

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin der
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Die d-Transposition der großen Arterien unter dem Aspekt des Auftretens von
aortopulmonalen Kollateralen nach arterieller Switch Operation

Inaugralsdissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Universitätsmedizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
vorgelegt von

Verena Krah
aus Koblenz

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

06. Juli 2021

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis.....	V
Diagrammverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1 Einleitung.....	1
2 Ziel der Dissertation	3
3 Literaturrecherche	4
3.1 Definition	4
3.2 Historischer Überblick.....	5
3.3 Epidemiologie.....	8
3.4 Klassifikation und Terminologie.....	9
3.5 Pathophysiologie.....	12
3.6 Klinische Manifestation und Diagnostik.....	14
3.7 Therapie	17
3.7.1 Medikamentöse und interventionelle Therapie	17
3.7.2 Chirurgische Therapie	17
3.8 Komplikationen nach arterieller Switch OP	20
3.8.1 Pulmonalarterienstenose.....	20
3.8.2 Koronararterienstenose.....	20
3.8.3 Dilatation und Insuffizienz der Neo-Aortenklappe.....	20
3.9 MAPCAs.....	21
4 Material und Methoden	26
4.1 Untersuchungskollektiv	26
4.2 Datenakquise	26
4.3 Definition von Normwerten	28
4.4 Statistik.....	28
5 Ergebnisse.....	30
5.1 Epidemiologische Daten	30
5.2 Klassifizierung der kardialen Grunderkrankung	31
5.3 Zeitpunkte therapeutischer Maßnahmen.....	32
5.4 MAPCAs.....	37
6 Ergebnisdiskussion	54

6.1	Epidemiologie.....	54
6.2	Klassifizierung der kardialen Grunderkrankung	54
6.3	Zeitpunkte therapeutischer Maßnahmen.....	55
6.4	MAPCAs.....	57
6.4.1	Inzidenz von MAPCAs.....	57
6.4.2	Mögliche Einflussfaktoren von MAPCAs.....	59
6.4.3	Anzahl und Therapie der MAPCAs	64
7	Zusammenfassung.....	66
8	Schwierigkeiten und Limitationen	68
	Literaturverzeichnis	VI

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Median und Quartile der Häufigkeitsverteilung Alter bei Operation in Tagen.....	32
Tabelle 2: Gefäßursprung und Anzahl der vorhandenen MAPCAs. Anzahl der verwendeten Coils zur Embolisation	42
Tabelle 3: Univariate Testung mittels logistischem Regressionsmodell mit der abhängigen Variable: Vorhandensein von MAPCAs und den unabhängigen Variablen: Alter bei ASO, postpartale SpO2-Werte, Geschlecht, TGA-Klassifikation, Vorhandensein einer postoperativen Pu.....	43
Tabelle 4: Multivariate Testung mittels logistischem Regressionsmodell mit der abhängigen Variable: Vorhandensein von MAPCAs und den unabhängigen Variablen: Alter bei ASO, Geschlecht, TGA-Klassifikation und der Zeitdifferenz zwischen der ASO und dem ersten postoperativen Herzkatheter	44
Tabelle 5: Multivariate Testung mittels logistischem Regressionsmodell und schrittweiser Rückwärtsselektion mit der abhängigen Variable: Vorhandensein von MAPCAs und den unabhängigen Variablen: Alter bei ASO, TGA-Klassifikation und der Zeitdifferenz zwischen der ASO und dem ersten postoperativen Herzkatheter.....	45
Tabelle 6: Median und Quartile der SpO2-Werte	46
Tabelle 7: Cox-Regression zum Lebenszeitrisiko für das Auftreten von MAPCAs unter Berücksichtigung der Einflussvariablen: Alter zum Zeitpunkt der ASO, Geschlecht, TGA-Klassifikation und der Zeitdifferenz zwischen der ASO und dem ersten postoperativen Herzkatheter	53
Tabelle 8: Vergleich relevanter Studien hinsichtlich unterschiedlicher Gesichtspunkte.....	58
Tabelle 9: Entwicklung der Diagnosehäufigkeit von MAPCAs über die Jahrzehnte des Recherchezeitraumes.....	58
Tabelle 10: Vergleich der Inzidenzen von MAPCAs hinsichtlich des Vorhandenseins eines Ventrikelseptumdefekts	61
Tabelle 11 Anzahl von diagnostizierten MAPCAs und verwendeten Coils, sowie Ursprungsgefäß und Versorgungsgebiet der entsprechenden Kollateralen in einzelnen Case Reports.	65

Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Geschlechterverteilung bei d-TGA	30
Diagramm 2: Häufigkeitsverteilung nach Klassifizierung der d-TGA	31
Diagramm 3: Patientenalter in Tagen zum Zeitpunkt der arteriellen Switch Operation.	32
Diagramm 4: Kategorisiertes Patientenalter zum Zeitpunkt der arteriellen Switch Operation	33
Diagramm 5: Kategorisiertes Patientenalter zum Zeitpunkt der arteriellen Switch Operation unter Berücksichtigung der TGA-Klassifikation	33
Diagramm 6: Kategorisiertes Patientenalter zum Zeitpunkt der arteriellen Switch Operation unter Berücksichtigung des betreuenden Zentrums	34
Diagramm 7: Absolute Häufigkeitsverteilung der Altersgruppen über eine kategorisierte Zeitachse	35
Diagramm 8: Absolute Häufigkeiten des Patientenalters in Tagen zum Zeitpunkt der Ballonarterioseptostomie	35
Diagramm 9: Boxplot zur Darstellung des Zeitpunktes der BAS bei d-TGA-IVS und komplexer d-TGA	36
Diagramm 10: Inzidenz von MAPCAs bei Patienten mit d-TGA	37
Diagramm 11: Entwicklung der Inzidenz von MAPCAs über die Jahrzehnte im Recherchezeitraum	37
Diagramm 12: Häufigkeitsverteilung des Gefäßursprunges der MAPCAs	38
Diagramm 13: Häufigkeitsverteilung der Versorgungsgebiete der MAPCAs	39
Diagramm 14: Alter bei Erstdiagnose der MAPCAs in Monaten	40
Diagramm 15: Häufigkeiten von MAPCAs bei Kindern mit TGA-IVS und komplexer d-TGA.	45
Diagramm 16: Boxplot der postpartalen SpO ₂ Sättigung in Prozent	46
Diagramm 17: Boxplot zur Darstellung der SpO ₂ Sättigung bei d-TGA-IVS und komplexer d-TGA	47
Diagramm 18: Häufigkeitsverteilung des Zeitraums in Monaten zwischen ASO und erstem postoperativen Herzkatheter	48
Diagramm 19: Überblick der postoperativen Herzkatheteruntersuchungen innerhalb des ersten Jahres nach ASO	49
Diagramm 20: Entwicklung des Zeitpunktes der ersten postoperativen Herzkatheteruntersuchung über die 5-Jahres-Intervalle des Recherchezeitraums	50
Diagramm 21: Vergleich des Zeitpunktes des ersten postoperativen Herzkatheters unter Berücksichtigung des betreuenden Zentrums	51
Diagramm 22: Kaplan-Meier-Schätzer zur Ereigniswahrscheinlichkeit für das Auftreten von MAPCAs unter dem Aspekt der Klassifikation der d-TGA	52

Abkürzungsverzeichnis

AAO	Aszendierende Aorta
AoAch	Aortenbogen
ASD	Atriumseptumdefekt
ASO	Arterielle Switch Operation
BAS	Ballonarterioseptostomie
ccTGA	Congenital corrected TGA
DAO	Deszendierende Aorta
DORV	Double outlet right ventricle
Echo	Echokardiographie
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EKG	Elektrokardiogramm
HKU	Herzkatheteruntersuchung
IMBEI	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
ISTHA	Isthmusstenose der Aorta
IVS	Intaktes Ventrikelseptum
LSA	Linke Arteria subclavia
LVOTO	Linksventrikuläre Ausflusstrakt Obstruktion
MAPCA	Major aortopulmonary collateral artery
MRT	Magnetresonanztomographie
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PFO	Persistierendes Foramen ovale
PGE1	Prostaglandin E1
POS	Pulsoxymetriescreening
RBC	Red bloodcell count
RSA	Rechte Arteria subclavia
TGA	Transposition der großen Arterien
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VSD	Ventrikelseptumdefekt

1 Einleitung

Bei der Transposition der großen Gefäße besteht eine ventrikuloarterielle Diskordanz bei gleichzeitiger atrioventrikulärer Konkordanz. Das bedeutet, die Aorta entspringt aus dem morphologisch rechten Ventrikel und die Pulmonalarterie aus dem morphologisch linken Ventrikel. Infolgedessen fließt nicht-oxygeniertes, systemvenöses Blut vom rechten Ventrikel in die Aorta und oxygeniertes pulmonalvenöses Blut über den linken Ventrikel in die Pulmonalarterie. Es besteht eine Parallelschaltung von Körper- und Lungenkreislauf, weshalb es meist bereits am ersten Lebenstag nach Verschluss des Ductus arteriosus zu einer schweren Hypoxämie kommt (1).

Die d-TGA gehört somit zu den zyanotischen Vitien und macht etwa 2,2% aller angeborenen Herzfehler aus. Sie ist nach der Fallot'schen Tetralogie der zweithäufigste mit einer Zyanose einhergehende Herzfehler (2). Von großer Bedeutung ist die frühestmögliche Diagnose der Erkrankung. Durch die immer präziser werdende pränatale Diagnostik und mittlerweile fest etablierte Früherkennungsuntersuchungen wie das Pulsoxymetrie-Screening ist es heute möglich, betroffene Kinder rasch zu detektieren und einem Zentrum für Kinderkardiologie bzw. Kinderherzchirurgie zuzuführen, um ihnen eine entsprechende Versorgung zukommen zu lassen (3, 4). Ohne operative Behandlung überleben nur etwa 10-15% das erste Lebensjahr. Die chirurgische Versorgung der d-TGA unterlag in den letzten Jahrzehnten einem großen Wandel (5). Heute ist die neonatal arterielle Switch Operation (ASO) das Verfahren der Wahl (6). Durch die kontinuierliche Weiterentwicklung und die guten Versorgungsmöglichkeiten liegt die Überlebensrate literaturabhängig 10-15 Jahre nach dem Eingriff bei 88-94% (7, 8).

Ungeachtet dessen gibt es Früh- und Spätkomplikationen, sowie Folgeerkrankungen. Eine relevante Folgeerkrankung der d-TGA kann das Auftreten von sogenannten „Major aortopulmonal collateral arteries“ (MAPCAs) sein. Als MAPCAs bezeichnet man „Gefäßaussprossungen“ der Aorta, die das Lungenparenchym infiltrieren und so die Lungenperfusion sicherstellen. Über die genaue Entität der Gefäße herrscht in der Literatur Uneinigkeit (9, 10).

Dass aortopulmonale Kollateralen mit dem Krankheitsbild der d-TGA einhergehen können, ist schon lange bekannt (11-13). Häufig sind MAPCAs vor allem mit anderen Herzfehlern, wie z.B. der Fallot'schen Tetralogie mit Pulmonalatresie assoziiert. In diesen Fällen sind die Kinder sogar obligat auf die Kollateralgefäße zur Gewährleistung der Lungendurchblutung und der damit einhergehenden Oxygenierung angewiesen (9, 14). Obwohl bei der d-TGA die anatomische Korrektur bereits früh in der Neonatalperiode erfolgt, was zu einer Normalisierung der Oxygenierung und Hämodynamik führt, kann es zum Auftreten von aortopulmonalen Kollateralen kommen. Warum die Kollateralgefäße bei dieser Art des Herzfehlers, zum Teil noch Jahre nach der operativen Korrektur, entstehen und wie hoch die Inzidenz tatsächlich ist, ist weitestgehend ungeklärt und ist Inhalt dieser Arbeit.

2 Ziel der Dissertation

Ziel dieser Arbeit ist eine systematische, retrospektive Untersuchung aller zwischen 1986 und 2017 im Zentrum für Kinder - und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz sowie im hessischen Kinderherzzentrum der Justus - Liebig - Universität Gießen behandelten Kinder mit Dextro-Transposition der großen Arterien und anschließender arterieller Switch Operation, hinsichtlich:

- Epidemiologischer Daten
- Der Inzidenz von MAPCAs
- Dem Diagnosezeitpunkt der MAPCAs
- Dem Auftreten von MAPCAs in Abhängigkeit von:
 - TGA Typ
 - dem Alter bei OP
 - der SpO₂ Sättigung bei Geburt
 - dem Zeitpunkt zu dem das Rashkind Manöver durchgeführt wurde
 - dem Vorliegen einer Pulmonalstenose
 - dem Zeitpunkt des ersten postoperativen Herzkatheters

Die Daten der beiden Zentren wurden zusammengeführt und statistisch ausgewertet. Vorrangiges Ziel war es, die Inzidenz von MAPCAs bei Kindern mit d-TGA an einem repräsentativem Patientenkollektiv zu ermitteln und einen eventuellen Zusammenhang zwischen den einzelnen Variablen und dem Auftreten von MAPCAs darzustellen.

Wünschenswert wäre es, eine Sensibilisierung der behandelnden Ärzte für das Auftreten und die daraus resultierenden Komplikationen von MAPCAs bei Kindern mit d-TGA zu erreichen.

3 Literaturrecherche

3.1 Definition

Die Transposition der großen Arterien gehört zu den angeborenen Herzfehlern. Bei dieser Fehlbildung entspringt die Aorta, ganz oder zum Teil, aus dem rechten Ventrikel, während die Pulmonalarterie, komplett oder teilweise, aus dem linken Ventrikel hervorgeht (15, 16). Durch die hierbei vorliegende ventrikuloarterielle Diskordanz, bei gleichzeitiger atrioventrikulärer Konkordanz, resultiert eine Parallelschaltung des Pulmonal- und Systemkreislaufes. Bei der anatomisch häufigsten Form, der dextro-Transposition oder auch d-TGA, nimmt die Aorta eine rechts-anteriore Malposition in Kontinuität mit dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt ein (17). Sauerstoffarmes Blut gelangt postnatal über die obere und untere Hohlvene in den rechten Vorhof, weiter in den rechten Ventrikel, welcher als „Systemventrikel“ fungiert und somit wieder in die Aorta und in den Körperkreislauf. Sauerstoffreiches Blut fließt über die Pulmonalvenen in den linken Vorhof und dann über den linken Ventrikel wieder in den Lungenkreislauf. Da im pränatalen Kreislauf oxygeniertes Blut über die Nabelvenen in die untere Hohlvene, den rechten Vorhof und Ventrikel und somit in die Aorta gelangt, hat die vorliegende Hämodynamik keine Auswirkungen auf die intrauterine Entwicklung und das Geburtsgewicht (18). Damit die Kinder nach Geburt überlebensfähig sind, ist eine der fetalen Kurzschlussverbindungen (Foramen ovale und Ductus arteriosus) oder eine Querverbindung auf Vorhof-, Ventrikel- oder Gefäßebene, im Sinne eines Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekts oder eines persistierenden Ductus arteriosus erforderlich.

3.2 Historischer Überblick

Die Morphologie und Anatomie der Transposition der großen Arterien wurde erstmals im Jahre 1797 durch den schottischen Arzt und Pathologen Matthew Baillie in seinem Buch „The morbid anatomy of some of the most important parts of the human body“ beschrieben (19). Jean Paul Farre prägte im Jahr 1814 das Wort „Transposition“, als er den dritten bekannt gewordenen Fall einer TGA veröffentlichte (20). Eine einheitliche Terminologie wurde 1971 durch van Praagh et al. eingeführt. Seit dieser Zeit werden Anomalien mit ventrikuloarterieller Diskordanz als TGA bezeichnet, andere Malformationen der Aorta in Relation zur Pulmonalarterie als Malposition (21).

Die ersten Schritte in der chirurgischen Behandlung der TGA erfolgten durch Alfred Blalock und C. Rollins Hanlon. In einem 1948 veröffentlichten Niederschrift postulierten sie, der wichtigste Grundsatz in der „Behandlung“ der TGA sei die wirksame Durchmischung der beiden parallelen Kreisläufe. Aus der Analyse von 123 Fällen mit TGA schlossen sie, dass das Vorhandensein eines Ventrikelseptumdefekts günstig sei. In der selben Veröffentlichung berichteten Blalock und Hanlon von ihren Experimenten an Hunden, in denen sie versuchten, die Pulmonalvenen an die Vena cava superior und an den rechten Vorhof zu anastomosieren, um so ein OP Verfahren für Kinder mit TGA zu entwickeln (22).

1950 veröffentlichten Blalock und Hanlon ihre klinischen Erfahrungen mit dem ersten palliativ chirurgischen Eingriff einer TGA, der offen chirurgischen atrialen Septektomie, um so eine Durchmischung des Blutes auf Vorhofebene zu gewährleisten (23). Die sogenannte Blalock-Hanlon Operation war die erste, die Kindern mit Transposition der großen Arterien ein Überleben ermöglichte, wenngleich innerhalb der ersten Wochen eine sehr hohe Letalität bestand (24).

1952 startete Mustard den ersten Versuch einer Arteriellen Switch Operation, also einer anatomischen Korrektur mit Umkehr der großen Gefäße. Hierbei verwendete er eine Affenlunge als natürlichen Oxygenator (25). Bei dieser OP transportierte er nur die linke Koronararterie in die Neoaorta und beließ die rechte Koronararterie in der Neopulmonalarterie unter der Annahme, dass der Perfusionsdruck der Pulmonalarterie ausreichend sei, um die Koronarperfusion und damit die Versorgung des rechten Ventrikels postoperativ zu gewährleisten. Bis Ende des Jahres operierte

Mustard sieben weitere Kinder mit Hilfe einer ähnlichen Technik. Keines von ihnen überlebte länger als ein paar Stunden (26).

Einen weiteren erfolglosen Versuch einer ASO startete Bailey im darauffolgenden Jahr bei einem sieben Monate alten Jungen. Die zu diesem Zeitpunkt größte Herausforderung stellte der Transfer der Koronarien dar. Der Fokus der damaligen Chirurgen lag eher auf der Umkehr des venösen Flusses auf Vorhofebene (27).

1953 beschrieben Lillehei und Varco erstmals eine partielle physiologische Korrektur. Hierzu anastomosierten sie bei vier Patienten die rechte Lungenvene an den rechten Vorhof. Zwei dieser vier Patienten überlebten. Bei weiteren vier Patienten wurde zusätzlich das Blut der Vena cava inferior in den linken Vorhof umgeleitet. Hier überlebte keiner der Patienten (28). Dieses Verfahren wurde 1956 durch Baffes unter Zuhilfenahme eines aortalen Homograftes weiterentwickelt. (29). Dadurch erlangte diese Technik über 10 Jahre einen herausragenden Stellenwert in der Behandlung von Kindern mit TGA (26).

1954 publizierte Albert seine bereits im Tierversuch erfolgreich durchgeführte Idee der kompletten Umkehr auf Vorhofebene mittels Patchplastik. Auch wenn er selbst die angedachte Operation nie klinisch durchgeführt hatte, waren seine Ideen Grundlage der atrialen Umkehroperation (30).

1957 startete Merendino den ersten klinischen Versuch einer Vorhofumkehr mit einer vorgeformten Vorhofseptumprothese unter kardiopulmonalem Bypass und intermittierendem Herzstillstand (31). Im selben Jahr gelang Senning die erste erfolgreiche atriale Switch Operation unter Verwendung von autologem Vorhofgewebe (32). 1963 führte Mustard ebenfalls eine erfolgreiche Vorhofumkehr an einem, nach Blalock-Hanlon voroperierten, 18 Monate alten Mädchen durch. Er verwendet autologes Perikard für die Patchplastik (33).

1966 gelang ein Durchbruch in der Palliation der TGA als Rashkind und Miller zum ersten Mal eine interventionelle Ballonarterioseptostomie (BAS) durchführten. Dieses neue Verfahren erlaubte eine ausreichende Durchmischung der beiden getrennten Kreisläufe auf Vorhofebene, bei relativ geringem Risiko für die Patienten und machte eine Operation zur Septektomie nicht länger erforderlich (34). Die BAS führte zu einer deutlichen Verbesserung der Überlebenschancen bei Kindern mit TGA (35).

1975 führten Jatene et al. am Sao Paulo Heart Institute die erste erfolgreiche Arterielle Switch Operation bei einem Kind mit TGA und VSD durch. Er revolutionierte den Transfer der Koronarien, indem er Koronarknöpfe exzidierte und die so entstandenen Öffnungen mit homologer Dura mater verschloss. Erst nach dem Transfer der Koronarien erfolgte das Umsetzen der großen Gefäße (36).

1977 etablierten Jacobus et al. ein zweizeitiges Vorgehen bei Kindern mit TGA ohne vorliegenden Ventrikelseptumdefekt. Die Kinder mit simpler TGA wurden damals häufig erst deutlich später einer ASO unterzogen, sodass der untrainierte linke Ventrikel den Anforderungen der systemischen Perfusion nicht standhalten konnte. Der linke Ventrikel sollte durch Anlage eines pulmonalarteriellen Bandings und eines aortopulmonalen Shuntes, im Alter von 4 Wochen, präkonditioniert werden. Sechs Monate später folgte dann die Arterielle Switch Operation (37).

1981 führte Lecompte eine wichtige technische Modifikation in der operativen Versorgung der Transposition der großen Gefäße ein, die die Verwendung eines Prothesenkanals überflüssig machte. Die als Lecompte-Manöver bekannt gewordene Technik, wird auch heute noch routinemäßig durchgeführt (38).

1985 konnten Castañeda et al. erstmals ein Neugeborenes ohne VSD erfolgreich mittels Arterieller Switch Operation versorgen (39). In ihrer Publikation betonten sie damals die Fähigkeit des linken Ventrikels, den Anforderungen als Systemventrikel gerecht zu werden, wenn man die Kinder frühzeitig operiere. Noch heute ist die neonatale Arterielle Switch Operation die Behandlungsmethode der Wahl, da sie mit einer niedrigen Mortalität einhergeht (5).

3.3 Epidemiologie

Die Gesamtprävalenz angeborener Herzfehler lag im Jahr 2007 in Deutschland bei 1,08%. 2,2% dieser Kinder wiesen eine Transposition der großen Arterien auf (2).

Liebmann et al. beschrieben im Jahr 1969 in Bezug auf eine TGA simplex ein Verhältnis von Jungen zu Mädchen von 3:1. Bei komplexen Transpositionen zeigte sich ein Verhältnis von 1:1 (40). Jungen scheinen insgesamt häufiger als Mädchen betroffen zu sein, das Verhältnis variiert je nach verwendeter Literatur zwischen 1,5:1 und 3,2:1 (7, 41-43).

In 10% aller Fälle liegt neben der kardialen Fehlbildung eine weitere kardiale Fehlbildung vor (44).

Die Prognose für Neugeborene mit d-TGA war zur Mitte des 20. Jahrhunderts, als die Behandlungsmöglichkeiten noch auf palliative Maßnahmen beschränkt waren, schlecht. Die durchschnittliche Lebenserwartung betrug damals 0,65 Jahre, die Mortalitätsrate innerhalb des ersten Jahres betrug 89,3% (40). Mit neuen, weiterentwickelten OP-Techniken, der zunehmenden Erfahrung und Sorgfalt hinsichtlich der Erkrankung liegen die Langzeitüberlebensraten heute bei nahezu 90%. Die Erfolge der aktuellen Korrekturmöglichkeiten werden durch die niedrige 10-Jahres-Re-Interventionsrate von ca. 6% deutlich (45).

3.4 Klassifikation und Terminologie

Anderson postulierte, dass eine „komplette Transposition“ dann vorliegt, wenn eine ventrikuloarterielle Diskordanz durch Fehlsprung der Aorta aus dem rechten bzw. der Pulmonalarterie aus dem linken Ventrikel besteht. Sein Ziel war es deutlich zu machen, dass es nicht um eine reine Lagebeziehung der Arterien zueinander geht und z.B. Fehlbildungen mit abnormer atrioventrikulärer Verbindung nicht subsummiert werden sollten (46). In 61% aller Fälle liegt die Aorta exakt vor der Pulmonalarterie, bei 28% ist sie etwas nach rechts verlagert (dextroponiert). In Ausnahmefälle (<3%) kann die Aorta auch links der Pulmonalarterie liegen. Bei der TGA verlaufen die Arterienstämme stets parallel und nicht spiralig wie bei normaler Anatomie (1).

Eine „einfache Transposition“ oder auch „TGA simplex“/d-TGA-IVS liegt vor, wenn außer der ventrikuloarteriellen Diskordanz keine weiteren kardialen Fehlbildungen vorliegen. Hierunter zählen auch Patienten mit interatrialen Verbindungen im Bereich der Fossa ovalis, offenem Ductus arteriosus oder nur kleinem, hämodynamisch nicht relevantem, Ventrikelseptumdefekt. Zusätzlich liegt bei Patienten mit einfacher TGA in 25% der Fälle eine geringgradige dynamische Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes vor, welche auf einer Verlagerung des Septums, durch den höheren rechtsventrikulären Druck beruht. Diese Gruppe macht etwa 75% aller Patienten aus. Von einer „komplexen Transposition“ spricht man bei Vorliegen eines großen Ventrikelseptumdefekt (20% aller Fälle) oder Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (5% aller Fälle). Der Defekt kann dabei in allen Bereichen des Ventrikelseptums lokalisiert sein. In 51-56% befindet sich der VSD im perimembranösen, in 13-26% im muskulären und zu 12-16% im infundibulärem Septum. Bei 6-7% liegen multiple Defekte vor (47).

Eine Sonderstellung nimmt der sogenannten Malalignment Defekt bei der d-TGA ein. Der Defekt befindet sich dann im sog. Outlet Septum und umfasst muskuläre oder membranöse Anteile des Septums (1, 47). Infolgedessen kann das Pulmonalostium in unterschiedlicher Ausprägung über diesem Defekt liegen. Ist das Ostium bei großen subpulmonalen Defekten um mehr als 50% nach anterior verlagert, spricht man von einer „Taussig-Bing-Anomalie“, welche dem Komplex des sog. Double Outlet Right Ventricel (= DORV) zugeordnet wird. Das oxygenierte Blut des linken Ventrikels fließt hierbei überwiegend in die Pulmonalarterie (48, 49). Diese Variante bedarf einer

eigenständigen Therapie und Operationstechnik und wird nur der Vollständigkeit halber erwähnt. In der Literatur erfolgt die Einteilung meist in zwei Klassen, der TGA simplex und der komplexen TGA (17).

Die Transposition der großen Gefäße lässt sich hinsichtlich hämodynamischer Kriterien, welche maßgeblich für Klinik, Krankheitsverlauf und Auswahl des OP-Verfahrens sind, in vier Klassen unterteilen (18, 50):

- I. Komplette TGA mit kleiner Querverbindung auf Vorhofebene (PFO oder ASD), Ventrikelseptum intakt oder kleiner drucktrennender VSD, evtl. drucktrennender PDA (= TGA simplex)
- II. Komplette TGA mit großem VSD
- III. Komplette TGA mit oder ohne VSD aber pulmonaler Ausflusstraktobstruktion bzw. Pulmonalstenose
- IV. Komplette TGA mit aortaler Ausflusstraktobstruktion oder subaortaler Obstruktion

Der koronararterielle Situs ist mit Implementierung der Arteriellen Switch Operation immer bedeutsamer geworden (51). Normvarianten in Ursprung und Verlauf der Koronarien sind sehr häufig. In den letzten Jahren hat sich deswegen im klinischen Gebrauch die Anwendung der sog. „Leiden Klassifikation“ zunehmend durchgesetzt, da sie eine klare Beschreibung aller Ursprungs - und Verlaufsanomalien erlaubt (52). Die Klassifikation nach Leiden geht dabei von einem Betrachter aus, der im sog. „non-facing“ sinus der Aortenklappe steht und in Richtung Pulmonalklappe schaut. Ausgehend von diesem Blickwinkel spricht man auch von einem „right“ bzw. „left-hand facing sinus“. Die linke Koronararterie entspringt überwiegend (zu 70%) aus dem linksseitigen Sinus, auch Sinus 1 genannt, und zweigt sich danach in ihre Äste (Ramus interventricularis anterior und Ramus circumflexus) auf. Die rechte Koronararterie geht aus dem rechts dorsal gelegenen Sinus, auch Sinus 2, ab. In seltenen Fällen entspringen die Koronarien aus nur einem Sinus. Eine häufige Normvariante ist der Abgang des Ramus circumflexus aus der rechten Koronararterie (14%) (52). Besonderer Bedeutung kommt dem intramuralen Verlauf einer Koronarie, meist der Linken, zu, da es hierdurch zu einem erheblich erschwerten intraoperativen Koronartransfer kommen kann (53).

Abzugrenzen von der d-TGA ist die sog. cc (=congenital corrected) TGA oder auch l (=laevo) TGA, bei der sowohl eine ventrikuloarterielle Diskordanz als auch eine atrioventrikuläre Diskordanz besteht. Bei dieser Form besteht keine Zyanose (54).

3.5 Pathophysiologie

Aufgrund der ventrikuloarteriellen Diskordanz bei der d-TGA gelangt schwach oxygeniertes, systemvenöses Blut über den rechten Ventrikel zurück in den Systemkreislauf, wohingegen das gut oxygenierte, pulmonalvenöse Blut über den linken Ventrikel zurück in die Lunge fließt. Dies führt, im Vergleich zur Aorta, zu einer höheren Sauerstoffsättigung in der Pulmonalarterie.

Da es zu einer Parallelschaltung von System- und Pulmonalkreislauf kommt, ist das Neugeborene auf das Persistieren der fetalen Blutverbindungen (Ductus arteriosus und Foramen ovale), zur Durchmischung des Blutes, angewiesen. Ist das Ventrikelseptum intakt, ist ein Überleben nur so lange möglich, wie desoxygeniertes Blut aus dem Körperkreislauf über den offenen Ductus arteriosus in den Lungenkreislauf gelangen kann, um von dort nach Passage der Lunge, wieder in den linken Vorhof zu gelangen (55). Die auf diese Weise verursachte Volumenbelastung des Lungenkreislaufes führt zu einer linksatrialen Druckerhöhung, welche zu einer Vorwölbung des Vorhofseptums nach rechts führt und so den überlebenswichtigen Links-rechts-shunt auf Vorhofebene ermöglicht (1). Nach Verschluss des Ductus arteriosus kommt es zu einer raschen Zunahme der Zyanose, insbesondere bei nur kleinen, interatrialen Verbindungen. Ohne zügige therapeutische Intervention wäre die Letalität hoch (40).

Pränatal verursacht diese pathologische Hämodynamik beim Fetus meist keine Probleme. Sauerstoffreiches Blut gelangt über die Nabelschnurvene in den rechten Vorhof und von dort über die Fossa ovalis in das linke Herz. Ab da fließt das Blut über die Pulmonalarterie in die Lungen und über den Ductus arteriosus in den Systemkreislauf. Durch den, im Vergleich zum Kapillarbett der Lunge, geringeren Gefäßwiderstand der Plazenta kommt es zu einem Rechts-links-shunt im Ductus arteriosus, was einen Blutfluss in die descendierende Aorta ermöglicht. Durch die Unfähigkeit des linken Ventrikels sauerstoffreiches Blut direkt in die ascendierende Aorta zu pumpen, kommt es bei der d-TGA zu einem verminderten Sauerstoffpartialdruck in der zerebralen und koronaren Blutversorgung (55).

Postpartal ist die Muskelstärke beider Ventrikel zunächst gleich. Bei Kindern mit d-TGA und intaktem Ventrikelseptum kommt es durch den sinkenden Lungengefäßwiderstand innerhalb der ersten Lebenswochen zu einem Abfall des

linksventrikulären Druckes. Durch die, verglichen mit der Systemperfusion, zum Teil drei- bis vierfach erhöhten Lungenperfusion, kommt es zu einer zunehmenden Dilatation des linken Ventrikels, bei gleichzeitig abnehmender Muskelstärke. Nach etwa 4 bis 6 Wochen wäre der linke Ventrikel nicht mehr in der Lage den notwendigen Perfusionsdruck für den Systemkreislauf aufrecht zu erhalten (37, 56). Bei bestehendem Ventrikelseptumdefekt ist der linksventrikuläre Druck abhängig vom Shuntfluss über den Defekt.

3.6 Klinische Manifestation und Diagnostik

Neugeborene mit d-TGA werden meist reif geboren und haben ein normales Geburtsgewicht (57). Leitsymptom ist die zentrale Zyanose, deren Schweregrad kaum durch die Gabe von Sauerstoff zu beeinflussen ist. Der Grad der Zyanose ist von der Fähigkeit des Herzens zur Durchmischung des Blutes über die bestehenden Kurzschlussverbindungen zwischen den beiden Kreisläufen, sowie dem Vorliegen möglicher assoziierter Fehlbildungen, wie Ausflusstraktstenosen oder Aortenbogenanomalien, abhängig (16).

Physiologischerweise kommt es im Laufe der ersten Lebensstunden bis -tage durch den abfallenden Lungengefäßwiderstand zu einem Verschluss der fetalen Querverbindungen (Ductus arteriosus und Foramen ovale). Bei Kindern mit d-TGA und intaktem Ventrikelseptum stellt dies eine Notfallsituation dar (17).

Bei Neugeborenen mit großem VSD kann die Zyanose zunächst nur diskret sein. Sie tritt zum Teil nur in Phasen vermehrter körperlicher Belastung, wie Weinen oder Trinken auf. In diesen Fällen stehen eher Symptome einer fortschreitenden Herzinsuffizienz im Vordergrund. Die Neugeborenen fallen dann durch Trinkschwäche, Tachypnoe, Tachykardie oder unzureichende Gewichtszunahme auf (7, 58).

Bei der körperlichen Untersuchung fällt meist ab dem 2. Lebenstag, je nach Schweregrad von Zyanose und Herzinsuffizienz, eine Dyspnoe auf. Die Zyanose kann im Verlauf zunehmen oder eine wechselnde Ausprägung zeigen (58). Einen besonderen Stellenwert in der Diagnostik nimmt die nicht-invasive Bestimmung der systemischen Sauerstoffsättigung via Pulsoxymetrie ein. Das seit 2016 in Deutschland etablierte Pulsoxymetriescreening (POS) erlaubt die frühzeitige Verdachtsdiagnose einiger kritischer kongenitaler Herzfehler bei noch asymptomatischen Neugeborenen (3, 59). Beim POS wird im Alter von 24-48h die periphere O₂ Sättigung am Fuß (postduktal) bestimmt. Bei einem gemessenen Wert unter 90% gilt das POS als positiv und es erfolgt eine kinderärztlich/-kardiologische Untersuchung inklusive Echokardiographie (60).

Die Auskultation ist meist nicht wegweisend. Ein deutliches Systolikum weist auf einen großen VSD oder eine Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes hin. Ist das

Ventrikelseptum intakt und liegt keine LVOTO vor, ist häufig ein leises systolisches Austreibungsgeräusch im 2. Intercostalraum links parasternal, nach Abfall des Lungengefäßwiderstandes zu hören. Da bei der d-TGA der leise Schluss der Pulmonalklappe nicht zu hören ist, erscheint der 2. Herzton singulär.

Goldstandard in der Diagnostik der d-TGA ist die Echokardiographie. Die beiden großen Gefäße laufen hier parallel nach kranial, das typische Überkreuzen fehlt. Die Pulmonalarterie entspringt im linken Ventrikel, was daran zu erkennen ist, dass im weiteren Verlauf die Pulmonalarterienbifurkation dargestellt werden kann. Die aus dem rechten Ventrikel entspringende Aorta kann an abzweigenden Kopf-Hals-Gefäßen im Bereich des Aortenbogens identifiziert werden (15). Ein besonderes Augenmerk während der Untersuchung sollte auf dem Vorhandensein der fetalen Querverbindungen, Größe und Lokalisation eines eventuellen VSD, Ursprung und Verlauf der Koronarien, sowie evtl. vorhandener weiterer Fehlbildungen liegen. Zusätzliche Fragestellungen bezüglich Anatomie und Pathophysiologie können heutzutage gut mittels kardialer MRT/MRA beantwortet werden (61). Eine präoperative Herzkatheteruntersuchung ist bei der d-TGA simplex nicht mehr indiziert, in komplexen Fällen und unzureichender Aussagekraft von Echokardiographie oder MRT hat sie weiterhin ihre Berechtigung in der Diagnostik (17).

Im EKG zeigt sich ein physiologisches Überwiegen der rechten Herzachse und eine eventuelle pathologische Rechtsherzhypertrophie.

Eine Blutgasanalyse dient lediglich der Bestimmung des Ausmaßes der Zyanose und der Bewertung der Kreislaufsituation.

Im Röntgenthorax zeigt sich die bei d-TGA typische ovale oder eiförmige Silhouette des Herzens mit schmalen oberem Mediastinum und eine, abhängig von Größe und Vorhandensein eines VSDs, unterschiedlich ausgeprägte Kardiomegalie und Lungengefäßzeichnung.

Die Diagnose der d-TGA kann bereits pränatal, im Rahmen der gesetzlichen Schwangerenvorsorge, gestellt werden (62). Aktuelle Studien zeigen, dass der, bei dem zwischen der 18. und 21. Schwangerschaftswoche angebotenen Ultraschallscreening der Organe, eingestellte Vierkammerblick des Herzens für die Diagnosestellung der d-TGA nur unzureichend ist (63). Die Einbeziehung des Ausflusstraktes in das Organscreening führte zu einer signifikanten Verbesserung der

pränatalen Diagnoserate (4). Es konnte belegt werden, dass die Morbidität und Mortalität bei Kindern mit pränatal diagnostizierter d-TGA insgesamt geringer ist (64).

3.7 Therapie

3.7.1 Medikamentöse und interventionelle Therapie

Sollte die d-TGA bereits pränatal diagnostiziert worden sein, sollte die Geburt optimalerweise in einer Klinik mit Kinderkardiologie, bestenfalls sogar mit einer angeschlossenen Kinderherzchirurgie stattfinden (65, 66). Der Geburtszeitpunkt sollte etwas vor dem errechneten Geburtstermin liegen. Die vaginale Entbindung ist laut aktueller Studienlage als unproblematisch zu werten. Lediglich bei Kindern mit komplexen Fehlbildungen ist eine primäre Sectio zu bevorzugen (67).

Im Fokus der Erstversorgung steht die Optimierung der arteriellen Oxygenierung, Wahrung einer adäquaten Systemperfusion und der Ausgleich einer evtl. vorhandenen Azidose. Unmittelbare Priorität nach der Geburt hat die Sicherstellung des Shunts über den Ductus arteriosus mittels einer intravenösen Prostaglandin E1 Infusion (Minprog®). Zur Vermeidung einer pulmonalen Kongestion ist die Größe der interatrialen Verbindungen und somit deren Fähigkeit zur Rückführung des gesteigerten pulmonalen Shuntvolumens in den Systemkreislauf entscheidend. Bei restriktiven interatrialen Verbindungen ist das Shuntvolumen über den Ductus meist unzureichend, sodass zügig eine interventionelle Ballonatrioseptostomie (Rashkind procedure) erfolgen sollte. Meist kann die BAS unter echokardiographischer Kontrolle auf der Intensivstation über die Nabelvene erfolgen. Hierzu wird ein Ballonkatheter bis in den linken Vorhof vorgeschoben, mit Kontrastmittel befüllt und dann in geblocktem Zustand kräftig über das Foramen ovale zurückgezogen (34). Sollte anschließend ein zufriedenstellender Grad der Oxygenierung erreicht sein, kann die PGE 1 Infusion langsam ausgeschlichen werden, da ein andauernder Shunt über den Ductus die Entstehung eines Lungenödems begünstigen kann (68, 69).

3.7.2 Chirurgische Therapie

Therapie der Wahl in der Behandlung der d-TGA - mit oder ohne VSD - ist die arterielle Switch Operation. Sie stellt die einzige Möglichkeit zur anatomischen Korrektur durch Herstellung der ventrikuloarteriellen Konkordanz dar. Aorta und Pulmonalarterie werden hierbei in ihrer Position getauscht. Durch das sog. Lecompte-Manöver kommt die Bifurkation der Pulmonalarterie vor der Aorta zum Liegen. Ebenso erfolgt ein

Transfer der Koronarien. Hierzu wird eine Aortenwandmanschette exzidiert und in die Neoaortenwurzel implantiert. Die entstehenden Defekte in der Neopulmonaliswurzel werden mittels autologem Perikardpatch verschlossen.

Der optimale Zeitpunkt zur Operation liegt innerhalb der ersten zwei Lebenswochen. Bei einer, zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführten ASO, besteht das Risiko, dass der linke Ventrikel durch den bereits abgefallenen Lungengefäßwiderstand nicht mehr in der Lage ist, den nötigen Druck zur Systemperfusion aufzubringen (70). Sollte der periphere paO₂ trotz Ballonatrioseptostomie und PGE₁ Infusion weiterhin unter 40mmHg liegen, ist eine zeitnahe OP indiziert, um bleibende zerebrale Schäden zu vermeiden (71).

Scheint der linken Ventrikel bereits präoperativ nicht mehr für eine primäre ASO geeignet, sollte ein zweizeitiges Vorgehen, mit einem zunächst durchgeführten pulmonalarteriellen Banding zur Präkonditionierung des linken Ventrikels, favorisiert werden. Alternativ kann eine Vorhofumkehr erfolgen (72).

Die 30-Tage-Letalität beträgt bei der ASO 5,63% (17).

1987 beschrieb Senning, dass die arterielle Switch Operation als wirkliche anatomische Korrektur in naher Zukunft der Goldstandard in der Versorgung der d-TGA werden wird und die Atriale Umkehr-Operation nur noch bei einigen wenigen Patienten, welche ungeeignete Kandidaten für eine ASO sind, zur Anwendung kommen wird (73). Tatsächlich hat die Operation nach Mustard oder Senning noch immer eine Daseinsberechtigung. Indikationen zur Umkehr auf Vorhofebene sind:

- Kinder mit d-TGA und VSD und bereits bestehender pulmonaler Hypertonie durch Shuntumkehr (Eisenmengerreaktion)
- sog. „late presenter“, mit Diagnosezeitpunkt nach der Neonatalperiode, deren Ventrikelmuskulatur dem arteriellen Switch nicht mehr gerecht werden würde, als Alternative zur zweizeitigen OP nach Yacoub (74)
- die kongenial korrigierte TGA (75)

Bei der Vorhofumkehroperation wird durch Neuseptierung auf Vorhofebene das systemvenöse Blut über den linken Ventrikel in die Pulmonalarterie und das pulmonalvenöse Blut über den rechten Ventrikel in die Aorta umgeleitet.

Insgesamt weist die atriale Switch Operation als physiologische Korrektur gute Langzeitüberlebensraten auf (76). Eine Hauptkomplikation ist die rechtsventrikuläre Dysfunktion. Bei der Vorhofumkehr bleibt der rechte Ventrikel Systemventrikel, wird aber aufgrund seiner Morphologie und seines Kontraktionsverhaltens nicht dauerhaft den Anforderungen des Systemkreislaufs gerecht. Nach aktueller Studienlage kommt es in 23-37% zu einer Re-Operation aufgrund einer Insuffizienz des rechten Ventrikels (77).

3.8 Komplikationen nach arterieller Switch OP

3.8.1 Pulmonalarterienstenose

Eine Stenose der Pulmonalarterien tritt bei etwa 1/3 der Patienten mit d-TGA und erfolgter arterieller Switch OP auf und stellt somit die häufigste Ursache für eine Re-Intervention binnen des ersten Lebensjahres dar (78, 79). Die Obstruktion findet sich in der Regel supra-avalvulär, kann aber im gesamten rechts ventrikulären Ausflusstrakt bis in die Aufzweigung der Pulmonalarterie auftreten. Ursächlich für die Stenose sind ein unzureichendes Wachstum oder Vernarbungen im Bereich der Anastomose (80). Durch Einführung des Lecompte-Manövers konnte sowohl das Auftreten der Pulmonalarterienstenose, als auch die Re-Interventionsrate auf unter 5% gesenkt werden (8).

3.8.2 Koronararterienstenose

Patienten nach ASO haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Koronararterienstenosen. Dies gilt sowohl für die Zeit unmittelbar nach der OP als auch für das spätere Leben. Der Großteil der Ereignisse ist in den ersten drei Monaten nach der ASO zu verzeichnen (81). Die Verbesserung der Technik des Koronartransfers hat zu einem deutlichen Rückgang der Inzidenz, sowie der damit verbundenen Mortalität geführt. Das individuelle Risiko ist mutmaßlich von der vorliegenden Anatomie der Koronarien abhängig (82).

3.8.3 Dilatation und Insuffizienz der Neo-Aortenklappe

Nach der ASO entspricht die native Pulmonalklappe der Neo-Aortenklappe. Die Anastomose und die Neo-Aorta können sowohl dilatiert als auch stenotisch sein. Bis zu 50% aller Patienten nach ASO sind nach 10 Jahren von einer Erweiterung der Neo-Aortenwurzel betroffen. Es wird vermutet, dass die Insuffizienz der Neo-Aortenklappe entweder in Folge der Dilatation der Neo-Aortenwurzel auftritt oder weil die native Pulmonalklappe den Anforderungen den Systemkreislauf auf Dauer nicht standhalten kann (83).

3.9 MAPCAs

Als Aortopulmonale Kollateralen oder auch „Major aortopulmonary collateral arteries“ (MAPCAs) bezeichnet man eine Kurzschlussverbindung zwischen der thorakalen Aorta, seltener auch der A. mammaria, der A. subclavia oder den Intercostalarterien und den Lungenarterien. Sie treten entweder vorgeburtlich oder nach kreislaufverändernden Operationen auf (84).

Die physiologischen Bronchialarterien entspringen im Normalfall aus der Aorta descendens auf Höhe des 4., 5. und 6. Brustwirbels und haben dann einen intrapulmonalen Verlauf entlang der Hauptbronchien (85). Ein irregulärer Ursprung einer Bronchialarterie ist definiert als ein Gefäß, welches außerhalb dieses Gebietes der Aorta entspringt (86). Bestehen diese Gefäße schon pränatal, können sie bereits ab der 9. Schwangerschaftswoche beim Fetus festgestellt werden. Sie sind in der Regel klein und hämodynamisch irrelevant (87).

Es gibt derzeit unterschiedliche Thesen bezüglich der Ätiologie von MAPCAs. Lange Zeit glaubte man, die Kollateralen seien persistierende Gefäße aus der embryologischen Entwicklung der Lunge (88). 2006 postulierten Norgaard et al. in einer anatomischen Studie zu MAPCAs, dass die Kollateralen lediglich erweiterte Bronchialarterien seien, bei denen die Angiogenese identisch zu der der physiologischen Gefäße abläuft. Hierzu wurden 238 Angiographien von 61 Patienten untersucht (9). Hanley teilt zwar die Auffassung, dass MAPCAs und Bronchialarterien einen gemeinsamen primordialen, vaskulären Ursprung haben, geht jedoch davon aus, dass sich die Arterien aufgrund verschiedener, lokaler Umgebungseinflüsse zu unterschiedlichen Gefäßen entwickeln. Er stützt seine Hypothese dabei auf die Degeneration von MAPCAs aufgrund postnataler physiologischer Veränderung im Lungengefäßbett (10).

Bisher scheint es keinen Konsensus bezüglich Ursprungs und Morphologie der aortopulmonalen Kollateralen zu geben.

Meist ist das Vorkommen von MAPCAs mit zyanotischen Herzvitien assoziiert. Insbesondere bei Krankheitsbildern mit einhergehender Pulmonalatresie (z.B. bei der Fallot'schen Tetralogie) sind die Kollateralen häufig zu finden (14, 89). In diesen Fällen

sind die Kinder obligat auf die Kollateralen zur Sicherstellung der Oxygenierung angewiesen.

Im Jahr 2000 konnten Starnes et al., im Vergleich zu Kindern mit azyanotischen Vitien (19 Probanden), eine signifikante Erhöhung des VEGF-Levels bei Patienten mit zyanotischen Herzfehlern (22 Probanden) feststellen. Hierzu wurden während der Herzkatheteruntersuchungen Blutproben aus der oberen und unteren Hohlvene, sowie aus einer systemischen Arterie gewonnen. Infolge dessen vermuteten Starnes et al. einen Zusammenhang zwischen dem erhöhten VEGF-Level und der ausgeprägten Kollateralbildung bei Kindern mit zyanotischen Herzfehlern (89).

Ootaki et al. konnten in ihrer Studie ebenfalls einen erhöhten, präoperativen VEGF-Spiegel im Serum von Kindern mit zyanotischen (102 Probanden) im Vergleich zu Kindern mit azyanotischen (61 Probanden) Herzfehlern feststellen. Sie untersuchten den VEGF-Spiegel auch in Bezug auf die präoperative Sauerstoffsättigung und die Erythrozytenzahl (RBC), ohne dass dabei eine signifikante Korrelation festgestellt werden konnte. Einen weiteren Punkt der Studie stellte die mögliche Klärung für das postoperative Auftreten von MAPCAs dar. Hierzu wurden die Kinder mit zyanotischen Vitien einer postoperativen Herzkatheteruntersuchung unterzogen. Bei 19,6% der Patienten konnten zwar aortopulmonale Kollateralen nachgewiesen werden, allerdings zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des präoperativen VEGF-Levels zwischen Kindern mit oder ohne Kollateralen (90).

In einer Studie von Suda et al. konnte festgestellt werden, dass sich das postoperative VEGF-Level bei Patienten mit zyanotischem Herzfehler, welche eine biventrikuläre Korrektur erhalten hatten, normalisierte. Diese Feststellung verleitete die Autoren zu der Annahme, dass dies auf die postoperativ normalisierte Oxygenierung und veränderte Hämodynamik zurückzuführen sei. Untermuert wurde dies durch die Tatsache, dass in klinischen Beobachtungen bei Patienten mit definitiver biventrikulärer Korrektur nur in seltenen Fällen MAPCAs gefunden werden konnten. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei Patienten, die eine Operation nach Fontan erhielten, welche ebenfalls zu einer Normalisierung der arteriellen Oxygenierung führt, eine persistierende VEGF-Erhöhung im Serum und häufigeres Auftreten von MAPCAs. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte das jüngere Patientenalter zum OP-Zeitpunkt und der nachgewiesen erhöhte systemische Venendruck nach der Fontan-OP sein (91).

Einige Studien zeigten bei Kindern nach Fontan-OP ein lokales Absinken der Sauerstoffsättigung in der Aorta unter Belastung. Auch wenn sich die Sättigung nur in geringem Ausmaß verringerte, könnte dies, im Sinne einer Gewebshypoxie, zu dem erhöhten VEGF-Level beitragen (92).

Inwiefern sich diese Erkenntnisse auf die d-TGA anwenden lassen ist ungeklärt.

1863 beschrieb Cockle den ersten in der Literatur bekannten Fall einer post-mortem entdeckten, „vergrößerten Bronchialarterie“ bei einem Kind mit d-TGA (93). Genaue Häufigkeit und Ursachen von MAPCAs sind bei Kindern mit d-TGA bislang unbekannt. Einige Studien beschreiben eine Inzidenz von bis zu 50% bei der d-TGA mit intaktem Ventrikelseptum (11). Man geht davon aus, dass Patienten, die erst zu einem späteren Zeitpunkt operiert werden, aufgrund der länger bestehenden Hypoxämie häufiger betroffen sind (94).

Gelegentlich bestehen die Kollateralen bereits pränatal. Bei Patienten mit Transposition der großen Gefäße sind sie meist asymptomatisch, sodass sie zunächst unentdeckt bleiben (94, 95). Erreichen die Gefäße eine signifikante Größe und sind damit von hämodynamischer Relevanz, können die Patienten klinisch auffällig werden.

In einer Untersuchung von Wernovsky et al. traten zwar bei 46% aller Kinder mit d-TGA MAPCAs nach der ASO auf, allerdings benötigten nur 5 der 119 Untersuchten einen Verschluss der Kollateralen aufgrund einer vorliegenden Symptomatik (95).

Aortopulmonale Kollateralen sind präoperativ unterdiagnostiziert. Die echokardiographische Diagnosestellung vor der Operation wird vor allem durch den offenen Ductus arteriosus erschwert, da hier die Unterscheidung zu einer MAPCA nur schwer möglich ist (96). Auch eine präoperative Angiographie der Aorta erlaubt meist keine sichere Diagnosestellung. Ursächlich ist hier vermutlich eine bestehende Vasokonstriktion die durch lokale Hypoxämie und den „duktalen „steal“ ausgelöst wird.

Umgekehrt können MAPCAs in postoperativen Routinekontrollen durch selektive Angiographie gut dargestellt werden (97).

Ein weiterer möglicher Hinweis auf das Vorliegen von MAPCAs ist das intraoperative, während des kardiopulmonalen Bypasses, persistierende Zurückfließen von Blut in das linke Atrium, was infolge dessen zu einer perioperativen Unterversorgung der Organe führen kann (98).

Vereinzelt führen große MAPCAs zu einer Volumenüberladung der Ventrikel und werden dann durch eine progressive Herzinsuffizienz klinisch auffällig. Bei den von Aghaji et al. beschriebenen Patienten wurde die d-TGA erst nach 21 bis 22 Monaten operativ versorgt. Hier manifestierten sich die MAPCAs durch eine sekundäre Hypoxämie aufgrund einer Hyperperfusion der Lungen, auch Monate nach der operativen Korrektur. Ihr klinischer Zustand besserte sich rasch nach Ligatur der MAPCAs (94).

Ebenso sind einige Fälle bekannt, in denen aufgrund von MAPCAs eine postoperative Entwöhnung des Respirators mit anschließender Extubation unmöglich waren (95, 99). Vereinzelt war überbrückend eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) als kreislaufunterstützende Maßnahme notwendig, bis eine definitive Therapie, im Sinne einer Coil-Embolisation der aortopulmonalen Kollateralen, durchgeführt wurde (99).

Weiterhin ist in der Literatur eine kleine Anzahl von Patienten beschrieben, bei denen eine postoperative Lungenblutung oder Hämoptysen der einzige Indikator für das Vorliegen einer MAPCA waren (100).

Cantinotti et al. veröffentlichten einen Fall, bei dem es durch das Vorliegen von MAPCAs bereits präoperativ zu einer kardialen Ischämie kam. Die Ischämie entstand vermutlich in Folge eines vermehrten diastolischen Rückflusses aus der Aorta, in Kombination mit der hämodynamischen Belastung durch den offenen Ductus arteriosus und der aortopulmonalen Kollateralen (12).

Jowett et al. berichteten von einem Neonaten mit bereits pränatal diagnostizierter d-TGA und stabilen Kreislaufverhältnissen, sowie adäquater Durchmischung der beiden Kreisläufe. Binnen der ersten 24 Stunden entwickelte das Kind eine Tachypnoe und eine rasch zunehmende metabolische Azidose. Die Systemperfusion war unzureichend. In einer erneuten Echokardiographie zeigten sich große aortopulmonale Kollateralen. Dies war der erste bekannte Fall, in dem eine präoperative Coil-Embolisation durchgeführt wurde. Anschließend kam es zu einer raschen Verbesserung der Klinik, sodass die ASO am 7. Lebenstag komplikationslos durchgeführt werden konnte (101).

Es gibt mehrere Berichte über den erfolgreichen Verschluss einer einzelnen MAPCA mittels Coil-Embolisation (13, 96). 2007 beschrieben Santoro et al. erstmals die

zeitgleich durchgeführte, erfolgreiche Coil-Embolisation von mehreren aortopulmonalen Kollateralen bei einem Kind nach komplikationsloser ASO (98).

Vermutlich spielen aortopulmonale Kollateralen eine Rolle in der beschleunigten Entstehung einer pulmonalen Hypertonie, welche nach ASO bei d-TGA und intaktem Ventrikelseptum auftreten kann (11, 98, 102).

Auch wenn die Kollateralen nur in wenigen Fällen zu einem frühen postoperativen Zeitpunkt symptomatisch werden, so sollten, wenn es postoperativ nach unkomplizierter ASO zu unerwarteten kardialen oder respiratorischen Komplikationen kommt, MAPCAs als mögliche Ursache immer ausgeschlossen werden (98).

4 Material und Methoden

4.1 Untersuchungskollektiv

- Recherchezeitraum: 1986 - 2017
- Rechercheorte: Zentrum für Kinder - und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz sowie am Hessischen Kinderherzzentrum der Universitätsklinik Gießen
- Patientenalter: 2 Tage - 1 2/12 Jahre
- Insgesamt Daten von 286 Patienten
- Einschluss in die Studie nur bei Vorliegen einer d-TGA und arterieller Switch Operation, sowie durchgeführter postoperativer Herzkatheteruntersuchung
- Insgesamt konnten so Daten von 114 Kindern, die alle Einschlusskriterien erfüllten, ausgewertet werden

4.2 Datenakquise

- Retrospektive Erhebung der Daten aus der Patientenakte, sowie aus den Herzkatheterprotokollen
- Die Datenerhebung fand im Einklang mit den Datenschutzrichtlinien der Kliniken statt
- Das Einverständnis für die Datenerhebung der Ethikkommission der Universitätsmedizin Mainz und Universitätsklinik Gießen wurden eingeholt
- Die Zusammenführung der Daten erfolgte nach Anonymisierung

Folgende Daten wurden nach Auswertung der Krankenakte und der Herzkatheterprotokolle erfasst:

Epidemiologische Daten:

Geschlechterverteilung

Klassifizierung der kardialen Grunderkrankung:

Simple oder komplexe d-TGA mit oder ohne VSD, DORV, Taussig-Bing-Komplex, ISTHA, Aortenbogenhypoplasie

Zeitpunkte therapeutischer Maßnahmen:

Häufigkeiten des Patientenalters zum Zeitpunkt der Operation in Tagen, Kategorisierte Darstellung des Patientenalters in Wochen, Differenzierung des OP-Zeitpunktes bezüglich simpler und komplexer d-TGA, Unterscheidung des OP-Zeitpunktes nach behandelndem Zentrum, Darstellung der Entwicklung des OP-Zeitpunktes über die Jahrzehnte des Recherchezeitraums, Patientenalter zum Zeitpunkt der BAS in Bezug auf die Klassifikation der d-TGA

MAPCAs:

Inzidenz, Entwicklung der Inzidenz von MAPCAs über die Jahrzehnte im Recherchezeitraum, Ursprung und Versorgungsgebiete der MAPCAs, Zeitpunkt der Diagnosestellung, Notwendigkeit der Coil-Embolisation und Anzahl der verwendeten Coils

Mögliche Einflussfaktoren auf die Entstehung von MAPCAs:

Zeitraum zwischen Operation und erstem postoperativen Herzkatheter, Vergleich zwischen den betreuenden Zentren, SpO₂ Sättigung bei der Geburt, Vorhandensein einer postoperativen Pulmonalstenose, Geschlecht, Alter bei ASO, TGA-Klassifikation, Alter bei BAS

4.3 Definition von Normwerten

Bei allen 114 Patienten wurde mindestens eine postoperative Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Während der Untersuchung wurden sowohl standardisierte hämodynamische Parameter erfasst als auch standardisierte Angiographien zur Darstellung der Gefäße durchgeführt. Das Herzkatheterprotokoll und der Herzkatheterbefund bilden die Grundlage aller Auswertungen bezüglich des Vorhandenseins und der Therapie von MAPCAs, sowie aller hämodynamischen Parameter.

Die Fallzahlen sind den Diagrammen direkt zu entnehmen, da sich oftmals bei der Auswertung zu speziellen Fragestellungen eine geringere Fallzahl als 114 ergeben hat. Diese ist durch die retrospektive Datenakquise mit teils nicht mehr reproduzierbaren Daten bei Unvollständigkeit der Krankenakte zu erklären.

4.4 Statistik

Die Berechnung aller statistischen Werte sowie deren grafische Darstellung erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics in der Version 23. Die Auswahl der Grafiken erfolgte in enger Zusammenarbeit mit der statistischen Beratung. Zur Anwendung kamen, je nach Empfehlung, Balken - und Kreisdiagramme, Boxplots sowie Histogramme. Quantitative Ergebnisse wurden in der Regel als relative und in Ausnahmefällen als absolute Häufigkeiten angegeben. Diverse errechnete Zahlenwerte wurden in dieser Arbeit auf eine volle Zahl gerundet.

Zur Evaluation möglicher Risikofaktoren, die das Auftreten von MAPCAs begünstigen könnten, wurde das Modell der logistischen Regression angewendet. Zunächst erfolgte die univariate Testung unter Berücksichtigung aller möglichen Einflussvariablen.

Im Anschluss wurde eine multivariate Testung unter Einschluss aller Risikofaktoren die in der univariaten Analyse einen p-Wert $< 0,25$ erbrachten durchgeführt. Den Abschluss bildete eine Rückwärtsselektion.

Als Verfahren zur Berechnung der Signifikanz einer möglichen Korrelation der Risikofaktoren und dem Auftreten von MAPCAs, wurde eine Cox Regression durchgeführt.

Zur Berechnung des Endpunktes, der als Auftreten von MAPCAs definiert wurde, wurde eine Kaplan-Meier-Statistik verwendet.

Das Signifikanzniveau wurde auf 5% gesetzt. Die Analyse erfolgte dann rein explorativ.

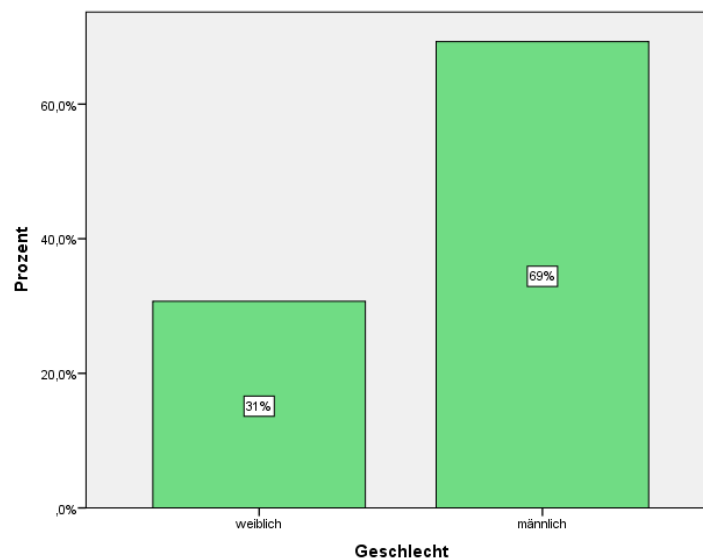
Planung und Durchführung der Datenanalyse sowie deren grafischen Darstellung erfolgte mit Hilfe einer Mitarbeiterin des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz.

5 Ergebnisse

In die Ergebnisse eingeflossen sind Daten aus dem Zeitraum von 1986 bis 2017 von insgesamt 114 Kindern im Alter zwischen 2 Tagen und 1 2/12 Jahren, bei denen die Diagnose d-TGA gestellt wurde und deren operative Versorgung mittels arteriellen Switchs erfolgte.

5.1 Epidemiologische Daten

Eine Auswertung der Geschlechterverteilung bezüglich der d-TGA erbrachte, dass 69% der betroffenen Kinder männlich und 31% der betroffenen Kinder weiblich sind. Demnach waren im Kollektiv dieser Studie männliche Patienten mehr als doppelt so häufig betroffen wie weibliche.

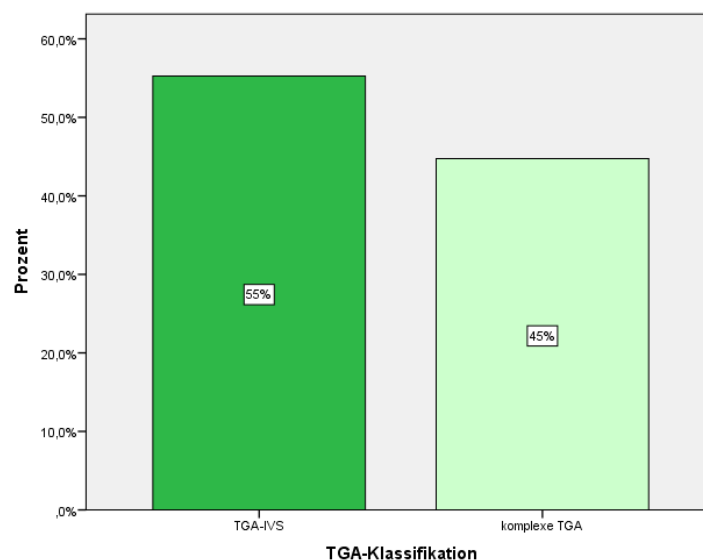


N=114

Diagramm 1: Geschlechterverteilung bei d-TGA

5.2 Klassifizierung der kardialen Grunderkrankung

Für die Auswertung der Daten wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. In 55% aller Fälle lag bei den Patienten des untersuchten Kollektivs eine d-TGA mit intaktem Ventrikelseptum vor. 45% der Betroffenen hatten eine d-TGA vom komplexen Typ, hierunter wurden vor allen Dingen Patienten mit VSD gezählt. Auch bei Vorliegen schwerwiegender assoziierter Fehlbildungen wurden die Patienten der Gruppe der komplexen d-TGA zugeordnet.



N=114

Diagramm 2: Häufigkeitsverteilung nach Klassifizierung der d-TGA

5.3 Zeitpunkte therapeutischer Maßnahmen

Bei Betrachtung des Patientenalters zum Operationszeitpunkt zeigte sich folgende Häufigkeitsverteilung

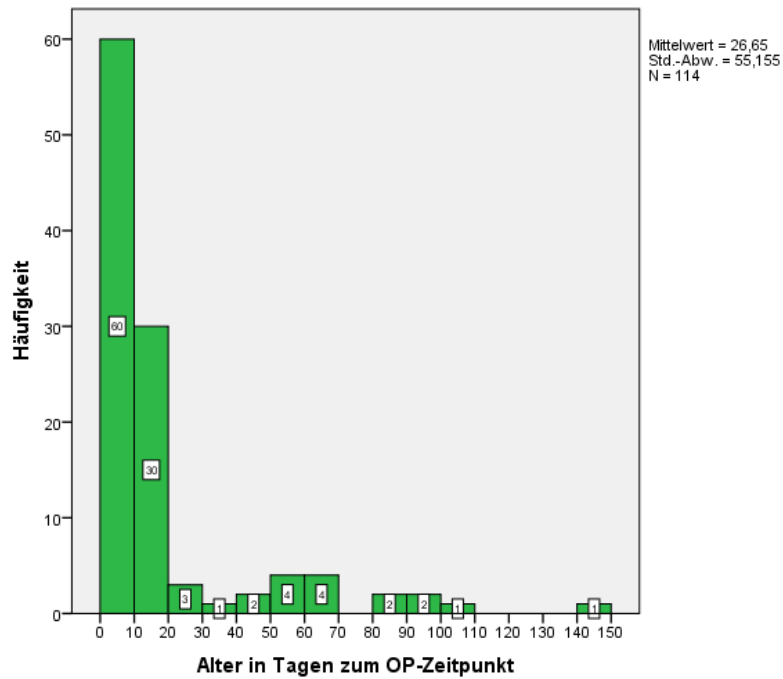


Diagramm 3: Patientenalter in Tagen zum Zeitpunkt der arteriellen Switch Operation.

93 der 114 (86,5%) Kinder wurden während der Neugeborenenperiode (< 29 Tage) operiert. Der Mittelwert von 27 ± 55 Tagen ist in diesem Fall nicht aussagekräftig, da die Spanne des Operationszeitpunktes von 2 bis zu 455 Tagen reicht. Aus diesem Grund wurde zusätzlich der Median und die dazugehörigen Quartile bestimmt:

Quartile	Alter bei Operation in Tagen
25	6
50	9
75	17

Tabelle 1 Median und Quartile der Häufigkeitsverteilung Alter bei Operation in Tagen

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der arteriellen Switch Operation lag für alle Patienten bei 9 Tagen. Nach spätestens 17 Tagen waren 75% aller Kinder operiert.

Eine Einteilung nach Gruppen gemäß des in der Literatur empfohlenen optimalen OP-Zeitpunktes (innerhalb der ersten drei Lebenswochen, in Ausnahmefällen auch bis zur 8. Lebenswoche) erbrachte, dass diese Vorgabe in 86% der Fälle erfüllt wurde.

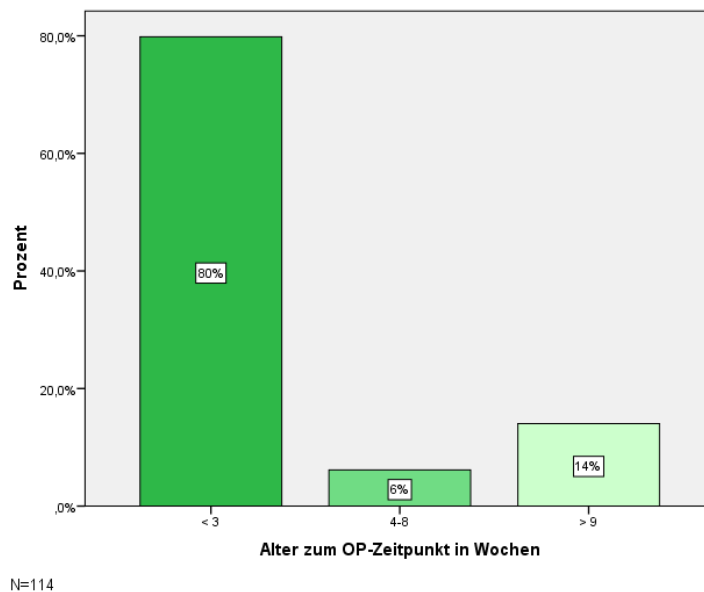


Diagramm 4: Kategorisiertes Patientenalter zum Zeitpunkt der arteriellen Switch Operation

Kinder mit d-TGA-IVS wurden in 94% binnen der ersten drei Lebenswochen operiert. 63% aller Kinder mit komplexer d-TGA wurden ebenfalls in den ersten drei Wochen operiert, jedoch war bei dieser Gruppe zu sehen, dass eine Korrektur zu einem späteren Zeitpunkt häufiger vorkam (25%) als bei Patienten mit d-TGA-IVS.

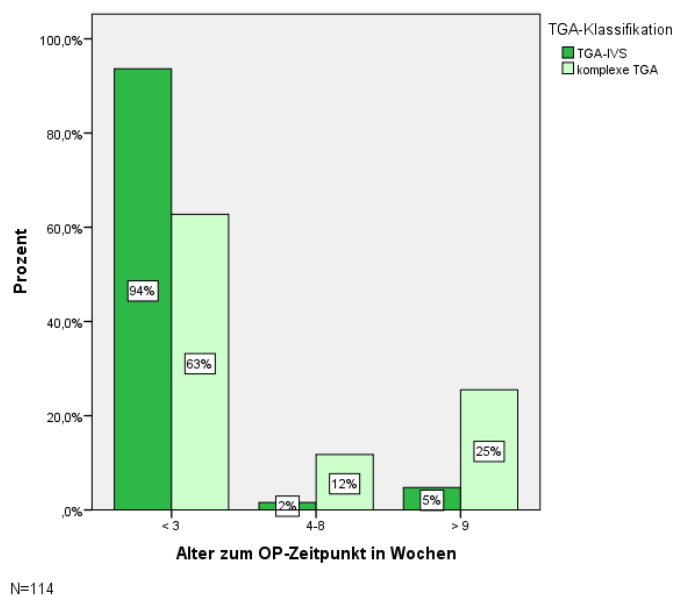


Diagramm 5: Kategorisiertes Patientenalter zum Zeitpunkt der arteriellen Switch Operation unter Berücksichtigung der TGA-Klassifikation

Eine Beurteilung des Operationszeitpunktes hinsichtlich des betreuenden Zentrums erbrachte, dass Kinder, die in Mainz betreut wurden, etwas häufiger (88%) innerhalb der ersten drei Lebenswochen einer operativen Korrektur zugeführt wurden als Kinder, die in Gießen betreut wurden (72%).

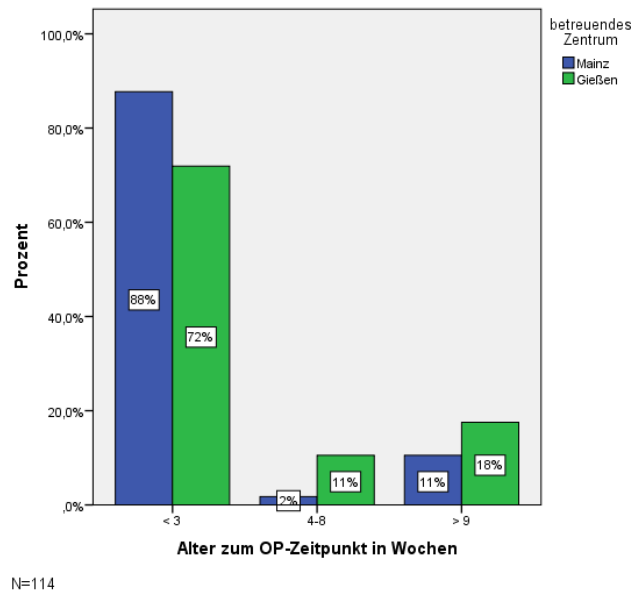
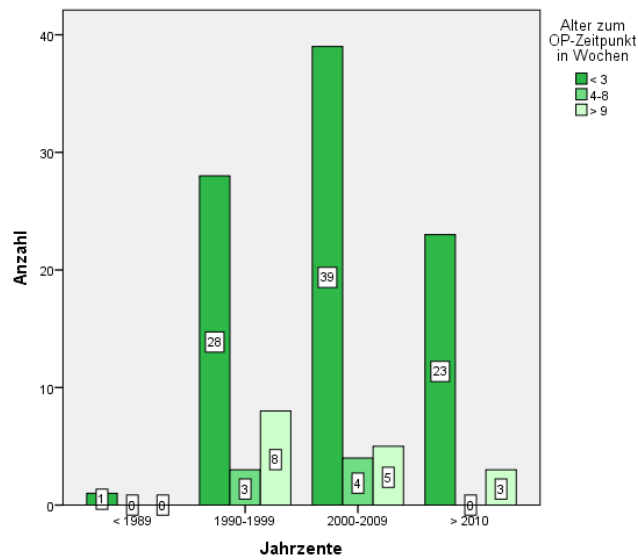


Diagramm 6: Kategorisiertes Patientenalter zum Zeitpunkt der arteriellen Switch Operation unter Berücksichtigung des betreuenden Zentrums

Schaut man sich die Entwicklung des Operationszeitpunktes über die Jahrzehnte im Recherchezeitraum an, war festzustellen, dass die Anzahl der späten arteriellen Switch Operationen kontinuierlich abnahm. Wurden zwischen 1990-1999 noch 28% aller Kinder nach der neunten Lebenswoche einer Operation unterzogen, waren es zwischen 2000 und 2009 nur noch 19% der Kinder. Ab 2010 bis zum Ende der Datenerhebung im Jahr 2017 waren es 12%.



N=114

Diagramm 7: Absolute Häufigkeitsverteilung der Altersgruppen über eine kategorisierte Zeitachse

Bei 84 Patienten wurde vor der ASO eine Rashkind-Prozedur (BAS) durchgeführt (74%). Das mediane Patientenalter lag zum Zeitpunkt der BAS bei 1,5 Tagen (0-241 Tage). Bei 75% dieser Patienten wurde spätestens nach 6 Tagen eine BAS durchgeführt.

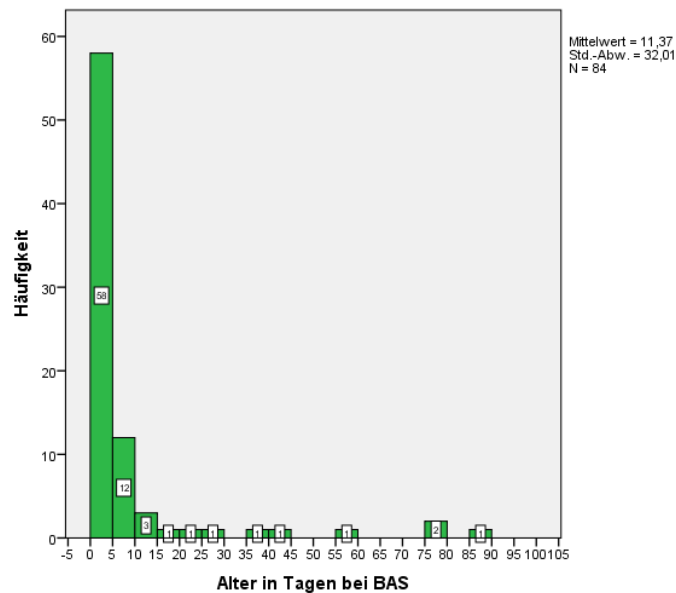


Diagramm 8: Absolute Häufigkeiten des Patientenalters in Tagen zum Zeitpunkt der Ballonarterioseptostomie

Beim Vergleich des Zeitpunktes der BAS zwischen den zwei TGA Gruppen zeigte sich, dass die Patienten mit d-TGA-IVS (Median=1Tag) die BAS deutlich früher erhielten als Patienten mit komplexer d-TGA (Median=4Tage).

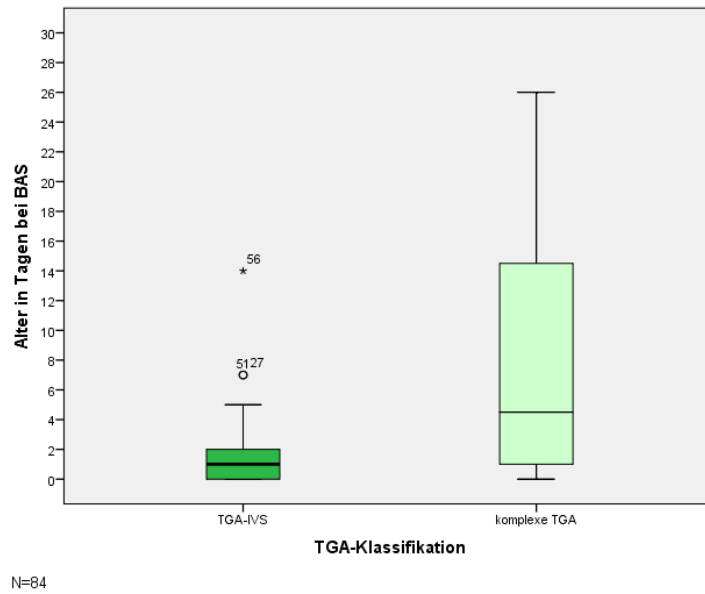


Diagramm 9: Boxplot zur Darstellung des Zeitpunktes der BAS bei d-TGA-IVS und komplexer d-TGA

5.4 MAPCAs

Inzidenz von MAPCAs:

Die Inzidenz von MAPCAs bei d-TGA betrug 38%, d.h. dass im Kollektiv dieser Studie 43 der 114 untersuchten Kinder eine oder mehrere Kollateralen aufwiesen.

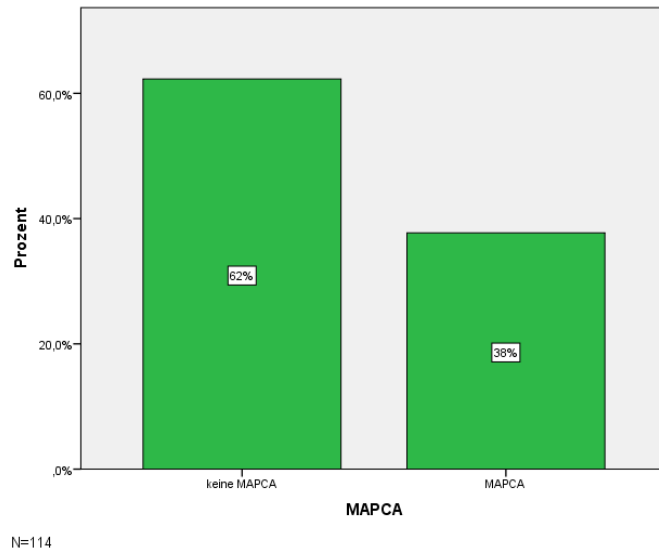


Diagramm 10: Inzidenz von MAPCAs bei Patienten mit d-TGA

Bei Betrachtung der Entwicklung der Inzidenz von MAPCAs über die Jahrzehnte des Recherchezeitraumes, nahm die Häufigkeit zu. Sowohl im Zeitraum von 1990-1999 (N= 41), als auch im Zeitraum von 2000-2009 (N=48) waren 28% aller Kinder mit d-TGA betroffen. Von 2010 bis 2017 (N=25) betrug die Inzidenz 76%.

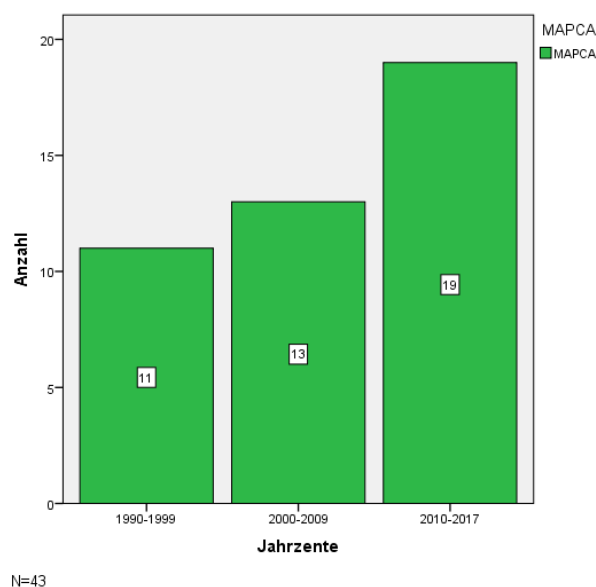
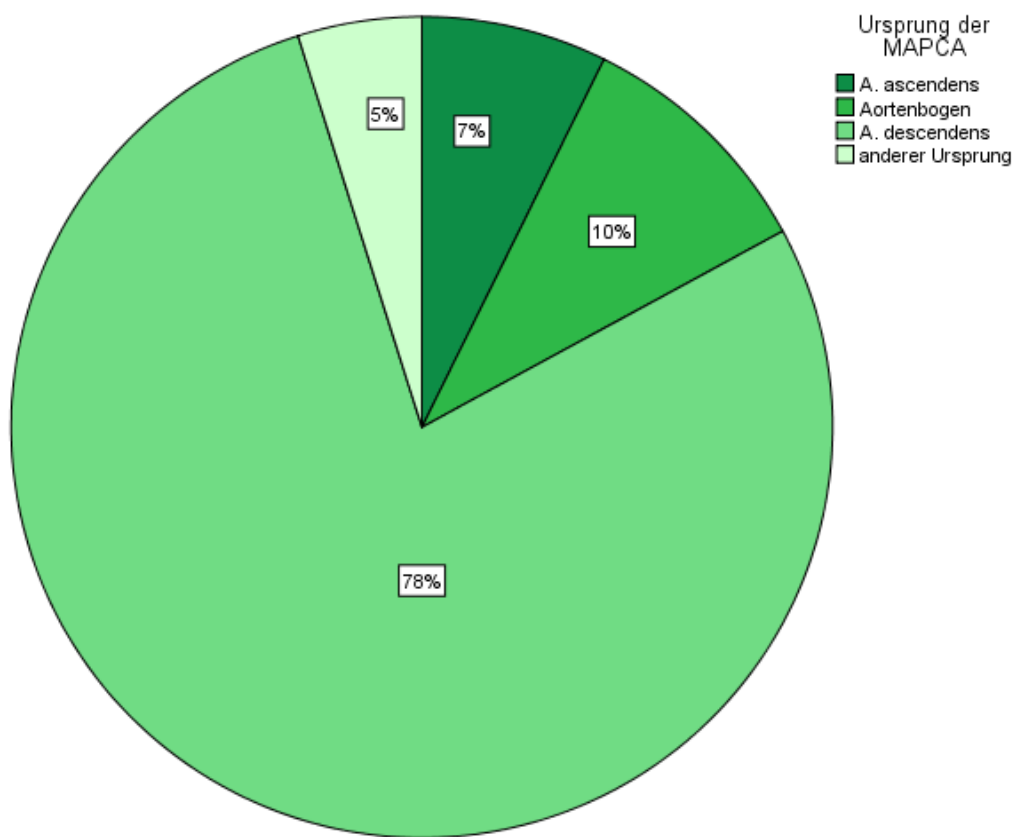


Diagramm 11: Entwicklung der Inzidenz von MAPCAs über die Jahrzehnte im Recherchezeitraum

Ursprung und Versorgungsgebiete der MAPCAs:

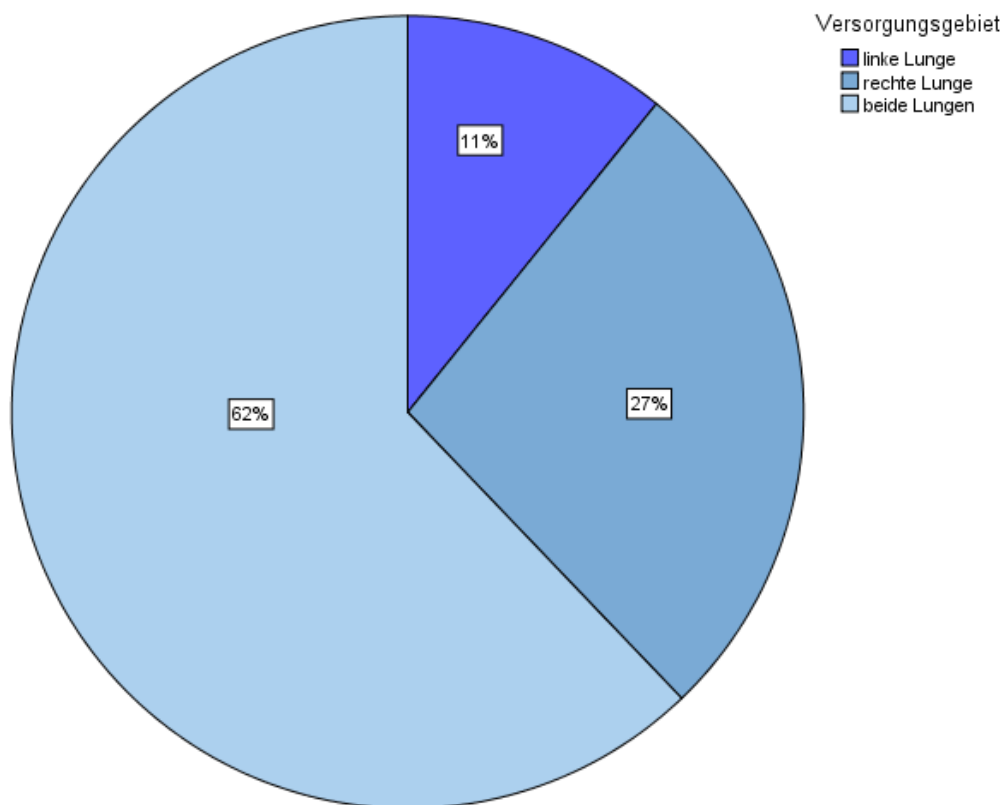
Von den gefundenen MAPCAs entsprangen 76% der Aorta ascendens, 10% dem Aortenbogen und 7% der Aorta descendens. 5% der Kollateralen entsprangen einem anderen Gefäß. Bei vier Kindern war das Ursprungsgefäß eine der beiden Aa. subclaviae, bei 2 Kindern eine der beiden Aa. mammae. In einem Fall konnte die Aorta abdominalis als Ursprungsgefäß dargestellt werden.



N=41

Diagramm 12: Häufigkeitsverteilung des Gefäßursprunges der MAPCAs

27% der MAPCAs versorgten lediglich die rechte Lunge, 11% die linke Lunge. 62% der aortopulmonalen Kollateralen versorgten beide Lungenflügel.



N=37

Diagramm 13: Häufigkeitsverteilung der Versorgungsgebiete der MAPCAs.

Zeitpunkt der Diagnose:

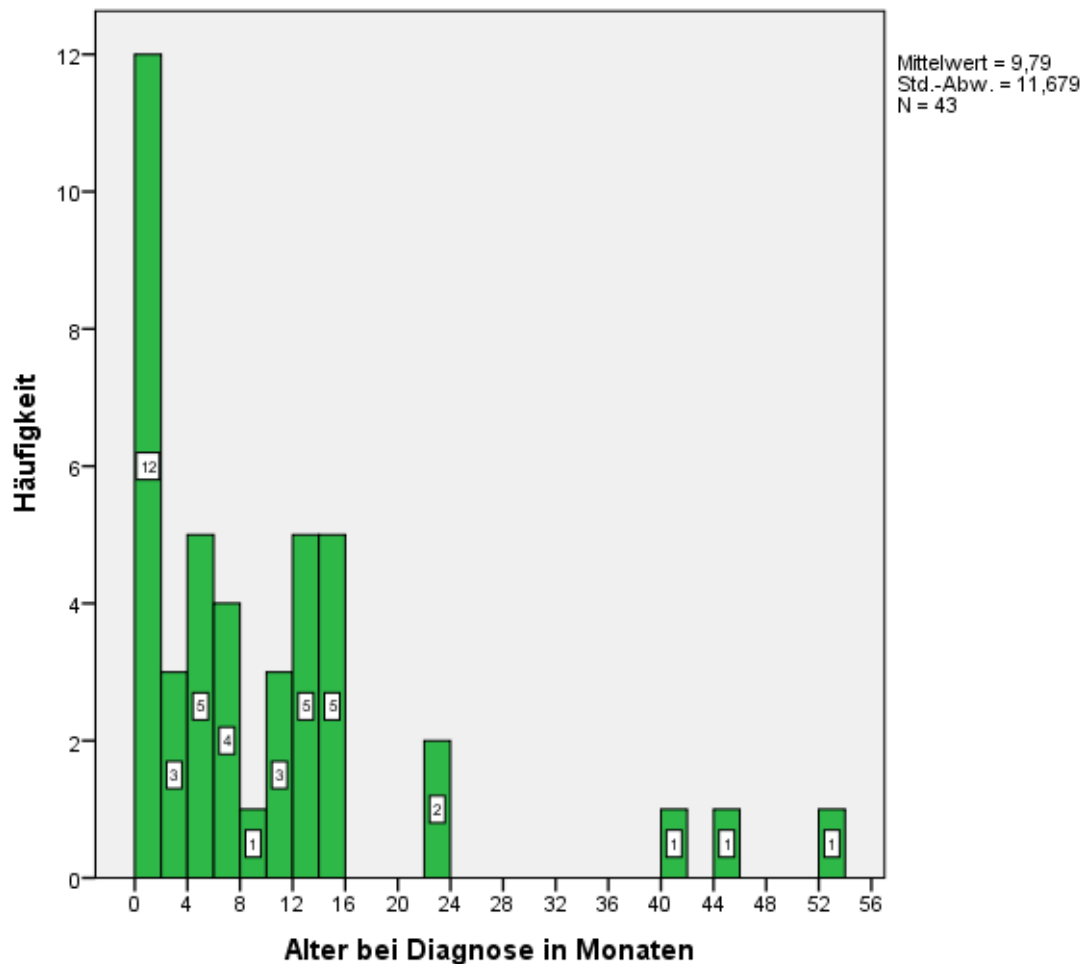


Diagramm 14: Alter bei Erstdiagnose der MAPCAs in Monaten

Es zeigte sich eine Häufung des Auftretens von MAPCAs innerhalb der ersten 16 Lebensmonate. Da der Mittelwert von $9,79 \pm 11,68$ durch die große Zeitspanne der Diagnosezeitpunkte beeinflusst war, wurde zusätzlich der Median und die dazugehörigen Quartile bestimmt. Das mediane Patientenalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer MAPCA lag bei 6 Monaten. Nach dem ersten Lebensmonat waren bereits 25% aller MAPCAs diagnostiziert, nach 13 Monaten waren es 75%.

Bei vier Kindern konnte zu einem späteren Zeitpunkt ein weiteres Mal eine, bzw. mehrere Kollateralen angiographisch dargestellt werden.

Bei einem der Kinder konnten bereits 4 Monate nach der Erstdiagnose weitere Kollateralen diagnostiziert werden. Bei zwei Kindern konnten erneut Kollateralen 2 Jahre bzw. 2 Jahre und 6 Monate nach der Erstdiagnose detektiert werden.

Bei einem weiteren Patienten war eine MAPCA bereits eine Woche nach der Geburt und noch vor der ASO diagnostiziert worden. 6 Jahre und 3 Monate nach erfolgter ASO konnten bei diesem Patienten während einer Herzkatheteruntersuchung neue Kollateralen dargestellt werden.

Anzahl und Therapie der MAPCAs:

Bei 51% (22) der Patienten lagen mehrere Kollateralen zeitgleich vor. In 64% der Fälle waren es zwei Kollateralen, in 9% 3 Kollateralen, in 23% 4 Kollateralen und in 4% sechs Kollateralen. Oft wurden auch mehrere zusätzliche, kleinkalibrige MAPCAs in den Herzkatheterprotokollen erwähnt, welche nicht interventionsbedürftig waren.

Bei den restlichen 21 Patienten wurde jeweils nur eine einzelne MAPCA dargestellt.

86% der MAPCAs in dem Patientenkollektiv dieser Studie wurden mittels Coil-Embolisation verschlossen. Bei zwei Patienten (5%) erfolgte der Versuch einer Coil-Embolisation, allerdings ohne Erfolg. 9% der MAPCAs wurden nicht embolisiert. Generell wurden über den gesamten Recherchezeitraum Coil-Embolisationen durchgeführt, allerdings schienen die Kollateralen in den letzten Jahren konsequenter verschlossen worden zu sein.

	Gefäßursprung der MAPCA	Anzahl der MAPCAs	Anzahl der verwendeten Coils
1 (1998)	DAO	1	1
2 (1997)	AoAch	1	1
3 (1998)	DAO	2	2
4 (1997)	DAO	1	1
5 (1997)	DAO	2	3
6 (1997)	DAO	3	7
7 (1998)	DAO	1	4
8 (1998)	DAO	1	1
9 (1998)	DAO	1	1
10 (1999)	DAO	1	2
11 (2000)	AoAch	2	6
12 (2002)	AoAch	1	1
13 (2003)	AoAch	3	4
14 (2004)	DAO	6	12
15 (2006)	A. subclavia	1	4
16 (2005)	DAO	2 (aus einem Ostium)	4
17 (2006)	DAO+AoAch	2	4
18 (2007)	AAO	2	6
19 (2008)	DAO	1	6
20 (2011)	DAO	1	2
21 (2010)	DAO	1	6
22 (2011)	DAO	2	4
23 (2011)	DAO	1	5
24 (2011)	DAO+A.subclavia	2	4
25 (2012)	DAO	4	1
26 (2012)	DAO+A.subclavia	2	2
27 (2014)	DAO	1	3
28 (2014)	DAO	2	2
29 (2014)	DAO	2	2
30 (2015)	DAO	2	2
31 (2016)	DAO	2	2
32 (2015)	A. abdominalis	1	14
33 (2016)	AoAch	1	1
34 (2016)	DAO	2	3
35 (2016)	DAO	2	3
36 (2016)	DAO+A.subclavia+A.mammaria	3	3
37 (2017)	A.mammaria	1	1

Tabelle 2: Gefäßursprung und Anzahl der vorhandenen MAPCAs. Anzahl der verwendeten Coils zur Embolisation

Mögliche Einflussfaktoren auf die Entstehung von MAPCAs:

Um eine mögliche Korrelation aufzeigen zu können, wurde das Vorhandensein von MAPCAs als abhängige Variable und mögliche Einflussfaktoren als unabhängige Variable festgelegt. Zunächst wurden diese univariat mittels logistischem Regressionsmodell getestet. Zur besseren Übersicht wurden die einzelnen Variablen in einer Tabelle zusammengefasst:

Unabhängige Variable	p-Wert	Odds-Ratio (OR)	95%-Konfidenzintervall für OR	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Alter bei ASO	0,094	0,987	0,973	1,002
SpO2 postpartal	0,264	0,983	0,953	1,013
Geschlecht	0,183	1,793	0,760	4,234
TGA-Klassifikation	0,102	0,521	0,239	1,137
Alter bei BAS	0,392	0,991	0,971	1,012
Postoperative Pulmonalstenose	0,956	1,009	0,742	1,371
Zeitdifferenz zwischen ASO und erster HKU	0,003	0,965	0,943	0,988

Tabelle 3: Univariate Testung mittels logistischem Regressionsmodell mit der abhängigen Variable: Vorhandensein von MAPCAs und den unabhängigen Variablen: Alter bei ASO, postpartale SpO2-Werte, Geschlecht, TGA-Klassifikation, Alter bei BAS, Vorhandensein einer postoperativen Pulmonalstenose und Zeitdifferenz zwischen ASO und erster HKU

Bei der univariaten Analyse fiel auf, dass lediglich bei der Variablen „Zeitdifferenz zwischen der ASO und der ersten postoperativen Herzkatheteruntersuchung“ und dem Vorhandensein von MAPCAs ein Zusammenhang bestehen könnte (p-Wert = 0,003). Da die p-Werte der unabhängigen Variablen „Alter bei ASO“, „Geschlecht“, „TGA-Klassifikation“ und „Zeitdifferenz zwischen ASO und erster postoperativer Herzkatheteruntersuchung“ nahe dem Signifikanzniveau waren ($p < 0,25$), erfolgte mit diesen Variablen eine multivariate Analyse:

Unabhängige Variable	p-Wert	Odds-Ratio (OR)	95%-Konfidenzintervall für OR	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Alter bei ASO	0,158	0,989	0,935	1,004
Geschlecht	0,277	1,735	0,642	4,689
TGA-Klassifikation	0,081	0,437	0,172	1,107
Zeitdifferenz zwischen ASO und erster HKU	0,001	0,959	0,935	0,983

Tabelle 4: Multivariate Testung mittels logistischem Regressionsmodell mit der abhängigen Variable: Vorhandensein von MAPCAs und den unabhängigen Variablen: Alter bei ASO, Geschlecht, TGA-Klassifikation und der Zeitdifferenz zwischen der ASO und dem ersten postoperativen Herzkatheter

Bei der multivariaten Analyse lies der p-Wert der unabhängigen Variablen „Zeitdifferenz zwischen ASO und erster HKU“ ($p=0,001$) weiterhin auf einen Zusammenhang mit dem Vorhandensein von MAPCAs schließen. Die übrigen Variablen waren diesbezüglich unauffällig ($p\text{-Wert} > 0,005$ und KI schloss den Wert 1 ein). Um die statistische Aussagekraft der multivariaten Testung zu bestätigen, erfolgte außerdem eine schrittweise Rückwärtsselektion der o.g. Variablen:

Unabhängige Variable	p-Wert	Odds-Ratio (OR)	95%-Konfidenzintervall für OR	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Alter bei ASO	0,143	0,989	0,974	1,004
TGA-Klassifikation	0,097	0,461	0,184	1,152
Zeitdifferenz zwischen ASO und erster HKU	0,001	0,959	0,935	0,983

Tabelle 5: Multivariate Testung mittels logistischem Regressionsmodell und schrittweiser Rückwärtsselektion mit der abhängigen Variable: Vorhandensein von MAPCAs und den unabhängigen Variablen: Alter bei ASO, TGA-Klassifikation und der Zeitdifferenz zwischen der ASO und dem ersten postoperativen Herzkatheter

Die Rückwärtsselektion ergab das gleiche Modell.

Es erfolgte die grafische Darstellung möglicher Einflussvariablen.

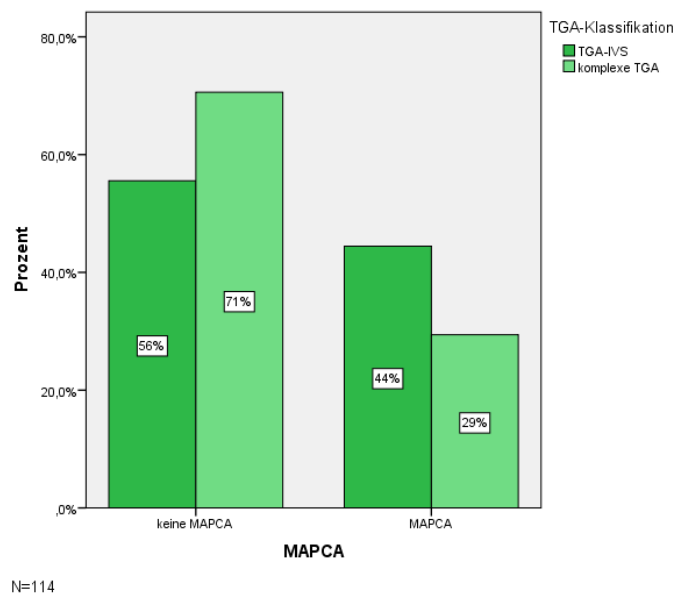


Diagramm 15: Häufigkeiten von MAPCAs bei Kindern mit TGA-IVS und komplexer d-TGA

Wie in Diagramm 15 zu sehen ist, traten bei Kindern mit d-TGA-IVS in 44% der Fälle MAPCAs auf. Kinder mit vorhandenem VSD oder anderen Komorbiditäten waren in 29% der Fälle betroffen.

Da die postpartale SpO₂ Sättigung bei Patienten mit d-TGA auf ein Vorliegen eines Ventrikelseptumdefekts hinweisen kann, wurde diese ebenfalls erhoben und in Zusammenhang mit der TGA-Klassifikation gesetzt.

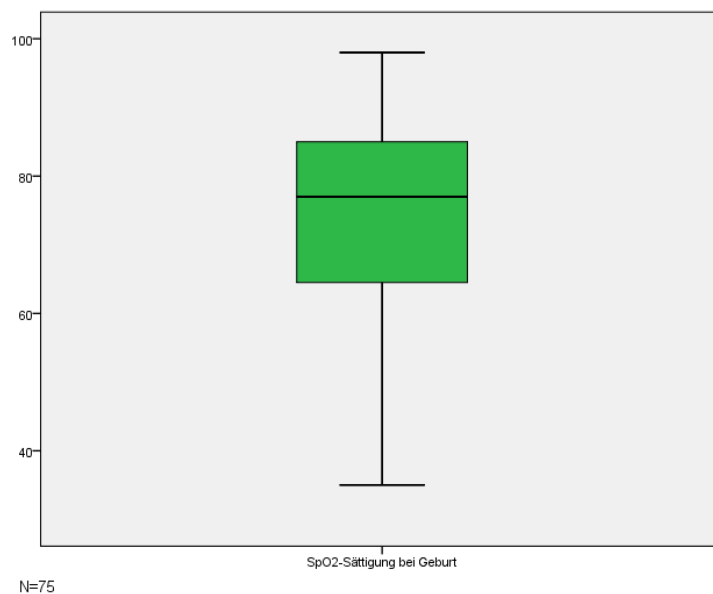


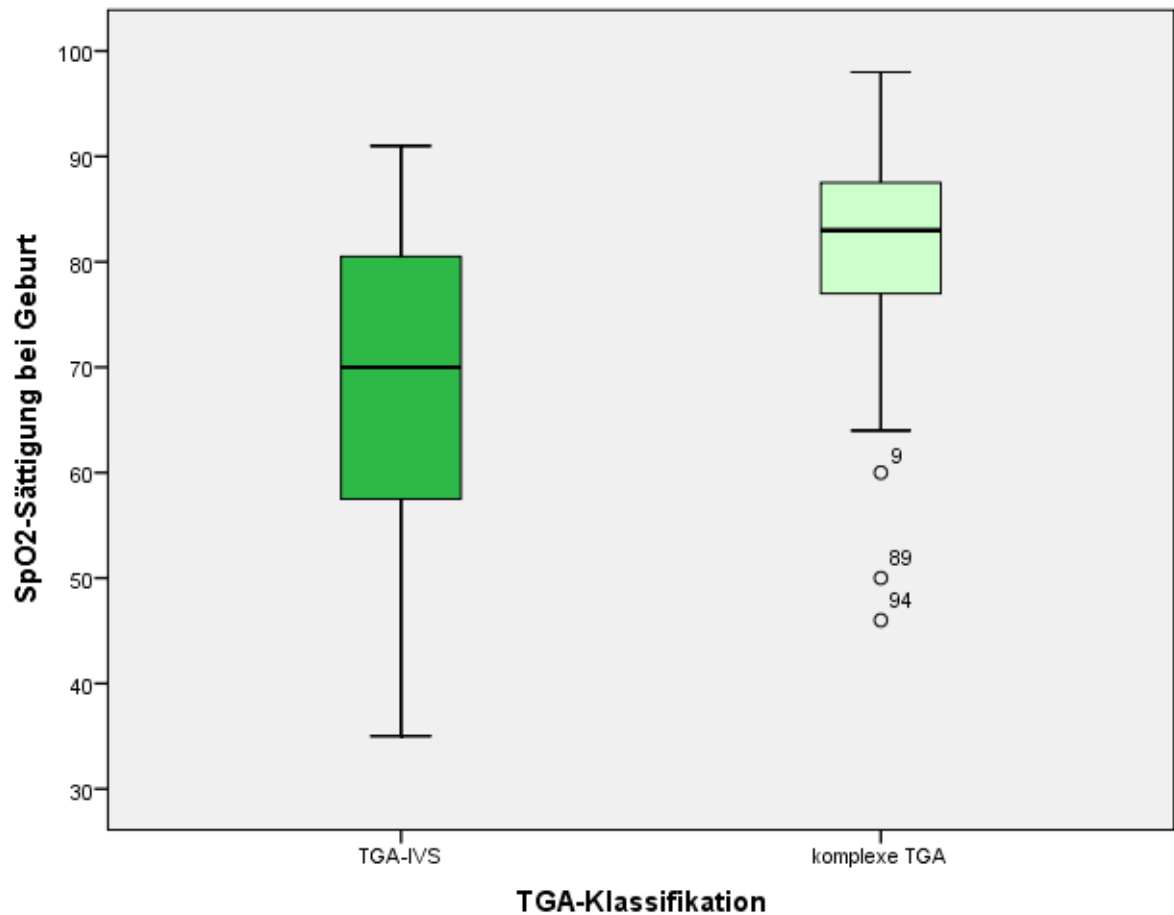
Diagramm 16: Boxplot der postpartalen SpO₂ Sättigung in Prozent

SpO ₂ -Sättigung bei Geburt		
N	Gültig	75
	Fehlend	40
Median		77,00
Perzentile	25	64,00
	50	77,00
	75	85,00

Tabelle 6: Median und Quartile der SpO₂-Werte

Bei 75 der 114 Patienten waren postpartale SpO₂ - Werte vorhanden. Bei diesen Patienten betrug die mediane SpO₂ Sättigung 77%.

Von diesen 75 Patienten hatten 36 eine d-TGA-IVS und 39 einen komplexen TGA Typ, weshalb eine selektive Darstellung erfolgte:



N=75

Diagramm 17: Boxplot zur Darstellung der SpO₂ Sättigung bei d-TGA-IVS und komplexer d-TGA

Es war erkennbar, dass Patienten mit d-TGA-IVS im Vergleich zu Patienten mit komplexer Form der d-TGA niedrigere SpO₂-Werte aufwiesen. Der Median der Sättigung bei d-TGA-IVS lag bei 70%, bei komplexer d-TGA bei 85%.

Da der Zeitraum zwischen ASO und erster postoperativer Herzkatheteruntersuchung einen Einfluss auf die Diagnose von MAPCAs zu haben scheint, wurde dieser ebenfalls grafisch dargestellt:

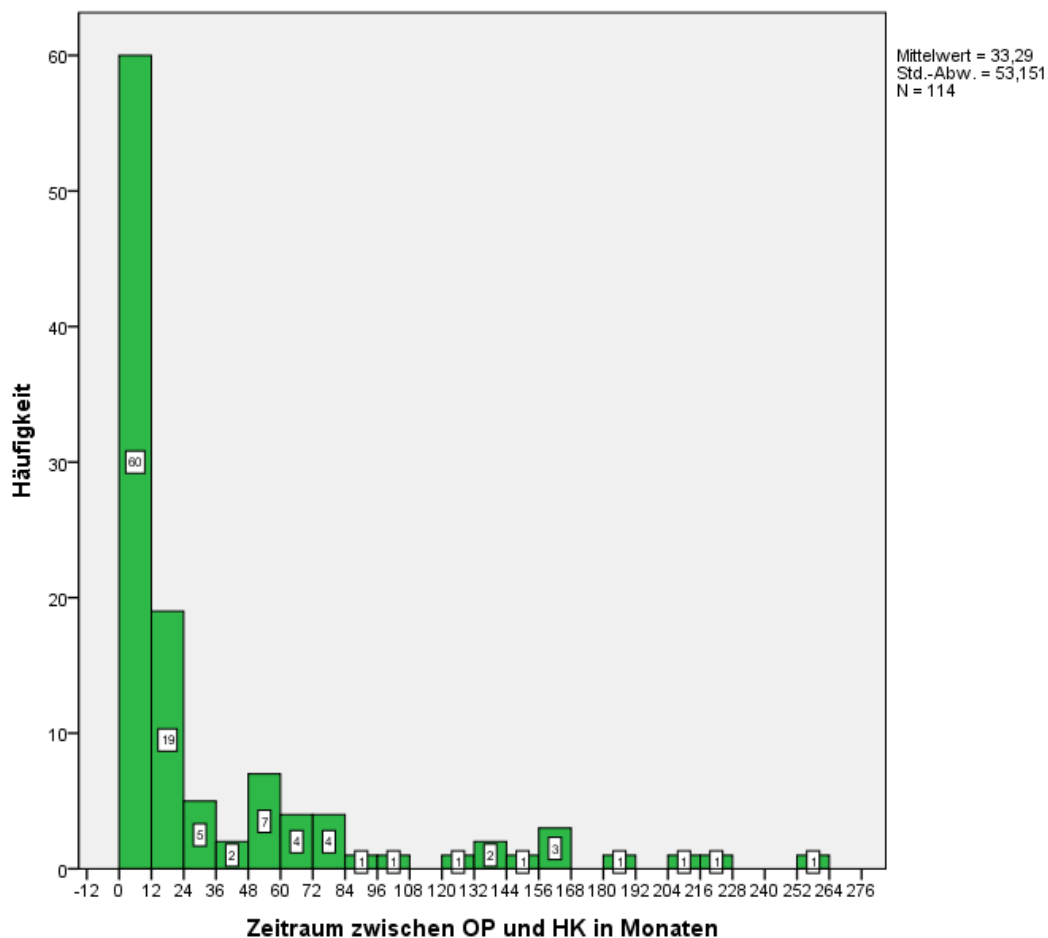


Diagramm 18: Häufigkeitsverteilung des Zeitraums in Monaten zwischen ASO und erstem postoperativen Herzkatheter

Es war zu sehen, dass ein Großteil der Patienten innerhalb der ersten 12 Monate nachuntersucht wurden. Da auch hier Ausreißer erkennbar waren, wurde zusätzlich der Median und die dazugehörigen Quartile bestimmt.

Im Median vergingen 12 Monate zwischen der arteriellen Switch Operation und dem ersten postoperativen Herzkatheter. 25% aller Kinder hatten den ersten Herzkatheter bereits nach 4 Monaten, nach 45 Monaten waren 75% der Patienten herzkatheterisiert.

Zur besseren Veranschaulichung wurde das Patientenkollektiv unter dem Aspekt des Zeitpunktes des ersten postoperativen Herzkatheters in zwei Untergruppen (< 12 Monate / > 12 Monate) aufgeteilt:

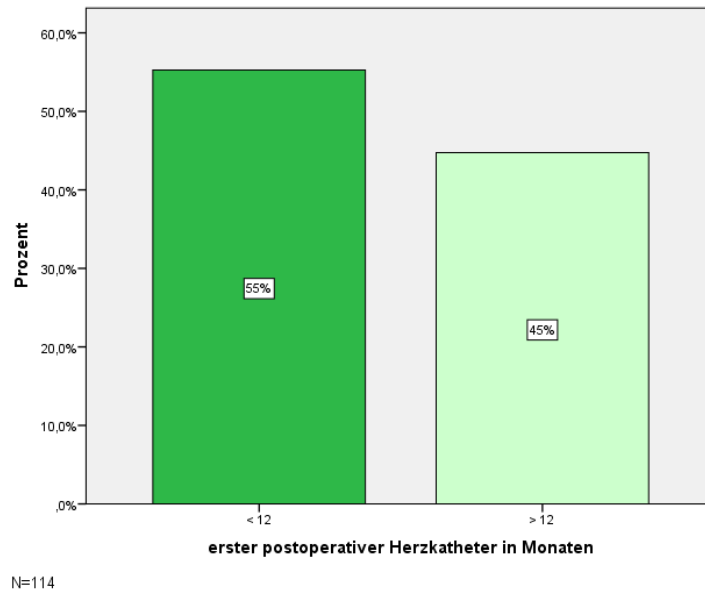
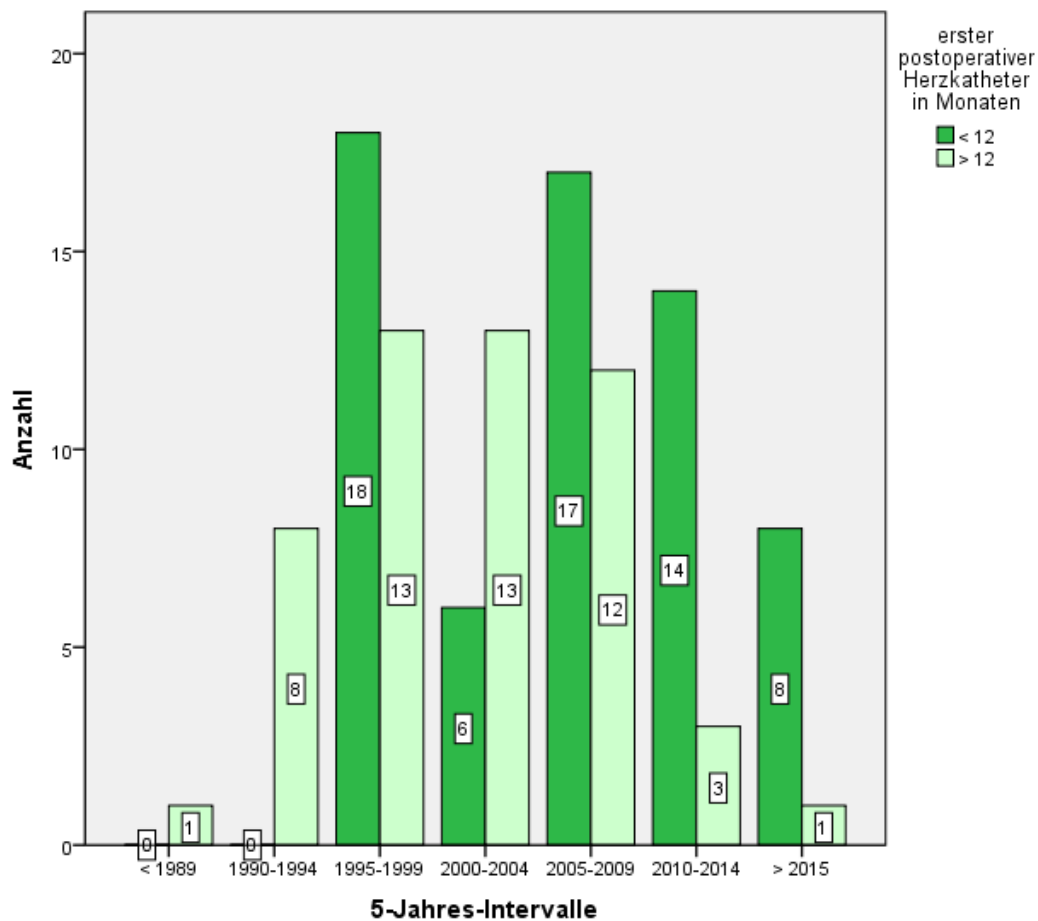


Diagramm 19: Überblick der postoperativen Herzkatheteruntersuchungen innerhalb des ersten Jahres nach ASO

In Diagramm 16 ist zu sehen, dass über den gesamten Recherchezeitraum 55% der Patienten innerhalb des ersten Jahres nachuntersucht wurden.

Da sich die regelhafte Nachsorge der Patienten über den Recherchezeitraum geändert hat, erfolgte eine Darstellung des Zeitpunktes des ersten postoperativen Herzkatheters in 5-Jahres-Intervallen:



N=114

Diagramm 20: Entwicklung des Zeitpunktes der ersten postoperativen Herzkatheteruntersuchung über die 5-Jahres-Intervalle des Recherchezeitraums

Betrachtet man die Entwicklung des Zeitpunktes der ersten postoperativen Herzkatheteruntersuchung, ist festzustellen, dass der Anteil der frühen Kontrollen, innerhalb der ersten 12 Monate, ab dem Intervall 2005 bis 2009 konstant zugenommen hat (2005-2009: 59%, 2010-2014: 82%, 2015-2017: 89%)

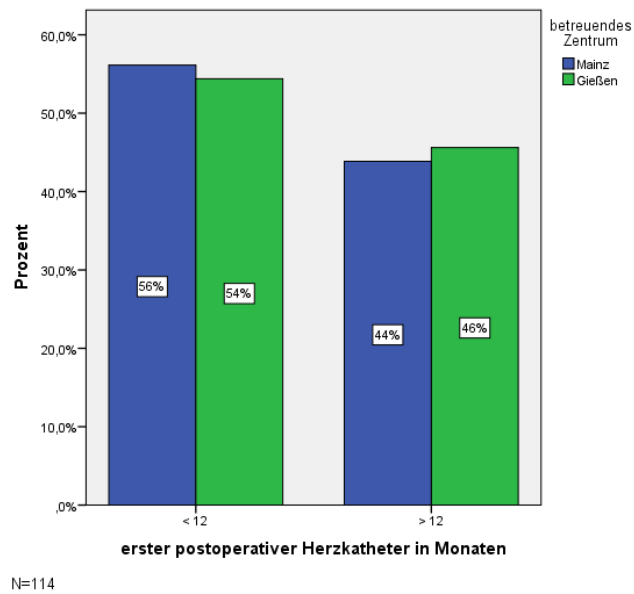


Diagramm 21: Vergleich des Zeitpunktes des ersten postoperativen Herzkatheters unter Berücksichtigung des betreuenden Zentrums

Hinsichtlich des Zeitpunktes des ersten postoperativen Herzkatheters, gab es keine wesentlichen Unterschiede in Bezug auf das betreuende Zentrum.

Lebenszeitrisiko für das Auftreten einer MAPCA nach ASO:

Es wurde ein Kaplan-Meier-Schätzer zum Lebenszeitrisiko von Kindern mit d-TGA für das Entwickeln einer MAPCA angefertigt.

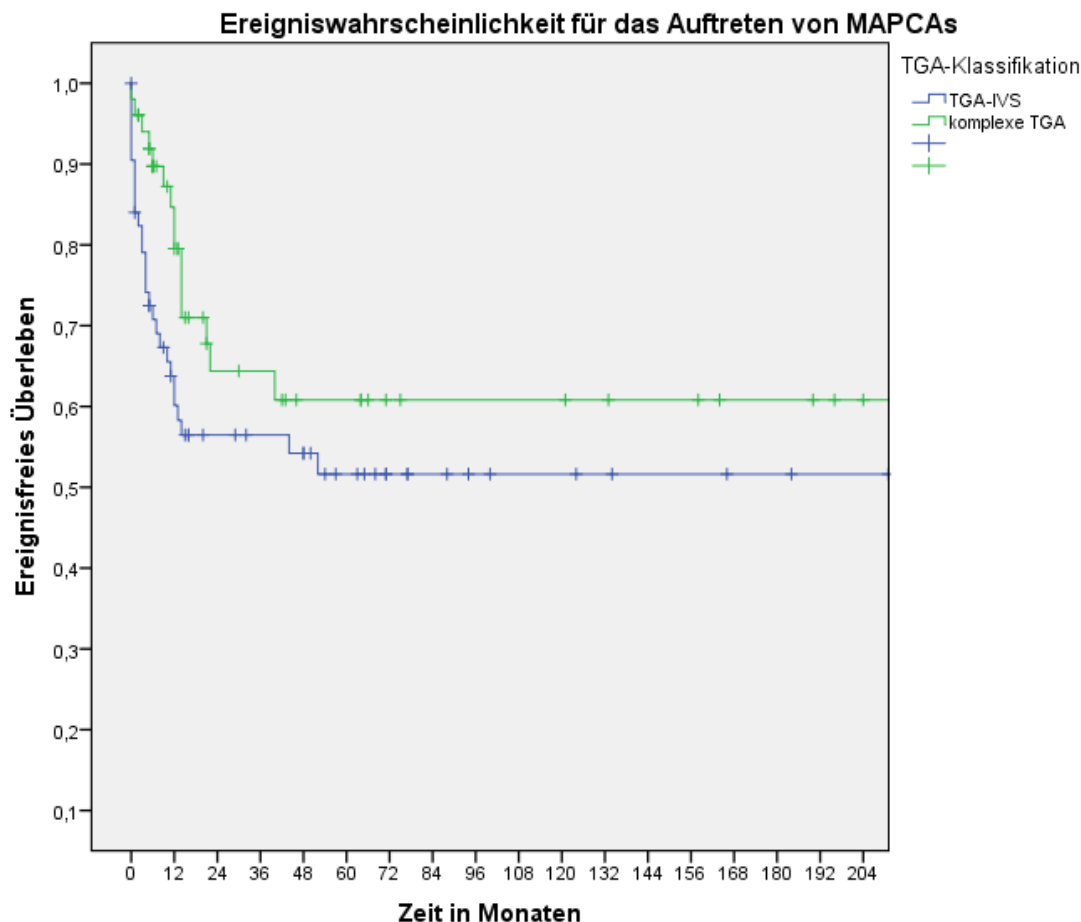


Diagramm 22: Kaplan-Meier-Schätzer zur Ereigniswahrscheinlichkeit für das Auftreten von MAPCAs unter dem Aspekt der Klassifikation der d-TGA

Zunächst fiel auf, dass bei Kindern mit intaktem Ventrikelseptum das Risiko zur Entwicklung einer MAPCA insgesamt höher war als bei Kindern mit komplexer d-TGA. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von MAPCAs innerhalb des ersten Lebensjahres beträgt bei Kindern mit d-TGA-IVS etwa 40%, bei Kindern mit komplexer d-TGA etwa 20%. Ab dem 5. Lebensjahr stieg das Lebenszeitrisiko nicht mehr, es lag bei Patienten mit primär intaktem Ventrikelseptum (d-TGA-IVS) bei 48% und bei der komplexen Form bei 38%.

Abschließend erfolgte die Erstellung einer Cox-Regression zum Lebenszeitrisiko für das Auftreten von MAPCAs unter Berücksichtigung einzelner Einflussvariablen.

Unabhängige Variable	p-Wert	Odds-Ratio (OR)
Alter bei ASO	0,199	0,992
Geschlecht	0,808	0,915
TGA-Klassifikation	0,004	0,364
Zeitdifferenz zwischen ASO und erster HKU	< 0,001	0,938

Tabelle 7: Cox-Regression zum Lebenszeitrisiko für das Auftreten von MAPCAs unter Berücksichtigung der Einflussvariablen: Alter zum Zeitpunkt der ASO, Geschlecht, TGA-Klassifikation und der Zeitdifferenz zwischen der ASO und dem ersten postoperativen Herzkatheter

Hier zeigte sich, dass die zwei Variablen „TGA-Klassifikation“ und „Zeitdifferenz zwischen ASO und erster HKU“ mit einem p-Wert < 0,05 einen Einfluss auf das Lebenszeitrisiko für die Entstehung von MAPCAs haben. Bei beiden anderen Variablen ließ sich kein Zusammenhang erkennen.

6 Ergebnisdiskussion

6.1 Epidemiologie

Das männliche Geschlecht ist häufiger von der d-TGA betroffen als das weibliche. In der vorliegenden Studie waren 69% der Patienten männlichen Geschlechts. Die genauen Angaben in der Literatur bezüglich des Geschlechterverhältnisses variieren und reichen von 1,56:1 bis 3,22:1 (103, 104).

Diese Beobachtung wird in der Literatur als Androtropie bezeichnet. Androtropie bezeichnet die Eigenschaft einer Krankheit, die grundsätzlich beide Geschlechter betreffen kann, bevorzugt beim männlichen Geschlecht aufzutreten (105).

6.2 Klassifizierung der kardialen Grunderkrankung

Sind keine weiteren kardialen Fehlbildungen mit der d-TGA assoziiert, spricht man von einer TGA mit intaktem Ventrikelseptum (TGA-IVS) oder d-TGA simplex. Von einer komplexen d-TGA spricht man entsprechend bei zusätzlich vorliegenden kardialen Anomalien, insbesondere eines Ventrikelseptumdefekts (106). Diese Unterscheidung ist vor allem in Hinblick auf das weitere therapeutische Prozedere sinnvoll.

Im Patientenkollektiv dieser Studie lag in 55% der Fälle eine d-TGA simplex vor und in 45% eine komplexe d-TGA. In der Literatur wird davon ausgegangen, dass in 75% die simple Form der d-TGA auftritt und nur in 25% die komplexe Variante (1, 16). Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz ist, dass in der Regel kleine, nicht-drucktrennende VSDs in der Gruppe der simplen d-TGA subsummiert werden (17). Da aus den vorliegenden Herzkatheterprotokollen bzw. OP-Berichten manchmal nicht eindeutig hervorging ob der VSD hämodynamisch relevant war, wurde der entsprechende Patient in dieser Studie im Zweifelsfall der Gruppe der komplexen d-TGA zugeordnet.

Der Anteil der Patienten mit komplexer d-TGA in dieser Arbeit ist mit Studien zu vereinbaren in denen das Vorliegen eines VSDs bei bis zu 50% aller Patienten mit d-TGA beschrieben wird (106, 107).

6.3 Zeitpunkte therapeutischer Maßnahmen

Der optimale Zeitpunkt für die arterielle Switch Operation wird in der Literatur als der Zeitraum zwischen den ersten Lebenstagen und den ersten drei Lebenswochen angegeben (108). In Europa werden 25-30% der Patienten innerhalb der ersten Lebenswoche operiert (6).

Bei den Patienten dieser Arbeit lag der mediane Zeitpunkt der ASO bei 9 Tagen. 85,5% aller Patienten wurden innerhalb der ersten 28 Tagen operiert.

Ein explizites, oberes Zeitlimit für die ASO existiert aktuell nicht. Allerdings werden primäre arterielle Switch Operationen nach der 4. Lebenswoche kontrovers diskutiert, da mit dem Auftreten von Komplikationen, wie der postoperativen Notwendigkeit einer ECMO Therapie und prolongierten Verläufen gerechnet werden muss (106). Von einer ASO nach der vierten Lebenswoche waren in diesem Kollektiv 21 Patienten bzw. 18% betroffen.

Eine primäre arterielle Switch Operation hat auch zu einem späteren Zeitpunkt eine Legitimation. So kann es insbesondere bei Patienten mit komplexer d-TGA oder komplexer Anatomie der Koronarien notwendig sein, präoperativ umfangreichere diagnostische Maßnahmen zu ergreifen (72).

Beim Vergleich des Operationszeitpunktes zwischen den beiden Gruppen der d-TGA fiel auf, dass 25% aller Patienten mit komplexer d-TGA nach der neunten Lebenswoche eine operative Korrektur erhielten. Dem hinzuzufügen ist, dass insbesondere Patienten mit simpler TGA (TGA-IVS) postnatal häufig eine rasch zunehmende Zyanose zeigen, sodass die frühzeitige Verdachtsdiagnose eines PDA-abhängigen Vitium cordis gestellt werden und somit eine unmittelbare echokardiographische Abklärung erfolgen kann, was wiederum zu einer frühen ASO führt. Patienten mit komplexer TGA werden oft erst zu einem späteren Zeitpunkt symptomatisch.

Schaut man sich die Entwicklung des Operationszeitpunktes über die Jahrzehnte des Recherchezeitraumes an, ist festzustellen, dass der Anteil der frühen ASOs kontinuierlich zunahm. Zwischen 1990 - 1999 wurden bereits 72% der Patienten vor Erreichen der 8. Lebenswoche operiert, zwischen 2000-2010 waren es 81% und zwischen 2010 und dem Ende der Datenerhebung im Jahr 2017 88%. Mögliche

Ursache hierfür könnten die immer besser werdenden Möglichkeiten der Diagnostik, insbesondere auch der pränatalen Diagnostik sein, sodass die Diagnose der d-TGA zu einem früheren Zeitpunkt gestellt werden kann (62, 64). Einen weiteren Einfluss auf diese Entwicklung hat mit Sicherheit auch die immer größer werdende Erfahrung mit der Durchführung der primären neonatalen ASO (6, 106).

Bei Betrachtung des Zeitpunktes der ASO der beiden an dieser Studie beteiligten Zentren fiel auf, dass die Patienten der Universitätsmedizin Mainz etwas häufiger (88%) innerhalb der ersten drei Lebenswochen einer ASO unterzogen wurden als Patienten des hessischen Kinderherzzentrums in Gießen (72%). Dabei zu berücksichtigen ist, dass die Universitätsmedizin Mainz seit dem Jahr 2012 über keine eigene Herzchirurgie mehr verfügt, sodass an dieser Einrichtung zwar eine Erstversorgung, sowie eine mögliche Ballonarterioseptostomie durchgeführt werden kann, allerdings für eine definitive chirurgische Korrektur die Verlegung in ein anderes Zentrum erfolgen muss.

Im Zweifelsfall sollte der ideale Operationszeitpunkt für jeden Patienten individuell bestimmt werden (108).

In einer europäischen Multicenterstudie von 2006 erhielten 75% der Patienten eine Rashkind-Prozedur (6). Im Kollektiv dieser Arbeit wurde bei 74% der Patienten eine präoperative Rashkind-Prozedur durchgeführt.

Im direkten Gruppenvergleich erhielten Patienten mit d-TGA-IVS, aufgrund der reduzierten peripheren Sauerstoffsättigung, die BAS im Median bereits am ersten postpartalen Lebenstag, Patienten mit komplexer d-TGA am 4. Lebenstag. Dieser Unterschied ist unter anderem durch eine deutlich bessere Durchmischung von oxygeniertem und nicht-oxygeniertem Blut auf Ventrikel Ebene und damit höherer Sauerstoffsättigung bei Patienten mit vorhandenem Ventrikelseptumdefekt (Gruppe der komplexen d-TGA) erklärbar.

6.4 MAPCAs

6.4.1 Inzidenz von MAPCAs

Dass MAPCAs mit der d-TGA assoziiert sein können, wird in der Literatur schon lange beschrieben (11-13). Wernovsky et al. veröffentlichten als Erste im Jahr 1993 eine Studie, in der die Inzidenz von MAPCAs bei Patienten mit d-TGA nach erfolgter ASO systematisch untersucht wurde. Die Inzidenz im untersuchten Kollektiv lag damals bei 46%, d.h. 55 der untersuchten 119 Patienten waren betroffen (95).

Eine weitere Studie von Wipf et al. bezüglich Inzidenz und klinischer Signifikanz von MAPCAs stammt aus dem Jahr 2018. Dort eingeschlossen waren lediglich Patienten mit simpler d-TGA, welche allerdings anders als in der vorliegenden Arbeit definiert wurde. Als wichtigstes Unterscheidungsmerkmal ist die Eingruppierung von Patienten mit Ventrikelseptumdefekt zu der Gruppe der simplen d-TGA zu nennen. Von den 98 Patienten des dort untersuchten Kollektivs erhielten 37 aufgrund postoperativer Komplikationen eine Herzkatheteruntersuchung. Bei den so nachuntersuchten Patienten wurden in 54% der Fälle MAPCAs diagnostiziert, von denen 41% als hämodynamisch relevant eingestuft wurden (109).

Eine andere Arbeit, die sich mit der Inzidenz von MAPCAs beschäftigt stammt von Aziz et al. aus dem Jahr 1977. Die Arbeit nimmt in gewisser Weise eine Sonderstellung ein, da die neonatale arterielle Switch Operation im Jahr 1977 noch nicht der Goldstandard in der operativen Korrektur der d-TGA war. Mittels welches Verfahrens und zu welchem Zeitpunkt die Kinder einer operativen Versorgung zugeführt wurden, findet in der Studie keine Erwähnung, weshalb der Vergleich mit den anderen aufgeführten Arbeiten schwerfällt. Die Daten wurden zwischen 1967-1974 erhoben. In diesem Zeitraum wurden Angiogramme von 71 Patienten mit d-TGA im Alter von einer Woche bis zu 72 Monaten (Median: 17 Monate) bezüglich des Vorhandenseins von -wie in dieser Arbeit bezeichnet- bronchopulmonalen Kollateralen ausgewertet. Bei 37 Patienten (52%) konnten die Kollateralgefäße nachgewiesen werden (11).

Bei den Patienten in der vorliegenden Studie betrug die Inzidenz der MAPCAs 38%, d.h. 43 der 114 Kinder wiesen aortopulmonale Kollateralen auf. Eine mögliche Erklärung für die im Vergleich niedrigere Inzidenz in dieser Studie, ist der große Recherchezeitraum von 31 Jahren.

	Aziz et al.1977	Wernovsky et al. 1993	Wipf et al.2018	Diese Studie
Recherchezeitraum	1967-1974	1983 - 1991	2007-2016	1986-2017
Anzahl der Patienten (N)	71	119	98	114
Anteil TGA-IVS	53% (38)	70% (83)	69% (68)	55% (63)
Anteil TGA-VSD	47% (33)	30% (35)	31% (30)	45% (51)
Zeitpunkt ASO (Median)		8 Tage	9 Tage	9 Tage
Zeitraum zwischen Operation und erster postoperativer HKU (Median)		9,5 Monate	15 Tage	12 Monate
Inzidenz MAPCAs	52%	46%	54%	38%

Tabelle 8:Vergleich relevanter Studien hinsichtlich unterschiedlicher Gesichtspunkte

Betrachtet man die Entwicklung der Inzidenz der MAPCAs bei Kindern mit d-TGA über den Zeitraum der Studie, nimmt die Häufigkeit an diagnostizierten MAPCAs zu.

	Anzahl der Patienten mit d-TGA	Anzahl der Patienten mit MAPCAs
1990 - 1999	41	11
2000 - 2009	48	13
2010 - 2017	25	19

Tabelle 9: Entwicklung der Diagnosehäufigkeit von MAPCAs über die Jahrzehnte des Recherchezeitraumes

Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die Weiterentwicklung der Untersuchungstechniken während der Herzkatheteruntersuchung liegen. Seit man das erhöhte Vorkommen der aortopulmonalen Kollateralen bei Patienten mit d-TGA wahrgenommen hatte, ging man in einigen Institutionen dazu über, die postoperative Herzkatheteruntersuchung routinemäßig um ein Angiogramm der deszendierenden Aorta zu erweitern (95).

Zudem wurden die postoperativen Nachkontrollen mittels Herzkatheteruntersuchung, vor allem innerhalb der ersten 12 Monate, immer konsequenter durchgeführt.

Aufgrund dessen ist nicht anzunehmen, dass die Inzidenz der Kollateralen tatsächlich zunahm, sondern lediglich die Häufigkeit der Diagnose stieg.

6.4.2 Mögliche Einflussfaktoren von MAPCAs

Es ist schon lange bekannt, dass MAPCAs bei Kindern mit d-TGA vorkommen. Warum die Kollateralen bei dieser Form des Herzfehlers überhaupt entstehen, ist bisher ungeklärt (95, 109). Bekannt ist die Assoziation von MAPCAs vor allem mit anderen kardialen Vitien, wie z.B. der Fallot-Tetralogie mit Pulmonalatresie (9, 14). Bei dieser Form von Erkrankung sind die Patienten sogar obligat auf die aortopulmonalen Kollateralen zur Sicherstellung der Lungendurchblutung angewiesen (110, 111).

Bei der d-TGA erfolgt die anatomische Korrektur in einem Großteil der Fälle bereits in der frühen Neonatalperiode, sodass es zu einer raschen Normalisierung der Oxygenierung und Hämodynamik kommt. Trotzdem werden immer wieder MAPCAs bei Patienten mit d-TGA und erfolgter ASO diagnostiziert, zum Teil noch Jahre später.

Wieder waren es Wernovsky et al. die als Erste versuchten mögliche Risikofaktoren für die Entstehung von MAPCAs zu identifizieren. In der Studie konnte eine schwache Assoziation zwischen einem intakten Ventrikelseptum und höhergradigen aortopulmonalen Kollateralen festgestellt werden ($p=0,04$). Ebenso zeigte das Alter zum Zeitpunkt der Operation ($p=0,4$) und das Vorhandensein eines VSD eine schwache Korrelation (Pearson-Koeffizient 0,49). Das Alter zum Zeitpunkt der Operation und zum Zeitpunkt des Herzkatheters ($p=0,2$), sowie das Datum der Herzkatheteruntersuchung ($p=0,6$) hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung von MAPCAs (95).

Auch Wipf et al. untersuchten in ihrer Arbeit mögliche Einflussfaktoren auf die Entstehung der aortopulmonalen Kollateralen. Es konnte bei den Patienten, die eine postoperative Herzkatheteruntersuchung erhielten, kein signifikanter Einfluss bezüglich des Geschlechts ($p=0,069$), des Körpergewichtes ($p=0,118$) und der Größe ($p=0,858$) auf die Entstehung der Kollateralen festgestellt werden. Auch das Vorhandensein eines VSD ($p=0,770$) und das Alter zum Operationszeitpunkt ($p=0,862$) begünstigten MAPCAs nicht (109).

Alter zum Zeitpunkt der Operation

Auch in dieser Arbeit zeigte die Testung der Variablen „Alter zum Zeitpunkt der Operation“ ($p=0,094$) keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung von MAPCAs. Zwischen den beiden anderen Studien und der vorliegenden Arbeit gab es keinen

Unterschied hinsichtlich des medianen Alters zum Zeitpunkt der ASO (8 bzw. 9 Tage), sodass nicht von einem unterschiedlichen Ergebnis bezüglich der Signifikanz auszugehen war. Hintergrund der Testung war die Annahme, dass bei einer Operation zu einem späteren Zeitpunkt, das längere Vorliegen der Hämodynamik mit einhergehender verminderter Oxygenierung die Entstehung der aortopulmonalen Kollateralen begünstigen könnte.

Geschlecht

Ebenso hatte das Geschlecht ($p=0,183$) keinen signifikanten Auswirkungen auf das Vorhandensein von MAPCAs.

TGA-Klassifikation

Die TGA-Klassifikation ($p=0,102$) hat in dieser Arbeit allenfalls einen schwachen Einfluss auf die Entstehung von MAPCAs. An dieser Stelle ist noch einmal hervorzuheben, dass die wichtigste Unterscheidung zwischen der simplen und komplexen d-TGA für diese Studie das Vorhandensein eines Ventrikelseptumdefekts dargestellt hat. Eine Schwierigkeit bei der Zuordnung in die beiden Gruppen stellte die unzureichende Beurteilung des VSDs bezüglich Größe und hämodynamischer Relevanz in den Herzkatheterprotokollen und OP-Berichten dar, sodass in dieser Arbeit alle Patienten mit vorhandenem VSD konsequent der Gruppe der komplexen d-TGA zugeordnet wurden. In der Literatur findet häufig eine alternative Einteilung Anwendung. So werden kleine, nicht drucktrennende VSDs der Gruppe der simplen d-TGA zugeordnet und nur große, hämodynamisch relevante VSDs der Gruppe der komplexen d-TGA (17).

Eine stärkere Korrelation konnten Wernovsky et al. zeigen. Er unterteilte in seiner Arbeit die Patienten ebenfalls in zwei Gruppen, unterschied hierbei lediglich nach TGA-IVS und TGA mit vorhandenem VSD. In der Gruppe der Patienten mit TGA-IVS konnte im Gegensatz zu dieser Arbeit ein schwacher Zusammenhang ($p=0,04$) zu höhergradigen aortopulmonalen Kollateralen festgestellt werden. Er selbst gibt allerdings zu bedenken, dass von den 34 Patienten mit vorhandenem Ventrikelseptumdefekt, vier nur einen kleinen, restriktiven VSD aufwiesen und somit eventuell Patienten mit intaktem VSD physiologisch ähnlicher seien (95). Dies ist eine Tatsache, die möglicherweise auch in dem untersuchten Kollektiv dieser Arbeit eine Rolle spielen könnte.

In der Studie von Wipf et al. wurde die simple TGA gemäß der International Pediatric and Congenital Cardiac Code of the Association for European and Pediatric and Congenital Cardiology (IPCCC-APC) klassifiziert. Das heißt, für das Vorliegen einer simplen TGA musste eine vollständige Transposition der großen Gefäße gegeben sein. Patienten mit persistierendem Foramen ovale ($\leq 3\text{mm}$), ASD ($\geq 3\text{mm}$), persistierendem Ductus arteriosus, Ventrikelseptumdefekt (nicht näher erläutert) und/oder Gefäß- und Klappenanomalien, wie z.B. eine Aortenisthmusstenose oder Pulmonalklappenstenose wurden der Gruppe der simplen TGA zugeordnet. Patienten mit weiteren kardialen Komorbiditäten, wie z.B. einem AVSD oder ein DORV wurden zur Gruppe der komplexen TGA gezählt und waren kein Bestandteil der Studie.

Da trotz unterschiedlicher Zuordnung der Patienten in die TGA Gruppen in beiden Kollektiven alle Patienten mit VSD eingeschlossen waren, lassen sich die Ergebnisse vergleichen.

Eine Testung hinsichtlich dem Vorhandensein eines VSDs und diagnostizierten MAPCAs erbrachte, wie auch in der vorliegenden Arbeit, mit einem p-Wert von 0,770 keinen signifikanten Zusammenhang (109).

Aziz et al. führten in ihrer Arbeit zwar keine Testung auf statistische Signifikanzen durch, dennoch sei an dieser Stelle erwähnt, dass der Anteil an Patienten mit aortopulmonalen Kollateralen bei jenen Patienten mit TGA-IVS mit 63% am höchsten war. Patienten mit d-TGA, VSD und Stenose des linksventrikulären Ausflusstraktes wiesen in 47% der Fälle Kollateralgefäße auf und Patienten mit d-TGA und VSD in 33% der Fälle. Ebenso wies die Gruppe der Patienten mit TGA-IVS die schwerwiegendsten Kollateralen mit der größten Flussrate auf (11).

Inzidenz MAPCAs in den einzelnen Gruppen	Aziz et al.	et Wernovsky et al.	Wipf et al.	Diese Studie
d-TGA-IVS n (%)	24 (63%)	44 (80%)	10 (67%)	28 (65%)
d-TGA+VSD n (%)	13 (37%)	11 (20%)	5 (33%)	15 (35%)

Tabelle 10: Vergleich der Inzidenzen von MAPCAs hinsichtlich des Vorhandenseins eines Ventrikelseptumdefekts

Bei Betrachtung der Ereigniswahrscheinlichkeit fiel auf, dass bei Kindern mit intaktem Ventrikelseptum das Risiko zur Entwicklung einer MAPCA insgesamt höher war als

bei Kindern mit komplexer d-TGA. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von MAPCAs innerhalb des ersten Lebensjahres betrug bei Kindern mit d-TGA-IVS etwa 40%, bei Kindern mit komplexer d-TGA nur 20%. Ab dem 5. Lebensjahr stieg das Lebenszeitrisiko nicht mehr an, es lag bei Patienten mit primär intaktem Ventrikelseptum (d-TGA-IVS) bei 48% und bei der komplexen Form bei 38%. Betrachtet man diese Tatsache in Kombination mit den Inzidenzen von MAPCAs bei den TGA-Typen, ist zu überlegen, ob nicht eine generelle Empfehlung eines postoperativen Herzkatheters für Patienten mit d-TGA-IVS ausgesprochen werden sollte.

SpO2 postpartal

Ein weiterer Erklärungsversuch für das Vorhandensein von MAPCAs bei Patienten mit d-TGA ist der reduzierte arterielle Sauerstoffpartialdruck vor der anatomischen Korrektur.

Ein Ursprung dieser „Zyanose-Theorie“ ist das vermehrte Auftreten von aortopulmonalen Kollateralen in der präoperativen Herzkatheteruntersuchung unmittelbar vor der Fontan Operation (Stufe 3 der Palliation nach Norwood), bei Kindern mit univentrikulärem Herzfehler, die bereits eine bidirektionale Glenn Anastomose erhalten haben (Stufe 2 der Palliation nach Norwood). In dem beschriebenen Kollektiv konnte kürzlich nachgewiesen werden, dass kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Kollateralen und der präoperativen Sauerstoffsättigung vor der Glenn Anastomose besteht (112). Trotzdem konnte gezeigt werden, dass in dieser Patientengruppe Kinder, die postoperativ keine Zyanose aufwiesen, seltener von MAPCAs betroffen waren (113).

In Bezug auf Patienten mit d-TGA konnten Wipf et al. in der Gruppe der Patienten mit relevanten MAPCAs im Durchschnitt niedrigere SpO2 Werte vor Durchführung des Rashkind Manövers gemessen werden (Median: 58% vs. 70%, p 0,019) (109).

In der vorliegenden Arbeit betrug die mediane Sauerstoffsättigung nach der Geburt und vor Durchführung des Rashkind Manövers bei Patienten mit MAPCAs 76%, die der Patienten ohne MAPCAs 78% (p 0,264). Somit konnte kein statistischer Zusammenhang dargestellt werden.

Alter zum Zeitpunkt der Ballonarterioseptostomie (Rashkind Manöver)

Hintergrund der Testung eines Einflusses des Alters zum Zeitpunkt der BAS war der Gedanke, dass Patienten, die erst zu einem späteren Zeitpunkt die BAS erhalten, länger dem Zustand der Hypoxämie ausgesetzt sind und dies ein Reiz für die Entstehung der aortopulmonalen Kollateralen sein könnte. Dies konnte mit einem p-Wert von 0,392 nicht bestätigt werden. Vergleichbare Daten aus der Literatur sind nicht vorhanden.

Postoperative Pulmonalstenose

Bedenkt man die Notwendigkeit von MAPCAs bei kardialen Vitien mit Pulmonalatresie, um einen ausreichenden postnatalen Blutfluss sicherzustellen (110, 111), stellt sich die Frage ob die postoperative Pulmonalstenose analog dazu einen Einfluss auf die Entstehung von MAPCAs haben könnte. Die Pulmonalstenose, insbesondere die der linken Pulmonalarterie, ist eine häufige Komplikation nach arterieller Switch Operation mit Lecompte Manöver und wird bei bis zu 2/3 aller Patienten beobachtet (114). Mit einem p-Wert von 0,956 konnte kein statistischer Zusammenhang zum Auftreten von MAPCAs aufgezeigt werden.

Zeitdifferenz zwischen ASO und erster postoperativer Herzkatheteruntersuchung

Wernovsky et al. untersuchten ob das Zeitintervall zwischen der operativen Versorgung der d-TGA und dem ersten postoperativen Herzkatheter die Schwere der bronchialen Kollateralen beeinflussen konnte. Die Patienten in der Studie wurden im Median 9,5 Monaten nach ASO mittels HKU nachuntersucht. Mit einem p-Wert von 0,2 ließ sich kein statistischer Zusammenhang nachweisen. Besonderes Augenmerk schenkt Wernovsky fünf Patienten, die eine Coil Embolisation der Kollateralen benötigten. Alle fünf Kinder waren zum Zeitpunkt der Diagnose asymptomatisch, nahmen keine Medikamente und stellten sich routinemäßig zum postoperativen Herzkatheter vor. Bei vier der fünf Patienten war vor der Angiographie nicht mit MAPCAs zu rechnen und wurden als Zufallsbefund gewertet (95).

In der Studie von Wipf et al. betrug das o.g. Zeitintervall 15 Tage. Die Arbeit beschäftigte sich, im Vergleich zu der vorliegenden und der oben genannten, lediglich mit Patienten die aufgrund postoperativer Komplikationen oder intraoperativ schwierigem Koronartransfer zu einem frühen Zeitpunkt einer

Herzkatheteruntersuchung unterzogen wurden und beinhaltet keine Daten zu Langzeitbeobachtungen (109).

In dieser Arbeit betrug die Zeitspanne 12 Monate (Median). Die Diagnosehäufigkeit von MAPCAs war generell innerhalb der ersten 16 Lebensmonate am höchsten. 25% aller MAPCAs wurden während des ersten Lebensmonats, also zu einem frühen postoperativen Zeitpunkt, diagnostiziert. Inwiefern die Kinder mit MAPCAs symptomatisch waren, war den Unterlagen nicht zu entnehmen. Patienten mit aortopulmonalen Kollateralen erhielten signifikant früher eine postoperative Herzkatheteruntersuchung als Patienten ohne MAPCAs (p 0,003). Daraus lässt sich schließen, dass MAPCAs zum größten Teil zu einem frühen Zeitpunkt nach der Operation auftraten. Dies ist vereinbar mit den vielen vorhandenen Fallberichten einzelner Patienten, die wenige Tage nach der ASO plötzlich aufgrund von MAPCAs hämodynamische bzw. respiratorische Komplikationen entwickelten. In den Case Reports waren alle Patienten nach der Coil-Embolisation der Kollateralen wieder in einem stabilen Zustand und konnten ohne weitere Komplikationen nach Hause entlassen werden (12, 13, 96, 98, 100, 101, 115-117).

6.4.3 Anzahl und Therapie der MAPCAs

In der Studie von Wipf et al. wurden MAPCAs vor allem in der deszendierenden Aorta gefunden. In Einzelfällen entsprangen die Kollateralen der ascendierenden Aorta, der Aa. mammae oder den Aa. vertebrales. Der Median der zu coilenden MAPCAs betrug drei Kollateralen. Bei allen 15 Patienten, die eine Coil-Embolisation benötigten, konnten die Kollateralen komplett verschlossen werden. Hierzu wurden 1-3 Coils pro MAPCA benötigt (109).

In der Arbeit von Wernovsky et al. wiesen die Patienten zwischen einer und vier Kollateralen auf. Es wurden zwischen 1 und 10 Coils verwendet, um die MAPCAs zu verschließen. Zum Ursprungsort der Gefäße finden sich keine Angaben (95).

In der vorliegenden Arbeit betrug die maximale Anzahl von MAPCAs 6 Stück bei einem einzelnen Patienten. Die maximale Anzahl an verwendeten Coils betrug 14. Wie auch in den anderen Arbeiten entsprang der Großteil (78%) der Kollateralen der deszendierenden Aorta. 5% der MAPCAs gingen erst aus einem der Äste der Aorta (A.subclavia bzw. A.mammae) hervor.

Auch in einzelnen Fallberichten wurden immer wieder aortopulmonale Kollateralen in „atypischer Position“ gefunden:

	Anzahl der MAPCAs	Ursprungsgefäß	Anzahl d. verwendeten Coils	Versorgungsgebiet
Cantinotti et al. 2016	1	RSA	1	rechte Lunge
	1	AoAch	1	
	mehrere kleine		erfolglos	linke Lunge
Irving et al. 2008	1	DAO	k.A.	rechte Lunge
	mehrere kleine		belassen	linke Lunge
Jowett et al. 2008	2	k.A.	3	k.A.
Maddali et al. 2013	3	DAO	1	rechte Lunge
			1	
			belassen	
Maddali et al. 2018	1	DAO	1	linke Lunge
Prifti et al. 2015	1	LSA	2	bds.
Santoro et al. 2008	mehrere	k.A.	k.A.	
Shikata et al. 2015	2	DAO	k.A.	linke+rechte Pulmonalarterie
Veshti et al. 2008	1	DAO	k.A.	rechts

Tabelle 11 Anzahl von diagnostizierten MAPCAs und verwendeten Coils, sowie Ursprungsgefäß und Versorgungsgebiet der entsprechenden Kollateralen in einzelnen Case Reports.

Diese Tatsache sollte vom Untersucher bei Durchführung der Angiographie berücksichtigt werden.

7 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, die Inzidenz von MAPCAs bei Patienten mit d-TGA nach erfolgter ASO zu ermitteln und eventuelle Einflussfaktoren, die diese Entstehung begünstigen könnten, zu detektieren.

Zwischen 1986 und 2017 erhielten im Verlauf 114 Patienten mit d-TGA eine arterielle Switch Operation, sowie eine postoperative Herzkatheteruntersuchung, an einem der beiden an dieser Studie beteiligten Zentren.

Es ist erwiesen, dass MAPCAs bei Kindern mit d-TGA keine Seltenheit sind. In diesem Kollektiv wiesen 38% aortopulmonale Kollateralen auf. MAPCAs sind häufig asymptomatisch, können allerdings im Verlauf zu einer kongestiven Herzinsuffizienz mit einhergehender systemischer Hypoxämie, einer Volumenüberladung der Lunge, linksventrikulärer Dysfunktion, sowie respiratorischer Insuffizienz führen. Goldstandard in der Diagnostik der aortopulmonalen Kollateralen ist die Angiographie während einer Herzkatheteruntersuchung. Bisher gibt es keine generelle Empfehlung für eine routinemäßig durchzuführende, postoperative Herzkatheteruntersuchung. In dieser Studie wurden MAPCAs am häufigsten innerhalb der ersten 16 Lebensmonate diagnostiziert. In einem Fall bestanden die Kollateralen bereits präoperativ, in 4 Fällen waren Kinder von Rezidiv-MAPCAs betroffen. Bei 5 Kindern traten MAPCAs noch bis zu 6 Jahre postoperativ auf. Die aortopulmonalen Kollateralen wurden in 86% der Fälle mittels Coil-Embolisation verschlossen.

Das Geschlecht, die Klassifikation der d-TGA (simpel vs. komplex), der Zeitpunkt der BAS und der ASO, sowie die postpartale SpO₂ Sättigung oder das Vorhandensein einer Pulmonalstenose begünstigen die Entstehung der Kollateralen nicht. Allerdings lässt sich feststellen, dass das Lebenszeitrisiko eine oder mehrere Kollateralen zu entwickeln bei Kindern mit intaktem Ventrikelseptum erhöht ist. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von MAPCAs innerhalb des ersten Lebensjahres beträgt bei Kindern mit d-TGA-IVS etwa 40%, bei Kindern mit komplexer d-TGA etwa 20%

Aus diesen Ergebnissen lässt sich ableiten, dass jedes Kind mit d-TGA, insbesondere d-TGA-IVS, nach erfolgter ASO vermutlich von einer postoperativen Herzkatheteruntersuchung profitieren würde, um Komplikationen, die durch das Vorhandensein von MAPCAs auftreten können zu vermeiden. Diese

Herzkatheteruntersuchung sollte nach Möglichkeit innerhalb der ersten 12 Monate erfolgen.

8 Schwierigkeiten und Limitationen

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns kam es zum Verlust von Follow-Up Daten. Nicht jeder Patient mit d-TGA hatte zum Untersuchungszeitpunkt bereits eine Herzkatheteruntersuchung erhalten oder wahrgenommen, was allerdings das Haupteinschlusskriterium zur Aufnahme in das Patientenkollektiv dieser Studie darstellte. Da die Unimedizin Mainz selbst nicht mehr über eine Abteilung für Kinderherzchirurgie verfügt, ist es denkbar, dass manche Eltern mit ihrem Kind zur Weiterbehandlung in ihrem OP-Zentrum angeschlossen bleiben.

Der Recherchezeitraum musste groß gewählt werden, um ein repräsentatives Patientenkollektiv zu generieren. Während dieses Zeitraums hat sich die Technik, insbesondere die des Herzkathetermessplatzes enorm weiterentwickelt, was die Diagnose von MAPCAs erleichtert.

Zu der behandelten Thematik gibt es nur sehr wenig Vergleichsliteratur. Zum Teil musste auf ältere Veröffentlichungen und Texte zurückgegriffen werden. Oftmals standen nur Case Reports zur Verfügung.

Ebenso herrscht in der Literatur noch Uneinigkeit darüber, was MAPCAs morphologisch darstellen bzw. deren Ätiologie. Aus diesem Grund werden viele verschiedene Begrifflichkeiten für die Kollateralen verwendet, was die Literaturrecherche erschwerte.

Literaturverzeichnis

1. Apitz. Pädiatrische Kardiologie. Darmstadt: Steinkopff Verlag; 2002.
2. Lindinger A, Schwedler G, Hense HW. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr.* 2010;222(5):321-6.
3. Plana MN, Zamora J, Suresh G, Fernandez-Pineda L, Thangaratinam S, Ewer AK. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3:CD011912.
4. Escobar-Diaz MC, Freud LR, Bueno A, Brown DW, Friedman KG, Schidlow D, et al. Prenatal diagnosis of transposition of the great arteries over a 20-year period: improved but imperfect. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(6):678-82.
5. Marathe SP, Talwar S. Surgery for transposition of great arteries: A historical perspective. *Ann Pediatr Cardiol.* 2015;8(2):122-8.
6. Sarris GE, Chatzis AC, Giannopoulos NM, Kirvassilis G, Berggren H, Hazekamp M, et al. The arterial switch operation in Europe for transposition of the great arteries: a multi-institutional study from the European Congenital Heart Surgeons Association. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132(3):633-9.
7. Martins P, Castela E. Transposition of the great arteries. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:27.
8. Fricke TA, d'Udekem Y, Richardson M, Thuys C, Dronavalli M, Ramsay JM, et al. Outcomes of the arterial switch operation for transposition of the great arteries: 25 years of experience. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(1):139-45.
9. Norgaard MA, Alphonso N, Cochrane AD, Menahem S, Brizard CP, d'Udekem Y. Major aorto-pulmonary collateral arteries of patients with pulmonary atresia and ventricular septal defect are dilated bronchial arteries. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29(5):653-8.
10. Hanley FL. MAPCAs, bronchials, monkeys, and men. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29(5):643-4.
11. Aziz KU, Paul MH, Rowe RD. Bronchopulmonary circulation in d-transposition of the great arteries: possible role in genesis of accelerated pulmonary vascular disease. *Am J Cardiol.* 1977;39(3):432-8.
12. Cantinotti M, Giordano R, Clemente A, Murzi B, Assanta N, Lunardini A, et al. Major Aortopulmonary Collaterals in Transposition of the Great Arteries: A Cause for Preoperative and Postoperative Hemodynamic Imbalance. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2016;102(1):e33-e5.
13. Veshti A, Vida VL, Padalino MA, Stellin G. The Role of Aortopulmonary Collaterals After an Arterial Switch Operation: A Word of Caution. *Pediatric Cardiology.* 2008;30(3):347-8.
14. McElhinney DB, Reddy VM, Hanley FL. Tetralogy of Fallot with major aortopulmonary collaterals: early total repair. *Pediatr Cardiol.* 1998;19(4):289-96.
15. Nikolaus A. Haas RDPuUK. Pädiatrische Echokardiographie - Ultraschall des Herzens im Kindesalter und bei angeborenen Herzfehlern 2019.
16. Castañeda J, Mayer, Hanley. *Cardiac Surgery of the Neonate and Infant.* Philadelphia, United States of America: Saunders Company; 1994.
17. C. Rickers (Kiel) AHH, T. Paul (Göttingen) Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: D-Transposition der großen Arterien 2013 [Available from: http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/25%20LL%20D-Transposition%20der%20grossen%20Arterien.pdf].

18. Schumacher B. Diagnostik angeborener Herzfehler. Heppenheim: Zölch; 1989.
19. Baillie M, M.D. The morbid anatomy of some of the most important parts of the human body 1793.
20. Farre JRS. Pathological Researches. Essay I. on Malformations of the Human Heart: Illustrated by Numerous Cases, and Five Plates, Containing Fourteen Figures; And Preceded by Some Observations on the Method of Improving the Diagnostic Part of Medicine. 1816.
21. Van Praagh R, Perez-Trevino C, Lopez-Cuellar M, Baker FW, Zuberbuhler JR, Quero M, et al. Transposition of the great arteries with posterior aorta, anterior pulmonary artery, subpulmonary conus and fibrous continuity between aortic and atrioventricular valves. *Am J Cardiol.* 1971;28(6):621-31.
22. Blalock A, Hanlon CR. Interatrial septal defect; its experimental production under direct vision without interruption of the circulation. *Surg Gynecol Obstet.* 1948;87(2):183-7.
23. Hanlon CR, Blalock A. Complete Transposition of the Aorta and the Pulmonary Artery: Experimental Observations on Venous Shunts as Corrective Procedures. *Ann Surg.* 1948;127(3):385-97.
24. Trusler GA, Kidd BS. Surgical palliation in complete transposition of the great vessels: experience with the Edwards procedure. *Can J Surg.* 1969;12(1):83-8.
25. Mustard WT, Chute AL, Keith JD, Sirek A, Rowe RD, Vlad P. A surgical approach to transposition of the great vessels with extracorporeal circuit. *Surgery.* 1954;36(1):31-51.
26. Konstantinov IE, Alexi-Meskishvili VV, Williams WG, Freedom RM, Van Praagh R. Atrial switch operation: past, present, and future. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(6):2250-8.
27. Bailey CP, Cookson BA, Downing DF, Neptune WB. Cardiac surgery under hypothermia. *J Thorac Surg.* 1954;27(1):73-91; discussion -5.
28. Lillehei CW, Varco RL. Certain physiologic, pathologic, and surgical features of complete transposition of the great vessels. *Surgery.* 1953;34(3):376-400.
29. Baffes TG. Current methods for surgical correction of transposition of the great vessels. *Prog Cardiovasc Dis.* 1962;4:335-45.
30. Albert HM. Surgical correction of transposition of the great vessels. *Surg Forum.* 1955;5:74-7.
31. Merendino KA, Jesseph JE, Herron PW, Thomas GI, Vetto RR. Interatrial venous transposition; a one-stage intracardiac operation for the conversion of complete transposition of the aorta and pulmonary artery to corrected transposition: theory and clinical experience. *Surgery.* 1957;42(5):898-909.
32. Senning A. Surgical correction of transposition of the great vessels. *Surgery.* 1959;45(6):966-80.
33. Mustard WT. Successful Two-Stage Correction of Transposition of the Great Vessels. *Surgery.* 1964;55:469-72.
34. Rashkind WJ, Miller WW. Creation of an atrial septal defect without thoracotomy. A palliative approach to complete transposition of the great arteries. *JAMA.* 1966;196(11):991-2.
35. Rashkind WJ, Miller WW. Transposition of the great arteries. Results of palliation by balloon atrioseptostomy in thirty-one infants. *Circulation.* 1968;38(3):453-62.
36. Jatene AD, Fontes VF, Paulista PP, de Souza LC, Neger F, Galantier M, et al. Successful anatomic correction of transposition of the great vessels. A preliminary report. *Arq Bras Cardiol.* 1975;28(4):461-64.

37. Yacoub MH, Radley-Smith R, Maclaurin R. Two-stage operation for anatomical correction of transposition of the great arteries with intact interventricular septum. *Lancet*. 1977;1(8025):1275-8.
38. Lecompte Y, Zannini L, Hazan E, Jarreau MM, Bex JP, Tu TV, et al. Anatomic correction of transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1981;82(4):629-31.
39. Castaneda AR, Norwood WI, Jonas RA, Colon SD, Sanders SP, Lang P. Transposition of the great arteries and intact ventricular septum: anatomical repair in the neonate. *Ann Thorac Surg*. 1984;38(5):438-43.
40. Liebman J, Cullum L, Belloc NB. Natural history of transposition of the great arteries. Anatomy and birth and death characteristics. *Circulation*. 1969;40(2):237-62.
41. Samanek M. Boy:girl ratio in children born with different forms of cardiac malformation: a population-based study. *Pediatr Cardiol*. 1994;15(2):53-7.
42. Sampayo F, Pinto FF. [The sex distribution of congenital cardiopathies]. *Acta Med Port*. 1994;7(7-8):413-8.
43. Bianca S, Ettore G. Sex ratio imbalance in transposition of the great arteries and possible agricultural environmental risk factors. *Images Paediatr Cardiol*. 2001;3(3):10-4.
44. Gucer S, Ince T, Kale G, Akcoren Z, Ozkutlu S, Talim B, et al. Noncardiac malformations in congenital heart disease: a retrospective analysis of 305 pediatric autopsies. *Turk J Pediatr*. 2005;47(2):159-66.
45. de Koning WB, van Osch-Gevers M, Ten Harkel AD, van Domburg RT, Spijkerboer AW, Utens EM, et al. Follow-up outcomes 10 years after arterial switch operation for transposition of the great arteries: comparison of cardiological health status and health-related quality of life to those of the a normal reference population. *Eur J Pediatr*. 2008;167(9):995-1004.
46. Anderson RH, Weinberg PM. The clinical anatomy of transposition. *Cardiol Young*. 2005;15 Suppl 1:76-87.
47. Moene RJ, Oppenheimer-Dekker A, Bartelings MM, Wenink AC, Gittenberger-de Groot AC. Ventricular septal defect with normally connected and with transposed great arteries. *Am J Cardiol*. 1986;58(7):627-32.
48. Konstantinov IE. Taussig-Bing anomaly: from original description to the current era. *Tex Heart Inst J*. 2009;36(6):580-5.
49. Walters HL, 3rd, Mavroudis C, Tchervenkov CI, Jacobs JP, Lacour-Gayet F, Jacobs ML. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: double outlet right ventricle. *Ann Thorac Surg*. 2000;69(4 Suppl):S249-63.
50. Leanage R, Agnetti A, Graham G, Taylor J, Macartney FJ. Factors influencing survival after balloon atrial septostomy for complete transposition of great arteries. *Br Heart J*. 1981;45(5):559-72.
51. Lacour-Gayet F, Anderson RH. A uniform surgical technique for transfer of both simple and complex patterns of the coronary arteries during the arterial switch procedure. *Cardiol Young*. 2005;15 Suppl 1:93-101.
52. Gittenberger-de Groot AC, Koenraadt WMC, Bartelings MM, Bokenkamp R, DeRuijter MC, Hazekamp MG, et al. Coding of coronary arterial origin and branching in congenital heart disease: The modified Leiden Convention. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156(6):2260-9.
53. Gittenberger-de Groot AC, Sauer U, Quaegebeur J. Aortic intramural coronary artery in three hearts with transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1986;91(4):566-71.
54. Wallis GA, Debich-Spicer D, Anderson RH. Congenitally corrected transposition. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2011;6(1):22.

55. David R Fulton MAK, MD. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of D-transposition of the great arteries: UpToDate; 2018 [updated Mar 01, 2018.; Topic 14374 Version 15.0S:[Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-d-transposition-of-the-great-arteries>.
56. Bano-Rodrigo A, Quero-Jimenez M, Moreno-Granado F, Gamallo-Amat C. Wall thickness of ventricular chambers in transposition of the great arteries: surgical implications. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;79(4):592-7.
57. Petrossian RA, Kuehl KS, Loffredo CA. Relationship of birth weight with congenital cardiovascular malformations in a population-based study. *Cardiol Young.* 2015;25(6):1086-92.
58. Schumacher H, Bühlmeier. *Klinische Kinderkardiologie.* Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2008.
59. Koppel RI, Druschel CM, Carter T, Goldberg BE, Mehta PN, Talwar R, et al. Effectiveness of pulse oximetry screening for congenital heart disease in asymptomatic newborns. *Pediatrics.* 2003;111(3):451-5.
60. Liane Kändler NH, Matthias Gorenflo. AWMF Leitlinie: Abklärung einer Zyanose: AWMF online; 2017 [Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-002l_S2k_Abklaerung-einer-Zyanose-Kinder-Jugendliche_2018-07.pdf.
61. Frank L, Dillman JR, Parish V, Mueller GC, Kazerooni EA, Bell A, et al. Cardiovascular MR imaging of conotruncal anomalies. *Radiographics.* 2010;30(4):1069-94.
62. Bonnet D, Coltri A, Butera G, Fermont L, Le Bidois J, Kachaner J, et al. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation.* 1999;99(7):916-8.
63. Sharland G. Routine fetal cardiac screening: what are we doing and what should we do? *Prenat Diagn.* 2004;24(13):1123-9.
64. van Velzen CL, Haak MC, Reijnders G, Rijlaarsdam ME, Bax CJ, Pajkrt E, et al. Prenatal detection of transposition of the great arteries reduces mortality and morbidity. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(3):320-5.
65. Hellstrom-Westas L, Hanseus K, Jogi P, Lundstrom NR, Svenningsen N. Long-distance transports of newborn infants with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol.* 2001;22(5):380-4.
66. Mirlesse V, Cruz A, Le Bidois J, Diallo P, Fermont L, Kieffer F, et al. Perinatal management of fetal cardiac anomalies in a specialized obstetric-pediatrics center. *Am J Perinatol.* 2001;18(7):363-71.
67. Landis BJ, Levey A, Levasseur SM, Glickstein JS, Kleinman CS, Simpson LL, et al. Prenatal diagnosis of congenital heart disease and birth outcomes. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(3):597-605.
68. Finan E, Mak W, Bismilla Z, McNamara PJ. Early discontinuation of intravenous prostaglandin E1 after balloon atrial septostomy is associated with an increased risk of rebound hypoxemia. *J Perinatol.* 2008;28(5):341-6.
69. Oxenius A, Hug MI, Dodge-Khatami A, Cavigelli-Brunner A, Bauersfeld U, Balmer C. Do predictors exist for a successful withdrawal of preoperative prostaglandin E(1) from neonates with d-transposition of the great arteries and intact ventricular septum? *Pediatr Cardiol.* 2010;31(8):1198-202.
70. Danford DA, Huhta JC, Gutgesell HP. Left ventricular wall stress and thickness in complete transposition of the great arteries. Implications for surgical intervention. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1985;89(4):610-5.

71. Petit CJ, Rome JJ, Wernovsky G, Mason SE, Shera DM, Nicolson SC, et al. Preoperative brain injury in transposition of the great arteries is associated with oxygenation and time to surgery, not balloon atrial septostomy. *Circulation*. 2009;119(5):709-16.
72. Bisoi AK, Sharma P, Chauhan S, Reddy SM, Das S, Saxena A, et al. Primary arterial switch operation in children presenting late with d-transposition of great arteries and intact ventricular septum. When is it too late for a primary arterial switch operation? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;38(6):707-13.
73. Bove EL. Senning's procedure for transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg*. 1987;43(6):678-80.
74. Burkhart HM, Dearani JA, Williams WG, Puga FJ, Mair DD, Ashburn DA, et al. Late results of palliative atrial switch for transposition, ventricular septal defect, and pulmonary vascular obstructive disease. *Ann Thorac Surg*. 2004;77(2):464-8; discussion 8-9.
75. Konstantinov IE, Williams WG. Atrial Switch and Rastelli Operation for Congenitally Corrected Transposition With Ventricular Septal Defect and Pulmonary Stenosis. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2003;8(3):160-6.
76. Di Donato RM, Wernovsky G, Walsh EP, Colan SD, Lang P, Wessel DL, et al. Results of the arterial switch operation for transposition of the great arteries with ventricular septal defect. Surgical considerations and midterm follow-up data. *Circulation*. 1989;80(6):1689-705.
77. Horer J, Karl E, Theodoratou G, Schreiber C, Cleuziou J, Prodan Z, et al. Incidence and results of reoperations following the Senning operation: 27 years of follow-up in 314 patients at a single center. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33(6):1061-7; discussion 7-8.
78. Daebritz SH, Nollert G, Sachweh JS, Engelhardt W, von Bernuth G, Messmer BJ. Anatomical risk factors for mortality and cardiac morbidity after arterial switch operation. *Ann Thorac Surg*. 2000;69(6):1880-6.
79. Nogi S, McCrindle BW, Boutin C, Williams WG, Freedom RM, Benson LN. Fate of the neopulmonary valve after the arterial switch operation in neonates. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;115(3):557-62.
80. Khairy P, Clair M, Fernandes SM, Blume ED, Powell AJ, Newburger JW, et al. Cardiovascular outcomes after the arterial switch operation for D-transposition of the great arteries. *Circulation*. 2013;127(3):331-9.
81. Gerelli S, Pontailier M, Rochas B, Angeli E, Van Steenberghe M, Bonnet D, et al. Single coronary artery and neonatal arterial switch operation: early and long-term outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;52(1):90-5.
82. Legendre A, Losay J, Touchot-Kone A, Serraf A, Belli E, Piot JD, et al. Coronary events after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Circulation*. 2003;108 Suppl 1:li186-90.
83. Schwartz ML, Gauvreau K, del Nido P, Mayer JE, Colan SD. Long-term predictors of aortic root dilation and aortic regurgitation after arterial switch operation. *Circulation*. 2004;110(11 Suppl 1):li128-32.
84. Haas NAK. *Kinderkardiologie - Klinik und Praxis der Herzerkrankungen bei Kinder, Jugendlichen und jungen Erwachsenen*: Georg Thieme Verlag KG 2011.
85. Chung MJ, Lee JH, Lee KS, Yoon YC, Kwon OJ, Kim TS. Bronchial and nonbronchial systemic arteries in patients with hemoptysis: depiction on MDCT angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186(3):649-55.

86. Sancho C, Escalante E, Dominguez J, Vidal J, Lopez E, Valldeperas J, et al. Embolization of bronchial arteries of anomalous origin. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1998;21(4):300-4.
87. Boyden EA. The developing bronchial arteries in a fetus of the twelfth week. *American Journal of Anatomy*. 1970;129(3):357-68.
88. DeRuiter MC, Gittenberger-de Groot AC, Poelmann RE, Vanlperen L, Mentink MM. Development of the pharyngeal arch system related to the pulmonary and bronchial vessels in the avian embryo. With a concept on systemic-pulmonary collateral artery formation. *Circulation*. 1993;87(4):1306-19.
89. Starnes SL, Duncan BW, Kneebone JM, Rosenthal GL, Jones TK, Grifka RG, et al. Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in children with cyanotic congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119(3):534-9.
90. Ootaki Y, Yamaguchi M, Yoshimura N, Oka S, Yoshida M, Hasegawa T. Vascular endothelial growth factor in children with congenital heart disease. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(5):1523-6.
91. Suda K, Matsumura M, Miyaniishi S, Uehara K, Sugita T, Matsumoto M. Increased vascular endothelial growth factor in patients with cyanotic congenital heart diseases may not be normalized after a Fontan type operation. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(3):942-6; discussion 6-7.
92. Durongpisitkul K, Driscoll DJ, Mahoney DW, Wollan PC, Mottram CD, Puga FJ, et al. Cardiorespiratory response to exercise after modified Fontan operation: determinants of performance. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(4):785-90.
93. Cockle J. A Case of Transposition of the Great Vessels of the Heart. *Med Chir Trans*. 1863;46:193-210.3.
94. Aghaji MA, Friedberg DZ, Burlingame MW, Litwin SB. Hypoxemia and pulmonary hyperperfusion due to systemic collateral arteries after total repair of transposition of the great arteries. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1989;30(3):338-41.
95. Wernovsky G, Bridges ND, S. Mandell V, Castaneda AR, Perry SB. Enlarged bronchial arteries after early repair of transposition of the great arteries. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;21(2):465-70.
96. Irving C, Chaudhari M. Enlarged bronchial collateral artery complicating recovery after arterial switch for simple transposition of the great arteries. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2008;7(6):1176-7.
97. Wernovsky G, Hougren TJ, Walsh EP, Sholler GF, Colan SD, Sanders SP, et al. Midterm results after the arterial switch operation for transposition of the great arteries with intact ventricular septum: clinical, hemodynamic, echocardiographic, and electrophysiologic data. *Circulation*. 1988;77(6):1333-44.
98. Santoro G, Carrozza M, Russo MG, Calabrò R. Symptomatic Aorto-Pulmonary Collaterals Early After Arterial Switch Operation. *Pediatric Cardiology*. 2008;29(4):838-41.
99. Golej J, Trittenwein G, Marx M, Schlemmer M. Aortopulmonary collateral artery embolization during postoperative extracorporeal membrane oxygenation after arterial switch procedure. *Artif Organs*. 1999;23(11):1038-40.
100. Maddali MM, Al-Maskari SN, Kandachar PS, Lacour-Gayet F. Pulmonary Hemorrhage After Arterial Switch Operation. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(3):e1113-e5.
101. Jowett V, Derrick G, Tsang V, Marek J. Coil Occlusion of Aortopulmonary Collateral Arteries Before Arterial Switch Procedure in an Infant With Transposition of the Great Arteries. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2008;1(3).

102. Rivenes SM, Grifka RG, Feltes TF. Development of advanced pulmonary vascular disease in D-transposition of the great arteries after the neonatal arterial switch operation. *Tex Heart Inst J.* 1998;25(3):201-5.
103. Kenna AP, Smithells RW, Fielding DW. Congenital heart disease in Liverpool: 1960--69. *Q J Med.* 1975;44(173):17-44.
104. Macmahon B, McKeown T, Record RG. The incidence and life expectation of children with congenital heart disease. *Br Heart J.* 1953;15(2):121-9.
105. Schubert A. [Infection thesis as explanation of the higher incidence of myocardial infarction in males]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2001;126(30):866.
106. Sarris GECG, Balmer CS, Bonou PG, Comas JVS, da Cruz EU, Chiara LDI, et al. Clinical guidelines for the management of patients with transposition of the great arteries with intact ventricular septum. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;51(1):e1-e32.
107. Aiello VD. The anatomy of transposition. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2011;2(1):9-18.
108. Duncan BW, Poirier NC, Mee RB, Drummond-Webb JJ, Qureshi A, Mesia CI, et al. Selective timing for the arterial switch operation. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(5):1691-6; discussion 7.
109. Wipf A, Christmann M, Navarini-Meury S, Dave H, Quandt D, Knirsch W, et al. Aortopulmonary collaterals in neonates with d-transposition of the great arteries – Clinical significance early after arterial switch operation. *International Journal of Cardiology.* 2018;258:237-42.
110. Boshoff D, Gewillig M. A review of the options for treatment of major aortopulmonary collateral arteries in the setting of tetralogy of Fallot with pulmonary atresia. *Cardiol Young.* 2006;16(3):212-20.
111. Brown SC, Eyskens B, Mertens L, Dumoulin M, Gewillig M. Percutaneous treatment of stenosed major aortopulmonary collaterals with balloon dilatation and stenting: what can be achieved? *Heart.* 1998;79(1):24-8.
112. Glatz AC, Harrison N, Small AJ, Dori Y, Gillespie MJ, Harris MA, et al. Factors associated with systemic to pulmonary arterial collateral flow in single ventricle patients with superior cavopulmonary connections. *Heart.* 2015;101(22):1813-8.
113. Whitehead KK, Gillespie MJ, Harris MA, Fogel MA, Rome JJ. Noninvasive quantification of systemic-to-pulmonary collateral flow: a major source of inefficiency in patients with superior cavopulmonary connections. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009;2(5):405-11.
114. Morgan CT, Mertens L, Grotenhuis H, Yoo SJ, Seed M, Grosse-Wortmann L. Understanding the mechanism for branch pulmonary artery stenosis after the arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(2):180-5.
115. Maddali MM, Chackochan A, Al-Delamie TY, Nasser Al-Maskari S, Thomas E. Collateral Damage in a Neonate with Transposition of the Great Arteries. *Journal of Cardiac Surgery.* 2013;28(2):180-2.
116. Prifti E, Ademaj F, Baboci A, Kajo E, Vanini V. Coil embolization of an anomalous bronchial artery originating from the left subclavian artery following arterial switch operation: a case report. *J Med Case Rep.* 2015;9:55-.
117. Shikata F, Okamura T, Higaki T, Okura M, Yajima C, Kojima A, et al. Aortopulmonary collateral arteries: a rare complication after arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Surgical Case Reports.* 2015;1(1).

Danksagung

Bedanken möchte ich mich vor allem bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. XXXXXXXXXXXXX, der mir diese Dissertation ermöglicht hat und mir sowohl bei der Themenfindung als auch über den langen Zeitraum der Datenrecherche und -auswertung mit großer Begeisterung und fachlicher Expertise zur Seite stand.

Besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. XXXXXXXXXXXXX, der es mir ermöglicht hat, die Datenrecherche auf das Kinderherzzentrum des Universitätsklinikum Gießen und Marburg auszuweiten.

Außerdem danke ich meinem Doktorandenkollegen und Lebensgefährten für seine Hilfe, seine Ideen und den Spaß, den wir während des langen Zeitraumes der Arbeit an der Promotion hatten.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie, meine Eltern XXXXX und XXXXX, sowie meiner Schwester und meinem Schwager, die mir stets in allen Abschnitten und Belangen des Studien- und Arbeitslebens mit Rat und Tat unterstützend zur Seite standen.