

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Kinderkardiologie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. K. Brockmeier

Respiratorische Infektionen nach partieller kavopulmonaler Anastomosen-Operation

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Christoph Dedden
aus Viersen

promoviert am 02.Juli 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2024

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. F. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. K. A. M. Brockmeier
2. Gutachterin oder Gutachter: Privatdozentin Dr. med. K. A. Höpker

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrundeliegenden Datensatz stammt aus dem Patientenpool der Kinderkardiologie bzw. Kinderherzchirurgie und wurde retrospektiv analysiert. Die Daten aus dem Patientenpool wurden von mir selbst erhoben.

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden statistischen Ergebnisse sind mittels SPSS Version 27.0 (IBM, SPSS Statistics, IBM Corporation Chicago, IL, United States of America) sowie mit EXCEL (Microsoft Corporation; Redmond, Washington, USA; Ersterscheinung 30.09.1985, aktuelle Version 16.7). von mir selbst berechnet und erstellt worden.

Die verwendeten Fallberichte wurden von mir selbst ausgesucht und ausgewertet.

Die dargestellten Fotos wurden mir von Fr. Dr. Wendt (Kinderherzchirurgie) zur Verfügung gestellt.

Das dargestellte Flussdiagramm wurde von mir selbst entwickelt und entworfen.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 24.03.2024

Unterschrift:

Danksagung

Zunächst danke ich meinen Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Brockmeier, ganz herzlich für die professionelle und konstruktive Begleitung während meiner gesamten Promotionszeit. Durch Ihre Expertise, die zahlreichen Diskussionen und die moralische Unterstützung wurde es erst möglich, dieses Projekt zu Ende zu bringen. Vielen Dank!

Darüber hinaus danke ich der Korreferentin für die Bereitschaft, das zweite Gutachten zu erstellen.

Ein herzliches Dankeschön gilt auch dem Team der Kinderherzthoraxchirurgie, insbesondere Fr. Dr. Wendt für die Unterstützung und konstruktive Zusammenarbeit.

Meiner Familie danke ich von ganzem Herzen für die Unterstützung, Liebe, Ausdauer und Ermutigung. Insbesondere möchte ich mit bei meiner Frau Johanna Dedden bedanken. Ohne die das gesamte Projekt Köln niemals möglich gewesen wäre. Danke für dein Verständnis, deine Zusprüche und den Verzicht auf die so kostbare gemeinsame Familienzeit. Du bist die wichtigste Stütze in meinem Leben.

Auch möchte ich meinen Schwiegereltern danken, die ebenfalls ein wichtiger Baustein im Projekt Köln waren und nicht nur wegen der Kinderbetreuung. Vielen Dank!

Meinen Arbeitskollegen aus der Kinderkardiologie danke ich für die Aufmunterungen und das immer offene Ohr auch an schlechten Tagen. Vielen Dank!

Ebenso danke ich dem Team der kinderkardiologischen Intensivstation, die mir auch stets Mut zugesprochen haben. Vielen Dank!

Auch meinen Freunden danke ich für die Unterstützung, die Geduld und die motivierenden Worte an der passenden Stelle. Vielen Dank!

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	8
1 Zusammenfassung.....	11
2 Einleitung.....	13
2.1 Das univentrikuläre Herz	13
2.2 Rechtsventrikuläre Hypoplasien	16
2.2.1 Trikuspidalklappenatresie	16
2.3 Kongenitale Vitien mit hypoplastischem linkem Ventrikel	18
2.3.1 Hypoplastisches Linksherzsyndrom	18
2.4 Pulmonale Entwicklung bei hypoplastischem Linksherzsyndrom.....	19
2.5 Therapie des hypoplastischen Linksherzsyndroms	20
2.5.1 Allgemein.....	20
2.5.2 Norwood Operation	21
2.5.3 Partielle kavopulmonale Konnektion	21
2.5.4 Totale kavopulmonale Konnektion	23
2.6 Respiratorische Viren	24
2.6.1 Respiratory Syncytial Virus.....	25
2.6.2 Rhinovirus.....	25
2.6.3 Influenza Virus.....	26
2.6.4 Humanes Metapneumovirus.....	26
2.6.5 Parainfluenza Virus.....	26
2.6.6 Humanes Bocavirus	27

2.6.7	Humanes Coronavirus	27
2.6.8	Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2	27
2.6.9	Adenoviren	27
2.6.10	Koinfektionen.....	27
2.7	Pathophysiologie der Bronchopneumonie.....	28
2.8	Respiratorische Infekte bei Kindern mit kongenitalen Vitien.....	30
2.9	Polymerasekettenreaktion als diagnostische Methode.....	31
2.10	Fragestellung und Ziel der Arbeit	32
3	Material und Methoden	33
3.1	Patientenkollektiv	33
3.2	Virologische PCR	34
3.3	Anamnese (Infektionsanamnese).....	34
3.4	Präoperative klinische Untersuchung.....	35
3.5	Röntgenaufnahme des Thorax im anterior posterior Strahlengang	35
3.6	RSV-Immunisierung.....	35
3.7	Präoperatives Labor	35
3.8	Herzkatheter.....	35
3.9	Intraoperative Parameter	35
3.10	Postoperative Parameter.....	36
3.11	Statistische Auswertung	36
4	Ergebnisse.....	37
4.1	Patientenkollektiv	37

4.2	Univentrikuläres Herz	37
4.3	Herzkatheteruntersuchung	38
4.4	Viren	38
4.5	Präoperative Parameter	40
4.5.1	Röntgen Aufnahme des Thorax im Strahlengang anterior posterior.....	40
4.5.2	Klinische präoperative Untersuchung.....	40
4.5.3	Präoperative Laborparameter.....	40
4.5.4	Intraoperative Parameter	41
4.5.5	Postoperative Parameter	43
5	Diskussion	45
5.1	Präoperative Diagnostik	45
5.2	Röntgen Aufnahme des Thorax im Strahlengang anterior posterior	45
5.3	Zeitpunkt der Operation / Risikofaktoren	46
5.4	Prävalenz von Virusinfekten bezogen auf die Jahreszeiten	50
5.5	Welchen zusätzlichen Wert hat eine PCR Diagnostik bei asymptomatischen Patienten.	51
5.6	Wartezeit bei symptomatischen Patienten bis zur Operation	54
5.7	Nasen-/Rachen- Abstriche	54
5.8	Entzündungsparameter	55
5.9	Fehlerquellen/Kritik/Ausblick	56
6	Literaturverzeichnis	58
7	Anhang	66
7.1	Abbildungsverzeichnis	66

7.2	Tabellenverzeichnis	66
7.3	Fallbeschreibungen	66
7.3.1	Patient 1 (RSV, hMPV, Rhinovirus).....	66
7.3.2	Patient 2 (H1N1).....	70
7.3.3	Patient 3 (Rhinovirus).....	72
7.4	Flussdiagramm.....	73
7.5	Fotos.....	74
8	Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen	76

Abkürzungsverzeichnis

AoA	Aorta ascendens
AP-Shunt	Aortopulmonaler Shunt
APRV	Airway Pressure release Ventilation
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AV-Kanal	atrioventrikulärer Kanal
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BGA	Blutgasanalyse
BT-Shunt	Blalock Taussing Shunt
Bzgl.	bezüglich
CD	Cluster of Differentiation
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase Muscle Brain Type
COVID 19	coronavirus disease 2019
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CRP	C-reaktives Protein
CT-Wert	cycle threshold
DAMPs	Damage-Associated Molecular Patterns
DILV	double inlet left ventricle
DIRV	double inlet right ventricle
DNA	Desoxyribunukleinsäure
DORV	double outlet right ventricle
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
ECMO	extrakorporale Membran Oxygenierung
FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
H	Hämoglutinin-Protein
N	Neuraminidase-Proteibn
Hb	Hämoglobin
HFO	Hochfrequenzoszillaton
HLHS	hypoplastisches Linksherzsyndrom
HLM	Herzlungenmaschine
hMPV	humanes Metapneumovirus
HPV	hypoxische pulmonale Vasokonstriktion
ICD	International statistical Classification of Diseases and related health problems
IL	Interleukin

INF gamma	Interferon gamma
IP 10	Interferon gamma induced 10 kD
ITS	Intensivstation
KG	Körpergewicht
LDH	Lactatdehydrogenase
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
LPA	linke Pulmonalarterie
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrom CoronaVirus
MxA	Myxovirus resistance protein A
N ₂	Stickstoff
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NO	Stickstoffoxid
NTproBNP	N-terminales Brain natiuretisches Peptid
O ₂	Sauerstoff
p	Signifikanzniveau
PA	Pulmonalarterie
paCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
paO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PAMPs	Pathogen-Associated Molecular Patterns
PA-System	pulmonalarterielles System
PCPC	partielle kavopulmonale Anastomose
PCR	Polymerasekettenreaktion
PCT	Procalcitonin
PEEP	Positiver EndExpiratorischer Druck
pH-Wert	Potential des Wasserstoffs
PIP	Inspirationsspitzendruck
RACHS Score	Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery Score
RNA	Ribonukleinsäure
RV	rechter Ventrikel
RKI	Robert-Koch-Institut
RPA	rechte Pulmonalarterie
RSV	Respiratory Syncytial Virus
RV/PA Conduit	Rechter Ventrikel zu Pulmonalarterie Conduit
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
SARS-CoV 2	Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus type 2
SARS-CoV	Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus
SIMV	Synchronisierte Intermittierende Mandatorische Ventilation

SpO ₂	periphere Sauerstoffsättigung
SPSS	Statistical Package for social science
STS	The Society of Thoracic Surgeons
TA	Trikuspidalatresie
TCPC	totale kavopulmonale Anastomose
TLR	Toll-like-Rezeptor
TRAIL	Tumor necrosis factor Relates Apoptosis-Inducing Ligand
u.a.	unter anderem
VIS	Vasoactive-Ionotropic score
VRI	Viral Respiratory Infection
ZVD	zentral venöser Druck

1 Zusammenfassung

Einleitung

Angeborene Herzfehler, bei denen ein hypoplastischer Ventrikel vorliegt, der nicht seine Funktion wahrnehmen kann, werden als funktionell univentrikuläre Herzen bezeichnet. Dabei kann sowohl der linke als auch der rechte Ventrikel betroffen sein. Diesen angeborenen Herzfehlern ist gemein, dass sie nicht biventrikulär korrigiert, sondern univentrikulär palliiert werden können. Das Ziel dieser Palliation ist ein Fontankreislauf, bei dem der pulmonale Kreislauf vom Systemkreislauf getrennt und in Reihe geschaltet wird. Im Falle eines hypoplastischen Linksherzsyndrom, wird eine Palliation in drei Schritten durchgeführt. Als erstes erfolgt im Neugeborenenalter die Norwood Operation. Das Ziel dieses Schritts ist die Aufrechterhaltung eines fetalen Kreislaufes. Im zweiten Schritt erfolgt die partielle kavopulmonale Anastomose (PCPC), bei der die Vena cava vom rechten Vorhof abgetrennt wird und mit den Pulmonalarterien anastomosiert wird. Als dritter Schritt erfolgt die Fontan Komplettierung, die totale kavopulmonale Anastomose (TCPC). Bei dieser wird die Vena cava inferior vom rechten Vorhof abgetrennt und mit den Pulmonalarterien anastomosiert. Erstmals wurde eine Fontanoperation von Baudet und Fontan im Jahr 1971 beschrieben. Für eine optimale Funktion des Fontankreislaufes ist entscheidend, dass kein erhöhter Widerstand im pulmonalarteriellen Gefäßsystem vorliegt. In dieser Arbeit wurde retrospektiv geschaut, welchen Einfluss eine virale respiratorische Infektion auf das Outcome nach einer partiellen kavopulmonalen Anastomosen Operation haben kann, da eine Infektion des unteren Respirationstraktes eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Widerstandes zur Folge haben kann.

Fragestellungen: Bedeuten Atemwegsinfektionen ein höheres Risiko für Patienten mit univentrikulären Kreislaufverhältnissen? Sind präoperative Maßnahmen bislang ausreichend für eine Einschätzung des Risikos/des Outcome? Welche Maßnahmen sollten für diese Patientengruppe zusätzlich in Erwägung gezogen werden?

Material und Methoden: Wir untersuchten alle Patienten von 2015 bis 2020, die eine PCPC-Operation erhalten hatten. Es ergab ein Patientenkollektiv von 79 Patienten. In diesem Kollektiv waren 6/79 Patienten positiv auf ein respiratorisches Virus während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) getestet worden. Die gesammelten Daten wurden statistisch ausgewertet. Dazu kamen der Mann-Whitney-U-Test und der Fisher-Yates Test zum Einsatz. Die Unterschiede wurden als signifikant bezeichnet, wenn $p \leq 0,05$ war.

Ergebnisse: Die Patienten der Virusgruppe zeigten eine signifikant längere mechanische Beatmungszeit, einen längeren Aufenthalt auf der Intensivstation sowie eine erhöhte Mortalität.

Diskussion: Nach einer PCPC-Operation liegt eine geringe Mortalität vor. Eine frühzeitige Extubation ist bei einem PCPC-Patienten existenziell, denn das System des passiven Lungeneinstrom fußt auf einer suffizienten Spontanatmung. Die Ursachen für eine verzögerte bzw. frustrane Extubation sind multifaktoriell. Dennoch zeigte sich, dass ein respiratorischer Infekt einen entscheidenden Faktor darstellt und das Outcome nach einer PCPC-Operation dramatisch verschlechtert. Um dieses Risiko zu minimieren, sollten zukünftig alle Patienten eine präoperative PCR auf respiratorische Viren erhalten.

2 Einleitung

Ontogenetisch hat das Zweikammerherz der Mammalia eine entscheidende Bedeutung unserer Gattung für die Dominanz auf diesem Planeten. Sehr seltene Varianten mit einer v.a. Imbalance der Kammergröße haben postnatal meist eine zwingende Mortalität zur Folge. Das Zweikammerherz, mit Trennung der System- und Pulmonalkreisläufe bietet strukturell und funktionell Vorteile für die energetische Versorgung des Organismus.

Funktionell univentrikuläre-Hezen sind vorgeburtlich unter den Bedingungen der fetalen Zirkulation nicht beeinträchtigt. Beispiel für das funktionell univentrikuläre Herz ist das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS). Hier liegt in der embryologischen/fetalen Entwicklung eine Entwicklungsstörung des linken Ventrikels und der Aorta vor.

Moderne Neugeborenen-Chirurgie bietet Kindern mit HLHS eine Chance zum Überleben. Das prinzipielle Konzept ist eine Langzeitpalliation, die langfristig eine passive Perfusion des Lungenkreislaufes vorsieht: der rechte Ventrikel ist dann für die Versorgung des Systemkreislaufes determiniert. Auf eine aktive Pumpfunktion in den Lungenkreislauf muss verzichtet werden. Mittels einer Operation in den ersten Lebenstagen und weiteren zwei Operationen werden durch eine zuerst von Fontan und Mitarbeitern beschriebene Operation und nachfolgend modifizierter Sequenzen von chirurgischen Eingriffen, diese Palliation erreicht²⁰.

Fontan und Baudet hatten in den Pioniertagen der Herzchirurgie der angeborenen Herzfehler die Trikuspidalatresie im Fokus: passive Perfusion des Pulmonalkreislaufes und Systemperfusion mittels des linken Ventrikels.

2.1 Das univentrikuläre Herz

Generell werden Patienten mit angeborenen Herzfehlern biventrikulär korrigiert oder univentrikulär palliert⁴. In der Regel ist bei den beschriebenen Herzfehlern eine biventrikuläre Korrektur nicht möglich. Daher wird das langzeit-palliative Verfahren des Fontankreislaufes angestrebt. Das Ziel des Fontankreislaufes ist ein passiver Blutfluss in den pulmonalen Kreislauf. Der Systemkreislauf wird „univentrikulär“ von einem morphologisch rechten oder von einem morphologisch linken Ventrikel versorgt.

Kurzer Exkurs zur 1 ½ ventrikulären Korrektur

In seltenen Fällen ist auch eine 1 ½ ventrikuläre Behandlung möglich. Dies sind Herzfehler, in denen ein morphologisch hypoplastischer rechter Ventrikel vorliegt. Bei dieser Korrektur unterstützt der hypoplastisch rechte Ventrikel zusätzlich zu einer kavopulmonalen Anastomose den pulmonalen Blutfluss^{3,4}.

In seltenen Fällen werden angeborenen Herzfehler gefunden, bei denen eine funktionell zweite Kammer nicht angelegt ist. In diesem Fall liegt ein Herz mit einem solitären Ventrikel vor, der eine nicht eindeutige Ventrikelmorphologie aufweist¹²⁻¹⁴.

Kennzeichen des dominierenden Ventrikels sind eine ausgeprägte grobe apikale Trabekularisierung sowie ein vorliegendes Septum in der ventrikulären Masse, welches allein das muskuläre Auslass Septum darstellt^{12,21}. Die atrioventrikuläre Überleitungsachse entsteht aus einem anomalen atrioventrikulären Ansatz und setzt lateral als ein einzelner Strang in die ventrikuläre Masse über^{12,17,21}. Klinisch ist es zumeist fast unmöglich solche Herzen von Herzen mit einem dominanten Ventrikel zu differenzieren¹². Diese Erkenntnis über die rare Form von tatsächlichen univentrikulären Herzen, ist eng mit der Entwicklung der Definition eines Ventrikels verknüpft^{12,13,22-24}. Anderson et al. definieren einen Ventrikel als normal, wenn dieser eine apikale Komponente mit einem Inlet und Outlet besitzen¹³. In der Entwicklung der Definition eines Ventrikels hat sich ergeben, dass die apikale Komponente die konstanteste Komponente ist und an dieser häufig festgelegt werden kann, ob es sich um einen morphologisch linken bzw. rechten Ventrikel handelt^{13,25}. Zusammenfassend legen Anderson et al. fest, dass diese Definition eines normalen Ventrikels die Basis für die weitere Bestimmung der atrioventrikulären und ventrikuloarteriellen Verbindung sowie eine Hilfestellung zur Bestimmung der atrioventrikulären Überleitungsachse ist¹³.

Angeborene Herzfehler können in zwei Gruppe eingeteilt werden. Die erste Gruppe umfasst Herzen, die eine biventrikulär atrioventrikuläre Verbindung (konkordant, diskordant, gemischt atrioventrikulär) haben^{23,24}.

Innerhalb dieser Gruppe können Konstellationen vorliegen, die eine biventrikuläre Korrektur unmöglich machen und die laut Anderson et al. auch als funktionell univentrikulär bezeichnet werden können. Dies liegt an einer Imbalance der Ventrikel. Der betroffene Ventrikel kann aufgrund seiner Größe oder aufgrund seiner defizitären Funktion nicht den pulmonalen bzw. systemischen Kreislauf aufrechterhalten^{22,26}.

Anderson et al. zählen folgende angeborene Herzfehler zu dieser Gruppe:

- HLHS
- Pulmonalatresie mit intaktem Septum
- Imbalancierte Ventrikel-Verhältnisse bei atrioventrikulären (AV) Kanal-Konstellationen
- Komplexe *double outlet right ventricle (DORV)*

Die zweite Gruppe umfasst Herzen, in denen die atrioventrikuläre Verbindung nur zu einem Ventrikel besteht. Ursächlich für diese Konstellation kann ein „Double-Inlet“ Ventrikel oder das vollständige Fehlen einer atrioventrikulären Verbindung sein^{23,24}.

Zu dieser Gruppe gehören beispielsweise:

- *double inlet left ventricle (DILV)*
- Trikuspidalklappenatresie (TA)

Die beschriebene vorliegende Konstellation bedingt eine ductusabhängige Versorgung des Lungen- oder des Systemkreislaufes, d.h. der fetale Kreislauf muss postnatal aufrechterhalten werden, um Todesfolgen zu verhindern²⁷.

Das Prinzip einer palliativen Langzeittherapie soll am Beispiel des HLHS aufgezeigt werden. Bis zur Komplettierung des Fontankreislaufes sind zumeist drei Eingriffe erforderlich. Bei diesen handelt es sich um:

- Norwood-Operation
- Bidirektionaler oberer kavopulmonaler Shunt
 - o Synonyme:
 - Partielle kavopulmonale Konnektion (PCPC)
 - bidirektionale Glenn-Operation, unilateral oder bilateral oder Hemi-Fontan Operation
- Totale kavopulmonale Konnektion (TCPC; Fontankomplettierung)

Bei der Norwood-Operation wird mittels Gewebeinterponat eine Neoaorta geschaffen und entweder ein modifizierter aorto-pulmonaler (AP) Shunt oder ein Sano-Shunt (Rechter Ventrikel-Pulmonalarterie (RV-PA-Conduit) hergestellt. Zusätzlich wird eine Septektomie des Vorhofseptums durchgeführt. Das Ziel dieses Verfahrens ist es, das Prinzip des fetalen Kreislaufs aufrecht zu erhalten, bis sich die fetalen pulmonalen Widerstandsverhältnisse angepasst haben und eine PCPC möglich ist.

Der zweite Operationsschritt, die PCPC, liegt meist zwischen dem 3. - 6. Lebensmonat. Bei der PCPC wird der Zufluss des venösen Blutes der oberen Körperhälfte zum rechten Vorhof getrennt. Es erfolgt somit erstmals ein direkter passiver Zufluss über die Pulmonalarterien in den pulmonalen Kreislauf. Hierzu wird der Zufluss der Vena cava superior zum rechten Vorhof abgetrennt und eine direkte Verbindung zur Pulmonalarterie geschaffen.

Im Alter von ca. 3 Jahren erfolgt die totale kavopulmonale Konnektion bzw. die Fontankomplettierung. Es wird eine direkte Verbindung entweder extrakardial, mittels eines Conduits oder intrakardial zwischen der Vena cava inferior und den Pulmonalarterien geschaffen. Es resultiert eine vollständige passive Lungenperfusion.

Für einen suffizienten Fontankreislauf ist ein normwertiger pulmonaler Flusswiderstand notwendig. Zur Bestimmung der pulmonalen Flusswiderstände erfolgt vor der PCPC als auch vor der TCPC eine Herzkatheteruntersuchung mit Untersuchung der Hämodynamik.

2.2 Rechtsventrikuläre Hypoplasien

Ein sogenanntes hypoplastisches rechtes Herz liegt vor, wenn der morphologisch rechte Ventrikel nicht ausreichend entwickelt ist, so dass dieser nicht aus den Anteilen eines Ventrikels (apikale Komponente, Inlet und Outlet¹³) und nicht als Ventrikel des pulmonalen Kreislaufes funktionieren kann. Bei dieser Konstellation bleibt der morphologisch linke Ventrikel der Systemventrikel des univentrikulären Herzens. Mögliche hypoplastische rechte Herzen sind

- Trikuspidalklappenatresie
- *double inlet right ventricle (DIRV)*
- Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum
- AV-Kanal mit imbalancierten Ventrikel
- Ebstein Anomalie der Trikuspidalklappe mit persistierender Ductus Abhängigkeit

2.2.1 Trikuspidalklappenatresie

Die Trikuspidalklappenatresie macht ca. 1-3% der angeborenen Herzfehler aus und ist einer der typischen zyanotischen Herzfehler. Bei der TA handelt es sich um einen angeborenen Herzfehler bei dem der einzige Ausfluss aus dem morphologischen rechten Vorhof für den systemischen Rückfluss eine suffiziente intraatriale offene Verbindung ist^{28,29}. Es liegt eine vollständige Obstruktion der atrioventrikulären Klappe mit dem morphologisch rechten Ventrikel vor³⁰. Der Boden des rechten Vorhofes wird durch muskuläres Gewebe oder durch ein Rudiment der rechten AV-Klappe gebildet³⁰. Zusammenfassend sind die anatomischen Charakteristika einer TA wie folgt:

- Fehlende Verbindung zwischen dem rechten Vorhof und dem morphologisch rechten Ventrikel
- Vorliegen einer interatrialen Verbindung
- Erweiterte linksseitige atrioventrikuläre Klappe
- Fehlen des Inlets des rechten Ventrikels sowie ein unterschiedliches Ausmaß des nicht suffizienten Anteils des rechten Ventrikels
- Ventrikelseptumdefekt³⁰

Erstmals wurde der Begriff „Atresie“ von Schubert (1861) verwendet, der einen rudimentären rechten Ventrikel in Verbindung mit einer Atresie des rechten venösen Ostiums beschrieb³¹. Zuvor beschrieb Kreysing (1817) eine Atresie der rechten atrioventrikulären Klappe. Es wurde

aber noch nicht der Begriff der Atresie verwendet³¹. Anderson et al. beschreiben verschiedene anatomische Varianten einer atrioventrikulären Verbindung mit einer nicht perforierten Klappe und ventrikuläre Morphologien mit einer fehlenden atrioventrikulären Verbindung, die alle das klinische Bild einer TA zeigen, d.h. alle die gleiche Hämodynamik aufweisen²⁹. Es werden fünf verschiedene Trikuspidalklappen-Morphologien bei einer TA beschrieben³⁰. Dabei handelt es sich um folgende Formen:

- Muskuläre Atresie
- Membranöse Atresie
- Form, der nicht perforierten Klappe
- Ebstein Form
- AV-Kanal Typ^{29,30}

Die erste Einteilung der TA erfolgte durch Kuhne (1906)²⁹⁻³¹. Diese basierte auf dem Ausmaß des obstruktiven pulmonalen Blutflusses²⁹⁻³¹. Edward und Burchell (1949) erweiterten diese um eine Subgruppe, in der die Diskordanz der großen Arterien mit betrachtet wurde^{29,30,32}. Typ I beschreibt eine Konkordanz der ventrikuloarteriellen Verbindung und Typ II eine diskordante ventrikuloarteriellen Verbindung.

Eine weitere Unterteilung findet anhand des pulmonalen Blutflusses von vollständiger Obstruktion (Typ A), vermindertem Fluss (Typ B) oder gesteigerter Blutfluss (Typ C) statt³².

Die häufigste Form beschreibt eine TA mit einer konkordanten ventrikuloarteriellen Verbindung, bei der die Aorta dorsal oder rechts des pulmonalen Stammes liegt²⁹. Heute sind die Kriterien nach Edwards der Standard für die Einteilung bei einer TA.

1971 führten Fontan und Baudet die erste Fontan Operation an drei Patienten mit TA durch²⁰. Es wurde zum ersten Mal eine Trennung der Kreisläufe chirurgisch durchgeführt. Fontan und Baudet setzten die Vena cava superior ab und anastomisierten diese mit der rechten Pulmonalarterie. In weiteren Schritten wurde der atriale Septumdefekt verschlossen und der Pulmonalis-Hauptstamm ligiert. Das rechte Atrium erhielt entweder zwei aortenklappen- oder zwei pulmonalklappentragende Homografts. Ein Homograft wurde zwischen Vena cava inferior und rechtem Atrium eingesetzt, um einen Rückfluss in die Vena cava inferior zu verhindern. Das zweite Homograft fungierte als eine Anastomose zwischen proximaler rechter Pulmonalarterie und dem rechten Herzohr. Dies sollte einen Rückfluss aus der Pulmonalarterie in den rechten Vorhof verhindern²⁰. Fontan und Baudet beschrieben, dass dieses Verfahren nur für Patienten mit TA möglich sei, bei denen kein pulmonal atrialer Hochdruck vorhanden sei²⁰. Im weiteren Verlauf stellte sich heraus, dass es frühzeitig zu Klappendegenerationen an den Homografts kam und sich ein frühes Kreislaufversagen entwickelte, so dass weitere Entwicklungen notwendig waren, die zu einem besseren Outcome führen sollten³³. Diesbezüglich war die Arbeitsgruppe um Kreutzer et al. die erste, die auf das Homograft zwischen unterer Hohlvene und rechtem Vorhof verzichtete³³⁻³⁵.

2.3 Kongenitale Vitien mit hypoplastischem linkem Ventrikel

Ein kongenitales Vitium mit hypoplastischem linken Ventrikel liegt vor, wenn der linke Ventrikel nicht in der Lage ist, seine regelrechte Funktion als Systemventrikel aufzunehmen, weil dieser nicht die morphologischen Anteile eines Ventrikels nach Anderson (apikale Komponente, Inlet und Outlet) besitzt¹³. Bei diesem univentrikulären Herzen ist und bleibt der morphologisch rechte Ventrikel der Systemventrikel. Im Folgenden wird das hypoplastische Linksherzsyndrom als Beispiel für die kongenitalen Vitien mit hypoplastischem linken Ventrikel dargestellt. Weitere kongenitale Vitien mit hypoplastischem linken Ventrikel sind:

- *double inlet left ventricle (DILV)*
- *double outlet right ventricle*
- AV-Kanal mit unbalancierten Ventrikel
- Aortenklappenstenose
- Unterbrochener Aortenbogen

2.3.1 Hypoplastisches Linksherzsyndrom

Das hypoplastische Linksherzsyndrom stellt eine Gruppe von kongenitalen Herzfehlern dar, bei denen es in verschiedenen Ausprägungen zu einer Unterentwicklung des linken Vorhofes, der Mitralklappe, des linken Ventrikels und der Aortenklappe sowie der Aorta kommt.

Bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern finden sich in 8-12 % der Fälle ein HLHS. Das HLHS ist für 25% der kardialen Todesursachen in den ersten Lebenswochen verantwortlich³⁶. 1979 führte Bill Norwood erstmalig die nach ihm benannte Norwood Operation durch. Mit diesem Verfahren gab es seitdem eine palliative Therapieoption für Neugeborene mit HLHS^{37,38}.

Lev (1952) beschreibt erstmalig Patienten, bei der es zu einer Hypoplasie der Aorta kommt³⁹. Noonan und Nadas (1958) verwenden den Begriff des hypoplastischen Ventrikel Syndroms oder erstmalig den Begriff des HLHS⁴⁰. Die beschriebenen Patienten weisen typische Kennzeichen auf, wie eine Hypoplasie des linken Ventrikels unterschiedlichen Ausmaßes, in Verbindung mit einer Atresie oder Stenose der Einlass- (Inlet) und Auslass- (Outlet) Klappen. Das HLHS umfasst

- Mitralatresie/Aortenatresie
- Mitralklappenstenose/Aortenatresie
- Mitralklappenstenose/Aortenklappenstenose
- Mitralklappenstenose/Aortenklappenstenose mit Ventrikelseptumdefekt
- Hypoplastischer links Herz-Komplex mit nicht balancierten Ventrikeln³⁶

Aufgrund der ductusabhängigen Systemperfusion ist es postnatal lebensnotwendig, dass es zu keinem Verschluss des Ductus arteriosus kommt sowie kein interatrialer restriktiver Fluss vorliegt. Die Patienten, bei denen bereits pränatal ein HLHS diagnostiziert wurde, erhalten unmittelbar postnatal eine Prostaglandin E₁-Dauerinfusion, um den Verschluss des Ductus arteriosus zu verhindern^{36,38,41}. Neugeborene bei denen das HLHS pränatal nicht diagnostiziert wurde, zeigen bei Verschluss des Ductus das Bild des Kreislaufschocks mit Symptomen des „low cardiac Output“ wie eine verlängerte Rekapillarisierungszeit, Tachykardie, Azidose, Hypotonie und einen schwachen Puls. Daraus resultiert eine kritische obstruierte Systemperfusion^{42,43}. Diese Patienten benötigen zur Lebensrettung eine initiale hohe Prostaglandin E₁ Dosis zwischen 10-100 ng/kg/min, um den Ductus wieder zu eröffnen. Anschließend kann die Dosierung des Prostaglandin E₁ wieder herunter titriert werden⁴³. Zusätzlich sollte zeitnah eine transthorakale Echokardiografie durchgeführt werden⁴³. Über den offenen Ductus arteriosus wird eine retrograde Perfusion in den Aortenbogen, der Aorta ascendens sowie in den Koronararterien gewährleistet. Zusätzlich erfolgt ein antegrader Fluss in die Aorta descendens für die Durchblutung der unteren Körperhälfte. Das atriale Septum stellt einen entscheidenden Faktor im Überleben eines Neonaten mit HLHS dar³⁶. In 25% der Fälle liegt ein restriktives Foramen ovale vor. Im Rahmen einer pathologischen Untersuchung zeigte sich in 1% der Fälle und in 6% der Fälle im Rahmen klinischer Symptome, ein intaktes atriales Septum. Hierbei kommt es zu einer fehlerhaften Entwicklung der Lunge, welche durch eine Lymphangiektasie und eine Muskularisierung der Lungenvenen gekennzeichnet ist³⁶.

2.4 Pulmonale Entwicklung bei hypoplastischem Linksherzsyndrom

Für das spätere Outcome der Patienten mit HLHS spielt nicht nur die Herzanatomie eine Rolle, sondern auch die Anatomie und damit verbunden, die Physiologie bzw. Pathophysiologie der Lunge. Für das Prinzip des passiven Einstroms in den pulmonalen Kreislauf dürfen keine erhöhten Flusswiderstände vorliegen. Mazza et al. beschreiben die Qualität des pulmonalen Gefäßsystems als wichtigen Eckpfeiler für den späteren Fontankreislauf⁴⁴.

Bei Rezirkulationsvitien, wie einem großen Ventrikelseptumdefekt beginnen nach bzw. während der Anpassung des pulmonalen Gefäßwiderstandes Prozesse, die zu anatomischen und funktionalen Veränderungen im Gefäßsystem der Lunge führen⁴⁵. Es kommt zu fortschreitender Hypertrophie und Hyperplasie der glatten Gefäßmuskulatur, zur Proliferation in der Intima sowie zu einer pulmonalen Vasokonstriktion⁴⁵. Zusätzlich werden Veränderungen in der extrazellulären Matrix und in der Adventitia mit Synthese und Ablagerung von Kollagen und Elastin beschrieben. Die Endothelzellen zeigen bereits eine Veränderung vor dem zweiten Lebensmonat⁴⁵.

Haworth et al. zeigten bereits 1977, dass bei Aortenatresien bzw. Aortenstenosen die Muskularis der pulmonalen Arterien hypertrophierten sowie kräftigere Lungenvenenwände

und eine äußere elastische Lamina festgestellt wurden. Ursächlich ist aber in solchen Fällen eine Stauung im pulmonal-venösen System⁴⁶.

Diesbezüglich ist ein intaktes Vorhofseptum bzw. eine hoch restriktive interatriale Kommunikation/Septum besonders zu beachten, da es hier bereits intrauterin zu einer Stauung im pulmonalen Gefäßbett kommen kann^{36,47}. Intrauterin ist eine Volumenbelastung noch gering, aber diese reicht aus, damit es zu Veränderungen im Gefäßsystem der Lunge kommen kann. Es zeigen sich Veränderungen in der Entwicklung der alveolären-kapillären Membran sowie eine Fibroelastosis der Alveolarsepten⁴⁸.

Diese Umbauprozesse sind in den frühen Phasen reversibel. Ab welchem Alter diese Prozesse nicht mehr reversibel sind, ist u.a. abhängig von der Art des angeborenen Herzfehlers. Irreversible Schädigungen des Lungengefäßbettes sind meist multifaktorieller Genese⁴⁵.

2.5 Therapie des hypoplastischen Linksherzsyndroms

2.5.1 Allgemein

Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten und der Hämodynamik des HLHS ist eine biventrikuläre Korrektur nicht möglich. Daher ist das Ziel der Therapie, den systemischen Kreislauf und den pulmonalen Kreislauf zu trennen, so dass diese beiden Kreisläufe in Reihe geschaltet sind. Das Ziel ist der sogenannte Fontankreislauf. In diesem Kreislauf fließt das desoxygenierte Blut passiv in den pulmonalen Blutkreislauf und von den Lungenvenen in den linken Vorhof. Anschließend fließt das Blut vom linken Vorhof in den rechten Vorhof und von diesem über die Trikuspidalklappe in den rechten Ventrikel. Dieser pumpt aktiv das Blut wiederum in den Systemkreislauf. Bis zur Komplettierung des Fontankreislaufs sind in der Regel drei Operationsschritte notwendig. Es handelt sich um folgende Schritte:

- Norwood Operation
- PCPC
- TCPC

2.5.2 Norwood Operation

William I. Norwood berichtete erstmalig 1981 von einer Operation für Kinder mit hypoplastischem Linksherzsyndrom^{41,49}. Mit Hilfe dieses Operationsschrittes sollte ein stabiler, ausbalancierter systemischer und pulmonaler Blutfluss geschaffen werden. Der stabile systemische Blutfluss wird durch die Rekonstruktion der Aorta (sogenannte Neoaorta) bewirkt. Die Pulmonalarterie wird mit der Aorta anastomosiert. Dazu wird die Pulmonalarterie eröffnet und von den peripheren Pulmonalarterien abgesetzt. Ebenso wird die Aorta eröffnet und mittels eines Patches mit der Pulmonalarterie Seit-zu-Seit anastomosiert^{36,41}.

Ein suffizienter pulmonaler Blutfluss wird mittels eines Shunts in die Pulmonalarterien geschaffen. Bei diesem Shunt kann es sich um einen Shunt zwischen Truncus brachiocephalicus und rechter Pulmonalarterie (modifizierter Blalock Taussing (BT) Shunt) oder einen Sano-Shunt handeln. Bei einem Sano-Shunt handelt es sich um eine Verbindung zwischen Systemventrikel und der Pulmonalarterien⁵⁰. Nach diesem Operationsschritt wird auch der Ductus arteriosus abgesetzt^{36,41}.

Als weiterer Schritt dieser Operation wird eine atriale Septektomie durchgeführt, um einen freien pulmonalen venösen Rückfluss zu gewährleisten³⁶. Dies ist für einen adäquaten Fluss aus dem pulmonalen vaskulären System sowie für einen Abfall des pulmonalen Gefäßwiderstandes notwendig⁴¹.

2.5.3 Partielle kavopulmonale Konnektion

Erstmals wurde das Konzept eines Bypasses, der den rechten Ventrikel überbrückt, von Rodbard und Wagner 1949 beschrieben^{51,52}. Glenn zeigte später, dass für einen Einstrom in den pulmonalen Kreislauf kein kontrahierender rechter Ventrikel bei normwertigen pulmonalen Widerständen notwendig ist. Der erste klinisch erfolgreiche kavopulmonale Shunt gelang Glenn 1958 in Yale in den USA⁵. Das Konzept, den Fontankreislauf in zwei Schritten durchzuführen, etablierte sich erst 1990⁵². Die PCPC bewirkt eine Volumenentlastung des Systemventrikels, so dass es zu einer Verlangsamung des Remodellings des Ventrikels kommt. Gleichzeitig bewirkt es eine verbesserte diastolische Funktion sowie eine Reduktion der Myokardhypertrophie^{41,53}.

Die PCPC findet im Alter von 3-6 Monaten statt^{36,54}. In einer Studie mit 399 Patienten, die in diesem Zeitraum operiert worden waren, zeigte sich nach drei Jahren eine Überlebensrate von 87%⁹. Edelson et al. hatten in ihrer Kohorte (n = 343) nach PCPC-Operation eine Überlebensrate bis zur Entlassung von 95%⁵⁵. Laut des „Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery Score“ (RACHS-1 Score) wird die PCPC-Operation in die Kategorie II von VI eingeteilt und hat eine Mortalität von < 3,8%⁵⁶. Zum Vergleich befindet sich die PCPC-Operation in derselben Kategorie wie ein operativer Verschluss eines

Ventrikelseptumdefektes⁵⁶. Laut des „Congenital Heart Surgery Mortality Score“ (2009) der „Society of Thoracic Surgeons“ und der „European Association for Cardio-Thoracic Surgery“ (STS-EACTS) wird die PCPC-Operation mit 0,4 (0,1 bis 5,0) eingestuft. Dies ist gleichbedeutend mit einer niedrigen Mortalität⁵⁷. Laut der STS-EACTS Congenital Heart Surgery Mortality Category befindet sich die PCPC-Operation in der Kategorie 2 von 5⁵⁷. Zum Vergleich wird beispielsweise der operative Verschluss eines Ventrikelseptumdefekts in die Kategorie 1 einsortiert und eine Norwood Operation in Kategorie 5⁵⁷. Das Mortalitätsrisiko der Kategorie 2 liegt bei 2,4 % (Range 1,2 - 3,8%)⁵⁷.

Der RACHS-1 sowie der STS-EACTS mortality score sind als Hilfsmittel für die Risikoeinschätzung für die stationäre Mortalität bei Kindern entwickelt worden, die einen herzhoraxchirurgischen Eingriff aufgrund eines kongenitalen Vitiums erhalten haben^{56,57}.

Eine Analyse der „National Pediatric Cardiology Quality Improvement Collaborative“ (n=789) zeigte mit Patienten, die vor 5,1 Monaten (n = 495) und nach 5,1 Monaten (n = 294) operiert worden waren, dass eine höhere Mortalität bei Patienten (9,9 % vs. 5,7%, p = 0,03) vorlag, die nach 5,1 Monaten operiert wurden^{58,59}. Eine PCPC vor dem 3. Lebensmonat zeigte sich als ein signifikanter Risikofaktor für ein Versterben (p=0,0004)^{54,58}.

Dieser Operationsschritt findet nach dem 2. Lebensmonat statt, denn erst nach dieser Zeit sollten regelrechte Widerstandsverhältnisse im pulmonalarteriellen System vorliegen. Generell wird für den Fontankreislauf ein normwertiger pulmonaler Flusswiderstand benötigt, damit der passive Zufluss in die Lunge funktioniert. Weitere Folgen eines erhöhten pulmonalen Widerstandes wären ein erhöhter zentralvenöser Druck, welchem ein sogenanntes Vena-cava-superior Syndrom folgen kann. Daraus resultiert ein reduzierter pulmonaler Fluss und letztlich, aufgrund der Physiologie des Fontankreislaufes, ein inadäquates Herzzeitvolumen⁶⁰. Die PCPC ist der erste Schritt des in Reihe laufenden pulmonalen und systemischen Kreislaufes⁴¹. Dafür wird die Vena cava superior vom rechten Vorhof abgesetzt. Es wird eine End-zu-Seit-Anastomose mit der rechten Pulmonalarterie geschaffen. Auf diese Art und Weise kommt es zu einem bidirektionalen Fluss in die Pulmonalarterien⁶¹.

Historie der Glenn'schen Anastomose

Ursprünglich wurde bei der klassischen Glennoperation eine End-zu-End-Anastomose zwischen Vena cava superior und dem distalen Ende der rechter Pulmonalarterie geschaffen. Somit lag ein alleiniger Fluss in die ipsilaterale Lunge vor. Die kontralaterale Lunge erhielt einen antegraden Fluss aus der Hauptpulmonalarterie.^{5,6} 1956 erfolgten erste Versuche an Tieren, bei denen die RPA mit der Vena cava superior und/oder Vena cava inferior anastomosiert wurde^{8,9}. Die Überlebensrate nach 10 Monaten lag bei 8,8 %.^{9,11} Es wurden bereits damals erhebliche Komplikationen wie Pleuraergüsse, Aszites und Thrombosen beschrieben. Die Arbeitsgruppe vermutete bereits zum damaligen Zeitpunkt, dass dies im Zusammenhang mit der kavopulmonalen Verbindung hätte stehen können^{9,11}. 1964 begann die Gruppe um Haller mit Versuchen einer bidirektionalen oberen kavopulmonale Verbindung^{9,17}. Es wurde in einem Tiermodell eine End-zu-Seit Anastomose zwischen Vena cava superior und RPA geschaffen. Dadurch wurde ein bidirektionaler Blutfluss geschaffen^{9,18}.

Zusätzlich wird der Shunt (modifizierte BT-Shunt oder Sanoshunt) entfernt⁶¹. Im Vergleich zu einer direkten Fontankomplettierung nach Norwood Operation, kommt es im Falle eines erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstandes bei der PCPC zu einer ausgeprägten Zyanose, aber nicht zu einem kritischen Volumenmangel im Systemkreislauf, da über den venösen Rückstrom über die Vena cava inferior eine ausreichende Vorlast vorliegt und somit auch ein ausreichendes Herzzeitvolumen⁶⁰.

Die PCPC wird entweder mittels des bidirektionalen Glenn oder mittels des Hemi-Fontan-Verfahren durchgeführt. Aus hämodynamischer Sicht gibt es keinen Unterschied zwischen beiden Verfahren⁴¹. Beim Hemi-Fontan-Verfahren wird zusätzlich eine Anastomose des proximalen Anteils der Vena cava superior und der inferioren Wand der rechten Pulmonalarterie geschaffen. Diese wird mit einem Patch verschlossen, um einen direkten Fluss vom rechten Vorhof in die Pulmonalarterien zu verhindern⁴¹.

Die Entscheidung des Verfahrens für den zweiten Schritt in Richtung Fontankreislauf ist unter anderem abhängig davon, welches Verfahren für die Komplettierung verwendet werden soll. Das Glenn-Verfahren eignet sich eher für einen extrakardialen Fontan, während der Hemi-Fontan sich eher für ein intrakardiales Verfahren eignet⁶⁰.

2.5.4 Totale kavopulmonale Konnektion

Die Fontankomplettierung ist erstmalig 1971 von Fontan und Baudet bei Patienten mit TA beschrieben worden^{20,60}. Die Fontankomplettierung ist der finale Schritt des Fontankreislaufes mit dem Ziel der vollständigen Trennung des pulmonalen Kreislaufes vom systemischen Kreislauf und damit die Beendigung des zyanotischen Zustandes, d.h. Vollsättigung^{41,60}. Zum

Zeitpunkt der Fontankomplettierung sollte ein ausreichendes Remodeling des Myokards des Systemventrikels stattgefunden haben. Zusätzlich sollte eine adäquate Funktion des Systemventrikels sowie suffiziente Funktion der AV-Klappe und kein erhöhter pulmonaler Gefäßwiderstand vorliegen. Ebenso sollten Stenosen der Pulmonalarterien und Aorta ausgeschlossen werden^{41,60}. Dies wird präoperativ mittels Echokardiographie und einer Herzkatheteruntersuchung kontrolliert. In der Regel findet die Fontankomplettierung im Alter zwischen 18 und 36 Monaten statt^{41,60}.

Für die Komplettierung werden zwei Verfahren favorisiert. Dabei handelt es sich um das Verfahren des Intra-atrialen lateralen Tunnels, welcher erstmals 1987 von Puga et al. sowie von de Leval et al. 1988 beschrieben wurde⁶²⁻⁶⁵ und um das Verfahren des extrakardialen Conduits, welches erstmals von Marcelletti et al. 1990 beschrieben wurde⁶⁴⁻⁶⁷.

Bridges et al. führte eine weitere Modifikation der TCPC durch, in dem eine Fenestration zwischen dem rechten Vorhof und dem Baffle des lateralen Tunnels geschaffen wurde, welches als „Überdruckventil“ fungiert, so dass sich bei leicht erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstand das venöse Blut über das Fenster entleeren kann^{64,65,68,69}. Diese Fenestration ist ebenfalls bei einem extrakardialen Conduit möglich^{64,65,69,70}. Im Verlauf sollte die Fenestration aber aufgrund des Risikos paradoxer Embolien verschlossen werden^{64,65}.

2.6 Respiratorische Viren

Infekte der oberen Atemwege sind die häufigste „International statistical Classification of Diseases and related health problems“ (ICD) bei Kindern und haben eine besonders hohe Inzidenz bei Kindern unter dem 5. Lebensjahr⁷¹⁻⁷⁴. Heikkinen et al. beschrieben, dass jüngere Kinder 6-8 Infektionen pro Jahr erleiden⁷⁵. Pneumonien sind die häufigste Todesursache für Kinder vor dem 5. Lebensjahr^{76,77}. In mehr als der Hälfte der Fälle wurden respiratorische Viren gefunden⁷⁶. Durch die Methode der PCR konnte nachgewiesen werden, dass vor allem Viren verantwortlich für Infektionen des oberen und unteren Respirationstraktes waren⁷⁸. Es handelt sich um folgende typische respiratorische Viren:

- Respiratory Syncytial Virus (RSV)
- Rhinovirus
- Influenza Virus
- Humanes Metapneumovirus (hMPV)
- Parainfluenza Virus
- Bocavirus
- Coronavirus
- Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus type 2 (SARS-CoV 2)
- Adenovirus^{72,74,76,77}

2.6.1 Respiratory Syncytial Virus

RSV ist weltweit die häufigste virale Ursache für eine akute stark beeinträchtigende Infektion des unteren Respirationstraktes im Kindesalter^{72,77,79,80}. Li et. al schätzten in ihrer Arbeit, dass es 2019 weltweit ca. 33 Millionen akute Infekte der unteren Atemwege gab, die RSV assoziiert waren⁷⁹. Mit dem Ende des zweiten Lebensjahres hatte der Großteil der Kinder mindestens eine Infektion mit RSV gehabt¹⁹. Eine lebenslange Immunität gegen RSV gibt es nicht, d.h. eine Reinfektion ist immer wieder möglich¹⁹. RSV-Infektionen sind saisonal, d.h. die sogenannte RSV-Saison beginnt im späten Herbst oder im frühen Winter und endet im späten Frühling. Einen Peak der Infektionen zeichnet sich zwischen Mitte Dezember und Anfang Februar ab^{19,81}. Es gibt Risikofaktoren für eine schwere RSV-Infektion mit Bronchiolitis und mit ggf. intensivmedizinischer Behandlung. Risikofaktoren für bedrohliche Verläufe sind:

- Frühgeburtlichkeit
- Geringes Geburtsgewicht, < 10. Perzentile
- Chronische Lungenerkrankung der Frühgeborenen
- Häodynamisch relevante angeborene Herzfehler
- Neugeborene mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten
- Trisomie 21 oder andere Chromosomenaberrationen
- Interstitielle Lungenerkrankungen
- Neuromuskuläre Erkrankungen
- Hepato-biläre Erkrankungen
- Angeborene Stoffwechseldefekte¹⁹

Die Hälfte der stationär versorgten Patienten mit RSV-Infektion haben keine der genannten Risikofaktoren. Stattdessen wies diese Gruppe an Patienten ein sehr junges Lebensalter (zwischen 5. Lebenswoche und 6. Lebensmonat) auf¹⁹.

2.6.2 Rhinovirus

Rhinoviren stellen die häufigste Ursache in allen Altersgruppen für eine Atemwegsinfektion dar. Vor allem in dem Zeitraum vom frühen Herbst bis Ende des Frühlings^{78,82}. Durch die PCR konnte gezeigt werden, dass Rhinoviren auch Infektionen der unteren Atemwege verursachen können (Bronchiolitis, Pneumonie)⁸³. Rhinoviren sind nach einer RSV-Infektion die zweithäufigste Ursache für eine Bronchiolitis^{82,84}. Gern et al. zeigten, dass bei Kindern, die sich aufgrund eines respiratorischen Infektes in stationärer Behandlung befanden, am häufigsten das Rhinovirus nachgewiesen werden konnte⁸⁵.

2.6.3 Influenza Virus

Ruuskanen et al. berichten, dass im Falle einer viralen Pneumonie in 10% der Fälle das **Influenza Virus** die Ursache war⁷². Infektionen durch Influenzaviren werden vor allem in den Wintermonaten diagnostiziert^{86,87}. Es gibt drei bekannte Influenza Typen (A, B und C). Insbesondere Serotyp A ist hauptsächlich für saisonale Infektionen verantwortlich^{86,88}. Die fehlende Immunisierung entsteht durch die vielen verschiedenen Subtypen des Influenza A Virus. Die Klassifikation der Subtypen basiert auf spikeartigen Oberflächenstrukturen, die durch die Glykoproteine Hämagglutinin (H) und Neuraminidase (N) gebildet werden^{86,87,89,90}. Geringe Veränderungen im Hämagglutinin- und Neuraminidase-Proteins des Virus bewirken einen sogenannten „Antigen Drift“, der die Ursache für saisonale Influenza Ausbrüche sein kann⁸⁸. Neben den saisonalen Ausbrüchen kam es auch zu Pandemien durch das Influenza Virus. Die letzte Pandemie ereignete sich 2009 durch H1N1⁸⁶⁻⁸⁹. Eine mögliche Pandemie kann entstehen, wenn es zu bedeutenden Mutationen im Hämagglutinin- und Neuraminidase-Protein kommt. Diese werden als Antigen Shift“ bezeichnet^{88,89}. Die höchste Rate von Primärinfektionen liegt in der Gruppe der jüngeren Kinder⁸⁶. Kindern wird eine besondere Rolle in der Ausbreitung des Influenzavirus zugeschrieben. Dies liegt unter anderem daran, dass Kinder die Viren länger asymptomatisch verbreiten können als Erwachsene und Influenzaviren von jüngeren Kindern nach der Infektion länger ausgeschieden werden, als von älteren Kindern und Erwachsenen⁸⁶.

2.6.4 Humanes Metapneumovirus

Das **humane Metapneumovirus**, welches 2001 erstentdeckt wurde⁹¹, zeigt laut einer Studie von Camps M. et al. die höchste Prävalenz bei Kindern vor dem ersten Lebensjahr^{72,92}. Die erste Infektion mit dem humanen Metapneumovirus erfolgt in den ersten beiden Lebensjahren⁹³. Ruuskanen et al. berichtete, dass es bei Kindern mit Pneumonie in 10% der Fälle diagnostiziert werden konnte⁹⁴.

2.6.5 Parainfluenza Virus

Parainfluenza Viren können im Rahmen einer saisonalen Epidemie für ca. 40% der pädiatrischen stationären Aufnahmen aufgrund eines Infektes des unteren Respirationstraktes sein und sind für 75% der stationären Aufnahmen aufgrund des sogenannten Pseudokrapp verantwortlich⁹⁵. Diese saisonalen Infektionen sind möglich, da sich keine vollständigen Immunität gegen humane Parainfluenza Viren entwickeln kann⁹⁵.

2.6.6 Humanes Bocavirus

Das **humane Bocavirus** wurde in einer Studie aus Thailand als das dritthäufigste Virus im Falle einer Pneumonie bei Kindern unter dem 5. Lebensjahr festgestellt^{90,94,96}. Die Bedeutung als Pathogen im Respirationstrakt ist gänzlich noch nicht geklärt. In serologischen Tests wurden vermehrt Antikörper gegen das Bocavirus gefunden⁷². Gehäuft wurden Koinfektionen mit anderen Viren bei der Diagnose mittels PCR von Bocavirusinfektionen festgestellt. Die häufigste virale Koinfektion fand sich in der Studie von Ruuskanen et al. mit dem Rhinovirus⁷².

2.6.7 Humanes Coronavirus

Als Ursache einer ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern wurden in wenigen Fällen **humane Coronaviren** gefunden⁷². Es gibt fünf relevante endemische humane Coronaviren⁹⁰. Ruuskanen et al. berichtet von einer Studie aus Thailand in der in 3% der Fälle humane Coronaviren gefunden worden waren⁷²

Neben den endemischen humanen Coronaviren, wurden zwei epidemische Viren (Middle East Respiratory Syndrome CoronaVirus (MERS-CoV) und SARS-CoV) und ein pandemisches Virus (SARS-CoV 2) identifiziert⁹⁰.

2.6.8 Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2

SARS-CoV 2 wurde 2019 entdeckt und ist verantwortlich für „Coronavirus disease 2019“ (COVID 19)⁹⁷. Bei COVID 19 kann es zu einem schweren „Acute Respiratory Distress Syndrome“ (ARDS) kommen. Nikolopoulou et al. beschreiben, dass Kinder häufiger mildere Symptome hatten und erkrankte Kinder ein deutlich niedrigeres Risiko für eine stationäre Aufnahme sowie für Langzeitfolgen haben⁹⁸

2.6.9 Adenoviren

Eine untergeordnete Rolle im Rahmen der respiratorischen Infektionen spielen **Adenoviren**. In der virologischen Diagnostik mittels PCR werden Adenoviren dennoch mit gesucht, da sie eine nekrotisierende Pneumonie verursachen können⁷²

2.6.10 Koinfektionen

Es lassen sich auch Koinfektionen mit anderen Viren und/oder Bakterien nachweisen. Koinfektionen mit Bakterien sind bei mehr als 33% der Fälle beschrieben⁷⁷ und führten zu schweren Verläufen der Pneumonie.

2.7 Pathophysiologie der Bronchopneumonie

Eine virale Infektion der Lunge hat eine Aktivierung des Immunsystems zur Folge. Die Reaktion des Immunsystems bewirkt eine Abwehr des Pathogens und kann durch die immunologischen Prozesse eine Schädigung der Lungenstruktur nach sich ziehen⁹⁹.

Die Infektion des Respirationstraktes bewirkt eine Aktivierung von Lungenepithelzellen, Natürlichen Killerzellen (NK), und „Cluster of Differentiation“ (CD)-8 T-Zellen. Diese Zellen setzen vor allem bei viralen Infektionen Interferon-gamma (INF-gamma) frei, um die Replikation des Virus zu reduzieren. Es wird nicht nur INF-gamma freigesetzt, sondern mehrere Cytokine, die in ihrer Interaktion eine Reduktion der Infektion, aber auch eine Schädigung des Lungengewebes verursachen können. Weitere Faktoren in der Reaktion des Immunsystems sind die „Pathogen-Associated Molecular Patterns“ (PAMPs) und die „Damage-Associated Molecular Patterns“ (DAMPs)⁹⁹. Virale PAMPs können virale Hüllenproteine oder Desoxyribonukleinsäure (DNA) bzw. Ribonukleinsäure (RNA) Bestandteile der Viren sein. Die pathogenen Muster werden mittels Toll-like Rezeptoren (TLRs) identifiziert. Durch das Erkennen der PAMPs kommt es zur Freisetzung von Interferon Typ I, welches eine Reduktion der Replikation und Expression von viralen Proteinen bewirkt. Durch Interferon Typ I wird auch die Antigen Präsentation und die NK - Reaktion verstärkt. Das Erkennen von beschädigten Zellen bzw. sterbenden Zellen durch die virale Infektion, sogenannte DAMPs, hat eine Auswirkung auf die immunologische Reaktion¹⁰⁰. Durch diese Prozesse kann es zu einer Störung der alveolokapillären Barriere mit Ödembildung kommen^{99,101}.

Es kommt zu Diffusions- und Ventilationsstörungen. Diese führen zu einer Hypoxämie. Daraus resultiert eine hypoxische pulmonale Vasokonstriktion, was zu einer beschleunigten Lungendurchblutung der minderbelüfteten Bereich führt, sowie gleichzeitig eine Druckerhöhung im pulmonalen Kreislauf nach sich zieht¹⁰². Folglich kommt es durch den erhöhten Flusswiderstand zu einem behinderten passiven Einstrom in den Lungenkreislauf und zu einer Zunahme der Zyanose¹⁰².

Eine Diffusionsstörung ist ein verminderter Quotient aus der Diffusionskapazität und der Lungendurchblutung (bzw. Herzzeitvolumen). Ursachen für eine verminderte Diffusionskapazität können eine Verlängerung der Diffusionsstrecke, eine verminderte Diffusionsfläche sowie Anämie sein¹⁰³.

Exkurs von Euler-Liljestrand Mechanismus

Die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion (HPV) ist auch bekannt als von Euler-Liljestrand-Mechanismus. Dieser wurde erstmalig 1946 von Euler und Liljestrand beschrieben. Sie zeigten, dass durch die Vasokonstriktion der minderbelüfteten Bereiche eine Perfusions-Ventilation Anpassung stattfindet². Sommer et al. beschreiben, dass es bei einem Sauerstoffpartialdruck (p_{aO_2}) < 50 mmHg zu einem Anstieg des pulmonalen arteriellen Widerstandes um 50% kommt. Trotz früherer Mutmaßungen, dass die HPV unabhängig von neuronalen oder humoralen Triggern sei, zeigte sich im Verlauf der Untersuchungen der HPV, dass es verschiedene Faktoren gibt. Dazu gehören das Geschlecht, lokale und zirkulierende vasoaktive Substanzen, pH, Kohlenstoffdioxidpartialdruck (p_{aCO_2}), sowie Erythrozytenkonzentration/Hämatokrit². Als Effektorzellen des HPVs wurden die präkapilläre glatte Muskelschicht in Widerstandsgefäßen, welche am Eingang des Azinus liegen, identifiziert. Pulmonale arterielle glatte Muskelzellen kontrahieren bei einer Hypoxie bei einem p_{aO_2} von 25-50 mmHg². Bei chronischer Hypoxämie kommt es, aufgrund des erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstandes zu einem Remodelling im pulmonalen Gefäßsystem, so dass daraus eine pulmonale Hypertonie entsteht².

Im Rahmen einer Entzündung kann es zu einer Ödembildung und zur Ausbildung von Bindegewebe kommen^{103,104}. Ein erhöhter intravasaler Druck bewirkt eine Verschiebung von Exsudat ins Interstitium des Lungengewebes bzw. in die Alveolen, was zu einer Verlängerung der Diffusionsstrecke führt^{103,104}. Die Bildung von Bindegewebe führt zu einer Verbreiterung des Spaltes zwischen Alveole und Blutkapillare und somit ebenfalls zu einer Verlängerung der Diffusionsstrecke^{103,104}.

Eine verminderte Diffusionsfläche kann durch einen Ausfall von Alveolen im Rahmen einer Pneumonie, durch das Kollabieren von Alveolen oder durch ein Lungenödem entstehen^{103,104}. Der Wegfall von Diffusionsfläche bewirkt eine Verminderung der Kontaktzeit im verbliebenen Lungengewebe, was eine Hypoxämie zur Folge hat^{103,104}.

Eine Ventilationsstörung beschreibt eine Verschiebung des Verhältnisses von Ventilation und Perfusion in einzelnen Alveolen^{103,104}. Dabei liegt eine maximale Störung vor, so dass es zu einer funktionellen Beeinträchtigung der gesamten Lunge kommt^{103,104}.

Es gibt drei mögliche Mechanismen, die zu einer Ventilationsstörung führen können^{103,104}. Es kann eine eingeschränkte Perfusion vorliegen, eine mangelhafte Ventilation oder/und ein funktioneller Verlust von Lungengewebe^{103,104}.

Im Rahmen einer eingeschränkten Perfusion kommt es zu einer fehlenden Perfusion von Alveolen, was zu einer Steigerung des funktionellen Totraums führt^{103,104}. Ab einem gewissen Ausmaß entwickelt sich eine verminderte Diffusionsfläche durch einen hohen Anteil an

funktionellem Totraum, den der Organismus auch durch eine vertiefte Atmung nicht mehr ausgleichen kann^{103,104}.

Im Falle einer mangelhaften Ventilation wird nicht mehr ausreichend Blut mit Sauerstoff (O₂) gesättigt und von Kohlenstoffdioxid (CO₂) befreit. Im Extremfall kommt es zu einem arteriovenösen Shunt, d.h. es kommt zu einer Mischung von desoxygeniertem und oxygeniertem Blut in den Lungenvenen^{103,104}. Daraus resultiert eine Zyanose^{103,104}. Eine mangelhafte Ventilation entsteht bspw. durch eine Atelektase^{103,104}. Dies beschreibt einen völligen Verschluss der zuführenden Atemwege zu den Alveolen^{103,104}. In den noch vorhandenen Alveolen wird mehr O₂ aufgenommen als CO₂ abgegeben, was zu einem Anstieg von Stickstoff (N₂) führt^{103,104}. Dieser Prozess wird u.a. durch eine Abnahme der alveolären O₂ Konzentration durch eine Kontraktion der Gefäße verlangsamt^{103,104}. Diese Reaktion kann durch die Beatmung mit O₂ behindert werden, da durch die Zufuhr von O₂ eine zu hohe O₂-Differenz zwischen zuführenden Blutgefäßen und Alveolen entsteht^{103,104}. Es liegt ein hoher O₂-Partialdrucks in der Alveole vor, der zu einer raschen vollständigen Abgabe des Sauerstoffs aus der Alveole führt und eine Kontraktion der Gefäße ausbleibt^{103,104}. Folglich kommt es zu einem raschen Schrumpfen der Alveole und es entstehen Atelektasen^{103,104}.

Bei funktionellem Verlust von Lungengewebe kommt es im Rahmen von Entzündungen zu Exsudat in die Alveolen aufgrund einer gesteigerten Gefäßpermeabilität^{103,104}. Es kommt zu einer verminderten Compliance, Vitalkapazität, funktioneller Residualkapazität und Diffusionsstörung^{103,104}. Daraus resultiert eine Hypoxämie^{103,104}. Durch fehlendes Lungengewebe oder durch eine Verdrängung der Blutgefäße steigt der Gefäßwiderstand an und es braucht mehr Druck, damit ausreichend Volumen in den pulmonalen Kreislauf gelangt^{103,104}. Dies bedeutet, dass der rechte Ventrikel einen höheren Druck aufbringen muss^{103,104}.

2.8 Respiratorische Infekte bei Kindern mit kongenitalen Vitien

Einer der häufigsten Gründe für eine stationäre Aufnahme von Patienten mit einem angeborenen Herzfehler unter 24 Monate war ein durch RSV ausgelöster respiratorischer Infekt^{105,106}. Patienten mit einem positiven PCR-Nachweis von Viren wie RSV, Rhinoviren, Enterovirus, Adenovirus, Influenza, Parainfluenza und/oder humanes Metapneumovirus, zeigen generell eine verlängerte maschinelle Beatmungszeit und Aufenthalt auf der Intensivstation nach kinderchirurgischen Eingriffen¹⁰⁷. Eine erhöhte Mortalität wurde bei Fontanoperationen mit einem Infekt der Atemwege gesehen^{108,109}. Diller et al. zeigten in ihrer Studie über die Mortalität und Morbidität bei hospitalisierten Patienten mit angeborenen Herzfehlern im Rahmen einer viralen Pneumonie, dass eine Infektion mit Influenza, Parainfluenzaviren oder humanes Metapneumovirus bei den verstorbenen Kinder

überrepräsentiert war²¹. Am häufigsten waren in der Gruppe der Verstorbenen positive Befunde für Rhinoviren¹⁰⁸.

Zur Prävention einer möglichen Infektion bei Risikopatienten wird generell eine Immunisierung mit Palivizumab gegen RSV sowie die saisonale Impfung gegen Influenza empfohlen. Durch eine adäquate RSV-Prophylaxe konnte die Hospitalisierungsrate bei Risikopatienten aufgrund von RSV um 58,2% gesenkt werden¹⁰⁵.

Nicolas et al. analysierten retrospektiv in einem Zeitraum von 1982 bis 2000 die Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes und die Länge des stationären Aufenthaltes in der Wintersaison (1. November bis 31. März) bei Patienten nach Fontan-Komplettierung (n = 2713) und nach PCPC-Operation (n = 2239)¹¹⁰. Es zeigte sich, dass die Mortalität nach Fontanoperation während der Wintersaison (14 vs. 11 %, p = 0,03) höher war¹¹⁰. Nicolas et al. schlussfolgerten, dass eine Fontankomplettierung wenn möglich nicht in der Wintersaison stattfinden sollte¹¹⁰.

Eine weitere präventive Maßnahme zur Verhinderung von postoperativen Komplikationen ist die Wahl des Zeitpunktes der Operation nach der Infektion. Diese Autoren postulierten, dass die Operation, nach Abklingen der Symptome und Ansteckungsfreiheit, durchgeführt werden sollte¹⁰⁹.

2.9 Polymerasekettenreaktion als diagnostische Methode

Die molekulare Diagnostik erfuhr mit der Erfindung der PCR in den frühen 1980ern eine Revolution^{111,112}. Mittels der PCR war es möglich mit Hilfe einer DNA-Polymerase Doppelstrang-DNA von einem DNA-Einzelstrang „Template“ und einem 5' Oligonukleotid „Primer“ zu synthetisieren¹¹². Die PCR lässt sich in drei Schritte zusammenfassen:

- 1. Vorbereitung der Proben und Extraktion von Nukleinsäuren
- 2. Amplifikation der Ziel DNA
- 3. Detektion und Charakterisierung des vervielfältigten DNA-Produktes¹¹¹⁻¹¹³

Ein weiterer wichtiger Schritt in der molekularen Diagnostik ergab sich aus der Möglichkeit, dass im Rahmen der PCR die amplifizierten DNA-Produkte mit einem fluoreszierenden Farbstoff versehen werden konnten¹¹². Dies half bei der exakten Zuordnung der produzierten Produkte¹¹⁴. Darauf basierend wurde die Real-Time PCR entwickelt. Diese kombiniert die Amplifikation des DNA-Produktes sowie die Zuordnung des amplifizierten Produktes im identischen geschlossenen System^{111,113}. Dadurch ist das Risiko einer Kontamination auf ein Minimum reduziert¹¹¹. Des Weiteren ist es möglich, mittels der Real Time PCR Instrumente, schnellere Zyklen durchzuführen, so dass eine breitere dynamische Spannbreite der amplifizierten Produkte möglich ist, was später bei der Auswertung und Bewertung des Ergebnisses eine Rolle spielt¹¹¹. Aktuell werden in der virologischen Diagnostik ausschließlich

sogenannte Multiplex Real Time PCR eingesetzt. Hierbei werden mehrere „Primer“ gleichzeitig eingesetzt, die eine Amplifikation verschiedener „Templates“ in einer Reaktion ermöglichen. Gleichzeitig werden im Rahmen der Real Time PCR die entstandenen Produkte jeweils mit verschiedenen fluoreszierenden Markern versehen, um die Produkte unterscheiden zu können¹¹³. Das Ergebnis einer multiplex Real Time PCR ermöglicht in der Klinik die Diagnose verschiedener Viren, deren „Primer“ in dem Multiplex Real Time PCR Kit enthalten sind sowie Aussage über die Viruslast des Patienten¹¹¹⁻¹¹³

2.10 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Der Erfolg einer PCPC-Operation ist abhängig von einem ungehinderten passiven Blutfluss über die Vena cava inferior in den pulmonalen Kreislauf. Dafür ist es erforderlich, dass keine erhöhten Widerstände im pulmonalen Kreislauf vorliegen. Daher erhalten die Patienten vor der PCPC eine Herzkatheteruntersuchung. Die in dieser Arbeit erhobenen Daten wurden retrospektiv analysiert, hinsichtlich des Einflusses eines respiratorischen viralen Infektes.

Fragestellungen

- 1) Bedeuten Atemwegsinfektionen ein höheres Risiko für Patienten mit univentrikulären Kreislaufverhältnissen
- 2) Sind präoperative Maßnahmen bislang ausreichend für eine Einschätzung des Risikos/des Outcome?
- 3) Welche Maßnahmen sollten für diese Patientengruppe zusätzlich in Erwägung gezogen werden?

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

In dieser Arbeit wurden retrospektiv alle Patienten von 2015 bis 2020 analysiert, die eine PCPC-Operation im Herzzentrum der Uniklinik Köln erhalten hatten. Der zeitliche Rahmen der Analyse wurde nach genauer Betrachtung eingeschränkt. Ab 2015 lagen überarbeitete und standardisierte Maßnahmen für den postoperativen Verlauf vor. Das Kollektiv umfasste insgesamt 78 Patienten. Alle Patienten wurden während des Aufenthaltes auf der Intensivstation bzgl. eines positiven virologischen PCR-Befundes untersucht. Es wurden 6/78 Patienten positiv auf ein respiratorisches Virus getestet. Als Kontrollgruppe wurden 15/78 Patienten ausgesucht, die die größte Übereinstimmung und Vergleichbarkeit zeigten.

Bei allen Patienten wurde präoperativ verglichen:

- Anamnese
- Periphere Sauerstoffsättigung [%]
- Klinische Untersuchung
- Röntgenaufnahme des Thorax im anterior posterior Strahlengang
- RSV-Immunisierung
- Präoperatives Labor
 - o Leukozyten [$\times 10^9/l$]
 - o Lymphozyten [$\times 10^9/l$]
 - o Thrombozyten [$\times 10^9/l$]
 - o C-reaktives Protein (CRP) [mg/dl]
- Herzkatheter vor PCPC

Intraoperative Parameter

- Intraoperativer zentralvenöser Druck (ZVD) [cmH₂O]
- Intraoperative erste durchgeführte arterielle Blutgasanalyse (BGA)
 - o Arterielle Sättigung [%]
 - o paO₂ [mmHg]
 - o paCO₂ [mmHg]
 - o Hämoglobin (Hb) [mg/L]
 - o Laktat [mmol/L]
- Intraoperativ gemessene zentralvenöse Sättigung [%]
- Herzlungenmaschinen (HLM)-Zeit [min]
- Operationszeit [min]

Während des intensivmedizinischen Aufenthaltes wurden Informationen zu folgenden Daten erhoben

- Sauerstoffbedarf (FiO₂) bei Aufnahme auf die Intensivstation
- ZVD bei Aufnahme auf die Intensivstation [mmHg]
- Invasive mittlere Beatmungszeit [h]
- CRP am zweiten postoperativen Tag [mg/L]
- Liegedauer auf der Intensivstation [d]
- Komplikationen (Tod)

3.2 Virologische PCR

Für die Erhebung des respiratorischen virologischen Status wurde das Panel für respiratorische Viren der Uni Klinik Köln (Luminex, NxTAG Respiratory Pathogen Panel + SARS-CoV -2) verwendet. Diese Multiplex PCR-Analyse umfasst folgende Viren

- Respiratorische synzytial Virus A,B
- Rhinoviren
- Enteroviren
- Adenovirus
- Influenza A, B, H1N1
- Parainfluenza 1,2,3,4
- Humanes Metapneumovirus
- Bocavirus
- Coronavirus 229E,OC43,NL62,HKU1
- SARS CoV 2

Als Material wurde Trachealsekret (intubierte Patienten) untersucht.

3.3 Anamnese (Infektionsanamnese)

Bei Aufnahme erfolgte eine ausführliche (Familien-)Anamnese mit den Eltern. Diese Anamnese wurde von pädiatrischen FachärztInnen sowie im Rahmen des anästhesiologischen Aufklärungsgesprächs nochmals durch eine/n Facharzt/-ärztin der Anästhesie durchgeführt. Der Inhalt des Gesprächs legte den Schwerpunkt auf die Zeichen einer möglichen Infektion (Husten, Rhinitis, Konjunktivitis, Fieber) und auf Zeichen einer Herzinsuffizienz in den letzten Tagen und Wochen.

3.4 Präoperative klinische Untersuchung

Alle Patienten erhielten eine ausführliche klinische Untersuchung hinsichtlich eines möglichen Infektes. Betrachtet wurden alle Organsysteme. Zur weiteren Einschätzung des Allgemeinzustandes und des Kreislaufes wurde das Hautkolorit, die periphere Sauerstoffsättigung sowie die Rekapillarierungszeit bewertet. Der pulmonale Status wurde mittels Auskultation und Perkussion erhoben. Ebenso wurde klinisch der kardiale Status untersucht. Es folgte eine ausführliche abdominelle Untersuchung durch Auskultation, Palpation und Perkussion. Der Lymphknotenstatus wurde erhoben sowie Inspektion des Mundes, des Rachenraumes sowie der Ohren.

3.5 Röntgenaufnahme des Thorax im anterior posterior Strahlengang

Alle Patienten erhielten eine Röntgenaufnahme des Thorax im anterior posterior Strahlengang. Diese wurde durch eine/n Facharzt/-ärztin der Radiologie und Pädiatrie (Kinderkardiologie) befundet.

3.6 RSV-Immunisierung

Der Status der RSV-Immunisierung wurde mittels Durchsicht der Dokumentation überprüft, da bei diesen Patienten die RSV-Prophylaxe indiziert ist.

3.7 Präoperatives Labor

Das präoperative Labor beinhaltete Differentialblutbild, Elektrolyte, Transaminasen, Troponin T, N-terminales Brain natriuretisches Peptid (NT-proBNP), Lactatdehydrogenase (LDH), Creatinkinase (CK), Creatinkinase Muscle Brain Type (CK-MB), Kreatinin, Harnstoff, Gerinnungsparameter, CRP und Blutgasanalyse.

3.8 Herzkatheter

Alle Patienten erhielten vor der geplanten PCPC eine diagnostische Herzkatheteruntersuchung. Es erfolgte eine semiquantitative Untersuchung zum Ausschluss einer Stenose von > 30% im pulmonalen Gefäßsystem bzw. im Shuntsystem.

3.9 Intraoperative Parameter

Bei den intraoperativ analysierten Parametern handelte es sich um den initialen intraoperativ gemessenen ZVD, die initial gemessene arterielle BGA sowie initiale zentralvenöse Sättigung

und die Herzlungenmaschinenzzeit. Die arterielle BGA beinhaltete SaO₂, paO₂, paCO₂, pH-Wert, Hb sowie Laktat.

3.10 Postoperative Parameter

Postoperative Parameter beinhalteten die Analyse des SO₂-Bedarfs durch O₂-Zuführung bei Aufnahme auf die Intensivstation, des ZVDs [cmH₂O], bei Aufnahme auf die Intensivstation, die Invasive mittlere Beatmungszeit [h], das CRP [mg/L] am zweiten postoperativen Tag, die Liegedauer [d] auf der Intensivstation sowie Exitus letalis.

3.11 Statistische Auswertung

Alle Daten wurden anonymisiert und in EXCEL-Tabellen zusammengestellt. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Version 27.0 (IBM, SPSS Statistics, IBM Corporation Chicago, IL, United States of America) sowie mit EXCEL (Microsoft Corporation; Redmond, Washington, USA; Ersterscheinung 30.09.1985, aktuelle Version 16.7). Für die Analyse auf signifikante Zusammenhänge bzw. Unterschiede verwendeten wir den Mann-Whitney-U-Test und den Fisher-Yates-Test. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Bei der Fallanalyse und Datensammlung von Patienten mit PCPC bei univentrikulärer Zirkulation wurden 78 Patienten (n = 78, 37 weiblich, 41 männlich) im Zeitraum von 2015 bis 2020 identifiziert. Der Median für das Alter betrug 180 Tage (Range 90-1350 Tage).

Bei 6/78 Patienten konnte postoperativ auf der Intensivstation mittels PCR ein positiver Virusbefund nachgewiesen werden. Das mediane Alter dieser positiven Gruppe lag bei 180 Tagen (Range 150-660).

Wegen der Vergleichbarkeit in Bezug auf Geschlecht, Alter und Gewicht wurde eine Kontrollgruppe aus der Gesamtkohorte (n=15/78) mit negativer PCR selektiert. Alle 15 Patienten waren PCR negativ in Bezug auf Virus im Trachealsekret, so dass im Folgenden zwei Gruppen entstanden. 15 Patienten mit negativer PCR und 6 Patienten mit positiver PCR in der Real Time PCR für Trachealsekret. Die Charakteristika bzgl. Geschlecht, Alter, Gewicht (Median/Range) sind in Tabelle 2 aufgeführt.

4.2 Univentrikuläres Herz

86% der Patienten zeigten ein HLHS auf. In 14 % der Fälle lag ein funktionell hypoplastischer rechter Ventrikel vor (s. Abbildung 1).

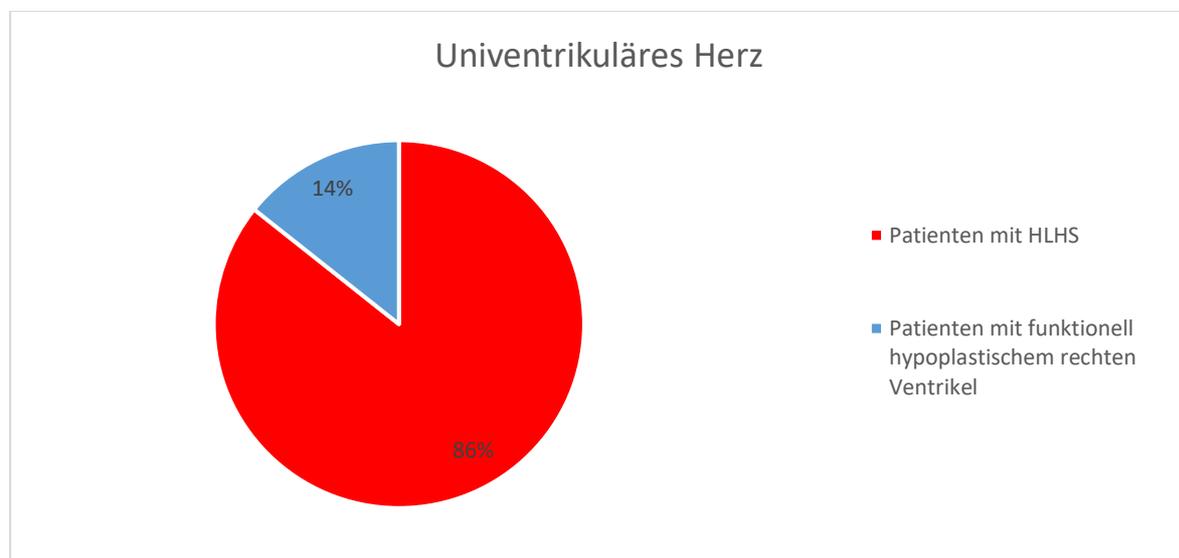


Abbildung 1 Anatomie der Patienten

4.3 Herzkatheteruntersuchung

In der Virusgruppe (n= 6/78) sowie in der Kontrollgruppe (n = 15/78) zeigten sich keine Stenosen im Sanoshunt/AP-Shunt über 30%, so dass alle Patienten morphologisch und funktionell für eine PCPC-Operation als geeignet eingestuft wurden.

Alle Patienten (n= 78) zeigten in der Herzkatheteruntersuchung keine Kontraindikation für die geplante PCPC. Im Vergleich der Virusgruppe gegenüber der Kontrollgruppe hinsichtlich einer Relevanz einer vorliegenden Stenose im Sanoshunt/AP Shunt und in den peripheren Pulmonalarterien zeigte sich bei einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ kein signifikanter Unterschied.

4.4 Viren

In der Virusgruppe wurden mittels PCR fünf verschiedene Viren gefunden. Die identifizierten Viren waren das Influenza A (H1/N1) Virus, das Metapneumovirus (hMPV), das Rhinovirus, das Bocavirus und das Respiratory Syncytial Virus (RSV). Bei 5/6 der Patienten lag ein positiver Nachweis für das Rhinovirus vor. Bei einem Patienten mit einem positiven RSV-Nachweis zeigte sich auch ein positiver Nachweis für das Rhinovirus und das hMPV. Bei den beiden überlebenden Patienten wurde ein Rhinovirus gefunden. Bei einem dieser Patienten zusätzlich das Bocavirus (s. Tabelle 1).

Tabelle 1 Viren in der Virusgruppe

	RSV	RV	Influenza	hMPV	PIV	Bocavirus	Coronoavirus	SARS-CoV 2	Adenovirus
Patient 1	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Patient 2	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Patient 3	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Patient 4	-	+	-	-	-	+	-	-	-
Patient 5	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Patient 6	+	+	-	+	-	-	-	-	-

4.5 Präoperative Parameter

4.5.1 Röntgen Aufnahme des Thorax im Strahlengang anterior posterior

Hinsichtlich der Röntgen Thorax Untersuchung zeigten sich in beiden Gruppen keine Infiltrate, die als Hinweis für eine Pneumonie gewertet werden konnten.

4.5.2 Klinische präoperative Untersuchung

Alle Patienten waren bei der sorgfältigen klinischen Untersuchung asymptomatisch und sicher unauffällig bzgl. der Anamnesen in Bezug auf einen respiratorischen Infekt.

4.5.3 Präoperative Laborparameter

Hinsichtlich der Laborparameter zeigte die Virusgruppe CRP-Normwerte von 1,2 mg/L (Range 0,5-3,7 mg/L). Die Kontrollgruppe zeigte CRP-Normwerte von 0,5 mg/L (Range 0,5-12,1 mg/L). Es zeigte sich bezogen auf den CRP-Wert kein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$). Die Virusgruppe zeigte in der präoperativen Laborkontrolle Leukozyten von $8,3 \times 10^9/L$ (Range $4,0-11,5 \times 10^9/L$) und die Kontrollgruppe $10,3 \times 10^9/L$ (Range $5,1-17,5 \times 10^9/L$). In der Analyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$). Die Analyse der Thrombozyten der Virusgruppe ($328 \times 10^9/L$ (Range $191-511 \times 10^9/L$)) und der Kontrollgruppe ($331 \times 10^9/L$ (Range $213-544 \times 10^9/L$)) zeigten keinen signifikanten Unterschied ($p \leq 0,05$). Die Ergebnisse der präoperativen Daten sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2 Präoperative Daten

Virusgruppe (n=6) und Kontrollgruppe (N=15), Median, Range, p: Irrtumswahrscheinlichkeit; signifikantes Ergebnis bei $p \leq 0,05$.			
	Virusgruppe	Kontrollgruppe	p
Alter [Tage] bei Operation	180 (150-660)	180 (120-810)	1,51
Geschlecht w/m	3/3	6/9	1
Gestationsalter [Schwangerschaftswoche]	40 (41 – 37)	39 (37-42)	1,51
Geburtsgewicht [g]	3270 (2770-4140)	2950 (1460 - 3910)	0,185
Gewicht präoperativ [g]	7745 (5470-9800)	6500 (5250 - 11000)	0,10
Röntgen Thorax (Infiltrate) [%]	-	-	
Klinische Untersuchung (Symptome einer Atemwegsinfektion) [%]	-	-	
Periphere Sauerstoffsättigung (Pulsoxymetrie) [%]	79 (69 – 86)	75 (67-86)	0,69
CRP [mg/l] (Normwert < 5 mg/l)	1,2 (0,5 – 3,7)	0,5 (0,5 - 12,1)	0,154
Leukozyten [$\times 10^9/l$]	8,3 (4,0 – 11,5)	10,3 (5,1 – 17,5)	0,132
Thrombozyten [$\times 10^9/l$]	328 (191 – 511)	304 (213 – 544)	1,0

4.5.4 Intraoperative Parameter

Beim Vergleich der intraoperativen Parameter wurden keine signifikanten Unterschiede bei einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ gesehen. Der ZVD nach Intubation war in der Virusgruppe bei 17 cm H₂O (Range 12-22 cm H₂O) und in der Kontrollgruppe bei 14 cm H₂O

(Range 9-20 cm H₂O). In der arteriellen Blutgasanalyse der Virusgruppe zeigte sich eine mediane SpO₂ von 79 % (Range 75-87 %), eine mediane paO₂ von 50,5 mmHg (Range 41-62 mmHg), ein medianer Hb von 13 g/dl (Range 11,0 -14,8 g/dl) sowie ein medianes Lactat von 0,8 mmol/L (Range 0,6 -1,3 mmol/l). Im Vergleich zeigte die Kontrollgruppe in der arteriellen Blutgasanalyse eine mediane SpO₂ von 86 % (Range 62-92 %), eine mediane paO₂ von 56 mmHg, (Range 40-72 mmHg), ein medianer Hb von 13,5 g/dl (Range 11,3-17,3 g/dl) sowie ein medianes Lactat von 0,9 mmol/l (Range 0,5-1,3 mmol/l). In der statistischen Analyse zeigten alle Parameter der intraoperativen Blutgasanalyse keinen signifikanten Unterschied (p > 0,05). Die HLM-Zeit in der Virusgruppe lag im Median bei 87 min (Range 53-178 min). In der Kontrollgruppe zeigte sich eine mediane HLM-Zeit von 76 min (Range 56-170 min). Die Operationsdauer der Virusgruppe zeigte einen Median von 163 min (Range 130 – 260 min) und in der Kontrollgruppe einen Median von 140 min (Range 115-182 min). Hier zeigten sich in der statistischen Analyse keine signifikanten Unterschiede in der HLM-Zeit (p = 0,585) und in der Operationsdauer (p = 0,409). Zusammenfassend finden sich alle intraoperativen Parameter in Tabelle 3.

Tabelle 3 Intraoperative Daten

Virusgruppe (n=6) und Kontrollgruppe (N=15), Median; Range, p: Irrtumswahrscheinlichkeit; signifikantes Ergebnis bei p <= 0,05.			
	Virusgruppe	Kontrollgruppe	p
ZVD nach Intubation [cmH ₂ O]	17 (12-22)	14 (9-20)	0,381
Arterielle Blutgasanalyse :			
SpO ₂ [%]	79 (75-87)	86 (62 – 92)	0,267
paO ₂ [mmHg]	50,5 (41-62)	56 (40-72)	
Hb [g/dl]	13 (11-14,8)	13,5 (11,3 – 17,3)	0,381
Laktat [mmol/L]	0,8 (0,6-1,3)	0,9 (0,5-1,3)	0,622
HLM-Zeit [min]	87 (53-178)	76 (56-170)	0,585
Operationsdauer [min]	162 (130-260)	140 (115-182)	0,533

4.5.5 Postoperative Parameter

In der Analyse der postoperativen Ergebnisse zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Beatmungszeit der Gruppen. Die Virusgruppe zeigte eine Beatmungszeit von 33480 min (480 – 104873 min) und die Kontrollgruppe von 522 min (360 – 745 min) (s. Abbildung 3). In der Virusgruppe verstarben 4 von 6 Patienten. In der Kontrollgruppe verstarb kein Patient. In Bezug auf die Mortalität zeigte der statistische Vergleich der beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$). Die gesamten postoperativen Parameter sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Tabelle 4 Postoperative Daten

Virusgruppe (n=6) und Kontrollgruppe (N=15), Median, Range, p: Irrtumswahrscheinlichkeit; signifikantes Ergebnis bei $p \leq 0,05$.			
	Virusgruppe	Kontrollgruppe	p
FiO ₂ (bei ITS-Übernahme) [%]	100 (50-100)	100 (60-100)	0,970
ZVD (Bei ITS-Übernahme [mmHg])	19 (12-29)	20 (14-24)	0,791
Beatmungszeit [min]	25317 (480 - 104873)	510 (360 – 745)	< 0,001
CRP (2. Postoperativer Tag) [mg/dl]	31 (16 – 66)	36 (24,1- 75,1)	0,791
Leukozyten [x 10 ⁹ /l]	10,2 (8,1-12,4)	9,3 (3,9 – 13,3)	0,519
Thrombozyten [x 10 ⁹ /l]	207 (112 – 378)	165 (77 – 291)	0,112
Liegetage auf Intensiv [d]	26 (4 – 73)	3 (1-7)	0,007
Exitus letalis [n]	4	0	<0,001

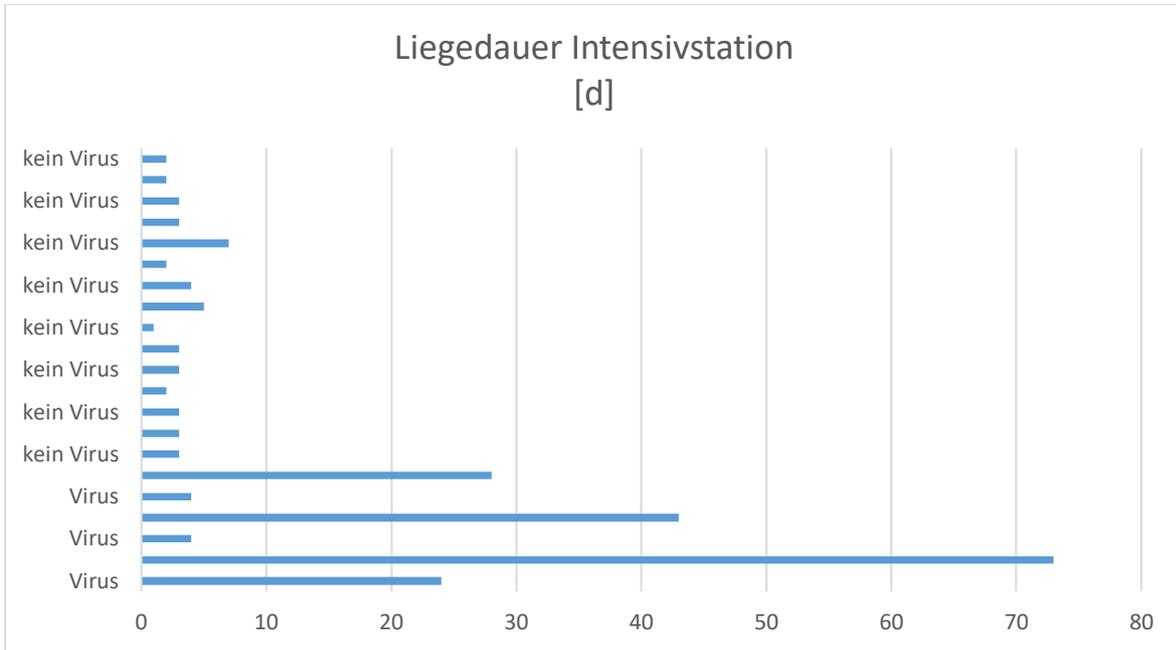


Abbildung 2 Liegedauer Intensivstation

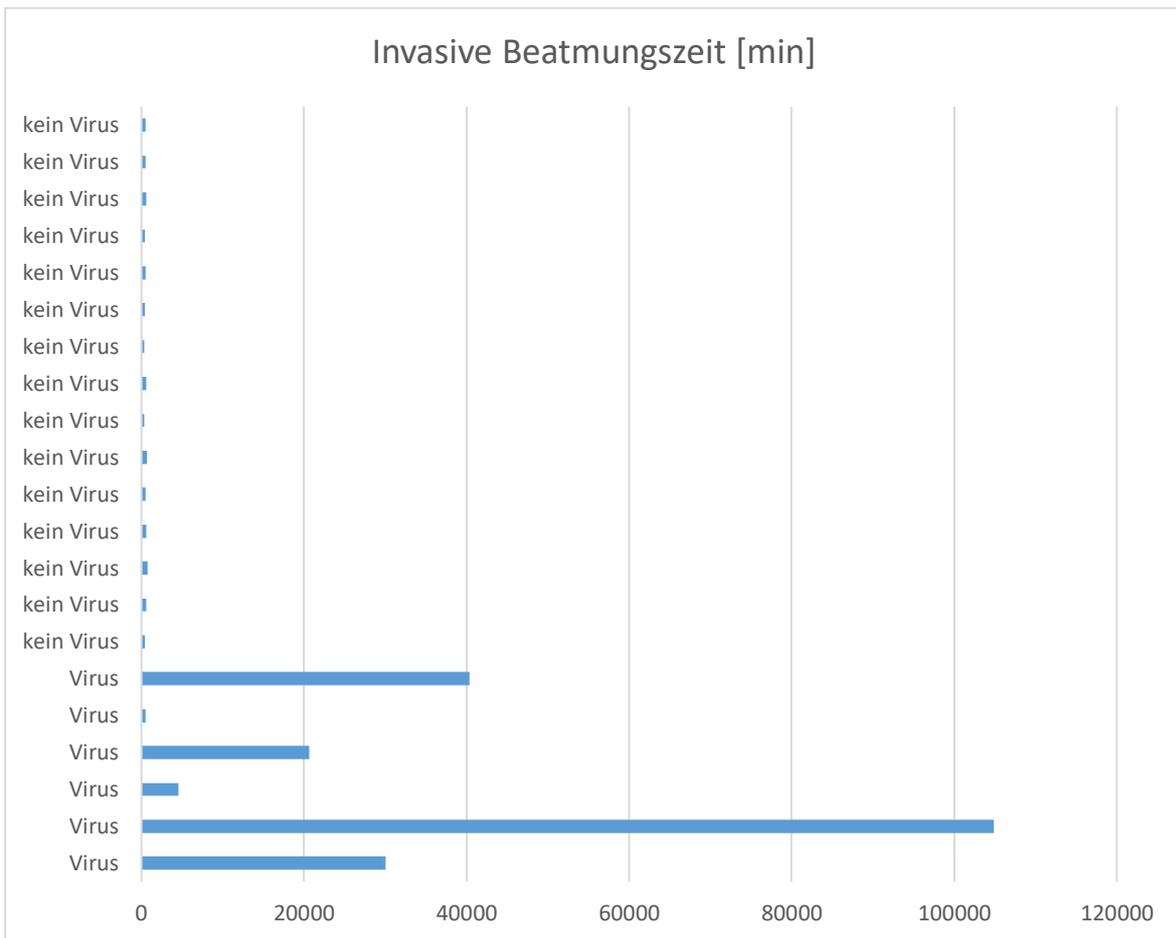


Abbildung 3 Invasive Beatmungszeit

5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit dem Thema der Auswirkungen von Infektionen nach PCPC im Rahmen eines standardisierten präoperativen Managements mit dem Ziel einen sicher infektfreien Patienten der Operation zuzuführen. Dabei wurden Parameter miteinander verglichen, die Hinweise für eine mögliche Infektion liefern könnten. Es zeigte sich, dass alle Patienten präoperativ und intraoperativ asymptomatisch waren und keine Hinweise auf eine mögliche Infektion zeigten. Der prägnanteste Unterschied zwischen den Gruppen stellte die postoperative maschinelle Beatmungszeit dar. Alle weiteren Parameter lieferten keine eindeutigen Unterschiede.

5.1 Präoperative Diagnostik

Hinsichtlich der durchgeführten präoperativen Diagnostik waren die Patienten aus der Virusgruppe asymptomatisch. Bei eindeutigen Befunden, d.h. vor allem in der klinischen Untersuchung, wurden die Operationen abgesagt und verschoben. Teilweise wurden die Operationen bei positiven PCR-Befund so weit verschoben, bis die PCR negativ und die Patienten asymptomatisch waren. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass generell vor PCPC-Operationen und/oder generell bei Fontanoperationen eine PCR hinsichtlich eines viralen respiratorischen Infektes durchgeführt werden sollte.

5.2 Röntgen Aufnahme des Thorax im Strahlengang anterior posterior

Nur mit einem Röntgen Thorax ist eine virale Pneumonie nicht sicher zu diagnostizieren, da die Zeichen zu unspezifisch sind. Die Röntgen Aufnahme des Thorax kann eine Hilfe bei der Diagnosestellung sein¹¹⁵. Mahabee-Gittens et al. berichten, dass sich mit einem Röntgen Thorax nur in 7-19% der Fälle eine Pneumonie diagnostizieren lässt¹¹⁶. Ebenso ist die interindividuelle Diagnosestellung unterschiedlich¹¹⁷. Bei einer viralen Pneumonie lassen sich einseitige oder bilaterale interstitielle Infiltrate sowie eine Überblähung diagnostizieren^{72,74,90,118,119}. Stefanidis et al. versuchten typische Röntgen Thorax Befunde der Viren zu differenzieren¹¹⁹. Das Influenza Virus H1N1 kann zu zentralen sowie peripheren Eintrübungen und Verdichtungen führen mit fleckigen oder knotigen Auffälligkeiten¹¹⁹. Das RS-Virus kann im Röntgen Thorax Eintrübungen sowie peribronchiale Verdichtungen sowie eine Überblähung und Atelektasen zeigen^{19,81,119}. Das humane Metapneumovirus zeigt vor allem parahiläre Eintrübungen, aber auch Überblähungen und Atelektasen¹²⁰. Rhinoviren können vor allem alveoläre Verdichtungen zeigen¹²¹. Hinweise auf eine Bocavirus-Infektion können Verdichtungen und Überblähungen sein¹²². Das Adenovirus kann bilaterale oder unilaterale parenchymale Eintrübungen zeigen¹¹⁹. SARS-CoV 2 kann im Röntgen Thorax milchglasartige Eintrübungen, grobe horizontale Trübungen und Verdichtungen zeigen. Diese zeigen sich

zumeist randständig und in den unteren Lungenabschnitten¹¹⁹. Damit wird klar, dass eine klar diagnostische Zuordnung radiologisch äußerst schwierig ist.

5.3 Zeitpunkt der Operation / Risikofaktoren

Die PCPC-Operation kann als ein Eingriff mit geringem Risiko eingeschätzt werden¹²³⁻¹²⁶. Das Mortalitätsrisiko liegt laut des RACHS Scores bei 3,8%⁵⁶. Die Gruppe um Kogon et al. hatte eine Mortalität von 0,7 % (n = 2/270)¹²⁶. Talwar et al. von 1,86% (n = 4/215)¹²⁵, Lee et al. von 4,7 % (n = 26/557)¹²³ und Scheurer et al. von 1,8 % (n= 3/167)¹²⁴.

Dennoch ist zu diskutieren, welche Risikofaktoren die Mortalität beeinflussen und insbesondere, wie schwerwiegend eine respiratorische Infektion die Mortalität der PCPC-Operation beeinflusst. In den von uns erhobenen Daten zeigte sich, dass in der Virusgruppe 4 von 6 Patienten verstarben. Dabei muss bedacht werden, dass es sich auch um scheinbar ungefährlichere Viren, wie das Rhinovirus, handelte. Es könnte schussgefolgt werden, dass die Kombination einer Infektion mit einem respiratorischen Virus im Rahmen einer Operation der PCPC, die Mortalitätsrate deutlich erhöht. Hinsichtlich dieser Erkenntnis sind kaum bis keine Daten zu finden. Generell ist ein Infekt der oberen Atemwege eine Kontraindikation für jegliche kinder-kardi-chirurgische Eingriffe mit Ausnahme von Notfalleingriffen^{108,109,127,128}. Bezogen auf bestimmte Viren, gibt es die meisten Untersuchungen hinsichtlich RSV. Khonghpatthanayothin et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass eine RSV-Infektion das Risiko für postoperative Komplikationen, einschließlich eines pulmonalen Hochdrucks, erhöht¹²⁹. Ebenso berichtete die Arbeitsgruppe um Altmann, dass eine Patientin mit einer RSV-Infektion postoperativ einen längeren Aufenthalt auf der Intensivstation sowie ein erhöhtes Risiko für kritische postoperative Komplikationen zeigte¹³⁰.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass eine virale Infektion bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern, die Morbidität und Mortalität steigert. Es kommt zu längeren Krankenhausaufenthalten, einschließlich einer verlängerten Liegezeit auf der Intensivstation v.a. wegen einer verlängerten mechanischen Beatmungsunterstützung^{108,109,127,128}.

Delgado et al. berichteten, dass das Risiko für Patienten mit mehr als einem positiven Virusnachweis nochmals höher sei¹²⁸. Dies zeigte sich auch in der 1. Fallbeschreibung. Bei dem beschriebenen Patienten zeigte sich eine Infektion mit RSV, Rhinovirus und hMPV.

Li et al. untersuchten Kinder (n=7895), die einen kinderherzchirurgischen Eingriff erhielten. In dieser Patientengruppe wurde bei allen Patienten unter dem 2. Lebensjahr (n= 2831) eine Multiplex PCR hinsichtlich respiratorischer Viren durchgeführt. Basierend auf den Ergebnissen der PCRs wurde eine „viral respiratory infection“ (VRI) - Gruppe (n=91) und eine nicht VRI-Gruppe (n= 2740) definiert. Die VRI-Gruppe wurde anschließend weiter differenziert. Es wurde das Outcome in der VRI-Gruppe analysiert und unterteilt in überlebt (n= 84/91) und verstorben (n=7/91). Eine weitere Analyse fand bezogen auf den Zeitpunkt der Diagnose des viralen

respiratorischen Infektes statt. Es wurde zwischen postoperativen VRI (n=56/91), d.h. Patienten mit einem positiven postoperativen PCR-Ergebnis bei zuvor negativen präoperativen PCR-Ergebnis, und präoperativen VRI (n=35/91), bei denen ein positives präoperatives PCR-Ergebnis vorlag, unterschieden. In der präoperativen Gruppe wurde noch zwischen VRI „resolved“ (n= 29/35) und VRI - „unresolved“ (n=6/35) unterschieden. VRI-„resolved“ bedeutete, dass vor der Operation ein positives PCR-Ergebnis und Symptome vorlagen. Anschließend wurde die Gruppe bei negativen PCR-Ergebnis und Symptombefreiheit operiert. Bei der VRI- „ unresolved“ Gruppe erfolgte die Operation vor Symptombefreiheit und offenem viralem Status. Hinsichtlich der Mortalität zeigten sich in der VRI-Gruppe sieben Todesfälle. Ein Todesfall war in der Gruppe der VRI - „unresolved“- Gruppe und sechs Todesfälle in der postoperativen VRI Gruppe (Mortalität 7,7%). Li et al. zeigten, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen der VRI - „resolved“ und der nicht VRI-Gruppe bei mechanischer Atemunterstützung, der Liegezeit auf der Intensivstation, der gesamten Krankenhausliegezeit, der Mortalität, der Anwendung von Hochfrequenzoszillation (HFO)-Beatmung und Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) sowie bei bakteriellen / fungalen Koinfektionen gab. Die Gruppe der VRI - „unresolved“ und der Nicht-VRI Gruppe zeigte, dass VRI - „unresolved“ Patienten eine erkennbare längere mechanische Atemunterstützung sowie eine verlängerte Liegezeit auf der Intensivstation und eine insgesamt längere Krankenhausliegezeit hatten. Im Vergleich der beiden Gruppen VRI - „resolved“ und VRI - „unresolved“ zeigte sich ein schlechteres Outcome mit Bezug auf mechanischer Atemunterstützung, Liegezeit auf der Intensivstation und Gesamtliegezeit, Gebrauch von HFO-Beatmung und ECMO sowie Krankenhaussterblichkeit.

Im Vergleich der postoperativen VRI-Gruppe mit der Nicht-VRI Gruppe zeigte sich ein signifikantes Ergebnis hinsichtlich einer längeren mechanischen Atemunterstützung, längerer Krankenhausliegezeit, häufigere Anwendung von HFO-Beatmung und ECMO sowie der Mortalität¹⁰⁹. Li et al. stellten mittels multivariater Analyse fest, dass im Zusammenhang mit einem respiratorischen Infekt und einem palliativen kinderherzchirurgischen Eingriff, die Mortalität der Patienten erhöht war¹⁰⁹. Nach intensiven Literaturrecherchen ist dies die einzige Studie, die diesen Zusammenhang so eindeutig darstellt.

Li et al. zeigten ebenfalls, dass eine RSV-Infektion im Vergleich zu einer anderen viralen respiratorischen Infektion ein signifikantes Risiko für die Mortalität und eine längere mechanische Beatmungszeit ist. Die Mortalität der präoperativen VRI-Gruppe lag bei einem Nachweis eines respiratorischen Virus bei 12,7 %.

In der von uns publizierten Studie „Human metapneumovirus infection in the cardiac paediatric ICU before and during COVID 19 pandemic: a retrospective cohort analysis“ konnten wir zeigen, dass eine Infektion mit hMPV bei Kindern mit angeborenem Herzfehler nach einer

Operation mit einem komplikationsreicheren Verlauf sowie mit einer verlängerten Liegezeit auf der Intensivstation assoziiert war⁹⁸.

Weitere mögliche Risikofaktoren wurden in verschiedenen Arbeiten analysiert. Dabei handelte es sich um folgende Risikofaktoren:

- Lebensalter zum Zeitpunkt der Operation^{123,125,126}
- Gewicht zum Zeitpunkt der Operation¹²⁶
- Typ des angeborenen Herzfehlers^{71,123,124,126,131}
- Dimension der Pulmonalarterie¹²⁵
- Ventrikuläre Funktion¹²³
- AV-Klappeninsuffizienz^{53,123,124}
- Druck / Widerstand im pulmonalarteriellen System / transpulmonaler Gradient^{124,126}
- Kardiopulmonale-Bypass-Zeit^{125,126}
- ZVD¹²⁶
- *Vasoactive Inotropic Score*¹²⁵

Lee et al. sahen bei einer PCPC-Operation (n= 557) vor dem 3. Lebensmonat ein signifikant schlechteres Outcome (Hazard ratio 4,91, p = 0,001)¹²³. Talwar et al. berichteten, dass sie in ihrer Patientenkohorte (n = 215) bei einem Lebensalter vor dem 6. Lebensmonat eine signifikant verlängerte Liegezeit feststellten (p = 0,001). Reddy et al. berichteten dementsprechend, dass sie in ihrer Kohorte (n = 42) eine erhöhte Mortalität bei einer PCPC-Operation vor dem 2. Lebensmonat (p = 0,01) sahen¹³². Nicolas et al. verglichen die Mortalität, der Patienten nach einer PCPC-Operation (n= 2239) im Zeitraum von 1982 und 2000 vor dem 3. Lebensmonat mit denen, die zwischen dem 3. Lebensmonat und 2. Lebensjahr eine PCPC-Operation erhalten hatten. Es zeigte sich eine signifikant höhere Mortalität bei einer PCPC-Operation vor dem 3. Lebensmonat (15 % vs. 5% bei Operationen zwischen 1992 und 1995, 13 % vs. 4 % zwischen 1996 und 2000)¹¹⁰.

Kogon et al. zeigten, dass ein niedrigeres Körpergewicht (< 6kg) in ihrer Patientenkohorte (n = 226) einen verlängerten Krankenhausaufenthalt zu Folge hatte¹²⁶. In unserer Virusgruppe lag der Median des Körpergewichts bei Operation bei 7745g (Range 5470g –9800g) und in der Kontrollgruppe bei 6500g (Range 5250g – 11000g, s. Tabelle 2).

Kogon et al. sahen bei einem morphologisch rechten Systemventrikel eine signifikant längere Liegezeit auf der Intensivstation (p = 0,02) sowie einen insgesamt längeren Krankenhausaufenthalt (p = 0,011)¹²⁶. Die Gruppe um Lee stellte bei Patienten mit DILV (n = 49/557) sowie bei Patienten mit TA (n = 66/557) keinen Todesfall bis zur Fontankomplettierung fest. Daher stuften sie die PCPC für diese Patientengruppen als eine „Low Risk“ Operation ein¹²³. Lee et al. sahen bei einem unbalancierten AV-Kanal (n = 56/557 10,2%) im Vergleich zu HLHS (n = 290/557, 52 %), TA (n= 66/557, 12,2 %), DILV (n= 49/557, 9%), und anderen (n = 94/557, 17 %) ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (p < 0,0005). 12,3 % der Patienten mit

unbalancierten AV-Kanal verstarben innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage¹²³. Alejos et al. sahen bei Patienten mit einem morphologisch rechten Systemventrikel ein 60-mal höheres Risiko für ein Scheitern der PCPC als bei Patienten mit einem morphologisch linken Systemventrikel¹³¹.

Talwar et al. untersuchten die Auswirkungen der Diameter der Pulmonalarterien auf das Outcome. In ihrer Kohorte (n = 215) lagen bei 34/215 Patienten nicht konfluierende Pulmonalarterien vor¹²⁵. Bei 14/34 Patienten lag eine relevante Stenose der linken Pulmonalarterie vor. Talwar et al. sahen in dieser Gruppe (n=14/215) eine verlängerte Liegezeit auf der Intensivstation (p= 0,010)¹²⁵. In dem von uns untersuchten Kollektiv wurden Stenosen im PA-System präoperativ ausgeschlossen.

Sicherlich ist bei Operationen an univentrikulären Herzen mit einem schlechteren Outcome zu rechnen, wenn eine ventrikuläre Dysfunktion des Systemventrikels vorliegt. Lee et al. verglichen eine normale ventrikuläre Funktion (77,1%) mit einer milden (15,4%), moderaten (6,9%) und schweren (0,6%) ventrikulären Dysfunktion des dominanten Ventrikels. Sie sahen einen signifikanten Unterschied für ein schlechteres Outcome, wenn die ventrikuläre Dysfunktion mehr als mild war (p < 0,0005)¹²³.

Der Einfluss der AV-Klappeninsuffizienz auf das Outcome der PCPC wird in der Literatur häufig diskutiert. In der von uns gesichteten Literatur wird eine relevante AV-Klappeninsuffizienz als ein Risikofaktor angesehen, der ein schlechteres Outcome bewirken kann^{123,124,131}. Lee et al. sahen eine frühzeitigere AV-Klappen-Korrektur an einer signifikanten AV-Klappeninsuffizienz als sinnvoll an, um das Outcome zu verbessern¹²³. Ebenso beschrieb die Gruppe um Lee die AV-Klappeninsuffizienz als den einzigen von drei Risikofaktoren (Ventrikuläre Dysfunktion, AV-Klappeninsuffizienz, inbalancierter AV-Kanal), die eine signifikante Relevanz in Bezug auf das Outcome zeigte, der aktiv beeinflusst werden kann¹²³. Die Gruppe verglich eine AV-Klappenkorrektur zum Zeitpunkt der PCPC mit einer Korrektur zu einem späteren Zeitpunkt. Sie stellten fest, dass eine spätere Korrektur das bessere Outcome bis zur Fontankomplettierung zeigte (74% vs. 88%)¹²³. Scheurer et al. sahen in der AV-Klappeninsuffizienz einen Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität und für eine frühere Transplantation im Verlauf¹²⁴.

Der ZVD spiegelt den pulmonalarteriellen Druck wider und korreliert mit dem Druck und Widerstand im pulmonalen Kreislauf. Alejos et al. sahen in ihrer Untersuchung, dass ein erhöhter pulmonalarterieller Druck > 18 mmHg einen signifikanten Risikofaktor (p <= 0,05) für ein Versterben vor Entlassung oder ein Scheitern („Take Down“ auf den Status der Norwood Operation oder die Notwendigkeit einer Transplantation) einer PCPC war¹³¹. Kogon et al. sahen bei einem erhöhten ZVD und transpulmonalen Druck eine verlängerte Liegezeit auf der Intensivstation sowie des gesamten Krankenhausaufenthaltes¹²⁶.

Talwar et al. sahen bei einer verlängerten Bypass-Zeit einen erhöhten vasoactive-Ionotropic Score, aber gleichzeitig durch den erhöhten Score kein erhöhtes Risiko der Mortalität bei PCPC¹²⁵. Die Gruppe um Talwar sah bei einer PCPC ohne Bypass einen niedrigeren VIS Score¹²⁵. Kogon et al. beschrieben bei einer längeren Bypasszeit (> 85 min) eine verlängerte Liegezeit auf der Intensivstation und des gesamten Krankenhausaufenthaltes¹²⁶. In unserer Arbeit sahen wir eine mediane HLM-Zeit der Virusgruppe von 87 min (Range 53 – 178 min) und in der Kontrollgruppe von 76 min (Range 56 – 170 min, s. Tabelle 3). In der statistischen Analyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,585$, s. Tabelle 3). Dementsprechend sahen wir in der Virusgruppe auch eine verlängerte Liegezeit auf der Intensivstation (Median 26 Tage; Range 4-73 Tage, s. Tabelle 4).

Definition „Vasoactive-Ionotropic Score“

Dieser Score wurde für eine Objektivierung des Ausmaßes der pharmakologischen kardiovaskulären Unterstützung bei Kindern nach einem kardiochirurgischen Eingriff entwickelt. Es werden alle eingesetzten inotropen und vasokonstriktiven Medikamente zusammengefasst. Folgende Formel wurde dafür entwickelt:

Dopamin Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) + Dobutamin Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) + 10 x Milrinon Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) + 10000 Vasopressin Dosis (IE/kg/min) + 100 x Epinephrin Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) + 100 x Norepinephrin Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)¹⁰

Der Score soll ein unabhängiger Marker für das klinische Outcome der Kinder sein. Gaies et al. berichteten, dass ein hoher Score in den ersten 48 h nach Operation ein Hinweis für ein schlechteres Outcome darstellte. Die Gruppe sprach von einem hohen Score, wenn nach 24 h dieser bei 20-24 war sowie in den folgenden 24h bei 15-19 war. Gaies et al. interpretierten diese Einteilung als guten Hinweis für ein schlechteres Outcome¹⁶

5.4 Prävalenz von Virusinfekten bezogen auf die Jahreszeiten

Eine PCPC ist nicht beliebig planbar. Hinsichtlich des Risikos einen respiratorischen Infekt zu erhalten, wird in der Literatur diskutiert, inwieweit elektive kinderkardiochirurgische Eingriffe in den Wintermonaten nicht stattfinden sollten. Spaeder et al. untersuchten ebenfalls den Effekt auf das Outcome, während der Infektsaison bei Kindern ($n = 744$), die einen kardiochirurgischen Eingriff erhielten¹²⁷. Es wurden eine Gruppe, die in der Infektsaison operiert wurde ($n = 262$) und eine Vergleichsgruppe, welche außerhalb der Saison operiert wurde ($n = 482$), verglichen¹²⁷. In der gesamten Kohorte konnte bei 13 Kindern (9 Kinder während der Infektsaison und 4 Kinder außerhalb der Infektsaison) mindestens ein respiratorisches Virus nachgewiesen werden¹²⁷. Spaeder et al. konnten keine Unterschiede bezogen auf das Outcome während der Infektsaison feststellen¹²⁷. Wenngleich es in der

Infektsaison insgesamt zu häufigeren Infektionen gekommen war¹²⁷. Spaeder et al. stellten generell bei einem viralen Infekt eine verlängerte postoperative Krankenhausliegezeit ($p < 0,01$) sowie eine längere postoperative Liegezeit auf der Intensivstation ($p < 0,01$) fest¹²⁷. Jedoch zeigte sich bei Spaeder et al. keine verlängerte mechanische Beatmungszeit, keine verlängerte Herzlungenmaschinenzeit keine häufigere Anwendung einer ECMO-Therapie sowie kein signifikanter Unterschied in der Mortalität im Vergleich der Patienten mit viralen respiratorischen Infekt und den Patienten, die keinen Nachweis eines viralen respiratorischen Infektes hatten¹²⁷. In der Arbeit von Spaeder et al. wurde von zwei Todesfällen (17%) in der Gruppe der Patienten mit respiratorischem Infekt berichtet. Dabei fiel auf, dass es sich bei beiden Patienten um Patienten mit HLHS handelte, wobei beide unterschiedliche Operationen (Trikuspidalannuloplastie, Norwood-Operation) erhalten hatten. Des Weiteren wurden bei einem dieser Patienten zwei respiratorische Viren (RSV und Influenza A) nachgewiesen. Ebenso sei erwähnt, dass in der Gruppe der Patienten mit Infekt, fünf Patienten ein funktional univentrikuläres Herz aufwiesen und von diesen zwei verstarben¹²⁷. Nordmeyer et al. zeigten 2020, dass es keinen signifikanten Unterschied in der frühen postoperativen Periode der TCPC hinsichtlich der Morbidität und Mortalität im Vergleich des Zeitpunktes bezüglich Winter- und Sommersaison gab¹³³. Dafür verglich die Gruppe um Nordmeyer retrospektiv 211 Patienten, welche eine TCPC zwischen 1995 bis 2015 während der Wintersaison erhalten hatten ($n = 70$, 33%), mit Patienten ($n = 141$ m 67%), welche eine TCPC in der Sommersaison erhalten hatten¹³³. Obwohl wir in der Arbeit keine Analyse von TCPC-Patienten durchgeführt haben, sollen die Ergebnisse der Gruppe um Nordmeyer et al. als Beispiel dienen, dass der Zeitpunkt der Infektion mit einem respiratorischen Virus hinsichtlich des Outcome bezogen auf die Jahreszeit keine Rolle spielt. Ähnliche Daten zu einer PCPC-Operation sind nicht zu finden. Dies mag daran liegen, dass die PCPC-Operation im Vergleich zu einer TCPC-Operation kein elektiver Eingriff ist.

5.5 Welchen zusätzlichen Wert hat eine PCR Diagnostik bei asymptomatischen Patienten.

Moe et al. analysierten 331 Nasen-/Rachenabstriche. Die PCR war positiv in 70 % der Fälle ($n = 55/79$) bei Kindern mit eindeutigen Symptomen eines respiratorischen Infektes positiv¹³⁴. In der Gruppe der Kinder mit milden Symptomen ($n = 135$) war die PCR in 41 % der Fälle ($n = 55/135$) positiv¹³⁴. Bei symptomfreien Kindern ($n = 117$) konnte in 30% der Fälle ($n = 35/117$) ein positiver Befund in der PCR diagnostiziert werden¹³⁴. Die Studie von Moe et al. soll zeigen, dass es auch positive PCR-Befunde bei asymptomatischen Patienten gibt. Patienten ohne angeborenen Herzfehler können sicher anästhesiologisch versorgt werden, wenn diese sehr milde Symptome eines respiratorischen Infektes aufweisen¹⁰⁸.

Zhang et al. untersuchten 1629 Kinder nach einer kinderchirurgischen Operation¹⁰⁷. Dabei diagnostizierten sie postoperativ 171 PCR positive Patienten (9,9%) auf ein respiratorisches Virus¹⁰⁷. 47 Patienten zeigten milde Symptome und 124 Patienten zeigten keinerlei Symptome¹⁰⁷. Beim Vergleich dieser beiden Patientengruppen zeigte sich, dass die Patienten mit Symptomen einen verlängerten Krankenhausaufenthalt hatten¹⁰⁷.

Spaeder et al. sahen es in ihrer Arbeit, welche vor der Corona Pandemie durchgeführt wurde, nicht als praktikabel an, bei präoperativen asymptomatischen Patienten eine PCR und/oder eine virale Kultur durchzuführen¹²⁷. Hinsichtlich der viralen Kultur ist es nachvollziehbar, weil eine Anzucht von Viren sehr zeitaufwändig ist und somit für die Entscheidung einer direkten stationären Aufnahme wegfällt. Spaeder et al. führten zur Klärung einer Infektion Antigentest durch, da sie ebenfalls die Zeit für die Auswertung einer PCR als für zu lang ansahen¹²⁷. Spaeder et al. verwendeten u.a. Immunochromatographie Antigen Tests. Diese weisen eine hohe Spezifität (> 90%) auf. Die Sensitivität ist niedriger und wird bspw. bei RSV mit 60% angegeben. Spaeder et al. sahen diese Tests als präoperatives Testverfahren kritisch, da es häufig bei asymptomatischen und Patienten mit milden Symptomen zu falsch positiven Werten kommen könnte, so dass unnötig Operationen verschoben werden würden¹²⁷. Des Weiteren wurde in der Arbeit von Spaeder et al. über direkte Immunofluoreszenztests diskutiert. Bei diesem Verfahren lag eine Sensitivität von 93% und eine Spezifität von 97% vor¹²⁷. Die Gruppe postulierte, dass trotz des größeren Aufwandes der Immunfluoreszenztest eine gute Alternative zum Immunochromatographie Antigentest ist¹²⁷. Delgado et al. untersuchten in ihrer Studie asymptomatische Patienten (n=69), die einen weniger komplexen kardiochirurgischen Eingriff erhalten sollten, auf einen viralen respiratorischen Infekt, hinsichtlich ihres postoperativen Outcomes (gesamte Krankenhausliegezeit, Liegezeit auf der Intensivstation, Intubationszeit, respiratorische Komplikationen)¹²⁸. Mittels PCR wurden 17 Patienten (30%) positiv getestet¹²⁸. Das häufigste gefundene Virus war ein Rhinovirus (n = 12 (60%))¹²⁸. Die Ergebnisse lieferten keine signifikanten Unterschiede im Outcome zwischen den positiv getesteten und negativ getesteten Patienten¹²⁸. Beim Vergleich der positiv getesteten Patienten zeigten die Patienten eine längere Intubationszeit, eine höhere Inzidenz für pulmonale Komplikationen und einen häufigeren häuslichen O₂-Bedarf, welche mehr als einen Virusnachweis hatten¹²⁸. Delgado et al. verglichen auch Patienten mit postoperativen respiratorischen Symptomen mit denen, die keine respiratorischen Symptome aufwiesen (n=51)¹²⁸. Bei dieser Gruppe zeigte sich sowohl bei Nachweis eines Virus (n=4) als auch bei keinem Nachweis eines Virus (n = 3) eine verlängerte gesamte Krankenhausliegezeit, eine längere Liegezeit auf der Intensivstation sowie eine verlängerte Intubationszeit¹²⁸. Delgado et al. bewerteten die präoperative PCR bei asymptomatischen Patienten als eine nicht effektive Methode, um einen möglichen komplikationsreicheren postoperativen Verlauf bei präoperativem Nachweis eines respiratorischen Virus zu identifizieren¹²⁸. Dennoch könnte die

PCR respiratorische Viren bei asymptomatischen Patienten vor möglichen Symptomen identifizieren, da die PCR auch positive Ergebnisse bei einer niedrigeren Viruslast liefert^{128,135}. Die Sensitivität einer positiven PCR bei asymptomatischen Patienten liegt bei 35-47%¹⁰⁹. Moe et al. zeigten ebenfalls, dass bei 30% der asymptomatischen Kindern Viren mittels PCR nachgewiesen werden konnten¹³⁴.

Die Li Gruppe rechtfertigte eine präoperative PCR auch damit, dass die VRI - „resolved“ Gruppe einen unkomplizierteren postoperativen Verlauf zeigte als die Patienten, bei denen postoperativ ein respiratorischer Infekt nachgewiesen werden konnte. Dies bedeutet, dass bei präoperativer Diagnose eines respiratorischen Infektes das Outcome verbessert werden könnte. Li et al. sind der Meinung, dass eine Wiederholung des PCR bei Patienten erfolgen sollte, die Anzeichen für einen respiratorischen Infekt aufweisen, auch wenn diese Patienten präoperativ negativ getestet wurden. Dies sei notwendig, da die Sensitivität der positives PCR bei asymptomatischen Patienten bei 35-47 % läge¹⁰⁹.

Ebenso ist in diesem Zusammenhang das Risiko einer möglichen nosokomialen Infektion zu berücksichtigen, was aber durch gute Hygiene und regelmäßige Kontrollen bei allen kardiochirurgischen Patienten vermindert werden kann¹⁰⁹.

Roeleveld et al. führten eine Studie durch, in der sie asymptomatische Kinder mit geplanten elektiven kardiochirurgischen Eingriffen (n= 163) präoperativ mittels PCR auf respiratorische Viren, mit dem Hauptaugenmerk auf Rhinoviren, testeten¹³⁵. Insgesamt diagnostizierten sie bei 97 (60%) Patienten einen präoperativen positiven Befund auf ein respiratorisches Virus¹³⁵. 74 (45%) Patienten waren positiv auf ein Rhinovirus¹³⁵. Im Vergleich mit den negativ getesteten Patienten zeigten sich mit den präoperativ positiv getesteten Patienten bezogen auf das Outcome keine signifikanten Unterschiede. Dieses Ergebnis lag sowohl bei dem Vergleich der Rhinovirusgruppe mit den negativ getesteten Patienten, als auch bei den anderen Virus positiven Patienten gegenüber den negativ getesteten Patienten¹³⁵. Roeleveld et al. sahen keinen Benefit in einem präoperativen Screening von Kindern mit elektivem kardiochirurgischem Eingriff. Dennoch wird in der Arbeit beschrieben, dass Patienten (n= 26, 16%) eine längere mechanische Beatmungszeit, eine verlängerte Liegezeit auf der Intensivstation sowie eine verlängerte Krankenhausliegezeit aufwiesen, wenn sie postoperativ klinische Zeichen einer Infektion entwickelten¹³⁵. Dies wurde auch in früheren Arbeiten mit postoperativen Rhinovirus-Infektionen beschrieben¹³⁵. Roeleveld et al. gaben bei ihren Patienten an, dass sie keine präoperativen Hinweise für eine postoperative Infektion finden konnten¹³⁵.

Zusammenfassend zeigt die Literatur, dass sich bei einem postoperativen respiratorischen Infekt das Outcome, bei Patienten, die präoperativ asymptomatisch waren, verschlechtert. Dennoch wird keine eindeutige Empfehlung für ein präoperatives Screening mittels PCR ausgesprochen.

Im Gegensatz dazu wurde mit Beginn der COVID 19 Pandemie vom RKI eine präoperative PCR auf SARS-CoV 2 empfohlen. In der Kohorte dieser Arbeit wurden mit Beginn der Pandemie alle Patienten mittels PCR auf SARS-CoV 2 getestet. Bei keinem unserer Patienten wurde prä- und postoperativ SARS-CoV 2 diagnostiziert. Insbesondere bei Kindern war dies entscheidend, da die COVID-19 Infektion häufig milde oder asymptomatisch verläuft¹³⁶. Rassweiler-Seyfried et al. zeigten, dass unter 1% (39/7745) der präoperativen durchgeführten SARS-CoV 2-Tests von Juni bis Dezember 2020 bei Erwachsenen positiv waren¹³⁷. Dennoch wurde das präoperative Screening auf SARS-CoV 2 zwingend, weil eine SARS-CoV-2-Infektion und eine anschließende Intubation zu einer hohen Mortalität führten¹³⁷. Rassweiler-Seyfried et al. berichten dahingehend, dass im Zeitraum von 01.01. bis 21.03.2020 die 30 Tage Mortalität bei einer gesicherten SARS-CoV 2-Infektion bei 23,8 % (268 von 1128 Patienten) lag. Bei 51,2 % traten pulmonale Komplikationen auf und bei Komplikationen kam es in 38% der Fälle zum Tod¹³⁷.

5.6 Wartezeit bei symptomatischen Patienten bis zur Operation

Schwierig ist die Festlegung für den Zeitpunkt der PCPC nach einem respiratorischen Infekt. Es finden sich in der Literatur keine genauen Angaben, die Spanne reicht von 4-9 Wochen. Diese Empfehlung basiert auf Erfahrung und nicht auf Evidenz^{109,128}. Eindeutig zeigt die Literatur, dass die Patienten symptomfrei sein und ein negatives PCR-Ergebnis aufweisen sollten^{108,109,127,128}.

Diesbezüglich gibt es einen Fall in unserer Kohorte bei dem wir präoperativ ein Rhinovirus nachgewiesen hatten. Bei diesem Patienten haben wir bis zu 4 Wochen nach dem letzten positiven PCR-Nachweis abgewartet. Im Folgenden zeigte sich ein unkomplizierter postoperativer Verlauf.

5.7 Nasen-/Rachen- Abstriche

Meerhoff et al. zeigten in ihrer Studie, dass der Nasen-/Rachen-Abstrich im Vergleich zum nasopharyngealen Aspirat, eine geringe Sensitivität (67% vs. 92%), insbesondere bei RSV und Rhinovirus, bei Patienten mit milden Symptomen hatte¹³⁸. Dies wurde durch eine geringe Viruslast (CT-Wert) erklärt¹³⁸. Meerhoff et al. sahen die Unterschiede in der Sensitivität vor allem bei CT-Werten ab 30-40 Zyklen¹³⁸. Im Vergleich zeigte die Gruppe, dass bei Patienten mit schweren Symptomen der Nasen/Rachen-Abstrich eine Sensitivität von 100% bei RSV hatte¹³⁸. Es ist weiter zu diskutieren, ob mittels eines nasopharyngealen Aspirates der größtmögliche Anteil der Viren identifiziert werden kann, oder ob eine Bronchoalveoläre Lavage (BAL) notwendig ist. Zhu et al. verglichen bei Kindern mit schwerer community acquired Pneumonie (n= 204) das nasopharyngeale Aspirat mit einer BAL hinsichtlich der

Identifikation von respiratorischen Viren mittels PCR¹³⁹. In 15,8 % der Fälle (33/204) konnte bei einem nasopharyngealen Aspirat ein Virus gefunden werden¹³⁹. In 32,3 % der Fälle (75/204) wurde bei einer BAL ein respiratorisches Virus gefunden¹³⁹. Im Vergleich der beiden Entnahmemethoden zeigte sich, dass nur die Hälfte der Viren der BAL in den nasopharyngealen Aspiraten gefunden werden konnte¹³⁹. In der BAL konnten alle Viren nachgewiesen werden, die auch in nasopharyngealen Aspirat diagnostiziert wurden¹³⁹. Daher sehen Zhu et al. die BAL als „Goldstandard“ mit einem positiven prädiktiven Wert von 96,9 % und einem negativen prädiktiven Wert von 80,1%¹³⁹.

Diesbezüglich ist es jedoch nicht vertretbar bei allen Patienten eine präoperative BAL durchzuführen. Zumal hierfür eine notwendige Sedierung oder Narkose stets ein Risiko für diese Patienten darstellt. Es sollte diskutiert werden, ob nicht von allen Patienten ein nasopharyngeales Aspirat genommen werden sollte, auch wenn der Abstrich die angenehmere Methode darstellt, weil bei dieser Methode den Patienten über die Nase Nasen-/Rachensekret abgesaugt wird¹³⁸. Im Vergleich dazu wird der nasopharyngeale Abstrich auch als Goldstandard für die SARS-CoV 2-PCR verwendet. Die weiteren Analysen aus der Pandemie werden vielleicht weitere Klärungen diesbezüglich liefern.

5.8 Entzündungsparameter

Bei Betrachtung der von uns durchgeführten präklinischen Maßnahmen müssen die Entzündungsparameter diskutiert werden. Das CRP sowie die Leukozytenzahl sind standardisierte Laborparameter, die Hinweise auf eine Entzündungsreaktion geben können¹⁴⁰. In unserer Arbeit wurden Entzündungsparameter wie PCT und/oder IL-6 präoperativ nicht berücksichtigt, weil diese nicht in allen Fällen verfügbar waren. Schon lange wird die Rolle des CRP in der Differenzierung zwischen bakteriellen und viralen Infekten bei Kindern kontrovers diskutiert¹⁴¹. Korppi et al. berichten Anfang der 90er Jahre, dass ein erhöhtes CRP häufiger bei Kinder mit bakteriellen Infektionen gefunden wurde, als bei alleinigen viralen Infektionen und/oder kombinierten viralen und bakteriellen Infektionen¹⁴¹. Die Arbeitsgruppe versuchte auch anhand verschiedener CRP-Grenzen eine Differenzierung zu ermöglichen, was aber keine signifikanten Ergebnisse lieferte. Letztlich kommen Korppi et al. zu dem Schluss, dass ein niedriger CRP-Wert eine bakterielle Infektion nicht ausschließen kann und ein viraler Infekt selten einen hohen CRP-Wert (CRP > 40 mg/l) ohne bakterielle Beteiligung zeigt¹⁴¹. Ramgopal et al. beschreiben den CRP-Wert als einen wichtigen Marker für die Identifikation einer schweren Inflammation. Zusätzlich sehen sie Procalcitonin (PCT) als möglichen Marker für eine bakterielle Ätiologie einer Infektion. Die Bestimmung der Anzahl der Leukozyten hat nach diesen Aussagen nur einen geringen Stellenwert¹⁴². Ähnliches zeigte auch die Gruppe um Gunaratnam. Sie zeigten, dass CRP und PCT sensitiver sind als die Anzahl der Leukozyten bei der Zuordnung der Ätiologie eines respiratorischen Infektes¹⁴³. Gleichzeitig sind alleinige

Bestimmungen von CRP, PCT und Leukozyten zur Klärung der Ätiologie nicht sinnvoll¹⁴³. Zusätzlich werden weitere Biomarker, wie IL-6 und IL-8 für die Diagnostik eingesetzt. Dennoch sollte bei der Diagnostik eine Kombination aus den Biomarkern verwendet werden, da diese (CRP, PCT, IL-6 und IL-8) aus dem gleichen Signalweg stammen⁶⁴. Weitere Biomarker wie TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL), Interferon-gamma induced protein 10kD (IP-10) zeigen eine höhere Aktivität bei viralen Infektionen als bei bakteriellen Infektionen⁶⁴. Als neuer Biomarker wurde das „Myxovirus resistance protein A“ (MxA) identifiziert. MxA Werte waren bei viralen Infektionen höher als bei bakteriellen Infektionen sowie im Vergleich in der infektfreien Kontrollgruppe. MxA könnte bei symptomatischen Patienten mit einer respiratorischen Virusinfektion ein möglicher Parameter für die Identifikation eines viralen Infektes werden¹⁴⁰. Zusammenfassend können die Biomarker aktuell nur ein Hilfsmittel in Kombination mit anderen Methoden sein, um einen möglichen viralen Infekt zu entdecken.

5.9 Fehlerquellen/Kritik/Ausblick

Eine Limitation dieser Arbeit ist das kleine Patientenkollektiv. Natürlich handelt es sich um eine sehr spezielle Patientengruppe, die einen kleinen Teil der kinderherzchirurgischen Patienten ausmacht. Wir konnten keine Daten dahingehend erheben, welche Patienten einen asymptomatischen Verlauf bei positivem PCR-Befund hatten und trotz eines viralen respiratorischen Befundes einen guten Verlauf der PCPC-Operation hatten.

Schlussfolgernd sind wir der Meinung, dass generell alle Patienten als präoperatives Screening eine PCR auf respiratorische Viren erhalten sollten. Letztlich hat uns die Corona Pandemie gezeigt, dass ein Screening sinnvoll ist. Der Benefit für die Patienten, bei denen ein positives Ergebnis trotz fehlender Symptome vorlag, ist enorm. Was für SARS-CoV 2 gilt, sollte auch für die anderen respiratorischen Viren gelten. Zumal RSV für die Pädiatrie einen noch höheren Stellenwert hat.

Dahingehend wäre es auch sinnvoll anstelle eines einfachen Abstriches ein respiratorisches Aspirat als Grundlage für die PCR abzunehmen.

Des Weiteren ist zu überlegen, ob zukünftig nicht zusätzliche Biomarker verwendet werden, um postoperative Komplikationen bedingt durch nicht erkannte Infektionen zu verhindern.

Es könnte sich als sinnvoll erweisen, weitere Präventivmaßnahmen durchzuführen. Diesbezüglich sei die sich aktuell in Studien befindliche RSV-Impfung für Schwangere mit Risikokindern zu erwähnen.

RSV-Impfung

Das RS-Virus stellt eine große Herausforderung in der Pädiatrie dar. Aktuell werden Risikopatienten mit einem passiven Antikörper in der RSV- Saison versorgt. Diese Maßnahme zeigte einen Rückgang von kritischen RSV-Infektionen¹. Feltes et al. zeigten, dass durch Palivizumab bei Kindern mit hämodynamisch relevanten kongenitalen Vitien (n = 1287) die Hospitalisierungsrate um 45% im Vergleich zu Placebo reduziert werden konnte⁷. Eine aktuelle Studie zu einem RSV-Impfstoff für Schwangere konnte zeigen, dass eine Impfung mit dem RSVpreF-Impfstoff zwischen der 24. bis zur 36. Schwangerschaftswoche effektiv gegen akute RSV assoziierte untere respiratorische Atemwegsinfektionen ist¹⁵. Daher sollte eventuell zukünftig überlegt werden, ob Schwangere mit einem Fetus, mit pränatal diagnostiziertem univentrikulärem Herz, mit dem RSV-Impfstoff versorgt werden sollten. Denn ein früher Schutz vor einer RSV-Infektion ist auch dahingehend sinnvoll, da bei frühen Infektionen der unteren Atemwege bzw. häufigen respiratorischen Infekten die Patienten im Verlauf eine schlechtere Lungenfunktion aufweisen¹⁹.

Als weitere präventive Maßnahme könnten, ab einem gewissen Zeitpunkt vor der PCPC-Operation, strengere Hygienemaßnahmen etabliert werden. Das dies sinnvoll sein könnte, zeigt die von uns publizierte Studie bezogen auf die hMPV -Infektionen während der Pandemie. Hier zeigten sich auch signifikant weniger Infektionen durch die durchgeführten Hygienemaßnahmen.

In der Literatur, als auch in unserer Arbeit, zeigte sich eine längere Liegezeit auf der Intensivstation, wenn eine verlängerte HLM-Zeit vorlag. Dahingehend müsste analysiert werden, ob Patienten ein besseres Outcome ohne eine HLM zeigen.

Schlussfolgernd ist eine verzögerte Extubation bzw. eine verlängerte mechanische Atemunterstützung fatal für einen Patienten nach PCPC-Operation, da das Prinzip des passiven Lungeneinstroms abhängig von der Spontanatmung ist. Die Ursache dafür ist, wie die Literatur und die im Anhang beschriebenen Fälle zeigen, multifaktoriell. Wir konnten zeigen, dass eine virusbedingte Atemwegserkrankung eine Bedrohung erheblichen Ausmaßes bei und nach der Operation von kavopulmonalen Anastomosen darstellt.

Daher sehen wir es als sinnvoll an, wenn alle Patienten, die vor einer PCPC-Operation bzw. vor einem palliativen Operationsschritt stehen, eine PCR bezüglich eines respiratorischen Infektes erhalten sollten. Wie die Analysen aus der Corona Pandemie zeigten, sind der dadurch entstehende Arbeitsaufwand und die Kosten höher, jedoch der Benefit für die Patienten enorm.

6 Literaturverzeichnis

1. Garegnani L, Styrnisdottir L, Roson Rodriguez P, Escobar Liquitay CM, Esteban I, Franco JV. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; **11**(11): CD013757.
2. Sommer N, Dietrich A, Schermuly RT, et al. Regulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction: basic mechanisms. *Eur Respir J* 2008; **32**(6): 1639-51.
3. Anderson RH, Ho SY. Pathologic substrates for 1 1/2 ventricular repair. *Ann Thorac Surg* 1998; **66**(2): 673-7.
4. Van Arsdell GS, Williams WG, Freedom RM. A practical approach to 1 1/2 ventricle repairs. *Ann Thorac Surg* 1998; **66**(2): 678-80.
5. Glenn WW. Circulatory bypass of the right side of the heart. IV. Shunt between superior vena cava and distal right pulmonary artery; report of clinical application. *N Engl J Med* 1958; **259**(3): 117-20.
6. Sharma R. The bidirectional Glenn shunt for univentricular hearts. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; **34**(4): 453-6.
7. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003; **143**(4): 532-40.
8. Fenn JE, Glenn WW, Guilfoil PH, Hume M, Patino JF. Circulatory bypass of the right heart. II. Further observations on vena caval-pulmonary artery shunts. *Surg Forum* 1956; **6**: 189-93.
9. Salik I, Mehta B, Ambati S. Bidirectional Glenn Procedure or Hemi-Fontan. StatPearls. Treasure Island (FL); 2023.
10. Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA, et al. Vasoactive-inotropic score is associated with outcome after infant cardiac surgery: an analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium and Virtual PICU System Registries. *Pediatr Crit Care Med* 2014; **15**(6): 529-37.
11. Nuland SB, Glenn WW, Guilfoil PH. Circulatory bypass of the right heart. III. Some observations on long-term survivors. *Surgery* 1958; **43**(2): 184-201.
12. Anderson RH, Franklin RCG, Spicer DE. Anatomy of the Functionally Univentricular Heart. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2018; **9**(6): 677-84.
13. Anderson RH, Ho SY. What is a ventricle? *Ann Thorac Surg* 1998; **66**(2): 616-20.
14. Anderson RH, Ho SY. Which hearts are unsuitable for biventricular correction? *Ann Thorac Surg* 1998; **66**(2): 621-6.
15. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med* 2023; **388**(16): 1451-64.
16. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, et al. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med* 2010; **11**(2): 234-8.
17. Haller JA, Jr., Adkins JC, Rauenhorst J. Total Bypass of the Superior Vena Cava into Both Lungs. *Surg Forum* 1964; **15**: 264-5.
18. Haller JA, Jr., Adkins JC, Worthington M, Rauenhorst J. Experimental studies on permanent bypass of the right heart. *Surgery* 1966; **59**(6): 1128-32.
19. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory syncytial virus--a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; **45**(3): 331-79.
20. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971; **26**(3): 240-8.

21. Wilkinson JL, Anderson RH, Arnold R, Hamilton DI, Smith A. The conducting tissues in primitive ventricular hearts without an outlet chamber. *Circulation* 1976; **53**(6): 930-8.
22. Frescura C, Thiene G. The new concept of univentricular heart. *Front Pediatr* 2014; **2**: 62.
23. Anderson RH. Paediatric cardiology. Edinburgh ; New York: Churchill Livingstone; 1987.
24. Wernovsky G, Anderson RH. Anderson's pediatric cardiology. Fourth edition. ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020.
25. van Praagh R, David I, Wright GB, van Praagh S. Large RV plus small LV is not single RV. *Circulation* 1980; **61**(5): 1057-9.
26. Rao PS. Single Ventricle-A Comprehensive Review. *Children (Basel)* 2021; **8**(6).
27. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie (DGPK) IM-BW, Nikolaus Haas (München), Peter Murin (Berlin), Bettina Reich (München). Hypoplastisches Linksherzsyndrom / Hypoplastischer Linksherzkomplex, S2k-Leitlinie (Zuletzt abgerufen am 20.02.2024) ; 2022.
28. Sumal AS, Kyriacou H, Mostafa A. Tricuspid atresia: Where are we now? *J Card Surg* 2020; **35**(7): 1609-17.
29. Anderson RH, Shinebourne EA, Becker AE, et al. Tricuspid atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; **74**(2): 325-9.
30. Murthy R, Nigro J, Karamlou T. Tricuspid Atresia. *Critical Heart Disease in Infants and Children*; 2019: 765-77.e3.
31. Rashkind WJ. Tricuspid atresia: a historical review. *Pediatr Cardiol* 1982; **2**(1): 85-8.
32. Edwards JE, Burchell HB. Congenital tricuspid atresia; a classification. *Med Clin North Am* 1949; **33**: 1177-96.
33. Kuroczynski W. [Development of the Fontan procedure as therapeutic concept for children with complex congenital heart disease]. *Herz* 2007; **32**(3): 241-7.
34. Kreutzer G, Galindez E, Bono H, De Palma C, Laura JP. An operation for the correction of tricuspid atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973; **66**(4): 613-21.
35. Kreutzer GO, Schlichter AJ, Kreutzer C. The Fontan/Kreutzer procedure at 40: an operation for the correction of tricuspid atresia. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2010; **13**(1): 84-90.
36. Alphonso N, Angelini A, Barron DJ, et al. Guidelines for the management of neonates and infants with hypoplastic left heart syndrome: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) Hypoplastic Left Heart Syndrome Guidelines Task Force. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020; **58**(3): 416-99.
37. McHugh KE, Hillman DG, Gurka MJ, Gutgesell HP. Three-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome in the University HealthSystem Consortium. *Congenit Heart Dis* 2010; **5**(1): 8-15.
38. Barron DJ, Kilby MD, Davies B, Wright JG, Jones TJ, Brawn WJ. Hypoplastic left heart syndrome. *Lancet* 2009; **374**(9689): 551-64.
39. Lev M. Pathologic anatomy and interrelationship of hypoplasia of the aortic tract complexes. *Lab Invest* 1952; **1**(1): 61-70.
40. Noonan JA, Nadas AS. The hypoplastic left heart syndrome; an analysis of 101 cases. *Pediatr Clin North Am* 1958; **5**(4): 1029-56.
41. Roeleveld PP, Axelrod DM, Klugman D, et al. Hypoplastic left heart syndrome: from fetus to fontan. *Cardiol Young* 2018; **28**(11): 1275-88.

42. Kritzmire SM, Cossu AE. Hypoplastic Left Heart Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL); 2023.
43. Brooks PA, Penny DJ. Management of the sick neonate with suspected heart disease. *Early Hum Dev* 2008; **84**(3): 155-9.
44. Mazza GA, Gribaudo E, Agnoletti G. The pathophysiology and complications of Fontan circulation. *Acta Biomed* 2021; **92**(5): e2021260.
45. Beghetti M, Tissot C. Pulmonary hypertension in congenital shunts. *Rev Esp Cardiol* 2010; **63**(10): 1179-93.
46. Haworth SG, Reid L. Quantitative structural study of pulmonary circulation in the newborn with aortic atresia, stenosis, or coarctation. *Thorax* 1977; **32**(2): 121-8.
47. Jantzen DW, Moon-Grady AJ, Morris SA, et al. Hypoplastic Left Heart Syndrome With Intact or Restrictive Atrial Septum: A Report From the International Fetal Cardiac Intervention Registry. *Circulation* 2017; **136**(14): 1346-9.
48. Goltz D, Lunkenheimer JM, Abedini M, et al. Left ventricular obstruction with restrictive inter-atrial communication leads to retardation in fetal lung maturation. *Prenat Diagn* 2015; **35**(5): 463-70.
49. Norwood WI, Lang P, Casteneda AR, Campbell DN. Experience with operations for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; **82**(4): 511-9.
50. Sano S, Ishino K, Kawada M, et al. Right ventricle-pulmonary artery shunt in first-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; **126**(2): 504-9; discussion 9-10.
51. Rodbard S, Wagner D. By-passing the right ventricle. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949; **71**(1): 69.
52. Herrmann JL, Brown JW. The Superior Cavopulmonary Connection: History and Current Perspectives. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2019; **10**(2): 216-22.
53. Allgood NL, Alejos J, Drinkwater DC, Laks H, Williams RG. Effectiveness of the bidirectional Glenn shunt procedure for volume unloading in the single ventricle patient. *Am J Cardiol* 1994; **74**(8): 834-6.
54. Meza JM, Hickey E, McCrindle B, et al. The Optimal Timing of Stage-2-Palliation After the Norwood Operation. *Ann Thorac Surg* 2018; **105**(1): 193-9.
55. Edelson JB, Ravishankar C, Griffis H, et al. A Comparison of Bidirectional Glenn vs. Hemi-Fontan Procedure: An Analysis of the Single Ventricle Reconstruction Trial Public Use Dataset. *Pediatr Cardiol* 2020; **41**(6): 1166-72.
56. Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, Spray TL, Moller JH, Iezzoni LI. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; **123**(1): 110-8.
57. O'Brien SM, Clarke DR, Jacobs JP, et al. An empirically based tool for analyzing mortality associated with congenital heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; **138**(5): 1139-53.
58. Salik I, Mehta B, Ambati S. Bidirectional Glenn Procedure or Hemi-Fontan. StatPearls. Treasure Island (FL); 2022.
59. Hill GD, Rudd NA, Ghanayem NS, Hehir DA, Bartz PJ. Center Variability in Timing of Stage 2 Palliation and Association with Interstage Mortality: A Report from the National Pediatric Cardiology Quality Improvement Collaborative. *Pediatr Cardiol* 2016; **37**(8): 1516-24.
60. Walker SG, Stuth EA. Single-ventricle physiology: perioperative implications. *Semin Pediatr Surg* 2004; **13**(3): 188-202.
61. Wright C. Cardiac surgery 2002: staged repair of hypoplastic left heart syndrome. *Crit Care Nurs Q* 2002; **25**(3): 72-8.

62. Puga FJ, Chiavarelli M, Hagler DJ. Modifications of the Fontan operation applicable to patients with left atrioventricular valve atresia or single atrioventricular valve. *Circulation* 1987; **76**(3 Pt 2): III53-60.
63. de Leval MR, Kilner P, Gewillig M, Bull C. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; **96**(5): 682-95.
64. Backer CL, Deal BJ, Kaushal S, Russell HM, Tsao S, Mavroudis C. Extracardiac versus intra-atrial lateral tunnel fontan: extracardiac is better. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2011; **14**(1): 4-10.
65. Katogi T. Extracardiac conduit Fontan procedure versus intra-atrial lateral tunnel Fontan procedure. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2012; **60**(12): 792-5.
66. Marcelletti C, Corno A, Giannico S, Marino B. Inferior vena cava-pulmonary artery extracardiac conduit. A new form of right heart bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; **100**(2): 228-32.
67. Kverneland LS, Kramer P, Ovroutski S. Five decades of the Fontan operation: A systematic review of international reports on outcomes after univentricular palliation. *Congenit Heart Dis* 2018; **13**(2): 181-93.
68. Bridges ND, Lock JE, Castaneda AR. Baffle fenestration with subsequent transcatheter closure. Modification of the Fontan operation for patients at increased risk. *Circulation* 1990; **82**(5): 1681-9.
69. Thompson LD, Petrossian E, McElhinney DB, et al. Is it necessary to routinely fenestrate an extracardiac fontan? *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**(2): 539-44.
70. Black MD, van Son JA, Haas GS. Extracardiac Fontan operation with adjustable communication. *Ann Thorac Surg* 1995; **60**(3): 716-8.
71. Van den Bruel A, Bruyninckx R, Vermeire E, Aerssens P, Aertgeerts B, Buntinx F. Signs and symptoms in children with a serious infection: a qualitative study. *BMC Fam Pract* 2005; **6**: 36.
72. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *The Lancet* 2011; **377**(9773): 1264-75.
73. Black RE, Cousens S, Johnson HL, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 2010; **375**(9730): 1969-87.
74. Crowe JE. Viral Pneumonia. *Kendig & Chernick's Disorders of the Respiratory Tract in Children*; 2012: 453-60.
75. Heikkinen T. Respiratory viruses and children. *J Infect* 2016; **72** Suppl: S29-33.
76. Yun KW, Wallihan R, Juergensen A, Mejias A, Ramilo O. Community-Acquired Pneumonia in Children: Myths and Facts. *Am J Perinatol* 2019; **36**(S 02): S54-S7.
77. Leung AKC, Wong AHC, Hon KL. Community-Acquired Pneumonia in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2018; **12**(2): 136-44.
78. Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet* 2003; **361**(9351): 51-9.
79. Li Y, Wang X, Blau DM, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 2022; **399**(10340): 2047-64.
80. Heikkinen T, Ojala E, Waris M. Clinical and Socioeconomic Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children. *J Infect Dis* 2017; **215**(1): 17-23.
81. Smith DK, Seales S, Budzik C. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children. *Am Fam Physician* 2017; **95**(2): 94-9.
82. Vandini S, Biagi C, Fischer M, Lanari M. Impact of Rhinovirus Infections in Children. *Viruses* 2019; **11**(6).

83. Jacobs SE, Lamson DM, St George K, Walsh TJ. Human rhinoviruses. *Clin Microbiol Rev* 2013; **26**(1): 135-62.
84. Biagi C, Rocca A, Poletti G, Fabi M, Lanari M. Rhinovirus Infection in Children with Acute Bronchiolitis and Its Impact on Recurrent Wheezing and Asthma Development. *Microorganisms* 2020; **8**(10).
85. Gern JE. The ABCs of rhinoviruses, wheezing, and asthma. *J Virol* 2010; **84**(15): 7418-26.
86. Nayak J, Hoy G, Gordon A. Influenza in Children. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2021; **11**(1).
87. Kumar V. Influenza in Children. *The Indian Journal of Pediatrics* 2016; **84**(2): 139-43.
88. Parameswaran GI, Sethi S. Viral Pneumonia. *Clinical Respiratory Medicine* 2012: 309-14.
89. Hutchinson EC. Influenza Virus. *Trends Microbiol* 2018; **26**(9): 809-10.
90. Clementi N, Ghosh S, De Santis M, et al. Viral Respiratory Pathogens and Lung Injury. *Clinical Microbiology Reviews* 2021; **34**(3).
91. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001; **7**(6): 719-24.
92. Camps M, Ricart S, Dimova V, et al. Prevalence of human metapneumovirus among hospitalized children younger than 1 year in Catalonia, Spain. *J Med Virol* 2008; **80**(8): 1452-60.
93. Schuster JE, Williams JV. Human Metapneumovirus. *Microbiol Spectr* 2014; **2**(5).
94. Virkki R, Juven T, Mertsola J, Ruuskanen O. Radiographic follow-up of pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol* 2005; **40**(3): 223-7.
95. Branche AR, Falsey AR. Parainfluenza Virus Infection. *Semin Respir Crit Care Med* 2016; **37**(4): 538-54.
96. Fry AM, Lu X, Chittaganpitch M, et al. Human bocavirus: a novel parvovirus epidemiologically associated with pneumonia requiring hospitalization in Thailand. *J Infect Dis* 2007; **195**(7): 1038-45.
97. Nikolopoulou GB, Maltezou HC. COVID-19 in Children: Where do we Stand? *Archives of Medical Research* 2022; **53**(1): 1-8.
98. Leister N, Commotio S, Menzel C, et al. Human metapneumovirus infection in the cardiac paediatric ICU before and during COVID-19 pandemic: a retrospective cohort analysis. *Cardiol Young* 2022: 1-6.
99. Hippenstiel S, Witzenrath M, Opitz B, Schutte H, Rosseau S, Suttorp N. [New aspects of the pathophysiology of pneumonia]. *Internist (Berl)* 2007; **48**(5): 459-60, 62-4, 66-7.
100. Darden DB, Hawkins RB, Larson SD, Iovine NM, Prough DS, Efron PA. The Clinical Presentation and Immunology of Viral Pneumonia and Implications for Management of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor* 2020; **2**(4): e0109.
101. Murray JF. Pulmonary edema: pathophysiology and diagnosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; **15**(2): 155-60, i.
102. Lumb AB, Slinger P. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: physiology and anesthetic implications. *Anesthesiology* 2015; **122**(4): 932-46.
103. Silbernagl S, Despopoulos A. Color atlas of physiology. 6th ed. Stuttgart ; New York: Thieme; 2009.
104. Silbernagl S, Lang F. Color atlas of pathophysiology. 2nd ed. Stuttgart ; New York: Thieme; 2010.
105. Healy F, Hanna BD, Zinman R. Pulmonary complications of congenital heart disease. *Paediatr Respir Rev* 2012; **13**(1): 10-5.

106. Diller GP, Enders D, Lammers AE, et al. Mortality and morbidity in patients with congenital heart disease hospitalised for viral pneumonia. *Heart* 2020; **107**(13): 1069-76.
107. Zhang D, Lou X, Yan H, et al. Respiratory virus associated with surgery in children patients. *Respir Res* 2019; **20**(1): 126.
108. Moynihan K, Barlow A, Alphonso N, et al. Impact of Viral Respiratory Pathogens on Outcomes After Pediatric Cardiac Surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2017; **18**(3): 219-27.
109. Li X, Wang X, Li S, Zeng M, Li D. Viral Respiratory Infection, a Risk in Pediatric Cardiac Surgery: A Propensity-Matched Analysis. *Pediatr Crit Care Med* 2020; **21**(7): e431-e40.
110. Nicolas RT, Hills C, Moller JH, Huddleston CB, Johnson MC. Early outcome after Glenn shunt and Fontan palliation and the impact of operation during viral respiratory season: analysis of a 19-year multi-institutional experience. *Ann Thorac Surg* 2005; **79**(2): 613-7; discussion 7.
111. Ratcliff RM, Chang G, Kok T, Sloots TP. Molecular diagnosis of medical viruses. *Curr Issues Mol Biol* 2007; **9**(2): 87-102.
112. Schmitz JE, Stratton CW, Persing DH, Tang YW. Forty Years of Molecular Diagnostics for Infectious Diseases. *J Clin Microbiol* 2022; **60**(10): e0244621.
113. Mackay IM, Arden KE, Nitsche A. Real-time PCR in virology. *Nucleic Acids Res* 2002; **30**(6): 1292-305.
114. Alsoufi B, Manlhiot C, Awan A, et al. Current outcomes of the Glenn bidirectional cavopulmonary connection for single ventricle palliation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; **42**(1): 42-8; discussion 8-9.
115. Koo HJ, Lim S, Choe J, Choi SH, Sung H, Do KH. Radiographic and CT Features of Viral Pneumonia. *Radiographics* 2018; **38**(3): 719-39.
116. Mahabee-Gittens EM, Grupp-Phelan J, Brody AS, et al. Identifying children with pneumonia in the emergency department. *Clin Pediatr (Phila)* 2005; **44**(5): 427-35.
117. Elemraid MA, Muller M, Spencer DA, et al. Accuracy of the interpretation of chest radiographs for the diagnosis of paediatric pneumonia. *PLoS One* 2014; **9**(8): e106051.
118. <Viral Pneumonia Chapter 25.pdf>.
119. Stefanidis K, Konstantelou E, Yusuf GT, et al. Radiological, epidemiological and clinical patterns of pulmonary viral infections. *Eur J Radiol* 2021; **136**: 109548.
120. Hilmes MA, Daniel Dunnavant F, Singh SP, et al. Chest radiographic features of human metapneumovirus infection in pediatric patients. *Pediatr Radiol* 2017; **47**(13): 1745-50.
121. Hartiala M, Lahti E, Toivonen L, Waris M, Ruuskanen O, Peltola V. Biomarkers of viral and bacterial infection in rhinovirus pneumonia. *Front Pediatr* 2023; **11**: 1137777.
122. Bubshait DK, Albuali WH, Yousef AA, et al. Clinical description of human bocavirus viremia in children with LRTI, Eastern Province, Saudi Arabia. *Ann Thorac Med* 2015; **10**(2): 146-9.
123. Lee TM, Aiyagari R, Hirsch JC, Ohye RG, Bove EL, Devaney EJ. Risk factor analysis for second-stage palliation of single ventricle anatomy. *Ann Thorac Surg* 2012; **93**(2): 614-8; discussion 9.
124. Scheurer MA, Hill EG, Vasuki N, et al. Survival after bidirectional cavopulmonary anastomosis: analysis of preoperative risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; **134**(1): 82-9, 9 e1-2.
125. Talwar S, Sandup T, Gupta S, et al. Factors determining early outcomes after the bidirectional superior cavopulmonary anastomosis. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; **34**(4): 457-67.

126. Kogon BE, Plattner C, Leong T, Simsic J, Kirshbom PM, Kanter KR. The bidirectional Glenn operation: a risk factor analysis for morbidity and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; **136**(5): 1237-42.
127. Spaeder MC, Carson KA, Vricella LA, Alejo DE, Holmes KW. Impact of the viral respiratory season on postoperative outcomes in children undergoing cardiac surgery. *Pediatr Cardiol* 2011; **32**(6): 801-6.
128. Delgado-Corcoran C, Blaschke AJ, Ou Z, et al. Respiratory Testing and Hospital Outcomes in Asymptomatic Infants Undergoing Heart Surgery. *Pediatr Cardiol* 2019; **40**(2): 339-48.
129. Khongphatthanayothin A, Wong PC, Samara Y, et al. Impact of respiratory syncytial virus infection on surgery for congenital heart disease: postoperative course and outcome. *Crit Care Med* 1999; **27**(9): 1974-81.
130. Altman CA, Englund JA, Demmler G, et al. Respiratory syncytial virus in patients with congenital heart disease: a contemporary look at epidemiology and success of preoperative screening. *Pediatr Cardiol* 2000; **21**(5): 433-8.
131. Alejos JC, Williams RG, Jarmakani JM, et al. Factors influencing survival in patients undergoing the bidirectional Glenn anastomosis. *Am J Cardiol* 1995; **75**(15): 1048-50.
132. Reddy VM, McElhinney DB, Moore P, Haas GS, Hanley FL. Outcomes after bidirectional cavopulmonary shunt in infants less than 6 months old. *J Am Coll Cardiol* 1997; **29**(6): 1365-70.
133. Nordmeyer S, Krettek S, Nordmeyer J, et al. Fontan completion during winter season is not associated with higher mortality or morbidity in the early post-operative period. *Cardiol Young* 2020; **30**(5): 629-32.
134. Moe N, Pedersen B, Nordbo SA, et al. Respiratory Virus Detection and Clinical Diagnosis in Children Attending Day Care. *PLoS One* 2016; **11**(7): e0159196.
135. Roeleveld PP, Van Rijn AL, de Wilde RBP, et al. Rhinovirus Detection in the Nasopharynx of Children Undergoing Cardiac Surgery Is Not Associated With Longer PICU Length of Stay: Results of the Impact of Rhinovirus Infection After Cardiac Surgery in Kids (RISK) Study. *Pediatr Crit Care Med* 2021; **22**(1): e79-e90.
136. Lange B, Tenenbaum T, Wessel LM. [COVID-19 pandemic: management of pediatric surgical patients]. *Monatsschr Kinderheilkd* 2020; **168**(8): 739-43.
137. Rassweiler-Seyfried MC, Miethke T, Becker KP, Siegel F. [Results of preoperative SARS-CoV-2 testing in the coronavirus pandemic]. *Urologe A* 2021; **60**(3): 331-6.
138. Meerhoff TJ, Houben ML, Coenjaerts FE, et al. Detection of multiple respiratory pathogens during primary respiratory infection: nasal swab versus nasopharyngeal aspirate using real-time polymerase chain reaction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; **29**(4): 365-71.
139. Zhu Q, Zhou J, Li F, et al. Nasopharyngeal aspirates in children with severe community-acquired pneumonia collected within 3 days before bronchoscopy can partially reflect the pathogens in bronchoalveolar lavage fluids. *BMC Infect Dis* 2022; **22**(1): 814.
140. Tsao YT, Tsai YH, Liao WT, Shen CJ, Shen CF, Cheng CM. Differential Markers of Bacterial and Viral Infections in Children for Point-of-Care Testing. *Trends Mol Med* 2020; **26**(12): 1118-32.
141. Korppi M, Kroger L. C-reactive protein in viral and bacterial respiratory infection in children. *Scand J Infect Dis* 1993; **25**(2): 207-13.
142. Ramgopal S, Ambroggio L, Lorenz D, Shah SS, Ruddy RM, Florin TA. Incorporation of biomarkers into a prediction model for paediatric radiographic pneumonia. *ERJ Open Res* 2023; **9**(2).

143. Gunaratnam LC, Robinson JL, Hawkes MT. Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Biomarkers for Pediatric Pneumonia. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2021; **10**(9): 891-900.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Anatomie der Patienten.....	37
Abbildung 2 Liegedauer Intensivstation.....	44
Abbildung 3 Invasive Beatmungszeit	44
Abbildung 4 Flussdiagramm; Das Flussdiagramm soll aufzeigen, wie mit geplanten Patienten bei bestimmten präoperativen Befunden vorzugehen ist.....	73
Abbildung 5 Fotografie intraoperativ vor PCPC; Vena cava inferior (1), Rechter Vorhof (2), Sanoshunt (3)	74
Abbildung 6 Fotografie PCPC intraoperativ; PCPC-Anastomose (1), rechter Vorhof (2), abgesetzter Sanoshunt (3)	75

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Viren in der Virusgruppe.....	39
Tabelle 2 Präoperative Daten.....	41
Tabelle 3 Intraoperative Daten	42
Tabelle 4 Postoperative Daten	43

7.3 Fallbeschreibungen

7.3.1 Patient 1 (RSV, hMPV, Rhinovirus)

Patient 1 hatte am 1. postoperativen Tag einen positiven Nachweis für das RS- und das Rhinovirus. Der Patient hatte bereits am 1. postoperativen Tag trotz eines zusätzlichen Sauerstoffbedarfs von 100% eine periphere Sättigung bei 78 % und einen ansteigenden Katecholaminbedarf (Noradrenalin 0,16 (0,06) µg/kg/min). Auch Versuche mit Ilomedin-Inhalationen, führten zu einem Abfall der peripheren Sättigung. Im weiteren Verlauf des 1. postoperativen Tages kam es zu einem weiteren Absinken des peripheren Sättigungsniveau auf 70-80 % sowie zu einem weiteren Anstieg des Katecholaminbedarfes (Noradrenalin 0,3 µg/kg/min). Gleichzeitig entwickelte sich ein erhöhter ZVD von 25 mmHg. Es erfolgten eskalierende Maßnahmen, wie Umstellung des Beatmungsmodus auf eine Airway Pressure Release Ventilation (APRV) und Bauchlagerung sowie das Hinzunehmen von Stickstoffoxid (NO) (40 ppm). Zusätzlich wurde zur Kreislaufstabilisierung Vasopressin hinzugenommen. Eine Verbesserung stellte sich nicht ein. Es kam zu Sättigungsabfällen auf 5-10 % bei APRV-Beatmung unter 100% zusätzlichem Sauerstoff. Zur pulmonalen Widerstandssenkung erhielt der Patient bereits NO 40 ppm und Sildenafil i.v., (1,6 mg/kg/d). Zunächst wurde der Verdacht auf eine Stenose in der PCPC-Anastomose angenommen, so dass eine Revision-Operation

für den 1. postoperativen Tag geplant wurde. In dieser wurde eine chirurgische Erweiterung der PCPC-Anastomose und der angrenzenden Pulmonalarterien vorgenommen. Da sich aber nach Abgang von der HLM weiterhin ein Sättigungsniveau von ca. 60% zeigte, erfolgte der Einbau einer ECMO (Drehzahl 2700/min, HZV 0,6 l/min). Der ZVD lag postoperativ bei 20 mmHg. Es erfolgte gleichzeitig eine lungenprotektive Beatmung (Synchronisierte intermittierende mandatorische Ventilation (SIMV), positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) 14 cmH₂O, FiO₂ 80%). In der Sonografie der Lunge zeigte sich eine feuchte Lunge sowie ein Pleurawinkelerguss links. Es folgte eine Stabilisierung des Patienten an der ECMO. Am 2. postoperativen Tag zeigte sich ein positiver RSV- und Rhinovirus-Befund aus dem Trachealsekret. Aufgrund der pulmonalen Situation erfolgte eine Umstellung des Beatmungsmodus auf APVR. Im Röntgenbild des Thorax zeigte sich zu diesem Zeitpunkt eine interstitielle Flüssigkeitseinlagerung, aber noch kein pneumonisches Infiltrat. An der ECMO zeigten sich ein stabilerer Kreislauf mit entsprechendem Katecholaminbedarf. Insgesamt zeigte sich am 7. postoperativen Tag und am 6. Tag nach ECMO-Einbau eine Verbesserung des Patienten (periphere Sättigung 84%, mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) > 65 mmHg, Katecholamine 0,01 µg/kg/min Noradrenalin), so dass die ECMO erfolgreich beendet werden konnte. Am gleichen Tag zeigte sich wieder eine Verschlechterung der peripheren Sättigung (Abfälle bis auf 65-66%) mit entsprechender Eskalation der mechanischen Beatmung. (NO 40 ppm, FiO₂ 100%, Ilomedin Inhalationen frustra). Zeitgleich entwickelten sich steigende Infektparameter (CRP 70 mg/l (15, 9 mg/l), PCT 3,4 µg/l (0,4 µg/l)). Es erfolgte eine Umstellung der Antibiotikatherapie auf Meropenem und Vancomycin sowie eine antimykotische Therapie mit Fluconazol aufgrund des noch offenen Thoraxes. Im Trachealsekret ließ sich am 9. postoperativen Tag RSV und humanes Metapneumovirus nachweisen. Im weiteren Verlauf (10. postoperativer Tag) kam es zu einem zunehmenden Abfall der peripheren Sättigung (Abfälle bis auf 30%) sowie zu einer Hyperkapnie (paCO₂ 109 mmHg). Im Röntgenbild des Thorax zeigte sich eine beidseitig flächig verschattete nahezu weiße Lunge, so dass der Verdacht auf eine Pneumonie mit konsekutiven ARDS aufgrund von hMPV und RSV gestellt wurde. Aufgrund der sich nun wieder entwickelnden dramatischen Situation wurde am 10. Postoperativen Tag und 3. Tag nach ECMO-Ausbau wieder eine ECMO eingebaut. Darunter zeigten sich ein stabilisierender Kreislauf bei mäßiger Katecholamingabe. Es erfolgte eine lungenprotektive Beatmung im SIMV-Modus (PEEP 13 cmH₂O, Inspirationsspitzenndruck (PIP) 25 cmH₂O, FiO₂ 100%, iNO 40 ppm). Zusätzlich zum NO erhielt der Patient weiter zu Reduktion des pulmonalen Widerstandes Sildenafil i.v. und Bosentan. Im weiteren Verlauf zeigte sich insgesamt betrachtet zunächst eine milde Stabilisierung des Kreislaufes unter laufender ECMO-Therapie. Die pulmonale Situation stellte sich aber weiterhin problematisch dar. Am 15. Postoperativen Tag und 6. Tag nach ECMO-Einbau erfolgte eine Bronchoskopie, die aber keine Verlegung der Atemwege zeigte. Im Röntgenbild des gleichen Tages zeigte

sich eine progrediente flächige Verschattung beider Ober- und Mittelfelder. Ebenso erfolgte eine Erweiterung der Antibiotikatherapie um Clarithromycin und einen Wechsel der antimykotischen Therapie auf Caspofungin. Alle mikrobiologischen Befunde zeigten keinen Nachweis von Bakterien und/oder von Pilzen. Die virologischen Befunde waren nach dem 13. postoperativen Tag weiterhin positiv auf RSV. HMPV und Rhinovirus waren nicht mehr nachweisbar. Im Serum zeigte sich ein positiver Befund für eine Parvovirus B19 Infektion. Der MAD war zu diesem Zeitpunkt bei 50 mmHg mit Noradrenalin 0,5 µg/kg/min, Vasopressin 0,1 IE/kg/h und an laufender ECMO. Im Röntgenbild des Thorax des 16. postoperativen Tages und 7. Tages nach erneutem ECMO-Einbau zeigte sich weiter eine progrediente bipulmonale Verschattung mit progredienter Flüssigkeitsüberladung. Es wurde beschlossen, dass an diesem Tag nochmals ein chirurgischer Eingriff durchgeführt wird. In diesem stellte sich eine komplett atelektatische linke Lunge dar. Die Beatmung war auch zu diesem Zeitpunkt invasiv (SIMV PEEP 15 cmH₂O, PIP 30 cmH₂O und FiO₂ 100%, FiO₂ an ECMO 100%). Als Therapieversuch erfolgte erneut eine Umstellung des Beatmungsmodus auf APVR. Am 18. Postoperativen Tag ließ der Zustand des Patienten eine Angio-CT des Thorax zu mit Hauptaugenmerk auf das Gefäßsystem der Lunge. In diesem zeigte sich eine ausgeprägte bipulmonale Infiltration, die gut vereinbar mit einer viralen Pneumonie DD mit einer Pilzpneumonie war. Die linke Lunge stellte sich bis auf den Unterlappen vollständig atelektatisch dar. PCPC und Lungenstrombahn waren gut perfundiert. Zusammenfassend ging man bei weiterhin negativen Befunden hinsichtlich Bakterien und Pilzen von einer schweren RSV-Pneumonie mit ARDS aus. Die Lungenfunktion war sehr eingeschränkt, wie eine Kontrolle des Oxygenators der ECMO zeigte. In diesem zeigte die BGA ein paO₂ von 340 mmHg. Dies verstärkte die Annahme der Diagnose einer schweren RSV-Pneumonie mit ARDS. Ebenso zeigte der Patient bei Maßnahmen an der ECMO, die aufgrund der langen Laufzeit dieser im Klinikstandard durchgeführt werden mussten, bei kürzesten Stillstand einen peripheren Sättigungsabfall unter 10%. Am 17. postoperativen Tag wurde der Entschluss zu einer HFO-Beatmung erfasst. Das Röntgenbild des Thorax zeigte keine Verbesserung. Weiterhin waren auch am 18. postoperativen Tag jegliche mikrobiologischen Befunde negativ. Die Virologie zeigte jedoch weiterhin einen positiven RSV-Befund. Am 18. postoperativen Tag fand auch nochmals eine Überprüfung der Lungenfunktion des Patienten statt. Diese zeigte bei einer Reduktion des HZV auf 0,35 L/min eine peripheren Sättigungsabfall auf 50-55%, so dass das HZV an der ECMO wieder angepasst wurde. Nach Absprache mit der Infektiologie erfolgte nochmals eine Bronchoskopie mit einer BAL, die nochmals auch auf eine mögliche Pilzinfektion untersucht werden sollte. Zeitgleich erfolgte eine Umstellung der antibiotischen Therapie auf Piperacillin/Tazobactam und Ciprofloxacin. Vancomycin sollte weitergegeben werden. Die antimykotische Therapie wurde mit Caspofungin fortgeführt. Zusätzlich wurde ein Therapieversuch mit Ribavirin durchgeführt. Im weiteren Verlauf zeigte sich eine zunehmende

Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Die Katecholamine mussten bei einem MAD von 30 mmHg erhöht werden. Zusätzlich musste die Leistung der ECMO erhöht werden, da diese bei bisheriger Leistung (2700 RPM) nicht das HZV von 0,7 L/min erzeugen konnte und der Patient eine sich verschlechternde periphere Sättigung zeigte. Zeitgleich kam es zu einem Anstieg der Infektparameter (CRP 93 mg/l, PCT 6,3 ug/ml). Am 20. postoperativen Tag und 11. Tag ECMO erfolgte die Oxygenierung des Patienten hauptsächlich über die ECMO, so dass der Verdacht auf ein schweres pulmonales Organversagen vorlag. Insgesamt betrachtet wurde zu diesem Zeitpunkt bereits mit den Eltern kommuniziert, dass alle bisher ergriffenen Maßnahmen:

- ECMO -Therapie
- Oxygenator Wechsel
- Bauchlagerung
- Lungenprotektive Beatmung
- HFO-Beatmung
- Bronchioskopie
- Pulmozyme
- Antibiotische Therapie
- Maximale medikamentöse Senkung des pulmonalen Widerstandes

erfolglos geblieben waren. Am 20 postoperativen Tag wurde Aspergillus nachgewiesen. Die antimykotische Therapie wurde fortgeführt mit Caspofungin. Im Röntgenbild des Thorax zeigten sich deutliche progrediente Infiltrate links mit zunehmender Verdichtung in Projektion auf das linke Mittel- und Unterfeld. Es wurde ein schweres ARDS diagnostiziert. Es folgte am 21. und 22. postoperativen Tag eine Umstellung der antimykotischen Therapie auf Voriconazol und Ribavirin. Trotz der ergriffenen antibiotischen, antimykotischen und antiviralen Therapie entwickelte sich eine Sepsis. Klinisch entwickelte der Patient einen zunehmenden Flüssigkeits- und Katecholaminbedarf. Die pulmonale Situation verschlechterte sich zunehmend. Unter laufender ECMO zeigte sich eine periphere Sättigung von 60% und laufender HFO-Beatmung. Am 25. Postoperativen Tag zeigte sich ein septischer Schock mit Multiorganversagen. Es entwickelte sich eine Lactatazidose. Der Patient verstarb am 25. postoperativen Tag an laufender ECMO.

7.3.2 Patient 2 (H1N1)

Der Patient 2 wurde 6 h nach der PCPC-Operation extubiert und erhielt anschließend eine High Flow Atemunterstützung mit 9L Flow und 80 % Sauerstoff. Nach der Extubation zeigte der Patient grobblasige Rasselgeräusche bei steigenden Infektparametern (CRP 17,1 mg/l, PCT 0,4 ug/L). Ebenso zeigte sich in der Ultraschalluntersuchung eine Zwerchfellparese rechts. Im Röntgenbild des Thorax zeigte sich eine kleine Dystelektase rechts paramediastinal und keine weiteren Anzeichen für eine Infektion des unteren Respirationstraktes. Am 6. postoperativen Tag zeigte der Patient teilweise periphere Sättigungen < 70%, so dass die High Flow Atemunterstützung von zuvor 4 L Flow bis auf 12 L Flow und 100% Sauerstoff erhöht werden musste. Eine Verbesserung stellte sich unter der eskalierenden Atemtherapie nicht ein. Die periphere Sauerstoffsättigung zeigte stetig Werte < 60%, so dass der Patient am 10. postoperativen Tag bei respiratorischer Insuffizienz wieder intubiert und beatmet werden musste. Mit der respiratorischen Verschlechterung entwickelte sich ein steigender CRP-Wert von 14,7 mg/L auf 40 mg/L (10. postoperativer Tag) und im späteren Verlauf (11. postoperativer Tag CRP 30,2 mg/L, 12. postoperativer Tag 40,0 mg/L, 13. postoperativer Tag 203 mg/L) bis auf einen maximalen Wert von 244 mg/L am 14. postoperativen Tag. Im Röntgenbild des Thorax vor der Intubation zeigten sich bipulmonal pneumonische Infiltrate. Nach Intubation zeigten sich keine Verbesserungen im Röntgenbild des Thorax. Die PCR aus Trachealsekret zeigte ein positives Ergebnis für Influenza A H1N1. Mikrobiologische Untersuchungen, wie Blutkulturen, Dauerkatheterurin und Trachealsekret wiesen keinen bakteriellen Fokus nach. Im weiteren Verlauf konnte der Patient an der maschinellen Beatmung stabilisiert werden, aber im Röntgenbild des Thorax zeigten sich eindeutige Infiltrate im Sinne einer Bronchopneumonie. Die Echokardiographien zeigten ein regelrechtes laminares Flussprofil in der Vena cava superior und in der PCPC. In der Echokardiographie vom 24. postoperativen Tag stellte sich eine veno-venöse Kollaterale dar. Eine respiratorische Verbesserung war nach 14-tägiger maschineller Beatmung nicht eingetreten. Eine Röntgen-Untersuchung des Thorax zeigte zu diesem Zeitpunkt weiterhin beidseits pneumonische Infiltrate, wie in den Befunden zuvor. In Zusammenschau aller diagnostischen Befunde, wurde beschlossen eine Herzkatheteruntersuchung durchzuführen, um eine Stenose der PCPC bzw. der Vena cava superior auszuschließen sowie eine mögliche veno-venöse Kollaterale zu verschließen. Im Herzkatheter ließ sich keine relevante Stenose der Vena cava superior oder der Pulmonalarterien darstellen. Es zeigten sich im kranialen Bereich der Vena cava superior multiple veno-venöse Kollateralen. Es gelang drei große Kollateralen interventionell zu verschließen. Insgesamt 23 Tage nach Reintubation war die periphere Sauerstoffsättigung bei 63% und die arterielle Sauerstoffsättigung bei 50 % (SIMV, PEEP 8 cm H₂O, PIP 24 cm H₂O, FiO₂ 100%,). Im Verlauf des 23 Tages nach Intubation entwickelte der Patient unter einer

eskalierenden Katecholamintherapie (Noradrenalin 0,35 µg/kg/min, Adrenalin 0,95 µg/kg/min, Vasopressin 0,13 E/kg/h) eine Kreislaufinstabilität mit sich entwickelnder Lactatazidose (von 1,9 mmol/l auf letztlich 12,9 mmol/l). Letztlich kam es 4 Wochen nach der Operation zum Exitus letalis.

7.3.3 Patient 3 (Rhinovirus)

Im Fall 3 zeigte sich im postoperativen Verlauf des Patienten ein positiver Befund für das Rhinovirus. Der Patient zeigte frühpostoperativ eine hochgradig eingeschränkte Funktion des morphologisch rechten Systemventrikels. Es lag ein hoher Katecholaminbedarf (Adrenalin 0,23 µg/kg/min, Noradrenalin 0,25 µg/kg/min, Milrinon 0,9 µg/kg/min) vor. Zusätzlich zum hohen Katecholaminbedarf war auch eine eskalierende Beatmungssituation notwendig. Der Patient erhielt zur Senkung des pulmonal hypertensiven Drucks eine Beimischung von NO. Ebenso erhielt er bereits zur Verbesserung der Funktion Levosimendan. Da der Patient am 1. postoperativen Tag ein Kreislaufversagen und einen kardiogenen Schock entwickelte, erhielt der Patient eine ECMO. Aufgrund der schlechten Kreislaufsituation entwickelte der Patient zusätzlich eine Niereninsuffizienz sowie ausgeprägte Flüssigkeitseinlagerungen. Im weiteren Verlauf stabilisierte sich der Zustand des Patienten zunehmend, so dass am 6. postoperativen Tag und am 5. Tag nach Einbau der ECMO, diese wieder entfernt werden konnte. Im Rahmen des ECMO-Ausbaus wurde eine Stenose der Aorta ascendens (AoA) und der LPA gesehen, so dass am 30.08. (11. postoperativen Tag) ein Herzkatheter durchgeführt wurde. Bei diesem wurde die AoA und die LPA dilatiert. Am 11. postoperativen Tag wurde auch ein Extubationsversuch durchgeführt. Es kam jedoch am gleichen Tag wieder zur Re-Intubation, da der Patient sich zunehmend erschöpfte. Dies wurde vermutlich zum Teil zusätzlich durch eine Zwerchfellparese links verursacht. Zeitgleich entwickelte der Patient zunehmend Sekret mit beginnendem steigendem CRP (21 mg/l auf 104 mg/L). Im Röntgenbild vom 30.08. zeigten sich beginnende pneumonische Infiltrate. Ein zu diesem Zeitpunkt durchgeführter Abstrich zeigte einen positiven PCR-Befund für Rhinoviren. Mit dem Ziel der Spontanatmung erhielt der Patient am 28. postoperativen Tag ein Tracheostoma. Unter der Etablierung der Spontanatmung entwickelte der Patient schrittweise eine Verschlechterung der Oxygenierung (SpO₂ auf 60-70%) sowie eine obere Einflusstauung. Eine nachfolgende CT-Untersuchung zeigte keine veno-venöse Kollaterale, die als mögliche Ursache der schlechten Oxygenierung vermutet wurde. Es stellten sich milchglasartige Inhomogenitäten und atelektatische Bezirke sowie ein mediastinales Hämatom dar. Dieses wurde ausgeräumt, was aber keine Verbesserung der oberen Einflusstauung bewirkte. Die respiratorische Situation verschlechterte sich weiter. Es waren hohe Beatmungsspitzen drücke (PIP max. 26 cmH₂O) notwendig. Zusammenfassend wurde die pulmonale Genese als Ursache für die Oxygenierungsstörung gesehen. Die Oxygenierung wurde zunehmend schlechter (SpO₂ 30-40%), so dass es folglich zu einer kardialen Dekompensation und zum Tod des Patienten kam.

7.4 Flussdiagramm

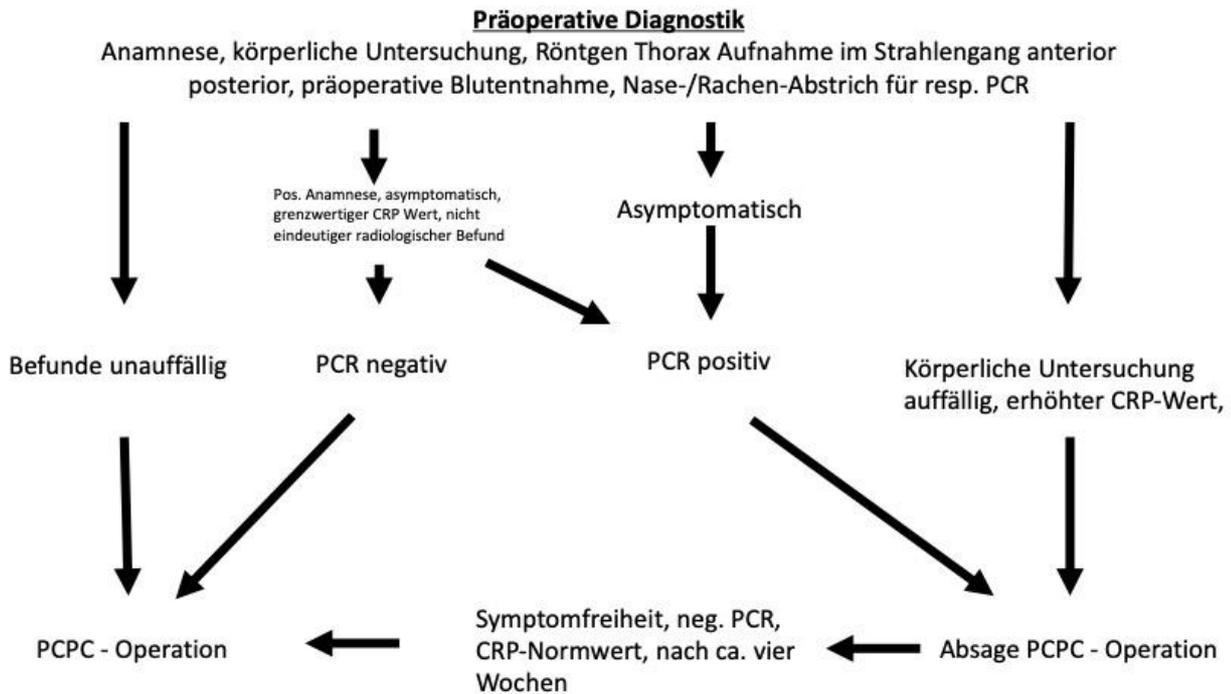


Abbildung 4 Flussdiagramm; Das Flussdiagramm soll aufzeigen, wie mit geplanten Patienten bei bestimmten präoperativen Befunden vorzugehen ist.

7.5 Fotos

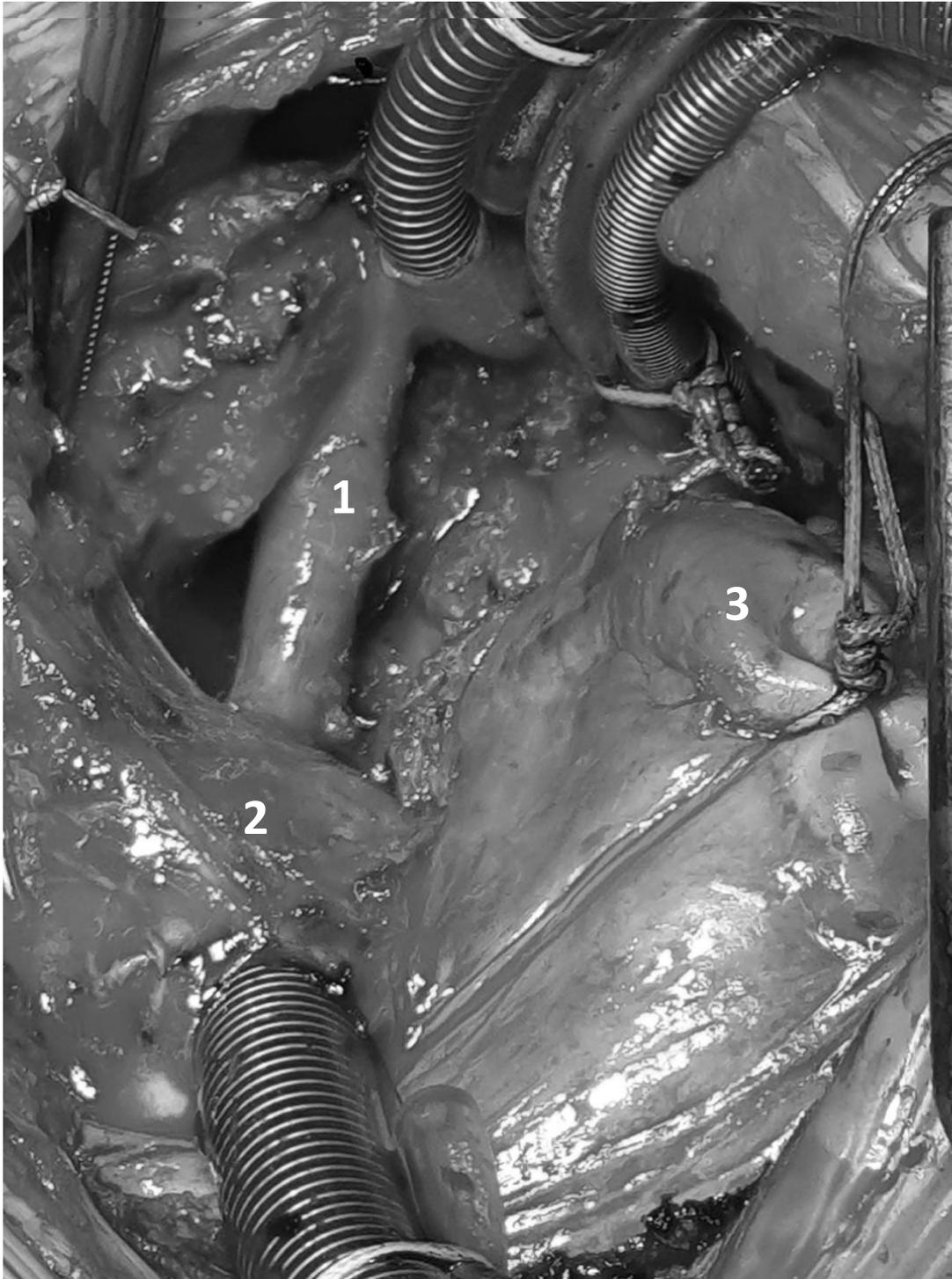


Abbildung 5 Fotografie intraoperativ vor PCPC; Vena cava superior (1), Rechter Vorhof (2), Sanohunt (3)



Abbildung 6 Fotografie PCPC intraoperativ; PCPC-Anastomose (1), rechter Vorhof (2), abgesetzter Sanoshunt (3)

8 Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Zusammenfassung der Publikation Human metapneumovirus infection in the cardiac paediatric ICU before and during COVID-19 pandemic: a retrospective cohort analysis.

Die Studie zeigt in einer retrospektiven Analyse der Hygienemaßnahmen im Zuge der COVID-19 Pandemie und deren Bedeutung für die perioperative Versorgung von Patienten mit angeborenen Herzfehlern, mit speziellem Fokus auf die Inzidenz und die klinische Bedeutung von Infektionen mit dem humanen Metapneumovirus (hMPV), deren Relevanz auf. In dem Untersuchungszeitraum von März 2018 bis Juli 2018 wurden alle Patienten, eingeschlossen, die kinderherzchirurgisch in unserem Zeitraum versorgt wurden: insgesamt 589 Patienten; 352 Patienten (148 weiblich, 119 männlich) wurden vor der Einführung von strikten COVID-19 Maßnahmen inkludiert und 237 Patienten (118 weiblich, 119 männlich) nach der Einführung von strikten Maßnahmen inkludiert. In der ersten Kohorte wurden 11/352 Patienten identifiziert, infiziert mit dem hMPV. In der zweiten Kohorte wurde 1/237 Patient mit positiver PCR für das hMPV identifiziert. Patienten mit einer positiven PCR für das hMPV wurden intensivmedizinisch im Median für 17,5 Tage (Range 2 – 45 Tage) versorgt. Patienten ohne PCR-Nachweis für hMPV wurden intensivmedizinisch im Median für 4 Tage versorgt (Range 0,5 – 114 Tage). 9/12 Patienten mit hMPV zeigten röntgenologisch und sonographisch Atelektasen pulmonal.

Aus den retrospektiven Daten wurde gefolgert, dass hMPV-Infektionen perioperative den Verlauf auf der Intensivstation verlängern. Bei den infizierten Patienten fanden sich die typischen Symptome pulmonaler Beeinträchtigung. Prophylaktische Hygienemaßnahmen zeigten einen positiven Effekt bei Kindern mit komplexen angeborenen Herzfehlern speziell in Bezug auf Komplikationen bei Infektionen mit hMPV⁹⁸.