt der Spontanatmung des Patienten zum Ziel. Durch eine präzise Formulierung der Eskalations- und Deeskalationskriterien sollte das Verharren auf einer Eskalationsstufe verhindert werden. Ziel war es, die Dosis von Amiodaron und die Invasivität der Behandlungsmaßnahmen (Kühlung, Sedierung) möglichst rasch wieder zu reduzieren.

Konkret sollte die Studie auf die folgenden Fragen eine Antwort geben:

1. Erzielt der Einsatz von AVT-Pacing ohne Behandlungsprotokoll einen messbaren Vorteil gegenüber dem Einsatz von AOO-Pacing (retrospektiver Teil)?
2. Führt die Verwendung eines Studienprotokolls (mit sequentieller Schrittmachertherapie als First-Line-Strategie) zu einer messbaren Reduktion von Dosis und Invasivität der notwendigen Therapiemaßnahmen (prospektiver Teil)?
3. Wie invasiv muss eine erfolgreiche Therapie der postoperativen JET erfolgen? Wie verteilen sich die Patienten auf die verschiedenen Eskalationsstufen bei Verwendung eines standardisierten und gestuften Behandlungsprotokolls?

2 Methoden

Zur Klärung der Frage, ob der Einsatz von AVT-Pacing die Effektivität der Behandlung verbessern kann, wurden im retrospektiven Teil der Studie zwei Behandlungskollektive untersucht: Das erste Kollektiv (Gruppe I) bestand dabei aus Patienten, die im Zeitraum vom 1.1.2007 bis 30.6.2009 in unserer Klinik am Herzen operiert worden waren. Zu dieser Zeit bestand weder die Möglichkeit, das Verfahren des AVT-Pacing anzuwenden, noch gab es einen Prozedurenstandard für das therapeutische Vorgehen. Das Vergleichskollektiv (Gruppe II) bestand aus Patienten, die im Zeitraum vom 1.7.2009 bis 31.12.2011 operiert worden waren. Zu dieser Zeit gab es die Möglichkeit zur Schrittmachertherapie im AVT-Modus und dieser Modus wurde, wenn möglich, als First-Line-Strategie angewendet. Um einen Vergleich zwischen A00- und AVT-Pacing zu ermöglichen, wurden aus Gruppe II alle Patienten ausgeschlossen, die nicht mit AVT-Pacing behandelt wurden. Um den Einfluss eines Prozedurenstandards mit synchronisierender Schrittmachertherapie als First-Line-Strategie prospektiv zu untersuchen, wurde ein Studienprotokoll etabliert (AVTPS 2012). Alle Patienten, die im Zeitraum vom 1.1.2012 bis 30.6.2014 operiert worden waren und eine AV-Dis, eine AJR oder JET entwickelt hatten, wurden prospektiv in diese Studie aufgenommen. Diese Patienten bildeten die Gruppe III (Abbildung 6).

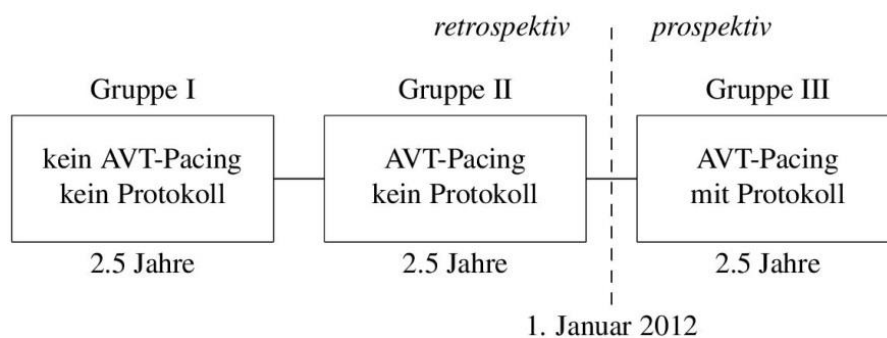


Abbildung 6: Gruppeneinteilung der Studie

Es wurden drei Gruppen untersucht. Die Patienten in den beiden retrospektiven Kollektiven (Gruppe I und II) wurden ohne Prozedurenstandard behandelt. Bei den Gruppen II und III stand AVT-Pacing zur Verfügung. Gruppe III wurde prospektiv nach einem Studienprotokoll behandelt.

2.1 Retrospektiver Teil

Im retrospektiven Studienteil (Gruppe I und Gruppe II) wurden die Indexpatienten identifiziert, indem die institutseigene Datenbank nach den folgenden Stichworten durchsucht wurde: junctional, junktional, ektop, ectop, tachykardie, tachycardie, av, atrioventrikulär, atrioventricular, dissoziation, avt, r-zacken, r zacken, akkzeleriert und acceleriert. Die entsprechenden Patientenakten wurden anschließend aus dem Archiv übernommen und die Befunde, die originären EKG-Aufzeichnungen sowie die ärztlichen und die pflegerischen Dekurse analysiert. Bestätigte sich eine der drei genannten Diagnosen (AV-Dis, AJR, JET), so wurde der Patient in die Studie eingeschlossen. Aus den ärztlichen und pflegerischen Aufzeichnungen und den Befunden wurden alle relevanten Daten extrahiert und in eine Excel-Tabelle eingetragen. Die erfassten Variablen werden im prospektiven Teil der Arbeit beschrieben. Ausschlusskriterien waren die fehlende Einwilligung des Patienten/der Patientin oder ihrer gesetzlichen Vertreter/innen in die wissenschaftliche Verwendung der Daten oder eine nicht ausreichende Datenqualität (unvollständige oder nicht eindeutige Befunde).

2.2 Prospektiver Teil

Mit Hilfe eines standardisierten Übergabeprotokolls wurden die Daten zum operativen Verfahren, zur Anästhesie, zur extrakorporalen Zirkulation und zum Aufnahmezustand aller am Herzen operierten Patienten erfasst und in eine Excel-Datenbank überführt (s. Anhang). Wenn bei einem Patienten eine AV-Dis, ein AJR oder eine JET festgestellt wurde, erfolgte die weitere Behandlung anhand eines Studienprotokolls. Ein Mitglied der Studiengruppe wurde umgehend damit beauftragt die Dokumentation der Behandlungsdaten durchzuführen. Stündlich wurden die Vitalparameter, die medikamentöse Therapie und die Daten zur therapeutischen Hypothermie sowie der Schrittmacherbehandlung dokumentiert. Eine genaue Auflistung aller erfassten Parameter und Variablen findet sich ebenfalls im Anhang.

2.3 Studienprotokoll (AVTPS 2012)

Zur Diagnosestellung einer tachykarden Herzrhythmusstörung wurde bei den Patienten zu folgenden Zeiten ein 6-Kanal-EKG aufgezeichnet: unmittelbar bei der postoperativen Aufnahme auf die Intensivstation, bei einem anhaltenden Anstieg der Herzfrequenz um mehr als 20 Schläge/min, bei einer morphologisch auffälligen EKG-Kurve am Monitor und bei einer hämodynamischen Verschlechterung ohne andere identifizierbare Ursache. Es ergaben sich dabei die drei folgenden Möglichkeiten: Der Patient hat einen Sinusrhythmus, einen junktionalen Rhythmus oder eine andere Herzrhythmusstörung. Die junktionalen Rhythmen ließen sich weiter unterteilen in einen

junktionalen Ersatzrhythmus, eine AV-Dissoziation mit sichtbaren P-Wellen, einen akzelerierten junktionalen Rhythmus oder eine junktional ektope Tachykardie (Abbildung 7).

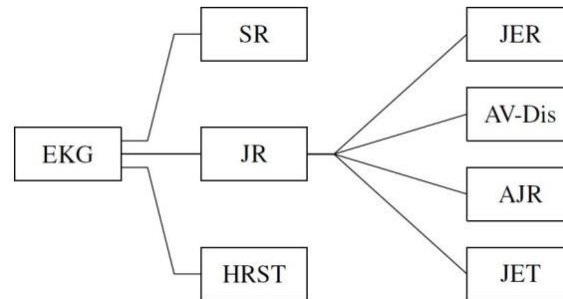


Abbildung 7: Mögliche EKG-Befunde

Voneinander unterschieden werden zunächst der Sinusrhythmus (SR), ein junktionaler Rhythmus (JR) und eine andere Herzrhythmusstörung (HRST). Ein junktionaler Rhythmus kann weiter in einen junktionalen Ersatzrhythmus (JER), eine AV-Dissoziation mit sichtbaren P-Wellen (AV-Dis), einen akzelerierten junktionalen Rhythmus (AJR) und in die junktional ektope Tachykardie (JET) differenziert werden.

Sowohl bei der AV-Dissoziation, der AJR als auch der JET liegt die Kammerfrequenz über der Vorhoffrequenz. Patienten mit diesen drei Formen der junktionalen Tachykardie wurden in die Studie eingeschlossen.

Basismaßnahmen

Unmittelbar nach Diagnosestellung wurden die sogenannten Basismaßnahmen durchgeführt. Diese umfassten:

- konsequentes Senken der Körpertemperatur auf Werte zwischen 36.0°C und 36.8°C durch Gabe von Paracetamol, Metamizol und durch Anwendung von physikalischen Maßnahmen
- Gabe von Magnesium-5-Sulfat 10% mit 0.1 mmol/kg Mg⁺⁺ langsam i.v., falls Magnesium-Serumspiegel < 2 mmol/l; Erhalt eines Zielerumspiegels von 1.5 - 2.0 mmol/l im Verlauf
- Substitution von Kalium, falls Serumspiegel < 4.0 mmol/l, mittels intravenöser Dauerinfusion von Kaliumchlorid mit Zielerumspiegel 4.0 - 4.5 mmol/l
- Substitution von Calcium, falls Serumspiegel < 1.3 mmol/l, Ca⁺⁺ mit 0.3 ml/kg Calciumglukonat 10% als Kurzinfusion streng i.v. über zentralvenösen Zugang
- vorsichtige Sedierung und Analgesie bei Unruhe oder Schmerzen mit Diazepam oder Morphin i. v.
- Optimierung der hämodynamischen Situation, soweit möglich
- Reduktion von Inotropika, soweit möglich (Adrenalin, Milrinon, Dopamin)

Schrittmachertherapie

Im Anschluss an die Durchführung der Basismaßnahmen wurde mit einer AV-synchronisierenden Schrittmachertherapie begonnen – bei AV-Dissoziation im Modus A00, bei AJR/JET vorzugsweise im Modus AVT (Abbildung 8). Beim A00-Modus wurde die atriale Stimulationsfrequenz um 10 Schläge/min höher als die junctionale Frequenz eingestellt, die atriale Wahrnehmungsschwelle (A-Sense) auf unendlich. Beim AVT-Pacing galten die folgenden Einstellungen: Modus VAT, Schrittmacherdrähte vertauscht, RATE 100/min, PVARP 100 ms, MTR 20/min über der junctionalen Frequenz des Patienten, AV-Delay auf die maximal mögliche Länge, V-Sense unendlich, A-Sense auf 50% vom gemessenen Eingangssignal.

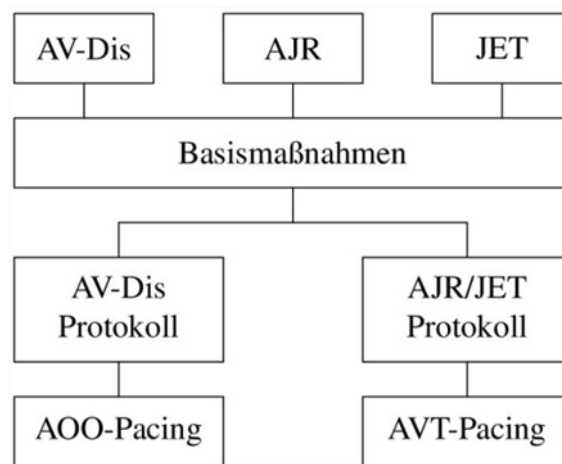


Abbildung 8: Basismaßnahmen, Protokollzuordnung und Schrittmachertherapie im AVTPS-Protokoll

AV-Dis: AV-Dissoziation mit sichtbaren P-Wellen, AJR: akzelerierter junctionaler Rhythmus, JET: junctional ektope Tachykardie. Die weitere Behandlung der AV-Dissoziation erfolgt nach dem AV-Dis-Protokoll (Abbildung 9), die eines AJR oder einer JET nach dem AJR/JET-Protokoll (Abbildung 10)

AV-Dis-Protokoll

War der Patient hämodynamisch instabil oder war aufgrund einer gestörten AV-Überleitung keine synchronisierende Schrittmachertherapie möglich, so erhielt er 1 mg/kg Amiodaron langsam als Bolus intravenös. Ansonsten erfolgte eine Reevaluation 30 min nach Durchführung der Basismaßnahmen mit Etablierung des A00-Pacing. Bei fortbestehender AV-Dis wurde die Behandlung weitergeführt. Bei Übergang der Rhythmusstörung in einen AJR oder eine JET wurde nach dem AJR/JET-Protokoll weiterbehandelt (Abbildung 10 und Abbildung 11).

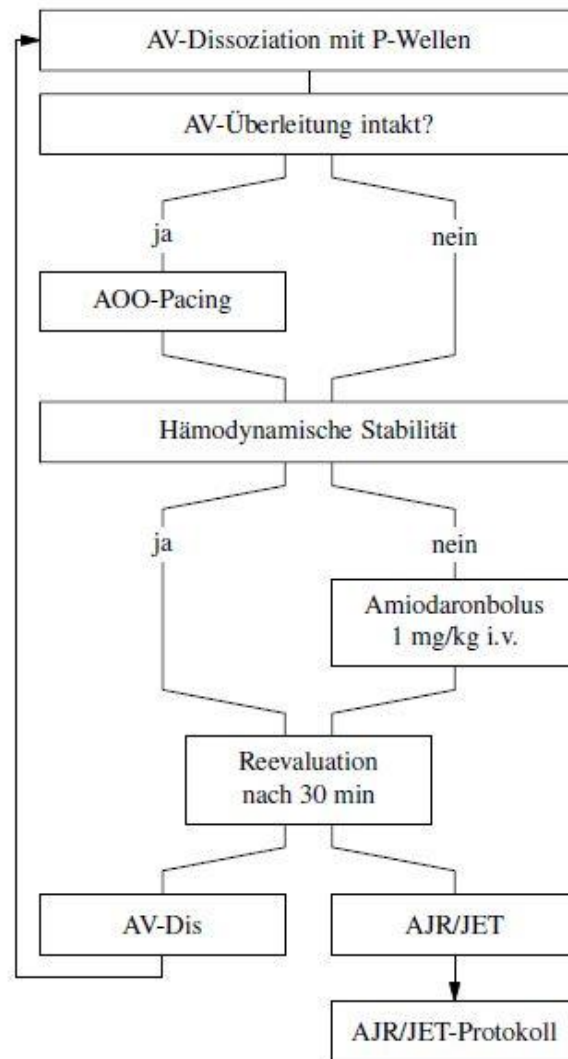


Abbildung 9: Das AV-Dis-Protokoll zur Behandlung bei AV-Dissoziation

Das AJR/JET-Protokoll

Das Ziel bestand zunächst darin, die Therapie mit AVT-Pacing vorzunehmen. Falls die ventrikulären Schrittmacherkabel defekt waren, erfolgte die Wahrnehmung der Kammer signale über EKG-Elektroden. Waren die atrialen Schrittmacherkabel defekt, erfolgte die Vorhofstimulation über einen synchronisierten Ösophagus schrittmacher. War der Patient dabei hämodynamisch stabil, wurde nach 30 min reevaluiert. Falls kein AVT-Pacing möglich war, wurde versucht, mit AOO-Pacing synchronisierend zu stimulieren. Sofern es dabei zu einem adäquaten Ansprechen der Therapie (Basismaßnahmen und atrialer Schrittmachertherapie) mit einer Abnahme der Herzfrequenz oder einem Abflachen der Herzfrequenzkurve kam, wurde in Intervallen von 30 min reevaluiert. Bei hämodynamischer Instabilität oder bei nicht erfolgreicher Therapie wurde sofort mit Amiodaron intravenös behandelt. Je nach Ansprechen der Therapie wurde eine Aufsättigungsdosis bis 10 mg/kg

gegeben, im Anschluss eine Erhaltungstherapie von 600 mg/m² (Abbildung 10). Eine therapeutische Kühlung auf Werte zwischen 32°C und 35°C erfolgte nur in Fällen mit hämodynamischer Instabilität ohne adäquates Ansprechen der Tachykardie auf die im Vorfeld durchgeführten Therapiemaßnahmen.

Die Deeskalation der therapeutischen Maßnahmen wurde wie folgt vorgenommen: Sofern es gelang, eine atrioventrikulär synchronisierende Schrittmachertherapie zu etablieren und sofern die Pulsfrequenz des Patienten gleichzeitig unter eine kritische Herzfrequenz (time of rate and asynchrony control, TRAC) sank, wurde die Erhaltungsdosis der Amiodaron-Dauerinfusion auf 200 mg/m² reduziert. Erfolgte die Konversion in den Sinusrhythmus und lag die Pulsfrequenz gleichzeitig unter der kritischen Herzfrequenz (time of rate and rhythm control, TRRC), wurde das AVT-Pacing beendet. Die Amiodaron-Therapie wurde spätestens 12 h nach Erreichen des TRRC beendet. Die kritische Herzfrequenz zur Definition des TRAC (als Ausdruck der hämodynamischen Stabilisierung) wurde dabei unter Berücksichtigung des Patientenalters vorvereinbart (Tabelle 8).

Tabelle 8: Kritische Herzfrequenz zur Definition des TRAC (time of rate and asynchrony control)

Alter	Frequenz (1/min)
1. Lebensjahr	160
1 bis 3 Jahre	150
3 bis 5 Jahre	140
> 5 Jahre	130

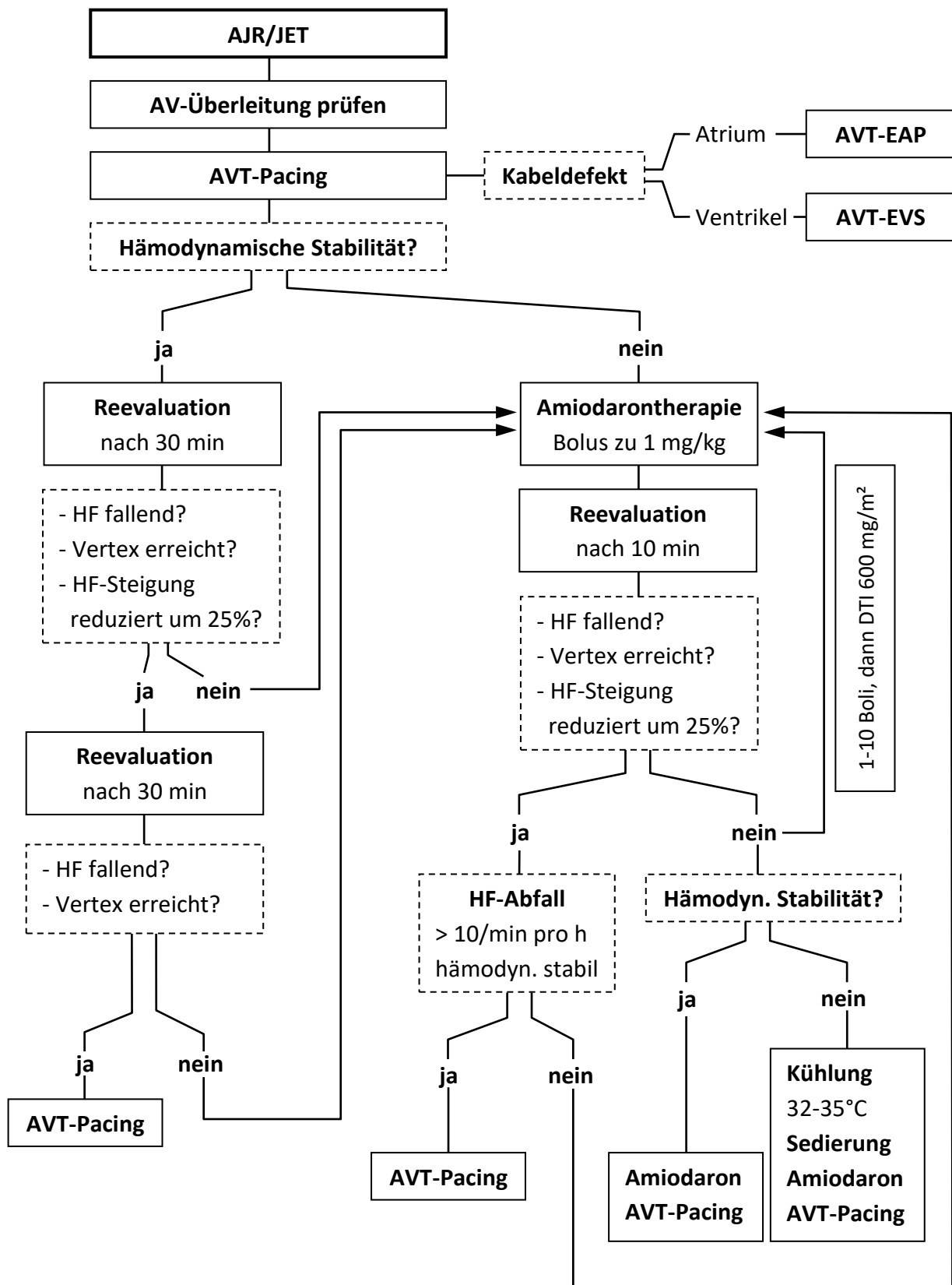


Abbildung 10: AJR/JET-Protokoll zur Behandlung des akzelerierten junctionalen Rhythmus (AJR) oder der junctional ektoen Tachykardie (JET); HF: Herzfrequenz, AVT-EAS: AVT-Pacing mit ösophagealer atrialer Stimulation, AVT-EVS: AVT-Pacing mit externem ventrikulären Sensing, AV: atrioventrikulär, DTI: Dauertropf-infusion.

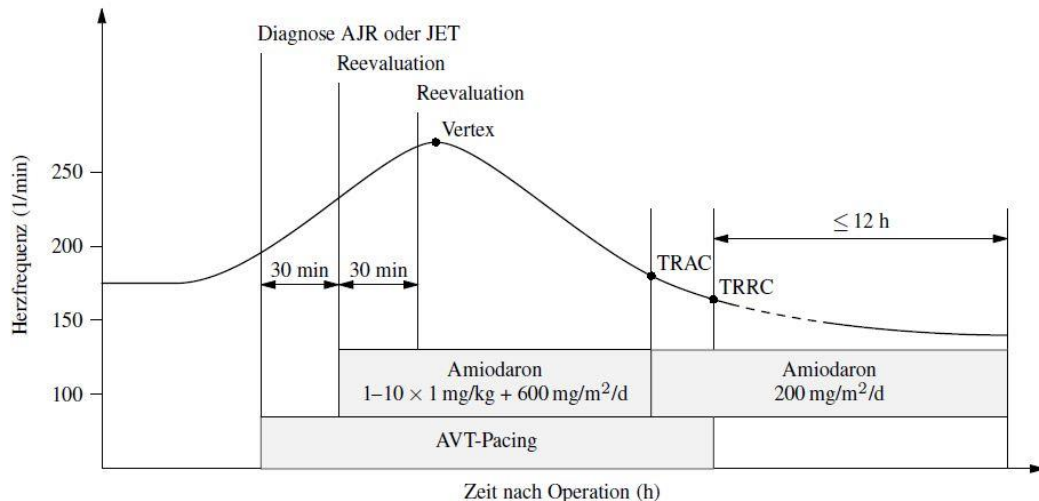


Abbildung 11: Schematische Übersicht über die Therapieführung im Studienprotokoll AVTPS 2012

Die definierten Zeitpunkte TRAC (time of rate and asynchrony control) und TRRC (time of rate and rhythm control) dienen zur Verankerung von Deeskalationsmaßnahmen. Sowohl TRAC als auch TRRC liegen unterhalb der vorvereinbarten, altersabhängigen, kritischen Herzfrequenz (rate control). Die Kontrolle der Asynchronie gelingt durch AV-sequentielles Pacing. Rhythmuskontrolle bezeichnet die Konversion in den Sinusrhythmus. Die TRAC dient als Ankerpunkt für die Reduktion der Amiodaron-Erhaltungsdosis, die TRRC als Ankerpunkt für den Beginn der Zeitzählung bis zur Beendigung der Amiodarontherapie.

Outcome-Variablen

Aus den Rohdaten wurden folgende Variablen zur Beurteilung der Effektivität der Therapie extrahiert:

- Zeitdauer von der Diagnose bis zur ersten therapeutischen Handlung (time of first action)
- Zeitdauer von der Diagnose bis zum Vertex der Herzfrequenzkurve [min]
- Zeitdauer von der Diagnose bis zur Kontrolle von Frequenz und Asynchronie (TRAC) [h]
- Zeitdauer von der Diagnose bis zur Kontrolle von Frequenz und Rhythmus (TRRC) [h]
- Zeitdauer der notwendigen intensivmedizinischen Therapie [d]
- Mortalität
- Amiodaron-Dosis [mg/kg] und Dauer der Amiodaron-Therapie [h]
- Dauer der therapeutischen Hypothermie [h]
- Inotropie-Score innerhalb von 24 h, 25 h bis 48 h, 49 h bis 72 h

Der Inotropiescore (IS) wurde dabei nach Gaies *et al.* [20] aus den gewichteten Dosen ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) aller Inotropika folgendermaßen berechnet:

$$\text{IS} = 1 * (\text{Dopamin} + \text{Dobutamin}) + 10 * (\text{Milrinon}) + 100 * (\text{Adrenalin} + \text{Noradrenalin}) \quad (1)$$

Das Ende der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung wurde durch folgende Faktoren definiert: hämodynamische Stabilität, verschlossener Thorax, Freiheit von maschineller Beatmung sowie von extrakorporaler Membranoxygenierung, von Nierenersatzverfahren, von externer Schrittmachertherapie, von Thoraxdrainagen und von der intravenösen Infusion von Inotropika. Dieser Endpunkt wurde gegenüber der Variable *Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation* bevorzugt, um den Einfluss von nicht-medizinisch begründeten Verzögerungen bei der Verlegung von der Intensivstation auszuschließen.

Statistik

Die in dieser Arbeit untersuchten quantitativen Größen wurden anhand der Werte Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum sowie anhand der Quartilen dargestellt. Mittels Shapiro-Wilk-Test wurde die Normalverteilung sichergestellt. Aufgrund signifikanter Abweichungen von einer Normalverteilung erfolgte der Vergleich zweier unabhängiger Stichproben mit dem U-Test und der Vergleich von mehr als zwei unabhängigen Stichproben mit dem Kruskal-Wallis-Test. Für ordinal und nominal skalierte Größen wurden absolute und prozentuale Häufigkeiten angegeben. Je zwei Größen dieser Skalierung wurden einander in Kontingenztafeln gegenübergestellt, sodass mit dem Chi-Quadrat-Test eine bestehende Abhängigkeit ausgeschlossen werden konnte. Waren die erwarteten Häufigkeiten zu klein, wurde alternativ der exakte Test nach Fisher verwendet.

Es wurde stets zweiseitig getestet und ein Signifikanzniveau von 5% zugrunde gelegt. Eine Alpha-Adjustierung für multiples Testen fand nicht statt. Die Ergebnisse haben demnach explorativen und beschreibenden Charakter. Für die Durchführung der statistischen Berechnungen wurde IBM SPSS Statistics 23 (SPSS Inc, Chicago, IL) eingesetzt.

Ethik

Die Studie wurde gemäß den Richtlinien der Deklaration von Helsinki in ihrer aktuellen Fassung durchgeführt. Die Ethikkommission der Universität Kiel hat die Studie geprüft und genehmigt (AZ113/12). Die Patientinnen und Patienten oder ihre gesetzlichen Vertreter/innen wurden im Rahmen der stationären Aufnahme schriftlich um Stellungnahme gebeten, ob sie der Auswertung von Behandlungsdaten zu wissenschaftlichen Zwecken zustimmen. Patientinnen oder Patienten bzw. deren gesetzliche Vertreter/innen, die diese Zustimmung nicht erteilten, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Da es sich bei dem Studienprotokoll um die schriftliche Zusammenfassung der in unserem Institut zu diesem Zeitpunkt routinemäßig durchgeführten Behandlung handelte, war die explizite Aufklärung und Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie (auch nach

Einschätzung der Ethikkommission) nicht erforderlich. Vielmehr handelte es sich bei dem prospektiven Teil der Studie um eine Untersuchung zum Einfluss einer qualitätssichernden Maßnahme (Behandlungsprotokoll) auf die Behandlungsqualität.

3 Ergebnisse

3.1 Retrospektiver Teil

Im gesamten Zeitraum der Studie wurden 1550 Patientinnen und Patienten in unserer Klinik am Herzen operiert, 675 (43.5%) waren weiblich, 875 (56.5%) männlich. Zur besseren Lesbarkeit wird im weiteren Verlauf allgemein von Patienten gesprochen.

Der prospektive Teil der Studie (Gruppe III) behandelt die Operation von 511 Patienten. Davon waren 213 (41.7%) Patientinnen weiblich und 298 (48.3%) Patienten männlich. Der retrospektive Teil (Gruppen I und II) behandelt die Operation von 1039 Patienten. Davon waren 462 (44.5%) Patientinnen weiblich und 577 (55.5%) Patienten männlich.

Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung der Herzfehler aller 1550 operierten Patienten

Herzfehler	Gruppe I und II	Gruppe III	Gesamt
VSD	97 (9%)	55 (10%)	152 (10%)
ASD	73 (7%)	32 (6%)	105 (7%)
TGA	96 (9%)	57 (11%)	153 (10%)
TOF	126 (12%)	42 (8%)	168 (11%)
AIS, IAA	97 (9%)	48 (9%)	145 (9%)
AVSD	86 (8%)	51 (10%)	137 (9%)
HLHS	126 (12%)	82 (16%)	208 (13%)
TAC	17 (2%)	3 (1%)	20 (1%)
AoStenose	52 (5%)	24 (5%)	76 (5%)
Andere	269 (26%)	117 (23%)	386 (25%)
Gesamt	1039 (100%)	511 (100%)	1550 (100%)

VSD: Ventrikelseptumdefekt, ASD: atrialer Septumdefekt, TGA: Transposition der großen Arterien, TOF: Fallot'sche Tetralogie, AIS: Aorthenisthmusstenose, IAA: unterbrochener Aortenbogen, AVSD:

atrioventrikulärer Septumdefekt, HLHS: hypoplastisches Linksherzsyndrom, AoStenose: Aortenklappenstenose, TAC: Truncus arteriosus communis

Postoperativ erkrankten insgesamt 55 (3.5%) Patienten an einer JET. Von diesen Patienten waren 25 (54.5%) weiblich und 30 (45.5%) männlich. Die häufigste Operation unter den JET-Patienten war mit 29.1% der Verschluss eines Ventrikelseptumsdefektes (VSD), gefolgt vom Verschluss eines Vorhofseptumsdefektes (18.2%).

Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der Operationen aller 55 JET-Patienten

Operation	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gesamt
VSD-Verschluss	2 (13%)	10 (48%)	4 (22%)	16 (29%)
AVSD-Verschluss	5 (31%)	0 (0%)	5 (28%)	10 (18%)
Switch-OP	0 (0%)	5 (24%)	1 (6%)	6 (11%)
Norwood mod.	0 (0%)	1 (5%)	1 (6%)	2 (4%)
Hemifontan	3 (19%)	3 (14%)	0 (0%)	6 (11%)
TCPC (Fontan)	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (4%)
ASD-Verschluss	1 (6%)	0 (0%)	2 (11%)	3 (6%)
TOF-Korrektur	1 (6%)	1 (5%)	2 (11%)	4 (7%)
Andere	2 (13%)	1 (5%)	3 (17%)	6 (9%)
Gesamt	16 (100%)	21 (100%)	18 (100%)	55 (100%)

VSD: Ventrikelseptumdefekt, TCPC: total cavopulmonary connection, ASD: atrialer Septumdefekt, TGA: Transposition der großen Arterien, TOF: Fallot'sche Tetralogie, AIS: Aortenisthmusstenose, IAA: unterbrochener Aortenbogen, AVSD: atrioventrikulärer Septumdefekt, HLHS: hypoplastisches Linksherzsyndrom, AoStenose: Aortenklappenstenose

Tabelle 10: Grundlagen und Einteilung der Behandlung

Behandlung	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gesamt
JET	16	21	18	55
AVT-Pacing	0	21	14	35
A00-Pacing	12	0	0	12
Anderes Pacing	1	0	0	1
Kein Pacing	3	0	4	7
Amiodaron	6	19	8	33
Kühlung	6	8	3	17
Sedierung	5	5	3	13

JET: junktional ektope Tachykardie, AVT und A00: Pacing-Modi

Um einen möglichen Behandlungsvorteil des AVT-Pacings gegenüber dem A00-Pacing nachzuweisen oder zu widerlegen, wurden aus der Gruppe I alle Patienten, die mit A00-Pacing behandelt wurden, in die Stichprobe A00 zusammengefasst, aus der Gruppe II alle Patienten mit AVT-Pacing in die Stichprobe AVT. Die Stichprobe A00 enthielt also 12, die Stichprobe AVT 21 Patienten. Bei drei Patienten der Gruppe I war wegen eines defekten Schrittmacherdrahtes kein Pacing möglich, bei einem vierten war die JET ohne weitere Behandlung rasch selbstlimitierend und es wurde auf eine Schrittmachertherapie verzichtet. Eine erste deskriptive Gegenüberstellung behandelte die Mortalität und den Einsatz einer extrakorporale Membranoxygenierung in den beiden Stichproben A00 und AVT (Tabelle 11).

Tabelle 11: Mortalität und Einsatz einer Therapie mit extrakorporaler Membranoxygenierung bei den retrospektiv erfassten Patienten mit A00-Pacing im Vergleich zu Patienten mit AVT-Pacing

N (%)		Stichprobe A00	Stichprobe AVT	Gesamt
Geschlecht $p^{(1)}=0.142$	w	5 (42%)	8 (38%)	13 (39%)
	m	7 (58%)	13 (62%)	20 (61%)
ECMO $p^{(1)}>0.999$		1 (8%)	2 (10%)	3 (9%)
Mortalität $p^{(1)}=0.142$		2 (17%)	2 (10%)	4 (12%)
Gesamt		12 (100%)	21 (100%)	33 (100%)

(1) exakter Test nach Fisher, (2) U-Test, (3) t-Test für unabhängige Stichproben, ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung, p: Signifikanzniveau.

Tabelle 12: Parameter in Zusammenhang mit der Operation der retrospektiv erfassten Patienten mit A00-Pacing im Vergleich zu Patienten mit AVT-Pacing

MW ± StD [Min; Max]	Stichprobe A00	Stichprobe AVT	Gesamt
Alter bei OP [a] $p^{(2)}=0.033$	1 ± 1.3 [0,1; 4.2]	0.3 ± 0.5 [0,1; 2.3]	0.5 ± 0.9 [0,1; 4.2]
Gewicht bei OP [kg] $p^{(2)}=0.016$	7.1 ± 3.8 [3.2; 15.5]	4.7 ± 2.4 [2.3; 13.2]	5.6 ± 3.2 [2.3; 15.5]
Bypasszeit [min] $p^{(3)}=0.571$	138 ± 69 [57; 312]	150 ± 56 [62; 297]	146 ± 61 [57; 312]
Klemmzeit [min] $p^{(3)}=0.183$	69 ± 32 [34; 112]	100 ± 43 [34; 202]	94 ± 42 [34; 202]

(1) exakter Test nach Fisher, (2) U-Test, (3) t-Test für unabhängige Stichproben; MW: Mittelwert, min: Minuten, kg: Kilogramm, a: Jahre, StD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, OP: Operation, p: Signifikanzniveau

Tabelle 12 zeigt, dass Patienten der Stichprobe A00 zum Zeitpunkt der Erkrankung signifikant älter und schwerer waren als Patienten der Stichprobe AVT. Die Bypasszeit während der Operation war in der Stichprobe A00 nicht signifikant länger. Im postoperativen Verlauf mussten insgesamt drei Patienten mittels extrakorporaler Membranoxygenierung behandelt werden. In Stichprobe A00 wurden drei Patienten auf der Intensivstation reanimiert, zwei Patienten verstarben im weiteren Verlauf. Beide Patienten hatten ein hypoplastisches Linksherzsyndrom. In der Stichprobe AVT verstarben zwei Kinder nach erfolgloser Reanimation mit einer Hirnblutung und mit Nierenversagen.

Tabelle 13: Behandlungsparameter der beiden retrospektiven Stichproben A00 und AVT

N (%)	Stichprobe A00	Stichprobe AVT	Gesamt
Amiodaron $p^{(1)}=0.015$	6 (50%)	19 (91%)	25 (76%)
Kühlung $p^{(1)}=0.538$	6 (50%)	13 (62%)	19 (58%)
Sedierung $p^{(1)}=0.686$	3 (25%)	4 (19%)	7 (21%)
Relaxierung	1 (8%)	1(5%)	2 (6%)
Gesamt	12 (100%)	21 (100%)	33 (100%)

(1) exakter Test nach Fisher

Tabelle 14: Zeitpunkt und Dauer der Interventionen ab Diagnose und Amiodaronmenge

MW ± StD [Min; Max]	Stichprobe A00	Stichprobe AVT	Gesamt
Zeit bis zum Ausbruch der JET [h] p ⁽²⁾ =0.427	4.8 ± 7.0 [0; 22]	6.4 ± 9.0 [0; 38]	5.8 ± 8.4 [0; 38]
Zeit bis zum ersten Pacing seit JET [h] p ⁽²⁾ =0.726	1.8 ± 3.3 [0; 11]	1.2 ± 1.5 [0; 4]	1.4 ± 2.3 [0; 11]
Pacingdauer [h] p ⁽³⁾ =0.976	35 ± 21 [6; 72]	35 ± 22 [5; 72]	35 ± 21 [5; 72]
Zeit bis zur ersten Amiodarongabe seit JET[h] p ⁽³⁾ =0.274	9.3 ± 21 [0; 52]	0.5 ± 0.9 [0; 3]	2.6 ± 10 [0; 52]
Dauer der Amiodarongabe seit JET [h] p ⁽²⁾ =0.514	118 ± 58 [46; 187]	108 ± 95 [2; 387]	111 ± 86 [2; 387]
Amiodaronbolus [mg/kg] p ⁽²⁾ =0.333	29 ± 32 [6; 90]	13 ± 8.3 [3; 32]	17 ± 18 [3; 90]
Amiodarongesamtmenge [mg/kg] p ⁽³⁾ =0.814	98 ± 51 [8.5; 134]	104 ± 58 [1.9; 210]	103 ± 55 [2; 210]
Zeit bis zur ersten Kühlung seit JET [h] p ⁽²⁾ =0.02	11 ± 12 [1.5; 29]	2.2 ± 2.8 [0; 8]	4.8 ± 7.6 [0; 29]
Dauer der Kühlung [h] p ⁽²⁾ =0.467	9.7 ± 8.2 [1; 23]	6.7 ± 6.5 [1; 24]	7.6 ± 7 [1; 24]
Sedierungsdauer [h] p ⁽³⁾ =0.613	32 ± 12 [24; 46]	40 ± 22 [10; 60]	37 ± 17 [10; 60]

(1) exakter Test nach Fisher, (2) U-Test, (3) t-Test für unabhängige Stichproben, MW: Mittelwert, StD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum. In Stichprobe A00 wurden nur 6 Patienten mit Amiodaron behandelt. Die Zeitangabe 0 in der Tabelle bedeutet „unmittelbar nach Ausbruch der JET“.

Tabelle 12 wurden die Behandlungsmethoden der beiden Stichproben miteinander verglichen. In beiden Stichproben stellte die Schrittmachertherapie den ersten Behandlungsschritt dar. Die durchschnittliche Dauer bis zum Beginn der Schrittmachertherapie lag bei 1.4 h. Die Gesamtdauer

der Pacing-Therapie lag im Durchschnitt bei 35 h und war somit in beiden Gruppen ähnlich hoch. Die Hälfte aller Patienten von Stichprobe A00 und 90% aller Patienten von Stichprobe AVT erhielten Amiodaron (Tabelle 13). In der Stichprobe A00 wurde die erste Bolusgabe im Mittel später gegeben als in der Vergleichsstichprobe AVT (9.3 h vs. 0.5 h). Auf Grund der hohen Standardabweichung wurde hier mit einem nicht-parametrischen Test gemessen. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied. Die Amiodarongesamtmenge lag in Stichprobe AVT bei 104 mg/kg und damit etwas höher als in Stichprobe A00 mit 98 mg/kg. Im Schnitt lag die Dauerinfusion von Amiodaron in beiden Gruppen bei über 100 h. Die Hälfte der Patienten aus Stichprobe A00 (6 Patienten) und 62% der Patienten aus Stichprobe AVT (13 Patienten) wurden gekühlt. In der Stichprobe AVT erfolgte die erste Kühlung im Schnitt nach 2.2 h und damit signifikant früher als in Stichprobe A00 (11.2 h). Dabei lag die Gesamtdauer der Kühlung in beiden Gruppen vergleichbar unter 10 h.

Tabelle 15: Herzfrequenzparameter im Vergleich der retrospektiven Stichproben A00 und AVT

MW ± StD [Min; Max]	Stichprobe A00	Stichprobe AVT	Gesamt
Herzfrequenz postoperativ [1/min] p ⁽³⁾ =0.27	145 ± 26 [100; 185]	154 ± 19 [125; 190]	151 ± 22 [100; 190]
HF bei JET-Beginn [1/min] p ⁽²⁾ =0.11	144 ± 27 [100; 185]	159 ± 18 [125; 180]	153 ± 23 [100; 185]
HF-Maximum [1/min] p ⁽³⁾ =0.02	157 ± 29 [110; 215]	177 ± 22 [150; 250]	170 ± 27 [110; 250]
Zeit bis zum HF-Maximum [h] p ⁽²⁾ =0.2	5 ± 7 [0; 24]	2 ± 3 [0; 9]	3 ± 5 [0; 24]
HF-Anstiegsteilheit [1/(min*h)] p ⁽²⁾ =0.45	20 ± 14 [4; 50]	25 ± 16 [8; 70]	23 ± 16 [4; 70]
HF-Abfallsteilheit [1/(min*h)] p ⁽²⁾ =0.08	-17 ± 17 [-60; 0]	-26 ± 19 [-70; -3]	-23 ± 19 [-70; 0]

(1) exakter Test nach Fisher, (2) U-Test, (3) t-Test für unabhängige Stichproben, MW: Mittelwert, StD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, HF: Herzfrequenz, JT: junctionale Tachykardie

Die Dynamik der Herzfrequenz wurde in Tabelle 13 dargestellt. In Stichprobe A00 lag die Herzfrequenz direkt postoperativ mit 145 Schlägen/min tendenziell etwas niedriger als in der

Vergleichsstichprobe mit 154 Schlägen/min. Mit Beginn der junctionalen Tachykardie änderte sich diese im Durchschnitt in beiden Stichproben nicht wesentlich. Das Maximum der Herzfrequenz, das im Mittel 3 h nach Beginn der junctionalen Tachykardie erreicht wurde, lag in Stichprobe A00 im Mittel bei 157 Schlägen/min (max. 215 Schläge/min) und in Stichprobe AVT im Mittel bei 178 Schlägen/min (max. 250 Schläge/min) und damit tendenziell wieder etwas niedriger.

Die Anstiegssteilheit und Abfallssteilheit der Herzfrequenzkurve jeweils vor und nach Erreichen der maximalen Herzfrequenz war in beiden retrospektiven Stichproben ohne signifikanten Unterschied. Zur Illustration wurden in Abbildung 12 die Herzfrequenzverläufe der Patienten aus den beiden retrospektiven Stichproben für einen Zeitraum von 72 h nach Diagnosestellung der junctionalen Tachykardie dargestellt. Wie der Darstellung entnommen werden kann, lag die Herzfrequenz der Patienten aus Stichprobe AVT im gesamten Verlauf über der Frequenz der Patienten aus Stichprobe A00. In beiden Kohorten sank die Herzfrequenz nach Erreichen des Maximums gleichmäßig im gesamten Verlauf (Abbildung 12).

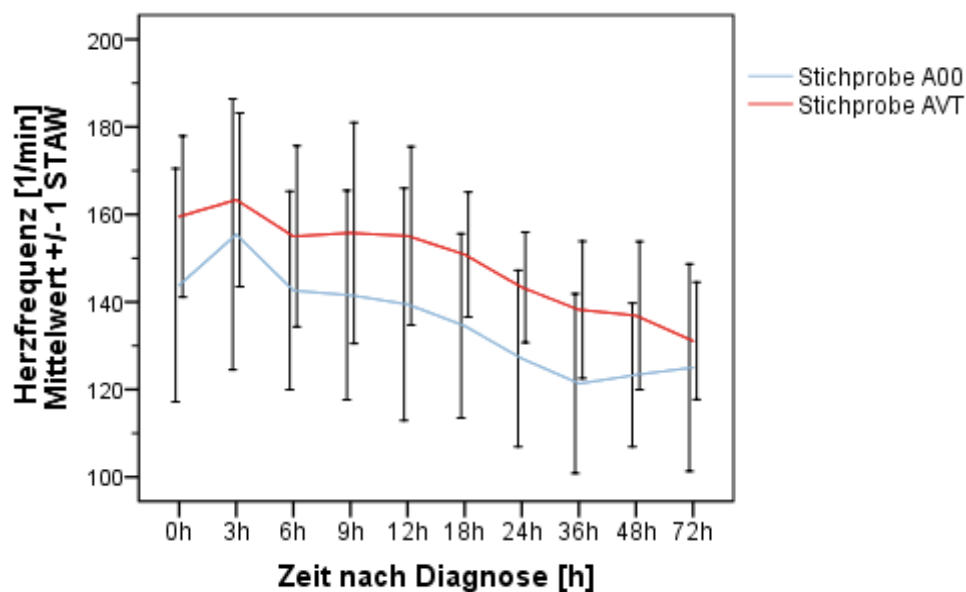


Abbildung 12: Herzfrequenzverläufe über 72 h nach Ausbruch der JET
HF: Herzfrequenz, StD: Standardabweichung

Auch die atrioventrikuläre Sauerstoffdifferenz ($avDO_2$), das Laktat, der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) und der zentrale Venendruck (ZVD) wurden in 72-h-Verläufen (nach Diagnose der junctionalen Tachykardie) aufgezeichnet und grafisch verglichen. Bei der $avDO_2$ zeigte sich nach 12 h der größte Unterschied zwischen beiden Stichproben. Die mit A00-Pacing behandelten Patienten

waren zu diesem Zeitpunkt also tendenziell in hämodynamischer Hinsicht etwas instabiler. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Im weiteren postoperativen Verlauf glichen sich die Kurven wieder aneinander an (Abbildung 13). Der MAD sank in beiden Gruppen in den ersten 3 h nach JET-Ausbruch ab und stabilisierte sich danach wieder. In Stichprobe A00 waren die Druckwerte stets auf einem höheren Niveau als in Stichprobe AVT (Abbildung 14). Die Laktatwerte beider Stichproben unterschieden sich im postoperativen Verlauf nach Beginn der junktionalen Tachykardie nicht wesentlich voneinander und zeigten einen fallenden Kurvenverlauf als Ausdruck der hämodynamischen Stabilisierung im Rahmen der Behandlung (Abbildung 15). Die Werte des zentralen Venendrucks waren in der Stichprobe der im A00-Modus stimulierten Patienten tendenziell um 2 mm Hg höher als in der Vergleichsstichprobe. Bei der Interpretation dieser Werte sind die Gruppenunterschiede sowie der höhere initiale MAD in der A00-Stichprobe zu berücksichtigen.

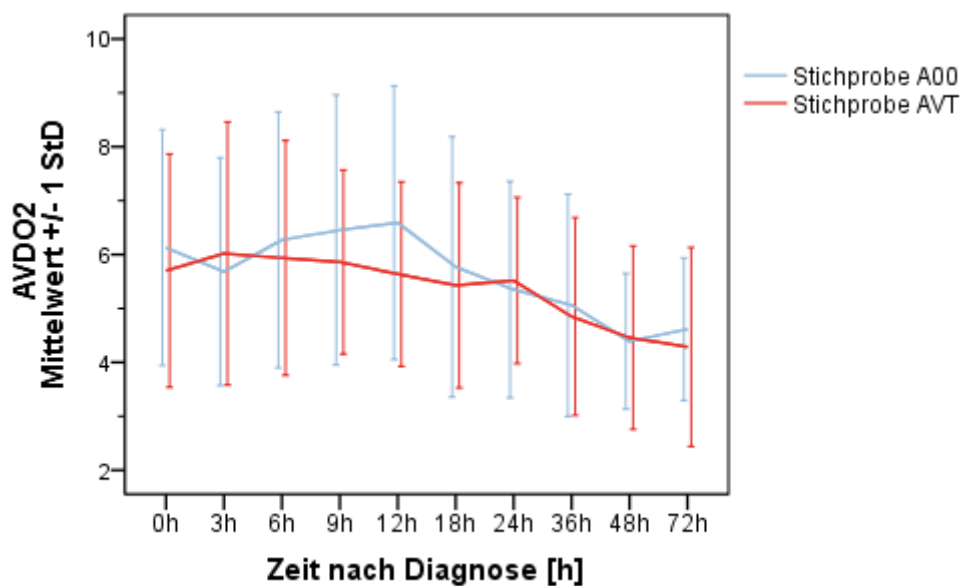


Abbildung 13: Verlauf der atrioventrikulären Sauerstoffdifferenz (avDO₂) über 72 h nach Beginn der JET; StD: Standardabweichung

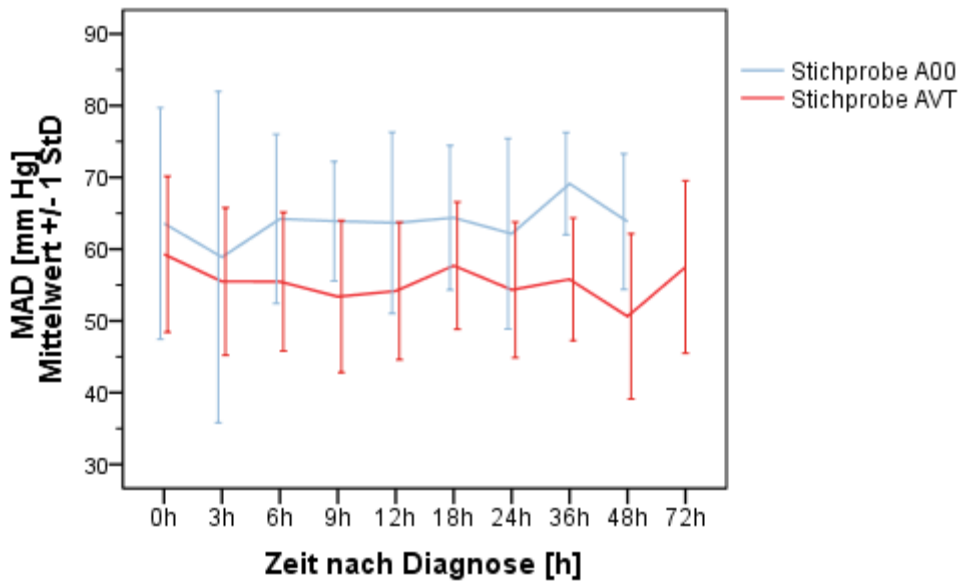


Abbildung 14: Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD) über 72 h nach Beginn der JET; StD: Standardabweichung

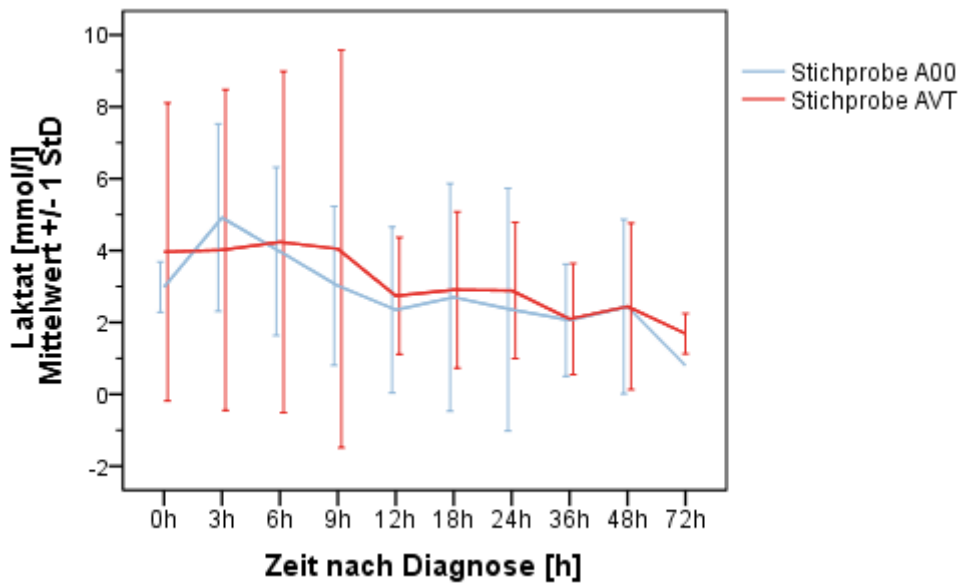


Abbildung 15: Verlauf des Laktatwertes über 72 h nach Beginn der JET; StD: Standardabweichung

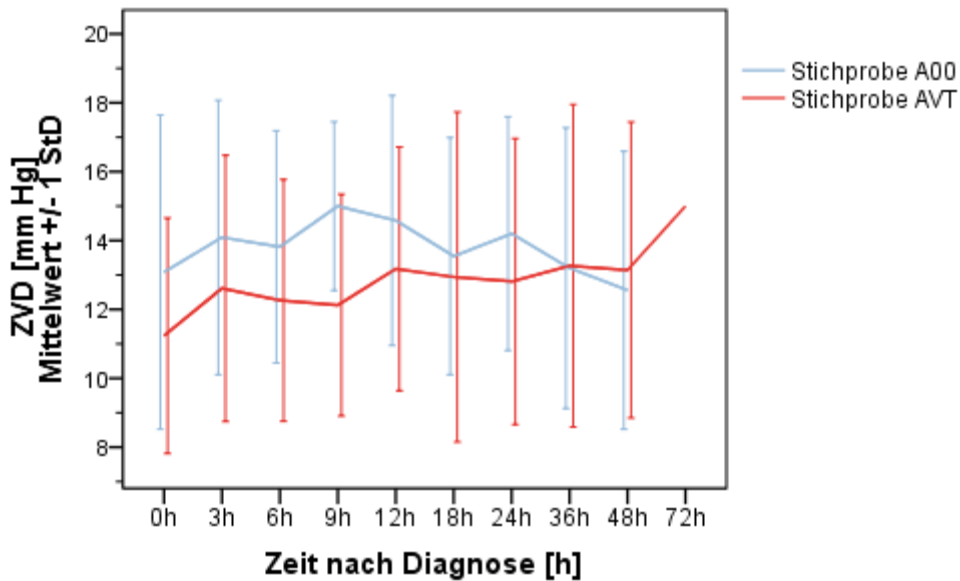


Abbildung 16: Verlauf des zentralen Venendrucks (ZVD) über 72 h nach Beginn der JET; StD: Standardabweichung

Tabelle 14 gibt Auskunft über die Parameter zur Beurteilung des Behandlungserfolges. Der dort aufgeführte Inoscore zeigte an, wie stabil der Patient während der Behandlung war und in welchem Ausmaß die Inotropika reduziert werden konnten oder erhöht werden mussten. Dabei war in der Stichprobe A00 die Menge an Inotropika, die zur Aufrechterhaltung des Kreislaufes gegeben werden mussten (sowohl im gesamten postoperativen Verlauf betrachtet als auch postoperativ in den separat analysierten Zeiträumen von 24 h, 48 h und 72 h), signifikant höher als in der Stichprobe AVT. Die time to rate and asynchrony control (TRAC), also der Zeitpunkt, an dem mit Hilfe der Schrittmachertherapie eine sequentielle Kontraktion von Vorhöfen und Kammern erreicht wurde und gleichzeitig die junctionale Frequenz unter die vorvereinbarte kritische Herzfrequenz gesunken war, wurde dagegen in der Stichprobe A00 früher (nach 6.3 h) erreicht als in der Stichprobe AVT (nach 19.0 h). Dieser Unterschied war auf einem Niveau von $p=0.012$ signifikant. Die time to rhythm and rate control (TRRC), also der Zeitpunkt des Wiedereinsetzens des körpereigenen Sinusrhythmus, lag bei beiden Gruppen ohne Unterschiede im Mittel bei 62 h. Beide Gruppen waren im Schnitt für 8.5 d intensivpflichtig.

Tabelle 16: Postoperative Outcome-Parameter zur Beurteilung des Behandlungserfolges

MW ± StD [Min; Max]	Stichprobe A00	Stichprobe AVT	Gesamt
JET bis TRAC [h] p ⁽²⁾ =0.012	6.3 ± 6.8 [0; 18]	19 ± 20 [2; 89]	15 ± 17 [0; 89]
JET bis TRRC [h] p ⁽²⁾ =0.274	58 ± 78 [5; 289]	63 ± 45 [4; 165]	62 ± 58 [4; 289]
Beatmungsdauer [h] p ⁽²⁾ =0.248	61 ± 72 [3; 217]	80 ± 72 [3; 276]	74 ± 72 [3; 276]
Intensivdauer [h] p ⁽²⁾ =0.755	202 ± 231 [30; 806]	202 ± 189 [26; 769]	202 ± 200 [26; 806]
Inoscore 24 p ⁽²⁾ =0.001	15 ± 33 [1; 120]	1.6 ± 2 [0; 7]	6.5 ± 21 [0; 120]
Inoscore 48 p ⁽²⁾ =0.002	6.4 ± 8.9 [0; 30]	1.1 ± 1.2 [0; 5]	3 ± 6 [0; 30]
Inoscore 72 p ⁽²⁾ =0.985	4.5 ± 6.4 [0; 17]	0.9 ± 1.6 [0; 7]	2.2 ± 4.3 [0; 17]

(1) exakter Test nach Fisher, (2) U-Test, (3) t-Test für unabhängige Stichproben, MW: Mittelwert, StD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, TRAC: time of rate and asynchrony control, TRRC: time of rate and rhythm control. Die Zeitangabe „0“ in der Tabelle steht für den Zeitpunkt unmittelbar nach Ausbruch der JET.

3.2 Prospektiver Teil

Im prospektiven Studienteil (Gruppe III) wurden die Patienten nach einem im Studienprotokoll festgelegten Algorithmus behandelt. Im ersten Behandlungsschritt nach Diagnose einer junctionalen Tachykardie wurden bei allen Patienten Basismaßnahmen durchgeführt. Direkt im Anschluss wurde eine synchronisierende Vorhofstimulation begonnen, wenn möglich mit AVT-Pacing. Wurden vorvereinbarte Behandlungsziele dabei nicht erreicht, so folgte die Therapieeskalation mit der intravenösen Gabe von Amiodaron. Sofern die Behandlungsziele weiterhin nicht erreicht werden konnten, erfolgte nach erneuter Evaluation der Einsatz von therapeutischer Kühlung. Es wurden aus dem Kollektiv der prospektiv untersuchten Patienten drei Stichproben extrahiert: Stichprobe V enthielt jene Patienten, die erfolgreich mit Basismaßnahmen und Vorhofstimulation behandelt werden konnten. Alle Patienten dieser Stichprobe wurden mit AVT-Pacing behandelt, daher handelt es sich um eine Stichprobe von Patienten, die AVT-Pacing als Monotherapie erhielten. Die Patienten der Stichprobe V & A wurde mit Vorhofstimulation und mit intravenösen Gaben von Amiodaron behandelt, jene der Stichprobe V & A & K erhielten Schrittmachertherapie, Amiodaron und Kühlung. Die Gruppen wurden miteinander verglichen und mögliche Unterschiede in den Voraussetzungen, Therapiemaßnahmen und Behandlungserfolgen herausgearbeitet.

Tabelle 17 Herzfehler der prospektiv untersuchten Stichproben

Herzfehler	Stichprobe V	Stichprobe V & A	Stichprobe V & A & K	Gesamt
VSD	2	0	0	2
AVSD	2	2	1	5
TOF	1	1	0	2
AoStenose	0	0	1	1
HLHS	1	0	1	2
TGA	0	1	0	1
Sonstige	0	1	0	1
Gesamt	6	5	3	14

VSD: Ventrikelseptumdefekt, TGA: Transposition der großen Arterien, TOF: Fallot'sche Tetralogie, AVSD: atrioventrikulärer Septumdefekt, HLHS: hypoplastisches Linksherzsyndrom, AoStenose: Aortenklappenstenose

Tabelle 18 Basisparameter der prospektiv untersuchten Stichproben

MW ± StD [Min; Max]	Stichprobe V	Stichprobe V & A	Stichprobe V & A & K	Gesamt
Alter bei OP [a] p ⁽⁴⁾ =0.213	0.3 ± 0.3 [0; 0.8]	1.3 ± 1.6 [9; 3.8]	0.2 ± 0.2 [0; 0.4]	0.5 ± 0.9 [0; 3.8]
Gewicht [kg] p ⁽⁴⁾ =0.363	5.1 ± 2 [2.9; 8]	6.9 ± 4 [2.9; 11]	4 ± 0.8 [3.5; 4.9]	5.6 ± 3.2 [2.3; 15.5]
Bypasszeit [min] p ⁽⁴⁾ =0.865	124 ± 38 [89; 196]	126 ± 26 [96; 158]	138 ± 47 [87; 180]	128 ± 34 [87; 196]
Geschlecht [weiblich] p ⁽¹⁾ =0.068	1	1	3	5
Herzinsuffizienzzeichen p ⁽¹⁾ >0.999	2	2	1	5

(1) exakter Test nach Fisher, (2) U-Test, (3) t-Test für unabhängige Stichproben, (4) ANOVA-Test, d: Tage, kg: Kilogramm, min: Minuten, a: Jahre, MW: Mittelwert, StD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum

Insgesamt erlitten 18 der 511 im prospektiven Untersuchungszeitraum operierten Patienten eine JET. Die Inzidenz betrug also 3.5%. Vierzehn Patienten wurden nach Protokoll behandelt und konnten in die Studie eingeschlossen werden. Zwei Patienten verstarben im Kreislaufversagen noch vor Beginn der ersten Intervention, bei zwei Patienten konnte aus technischen Gründen (Defekte der Schrittmacherdrähte) keine Vorhofstimulation erfolgen. Stichprobe V enthielt dabei sechs Patienten, Stichprobe V & A fünf Patienten und Stichprobe V & A & K drei Patienten. Bei fünf Patienten (36%) zeigten sich bereits präoperativ Zeichen einer Herzinsuffizienz, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den drei genannten Stichproben bestand. Häufigster Herzfehler war der atrioventrikuläre Septumdefekt (35%). Der Ventrikelseptumdefekt kam nur in Stichprobe V vor und die Aortenstenose nur in der Stichprobe V & A & K. Tendenziell war die Bypasszeit in jener Stichprobe am niedrigsten, in der eine ausreichend gute Behandlung mit Schrittmacherstimulation als Monotherapie erfolgen konnte (Stichprobe V, 124 min), und am höchsten in der Stichprobe V & A & K, in der die Maximaltherapie erfolgte (146 min). Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Tabelle 19 Charakteristika und Behandlungsparameter im Vergleich der prospektiven Stichproben

MW ± StD [Min; Max]	Stichprobe V	Stichprobe V & A	Stichprobe V & A & K
HF postoperativ [1/min], p ⁽⁴⁾ =0.87	145 ± 20 [119; 172]	148 ± 34 [120; 190]	156 ± 22 [138; 180]
Dauer bis JT-Beginn [h] p ⁽⁵⁾ =0.47	4.3 ± 4.9 [0; 12]	11.6 ± 16 [0; 38]	1 ± 1.7 [0; 3]
HF bei JT-Beginn [1/min] p ⁽²⁾ =0.49	146 ± 20 [120; 172]	158 ± 34 [110; 190]	170 ± 10 [160; 180]
Herzfrequenzmaximum [1/min] p ⁽⁴⁾ =0.9	158 ± 12 [138; 172]	182 ± 18 [153; 198]	176 ± 10 [164; 183]
JT-Beginn bis Pacing [h] p ⁽⁵⁾ =0.11	0.2 ± 0.4 [0; 1]	2.2 ± 2.8 [0; 7]	0.3 ± 0.6 [0; 1]
Pacingdauer [h] p ⁽⁴⁾ =0.97	34 ± 24 [12; 72]	32 ± 24 [6; 69]	36 ± 5 [30; 39]
JT-Beginn bis Amiodarongabe [h]	-	2.8 ± 2.7 [0; 7]	3.5 ± 0.7 [3; 4]
Amiodaron-loading [mg]	-	15.2 ± 7.9 [7; 26]	40 ± 0 [40; 40]
Amiodaron-Gesamtmenge [mg]		380 ± 535 [20; 1300]	491 ± 428 [187; 980]
Dauer der Amiodarongabe [h]		62 ± 58 [4; 140]	90 ± 122 [6; 229]
Hypothermiedauer [h]	-	-	13 ± 10 [2; 20]
Sedierungsdauer [h]	-	-	41 ± 15 [30; 51]

(1) exakter Test nach Fisher, (2) U-Test, (3) t-Test für unabhängige Stichproben, (4) ANOVA-Test, (5) Kruskal-Wallis-Test, MW: Mittelwert, StD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, HF: Herzfrequenz

Alle Charakteristika und Behandlungsparameter zeigten zwischen den drei Stichproben keine signifikanten Unterschiede. In der Tendenz manifestierte sich die JET postoperativ im Mittel zu einem früheren Zeitpunkt bei jenen Patienten, die mit Maximalversorgung behandelt worden waren und eine höhere Herzfrequenz aufwiesen (170/min vs. 158/min und 146/min). Umgekehrt dauerte es bei jener Stichprobe, deren Patienten lediglich mit Vorhofstimulation behandelt worden waren (Stichprobe V), am längsten, bis das Maximum der Herzfrequenz erreicht war (15 h vs. 7 h und 9 h). Auf Grund der Heterogenität der Patienten in den einzelnen Stichproben lässt sich dieses Ergebnis in der Verlaufskurve nicht nachvollziehen.

Tabelle 20 Outcome-Parameter im Vergleich der prospektiven Stichproben

MW ± StD [Min; Max]	Stichprobe V	Stichprobe V & A	Stichprobe V & A & K
Diagnose der JET bis TRAC [h] p ⁽⁵⁾ =0.481	21 ± 26 [6; 66]	14 ± 7.6 [4; 23]	51 ± 50 [8; 106]
Diagnose der JET bis TRRC [h] p ⁽⁵⁾ =0.355	40 ± 48 [7; 136]	59 ± 52 [13; 127]	74 ± 34 [40; 107]
Intensivdauer [h] p ⁽⁴⁾ =0.891	162 ± 107 [31;355]	164 ± 164 [20;384]	127 ± 40 [92;170]
Inoscore 24 p ⁽⁴⁾ =0.684	17 ± 8 [3; 25]	13 ± 9 [2; 24]	14 ± 10 [3; 22]
Inoscore 48 p ⁽⁴⁾ =0.594	19 ± 11.3 [0; 35]	13 ± 12 [0; 29]	20 ± 10 [14; 31]
Inoscore 72 p ⁽⁵⁾ =0.773	21 ± 11 [0; 29]	12 ± 16 [0; 33]	18 ± 9 [8; 26]

(1) exakter Test nach Fisher, (2) U-Test, (3) t-Test für unabhängige Stichproben, (4) ANOVA-Test, (5) Kruskal-Wallis-Test, MW: Mittelwert, StD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, HF: Herzfrequenz, TRAC: time of rate and asynchrony control, TRRC: time of rate and rhythm control. Getestet wurde hier bei allen Gruppen, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen den Parametern gab.

Bei der Analyse der Outcome-Parameter zeigte sich, dass der Zeitpunkt, an dem die Herzfrequenz unter die vorvereinbarte altersabhängige kritische Frequenz (bei effektiver synchronisierender Stimulationstherapie) abfiel, in der mit Amiodaron und Pacing behandelten Stichprobe (V & A) schneller erreicht wurde als in der Stichprobe, in der die Vorhofstimulation als Monotherapie eingesetzt wurde (V, 14 h vs. 21 h). In derselben Stichprobe kam es tendenziell am schnellsten zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus (V, 40 h vs. 59 h und 74 h). Signifikant waren diese Unterschiede jedoch nicht. Darüber hinaus unterschieden sich die Gruppen hinsichtlich der Dauer der intensivmedizinischen Behandlung oder der Katecholamintherapie, gemessen mittels Inoscore,

nicht wesentlich voneinander. Im Rahmen der Behandlung kam es zu keinen Reanimationen und kein Patient verstarb an den Folgen der JET.

Analog zum retrospektiven Teil wurden 72-h-Verläufe der Herzfrequenz, der $avDO_2$, des Laktats und des MAD dargestellt. Die mittlere Herzfrequenz der Patienten aus Stichprobe V lag in den ersten 12 h der Behandlung deutlich unter den Frequenzen der Patienten aus den beiden anderen Stichproben und näherte sich diesen erst im weiteren Verlauf an (Abbildung 17). In Stichprobe V & A kam es in den ersten drei Stunden zu einem Anstieg der Herzfrequenz um etwa 10%. Dabei fällt auf, dass die kontinuierliche Abnahme im weiteren Verlauf zum Zeitpunkt der ersten Amiodarongabe nach 2.8 h beginnt (Tabelle 19). Der Verlauf der $avDO_2$ -Kurve war bei allen drei Stichproben ähnlich: Zu Beginn kam es zu einem leichten Anstieg. Als Zeichen der verbesserten hämodynamischen Situation zeigte sich jedoch nach etwa 12 h ein Absinken bis teilweise unter den Ausgangswert (Abbildung 18). Gruppe 2 begann auch hier mit einem höheren Ausgangswert.

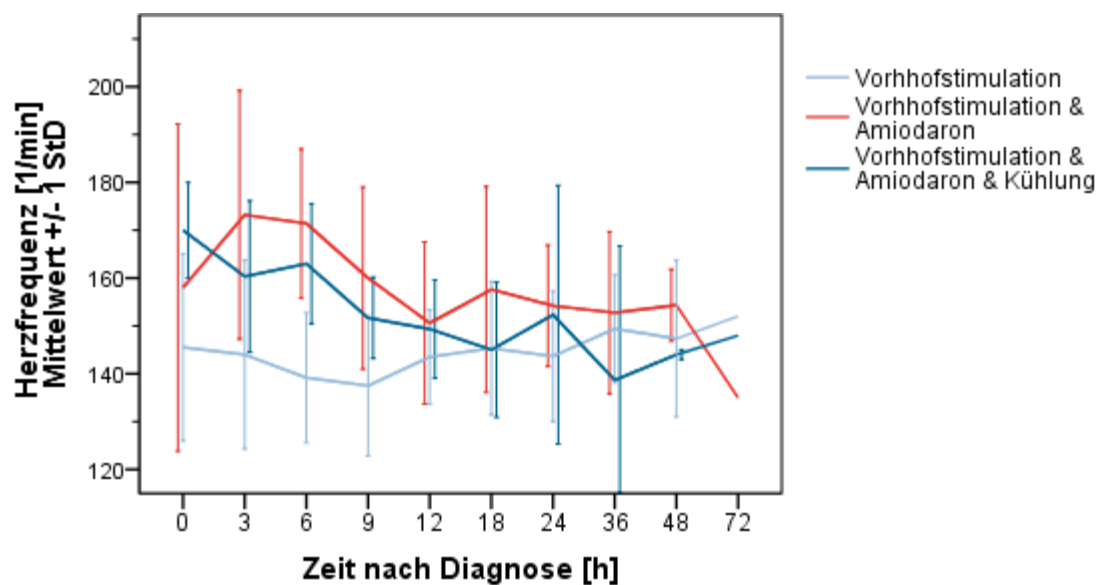


Abbildung 17: Verlauf der Herzfrequenzen in den drei prospektiven Stichproben ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung; StD: Standardabweichung

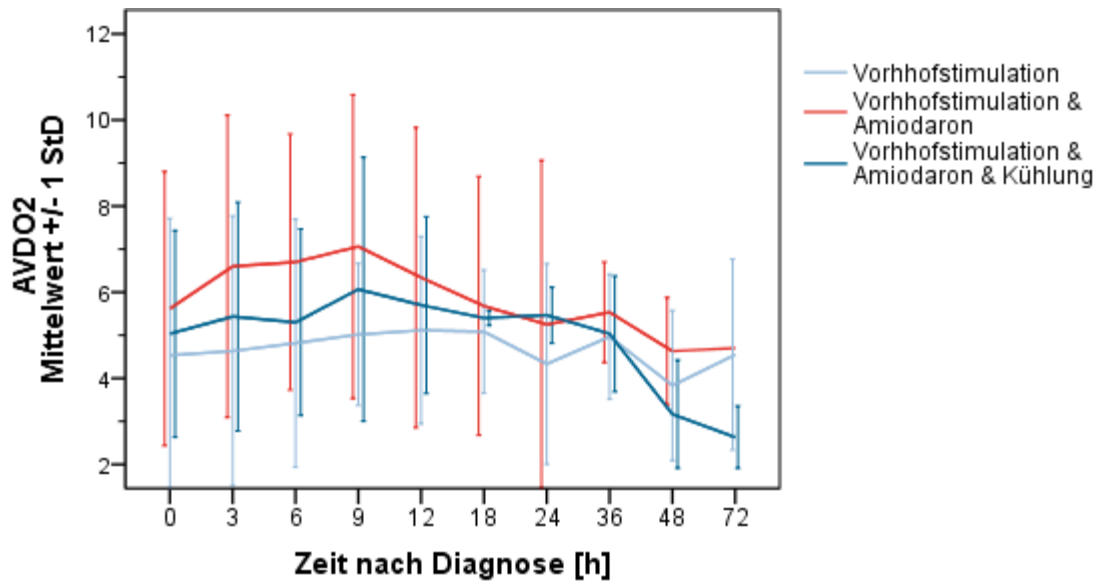


Abbildung 18: Verlauf der arteriovenösen Sauerstoffsättigung (avDO₂) ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung; StD: Standardabweichung

Der arterielle Mitteldruck sank in den ersten Stunden nach Beginn der JET in Stichprobe V nur leicht (bei einem im Vergleich höheren Ausgangsniveau). In den Stichproben V & A sowie V & A & K kam es hingegen zu einem Absinken bis auf 50 mm Hg. Nach 12 h war der MAD in allen drei Kollektiven ähnlich und stabil um 60 mm Hg (Abbildung 19). Der Laktatwert war in Stichprobe V am niedrigsten und fiel im zeitlichen Verlauf kontinuierlich. Die Stichprobe V stellte sich damit in allen gemessenen Outcome-Parametern als die hämodynamisch stabilste Gruppe dar. In der Stichprobe V & A & K kam es nach 18 h erneut zu einem Anstieg der Laktatwerte. Dieser konnte zeitlich dem Ende der Kühlungstherapie zugeordnet werden (Abbildung 20).

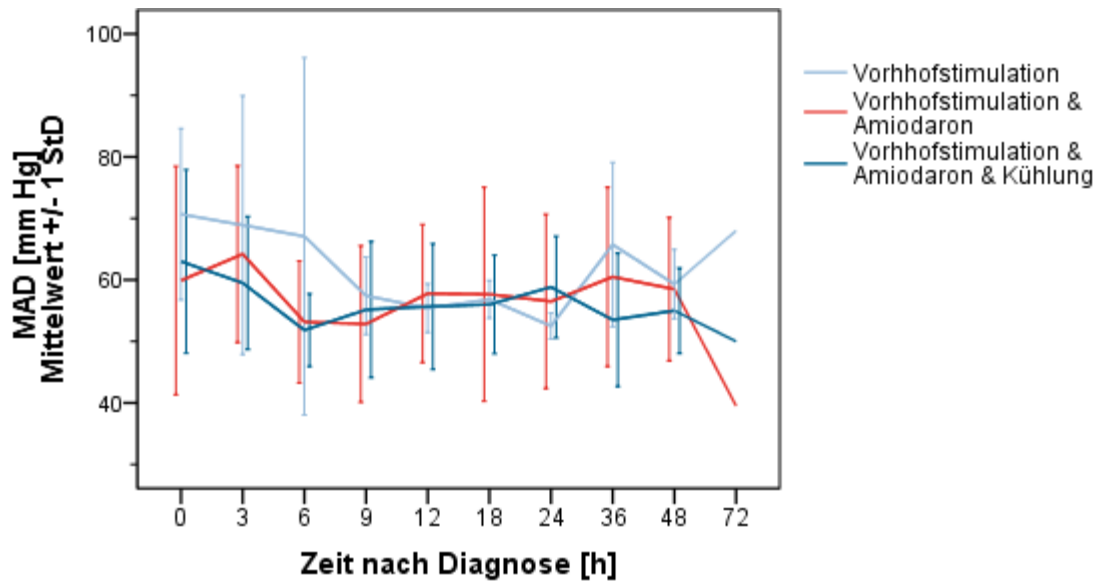


Abbildung 19: Verlauf des arteriellen Mitteldrucks (MAD) ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung; StD: Standardabweichung

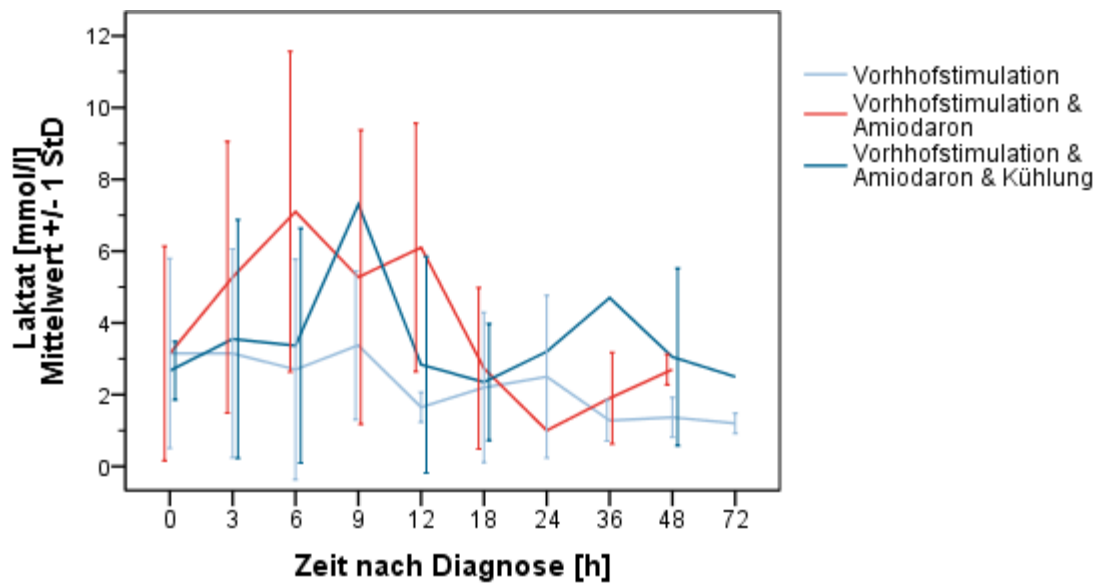


Abbildung 20: Verlauf des Laktatwerts ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung; StD: Standardabweichung

3.3 Vergleich der Daten des retrospektiven und des prospektiven Studienteils

Um abschließend die Frage zu klären, ob ein festgelegter Behandlungsalgorithmus (Gruppe III) einen Behandlungsvorteil erzielt, wurde die Stichprobe AVT des retrospektiven Teils mit dem Gesamtkollektiv des prospektiven Teils verglichen.

In einem ersten Schritt wurden erneut die Behandlungsparameter gegenübergestellt, die Grundlage für die Einteilung in das Behandlungsprotokoll waren. In Gruppe III erhielten von den insgesamt 14 JET-Patienten fast die Hälfte (Tabelle 21, n=6) AVT als Pacing-Monotherapie. In der retrospektiven Stichprobe AVT wurde von 21 Patienten lediglich ein Patient mit AVT-Pacing als Monotherapie behandelt. Bei fehlender Variabilität war die Anwendung eines statistischen Verfahrens nicht möglich. Die Menge und Gesamtdauer der Amiodaronbehandlung war in Gruppe III niedriger als in der Stichprobe AVT, ebenso die Anzahl der mit Amiodaron behandelten Patienten (19 vs. 8). Hinsichtlich der Kühlungsdauer konnte das Behandlungsprotokoll keinen Vorteil zeigen (Tabelle 21).

Tabelle 21: Behandlungsparameter der retrospektiven Stichprobe AVT im Vergleich mit Gruppe III (mit Behandlungsprotokoll)

MW ± StD [Min; Max]	Stichprobe AVT	Gruppe III
AVT als Monotherapie [n]	1	6
Amiodaronmenge [mg] p ⁽²⁾ =0.367	453 ± 284 [6; 1191]	422 ± 468 [20; 1300]
Dauer der Amiodarongabe [h] p ⁽²⁾ =0.254	108 ± 95 [1; 196]	72 ± 80 [4; 229]
Kühlungsdauer [h] p ⁽²⁾ =0.215	6.7 ± 6.5 [1; 24]	22.8 ± 28.6 [2; 72]

(2) Mann-Wilcoxon-Whitney Test, MW: Mittelwert, StD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, n: Anzahl, mg: Milligramm, h: Stunden

Anschließend wurde geprüft, ob sich durch das Behandlungsprotokoll ein verbesserter Outcome der Patienten ergab (Tabelle 22).

Tabelle 22: Outcome-Parameter der Stichprobe AVT im Vergleich mit Gruppe III

MW ± StD [Min; Max]	Stichprobe AVT	Gruppe III
Diagnose der JET bis TRAC [h] p ⁽¹⁾ =0.833	19.1 ± 19.6 [2; 89]	25.2 ± 29.6 [4; 106]
Diagnose der JET bis TRRC [h] p ⁽¹⁾ =0.439	63.6 ± 45.0 [4; 165]	54.0 ± 45.9 [7; 136]
Intensivdauer [h] p ⁽¹⁾ =0.671	202 ± 189 [26;769]	155 ± 110 [20;384]
Inoscore 24 p ⁽¹⁾ =0.001	1.6 ± 2.0 [0; 7]	14.8 ± 8.1 [2; 25]
Inoscore 48 p ⁽¹⁾ =0.001	1.1 ± 1 [0; 5.4]	17.2 ± 11.0 [0; 35]
Inoscore 72 p ⁽¹⁾ =0.001	0.9 ± 1.6 [0; 7]	17.2 ± 12.5 [0; 32]
Inoscore 24 ohne Milrinon p ⁽¹⁾ =0.012	1.1 ± 1.9 [0; 6]	4.9 ± 4.7 [0; 14]
Inoscore 48 ohne Milrinon p ⁽¹⁾ =0.013	0.5 ± 0.6 [0; 2]	6.5 ± 7.3 [0; 21]
Inoscore 72 ohne Milrinon p ⁽¹⁾ =0.089	0.3 ± 0.7 [0; 3]	5.2 ± 7.6 [0; 26]

(1) Mann-Wilcoxon-Whitney Test, MW: Mittelwert, StD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum, h: Stunden, TRAC: time of rate and asynchrony control, TRRC: time of rate and rhythm control

Die Dauer zwischen der Diagnose der JET und dem Zeitpunkt der TRAC war in der Stichprobe AVT kürzer (19.1 h vs. 25.2 h). Der Zeitpunkt des Wiedereinsetzens des Sinusrhythmus (TRRC) wurde in Gruppe III im Mittel etwa 10 h früher erreicht als in der Stichprobe AVT. Die durchschnittliche

Intensivdauer konnte in Gruppe III um fast 50 h gesenkt werden. Die Katecholaminpflichtigkeit war bei allen Messungen (24 h, 48 h und 72 h) in Gruppe III signifikant höher. Während der prospektiven Behandlung wurde vermehrt das Medikament Milrinon eingesetzt, in der Stichprobe AVT kam es hingegen kaum zum Einsatz. Um bessere Vergleichsmöglichkeiten zu schaffen, wurde in einer weiteren Testung der Inoscore ohne Milrinon berechnet. Dabei zeigte sich nach 24 h immer noch ein signifikant höherer Score in Gruppe III. Nach 48 h und 72 h konnte kein signifikanter Unterschied mehr nachgewiesen werden (Tabelle 22). Um den Bedarf und die Auswirkung der Katecholamingabe im Zusammenhang mit der JET zu untersuchen, wurden auch hier die 72-h-Verlaufskurven der Herzfrequenz (Abbildung 22) und des MAD (Abbildung 21) seit dem Zeitpunkt der Diagnosestellung miteinander verglichen.

Die Patienten der Gruppe III hatten zu Beginn der junctionalen Tachykardie im Durchschnitt einen höheren MAD als jene der Stichprobe AVT (Abbildung 21). Nach 18h war der Mitteldruck in beiden Gruppen gleich hoch und stieg in Gruppe III in den folgenden Stunden wieder an. Die Stichprobe AVT hatte während der JET einen stabileren Verlauf des MAD mit Werten zwischen 55 mm Hg und 60 mm Hg.

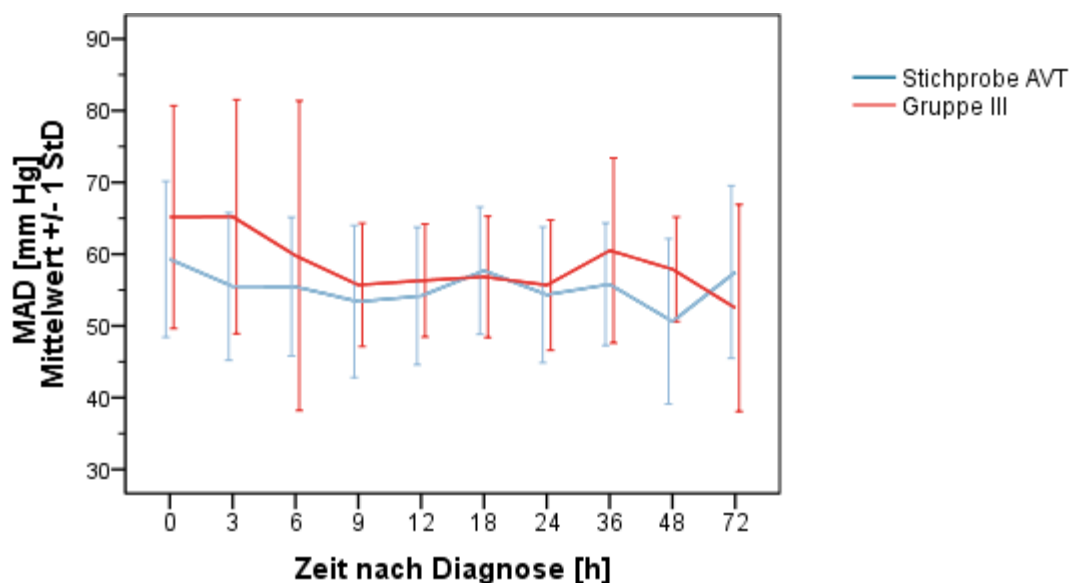


Abbildung 21: Verlauf des arteriellen Mitteldrucks (MAD) ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung; StD: Standardabweichung

Die Herzfrequenz der Patienten war unter vermehrter Katecholamingabe in Gruppe III zu Beginn der JET etwas niedriger als in der Stichprobe AVT, blieb aber im Gesamtverlauf stabiler (Abbildung 22). Nach 18 h sank die Herzfrequenz der Patienten aus Stichprobe AVT kontinuierlich unter die Herzfrequenz der Patienten aus Gruppe III.

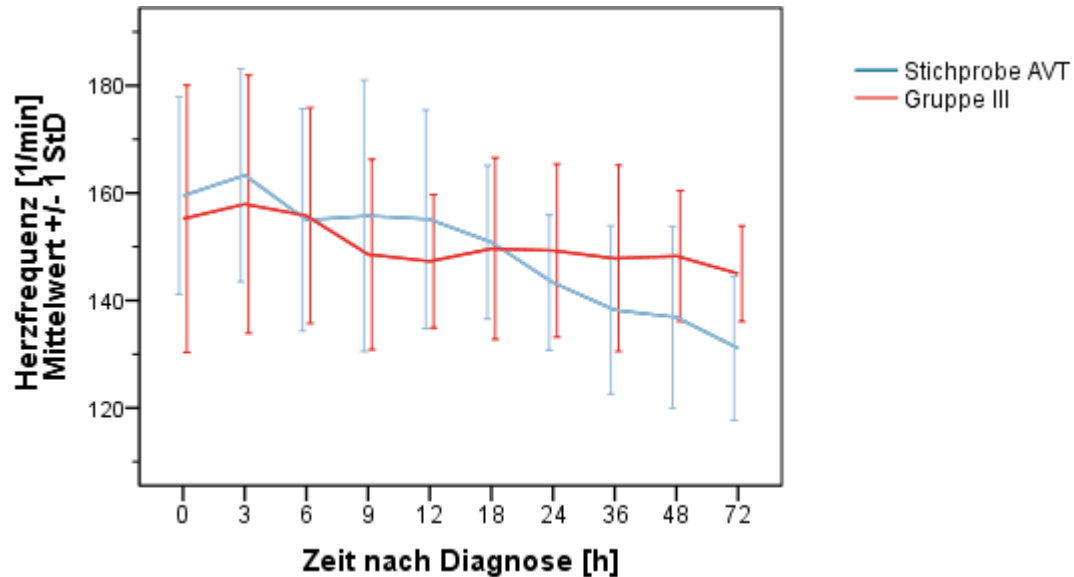


Abbildung 22: Verlauf der Herzfrequenzen ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung; StD: Standardabweichung

4 Diskussion

4.1 Analyse des Gesamtkollektivs

Im Gesamtzeitraum der Studie erkrankten 55 von insgesamt 1550 am Herzen operierten Kinder und Jugendlichen an einer JET. Dies entspricht einer Inzidenz von 3.5% und liegt damit im unteren Bereich der in der Literatur beschriebenen Inzidenzwerte (Tabelle 1). Da es sich um eine Therapiestudie handelt, wurde die atrioventrikuläre Dissoziation, der akzelerierte junktionale Rhythmus und die junktional ektope Tachykardie als eine Entität betrachtet. Auf ein Frequenzkriterium zur Differenzierung zwischen AJR und JET verzichteten wir. Dadurch ist die Inzidenz als besonders niedrig einzuordnen [15]. Eine weitere Ursache für die niedrige Inzidenz ergibt sich aus den im Zeitraum der Studie vorgenommenen Operationen, bei denen es sich bei 208 Fällen mehrheitlich um Korrekturoperationen bei Patienten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom handelte (Tabelle 8). Anders als Operationen, die eine Manipulation im Bereich des rechtsventrikulären Ausflusstraktes oder des Ventrikelseptums erfordern (Korrektur von VSD, AVSD oder TOF), werden die modifizierte Norwood-Operation, die Hemifontan- oder Fontanoperation zur palliativen Versorgung des hypoplastischen Linksherzsyndroms seltener als Trigger für eine postoperative JET beschrieben [50, 52]. Auch in der vorliegenden Studie hatte die operative Korrektur von VSD und AVSD einen Anteil an JET-Patienten von 47%. Bei Operationen, die im Zusammenhang mit dem hypoplastischen Linksherzsyndrom standen, lag der Anteil dagegen bei 18% (Tabelle 9).

4.2 Vergleich zwischen A00-Stimulation und AVT-Stimulation

In der vorliegenden Studie ergab sich kein messbarer Vorteil bei Einsatz der AVT-Stimulation gegenüber der A00-Stimulation. Vielmehr legten einige Ergebnisse einen nachteiligen Einfluss nahe. So wurden in der AVT-Stichprobe signifikant mehr Patienten mit Amiodaron behandelt als in der A00-Stichprobe (19 von 21 Patienten, Tabelle 13). In einer Studie von Janoušek *et al.* aus dem Jahr 2003 wurden sechs von insgesamt zehn Patienten unter AVT-Stimulation zusätzlich mit Amiodaron behandelt [33]. Die Gesamtmenge und Dauer der Amiodarongabe in den beiden Stichproben zeigte allerdings keinen großen Unterschied. Das lässt vermuten, dass die Einzelgabe pro Patient in der Stichprobe AVT geringer war. Dies ist möglicherweise ein Grund für das signifikant höhere Herzfrequenzmaximum bei diesen Patienten (Tabelle 15). Die generell höhere Herzfrequenz der Stichprobe AVT ist im 72-h- Gesamtverlauf dargestellt (Abbildung 12). Wie in der Studie von Janoušek *et al.* kam es zu einem kontinuierlichen Abfall der Frequenz im Gesamtverlauf unter AVT-Stimulation. Als Startpunkt für die Bestimmung der Dauer bis zum ersten Pacing und der Gesamtdauer der Maßnahme wählten Janoušek *et al.* in ihrer Studie das Ende der Operation. In der vorliegenden

Arbeit wurde jedoch der Zeitpunkt der Diagnosestellung der junctionalen Tachykardie als Startpunkt bestimmt. Dadurch konnten die durchgeführten Maßnahmen im zeitlichen Zusammenhang mit der JET untersucht werden. Zudem konnte – im Gegensatz zu Janoušek *et al.* – auch eine Aussage über die Dauer der JET getroffen werden.

Auffällig war der signifikant niedrigere Katecholaminbedarf der AVT-Stichprobe gegenüber der Stichprobe A00 in den ersten 48 h nach Diagnosestellung. Die komplexeren Herzoperationen (HLHS) wurden in Stichprobe A00 durchgeführt, was einen erhöhten Katecholaminbedarf dieser Patienten erklären könnte. Dass der geringere Inoscore nicht unbedingt Ausdruck einer schlechteren Kreislaufsituation war, zeigten die ähnlichen 72-h-Verläufe von Laktat und ZVD in beiden Stichproben. Einzig der Verlauf der $avDO_2$ -Kurve zeigte nach 12 h einen größeren Unterschied zwischen den beiden Stichproben und könnte auf eine schlechtere hämodynamische Situation der Patienten aus Stichprobe A00 zu diesem Zeitpunkt hinweisen. Dieser These steht der stabile Verlauf des MAD in Stichprobe A00 entgegen. Abgesehen von den ersten Stunden nach Diagnosestellung konnte in den ersten 24 Stunden ein MAD von durchschnittlich 65 mm Hg erreicht werden. In der AVT-Stichprobe lag der Druck im gesamten Verlauf unter 60 mm Hg, was im Zusammenhang mit dem deutlich höheren Herzfrequenzverlauf eher nachvollziehbar ist. Ein deutlicher Anstieg des MAD, wie er von Janoušek *et al.* sowie von Till und Rowland berichtet wurde, konnte in unserer Studie nicht nachgewiesen werden [33, 53]. Das jüngere Alter der Patienten im AVT-Kollektiv kann ein Grund für die höhere postoperative Pulsfrequenz dieser Patienten sein. Eine AVT-Stimulation setzt die Abwesenheit einer P-Welle voraus, sodass in der AVT-Stichprobe alle Patienten mit AV-Dissoziation ausgeschlossen werden mussten. Dadurch war die Herzfrequenz bereits zu Beginn der JET deutlich höher. Der Zeitpunkt der stimulierten Frequenzkontrolle (TRAC) wurde in der A00-Stichprobe signifikant früher erreicht als in der AVT-Stichprobe, was durch die größere Erfahrung im Umgang mit dem Schrittmacherverfahren bedingt sein könnte oder auch durch das ältere Patientenkollektiv. Laut Protokoll lag die kritische Herzfrequenz in Stichprobe A00 im Durchschnitt unterhalb von 160 Schlägen/min. Bei einem durchschnittlichen Herzfrequenzmaximum von 157 Schlägen/min bei diesen Patienten während der JET wurde die kritische Herzfrequenz schneller unterschritten als bei den Patienten der AVT-Stichprobe, die ein Maximum von 178 Schlägen/min aufwiesen. Die Rückkehr in den körpereigenen Sinusrhythmus (TRRC) wurde hingegen bei beiden Stichproben nahezu zeitgleich erreicht. In einer Studie von Batra *et al.* aus dem Jahr 2006 konnte die Hälfte der untersuchten Patienten bereits durch die durchgeführten Basismaßnahmen in den Sinusrhythmus überführt werden [6]. Betrachtet man im retrospektiven Teil unserer Studie den Zeitpunkt der ersten Therapiemaßnahme nach Diagnosestellung, so zeigt sich, dass dieser in beiden Stichproben im Schnitt bei 1.4 h lag. Dies spiegelt unseren Ansatz wider, bereits vor Erreichen einer kritischen Kreislaufsituation weitere Therapiemaßnahmen einzuleiten. Die Dauer der intensivmedizinischen

Behandlung war in den beiden Stichproben mit acht Tagen nahezu identisch (Tabelle 16) und lag damit im Vergleich höher als bei Haas *et al.* aus dem Jahr 2008 [24]. In dieser Studie wurde auch die Bedeutung eines raschen Therapiebeginns innerhalb von einer Stunde nach Diagnosestellung betont.

Ein Vorhofflimmern, wie es bei Janoušek *et al.* sowie bei Till und Rowland als Nebenwirkung einer AVT-Stimulation aufgetreten war, konnte bei keinem unserer Patienten nachgewiesen werden [33, 53]. In beiden Stichproben verstarben zwei Patienten während des Intensivaufenthalts. Auf Grund der eingeschränkten Hämodynamik die auch während der JET vorlag, kam es bei diesen Patienten zu einem Multiorganversagen. Diese Studie zeigt als erste die mittelfristigen Auswirkungen der AVT-Stimulation im direkten Vergleich mit der A00-Stimulation. Leider erschweren relevante Unterschiede den direkten Vergleich beider Stichproben miteinander. Der Altersdurchschnitt in der AVT-Stichprobe lag deutlich niedriger als in der A00-Stichprobe, auch die durchgeführten Operationen waren sehr unterschiedlich (Tabelle 11). So wurde in der AVT-Stichprobe bei zehn Patienten ein VSD-Verschluss durchgeführt, in der A00-Stichprobe fand diese Operation lediglich zweimal statt (Tabelle 9).

4.3 Notwendige Invasivität bei der Behandlung

Die Verwendung eines Stufenprotokolls führte dazu, dass gut ein Drittel der Patienten (6 von 14) nur geringfügig invasive Behandlungsmaßnahmen benötigte (Basismaßnahmen und Vorhofstimulation), um die vorvereinbarten Behandlungsziele zu erreichen. Etwa ein Drittel der Patienten (5 von 14) musste zusätzlich mit Amiodaron behandelt werden und knapp ein Drittel der Patienten (3 von 14) zusätzlich mit therapeutischer Kühlung und Sedierung. Hinsichtlich der Outcome-Parameter gab es keinen relevanten Unterschied zwischen den Stichproben, was zeigt, dass alle Patienten eine bedarfsgerechte Therapie erhielten. Die Ergebnisse unserer Studie stützen also die Vermutung und These, dass Patienten mit einer milden Verlaufsform der postoperativen JET durch den Einsatz eines Stufenprotokolls vor einer zu hohen Behandlungsintensität geschützt werden können. Das Alter und die Herzfrequenzverläufe haben möglicherweise prädiktiven Wert: Die Patienten der Stichprobe V & A & K waren im Schnitt jünger als die der anderen beiden Stichproben. Dadurch war auch die postoperative Herzfrequenz in dieser Stichprobe höher. Möglicherweise hatte sich die postoperative Herzfrequenz auch aufgrund der instabileren Kreislaufsituation erhöht. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der JET, die in dieser Stichprobe einige Stunden früher erfolgte als bei den beiden anderen Stichproben, war die Herzfrequenz im Mittel bereits um 15 Schläge/min angestiegen. Im Vergleich dazu hatte sich die Herzfrequenz in Stichprobe V bei Diagnosestellung der JET kaum verändert. Weitere Untersuchungen sollten klären, ob die Höhe der postoperativen Herzfrequenz und die Anstiegssteilheit zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als prognostische Parameter verwendet

werden können, um Patienten zu identifizieren, die ein besonders hohes oder niedriges Maß an Behandlungsinvasivität benötigen. Kovacikova *et al.* konnten 2009 in ihrer Studie feststellen, dass ein junges Patientenalter, ein früher Ausbruch der JET sowie eine erhöhte postoperative Herzfrequenz mit einer höheren Invasivität der Behandlung einhergehen [36]. Die Studie von Haas *et al.* aus dem Jahr 2008 arbeitete heraus, dass ein früherer Behandlungsbeginn mit einer kürzeren Dauer der Intensivtherapie assoziiert ist. Dieser Zusammenhang kann bei Betrachtung der Behandlungsdaten von Stichprobe V & A & K vermutet werden. Allerdings waren in dieser Gruppe nur drei Patienten vertreten, was einen statistischen Nachweis unmöglich macht.

4.4 Einfluss des Therapieprotokolls auf die Behandlungsqualität

Beim Vergleich der Stichproben mit und ohne Protokoll konnte festgestellt werden, dass die nach Protokoll behandelten Patienten eine deutlich geringere Gesamtdosis von Amiodaron erhielten. Auch die Dauer der Amiodarongabe war signifikant kürzer. Ein Grund dafür besteht in der Tatsache, dass laut Protokoll die Dauer der Amiodarontherapie auf 12h nach Erreichen der TRRC begrenzt wird. Beim Vergleich von Studien zur Amiodarontherapie fällt auf, dass es keine einheitlichen Vorgaben bezüglich der Menge und der Dauer der Amiodaronbehandlung gibt. Laird *et al.* verwendeten in ihrer Studie aus dem Jahr 2003 eine Dauerinfusion für 48-72 h nach der initialen Bolusgabe. In dieser Studie kam es bei zwei Patienten zu einem Rückfall in die JET, die restlichen Patienten verblieben auch nach Beendigung der Amiodarontherapie im Sinusrhythmus [37]. Im Stufenprotokoll von Kovacikova *et al.* wurde die Hälfte der Patienten mit einer Amiodaron-Monotherapie behandelt. Die durchschnittliche Dauer der Therapie betrug 23 h. Die andere Hälfte der Patienten erhielt zusätzlich zur Amiodarontherapie eine therapeutische Kühlung. Die Gesamtdauer der Amiodaronbehandlung lag bei 50 h. Diese Daten stehen im Einklang mit den in der vorliegenden Studie unter Verwendung des Studienprotokolls erhobenen Daten. Patienten der Stichprobe V & A & K wurden insgesamt länger mit Amiodaron behandelt als Patienten der Stichprobe A & K. Allerdings wurde bei Kovacikova *et al.* keine Aussage darüber getroffen, ob und wie lange die Amiodarontherapie nach erfolgreicher Frequenzkontrolle und Wiederherstellung des Sinusrhythmus weitergeführt wurde (TRRC) [36]. Haas *et al.* verwendeten in ihrer Studie die TRAC als Ankerpunkt. Beim Unterschreiten einer Herzfrequenz von 140 Schlägen/min wurde die Amiodarondosis von 20 mg/kg/d auf 10 mg/kg/d reduziert und nach spätestens 24 h beendet [24]. In einer Umfrage, die an 30 deutschsprachigen Kinderherzzentren durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass die Dauer der Amiodaronbehandlung bei knapp der Hälfte der befragten Kliniken nicht nach festen Regeln erfolgt. In den anderen Zentren, die befragt wurden, wurde die Amiodarontherapie sofort oder innerhalb von 72 h nach Eintritt der TRRC

beendet [16]. Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung der Studienergebnisse kann ein standardisiertes Protokoll zur Behandlung der postoperativen JET als sinnvoll erachtet werden. Es sollten Kriterien zur Eskalation und Deeskalation der therapeutischen Maßnahmen festgelegt werden. Eine Behandlung mit AVT-Stimulation bietet hier gegenüber der A00-Stimulation den Vorteil, dass der Frequenzverlauf im Krankheitsverlauf beobachtet werden kann. Dadurch kann erfolgreich mit frequenzabhängigen Ankerpunkten für Therapieentscheidungen gearbeitet werden (TRAC, TRRC).

4.5 Limitationen

Da es sich bei der postoperativen JET insgesamt um eine seltene postoperative Komplikation handelt, war die Gruppenstärke im prospektiven Teil der Studie für eine induktive statistische Auswertung zu gering. Aufgrund der kleinen Gruppengrößen der Patienten mit JET konnte nicht erwartet werden, signifikante Unterschiede auszumachen. Im retrospektiven Teil der Studie gab es relevante Unterschiede in der Zusammensetzung der Stichproben, was die induktive statistische Beurteilung ebenfalls einschränkte. Die Inzidenz der JET war im Vergleich zu anderen Studien eher niedrig, woraus sich eine niedrige Fallzahl ergab. Aufgrund der langen Dauer der Studie ist ein Bias-Effekt durch „Dazulernen“ möglich. Da es sich beim AVT-Pacing um ein komplexes Schrittmacherverfahren handelt, kann ebenso wenig ausgeschlossen werden, dass es durch die verschiedenen diensthabenden Ärztinnen und Ärzte zu technischen Anwendungsproblemen gekommen ist, die einen Einfluss auf die Effektivität der Methode hatten. Andererseits gibt es keine vergleichbare Arbeit, die so detailliert Informationen zur postoperativen JET und deren Behandlung mittels AVT-Pacing erhoben hat. Es handelt es sich daher um eine relevante Pilotstudie, die eine gute Grundlage für weitere Untersuchungen zu diesem Thema darstellt.

5 Zusammenfassung

Im Anschluss an eine Herzoperation im Kindesalter kommt es in 2-8% der Fälle zum Auftreten einer potenziell lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörung, der junktionalen ektopen Tachykardie (JET). Die Rhythmusstörung tritt meist wenige Stunden nach der Operation auf und ist charakterisiert durch einen sukzessiven Anstieg der Herzfrequenz auf Werte bis zu 300 Schläge/min. Unbehandelt ist die postoperative JET mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert. Die etablierte Behandlung besteht aus der intravenösen Gabe von Amiodaron, der therapeutischen Kühlung des Patienten und einer temporären Schrittmachertherapie. Die R-Wellen getriggerte Schrittmachertherapie (AVT-Pacing) stellt ein neues Verfahren zur Wiederherstellung der konzertierten Kontraktion von Vorhöfen und Herzkammern dar.

Im Zeitraum von Januar 2007 bis Juli 2012 wurden 1550 Kinder und Jugendliche am Herzen operiert. Insgesamt entwickelten 55 Patienten eine postoperative JET. Sie wurden in drei Gruppen eingeteilt: Gruppe I: 16 Patienten aus der Zeit vor Verfügbarkeit des AVT-Pacing, Gruppe II: 21 Patienten, die mit AVT-Pacing, aber noch ohne ein standardisiertes Protokoll behandelt wurden, Gruppe III: 18 Patienten, die nach einem standardisierten Protokoll mit AVT-Pacing als First-line-Strategie behandelt wurden.

In einem retrospektiven Ansatz verglichen wir die Patienten der Gruppen I und II mit der Fragestellung, ob sich aus der Verwendung von AVT-Pacing zur Behandlung der postoperativen JET für die Patienten ein Vorteil ergibt. Ein messbarer Vorteil konnte dabei nicht festgestellt werden. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf die Häufigkeit einer therapeutischen Kühlung oder Sedierung, die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie und die Mortalität. Patienten der Gruppe II hatten eine signifikant höhere maximale Herzfrequenz ($p = 0.02$), wurden häufiger mit Amiodaron behandelt ($p = 0.02$) und brauchten länger bis zum Erreichen der Kontrolle von Asynchronie und Herzfrequenz ($p = 0.012$). Der Katecholaminbedarf in den ersten beiden Behandlungstagen war dagegen niedriger ($p = 0.002$). Bei der Interpretation der Daten ist zu berücksichtigen, dass die beiden Stichproben signifikante Unterschiede bezüglich Altersverteilung und OP-Gewicht aufwiesen.

In einem prospektiven Ansatz verglichen wir die Patienten der Gruppen II und III mit der Fragestellung, ob die Verwendung eines standardisierten Behandlungsprotokolls zur Behandlung der postoperativen JET Vorteile hat. Bei der nach Protokoll behandelten Gruppe waren die mittlere applizierte Amiodaronmenge etwas, jedoch nicht signifikant niedriger (422 mg vs. 453 mg), die mittlere Dauer der Amiodarongabe kürzer (72 h vs. 108 h) und die Dauer der intensivmedizinischen Behandlung ebenfalls etwas kürzer (54.0 h vs. 63.6 h). Die Zeitdauer von der Diagnosestellung bis zur Kontrolle von Asynchronie und Herzfrequenz (TRAC) war in beiden Gruppen vergleichbar lang (25.2 h

vs. 19.1 h, $p = 0.833$). Bei anderen Parametern ergaben sich in der Tendenz (Zeitdauer von der Diagnosestellung bis zur Wiederkehr des Sinusrhythmus) oder statistisch signifikant (Katecholaminbedarf) auch Effekte zuungunsten von Gruppe III. Auch hier müssen bei der Interpretation der Ergebnisse die geringe Stichprobengröße und die Inhomogenität der Stichproben berücksichtigt werden.

Eine weitere Fragestellung war, welche Behandlungsintensität die Patienten erfahren, wenn mit einem gestaffelten Behandlungsprotokoll therapiert wird. Wir konnten dabei feststellen, dass von den insgesamt 14 prospektiv nach Protokoll behandelten Patienten mit postoperativer JET sechs Patienten mit ausschließlicher Vorhofstimulation und Basismaßnahmen erfolgreich behandelbar waren, fünf Patienten benötigten zusätzlich Amiodaron und weitere drei Patienten eine therapeutische Kühlung. Diese Ergebnisse erlauben die vorsichtige Interpretation, dass weniger als ein Drittel der Patienten die maximale Behandlungsintensität benötigen, um suffizient antiarrhythmisch behandelt zu werden.

Die erhobenen Daten stützen unsere Vorstellung, dass es sinnvoll ist, Patienten mit einer postoperativen JET mithilfe eines standardisierten Behandlungsprotokolls zu therapieren. Aufgrund von Eskalations- und Deeskalationsstufen schützt es die Patienten vor einer unnötig hohen Behandlungsintensität oder unnötig langen Behandlungsdauer. AVT-Pacing ist in dieser Hinsicht im besonderen Maße vorteilhaft, da die Herzfrequenz des Patienten durch das Verfahren nicht unmittelbar verändert wird und das Erreichen der für die einzelnen Deeskalationsschritte vorvereinbarten Herzfrequenzwerte während der laufenden Vorhofstimulation beobachtet und die Therapie unmittelbar angepasst werden kann.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Abdelaziz O, Deraz S. Anticipation and management of junctional ectopic tachycardia in postoperative cardiac surgery: Single center experience with high incidence. *Ann Pediatr Cardiol.* 2014;7:19-24.
- [2] Andreasen JB, Johnsen SP, Ravn HB. Junctional ectopic tachycardia after surgery for congenital heart disease in children. *Intensive Care Med.* 2008;34:895-902.
- [3] Balaji S, Sullivan I, Deanfield J, James I. Moderate hypothermia in the management of resistant automatic tachycardias in children. *Br Heart J.* 1991;66:221-224.
- [4] Barker GM, Affolter J, Saenz J, Cox CS, Forbess JM, Scott WA, Zeltser I. Temporary atrial pacing for cardiac output after pediatric cardiac surgery. *Pediatr Cardiol.* 2013;34:1605-1611.
- [5] Bash SE, Shah JJ, Albers WH, Geiss DM. Hypothermia for the treatment of postsurgical greatly accelerated junctional ectopic tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 1987;10:1095-1099.
- [6] Batra AS, Chun DS, Johnson TR, Maldonado EM, Kashyap BA, Maiers J, Lindblade CL, Rodefeld M, Brown JW, Hubbard JE. A prospective analysis of the incidence and risk factors associated with junctional ectopic tachycardia following surgery for congenital heart disease. *Pediatr Cardiol.* 2006;27:51-55.
- [7] Bernstein AD, Daubert JC, Fletcher RD, Hayes DL, Luderitz B, Reynolds DW, Schoenfeld MH, Sutton R. The revised NASPE/BPEG generic code for antibradycardia, adaptive-rate, and multisite pacing. North American Society of Pacing and Electrophysiology/British Pacing and Electrophysiology Group. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002;25:260-264.
- [8] Borgman KY, Smith AH, Owen JP, Fish FA, Kannankeril PJ. A genetic contribution to risk for postoperative junctional ectopic tachycardia in children undergoing surgery for congenital heart disease. *Heart Rhythm.* 2011;8:1900-1904.
- [9] Bronzetti G, Formigari R, Giardini A, Frascaroli G, Gargiulo G, Picchio FM. Intravenous flecainide for the treatment of junctional ectopic tachycardia after surgery for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:148-151.
- [10] Coumel P, Fidelle J. Amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias in children: one hundred thirty-five cases. *Am Heart J.* 1980;100:1063-1069.
- [11] Danzl DF, Pozos RS. Accidental hypothermia. *N Engl J Med.* 1994;331:1756-1760.
- [12] Delaney JW, Moltedo JM, Dziura JD, Kopf GS, Snyder CS. Early postoperative arrhythmias after pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131:1296-1300.

- [13] Dodge-Khatami A, Miller OI, Anderson RH, Goldman AP, Gil-Jaurena JM, Elliott MJ, Tsang VT, De Leval MR. Surgical substrates of postoperative junctional ectopic tachycardia in congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123:624-630.
- [14] Entenmann A, Michel M. Strategies for Temporary Cardiac Pacing in Pediatric Patients With Postoperative Junctional Ectopic Tachycardia. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;30:217-221.
- [15] Entenmann A, Michel M, Egender F, Hessling V, Kramer HH. Impact of Different Diagnostic Criteria on the Reported Prevalence of Junctional Ectopic Tachycardia After Pediatric Cardiac Surgery. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17:845-851.
- [16] Entenmann A, Michel M, Herberg U, Haas N, Kumpf M, Gass M, Egender F, Gebauer R. Management of postoperative junctional ectopic tachycardia in pediatric patients: a survey of 30 centers in Germany, Austria, and Switzerland. *Eur J Pediatr.* 2017;176:1217-1226.
- [17] Entenmann A, Michel M, Ismer B, Gebauer R. R-wave synchronised atrial pacing in pediatric patients with postoperative junctional ectopic tachycardia: the atrioventricular interval investigated by computational analysis and clinical evaluation. *Biomed Eng Online.* 2017;16:139-151.
- [18] Entenmann A, Reineker K, Kramer HH. R-wave synchronised atrial pacing in post-operative junctional ectopic tachycardia using a transoesophageal pacemaker. *Cardiol Young.* 2013;23:763-765.
- [19] Entenmann A, Schmiedel R, Michel M, Egender F, Hessling V, Dahnert I, Gebauer R. A Low-Cost Simulation Model for R-Wave Synchronized Atrial Pacing in Pediatric Patients with Postoperative Junctional Ectopic Tachycardia. *PLoS One.* 2016;11:e0150704.
- [20] Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, Napoli ML, Gajarski RJ, Ohye RG, Charpie JR, Hirsch JC. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11:234-238.
- [21] Garson A, Jr., Gillette PC, McVey P, Hesslein PS, Porter CJ, Angell LK, Kaldis LC, Hittner HM. Amiodarone treatment of critical arrhythmias in children and young adults. *J Am Coll Cardiol.* 1984;4:749-755.
- [22] Garson A, Jr., Moak JP, Smith RT, Jr., Norton JB, Jr. Usefulness of intravenous propafenone for control of postoperative junctional ectopic tachycardia. *Am J Cardiol.* 1987;59:1422-1424.
- [23] Grosse-Wortmann L, Kreitz S, Grabitz RG, Vazquez-Jimenez JF, Messmer BJ, von Bernuth G, Seghaye MC. Prevalence of and risk factors for perioperative arrhythmias in neonates and children after cardiopulmonary bypass: continuous holter monitoring before and for three days after surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2010;5:85.

- [24] Haas NA, Camphausen CK. Impact of early and standardized treatment with amiodarone on therapeutic success and outcome in pediatric patients with postoperative tachyarrhythmia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136:1215-1222.
- [25] Haas NA, Plumpton K, Justo R, Jalali H, Pohlner P. Postoperative junctional ectopic tachycardia (JET). *Z Kardiol.* 2004;93:371-380.
- [26] Hasday JD, Singh IS. Fever and the heat shock response: distinct, partially overlapping processes. *Cell Stress Chaperones.* 2000;5:471-480.
- [27] Hasegawa T, Oshima Y, Maruo A, Matsuhisa H, Kadowaki T, Noda R. Landiolol for junctional ectopic tachycardia refractory to amiodarone after pediatric cardiac surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;61:350-352.
- [28] Hicks CE, McCord MC, Blount SG, Jr. Electrocardiographic changes during hypothermia and circulatory occlusion. *Circulation.* 1956;13:21-28.
- [29] Hoffman TM, Bush DM, Wernovsky G, Cohen MI, Wieand TS, Gaynor JW, Spray TL, Rhodes LA. Postoperative junctional ectopic tachycardia in children: incidence, risk factors, and treatment. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:1607-1611.
- [30] Imamura M, Dossey AM, Garcia X, Shinkawa T, Jaquiss RD. Prophylactic amiodarone reduces junctional ectopic tachycardia after tetralogy of Fallot repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143:152-156.
- [31] Janoušek J, Paul T. Safety of oral propafenone in the treatment of arrhythmias in infants and children (European retrospective multicenter study). Working Group on Pediatric Arrhythmias and Electrophysiology of the Association of European Pediatric Cardiologists. *Am J Cardiol.* 1998;81:1121-1124.
- [32] Janoušek J, Vojtovic P, Chaloupecky V, Hucin B, Tlaskal T, Kostelka M, Reich O. Hemodynamically optimized temporary cardiac pacing after surgery for congenital heart defects. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000;23:1250-1259.
- [33] Janoušek J, Vojtovic P, Gebauer RA. Use of a modified, commercially available temporary pacemaker for R wave synchronized atrial pacing in postoperative junctional ectopic tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003;26(2 Pt 1):579-586.
- [34] Kelly BP, Gajarski RJ, Ohye RG, Charpie JR. Intravenous induction of therapeutic hypothermia in the management of junctional ectopic tachycardia: a pilot study. *Pediatr Cardiol.* 2010;31:11-17.
- [35] Kohli V, Young ML, Perryman RA, Wolff GS. Paired ventricular pacing: an alternative therapy for postoperative junctional ectopic tachycardia in congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1999;22:706-710.

- [36] Kovacikova L, Hakacova N, Dobos D, Skrak P, Zahorec M. Amiodarone as a first-line therapy for postoperative junctional ectopic tachycardia. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:616-622.
- [37] Laird WP, Snyder CS, Kertesz NJ, Friedman RA, Miller D, Fenrich AL. Use of intravenous amiodarone for postoperative junctional ectopic tachycardia in children. *Pediatr Cardiol.* 2003;24:133-137.
- [38] Laupland KB. Fever in the critically ill medical patient. *Crit Care Med.* 2009;37:273-278.
- [39] Mackowiak PA, Boulant JA. Fever's glass ceiling. *Clin Infect Dis.* 1996;22:525-536.
- [40] Mahmoud AB, Tantawy AE, Kouatli AA, Baslaim GM. Propranolol: a new indication for an old drug in preventing postoperative junctional ectopic tachycardia after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7:184-187.
- [41] Mildh L, Hiippala A, Rautiainen P, Pettila V, Sairanen H, Happonen JM. Junctional ectopic tachycardia after surgery for congenital heart disease: incidence, risk factors and outcome. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;39:75-80.
- [42] Moak JP, Arias P, Kaltman JR, Cheng Y, McCarter R, Hanumanthaiah S, Martin GR, Jonas RA. Postoperative junctional ectopic tachycardia: risk factors for occurrence in the modern surgical era. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013;36:1156-1168.
- [43] Oka H, Sugimoto M, Azuma H. Efficacy of landiolol for the treatment of junctional ectopic tachycardia resulting from sepsis. *Cardiol Young.* 2016;26:183-187.
- [44] Paech C, Dahnert I, Kostelka M, Mende M, Gebauer R. Association of temporary complete AV block and junctional ectopic tachycardia after surgery for congenital heart disease. *Ann Pediatr Cardiol.* 2015;8:14-19.
- [45] Perry JC, Fenrich AL, Hulse JE, Triedman JK, Friedman RA, Lamberti JJ. Pediatric use of intravenous amiodarone: efficacy and safety in critically ill patients from a multicenter protocol. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:1246-1250.
- [46] Pfammatter JP, Paul T, Ziemer G, Kallfelz HC. Successful management of junctional tachycardia by hypothermia after cardiac operations in infants. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:556-560.
- [47] Raja P, Hawker RE, Chaikitpinyo A, Cooper SG, Lau KC, Nunn GR, Cartmill TB, Sholler GF. Amiodarone management of junctional ectopic tachycardia after cardiac surgery in children. *Br Heart J.* 1994;72:261-265.

- [48] Saiki H, Nakagawa R, Ishido H, Masutani S, Senzaki H. Landiolol hydrochloride infusion for treatment of junctional ectopic tachycardia in post-operative paediatric patients with congenital heart defect. *Europace*. 2013;15:1298-1303.
- [49] Sasaki T, Nemoto S, Ozawa H, Katsumata T, Ozaki N, Okumura K, Katayama H, Tamai H, Kishida H. Successful administration of nifekalant hydrochloride for postoperative junctional ectopic tachycardia in congenital cardiac surgery. *Kyobu Geka*. 2007;60:1022-1026.
- [50] Saul JP, Scott WA, Brown S, Marantz P, Acevedo V, Etheridge SP, Perry JC, Triedman JK, Burriss SW, Cargo P, Graepel J, Koskelo EK, Wang R, Intravenous Amiodarone Pediatric I. Intravenous amiodarone for incessant tachyarrhythmias in children: a randomized, double-blind, antiarrhythmic drug trial. *Circulation*. 2005;112:3470-3477.
- [51] Sholler GF, Walsh EP, Saul JP et al. Evaluation of a staged treatment protocol for postoperative rapid junctional tachycardia *Circulation*. 1988;78:11-597.
- [52] Tharakan JA, Sukulal K. Post cardiac surgery junctional ectopic tachycardia: A 'Hit and Run' tachyarrhythmia as yet unchecked. *Ann Pediatr Cardiol*. 2014;7:25-28.
- [53] Till JA, Rowland E. Atrial pacing as an adjunct to the management of post-surgical His bundle tachycardia. *Br Heart J*. 1991;66:225-229.
- [54] Tokunaga C, Hiramatsu Y, Kanemoto S, Takahashi-Igari M, Abe M, Horigome H, Sakakibara Y. Effects of landiolol hydrochloride on intractable tachyarrhythmia after pediatric cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2013;95:1685-1688.
- [55] Waldo AL, Krongrad E, Kupersmith J, Levine OR, Bowman FO, Jr., Hoffman BF. Ventricular paired pacing to control rapid ventricular heart rate following open heart surgery. Observations on ectopic automaticity. Report of a case in a four-month-old patient. *Circulation*. 1976;53:176-181.
- [56] Walsh EP, Saul JP, Sholler GF, Triedman JK, Jonas RA, Mayer JE, Wessel DL. Evaluation of a staged treatment protocol for rapid automatic junctional tachycardia after operation for congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:1046-1053.

7 Abkürzungsverzeichnis

a	Jahre
A	Vorhof
A00	ungetriggerte Vorhofstimulation
ACC	aortic cross clamp
ACT	activated clotting time
AF	Vorhoffrequenz
AIS	Aortenisthmusstenose
AJR	akzelerierter junctionaler Rhythmus
AoP	Aortendruckkurve
AoStenose	Aortenklappenstenos
AP	atrial pacing (Vorhofstimulation)
ASD	Atriumseptumdefekt
A-Sense	atriale Wahrnehmungsschwelle
AV-Delay	atrioventrikuläre Verzögerung
AV-Dis	atrioventrikuläre Dissoziation
avDO ₂	arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz
AV-Knoten	atrioventrikulärer Knoten
AVSD	atrioventricular septal defect
AVT	R-Zacken-synchronisierte Vorhofstimulation
BM	Basismaßnahmen
BPGE	british pacing and electrophysiology group
Ca ⁺⁺	Kalzium
CHD	congenital heart defect
CPB	cardiopulmonary bypass
CTD	conotruncal defect
d	Tage
DDD	duale Kammerstimulation
DTI	Dauertropfinfusion
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung

EKG	Elektrokardiogramm
eRP	elektrische Refraktärperiode
h	Stunden
HLHS	hypoplastisches Linksherzsyndrom
HR	hazard ratio
HRST	Herzrhythmusstörung
IAA	unterbrochener Aortenbogen (interrupted aortic arch)
IS	Inotropiescore
JET	junktional ektope Tachykardie
JR	junktionaler Rhythmus
kg	Kilogramm
Krit HF	kritische Herzfrequenz
LCOS	low cardiac output syndrome
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
Max	Maximum
mg	Milligramm
Mg ⁺⁺	Magnesium
min	Minuten
Min	Minimum
mRP	myokardiale Refraktärperiode
MRT	maximale Übernahmefrequenz (maximum tracking rate)
MW	Mittelwert
N	Stichprobengröße
n	Anzahl
NASPE	North American society of pacing and electrophysiology
OP	Operation
OR	odds ratio
öSM	ösophagealer Schrittmacher
p	Signifikanzniveau
P	pacing (Stimulation)

PAVRP	postventrikuläre atriale Refraktärzeit
Perz	Perzentile
PVARP	postventrikuläre atriale Refraktärzeit
PVP	paired ventricular pacing
QRS	schmaler QRS-Komplex
ROSR	return of sinus rhythm
S	sensing (Wahrnehmung)
SD	Standardabweichung
SM	Schrittmacher
SR	Sinusrhythmus
StD	Standardabweichung
SVD	single ventricle defect
TAC	Truncus arteriosus communis
TAPVC	total anomalous pulmonary venous connection
TAPVD	total anomalous pulmonary drainage
TGA	Transposition der großen Arterien
TOF	Tetralogy of Fallot
TRAC	time of rate and asynchrony control
TRRC	time of rate and rhythm control
V	Ventrikel
VA-Intervall	ventrikoarterielles Intervall
VAT	vorhofgetriggerte Kammerstimulation
VF	Ventrikelfrequenz
VS	ventricular sensing (Kammerwahrnehmung)
VSD	Ventrikelseptumdefekt
WU & CD	warming up and cooling down
x/y	Maßnahme x erfolgt vor Maßnahme y
x+y	Maßnahmen werden gleichzeitig angewendet
ZVD	zentraler Venendruck

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kriterien zur Definition der postoperativen JET in der Literatur [15].....	7
Tabelle 2: Studien zu Inzidenz und Risikofaktoren.....	10
Tabelle 3: Nomenklatur der Körperkerntemperatur.....	14
Tabelle 4: Auswirkungen der Hypothermie beim primär herzgesunden Patienten [11]	14
Tabelle 5: Der NASPE/BPEG-Schrittmacher-Code [7].....	16
Tabelle 6: Maximale Länge des AV-Delay (effektives VA-Intervall) in Abhängigkeit	18
Tabelle 7: Therapiestudien zur postoperativen JET, sortiert nach Fallzahl [6, 24, 36].	24
Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung der Herzfehler aller 1550 operierten Patienten.....	37
Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der Operationen aller 55 JET-Patienten	38
Tabelle 10: Grundlagen und Einteilung der Behandlung	39
Tabelle 11: Basisparameter der retrospektiv erfassten Patienten mit A00-Pacing	40
Tabelle 12: Parameter in Zusammenhang mit der Operation der retrospektiv erfassten Patienten mit A00-Pacing im Vergleich zu Patienten mit AVT-Pacing.	40
Tabelle 13: Behandlungsparameter der beiden retrospektiven Stichproben A00 und AVT.....	41
Tabelle 14: Zeitpunkt und Dauer der Interventionen ab Diagnose und Amiodaronmenge.	42
Tabelle 15: Herzfrequenzparameter im Vergleich der retrospektiven Stichproben A00 und AVT.....	43
Tabelle 16: Postoperative Outcome-Parameter zur Beurteilung des Behandlungserfolges	48
Tabelle 17 Herzfehler der prospektiv untersuchten Stichproben.....	49
Tabelle 18 Basisparameter der prospektiv untersuchten Stichproben	50
Tabelle 19 Charakteristika und Behandlungsparameter im Vergleich der prospektiven Stichproben.	51
Tabelle 20 Outcome-Parameter im Vergleich der prospektiven Stichproben.	52
Tabelle 21: Behandlungsparameter der retrospektiven Stichprobe AVT im Vergleich mit Gruppe III (mit Behandlungsprotokoll)	56
Tabelle 22: Outcome-Parameter der Stichprobe AVT im Vergleich mit Gruppe III.	57

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der synchronisierenden Schrittmacher-Verfahren.	17
Abbildung 2: Intervalle und Zeiten beim AVT-Pacing.....	19
Abbildung 3: Das selbstentwickelte Modell zur Simulation von AVT-Pacing.....	20
Abbildung 4: Paired Ventricular Pacing.....	21
Abbildung 5: Algorithmen zur Behandlung der JET.....	23
Abbildung 6: Gruppeneinteilung der Studie.	28
Abbildung 7: Mögliche EKG-Befunde	30
Abbildung 8: Basismaßnahmen, Protokollzuordnung und Schrittmachertherapie im AVTPS-Prot.....	31
Abbildung 9: Das AV-Dis-Protokoll zur Behandlung bei AV-Dissoziation.....	32
Abbildung 10: AJR/JET-Protokoll zur Behandlung des AJR oder der JET.....	34
Abbildung 11: Schematische Übersicht über die Therapieführung im Studienprotokoll AVTPS 2012.	35
Abbildung 12: Herzfrequenzverläufe über 72 h nach Ausbruch der JET.....	44
Abbildung 13: Verlauf der atrioventrikulären Sauerstoffdifferenz (avDO ₂).....	45
Abbildung 14: Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD).....	46
Abbildung 15: Verlauf des Laktatwertes über 72 h nach Beginn der JET.....	46
Abbildung 16: Verlauf des zentralen Venendrucks (ZVD) über 72 h.....	47
Abbildung 17: Verlauf der Herzfrequenzen in den drei prospektiven Stichproben.....	53
Abbildung 18: Verlauf der arteriovenösen Sauerstoffsättigung (avDO ₂).....	54
Abbildung 19: Verlauf des arteriellen Mitteldrucks (MAD).....	55
Abbildung 20: Verlauf des Laktatwertes	55
Abbildung 21: Verlauf des arteriellen Mitteldrucks (MAD)	58
Abbildung 22: Verlauf der Herzfrequenzen	59

10 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Friedemann Egender, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema *Die postoperative junktional ektope Tachykardie und ihre Behandlung mittels R-Zacken-getriggelter Vorhofstimulation* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Hilfestellung in der statistischen Auswertung wird in der Danksagung offengelegt. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe *Uniform Requirements for Manuscripts (URM)* des ICMJE, www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

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

11 Publikationen

A. Entenmann, C. Backhaus, M. Michel, **F. Egender**, H.H. Kramer (2012): Untersuchung zur Sicherheit und Effizienz der Anwendung von R-Zacken synchronisierter Vorhofstimulation – Optimierung der Gebrauchstauglichkeit einer komplexen Schrittmachertherapie. *Medizintechnik*, 132:129-134

A. Entenmann, R. Schmiedel, M. Michel, **F. Egender**, V. Heßling, I. Dähnert, R. Gebauer (2016): A low-cost simulation model for R-wave synchronized atrial pacing in pediatric patients with postoperative junctional ectopic tachycardia. *PLoS One*, 11:e0150704

A. Entenmann, M. Michel, **F. Egender**, V. Hessling, H.H. Kramer (2016): Impact of different diagnostic criteria on the reported incidence of junctional ectopic tachycardia after pediatric cardiac surgery. *Ped Crit Care*, 17:845-851

A. Entenmann, M. Michel, U. Herberg, N.A. Haas, M. Kumpf, **F. Egender**, M. Gass, R. Gebauer (2017): Management of postoperative junctional ectopic tachycardia in pediatric patients: A survey of 30 centers in Germany, Austria, and Switzerland. *Eur J Pediatr*, 176:1217-1226

12 Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei allen Personen, die mich bei der Fertigstellung der Dissertation unterstützt haben. In erster Linie gilt mein Dank dem Institutsleiter Prof. Dr. Hans-Heiner Kramer für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, die Arbeit in der Klinik durchführen zu können. Besonders hervorzuheben ist mein Betreuer Dr. Andreas Entenmann, der mir über den gesamten Zeitraum mit viel Unterstützung zur Seite gestanden hat. Weiterhin geht ein großer Dank an Ulrike von Hehn und das Team der medistat GmbH, die mir fachmännisch bei der statistischen Aufarbeitung und Interpretation der Daten geholfen haben. Ich bedanke mich auch bei Vera Hessling für die Unterstützung bei der Datenerhebung sowie beim gesamten Team der Klinik für Kinderkardiologie im UKSH für die Unterstützung. Danken möchte ich außerdem meiner Familie und meinen Freunden, die mich auf dem langen Weg begleitet und motiviert haben. Ohne all diese Menschen und ihren langen Atem wäre diese Arbeit niemals fertiggestellt worden.