

SEMMELWEIS EGYETEM

DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

2505.

CZOBOR NIKOLETTA RÁHEL

Szív- és érrendszeri betegségek élettana és klinikuma

című program

Programvezető: Dr. Merkely Béla, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Székely Andrea, egyetemi tanár

A gyermekkori szívműtét hatása a hosszútávú kimenetelre és a neuropszichológiai fejlődésre

Doktori értekezés

Dr. Czobor Nikoletta Ráhel

Semmelweis Egyetem

Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Székely Andrea, Ph.D., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Kövesi Tamás Ph.D., egyetemi docens

Dr. Tóth-Heyn Péter Ph.D, egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Darvas Katalin, Ph.D., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Szabó Miklós Ph.D., egyetemi docens

Dr. Ujhelyi Enikő, Ph.D., főorvos

Budapest

2020

TARTALOMJEGYZÉK

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	5
2. BEVEZETÉS	10
2.1 A SZÍVFEJLŐDÉSI RENDELLENESÉGEK ELŐFORDULÁSA, ETIOLÓGIAI VONATKOZÁSAI	10
2.2 A SZÍVFEJLŐDÉSI RENDELLENESÉGEK TÍPUSAI ÉS KLASSZIFIKÁCIÓJUK	11
2.3 A MAGZATI KERINGÉS ÉS A GYERMEKSZÍVSEBÉSZET KAPCSOLATA	12
2.3.1 A kóros magzati keringés sajátosságai	12
2.3.2 A gyermekszívsebészet specifikumai	13
2.3.3 Az extrakorporális keringés következményei	14
2.4 A GYERMEKSZÍVMŰTÉTEKET KÖVETŐ LEHETSÉGES RÖVIDTÁVÚ SZÖVŐDMÉNYEK	16
2.5 A GYERMEKSZÍVSEBÉSZETI BEAVATKOZÁS KÖZÉP, ÉS HOSSZÚ TÁVÚ HATÁSAI	21
2.6 A CHYLOTHORAXRÓL, MINT RITKA SZÖVŐDMÉNYRŐL ÁLTALÁNOSSÁGBAN	23
2.6.1 Klinikai megjelenés és diagnosztika	25
2.6.2 A chylothorax terápiája	26
2.6.3 A kórkép hosszú távú következményei	28
2.7 VISELKEDÉSZAVAROK ÉS MEGKÜZDÉS GYERMEKKORBAN	29
2.8 A GYERMEKSZÍVSEBÉSZETI POPULÁCIÓ NEUROPSZICHOLOGIAI FEJLŐDÉSE	32
2.9 A MEGKÜZDÉS DIMENZIÓI A SZÍVSEBÉSZETI GYERMEKPOPULÁCIÓBAN	34
2.10 VISELKEDÉSZAVAROK A SZÍVSEBÉSZETI GYERMEKPOPULÁCIÓBAN	36
2.11 A FIGYELEMHIÁNYOS-HIPERAKTIVITÁSZAVAR (ADHD) ÉS ELŐFORDULÁSA A GYERMEKSZÍVSEBÉSZETI BETEGEK KÖRÉBEN	37
3. CÉLKITŰZÉSEK	39
4. MÓDSZEREK	40
4.1 A CHYLOTHORAX VIZSGÁLATA	40
4.2 A RÖVID ÉS HOSSZÚ TÁVÚ KIMENETEL SORÁN FELLÉPŐ SZÖVŐDMÉNYEK MEGHATÁROZÁSA	43
4.2.1 Rövidtávú kimenetel	43
4.2.2 Hosszú távú kimenetel	44

4.3	A VISELKEDÉSFEJLŐDÉS VIZSGÁLATA	45
4.4	STATISZTIKAI ELEMZÉS	48
4.4.1	Adatelemzés a chylothorax hatásainak vizsgálata során	48
4.4.2	Adatelemzés a viselkedésjellemzők vizsgálata esetén	49
5.	EREDMÉNYEK	51
5.1	A CHYLOTHORAX HATÁSA RÖVID-, ÉS HOSSZÚ TÁVON	51
5.2	A NEUROPSZICHOLÓGIAI KIMENETEL VIZSGÁLATA	64
5.2.1	Viselkedésfejlődés és megküzdés	64
5.2.2	Figyelemhiány és hiperaktivitászavar - ADHD.....	77
6.	MEGBESZÉLÉS	82
6.1	A CHYLOTHORAX VIZSGÁLATA	83
6.1.1	A chylothorax és a perioperatív faktorok kapcsolata	83
6.1.2	A chylothorax terápiaja - rövid távú kimenetel.....	84
6.1.3	A chylothoraxos beteg prognózisa közép-, és hosszú távon	89
6.2	A SZÍVSEBÉSZETI BEAVATKOZÁSON ÁTESETT GYERMEKEK PSZICHOLÓGIAI FEJLŐDÉSE.....	90
6.2.1	Megküzdés és viselkedészavarok	90
6.2.2	Figyelemhiány és hiperaktivitászavar	94
6.3	A VIZSGÁLAT KORLÁTAI	97
7.	KÖVETKEZTETÉSEK	99
8.	ÖSSZEFOGLALÁS	101
9.	SUMMARY	102
10.	IRODALOMJEGYZÉK.....	103
11.	SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	123
12.	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	125

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACT – activated clotting time (aktivált alvadási idő)

AD - attention deficit (figyelemhiány)

ADHD - Attention Deficit and Hiperactivity Disorder (figyelemhiányos hiperaktivitászavar)

ALS – amiotrófiás laterálszklerózis

ANOVA - Analysis of variance (variancia analízis)

ASD - pitvari szeptumdefektus

ASO - aortic switch operation (switch műtét)

AVSD - atrioventrikuláris szeptumdefektus

BCAT – Boston Circulatory Arrest Trial

BiVAD – biventricular assist device (kétkamrás keringéstámogató eszköz)

CAVD – komplett atrioventrikuláris defektus

CBLC - Child Behaviour Checklist (Gyermekviselkedési Kérdőív)

CBLC_{AD} - Child Behaviour Checklist Attention Deficit Subscale (Gyermekviselkedési Kérdőív Figyelemzavar Alskála)

CCl – kreatinin clearance

CD - conduct disorder (viselkedési zavar)

CoA – koarktáció aortae

CPB – kardiopulmonális bypass

CRP – C-reaktív protein

CTX – chylothorax

DA - dopamin

DAA - double aortic arch (kettős aortaív)

DHCA – deep hypothermic cardiac arrest (mélyhipothermiás keringésleállítás)

DKS - Damous-Kaye Stensen műtét

DORV - double outlet right ventricle (kettős kiáramlású jobb kamra)

DOS – day of surgery (műtét napja)

DTX - dobutamin

DSWI - deep sternal wound infection (mélyre terjedő sternális sebfertőzés)

ECC – extracorporeal circulation (extrakorporális keringés)

ECMO – extracorporeal membrane oxigenation (extrakorporális membrán oxigenizáció)

EEG - elektroencefalográfia

EMM - estimated marginal means (becsült marginális átlag)

FFA – free fatty acid (szabadzsírsav)

FFP – friss fagyasztott plazma

fmRI – funkcionális mágneses rezonancia vizsgálat

FTR – failure-to-rescue

FVS - fehérvérsejt

GH – growth hormone (növekedési hormon)

HD - hiperactivity disorder (hiperaktivitászavar)

HI – hiperaktív-impulzív zavar

HLHS - hypoplastic left heart syndrome (hipopláziás balszívfél szindróma)

IAA - Interrupted aortic arch (intra-aortikus ív)

IABP – intraaortikus ballonpumpa

iNO – inhalációs nitrogén-monoxid

IQ - intelligencia hányados

IUGR – intrauterin growth retardation (intrauterin növekedési retardáció)

ICU – intensive care unit (intenzív osztály)

ISCA - Interview Schedule for Children and Adolescents (Gyermek és serdülő interjú)

LCOS – low cardiac output syndrome (alacsony perctérfogat szindróma)

LCT - long-chain triglyceride (hosszú szénláncú trigliserid)

LFBP – low-flow cardiopulmonary bypass (folyamatos alacsony áramlású kardiopulmonális bypass)

LVAD – left ventricular assist device (balkamrai keringéstámogató eszköz)

NA – noradrenalin

NE – nemzetközi egység

NO – nitrogén-monoxid

MAPCA - major aortopulmonális kollaterális artériák

mBTS - módosított Blalock-Taussig shunt

MCT – median-chain triglyceride (közepes szénláncú trigliserid)

MI - milrinon

MMK - Megküzdési Módk Kérdőív

MP - metilprednizolon

NEC – necrotizáló enterokolitisz

ODD - oppositional defiant disorder (oppozíciós zavar)

P - prednizolon

PA - pulmonális atrézia

PDA - persistens ductus arteriosus

PFO – patent foramen ovale

POD - postoperative day (posztoperatív nap)

PTSD – posttraumatic stress disorder (poszttraumás stresszbetegség)

RACHS - Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery (kongenitális szívbetegségek sebészeti kockázatbecslő rendszere)

RRT – renal replacement therapy (vesepótló kezelés)

ROC - Receiver Operating Characteristic (vevő működési karakterisztika)

RVAD – right ventricular assist device (jobbkamrai keringéstámogató eszköz)

SIRS – systemic inflammatory response syndrome (szisztémás inflammatorikus válaszreakció)

SM – szklerózis multiplex

STS – Society of Thoracic Surgeons (Mellkasebészeti Társaság)

TAC - truncus arteriosus communis (közös artériás értörzs)

TAPVC - total anomalous pulmonary venous connection (teljes tüdővéna összeköttetés)

TCPC - total cavo-pulmonary connection (teljes cavo-pulmonális összeköttetés)

TGA - nagyértranszpozíció

TOF - tetralogy of Fallot (Fallot tetralógia)

TPN – total parenteral nutrition (teljes parenterális táplálás)

TSH – thyroidea stimuláló hormon

VATS – videoasszisztált thorakoszkópia

VCI - vena cava inferior

VCS - vena cava superior

VIP – vazointestinalis pepid

VIS - vasoactive inotropic scores (vazoaktív inotróp pontszám)

VJI - vena jugularis interna

vmPFC - ventromediális prefrontális kérgi működés

VSD - ventrikuláris szeptumdefektus

VVT - vörösvértest

YSR - Youth Self Report (Gyermekviselkedési Önjellemző kérdőív)

2. BEVEZETÉS

2.1 A szívfejlődési rendellenességek előfordulása, etiológiai vonatkozásai

A veleszületett szívfejlődési rendellenességek (CHD – congenital heart disease) az élve születések közel 1%-ában fordulnak elő és több, mint az esetek fele igényel újszülöttkorban vagy korai gyermekkorban sebészi korrekciót. Európában a rendellenességek prevalenciája 8/1000 születés és 7,2/1000 élve születés. Az utóbbiak perinatális mortalitása 3,6% körül mozog és csupán 20%-a kerül diagnosztizálásra a magzati élet során. Az antenatális diagnosztika és sebészeti technikák rohamos fejlődése lehetővé tette, hogy a szívfejlődési rendellenességgel született gyermekek 90%-a megérje a felnőttkort. A perioperatív mortalitás 30%-kal csökkent az elmúlt 20 évben, mégis a CHD betegekhez köthető a mai napig a legmagasabb mortalitási ráta az összes defektus-asszociált halálok közül [1]. A túlélők hosszú-távú életminősége ennek ellenére azonban jelentős javulást mutat, bár bizonyos esetekben még mindig nem éri el az egészséges populáció szintjét [2, 3].

A kongenitális szívbetegségek multifaktoriális eredetűek, a kialakulásukhoz általában a genetikai meghatározottság mellé külső hatások is szükségesek. A betegségek familiáris halmozódást mutatnak ugyan (a családon belüli ismétlődés rizikója 1-5% közt mozog), de gyakoribb a sporadikus előfordulás. Számos genetikai variáns velejárója lehet vícium. Ilyenek az autoszomális triszómiák (13, 18, 21-es kromoszómák triszómiája, pl. Down-szindróma), az X-kromoszóma monoszómiája (Turner-szindróma), a 22q11.2 gén deléciója vagy duplikációja (DiGeorge-szindróma, Burnside-Butler szindróma) és a single-nukleotid variánsok (SNV-k) inzerciója vagy deléciója (Noonan-szindróma, Alagille szindróma). A terhesség második trimeszterében a magzatot érő külső noxák, fiziko-kémiai hatások jelentősen befolyásolják a kialakulást. Az anya viselkedése, úgy, mint dohányzás, alkoholfogyasztás, obezitás [4] vagy különböző gyógyszerek (hidantoin, lítium, talidomid, izotretinoin) [5] szintén triggerként hatnak. Bizonyos betegségek (SLE, fenilketonúria) és fertőzések (rubeola, influenza, toxoplasma) bizonyítottan teratogén hatásúak [3]. Kromoszómális eltérés az esetek 6-12%-ban, egy gén hibája 10-15%-ban, anyai expozíció 1%-ban, teratogén hatás szintén 1%-ban azonosítható. A pontos kórok a fennmaradó 70-80%-ban nem tisztázható.

A primer prevenció főleg a nem tervezett terhességek esetén jelent problémát. Növekvő mennyiségű evidencia áll rendelkezésre a folsav jótékony hatásairól, a rubeola elleni védőoltásról és természetesen a megfelelő glikémiás státusz fenntartásáról, azonban kifejezetten protektív szerek egyelőre nem ismertek a fent említett káros szokások elkerülését leszámítva [3, 6].

2.2 A szívfejlődési rendellenességek típusai és klasszifikációjuk

A szívfejlődési rendellenességek klasszifikációja nehéz. Többféle csoportosítás létezik, azonban legegyszerűbben a cianózis megléte vagy hiánya alapján különíthetők el.

A cianózissal nem járó defektusok esetén a vér a nyomásgradiensnek megfelelően áramlik a rendellenességnek megfelelően, ezért pl. a bal-jobb shunt-tel járó viciumok esetén a tüdőkeringés fokozott, melynek tartós fennállása esetén akár irreverzibilis pulmonális hipertónia, végső esetben pedig Eisenmenger-szindróma alakulhat ki. Utóbbi esetén a pulmonális nyomás annyira megemelkedik, hogy a nagyvérköri nyomást meghaladja, a shuntkeringés pedig megfordul. A leggyakoribb, bal-jobb shunt-el járó, acianotikus defektusok az alábbiak [7]:

- pitvari szeptum defektus (ASD I-II, patent foramen ovale /PFO/)
- kamrai szeptum defektus (VSD)
- komplett atrioventrikuláris szeptum defektus (AVSD)
- nyitott (perzisztens) ductusz arteriosus Botallo (PDA)
- truncus arteriosus communis

Az acianotikus rendellenességek közé sorolunk még bizonyos obstruktív viciumokat:

- artoabillentyű szűkülete
- aorta koarktációja (az aortaív szűkülete a ductusz arteriózus eredésétől proximálisan).

A fent említett defektusok esetén a szisztémás keringés ductusz dependens, vagyis az alsó testfél keringése a Botallo-vezeték nyitvamaradásától függ. Ebből következik, hogy ezeknél a betegeknél a vezeték nyitvatartása esszenciális a mihamarabbi palliatív beavatkozás vagy korrekciós műtét elvégzéséig. Ezt általában prosztaglandin E1 adásával

érhetjük el. Normál esetben egyébként a vezeték funkcionális záródása 12 órán belül, anatómiai záródása pedig 3 héten belül bekövetkezik.

A szívfejlődési rendellenességek másik nagy csoportja a cianózissal járó viciumokat foglalja magába. Ezek komplex, általában műtétsorozatot igénylő defektusok, melyek az életben maradáshoz elsődlegesen a magzati keringés részleges visszaállítását célozzák, javítva ezáltal a gyermek túlélési esélyeit a későbbi korrekciós műtét során. A cianotikus defektusokra jellemző a jobb-bal shunt jelenléte, vagyis az oxigénszegény vénás vér a tüdőn való áthaladás nélkül a szisztémás keringésbe jut, tehát a cianózis igen korán jelentkezik, mint klinikai tünet. Ezeknél a betegeknél shuntműtét vagy vicium specifikus palliatív beavatkozás általában vitális indikációval végzendő, főleg, ha az újszülött kis súlyú vagy koraszülött. A gyermekek ekkor még cianotikusak, a perifériás szaturáció akár 85% is lehet, ez azonban a megfelelő fejlődéshez elég. Érett csecsemők esetén mindig a lehető leghamarabbi korrekciós műtétre kell törekedni. A leggyakoribb jobb-bal shunt-tel járó, cianotikus viciumok az alábbiak [7]:

- trikuspidális atrézia
- pulmonális atrézia
- hipopláziás bal szívfél szindróma
- nagyartériák transzpozíciója
- aortaív interrupció
- Fallot-tetralógia (kamrai szeptum defektus; lovagló aorta; pulmonális sztenózis; jobb kamrai hipertrófia)
- Fallot-pentalógia (az előbb felsoroltak pitvari szeptum defektussal kiegészítve)
- Eisenmenger-komplex (kamrai szeptum defektus; lovagló aorta; jobb kamra hipertrófia)
- Ebstein-anomália (bal kamrából eredő trikuspidális billentyű csökevényes jobb kamrával és trikuspidális atréziával)

2.3 A magzati keringés és a gyermekszívsebészet kapcsolata

2.3.1 A kóros magzati keringés sajátosságai

A magzati keringés két részből tevődik össze: aortikus és ductális. A két rendszer egymással párhuzamos, a perctérfogat ilyenkor megoszlik a két kamra között. Ezzel

szemben felnőttben a két vérkör egymás folytatásában áll és a perctérfogat teljes egésze minden szívüregen áthalad. A prenatális keringés lényege az, hogy amennyiben a szív kórosan fejlődik, úgy az egyik vagy másik szívfél önmagában is képes az oxigenizáció biztosítására anélkül, hogy a szövetekben hipoxiás károsodás keletkezne. Ahogy a születést követően az alveolusok megnyílnak és a tüdő cirkulációja elindul, a fejlődési rendellenesség miatt diszfunkcionális keringés lép fel, mely az oxigenizáció biztosítására nem, vagy csak részben és rövid ideig alkalmas. A szívsebészeti beavatkozások jelentős részének elsődleges célja az, hogy a magzati keringés bizonyos sajátosságát visszaállítsa a szervperfúzió fenntartásának érdekében. Korrekciós műtét ezt követően biztonságosabban, tervezetten végezhető.

2.3.2 A gyermekszívsebészet specifikumai

A különböző szívfejlődési rendellenességgel született gyermekek közel fele igényel beavatkozást fél éves kora előtt. A sebészeti technikák fejlődése az együlésben elvégzett beavatkozások felé terelte az irányt, azonban ma is szükséges bizonyos anomáliák több ülésben történő, szakaszos korrekciója. Kockázati szempontból a legesendőbb betegcsoportot a 6 hónapos kor alattiak alkotják, ezen belül is a 3 hónapos kor előtt végzett együléses korrekciók mortalitása a legmagasabb (5%). A magas mortalitási mutatók ellenére azonban a korai megoldások nyertek teret az elmúlt években a palliatív vagy későbbi életkorban elvégzett beavatkozásokhoz képest. Úgy tűnik ugyanis, hogy a korai együléses beavatkozások jobb életminőséggel és kimenetellel társulnak. Napjainkban az operált gyermekek túlélése 95% körül mozog, bár bizonyos komplex rendellenességek mortalitási rátája még mindig 20% feletti [2].

A szívfejlődési rendellenességek műtéti megoldása lehet kuratív (korrekciós) vagy palliatív. A korrekciós műtét a normál anatómiai helyzet helyreállítását célozza, pl. szeptumdefektusok zárása, billentyűhibák helyreállítása, perzisztens Botallo-vezeték ligatúrája stb. A palliatív beavatkozás abban az esetben jön szóba, ha az anomália teljes korrekciója korai életkorban igen magas rizikóval jár. Bár napjainkban a szívsebészeti technikák és a szívmotor fejlődésével a palliatív shunt-ök kialakítása háttérbe szorult, bizonyos esetekben még mindig indikált. Például, ha a tüdőkeringés fokozása vagy a pulmonalis vaszkuláris rezisztencia csökkentése a cél (trikuspidális atrézia, egykamrás szív); ha a teljes korrekció nem lehetséges (anatómiailag aberráns koszorúérrendszer, hipopláziás balszívfél, koraszülöttség, megelőző intracerebrális vérzés) vagy ha a

pulmonalis erek növekedésének elősegítése kulcsfontosságú (pulmonalis atrézia, komplex szeptumdefektusok). A palliatív megoldások általában egy bizonyos magzati keringési jellemző fenntartásával segítik át a beteget a kritikus szakaszon, ezt követően pedig műtétsorozatokkal lehetővé válik a teljes korrekció. [8]

A palliáció előnye, hogy stabilizálja a beteget és viszonylag kis műtéti megterheléssel jár. A gyermek ilyen formán időt nyer a fejlődésre, érésre, adaptációra, hogy a későbbi korrekciós, nagy volumenű műtéti beavatkozás kisebb megterheléssel járjon számára. Palliatív megoldás lehet a aorto-pulmonális, vagy Blalock-Taussig shunt és annak módosított változatai [9], a pulmonalis artéria szűkítése (banding) vagy a Rashkind szerinti pitvari ballonszeptosztómia [10]. Egyes esetekben szükséges lehet korábbi palliatív beavatkozás után végleges palliáció, amennyiben a szakma aktuális állása szerint az anatómiai vagy kórélettani sajátosságok nem teszik lehetővé a két vérkör elválasztását vagy összekapcsolását. A cél ilyenkor minden esetben az életminőség és az állapot javítása, a betegség prognózisa azonban általában nem kedvező.

2.3.3 Az extrakorporális keringés következményei

Az extrakorporális keringés bevezetése nélkül, az szívsebészeti eljárások többsége nem valósulhatna meg. A kardiopulmonális bypass (CPB) vagy szív-tüdő motor alkalmazásával a keringés és a megfelelő gázcsere biztosítható a szívüregek és nagyerek megnyitása, illetve az intrakardiális és nagyéranomáliák korrekciója alatt. A működés elve a szív vénás oldaláról elvezetett vér extrakorporális oxigenizálása, majd az artériás oldalra való visszajuttatása az aortán, a femorális artérián vagy az axilláris artérián keresztül. A CPB biztosítja az oxigenizációt az irreverzibilis szövetkárosodás és perfúziós zavar elkerülése végett. Hipotermia használatával a szöveti O₂ igény tovább csökkenthető: 30 °C-os testhőmérséklet esetén a perctérfogat 20%-kal, 25 °C esetén 30%-kal, 20 °C-nál nagyjából 40%-kal redukálható. A mély hipotermiában (15-16°C) végzett beavatkozásoknál a perfúziós igény már olyan alacsony, hogy 50-60 perces időtartamra a keringés teljesen felfüggeszthető (deep hypothermic circulatory arrest – DHCA; mélyhipotermiás keringésleállítás), ami a gyermekszívsebészeti betegek szívhibáinak korrekciójánál például teljesen vérmentes területet biztosít a sebészek számára [11, 12].

Az extrakorporális keringés (ECC) alatt minimálisan biztosítandó hematokrit-érték 20-25% között mozog. Ez biztosítható vérrel, plazmával, krisztalloid oldattal és egyéb adalékokkal (mannitol, albumin). Felnőtt esetén egy 400-600 ml-es vérmentes feltöltés nem eredményezi a beteg vérének jelentős felhígulását, így a beavatkozások gyakran vérmentesen elvégezhetők. A pH, szérum-elektrolitok (kálium, kalcium legfőképp), perfúziót jellemző paraméterek (laktátszint, centrális vénás szaturáció, vizeletmennyiség) folyamatosan monitorizálандók.

Az ECC nem fiziológiás állapot. Az oxigenátor és a csőrendszer felszíne erősen trombogén, ezért a heparinnal történő antikoaguláció és a heparinhatás monitorizálása (activated clotting time - ACT) kötelező. A keringő vér nagy felszínen érintkezik idegen felszínnel, az alakos elemek fizikai nyíróerőknek és egyéb mechanikai behatásoknak vannak kitéve, melyek az alvadási rendszeren felül, mind a komplementrendszert, mind az endokrin funkciót károsíthatják. A mikrocirkuláció romlását a hipotermia okozta megnövekedett vérviszkozitás és a különböző szervek megváltozott autoregulációja okozza. Mindez vezethet többek között súlyos neurológiai szövődményekhez, vesekárosodáshoz, alvadási zavarokhoz és inflammatorikus válszreakciókhoz (SIRS-systemic inflammatory response syndrome – szisztémás gyulladási válaszreakció). A vörösvértestek mechanikus károsodása hemolízishez vezet, ezért a bypass-idő minimalizálása, a véráramlás sebességének csökkentése mindenképpen cél kell, hogy legyen. Megfelelő légtelenítési eljárásokkal a légembólia kockázata csökkenthető, a trombotikus komplikációk a heparinhatás folyamatos monitorozásával és a megfelelő intra-, - és posztoperatív antikoagulációval megelőzhetők [13].

Elsődleges cél az ECC alatti miokardiumprotekción, ugyanis a beavatkozás alatt a szívizom oxigén-, és tápanyagellátása értelemszerűen megváltozik. A strukturális egység megóvása érdekében kardioplégia alkalmazandó. Ilyenkor a felszálló aorta lefogását követően a coronariarendszer az aortagyökön át anterográd, vagy a koszorúér szinusz felől retrográd módon, magas K^+ -tartalmú krisztalloid oldattal kerül feltöltésre. A kardioplégias oldat a miokardiális sejtek depolarizációjával diasztolés szívmegállást, elektromechanikai arrest-et hoz létre. A szívizom védelmének további lényeges eleme a szívfelszín 4 °C-os fiziológiás sóoldattal történő hűtése, a balkamra túlfeszülésének elkerülése és a szubendokardiális rétegek protekciója. Bár a hipoxiatolerancia egész hosszú időn át fenntartható (4-6 óra), a miokardium-károsodások legnagyobb hányada

mégis a reperfúziós szakban alakul ki, így ennek gondos tervezésével, a reperfúziós-szindróma elkerülhető [13].

Speciális esetekben a szív pumpafunkciója a beavatkozások előtt/alatt vagy a posztoperatív szakban más módon is támogatható. Amennyiben a szív önálló pumpafunkció fenntartására nem képes, intraaortikus ballonpumpa (IABP), egy vagy kétkamrás keringéstámogató eszköz (bal vagy jobbkamrai assist device – LVAD, RVAD) kerülhet behelyezésre vagy végső esetben átmeneti „bridging” terápiaként extrakorporális membrán oxigenizáció (ECMO) jöhet szóba.

2.4 A gyermekszívműtéteket követő lehetséges rövidtávú szövődmények

A gyermekszívsebészeti ellátás legmarkánsabb indikátoraként általában a mortalitás a használatos. Azonban a mortalitási mutatók drámai csökkenése miatt, napjainkban teret nyernek a posztoperatív komplikációk, mint későbbi életminőséget jelentősen befolyásoló tényezők a kimenetel jellemzése során [14]. A posztoperatív kardiális és extrakardiális komplikációk mind a kórházi tartózkodást, mind a morbiditást, mortalitást és ezek járulékos költségeit szignifikánsan megnövelik. [15, 16]

A szövődmények előfordulását különböző faktorokkal hozták összefüggésbe, úgy, mint cianotikus szívfejlődési rendellenesség vagy hosszú CPB idő, sőt ez utóbbi vonatkozásában kiderült az is, hogy a CPB használatának kardiális és extrakardiális szövődményekkel való összefüggése szinte azonos mértékű [17]. További befolyásoló faktorként merült fel a magas laktátszint, a magas intraoperatív és posztoperatív inotróp-igény, a hosszú lélegeztetés vagy a megnyúlt intenzív osztályos tartózkodási idő [17, 18]. Szintén magas rizikócsoporthoz képeznek szövődmények tekintetében a komplex műtéti beavatkozásokat igénylők. Ennek meghatározására leggyakrabban a RACHS (Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery – kongenitális szívbetegségek sebészeti kockázatbecslő rendszere) rendszer használatos. A RACHS pontrendszert a szívsebészeti műtéten átesettek kórházon belüli mortalitásának rizikóbecslésére fejlesztették ki. A skála 6 kategóriába sorolja a különböző anatómia diverzitásokat figyelembe véve a beteg életkorát, a műtét típusát és a hasonló halálozási mutatókat [19]. Az 1. kategóriának van a legalacsonyabb intrahospitális mortalitása, míg a 6. csoportba soroltaknak a legmagasabb. A pontrendszer erőssége, hogy csaknem minden kongenitális szívbetegség

sebészeti megoldását kategorizálja és alapjául olyan adatok szolgálnak, melyek regisztrálása és minősítése egyszerű (intra-hospitális halálozás, sebészeti beavatkozás, életkor, koraszülöttség, major nonkardiális fejlődési rendellenesség) [19]. Hátránya, hogy a betegcsoportok közötti különbségek feltárására készült, nem pedig az egyes egyének posztoperatív kimenetelének előrejelzésére [20]. A különböző RACHS kategóriákba tartozó beavatkozásokat az 1. táblázatban tüntettük fel.

1. táblázat. A RACHS rendszer különböző kategóriáiba tartozó leggyakoribb gyermekszívsebészeti beavatkozások [19]. (ASD, pitvari szeptumdefektus; AVSD, atrioventrikuláris szeptumdefektus; CoA, Aorta koarktáció; DORV, double outlet right ventricle – kettős kiáramlású jobb kamra; PA, pulmonális artéria; PAPVR, partial anomalous pulmonary venous return – részleges pulmonális vénás visszaáramlás; PDA, perzisztens ductus Botallo; TAPVC, total anomalous pulmonary venous connection – teljes tüdővéna összeköttetés; TCPC, total cavo-pulmonary connection – teljes kavo-pulmonális összeköttetés; TGA, nagyértranszpozíció; VSD, ventrikuláris szeptumdefektus).

<p><u>RACHS-1</u></p> <p>Szekundum típusú ASD zárása PDA (30 napos kor felett) Koarktáció korrekció (30 napos kor felett) PAPVR korrekció</p>	<p>AVSD (komplett és inkomplett) korrekció billentyűpótlással vagy anélkül PA szűkítés (banding) Fallot-tetralógia pulmonalis atrézia korrekciójával Háromüregű szív korrekciója</p>
<p><u>RACHS-2</u></p> <p>Aorta valvuloplasztika (>30 napos kor) Pulmonális valvuloplasztika vagy billentyűcsere ASD & VSD zárás Primum típusú ASD zárás VSD zárás Fallot-tetralógia korrekciója TAPVR korrekció (30 napos kor felett) Glenn shunt Vaszkuláris ring ellátása Koarktáció korrekció (30 napos kor alatt) PA sztenózis korrekció</p>	<p>Systemic-to-pulmonary artériás shunt képzése Artériás switch műtét Koarktáció VSD zárással</p> <p><u>RACHS-4</u></p> <p>Koszorúér anomália korrekciója intrapulmonális tunnellal képzéssel vagy anélkül (Takeuchi) Aorta valvuloplasztika (\leq 30 napos életkor) Komplex defektus korrekciója (egykamrás szív) VSD augmentációval TAPVR korrekció (\leq 30 napos életkor) Rastelli műtét Artériás switch PA band eltávolítással Trunkusz korrekció VSD zárással Aortaív interrupció korrekciója VSD zárással Fallot tetralógia pulmonalis atréziával Unifokalizáció</p>
<p><u>RACHS-3</u></p> <p>AVR Ross műtét Mitrális valvuloplasztika vagy billentyűcsere Trikuszipidális valvuloplasztika vagy valvektómia vagy billentyűcsere Trikuszipidális billentyű repozíciója (Ebstein) 30 napos kor felett DORV korrekció Fontan műtét</p>	<p><u>RACHS-5</u></p> <p>Artériás értörzs korrekciója Aortaív interrupció korrekció Trikuszipidális billentyű repozíciója Ebstein-anomáliában (<30 napos életkor)</p> <p><u>RACHS-6</u></p> <p>Norwood műtét Damus-Kaye-Stensel műtét</p>

A posztoperatív szövődmények előfordulása műtéti típusonként jelentős variabilitást mutat. Koarktáció esetén szívelégtelenség, hipertóniás krízis, agyvérzés, neurológiai

tünetek, az alsó testfél keringésének zavarai (veseelégtelenség, alsó végtagi parézisek), vérzés, rekoarktáció, aneurizma, permanens pulmonális hipertónia alakulhat ki. Pulmonalis banding esetén dominálónan szívelégtelenség és elhúzódó respirációs problémák, shunt képzéseknél hipoxiás károsodás okozta stroke, tromboembóliás szövődmények, vérzés és shuntelzáródás lép fel. Általánosságban az extrakorporális keringéssel járó beavatkozások esetén a fentiek mindegyike mellett embolizáció, szöveti perfúziós zavarok okozta agyödéma, neurológiai deficit, májelégtelenség, akut vesekárosodás, elhúzódó lélegeztetési igény, késleltetett mellkas zárás, pulmonális hipertóniás krízis és ritmuszavarok jelentkezhetnek, de számolnunk kell szívhibák reziduumaival és a reoperációk okozta további szövődményekkel is (2. táblázat).

2. táblázat. A gyermekszívsebészeti beavatkozásokat követő leggyakoribb szövődmények a Mellkasebészeti Társaság (Society of Thoracic Surgeons) adatbázisa alapján (Congenital Heart Surgery Database*) [21].

*<https://www.sts.org/registries-research-center/sts-national-database/congenital-heart-surgery-database>

Kardiovaszkuláris Szívmegállás Mechanikus keringéstámogatás Aritmia, ideiglenes vagy végleges pacemaker implantációját igénylő ritmuszavar Alacsony perctérfogat szindróma Drenázst igénylő perikardiális fluidum Pulmonalis hipertenzió	Neurológiai Tranziens vagy permanens neurológiai deficit Újonnan jelentkező görcstevékenység
	Infekciós Sebfertőzés, szepszis Mélyre terjedő sternális fertőzés Mediasztinitisz Endokarditisz
Légzőszervi Pneumothorax Drenázst igénylő pleurális fluidum Pneumónia Chylothorax Phrenicus ideg vagy a n. laryngeus recurrens sérülése/paralízise 7 napon túli gépi lélegeztetés	Vesekárosodás Vesepótló kezelés szükségessége
	Sebészi komplikációk Nem tervezett reoperáció Tromboembóliás esemény Reoperációt igénylő vérzés Nyitott mellkas

A különböző szívsebészeti centrumok szövődményes eseteinek száma nem feltétlenül tér el egymástól, az intézmények közötti különbségeket a komplikációkat követő időszak minősége adja. A legjobb kimenetellel rendelkező centrumok egy jól kidolgozott ellátási protokollal rendelkeznek, melyek szigorú szabályok szerint ismerik fel a komplikált eseteket és meghatározott sémák szerint látnak el minden szövődményes beteget [22]. Két különböző, technikailag egyaránt kiváló szívsebészeti műtéten átesett beteg túlélése és életminősége jelentősen eltérhet egymástól. Utóbbiakat főként a posztoperatív komplikációk prevenciója, felismerése, kezelési stratégiája határozza meg. A posztoperatív szövődmények ellátási protokollja, a lélegeztetés időtartama, az intenzív osztályos és kórházi tartózkodás hossza egyénenként és intézményenként változik, megnehezítve ezzel az adatok és centrumok eredményeinek összehasonlíthatóságát és általánosíthatóságát.

A failure-to-rescue (FTR), vagyis a különböző szövődmények ellátásának sikertelensége, jelenleg a szívműtéteket követő halálozás egyik legmarkánsabb indikátora, így egyben a betegbiztonság kvalitatív jellemzője [23]. Az alacsony és a magas betegforgalmú szívsebészeti centrumok szövődményrátaí lehetnek hasonlóak, de az FTR aránya lényegesen eltérhet közöttük, magyarázva ezzel a nagy intrahospitális mortalitási különbségeket egy komplikáció előfordulása esetén [24]. A gyermekszívűműtéteket követő szövődmények és az FTR kapcsolatának egyik legátfogóbb vizsgálata 2012-ben született. Összesen 72 centrum és 40930 beteg adatai kerültek feldolgozásra. A komplikációk incidenciája 39,3%-os, míg a kórházon belüli összmortalitás 3,7%-os volt. A szövődményes esetek mortalitásáért 9,1%-ban failure-to-rescue volt felelőssé tehető. A vizsgálat felhívja a figyelmet arra, hogy bár a magas betegforgalmú, alacsony mortalitással rendelkező nagy centrumokban a szövődmények előfordulási aránya nem alacsonyabb az egyéb centrumokhoz képest, viszont jóval kevesebb esetükben az FTR következtében elhunytak száma [24]. Az FTR figyelembevétele azért is kritikus, mert a gyermekszívsebészeti műtéteket követő halálozás napjainkban igen alacsony, világszerte 4% alatti [17]. Egy 2000-2005 között zajló, 161 centrumot és 21709 beteget felölelő vizsgálat szerint, vagy a műtétek alacsony száma vagy az alacsony halálozási ráta miatt, a mortalitás nem jelzésértékű az egyes centrumok működési minőségének kiértékelésében [25]. Az műtétet követ első komplikáció megjelenése további szövődmények kaszkádját indíthatja el, szignifikánsan

növelve a halálozás esélyét. Ezért kifejezetten lényeges, hogy az első probléma fellépésével egyidőben, a beteg állapotát teljes egészében újraértékeljük [26].

2.5 A gyermekszívsebészeti beavatkozás közép, és hosszú távú hatásai

Az 1980-as évek óta, a sebészet és az intenzív terápia rapid fejlődésen ment keresztül. Ennek köszönhetően a ma szívsebészeti beavatkozásokon átesett gyermekek hosszú távú túlélése 90% feletti és a betegcsoport mortalitása jelentős mértékben csökkent. A túlélési görbe emelkedése bizonyos malformációk esetén már elérte a platófázist (pl. nyitott Botallo-vezeték, szeptumdefektusok, pulmonális szűkületek), vagyis a tendencia leginkább a komplex rendellenességgel operáltak (pl. nagyértranszpozíciók, egykamrás keringéssel rendelkezők) csökkenő halálozási aránya miatt mutat egyre jobb eredményeket [27]. Ennek okán vált igen aktuálissá napjainkban annak vizsgálata, hogy vajon a beavatkozásoknak mik a hosszú távon várható következményei, nemcsak a fizikális jólétet tekintve, hanem az életminőség, rehospitalizáció, neurokognitív, illetve szociális fejlődés tekintetében.

A gyermekkori szívsebészeti intervenciók feltehetően legsúlyosabb hosszú távon is megfigyelhető hatása a neurológiai fejlődés elmaradásában nyilvánul meg. Bár ezek a betegek serdülő-, és felnőttkorukban fizikálisan egészségesek, kognitív fejlődésük sok esetben elmarad kortársaikétól [28]. A Boston Circulatory Arrest Trial (BCAT), mint legátfogóbb multicentrikus és mindezidáig leghosszabb utánkövetéses vizsgálat megerősítette, hogy az operált túlélők 40-70%-ánál tapasztalható valamilyen mértékű kognitív, neuropszichológiai, motoros, viselkedési, emocionális vagy épp szociális probléma a gyermekkor és fiatal felnőttkor során [29-31]. A megfigyelés alapján a leggyakoribb diszfunkciók az alábbiakban nyilvánulhatnak meg:

- az alapvető kommunikációs készségek elmaradása, beleértve az autizmus iránti fokozott hajlamot
- közepes súlyos kognitív deficit és csökkent tanulási képesség főleg olvasás és számolás terén
- a finom motoros funkciók fejlődésének elmaradása
- csökkent szociális képességek

- neuropszichológiai deficit a végrehajtó működés során, a vizuális képességekben, illetve a külvilág észlelésében és a munkamemória használatában
- maladaptív viselkedési mechanizmusok kialakulása, úgy, mint figyelemhiány és impulzivitás.

A szívsebészeti beavatkozáson átesettek verbális képességei, IQ (intelligencia hányados) teszteken elért eredményei az átlagpopulációhoz viszonyítva jelentősen elmaradnak, a viselkedési és emocionális zavarok viszont szignifikánsan magasabb mértékben jelennek meg náluk. 16 évvel a műtétet követően kimutatták, hogy az immár felnőtt egyének 65%-a szorult iskolai tanulmányai során folyamatos felzárkóztató, illetve kiegészítő foglalkozásokra [29, 32]. Későbbi vizsgálatok megerősítették, hogy a súlyos, komplex defektus miatt műtetre kerülők operáltak közül több diploma nélküli kerül ki vagy alacsonyabb képzettségre tesznek szert az átlagpopulációhoz képest [31]. Az alacsony teljesítőképesség és tanulási nehezítettség főleg a cianotikus malformációval diagnosztizáltakra volt jellemző [33]. A fentiekből következik ennek a speciális betegcsoportnak az alacsonyabb foglalkoztatottsága is, a férfiak és a nők körében egyaránt. Gyakoribb esetükben a korai nyugdíjazás is, függetlenül a primer rendellenesség súlyosságától, de erős korrelációban a cianózis hiányával vagy jelenlétével. Utóbbiaknál ugyanis a munkanélküliség még magasabb fokot ért el, melynek hátterében a betegek gyakoribb rehospitalizációs rátája, illetve a megnövekedett morbiditás állhat [31, 34]. A BCAS szignifikáns összefüggést talált a posztoperatív kórházi tartózkodás hossza és a későbbi kognitív képességcsökkenés között, mely összefüggés abban az esetben is konzekvensen fennállt, mikor az adatok ismert potenciális rizikófaktorokra korrigáltak (alacsony születési súly, szövődmények, perioperatív görcstevékenység, szociális státusz, anyai IQ, abnormális pre-, vagy posztoperatív neurológiai állapot) kerültek elemzésre. Ehhez hozzájárul az is, hogy a normális fejlődést biztosító környezetet felváltja a különféle, potenciálisan káros kórházi vagy intenzív osztályos környezeti tényező jelenléte, mely mind a gyermek, mind a szülő részéről megnövekedett szorongásszintet, depressziót vagy akár poszttraumás stresszt, PTSD kialakulását eredményezi. Ezek egyúttal okozhatják a gyermek-szülő kötődés mechanizmusainak egészségestől eltérő fejlődését. A későbbi életkorban operált

gyermek normál családi környezetből történő kiszakadása szintén szorongást és jelentős mértékű distresszt eredményez [35, 36]. A fentiekből következik az is, hogy ennek a gyermekpopulációnak a későbbi életminősége jelentősen elmarad az egészségesekétől. Az életminőségcsökkenést több különböző rizikófaktor jelenlétével hozták összefüggésbe, például alacsony perctérfogat szindróma, a gyermek életkora a műtét idején vagy a család aktuális szociális státusza [37]. Az Egyesült Államokban és Európában a szív műtéten átesett gyermekek családjainak 20%-a számol be jelentős életminőség csökkenésről [38], az érzelmi vagy szociális működés deficitjéről [37], illetve a tanulási nehézségekről, a betegség súlyosságától és minőségétől függetlenül [38]. A nemzetközi viszonyokra jellemző adatokhoz hasonlóan, a magyarországi CHD betegek életminősége és pszichoszociális egészsége is jelentősen elmarad az átlagpopulációtól. Azonban ez a különbség hazánkban még kifejezettebb, akár az 50%-ot is elérheti, melynek háttérében az alacsonyabb szociális státuszt és az átfogóbb, multidisziplináris szemléletű gyermekszívsebészeti ellátás hiányát feltételezik [39]. A korai posztoperatív szövődmények, főként amennyiben halmozottan fordulnak elő, szintén jelentős hatással bírnak a hosszútávú túlélésre.

2.6 A chylothoraxról, mint ritka szövődményről általánosságban

A chylothorax, hivatalos definíció szerint, a nyirokfolyadék felhalmozódását jelenti a pleurális térben. Kialakulási mechanizmusa többféle lehet és különböző állapotok triggerelhetik. A limfát a gasztrointesztinális rendszer termeli. Táplálékfogyasztás útján a szervezetbe kerülő kis-, és közepes szénláncú zsírsavak a lipáz-enzim segítségével könnyen szabadzsírsavakra (FFA) bomlanak és a portális keringésbe kerülnek. A bevitt komplex, hosszú szénláncú zsírsavak viszont foszfolipidekkel kapcsolódva koleszterol és koleszterol-észterekké alakulnak, melyekből a jejunumban kilomikronok képződnek. Ezek a nagyobb méretű molekulák a nyirokkeringésbe kerülve alkotják a limfát. Az intesztinális limfatikus keringés az alsó végtagokból érkező nyirokfolyadékkal együtt a ductus thoracicus révén vezetődik el, mely végül a szisztémás vénás keringésbe ömlik. Amennyiben a ductus thoracicus sérül, a chylus a környező szövetekbe kerülve tejszerű képződmény formájában megjelenik. Chylothoraxról akkor beszélünk, ha ez a tejszerű, viszkózus bennék a plurális térbe kerül és jellegzetes klinikai képet és radiológiai eltéréseket okoz. Normál esetben naponta kb.

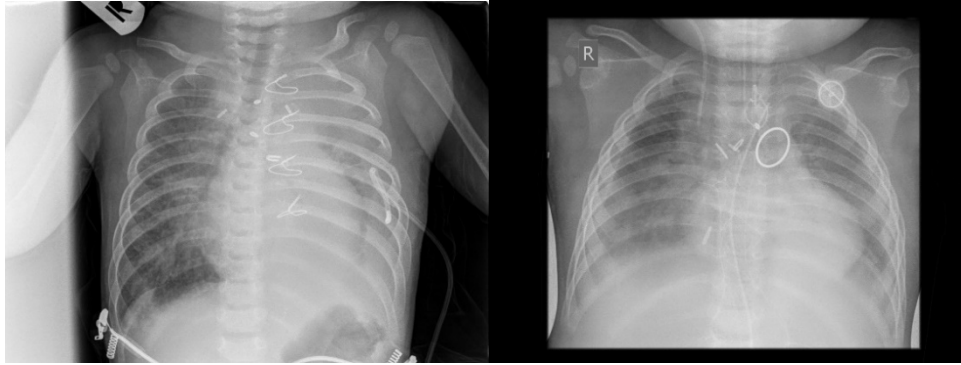
2400 ml limfa termelődik egy egészséges felnőtt szervezetben. Ez a nagy mennyiségű folyadék, egy esetleges elvezetési zavar felléptekor igen gyorsan képes súlyos klinikai tünetekkel járó mennyiségben felhalmozódni egyéb helyeken [40, 41].

Megemlítendő azonban, hogy e szövődményt bár leggyakrabban a ductusz thoracicus vagy a mellékágainak sérülése okozza, sok esetben a megnövekedett szisztémás vénás nyomások, illetve a centrális vénák trombotikus folyamata miatt alakul ki. Ritkán megjelenő posztoperatív szövődmény, főleg szív, - mellkassebészeti, illetve nyelőcső-, vagy fej-nyak sebészeti [42, 43] beavatkozásokat követően kell számolnunk vele, de megjelenhet malignitások fennállása esetén is. Előfordulása világszerte nagyjából 0,2-1% a szív-mellkassebészeti, 5-10% a nyelőcsősebészeti és 3-7% a nyirokcsomók blokkdisszekciójával egybekötött tüdőrezekciókat követően [44]. Sem az életkorral, sem pedig a nemmel összefüggést nem mutat. Létezik idiopátiás forma is, melyről abban az esetben beszélünk, ha az összes ismert ok kizárásra került. Az idiopátiás forma nagyjából az összes eset 10%-át alkotja, bár számos alkalommal a későbbiekben fel nem ismert rosszindulatú folyamat vagy igen ritka betegségek (pl. Noonan-szindróma, Waldenström makrogobulinémia, amiloidózis, szarkoidózis, Kaposi szarkóma, stb.) derülnek ki a háttérben, beleértve a iatrogén formákat is (magas zsírtartalmú parenterális tápszerek túladagolása vagy a centrális vénás katéter okozta irritatív sérülések).

A chylothorax szövődményei kezeletlen esetben igen súlyosak lehetnek: malnutrició, immunszupresszió, légzési distressz, dehidráció, azok minden következményével. A komplikációk súlyossága és kimenetele a kialakulás sebességétől és a krónikussá válástól is nagyban függ [43]. A lipid és fehérjegazdag folyadék pleurális térben történő felhalmozódása a fent említettekén túlmenően, növeli az intenzív osztályos és a kórházi tartózkodás hosszát, elhúzódó gépi lélegeztetést eredményez és fokozza az infekciók iránti fogékonyságot [45]. Ez a szívsebészeti beavatkozáson átesett újszülöttekre, csecsemőkre és gyermekekre egyaránt igaz [43]. A chylothorax mortalitása összesített adatok alapján 8-10%, szívsebészeti beavatkozásokat követően nagyjából hasonló az arány. Irodalmi adatok alapján a kórházon belüli, rövidtávú mortalitást szignifikánsan megnő a közvetlen posztoperatív szakban megjelenő chylothorax esetén [46-48].

2.6.1 Klinikai megjelenés és diagnosztika

A tünetek manifesztációja a kiváltó okoktól és a kiterjedés mértékétől nagyban függ. A kis kiterjedésű CTX lehet tünetmentes melléklet a rutin posztoperatív diagnosztika során. A nagy kiterjedésű CTX klinikai manifesztációját leginkább az általa okozott mechanikai tüdőkompresszió okozza: progresszív légzési elégtelenség, csökkent terhelési kapacitás, mellkasi nyomásérzés a legjellemzőbbek. Láz ritkán jelentkezik. Sebészeti beavatkozásokat követően, jelenlétére gyakran az első posztoperatív képalkotó (jellemzően mellkasi röntgen) vagy a regulárisan behelyezett mellkasi drének által elvezetett tejüvegszerű, sűrű hozam hívja fel a figyelmet (1. ábra). Az esetek 80%-ában unilaterálisan képződik és jellemzően a jobb oldalon (jobb:bal=3:1) a thoracicus ductusz anatómiai helyzetének megfelelően [44]. Mellkasi röntgenképen egyoldali tejfehér, homogén denzitásként detektálható, így elkülönítése az egyéb jellegű pleurális fluidumoktól, nem lehetséges. Az ultrahang izodenz echogén régióként jeleníti meg. Bár a CT némileg érzékenyebb a folyadék minőségére, a legmegbízhatóbb diagnosztikai eljárás mégis a fluidum mintavételt követő elemzésén alapszik. A magas zsírtartalma miatt fehér, tejszerű, esetenként véresen festenyzett váladékként jelenik meg, ám megjegyzendő, hogy ennek a tejszerű megjelenésnek a hiánya nem zárja ki a CTX diagnózist, ugyanis, ha a mintát centrifugálást követően állni hagyjuk, az elkülönülő felülúszó feltisztul (empíriában nem). Összetételét tekintve 80%-ban limfocitát tartalmaz, ezen felül triglicerideket (>110mg/dL), hosszú szénláncú szabadzsírsavakat, fehérjét (>20g/L) és koleszterint (általában <200mg/dL). Az egyéb folyadék-komponensek összetétele hasonló a plazmához, pH-ja pedig enyhén alkalikus (7,4-7,8) tartományban mozog [44].



1. ábra. A posztoperatív chylothorax reprezentációja mellkasi röntgenképen*. Bal oldali kép: klinikailag súlyos légzési elégtelenséget okozó forma mellkasi drenázst követően. Jobb oldali kép: larváltan megjelenő, de konzervatív terápiára jól reagáló, mindkét mellkasfelet érintő forma.

*Saját adatbázis (GOKI Gyermekszív Központ)

2.6.2 A chylothorax terápiája

A terápia kétféle lehet: konzervatív és sebészi. A konzervatív megközelítés alapvetően a táplálási séma megváltoztatásán alapul: a chylussal elvesztett nutriensek pótlása bizonyos formula szerint, illetve szükség esetén thoracocentézis vagy a mellkasi folyadék drenázsa alkotja [49].

Kutatások számolnak be az alacsony zsírsavtartalmú és közepes szénláncú triglicerideket (MCT - Median Chain Triglycerides – közepes szénláncú trigliceridek) tartalmazó szigorú diéta, illetve az ezt követő parenterális táplálás (TPN - Total Parenteral Nutrition – teljes parenterális táplálás) bevezetésének előnyeiről [49-51]. A Monogén, egy tápértékében teljes proteinformula, melyet a lipid-, illetve nyirokkeringési rendellenességgel diagnosztizált gyermekek számára fejlesztettek ki. A tápszer 93%-ban közepes szénláncú triglicerideket és zsírsavakat tartalmaz, hosszú szénláncú trigliceridtartalma igen alacsony (LCT 1,4 g/L) és az egyéb protein-formulákkal ellentétben (pl. Portagen) energiatartalma jóval magasabb (74 kcal/100 mL). Az MCT-tartalmú tápszerek felszívódás során közvetlenül a portális keringésbe kerülnek a limfikus elvezetést megkerülve, így általuk a nyirokfolyadék mennyisége nem nő. Emellett gyakran szükséges az elvesztett proteinek és mikronutriensek pótlása is (albumin, gamma-globulin, fibrinogén, zsíroldékony vitaminok) [43].

A diéta sikertelensége esetén felvetődik az szomatosztatin vagy oktreotid-terápia bevezetése [52-54]. A szomatosztatin, mint endogén hormon, különböző aktivitásokkal rendelkezik, többek között a növekedési hormon (GH), az inzulin és a glukagon felszabadulásának gátlása köthető hozzá, de inhibitoros hatása van a gasztrin, a kolecisztokinin, a szekretin, a hasnyálmirigy polipeptid, a thiroidea-stimuláló hormon (TSH) és a azointesztinális peptid (VIP) szerkéciójára egyaránt. Az oktreotid egy szintetikus szomatosztatin-analóg, melynek használata a klinikumban jelentősen jobban teret nyert, a szomatosztatinnál hosszabb felezési ideje ($T_{1/2}$ = 100 perc intravénás adagolás és 10-90 perc szubkután adagolás esetén), nagyobb hatáserőssége és szubkután injekció formájában történő adagolási lehetősége miatt. Mind az endogén hormon, mind a szintetikus analóg jelentősen csökkenti a bélmotilitást, az epehólyag ürülését, a vékonybél és a pankreasz nedvszekrécióját. Ezen felül jelentősen csökkenti a szplachnikus keringést vazokonstriktív okozó hatása révén, illetve mérsékli a portális véráramlást is [54]. A chylothoraxos gyermekeknél az oktreotid általánosan elfogadott dózírózása folyamatos intravénás úton 1-5 μ g/kg/h. Az oktreotid relatíve biztonságos szer, hosszabb idejű folyamatos felhasználás esetén is (3 hét). Egyes vizsgálatok a lassan felépített, szakaszosan feltitrált adagolás helyett javasolják a magasabb szintről induló folyamatos adagolást és a későbbi deeszkalációt (3,3-4,2 μ g/kg/h), mivel úgy tűnik, hogy ezzel a folyadék és elektrolit-shift és annak káros következményei elkerülhetők és a torakosztómias drének korábban eltávolíthatók [48, 55]. Bár az oktreotid alkalmazásában tág határok állnak rendelkezésre, mellékhatásprofilja nem elhanyagolható: hiperglikémia, hipotiroidizmus, hányás, hasmenés, akut vesekárosodás, sárgaság, transzamináz-enzim emelkedés, hasnyálmirigy gyulladás mind felléphet [56]. Bizonyos vizsgálatok szerint, felmerül direkt kapcsolat az koarktáció miatt operált gyermekek posztoperatív chylothoraxának oktreotiddal történő kezelése és az újszülöttkori nekrotizáló enterokolitisz (NEC) kialakulása között. Így úgy tűnik, hogy érdemes a hemodinamikailag stabil és rendezett belszervi perfúzióval rendelkező CTX-os betegekre korlátozni a szintetikus szomatosztatin-analógok felhasználását. [57] Az optimális adagolási sémáról, terápia-időtartamról és annak megszakításáról egyelőre nincs konszenzus [56].

A sebészi megoldások bizonyos esetben egyértelműek. Bizonyított duktus thoracicus sérülése esetén annak szuprafrenikus ligatúrája az elsődlegesen választandó

eljárás, de szóba jön perkután embolizáció és diszrupció (coil vagy klip segítségével) is [58-60]. Az eljárást lehet nyitott műtét során vagy video-asszisztált torakoszkóp (VATS) segítségével végezni. Konzervatív terápia sikertelensége vagy krónikusan és visszatérően feltelődő pleurális tér esetén a parietális pleurektómia vagy a pleurodézis jelenthet alternatívát [61]. A pleurodézis a pleuraúr sebészi vagy kémiai obliterációját jelenti. Utóbbi esetén a két pleuralemez közé drenázs segítségével a „teret” kémiai anyaggal töltik fel, leggyakrabban talkummal, de töltőanyag lehet a tetraciklin, a bleomicin, az OK-432 vagy povidon-jodid is [62]. A befecskendezett kémiai anyag irritációt és hegesedést vált ki a szövetekből, mely megakadályozza a folyadék (jelen esetben chylus) további felhalmozódását. A sebészi pleurodézis elve lehet hasonló az előbbihez, ilyenkor azonban irritáció a parietális pleuralemezen történik mechanikailag. További megoldás lehet a parietális pleuralemez teljes vagy részleges eltávolítása [63].

2.6.3 A kórkép hosszú távú következményei

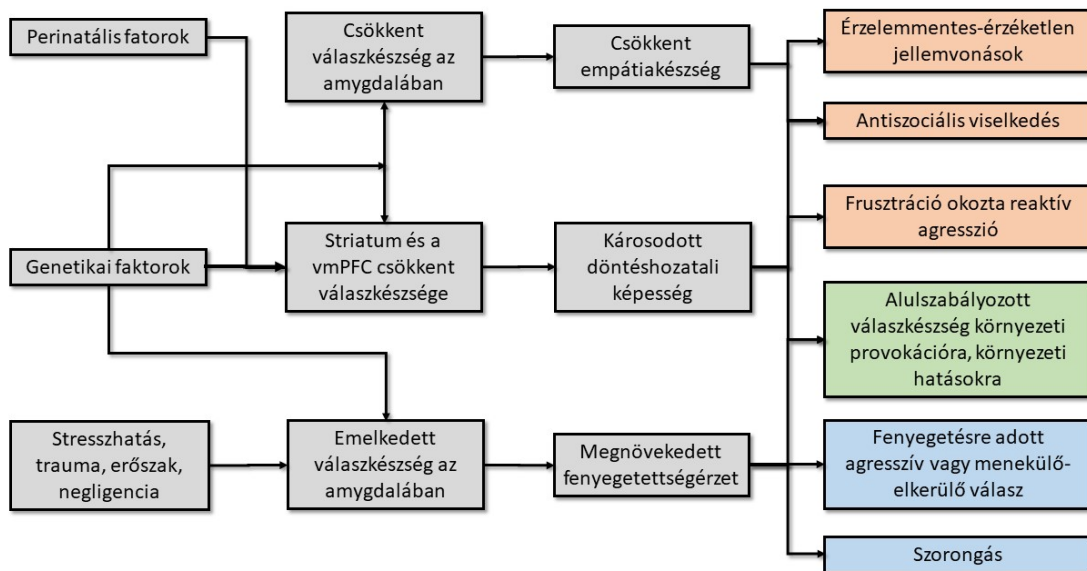
A chylothorax, mint ritka posztoperatív szövődmény, egy életet veszélyeztető kórkép, mely mind a respiratorikus és az immunrendszerben, mind pedig a táplálhatóságban és a fejlődésben jelentős deficitet okoz. Hosszú távon tapasztalható következményeiről igen kevés irodalmi adat áll rendelkezésre. Rövid távon bizonyosan emelkedik mind a morbiditás, mind a mortalitás, főként a magasabb szisztémás vénás nyomásokkal járó és komplex rendellenességek esetén, azonban ez a későbbiekre vonatkozóan már nem bizonyított [64]. Egyes vizsgálatok szerint a sebészeti beavatkozás komplexitása és a reoperációk száma szignifikánsan növeli a CTX kialakulásának esélyét, míg a standardizált protokollok alapján történő ellátás nem befolyásolja a kórkép kimenetelét [65, 66]. Az említett tanulmányok azonban főként az aortaíven vagy annak közvetlen közelében végzett, zárt katéteres beavatkozásokat követő nyitott reoperációk kapcsán írta le a CTX magasabb előfordulási valószínűségét. A CTX és a trombotikus, illetve kardiovaszkuláris és neurológiai események hosszú távú kapcsolatáról közleményt nem találtunk.

2.7 Viselkedészavarok és megküzdés gyermekkorban

Az Amerikai Pszichiátriai Társaság (APA) hivatalos definíciója szerint, a gyermekkori viselkedészavar olyan, gyermekekben és serdülőben megjelenő viselkedési mintázat, melyet az életkornak megfelelő szociális normák visszatérő megszegése jellemez [67]. A Mentális betegségek Diagnosztikai és Statisztikai Kézikönyvének V. kiadása (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM-5) szerint, a viselkedészavarok két csoportra oszthatók: oppozíciós zavar (ODD - oppositional defiant disorder) és viselkedészavar (CD - conduct disorder) [67]. Ez utóbbi gyakoribb fiúknál és az egy éves populációs prevalenciája 4% körül mozog. A funkcionális károsodással járó kórképek prevalenciája hasonló (kb 5%), sőt bizonyos vizsgálatok szerint annak gyakorisága elérheti a 9%-ot a serdülők körében [68]. Magyarországon egy 2008-ban megjelent átfogó epidemiológiai felmérés adatai szerint, a serdülőknél megjelenő viselkedészavarok aránya 7% körül mozog, ám a klinikai depressziós tüneteket mutatók körében ennél valószínűleg magasabb [69].

A magatartászavarok kialakulásában számtalan tényezőnek lehet szerepe, kezdve a várandósság alatti behatásoktól egészen a korai vagy késői gyermekkorban átélt eseményekig (2. ábra). Az anyai szerhasználat, dohányzás, alkoholizmus, az elhanyagolt terhesség, bizonyos gyógyszerek fogyasztása és mindezek következményei (intrauterin retardáció, perinatalis történések) magas kockázatot jelentenek. Később a maladaptív kötődés mintázat, a szeparáció, a nehéz szociális körülmények, az elhanyagolás vagy bántalmazás jelenti a legnagyobb kockázatot [70, 71]. Érdekes felismerés, hogy az élet folyamán megjelenő környezeti hatások a limbikus rendszer szintjén is leképeződnek, működési változásokat eredményezve a prefrontális kéregben és az amygdalában [72]. Az amigdala válaszkészsége a noxa jellegétől függően különböző lehet. A genetikai faktorok csökkent válaszkészséget és empátiakészséget indukálnak a striátum és a ventromediális prefrontális kérgi működés (vmPFC) befolyásolásán keresztül, csökkentve ezáltal a döntéshozatali képességet és egy menekülő-elkerülő magatartásforma kialakulását eredményezve. A döntéshozatali képesség maladaptív transzformációja frusztrációhoz és frusztráció okozta reaktív agresszióhoz vezet. A perinatalis és anyai faktorok (dohányzás, drogabúzus) mind a három előbb említett terület funkcionális integritását megbontják és a kogníció szintjén alakítanak ki érzéketlen vagy érzelemmentes reakciókért felelős diszfunkcionális pályákat, vagy antiszociális és agresszív magatartásjellemzőket.

Speciális genetikai polimorfizmusok, a trauma, a műtéti stressz vagy az erőszak és a negligencia az amigdala válaszkészségét fokozza, folyamatos fenyegetettségérzetet és következményes reaktív agressziót eredményezve. A fenyegetettség érzése szorongásos zavarok kialakulásához vezet, így a viselkedészavarral diagnosztizált gyermekek jelentős része a szorongás különböző szintjeit produkálhatja. A fentiek alapján kétfajta viselkedészavarról beszélhetünk: az egyik az externalizáló forma, mely agresszív-impulzív, antiszociális, érzéketlen jellemzőket foglal magába, a másik az internalizáló forma, mely érzelmi instabilitással és szorongásos zavarral jár. Mindkét formára jellemző az alulszabályozott válaszkészség szociális provokációra vagy környezeti hatásokra [72].



2. ábra. A viselkedészavarok patofiziológiája: genetikai, környezeti befolyásoló fatorok és azok neurokognitív következményei [73]. (vmPFC, ventromediális prefrontális kérgi működés.)

A viselkedészavar felismeréséhez elengedhetetlen a megfelelő adatok regisztrálása, a családi és szociális háttér feltárása, a környezeti hatások, a fejlődésmenet tisztázása. Fontos a szülőkön kívül a pedagógusok, nevelők bevonása, illetve a közösségi kapcsolatok feltárása. A magatartászavar lehet része egyéb pszichiátriai szindrómának, de jelentkezhet önállóan is. A diagnózis bizonyos magatartási sémákon alapszik, melynek részei a recidív vagy tartós disszociális/agresszív, dacos viselkedés, harc, destrukció,

hazudozás, iskolakerülés, indulatkitörések, depresszió, súlyos szorongás, szófogadatlanúság, ridegség, empátia hiánya, teljesítménnyel kapcsolatos közöny, sekélyes vagy hiányzó érzelmek, figyelemhiány és a hiperaktivitás is. Fontos, hogy a diagnózis akkor állítható fel, ha a tünetek közül minimum 3 jelen van és ezek legalább 6 hónapig fennállnak vagy rendszeresen ismétlődnek [74]. Jelentős a komorbiditás az externalizáló, illetve az internalizáló kórképekkel, a figyelemhiányos hiperaktivitászavarral (ADHD – 50%), affektív zavarokkal (30%), az oppozíciós zavarral (0-70%), az alkohol-, és drogabúzással (10-20%), illetve a tanulási zavarokkal (30-50%) [68, 74].

A diagnózis felállítása és a kivizsgálás alapvetően gyermekpszichiátriai kompetencia és nem társul hozzá sem laboratóriumi sem funkcionális vizsgálat. Az anamnézis és a viselkedés obszervációja általában elég a diagnosztikához, de segédeszközként különböző tesztek alkalmazhatók, mint pl. a Child Behavior Checklist (CBCL - Gyermekviselkedési Kérdőív) [75], az ADHD Rating Scale-IV [76], a Képességek és Nehézségek Kérdőív (Strengths and Difficulties Questionnaire) [77] vagy az Interview Schedule for Children and Adolescents (ISCA) [78].

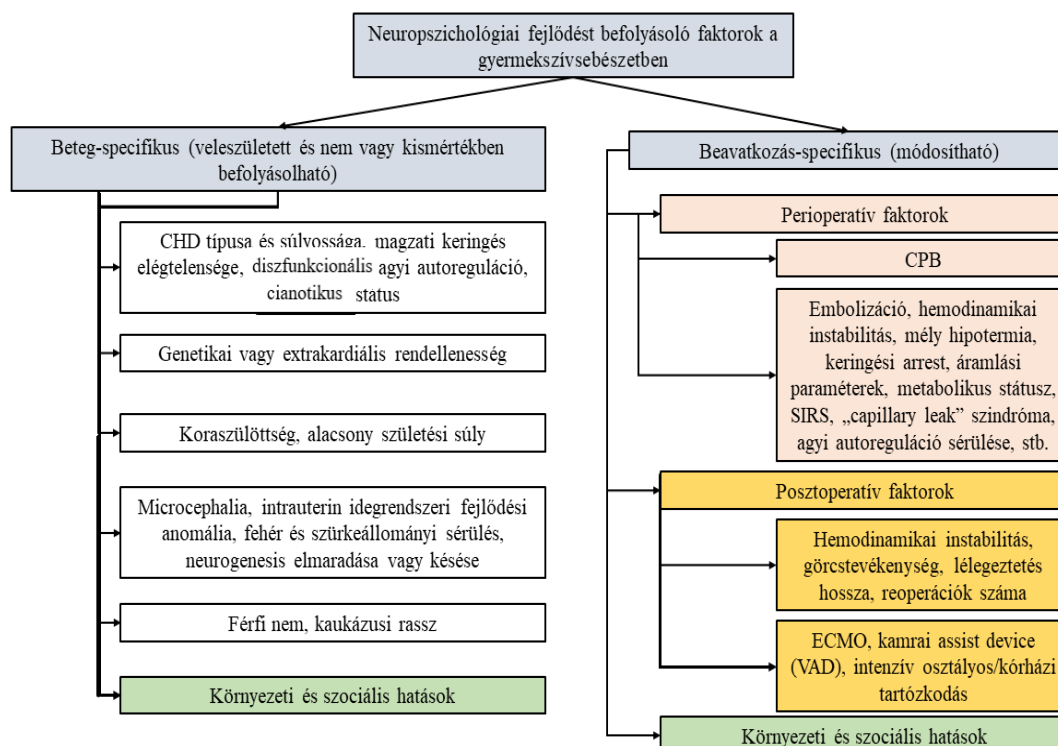
A viselkedészavarok sajátossága, hogy az oppozíciós zavarral ellentétben, spontán javulás nem várható. A gyermekek terápiás intervenció nélkül leggyakrabban antiszociális viselkedészavarral küszködő, rideg-érzéketlen vonású [79, 80], vagy rosszabb esetben agresszív, erőszakos, szerhasználó, impulzív és bántalmazó személyiséggel rendelkező felnőtté érnek [70]. Éppen ezért igen fontos a preventív vagy korai felismerést célzó szemlélet a klinikai gyakorlatban. További nem elhanyagolható érv a prevenció mellett, hogy a magatartászavarok terápiája jelentős terhet ró a társadalom mellett az egészségügyre is, mind humán erőforrási, mind költségvetési szempontból. Ez utóbbiról magyarországi adatok jelenleg nem állnak rendelkezésre, de például egy 2005-ben közzétett külföldi vizsgálat szerint, a viselkedészavarral diagnosztizált gyermekek és fiatalok egészségügyi ellátási költsége nagyjából tízszerese a normál fejlődést mutató gyermekekének [81].

2.8 A gyermekszívsebészeti populáció neuropszichológiai fejlődése

A szívsebészeti beavatkozásokon átesett gyermekek egy különösen vulnerábilis csoportot alkotnak neuropszichiátriai morbiditások terén, melynek alapvetően két fő oka van. Az egyik a szívfejlődési rendellenességhez társuló, veleszületett központi idegrendszeri érintettség (CHD asszociált enkefalopátia [82]), mely többnyire általunk nem befolyásolható faktorokat foglal magába (genetikai faktorok, anyai hatások okozta strukturális károsodások, szívfejlődési rendellenesség típusára jellemző intrauterin keringési atípiák). A másikat a műtét kapcsán elszenvedett események és azok következményei alkotják, melyek kimenetele egy jól felépített perioperatív menedzsmenttel javítható vagy megelőzhető.

Az idegrendszer éretlenségéhez társuló szívfejlődési rendellenesség és atípusos keringés igen destruktív lehet a kognitív és pszichés fejlődésre nézve. A magzati élet során megjelenő CHD asszociált enkefalopátia igen esendővé teszi a gyermekeket a hipoxiás-iszkémiás behatásokkal szemben és a későbbiekben nagyobb valószínűséggel eredményez neuropszichiátriai megbetegedést [83]. A noxáknak kitett agyi struktúrák regenerációja általában nem teljes, az agy, azon belül is a hippocampusz térfogata csökkent lesz, a fehérállományi mikrostruktúrák fejlődése pedig jelentős mértékben elmarad a normálistól. A különböző szívfejlődési rendellenességek strukturális és hemodinamikai jellegzetességei gyakran vezetnek hipoperfúzióhoz/hipoxiához a cerebrális artériák tágulása és a csökkent cerebrovaszkuláris rezisztencia által, mely hosszú távon károsítja az agy autoregulációját [84]. Ennek következtében az agy sérülékenyebbé válik, az oligodendrociták mielinizációja pedig késik vagy elmarad. A szakirodalom a fent leírtaknak tulajdonítja a kognitív képességek deficienciáját és a figyelemhiányos hiperaktivitászavarok iránti fokozott hajlamot [85]. A strukturális károsodások ellenére, a szívsebészeti gyermekpopuláció hosszú távú túlélése a sebészeti technikák és az intenzív terápia fejlődésének köszönhetően 90% felett van. Ebből ered, hogy hosszú távú szövődményként leggyakrabban kognitív deficit, memóriazavar, tanulási nehézség, illetve magatartás-, és/vagy viselkedészavar jelentkezik a beavatkozásokon átesetteknél [86]. Mivel a pszichés fejlődést meghatározó faktorok egy jó része általunk nem befolyásolható, a vizsgálatok nagy része a neuroprotektív leghatékonyabb módszereinek feltárására irányul (agyai autoreguláció monitorozása, biomarkerek, perioperatív EEG vagy fMRI, stb). A korábbiakban már említett Boston

Circulatory Arrest Trial (BCAT) a mély hipothermiában végzett keringésmegállás (DHCA) és a folyamatos alacsony áramlású kardiopulmonális bypass (LFBP) összevetése kapcsán írta le, hogy az utóbbi szignifikánsan jobb kimenetelt biztosít például d-TGA miatt végzett switch-műtét után 1, 4 és 8 évvel [87-90]. További érdekes terület a mechanikus keringéstámogatás kérdése, ilyenkor ugyanis a hipoxia és a nem kielégítő perfúzió kockázata fokozott. A mechanikus keringéstámogatást igénylő gyermekek túlélési mutatói igen jók, mind ECMO, mind VAD alkalmazása esetén, a gyermekek általános egészségi állapota, keringési státusza hosszú távon is igen kedvező. Azonban a neurológiai kimenetel korántsem ilyen egyértelműen pozitív. Korai megfigyelések azt mutatják, hogy az ECMO használata esetén a gyermekek későbbi neurológiai fejlődése jelentős deficitet mutat a kamrai assist device-ok alkalmazásával szemben [91]. A tendenciát jóval későbbi vizsgálatok is megerősítik, hozzáátéve, hogy utóbbiaknál alacsonyabb a mortalitás is és hosszabb a túlélés főleg fiatalabb, komplexebb rendellenességgel rendelkező betegek esetén [92-94]. A neuropszichológiai fejlődés szempontjából legfontosabb befolyásoló tényezőket a 3. ábra szemlélteti.



3. ábra. A neuropszichológiai fejlődés szempontjából legfontosabb befolyásoló tényezők a gyermekszívsebészetben [95]. (CHD, congenitális szívbetegség; CPB, kardiopulmonális bypass; ECMO, extrakorporális membrán oxigenizáció; VAD, ventrikuláris assist device).

2.9 A megküzdés dimenziói a szívsebészeti gyermekpopulációban

A megküzdés (coping) egy kognitív vagy viselkedéses törekvés az egyén részéről annak érdekében, hogy az őt érő stresszorokkal, kritikus élethelyzetekkel vagy veszteséggel megbirkózzon. Nem minden stresszreakció tekinthető megküzdésnek, ugyanis annak tudatosnak és szándékosnak kell lennie egy olyan szituációhoz való alkalmazkodás során, melyet az egyén saját erejét meghaladónak ítéli [96]. A megküzdési stratégiák lehetnek adaptívak vagy maladaptívak, attól függően, hogy az adott helyzethez való megfelelő alkalmazkodást szolgálják-e vagy sem. Lazarus és Folkman 1984-ben két fő megküzdési mechanizmust különített el: a problémaközpontú és az érzelmközpontú megküzdést [97]. Az előbbi esetén az egyén a problémára fókuszál és megkísérik megváltoztatni azt, hogy a jövőben a hasonló szituációkat el tudja kerülni (problémaelemzés, kognitív átstrukturálás, célorientált cselekvés, alkalmazkodás). Utóbbi esetén a személy arra törekszik, hogy a negatív érzelmi reakciókat enyhítse azért,

hogyan azok ne tudjanak elhatalmasodni rajta (érzelmi egyensúly keresése, társas támaszkeresés, elkerülés-menekülés, pozitív átértékelés). Abban az esetben is az érzelmezőzpontú megküzdés kerül előtérbe, ha az egyén nem képes a helyzet megváltoztatására. A két megküzdési mód nem különül élesen egymástól, kevert aspektusok gyakran fordulnak elő. Az, hogy épp melyik módot választjuk, az adott szituációtól függ, de mindenki jellemezhető egy bizonyos fajta megküzdési stílussal, melyet nagyban befolyásol az egyén konfliktustűrő képessége, önértékelése, rezilienciája, aktuális érzelmi állapota, de nem alhanyagolható tényező a stresszfaktor típusa sem. Patológias megküzdés esetén főként az érzelmek szabályozására való törekvés a jellemző, előtérbe kerülnek az énvédő, elhárító vagy menekülő mechanizmusok.

A gyermekek egy krónikus betegséggel, például szívfejlődési rendellenességgel való megküzdési stratégiája multifaktoriális eredetű. Egy viszonylag egyszerűbb szívfejlődési anomália és annak egy ülésben történő műtéti megoldása rövid idejű kórházi tartózkodással jár és nyilvánvalóan más megküzdési mechanizmusokat aktivál, mint egy komplex, többszörös beavatkozást igénylő, sorozatos kórházi readmissziókkal járó defektus ellátása. Utóbbi esetében igen gyakori a visszahúzódás, a szorongás vagy az agresszív tulajdonságok előtérbe kerülése. Jelentős hatása van a diagnózis felállításának és az operáció időpontjának is. A születés után azonnal, vagy rövid időn belül diagnosztizált rendellenességek és azok megkezdett ellátása (akár palliatív, akár kuratív) eredményezi azt, hogy ezen gyermekek számára más lesz a „normalitás” fogalma. Ezzel szemben, a későbbi életkorban diagnosztizált és sorozatosan rehospitalizált beteget, addigi megszokott környezetéből kiszakítva, nagyobb stresszhatás és bizonytalanság fogja érni, küzdelmei más jellegűek lesznek. Utóbbiak esetében azonban a megértés és az együttműködés hatékonysága jóval előrehaladottabb, így a pszichés vezetés lehetőségei is szélesebb körben állnak rendelkezésre. További fontos tényező a gyermek önképe, testképe. A műtéti heggel, cianózissal vagy különböző segédeszközökkel való mindennapi együttélés (pl. műszív) öntudatosabb személyiséget igényel. Amennyiben a gyermek állapotában hirtelen változás következik be, időbe telik, míg az önkép új helyzetéhez történő alkalmazkodása megtörténik. A megküzdés képessége nagyban függ tehát a gyermek személyiségétől és neveltetésétől. Egyesek nagyobb érzelmi stabilitással vagy problémamegoldó képességgel rendelkeznek, mások nem [98, 99], de mindkettőre kihat a család dinamikája és érzelmi bevonódása [100, 101]. A megküzdés módja

nagyban befolyásolja a szívfejlődési rendellenességgel született gyermekek túlélését és későbbi életminőségét. Így például az erre a gyermekpopulációra jellemző közelítő-elkerülő kontinuum mentén kibontakozó elkerülő-menekülő magatartás rövidtávon adaptív lehet, azonban hosszú távon, rosszabb együttműködést, lassabb posztoperatív felépülést és korábbi halálozást jelezhet előre [102].

2.10 Viselkedészavarok a szívsebészeti gyermekpopulációban

Megfigyelések szerint, a szívfejlődési rendellenességgel született gyermekeknél gyakoribb az externalizációs (agresszivitás, deviancia) és internalizációs (szorongás, depresszió, társas kapcsolati nehézségek) problémák kialakulásának esélye, illetve a visszahúzódó magatartásformák vagy az emocionális és a szociális gátoltság különböző mértékű formái [32, 103, 104]. A gyermekkori szívműtétek pszichológiai állapotra, életminőségre gyakorolt hosszú távú hatásairól sok ellentmondásos eredmény született napjainkig [104]. Ezek többsége a perioperatív faktorokat is megfigyelés alá vonta azért, hogy a műtéti stressz, illetve a hospitalizáció hosszú távú hatásait felderítse. Ezek a kutatások sok esetben a szívfejlődési rendellenesség típusa mentén végeznek obszervációt, ezzel is specifikusabbá téve azt. Bizonyos anomáliák és műtéttípusok szorosabb összefüggést mutatnak a problémás viselkedésformák megjelenésével, például a pitvari vagy kamrai sövénydefektusok (AVSD) és ezek sebészi zárása, a pulmonalis szűkület ballonos dilatációja vagy a nagyértranszpozíciók egy vagy több ülésben történő teljes sebészeti korrekciója [105]. Maga az anomália típusa önmagában is befolyásoló erővel bírhat a későbbiekre: a jobb-bal shunt-tel járó defektusok (cianotikus malformációk) feltételezhetően nagyobb arányban hajlamosítanak pszichés fejlődési devianciára, illetve kognitív diszfunkcióra a bal-jobb shunt-tel járó (acianotikus típusú) anomáliákhoz képest, bár az adatok ezzel kapcsolatban is sok esetben ellentmondásosak [29, 106, 107]. Szülői megfigyelések támasztják alá, hogy az operáción átesett gyermekek érzelmi és viselkedésbeli fejlődése eltér az egészségesekeitől, függetlenül a betegség súlyosságától. Ezek során figyelték meg, hogy az internalizáló viselkedés, a szomatizáció és a szociális gátoltság gyakoribb azon gyermekeknél, akik hosszú időt töltöttek kórházban, vagy elhúzódó intenzív osztályos kezelésben részesülnek. A kórházi tartózkodás során a gyermek szeparációs szorongást él meg, amely ha tartós, kötődési zavart eredményezhet. A gyermek pszichéje súlyos, életét veszélyeztető traumaként éli

meg (életkortól függően) az anyától való elszakítottságát, mely hozzájárulhat az operált betegcsoport pszichológiai zavarainak magyarázatához.

2.11 A figyelemhiányos-hiperaktivitászavar (ADHD) és előfordulása a gyermekszívsebészeti betegek körében

A figyelemhiányos-hiperaktivitás szindróma (ADHD = Attention Deficit and Hiperactivity Disorder) napjaink egyik legkutatottabb és legtöbb kérdést felvető gyermekpszichiátriai kórképe. Prevalenciája a világ gyermekpopulációjában 5,29% körül mozog [108] és a fiúknál gyakoribb. Sok esetben jelenik meg komorbiditásként egyéb viselkedészavarok (36-40%), major depresszió (18%), szorongásos zavarok (26%) [109] vagy tanulási zavar (30%) mellett [110]. Az érintett egyének életminősége alacsonyabb, mint az egészségeseké, annak ellenére, hogy a tünetek bizonyos százalékban a serdülőkor végére regrediálhatnak vagy megszűnhetnek [111]. A diagnózis felállítása a DSM-V kritériumrendszer alapján történik. Három altípust különböztetünk meg: figyelemhiányos 20-55%-ban (AD - attention deficit); hiperaktív-impulzív 25-30%-ban (HD - hyperactivity disorder) és kombinált (AD/HD) altípust 20-55%-ban. Mivel az esetek döntő többségében a tünetek átfedést mutatnak, illetve egymásba átalakulhatnak, az altípusok elkülönítésének létjogosultsága megkérdőjelezhető.

Patogenezisét tekintve több kockázati tényező együtállása a legvalószínűbb: genetikai predispozíció, antenatális, illetve perinatális események, koraszülöttség, anyai dohányzás vagy szerfogyasztás, magzati alkohol szindróma, fejlődési rendellenességek. A későbbiek során a szociális környezeti hatások a kialakulás fő meghatározói, főként a genetikai hajlam jelentléte esetén [112].

A diagnózis felállítása kérdőíves módszerekkel, általában gyermekorvosi, vagy gyermekpszichiátriai találkozás keretén belül történik, ahova szülői, pedagógusi vagy óvodai személyek megfigyelései alapján kerülnek az érintettek. Kimenetele legtöbb esetben multimodális terápia függvénye, melynek hatékonysága esetén az esetek 90%-a szubklinikai ADHD-vá alakul felnőttkorra. A kezeletlen esetekben 40-60%-ában számíthatunk kedvezőtlen kimenetelre, mivel később a tünetegyüttes gyakran társul drogabúzással vagy alakul át antiszociális személyiségzavarrá és egyéb súlyos

pszichiátriai kórképekké. A felnőtt ADHD betegek körében jóval magasabb a bűncselekményt elkövetők és a munkanélküliek aránya is [113].

A fent leírtak alapján egyértelmű, hogy az ADHD etiológiája multifaktoriális, azonban a szakirodalmi eredmények azt mutatják, hogy előfordulása 30%-kal magasabb a szívsebészeti beavatkozáson átesett gyermekek körében, mint az átlagpopulációban. Bár az operált gyermekek több, mint fele kiegészítő iskolai foglalkozásokat igényel a későbbiekben a megfelelő fejlődés érdekében, a betegség maga sok esetben nem, vagy csak nagyon későn kerül felismerésre [114]. Magas számban figyeltek meg hiperaktivitászavarral és figyelemhiánnyal küzdő gyermekeket cianózissal járó malformáció korrekcióját követően (aortaív rekonstrukció, hipopláziás balszívfél szindróma, nagyértranszpozíció) [115, 116], azonban a betegség inkomplett keringéssel való összefüggése továbbra sem egyértelmű. Genetikai defektusok, a malformáció komplexitása, a műtét vagy a CPB időtartama, a reoperációk száma, a kórházi tartózkodás hossza és a hospitalizációk száma mind befolyással vannak a későbbi ADHD tünetek kialakulására és az egyéb viselkedészavarok incidenciájára [85, 117-119]. Egyelőre nem rendelkezünk egyértelmű perioperatív stratégiai protokollal a neuroprotektív tekintetében, mindenesetre úgy tűnik, hogy a feltételezésekkel ellentétben, a kimenetel nem kedvezőbb a mély hipotermiában végzett beavatkozásokat után. A megfigyelés a genetikai predispozíció, illetve az inkomplett keringés időtartamának kulcsszerepét erősíti [116, 120]. A fent említett vizsgálatok sok esetben nem vették figyelembe a gyermek műtéti időpontjakor fennálló életkorát, mely esetleges befolyásoló tényező lehet az ADHD későbbi kialakulásában.

3. CÉLKITŰZÉSEK

A jelen vizsgálat a gyermekszívsebészeti műtéteket követő rövid és hosszú távú következményeinek feltárását tűzte ki céljául. A tanulmánynak két fő fókuszpontja van: a műtétet követő chylothorax, mint ritka szövődmény hatásainak vizsgálata, illetve a hosszú távú neuropszichológiai fejlődés jellemzőinek elemzése.

A tanulmány céljai tehát az alábbiak:

1. Annak meghatározása, hogy a szívsebészeti beavatkozáson átesett gyermekek körében a posztoperatív időszakban megjelenő chylothorax, mint ritka szövődmény, hogyan befolyásolja a rövid távú morbiditást és mortalitást.
2. Milyen a chylothorax hosszú távon tapasztalható recidívahajlama, illetve, hogyan hat a kórkép a hosszú távú morbiditásra és mortalitásra.
3. Felállítható-e egy hatékony, magyarországi betegcsoportra és ellátási rendszerre adaptált terápiás algoritmus a chylothorax ellátása kapcsán, a mortalitási mutatók figyelembevételével.
4. Milyen hatást gyakorolnak a szívsebészeti beavatkozás során fellépő perioperatív események a későbbi viselkedésfejlődésre és a megküzdési mechanizmusok jellegére.
5. A műtét időpontjának és az adott gyermek aktuális életkorának kapcsolata milyen előfordulással eredményezi az ADHD tüneteinek kialakulását.

4. MÓDSZEREK

4.1 A chylothorax vizsgálata

A chylothorax vizsgálata a TUKEB 25980/2012/EKU engedélyszám alatt került lefolytatásra. A tanulmányba összesen 1664 beteg adatait vontuk be, akik 2002. január és 2012. decembere között összesen 4068 nyitott szívűtéten estek át a Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet Gyermekszív Központjában. Ezen időszak alatt összesen 48 gyermek esetén lépett fel chylothorax (CTX). A két csoportban (chylothorax és non-chylothorax kontroll) szereplő gyermekek számában igen nagy eltérés volt tapasztalható, mely statisztikailag nem összevethető. Az vizsgálathoz ezért a 48 CTX beteghez 48, hasonló tulajdonságokkal rendelkező, azonos korú, nemű és testsúlyú gyermeket párosítottunk, akik a kontrollcsoportból kerültek kiválogatásra (propensity matching analízis). Az eljárás részletes leírására a „Statisztikai elemzés” c. részben kerül sor.

Minden klinikai változót az Intézeti (GOKI Csecsemő- és Gyermekszívsebészeti Intenzív Osztály) adatbázisból nyertünk retrospektív módon, mely körülbelül 250 változót tartalmaz. A legfontosabbakat a 3. táblázatban soroljuk fel.

3. táblázat. Az adatbázisunkban regisztrált leglényegesebb változók felsorolása (CCI, kreatinin clearance; CPB, kardiopulmonális bypass; CRP, C-reaktív protein; DA, dopamin; DOS, day of surgery – műtét napja; DTX, dobutamin; FFP, friss fagyasztott plazma; FVS, fehérvérsejt; DHCA, deep hypothermic circulatory arrest – mélyhipotermiás keringésleállítás; iNO inhalációs nitrogen-oxidul; IUGR, intrauterin growth retardation – intrauterin növekedési retardáció; MP, metilprednizolon; MI, milrinon; NA, noradrenalin; NE, nemzetközi egység; NO, nitrogen-oxidul; POD1-POD3, postoperative day 1-3 – az első három posztoperatív nap; P, prednizolon; RACHS, Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery – kongenitális szívbetegségek sebészeti kockázatbecslő rendszere; VVT, vörösvértest;).

Demográfiai adatok	Kor (hónap vagy év)	
	Nem	
	Testsúly (gramm vagy kg)	
	Perinatális események	Cerebrális parézis Egyéb súlyos hipoxiás- iszkémiás károsodás, asfixia IUGR Koraszülöttség (<2500g)
	Veleszületett rendellenességek, szindrómák, genetikai anomáliák	DiGeorge szindróma Cheilo-gnato-palatoschisis Down szindróma Egyéb
Preoperatív adatok	Cianotikus állapot megléte/hiánya	
	Szervfunkciók	Kreatinin, karbamid, CCl
	Keringéstámogatási igény	NA; DA; DTX; MI (ug/ttg/min)
	Gyógyszerek	Prostaglandin (mg) Kaptopril (mg) Furoszemid (mg) Digoxin (ug)
	Intenzív osztályos kezelés	
	Lélegeztetési igény (óra)	
	Pulmonális hipertónia	iNO, nitrát (mg)

Intraoperatív adatok	Műtési idő (perc)	
	Aorta kirekesztési idő (perc)	
	CPB idő (perc)	
	DHCA	
	Legalacsonyabb nazális hőmérséklet (°C)	
	Legalacsonyabb rektális hőmérséklet (°C)	
	Folyadékkegyensúly (ml/kg)	
	VVT transfúzió (ml/kg), FFP transfúzió (ml/kg), trombocita transfúzió (ml/kg), vérvesztés (ml/kg), aprotinin (mg)	
	Reoperációk száma, ideje	
	Műtét típusa; RACHS	
	Torakotómia/Sternumnyitás, nyitott mellkas	
	Vazoaktív-inotróp score, NO	
	Posztoperatív adatok	Gyulladásos markerek (CRP, FVS)
Vércukor napi átlag, napi maximális szint		
Tenyésztési eredmények (pozitív)		
Halasztott mellkaszárás		
Pacemaker		
Intenzív osztályos és kórházi tartózkodás időtartama (nap)		
Gépi lélegeztetés hossza (óra)		
Transzfúzióra vonatkozó adatok		Vazoaktív inotróp score
		Inzulin (NE)
		Szteroid (P, MP, SoluCortef)
	Tiroxin (ug)	
DOS, POD1-POD3 napi folyadékkegyensúly (ml/kg),		
Vérvesztés mértéke (ml), transfúziós adatok		
CCL, kreatinin, karbamid		
Szövődmények – lásd alább		

Az utánkövetés minden esetben prospektíven zajlott. A chylothorax az európai mellkasebészeti társaság (ESTS - European Society of Thoracic Surgeons) [121] által felállított kritériumok alapján került meghatározásra, mely az alábbiak szerint definiálja a diagnózist [122]:

- Legalább egy pozitív mellkasi képalkotó vizsgálat (döntően mellkasi röntgen vagy CT)
- Specifikus eltérések, melyek a pleurális folyadékgyülemről punkcióval nyert mintában a kórképre jellemzően jelennek meg:
 - magas triglicerid szint (>110 mg/dL)
 - proteinémia (>20 g/L)
 - limfocitózis (>80% of cells)

A kizárólag pleurális transzudátum megjelenésével járó esetek kizárásra kerültek. A különböző sebészeti beavatkozások komplexitásait a RACHS (Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery) pontrendszer alapján soroltuk be [123]. A vasoaktív szerek dózisait a VIS (vasoactive inotropic scores) rendszer által kidolgozott képlet szerint határoztuk meg: dopamin dózis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) + $100\times$ epinefrin dózis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) + $10\times$ milrinon dózis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) + $10,000\times$ vazopresszin dózis (U/kg/min) + $100\times$ norepinefrin dózis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) [124].

A CTX vizsgálata során elsődleges végpontnak az intenzív osztályos és a kórházi tartózkodás hosszát, illetve a kórházon belüli mortalitást tekintettük.

4.2 A rövid és hosszú távú kimenetel során fellépő szövődmények meghatározása

4.2.1 Rövidtávú kimenetel

A rövidtávú kimenetel elemzéséhez a posztoperatív szakban fellépő szövődményeket az alábbiakban határoztuk meg:

1. Mortalitás: a kórházi tartózkodás alatt bármely okból bekövetkező halálozás, ideértve azokat a betegeket is, akik az intézményből más ellátó intézményekbe kerültek átszállításra további kezelés céljából és az exitus itt következett be.
2. Alacsony perctérfogat szindróma [LCOS: klinikai tünetek (magas pulzusszám, hepatomegália, szívmegállás), -4 mmol/L-nél alacsonyabb bázishiány és/vagy 2 mmol/L feletti laktátszint két egymást követő artériás vérgázvizsgálati mintán; 1

- mL/kg/hr alatti óradiurézis; 20 feletti maximum VIS érték; mechanikai keringéstámogatás szükségessége];
3. Pulmonális elégtelenség (széptikus kórállapotok talaján kialakuló oxigenizációs zavarok, pneumothorax, chylothorax, atelektázia, rekeszbénulás);
 4. Akut vesekárosodás [vesepótló kezelés (RRT) szükségessége: peritoneális-, vagy hemodialízis, melynek indikációja lehetett metabolikus vagy elektrolitháztartási zavar, aszcitesz vagy hiperhidráció];
 5. Súlyos infekció (vazopresszor adagolást igénylő, folyadékterápiára refrakter széptikus állapot, mély mellkasi sebfertőzés vagy pozitív hemokultúra előfordulása)
 6. Neurológiai komplikációk (görcstevékenység megelőző anamnézis nélkül; képalkotó vizsgálattal igazolt agyvérzés vagy agyi infarktusz) [124].

4.2.2 Hosszú távú kimenetel

A hosszú távú utánkövetés során az alábbi komplikációk megjelenésére fókuszáltunk:

1. Mortalitás: az intézményből történő hazabocsátást követő 2 éven belül, bármely okból bekövetkező halálozás.
2. Reoperáció: minden tervezett és nem tervezett szívsebészeti beavatkozás.
3. A perioperatív szakban fel nem ismert genetikai anomália későbbi diagnosztizálása (anyagcsere betegségek, központi idegrendszeri vaszkuláris malformációk, neuromuszkuláris kórképek, gasztronitesztinális rendellenességek enzimdefektusok, familiáris neuroendokrin szindrómák).
4. Cerebrovaszkuláris esemény: tranziens vagy permanens neurológiai deficit, intrakraniális vérzés vagy iszkémia.
5. Tromboembóliás esemény: mélyvénás trombózis vagy pulmonális embólia.
6. Recidív chylothorax: legalább egy pozitív mellkasi képalkotó vizsgálata, specifikus eltérések, melyek a pleurális folyadékgyülemről punkcióval nyert mintában a kórképre jellemzően jelennek meg [magas triglicerid szint (>110 mg/dL), proteinémia (>20 g/L), limfocitózis (>80% of cells)].
7. Epilepszia: újonnan fellépő primer vagy szekunder görcstevékenység.

8. Neurokognitív zavarok: minden olyan tünetegyüttes, melyre az egyén kogníciójának, érzelmi szabályozásának, viselkedésének klinikailag jelentős zavara jellemző.
9. Rekeszbénulás: a rekesz féloldali vagy kétoldali rendellenes működése, mely nem gerincvelő-sérülés, mellkasi trauma, amiotrófiás laterálszklerózis (ALS), szklerózis multiplex (SM) vagy izomdisztrófia következménye.

4.3 A viselkedésfejlődés vizsgálata

A pszichológiai fejlődésre vonatkozó elemzés a TUKEB 190/2008 és a 696-1/2014/EKU 461/2014 szám alapján történt. A tanulmányba azon betegeket vontuk be, akik 2012. előtt legalább egy nyitott szívűtéten átesetek Intézetünkben (n=80), a bevonási kritériumoknak megfeleltek, a későbbi ambuláns kontrollvizsgálatokon rendszeresen megjelentek és a tanulmányban részt kívántak venni. A felmérés minden esetben a szülők írásos és szóbeli beleegyezését követően történt. Az operált gyermekek adatait egy egészséges kontrollcsoport pszichológiai felmérésben elért eredményeivel viszonyítottuk. Az operáción átesett csoport értelemszerűen a csecsemőkorban beavatkozáson átesetteket jelenti, akik növekedésük és fejlődésük során rendszeres utánkövetés céljából keresték fel intézetünket 2013 és 2016 között. A kontrollcsoport azokat a kisiskolás korban járó gyermekeket foglalja magába, akik gyermekorvosi vagy háziorvosi megjelenésük kapcsán akcidentálisan fellelt szívzörej vagy ritmuszavar kivizsgálásának céljából kerültek beutalásra Intézetünkbe, de végeredményben egészségesnek bizonyultak (n=53).

A nyitott szívűtéten átesett gyermekeket a viselkedésfejlődés vizsgálatához további 2 alcsoportra osztottuk a műtét idején regisztrált életkoruk alapján: 3 éves kor alatt (n=54), illetve 3 éves kor felett (n=26) operációra kerülő egyének csoportjára. Mindkét csoportot egymással, illetve egy egészséges, nem operált gyermekpopulációval hasonlítottuk össze. A korhatár meghatározása szakirodalmi adatok alapján történt, melyek a neurológiai fejlődés és a szinaptogenezis csúcspontjait a három éves életkor környékén határozzák meg [125].

Az ADHD vizsgálata esetén kizárásra kerültek az perinatális korban ismert súlyos sérülésen átesettek következményes neurológiai diszfunkcióval (2 beteg), a cerebrális

parézissel diagnosztizáltak (3 beteg), a súlyos hipoxiás-iszkémiás agykárosodást szenvedettek, illetve a kognitív deficittel járógenetikai szindrómával születettek is (3 fő Down-szindrómával, 1 fő DiGeorge szindrómával). Utóbbiak esetén az önkitöltős tesztek nem tekinthetők relevánsnak. További kizárási kritérium volt a szülő vagy a gyermek beleegyezésének hiánya és a koraszülöttség. A vizsgálatba bevontak között nincs extrém kis súllyal (<2500g) vagy intrauterin növekedési retardációval született beteg sem az operált, sem a kontrollcsoportban. 3 további beteg került kizárásra a perioperatív adatok hiányossága miatt, 2 pedig a hiányosan kitöltött tesztek okán. Jelentős befolyásoló faktornak bizonyult az ambuláns kontrollvizsgálatokon történő megjelenések száma is, mivel a szülők nagy része, gyermekének fizikális jóllétét látva, hajlamos azokat kihagyni, ezzel is nehezítve az utánkövetés hatékonyságát. A vizsgálatba történő beválogatáshoz, az operált gyermekeknek a vizsgálati periódus alatt, legalább egy alkalommal extrakorporális keringéssel járó műtéten kellett átesnie. Az előzetesen bevont 146 betegből, végül 133 fő adatai kerültek elemzésre.

A szívműtét és a felmérés között átlagosan eltelt idő 10,5 (SD±3,3) év volt. A későbbi életkorban fellépő ADHD-ra való hajlamot, viselkedésjellemzőket és megküzdési stratégiákat pszichológiai tesztek segítségével prospektív módon gyűjtöttük, míg a klinikai változókat a CTX vizsgálatához is használt intézeti adatbázisból nyertük retrospektíven.

Az alábbi mérőeszközök kerültek alkalmazásra:

1. A gyermekviselkedés és megküzdés jellemzőinek vizsgálatához a Gyermekviselkedési Kérdőív Önértékelő (YSR) változatának alszállái és a Megküzdési MódoK Kérdőív (MMK) került felvételre.

- a) Gyermekviselkedési Kérdőív Önértékelő kérdéssora (YSR - Youth Self Report): Az YSR [126] egy 6 alszállából álló kérdőív, melynek részét képezi a társas kapcsolati problémákra (I), a szorongásra és depresszióra (II), a szomatizációra (III), a figyelemzavarra (IV), a deviáns viselkedésre (V) és az agresszív viselkedésjellemzőkre (VI) irányuló kérdéscsoportok. Az I. és a II. alcsoport együttesen az internalizációs, az V. és a VI. alcsoport pedig az

externalizációs tüneteket méri. Vizsgálatunkban a magyar populációra adaptált verziót használtuk [127].

- b) Megküzdési Módk Kérdőív (MMK): A Lazarus által készített Megküzdési módok kérdőív a személy stresszel való megküzdését hivatott mérni. Az eredeti kérdőív 68 kérdésből áll, és a Lazarus elméletének megküzdési dimenziói mentén sorolja 7 csoportba az egyes kérdéseket, melyek 2 főskálában (Probléma és Érzelmi fókuszú megküzdési mód) összegződnek [96]. Az egyes alskálák összértékét az alájuk tartozó elemek pontszámainak összege adja ki. A főskálák pontszámát az őket kitevő alskálák pontszámainak összege adja. A jelen tanulmányban a Kopp és Skrabski által rövidített és adaptált 22 kérdésből álló magyar verziót használtuk [128, 129]. Az első 3 alskála a problémafókuszú (problémaelemző, kognitív átstrukturálás, célorientált cselekvés, alkalmazkodási képesség), míg a többi 4 az érzelemközpontú (érzelmi indíttatású cselekvés, pozitív átértékelés, menekülés-elkerülés, szociális támaszkeresés) megküzdési stratégiákat méri [128].
2. Az ADHD tüneteinek diagnosztizálására kétféle mérőtesztet alkalmaztunk: a Gyermekviselkedési Kérdőív IV. alskáláját (CBCL_{AD} – Child Behaviour Checklist IV – attention disorders) [75] és az ADHD Rating Scale-IV tesztet [76]. A CBCL_{AD} kérdőívet mind a szülők, mind a gyermekek maguk kitöltötték. A teszt belső megbízhatósága jónak bizonyult a szülői pontszámok tekintetében (Chronbach alpha 0,82), míg szuboptimális, de még elfogadható a gyermekek esetében (Chronbach alpha 0,63). Az ADHD Rating Scale IV kérdőívet a szülők töltötték ki. A 18 elemből álló kérdéssor 2 alskálát különböztet meg az összpontszám mellett (ADHD RS_{TOT}). Az ADHD RS_{AD} a figyelemhiányt, míg az ADHD RS_{HI} a hiperaktivitás-impulzivitás szintjét méri. A teszt belső konzisztenciája mindkét alskálán és az összpontszám tekintetében is kitűnő volt (Chronbach alpha 0,95 és 0,97).

Az utánkövetési periódus 2016. november 15-én ért véget. Az időintervallum alatt regisztrálásra kerültek a reoperációk perioperatív paraméterei, illetve a neuropszichológiai és viselkedési mintázatok jellemzői, fókuszálva a figyelemhiányos-hiperaktivitászavar (ADHD) megjelenésére, a gyermekek viselkedésére és a megküzdési stratégiáira. A perioperatív adatokat a CTX vizsgálatának módszereinél leírtak szerint definiáltuk.

4.4 Statisztikai elemzés

A változókat a következők alapján soroltuk alkategóriákba: pre- és posztoperatív adatok, sebészi adatok, aneszteziológiai változók, intenzív osztályon regisztrált adatok. Az adatok összegzése céljából leíró statisztikát alkalmaztunk, melyeket első körben eloszlás szerint elemeztük. A kigyűjtött adatokat kategorikus és folytonos változóként adtuk meg, melyek esetén átlagot és standard deviációt közöltünk. A demográfiai és perioperatív adatok különbségeit χ^2 -teszt, Fisher's exact teszt és t -teszt alapján kaptuk. A hiányos adatokkal bíró betegeket a vizsgálatból kizártuk.

4.4.1 Adatelemzés a chylothorax hatásainak vizsgálata során

A chylothoraxos és non-chylothoraxos betegek populációja igen heterogén és az alap jellemzőikben nagymértékben különböznek, így fontos kovariánsokban statisztikailag összehasonlíthatók ugyan, de szignifikánsan eltérnek egymástól. Éppen ezért az elemzéseket megelőzően propensity-matching analízis történt, mely a két különböző csoport egyéneit azonos alapjellemtzőik alapján párosította (testsúly, nem, életkor, komorbiditások), redukálva ilyen módon a tanulmány jellegéből eredő statisztikai hibákat. A párosítás maga többváltozós logisztikus regressziós modellel történt. A CTX képezte a binominális függő változót, míg az összes többi, a CTX-al potenciálisan összefüggésbe hozható vizsgált kovariáns, a prediktor változót. [130] Ez utóbbiakból összesen 14-et határoztunk meg: életkor (nap), RACHS pontszám, preoperatív intenzív osztályos tartózkodás hossza (nap), preoperatív inotróp-igény, preoperatív kaptopril-igény, CPB (kardiopulmonális bypass) idő (perc) aortalefogási idő (perc), műtéti idő (perc), nazális hőmérséklet (Celsius-fok), mély-hipotermiás keringés leállás (DHCA - deep hypothermic cardiac arrest) ideje (perc), nitrogén-oxidul iránti igény,

folyadékkegyensúly, vörösvértest transzfúzió, antifibrinolítikum. Ezen változók esetén mind $p < 0.2$ értéket kaptunk az egyváltozós elemzés során. A modell megbízhatóságát és prediktív értékét Hosmer-Lemeshow teszttel és c-index segítségével ellenőriztük. A ROC görbe (receiver operating characteristic – befogadó működési karakterisztika) alatti terület c-indexe 0,834-nek, míg a Hosmer-Lemeshow teszt által generált C-érték 11,3-nak bizonyult 0,183-as p-értékkel, 8-as szabadságfok mellett.

A CTX és a kontroll csoport betegeinek párosítása propensity pontjaik alapján történt. 1:1 arányú párosítást követően a pár tagjai egy következő matching-hez nem voltak felhasználhatók. A propensity matching logit modelljében az SD szélessége egy 0.2-es értéknek felelt meg [131]. A 48 párosított egyént alap karakterisztikáik és kimeneteli változók szerint elemeztük.

A vaszkuláris ringgel diagnosztizált és kezelt betegek terápiás lehetőségei alapvetően mások, mint az többi betegé. Így ezen rendellenességgel operált gyermekek kizárásra kerültek ($n=6$, 12,5%), az összesítő értéktáblázatok pedig 42 egyénpárt tüntetnek fel.

Az alap tulajdonságokat különbözőségeik szerint standardizáltuk azért, hogy a statisztikai hatékonyságok növeljük. A standardizált differenciák -0,1 és 0,1 mentén változtak a 14 alap kovariáns esetén. [132, 133] Minden esetben kétoldalú próbát alkalmaztunk, a végpontok és a mért kovariánsok összehasonlítása nonparametrikus teszttel történt a folyamatos és McNemar teszttel a kategorikus változók esetén.

Az analízishez SPSS 21.0, illetve 23.0 statisztikai szoftvert használtunk (SPSS, Chicago, IL, USA). Statisztikailag szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket tekintettük. Az utánkövetési periódus a hazabocsátás napjától a vizsgálat lezárásáig (2 év) vagy az intézményen kívül bekövetkező halálozás dátumáig terjedt. A medián értékeket Kaplan-Meyer analízissel határoztuk meg.

4.4.2 Adatelemzés a viselkedésjellemzők vizsgálata esetén

A viselkedést mérő tesztek tekintetében első körben leíró statisztikát közöltünk. Az operált és a kontrollcsoport teszteredményeinek összehasonlításához kétmintás t-próbát használtunk, az egyváltozós modelleket ANOVA, χ^2 -teszt és t-tesztek segítségével számoltuk (kontrollcsoport, 3 éves kor alatt, illetve felett operált csoportok). A szórásnégyzetek egyenlőségének reprezentálására F-értéket is feltüntettük. Alacsony F-

érték alacsony variabilitást, magas F-érték magas variabilitást feltételez a csoportok átlagai között.

A többváltozós esetekre lineáris regressziós modellt építettünk. Ez utóbbi a szívműtét időzítését hivatott megvizsgálni a különböző ADHD tünetek súlyosságával összefüggésben. Vagyis az 5 általunk mért tünetskála [CBLCAD (child), CBLCAD (parent), ADHD RS_{AD}, ADHD RS_{HI}, ADHD RS_{TOT}] mennyiben függött össze a műtét idején betöltött életkorral. Minden többváltozós modellt nemre és a teszt felvételekor regisztrált életkorra korrigáltunk.

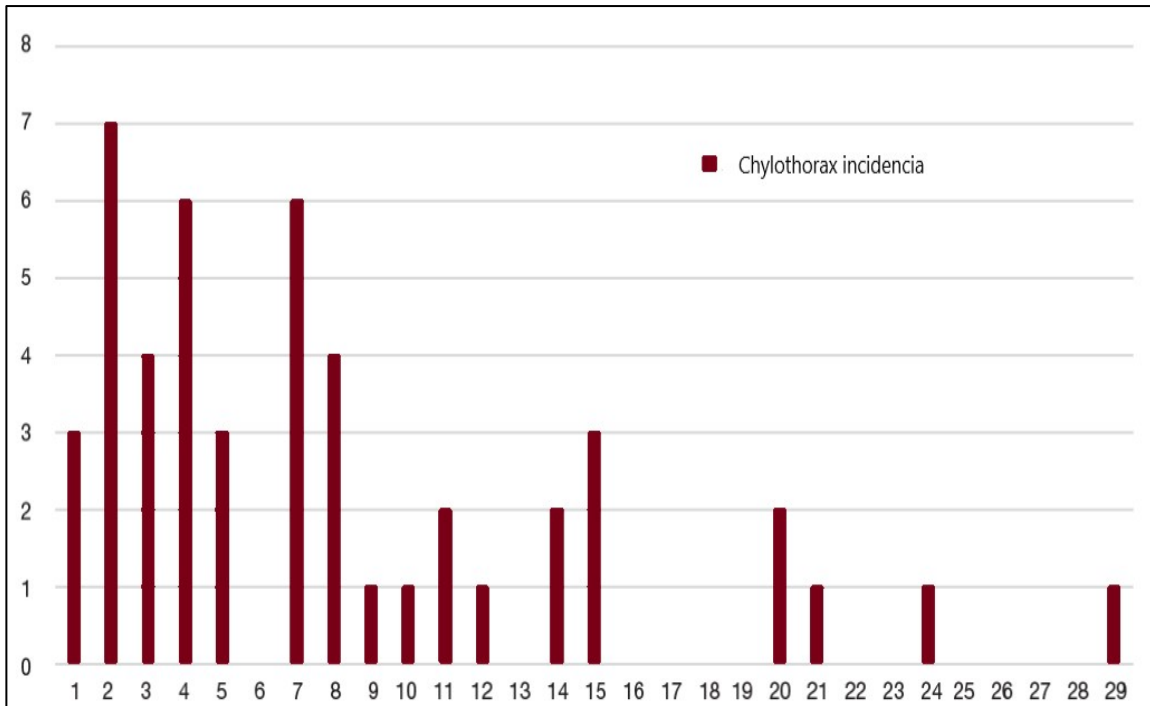
A kórházi és intenzív osztályos tartózkodás esetén, módszeres léptetéssel figyelve a szignifikancia szint változását, a modell határait a műtétet követő ötödik és huszadik napnál húztuk meg [119].

Statisztikailag szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket tekintettük. A különböző kutatások és saját eredményeink standard összehasonlításához hatásnagyság-mutatókat tüntettünk fel. A hatásnagyság egy jelenség erősségét jelző kvantitatív mutató, mely kiegészíti a hipotézis tesztelését. Minden típusára jellemző, hogy minél nagyobb az abszolút értéke, annál erősebb a hatásnagyság. Az átlagok különbségén alapuló csoportok hatásnagyságát a Cohen-féle d érték mutatja meg. A hatásnagyság kicsi, ha a Cohen d értéke 0,2-0,3, közepes, ha 0,5 körüli és nagy, ha 0,8 feletti [134]. A korreláción alapuló csoportok hatásnagyságát, pl. T-próbák és varianciaanalízis, az éta-négyzet (η^2) reprezentálja. A statisztikai analízishez és az eredmények interpretációjához a chyllothoraxnál leírt és bemutatott szoftver került alkalmazásra.

5. EREDMÉNYEK

5.1 A chylothorax hatása rövid-, és hosszú távon

A 10 éves vizsgálati periódus alatt 48 operált gyermek esetén lépett fel chylothorax, mint szövődmény, 1,2%-os incidenciával. Egy esetben állt fel CTX már preoperatíván és egy gyermeknél találtunk addicionális anomáliát a nyelőcső és a gége szintjén, mely a kialakulást befolyásolhatta. A CTX fellépése a posztoperatív 1. (n=3; 6,2%) és 29. nap (n=1; 2%) közé korlátozódott, ezen intervallumon túl kialakulást nem figyeltünk meg. Az előfordulás csúcspontja a posztoperatív 2. napra tehető (n=7; 14,6%). A kórházi tartózkodás során 7 beteg exitált (14,6%). Az előfordulást és annak csúcspontjait a 4. ábra tartalmazza. A halálokok az alábbiak voltak: 2 esetben infekció, következményes súlyos szepszis klinikai képével; 2 esetben terápiarefrakter alacsony perctérfogat-szindróma (LCOS); 1 esetben fatális akut légzési elégtelenség reziduális pulmonális véna obstrukciója miatt, mely sebészeti beavatkozással már nem volt ellátható; 1 esetben tromboembóliás szövődmény, következményes VCS szindrómával és 1 esetben irreverzibilis pulmonalis hipertenzió akut légzési elégtelenséggel a pleurodézist követően. Ugyanerre az időintervallumra vonatkoztatva a kontrollcsoport mortalitása 4,8% volt (80/1640 fő). A CTX betegcsoportban 11 egyénnél (23%) állt fenn genetikai anomália: 3 Down-szindróma, 3 Di-Giorge-szindróma, 1 IgA deficiencia, 1 VACTERL (csigolyarendellenesség-V; anális atrézia-A; szívfejlődési anomália-C; tracheoözofageális fisztula-TE; veserendellenesség-R; végtagdefektus-L) és 3 minor rendellenesség. A szívfejlődési rendellenességek és azok műtéti megoldásait az 4. táblázat tartalmazza.



4. ábra: A chylothorax megjelenése a posztoperatív periódusban. Az X-tengelyen a posztoperatív napok száma, míg az Y-tengelyen a betegszám került feltüntetésre.

4. táblázat: A szívfejlődési rendellenességek sebészeti megoldása és ezek megoszlása a chylothorax betegcsoportban (2002-2012). (ASD, pitvari szeptumdefektus; AVSD, atrioventrikuláris szeptumdefektus; ASO, aortic switch operation – aortikus switch; mBTS, módosított Blalock-Taussig shunt; CoA, Aorta koarktáció; CTX, chylothorax; DAA, double aortic arch – kettős aortaív; DKS, Damous-Kaye-Stensel műtét; DSWI, deep sternal wound infection – mélyre terjedő sternális sebfertőzés; DORV, double outlet right ventricle – kettős kiáramlású jobb kamra; HLHS, hypoplastic left heart syndrome – hipopláziás balszívfél szindróma; IAA, Interrupted aortic arch – aortaív interrupció; LCOS, low cardiac output syndrome – alacsony perctérfogat szindróma; MAPCA, major aortopulmonális kollaterális artériák; PA, pulmonális atrézia; PDA, perzisztens ductusz Botalli; POP, posztoperatív nap; TAC, truncus arteriosus communis; TAPVC, total anomalous pulmonary venous connection – teljes tüdővéna összeköttetés; TCPC, total cavopulmonary connection – teljes kavopulmonális összeköttetés; TGA, nagyértranszpozíció; TOF, Tetralogy of Fallot – Fallot tetralógia; UVH: univentricular heart – egykamrás szív; VCI, véna cava inferior; VCS, véna cava superior; VJI, véna jugularis interna; VR, vaszkuláris ring (gyűrű); VSD, ventrikuláris szeptumdefektus).

Életkor (nap)	Diagnózis	Sebészeti beavatkozás	CTX megjelenés (POP nap)	Egyéb befolyásoló faktor	
1	238	AVSD	AVSD rekonstrukció, teljes	5	M. Down
2	98	AVSD	AVSD rekonstrukció, teljes	10	Pulmonalis hipertenzió, M. Down
3	143	AVSD, PDA	AVSD rekonstrukció, teljes	3	M. Down
4	4	DORV	Koarktáció rekonstrukció, kiterjesztett, end-to-end	4	
5	100	CoA, VSD	Rekonstrukció	2	

	Életkor (nap)	Diagnózis	Sebészeti beavatkozás	CTX megjelenés (POP nap)	Egyéb befolyásoló faktor
6	10	CoA, VSD	Koarktáció rekonstrukció, kiterjesztett, end-to-end	8	LCOS
7	4	CoA, PDA	Koarktáció rekonstrukció, kiterjesztett, end-to-end	29	Gége anomália, tracheo-özofageális fisztula
8	4	CoA (preduktális)	Koarktáció rekonstrukció, kiterjesztett, end-to-end	11	LCOS
9	7	Taussig-Bing szindróma (DORV és VSD)	Koarktáció korrekció és arterial switch	24	VCS trombózis, trombolízis
10	2	Taussig-Bing szindróma, CoA	Koarktáció korrekció és arterial switch	7	Akut jobbszívfél elégtelenség
11	55	UVH, TA	DKS	12	Akut jobbszívfél elégtelenség
12	501	DORV	DORV, intraventricularis tunnel rekonstrukció	15	M. Down, DSWI
13	1162	UVH, PA	Fontan, TCPC lateralis tunnel, nonfenesztrált	5	VCI agenézia, DSWI, akut jobbszívfél elégtelenség
14	47	IAA	IAA rekonstrukció	14	pulmonális hipertenzió
15	1	IAA, VSD	IAA rekonstrukció és VSD zárás	3	
16	11	TGA	Arterial switch	4	LCO
17	13	TGA	Arterial switch	14	LCO
18	9	TGA	Arterial switch	7	Trikuszpidális elégtelenség (grade II)

	Életkor (nap)	Diagnózis	Sebészeti beavatkozás	CTX megjelenés (POP nap)	Egyéb befolyásoló faktor
19	12	TGA	Arterial switch	8	Pulmonalis hipertenzió, jobb VJI trombózis (kanül asszociált)
20	10	TGA, PDA	Arterial switch	4	Galaktozémia
21	26	TGA, PDA	Arterial switch	7	VCS és véna iliáka trombózis
22	12	TGA, VSD	Arterial switch, VSD zárás	7	
23	2	BA, HLHS, ASD (non- Rashkind)	Norwood	7	LCOS
24	1	HLHS, PDA, ASD	Norwood	15	VCS trombózis, trombolízis
25	4	HLHS, PDA	Norwood	2	Akut jobbszívfél elégtelenség
26	106	Multiplex AVSD	PA banding	2	
27	404	PA, VSD, MAPCA	Unifokalizáció	8	
28	424	PA-MAPCA	Unifokalizáció	20	
29	92	PA, VSD, MAPCA	Unifokalizáció	2	Di George szindróma, VCS szindróma
30	251	MAPCA	Unifokalizáció	4	
31	120	TGA, PS	Arterial switch	4	
32	4	Ebstein anomália	Shunt, systemic-to- pulmonary, MBTS	8	Pulmonális hipertenzió
33	32	TOF	Shunt, systemic-to- pulmonary, MBTS	0	
34	4	Dextrocardia, TGA, AVSD, PA	Shunt, systemic-to- pulmonary, MBTS	7	Hipopláziás pulmonális artéria

	Életkor (nap)	Diagnózis	Sebészeti beavatkozás	CTX megjelenés (POP nap)	Egyéb befolyásoló faktor
35	12	TOF	Shunt, systemic-to-pulmonary	9	Infekció, akut jobbszívfél elégtelenség
36	6	TGA, PA	TAPVC	21	Rezidualis pulmonális véna obstrukció
37	2	TGA, PDA	TAPVC	5	Pulmonalis hipertenzió
38	4	PA intakt kamrai szeptummal	TAPVC	15	Oktreotid allergia, pleurodézis
39	2	TGA, ASD	TAPVC	11	LCOS
40	34	TAC	Artériás törzs rekonstrukció	4	Pulmonalis hipertenzió, jobbszívfél elégtelenség
41	151	DORV	TOF rekonstrukció, non-ventrikulotómia	3	Trikuszpidális elégtelenség (grade III)
42	408	TOF, PS	TOF rekonstrukció, ventrikulotómia, transzannuláris patch	2	
43	333	VR, TOF	Rekonstrukció, ventrikulotómia, transzannuláris patch	2	
44	2349	VR, DAA	Rekonstrukció	1	
45	429	DAA, VR	Rekonstrukció	2	
46	259	VR, PDA	Rekonstrukció	1	
47	1553	VR	Rekonstrukció	3	
48	2177	VR, DAA	Rekonstrukció	1	

23 CTX betegnél (48%) figyeltünk meg igen magas centrális vénás nyomásokat (>18 Hgmm) a posztoperatív szakban, ebből 2 esetben (4,2%) a centrális vénás kanül implantáció okozta duktusz toracikus sérülés lehetett a legvalószínűbb ok. A 6 vaszkuláris ring miatt operált gyermek kizárását követően, a propensity-matching 42, alap

karakterisztikák és perioperatív státusz alapján összehozott párt eredményezett. A vaszkuláris ring miatt operált, majd chylothorax-szal diagnosztizált gyermek esetén a terápiás algoritmus kihagyásával, azonnal sebészeti ellátás történt, ezért ezeket a gyermekeket a további analízisbe nem vontuk be.

A propensity-matching analízist megelőzően a nemek között szignifikáns eltérés nem volt [fiú: CTX n=28 (58%); kontroll n=908 (55%); p=0,921]. A CTX betegcsoport jelentősen fiatalabbnak bizonyult (p<0,001), magasabb RACHS pontszámokat kapott (p<0,001) és a műtét alatti CPB idők minden esetben hosszabbak voltak a kontrollcsoportéhoz képest (p<0,001). Magasabbnak tűnt mind az intraoperatív transzfúziós igényük (p=0,003), mind az inotróp és nitrátigényük (p=0,016; p<0,001) és pozitívabbnak bizonyult az első 3 posztoperatív napon a folyadékegyenlegük (p=0,025). A matchinget követően kapott „balanszírozott” populációban ezen különbségek gyakorlatilag eltűntek, sem pre-, sem intraoperatív változóikban a csoportok nem különböztek. A posztoperatív és kumulatív mortalitási mutatókban a két csoport közt szignifikáns különbséget szintén nem találtunk. Szignifikánsan magasabb volt viszont a légzési elégtelenség (p<0,001) előfordulása a CTX csoportban, mely következményesen a hosszabb gépi lélegeztetési igényt vonta maga után (p=0,002). Ezzel együtt szignifikánsan megnyúlt az intenzív osztályos és a kórházi tartózkodás hossza is esetükben (p=0,049 és p=0,01). A csoportok nem mutattak eltérést az LCOS előfordulásában, a vesekárosodás mértékében, illetve a neurológiai szövődmények előfordulásában (5. és 6. táblázat).

5. táblázat: Demográfiai és intraoperatív jellemzők. A jellemzők átlag vagy általános számérték, illetve standard deviáció vagy százalék formájában jelennek meg (CTX, chylothorax; CPB, kardio-pulmonális bypass; DHCA, deep hypothermic cardiac arrest – mély hipotermiás keringésleállítás; ICU, intensive care unit - intenzív osztály; RACHS, risk adjustment for congenital heart surgery – kongenitális szívbetegségek sebészeti kockázatbecslő rendszere; VVT, vörösvértest).

Jellemző	CTX (n=48)		Non-CTX (n=1640)		p-érték (párosítás előtt)	p-érték (párosítás után)
	Átlag	SD	Átlag	SD		
Életkor (nap)	308,1	688,2	1056,4	1510,7	<0,001	0,67
RACHS (pontszám)	3,1	1,2	2,4	1,1	<0,001	0,20
Preoperatív cianózis	18	38	533	33	0,618	0,21
Preoperatív ICU igény (nap)	21	44	382	23	0,002	0,83
Preoperatív inotróp igény	11	23	180	11	0,016	0,45
Preoperatív kaptopril igény	4	8	264	16	0,120	0,75
Pulmonális hipertenzió	11	23	262	16	0,260	0,99
Down-szindróma	5	10	107	7	0,335	0,45
CPB idő (perc)	143,4	48,1	104,1	83,5	<0,001	0,26
Aorta-lefogási idő (perc)	61,8	44,4	52,9	38,1	0,169	0,08
Műtési idő (perc)	208,4	125,1	188,4	126,3	0,235	0,15
Nazális hőmérséklet (°C)	30,3	5,9	34,3	3,8	0,091	0,35
DHCA	5	10	51	3	0,006	0,75
Ultrafiltráció	7	15	144	9	0,270	0,99
Nitrogén-monoxid igény	14	29	102	6	<0,001	0,39
Folyadékgyensúly (ml/kg)	31,9	34,5	20,3	26,1	0,025	0,46

Jellemző	CTX (n=48)		Non-CTX (n=1640)		p-érték (párosítás előtt)	p-érték (párosítás után)
	Átlag	SD	Átlag	SD		
Antifibrinolitikum (Trasylol*)	6	13	306	19	0,169	0,23
Transzfúzió (ml/kg)	54,5	54,3	27,5	37,9	0,003	0,35

**Aprotinin*: antifibrinolitikum. Forgalomba kerülését követően mortalitásnövelő és vesekárosító hatását több vizsgálat is igazolta, így 2018 májusában világszerte bevonásra került.

Statisztikailag szignifikáns, ha $p < 0,05$.

6. táblázat. A 2 éves kor alatt operált gyermekek szövődményei, illetve a posztoperatív szak jellemzői a chylothorax és non-chylothorax csoportban. (IQR, interkvartilis tartomány; LCOS, low cardiac output syndrome – alacsony perctérfogat szindróma.)

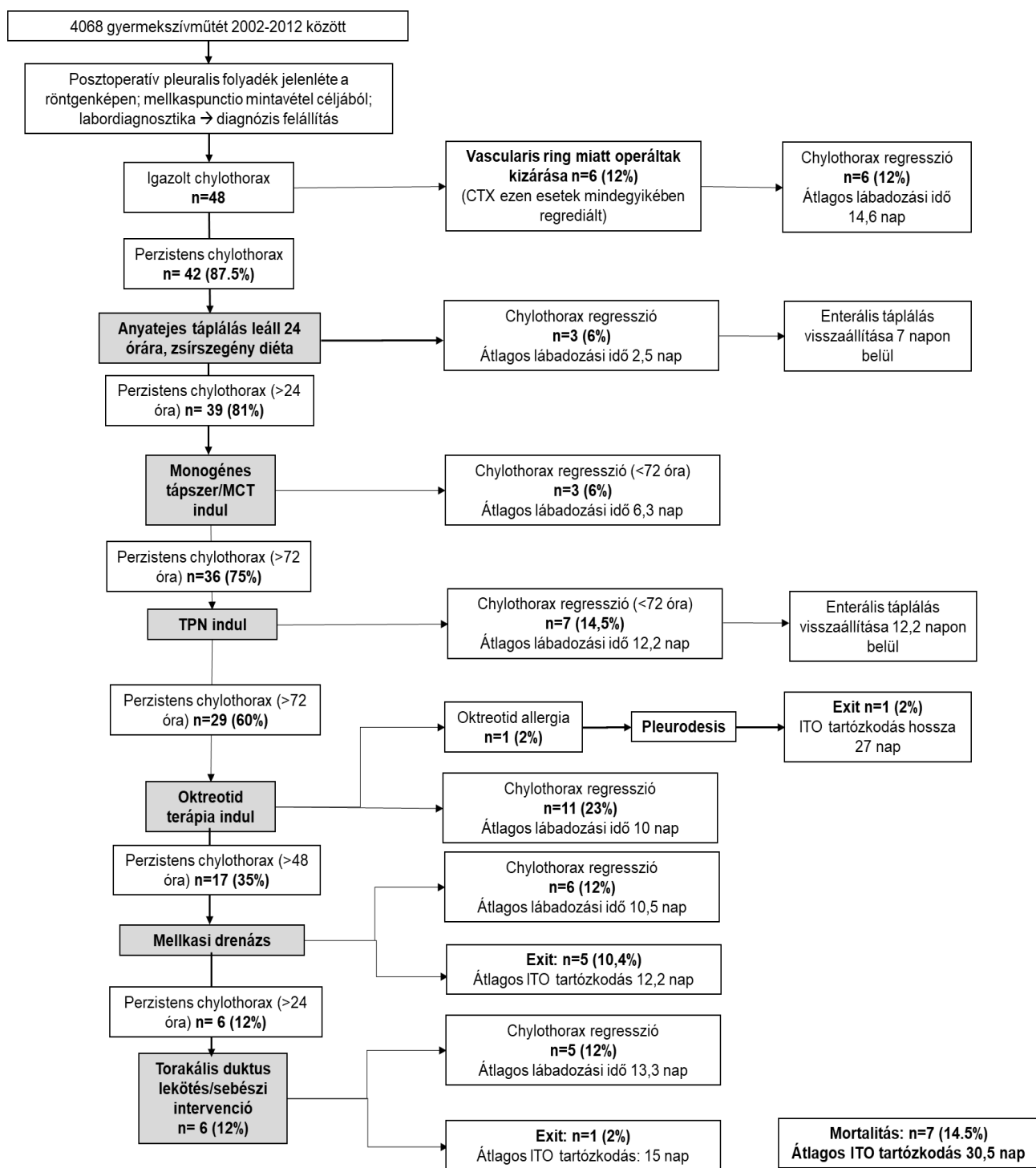
Szövődmény	CTX (n=42)		Kontroll (n=42)		p-érték
	N	%	N	%	
Alacsony perctérfogat szindróma (LCOS)	25	59,5	21	50	0,25
Légzési elégtelenség	23	54,8	9	21,4	<0,001
Neurológiai szövődmény	4	9,5	2	4,8	0,42
Vesepótló kezelés	15	35,7	16	38,1	0,81
Infekció	21	50	13	31	0,06
Posztoperatív jellemző	Medián	IQR 25-75	Medián	IQR 25-75	p-érték
Intenzív osztályos tartózkodás (nap)	14	7–20	7	4–11	0,049
Kórházi tartózkodás (nap)	32	23–40	23	15–28	0,01
Gépi lélegeztetés (óra)	238	91–456	121	68–247	0,002

Statisztikailag szignifikáns, ha $p < 0,05$.

A chylothorax diagnosztizálását követően minden esetben konzervatív kezelés indult, mely az 5. ábrán feltüntetett algoritmus szerint zajlott. Az első lépést az anyatejes táplálás leállítása és a zsírszegény diéta alkalmazása jelentette. 3 (6%) esetben már ennyi elég volt a CTX tartós regressziójához. Azon betegek, akiknél a betegség 24 órán túl perzisztált, a diéta leállt és közepes szénláncú triglicerideket tartalmazó tápszer (Monogén) alkalmazása indult. A betegek közel harmadánál a terápia hatékonynak bizonyult, de 29 gyermeknél (60%) jelentős regresszió nem történt (>72 óra), így náluk teljes parenterális nutríció vált szükségessé. A TPN elindítását követő 72 órán belül a gyermekek 14,5%-ában a CTX regrediált. Az MCT, illetve TPN terápia bevezetését követően a teljes regresszió minden esetben 3 napon belül megvalósult és az enterális

táplálás felépítését átlagosan 12,2 nap elteltével kezdtük meg. A CTX egyetlen esetben sem recidívált.

A diétára nem reagáló esetekben szomatosztatin-analógot vezettünk be, vagyis oktreotid infúzió indult 8-10 ug/kg/óra folyamatos intravénás infúzió formájában, átlagosan 4 nappal a megkezdett TPN terápia után. Egy esetben ennek adagolását súlyos hiperszenzitivitási reakció miatt le kellett állítanunk. Az oktreotid-terápia magas telítő dózisokkal került bevezetésre, melyet egy fokozatos deeszkaláció követett. Ilyen módon alkalmazva, az oktreotid-terápia 48 óra elteltével 11 (23%) esetben a CTX teljes regresszióját eredményezte. A további, oktreotidra nem reagáló 17 gyermek (35%) azon betegek közül került ki, akiknél a közvetlen posztoperatív szakban 18 Hgmm felett centrális vénás nyomásokat mértünk. Esetükben mellkasi drenázst alkalmaztunk és az oktreotid adagolást további 24 órán át folytattuk. 11 gyermeknél ezt követően gyors állapotjavulás következett be, azonban 6 beteg (12%) esetében a lebocsátást követő 24 órán túl sem tudtunk kielégítő regressziót elérni, így végül sebészi ellátás vált szükségessé (5. ábra).



5. ábra. A chylothorax diagnózisának felállítását követően alkalmazott terápiás algoritmus (CTX, chylothorax; ITO, intenzív osztály; MCT, medium chain triglicerid – közepes szénláncú zsírsav; TPN, teljes parenterális táplálás).

A hosszútávú utánkövetés során (2 év) sem az oktreotid alkalmazása, sem a sebészi ellátás nem volt összefüggésbe hozható a megnövekedett mortalitással (log-rank $p=0,54$ és $p=0,91$). Az átlagos túlélési idő 11,2 év volt (95% CI: 9,9–13,4 év) a kontrollcsoportban és 10,6 év (95% CI: 8,7–12,5 év) a CTX csoportban. Az utánkövetési időszak alatt további 3 haláleset történt a CTX csoportban, tehát a 10 éves periódus alatt összesen 10 beteg (23,8%) exitált, míg a kontrollcsoportban összesen 12 fő (28,2%). A CTX csoport 2 éves mortalitási okai az alábbiak voltak: 1 esetben súlyos pneumónia indukálta szeptikus sokk, 2 esetben cerebrovaszkuláris esemény – 1 intrakraniális vérzés következményes herniáció és 1 iszkémiás esemény. A CTX betegek 2/3-a szorult a 2 év alatt tervezett reoperációra, mely magasabb arány, mint a kontrollcsoporté, de a különbség nem szignifikáns. A CTX csoportban 20 esetben 1, 9 esetben 2, 2 esetben 3 és 1 esetben 4 reoperáció történt, míg a kontrollcsoportban 17 esetben 1, 2 esetben 2, 2 esetben 3 és 2 esetben került sor 4 reoperációra. A reoperációk során chylothorax egyetlen esetben sem ismétlődött. További, nem fatális szövődmények az utánkövetési periódus alatt a tromboembóliás események (4 fő, melyből 2 igazolt trombofiliás beteg a CTX csoportban és 3 eset a kontrollcsoportban); a neurológiai szövődmények (MRI segítségével diagnosztizált hipoxiás léziók megjelenése), az epilepszia voltak. Ez utóbbiak mindkét csoportban jellemzően léptek fel és hasonló arányban. A CTX csoportban a rekeszbénulások száma szignifikánsan magasabb arányban fordult elő, mint a kontrollcsoportban (7. táblázat).

7. táblázat: Az utánkövetés során tapasztalt eltérések a chylothoraxot elszenvedett és a kontrollcsoport között. (CTX, chylothorax)

	CTX (n=42)		Kontroll (n=42)		p-érték
	N	%	N	%	
Halálozás	10	24	12	28,5	0,98
Genetikai anomália	11	26,2	7	16,7	0,29
Cerebrovaszkuláris esemény	7	16,7	4	9,5	0,37
Epilepszia	1	2,3	3	7,1	0,32
Neurokognitív retardáció	4	9,5	5	11,9	1,00
Tromboembóliás esemény	5	1,9	3	7,1	0,72
Chylothorax	0	0	0	0	1,00
Rekeszbénulás	5	11,9	1	2,3	<0,001

Statisztikailag szignifikáns, ha $p < 0,05$.

5.2 A neuropszichológiai kimenetel vizsgálata

5.2.1 Viselkedésfejlődés és megküzdés

A viselkedészavarok és a megküzdés vizsgálatába összesen 142 gyermek került bevonásra (80 szívsebészeti beavatkozáson átesett és 62 egészséges kontroll). Az átlagéletkor a tesztfelvétel idején $11,5 \pm 3,4$ év volt a műtött (47,5% fiú, 52,5% lány) és $11,3 \pm 3,5$ a kontrollcsoportban (58% fiú, 42% lány) szignifikáns eltérés nélkül. A különböző szívfejlődési rendellenességek típusai és azok százalékos megoszlása az alábbiak szerint alakult: szeptumdefektusok (n=15; 18,75%), billentyűhibák (n=15; 18,75%), aorta koarktáció billentyűhibával és/vagy szeptumdefektussal (n=5; 6,25%), nagyértranszpozíció (n=9; 11,25%), teljes kavopulmonális anasztomózis képzését igénylő víciumok (n=20; 25%), Fallot-tetralógia (n=7; 8,75%), egyéb (n=9; 11,25%).

A demográfiai és perioperatív jellemzők a 8. táblázatban láthatók. Kizárásra kerültek azok, akik súlyos és közép-súlyos mentális retardációval járó genetikai kórképpel születtek (Down-szindróma, DiGeorge szindróma) [135, 136], mivel ilyenkor az önkitöltős kérdőívek használata nem lehetséges. Kizárási kritérium volt továbbá a szülői beleegyezés hiánya, a megelőző traumás fejsérülés és a koraszülöttség is. Extrém kis

súllyal született beteg (<2500 g) sem az operált, sem a kontrollcsoportban nem volt. A 150 bevont résztvevőből további nyolc fő adatai nem kerültek figyelembevételre: 3 fő a perioperatív adatok hiányossága miatt, 2 fő nem töltötte ki a pszichológiai kérdőívcsomagot, 3 fő pedig végül nem esett át beavatkozáson. Az átlagos RACHS pontszám $2,5 \pm 0,7$ volt, az átlagos intenzív osztályos tartózkodási idő $5,9 \pm 6,7$ nap, az átlagos kórházban eltöltött idő pedig $8,7 \pm 10,6$ nap. A 80 operált gyermek közül 38 került műtetre cianózissal járó, 42 pedig acyanoticus szívhibával. A 80 beteg összesen 150 műtéten esett át. 34 beteg esetén került sor tervezett reoperációra. A statisztikai elemzésbe a tervezett reoperáción átesettek kerültek bevonásra. 14 betegnél (17.5%) volt szükséges halasztott sternumzárás.

8. táblázat. Az operált és a kontrollcsoport demográfiai adatai, illetve a sebészeti esetek perioperatív jellemzői. (ECC, extrakorporális keringés; ICU, intensive care unit – intenzív osztály; N, betegszám; RACHS, Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery – kongenitális szívbetegségek sebészi kockázatbecslő rendszere; SD, standard deviáció).

	Operált (N=80)		Kontroll (N=62)		p-érték
	Átlag/N	SD/%	Átlag/N	SD/%	
Átlagéletkor (év) tesztfelvételnél	11,55	3,4	11,3	3,45	0,66
Átlagéletkor az 1. műtét idején (hó) N=80	5,2	5,7	n/a	n/a	
Átlagéletkor az 2. műtét idején (hó) N=38	43,3	37,5	n/a	n/a	
Átlagéletkor az 3. műtét idején (év) N=23	6,7	3,4	n/a	n/a	
Átlagéletkor az 4. műtét idején (év) N=9	9,3	6,5	n/a	n/a	
Nem					
Fiú	42	52,5	36	58	0,32
Lány	38	47,5	26	42	
ICU tartózkodás (nap)	5,8	6,7	n/a		-
Kórházi tartózkodás (nap)	18,7	10,6	n/a		-
Műteti idő (perc)	203,6	87,6	n/a		-
ECC idő (perc)	107,4	66,4	n/a		-
Aorta kirekesztési idő (perc)	50,8	45,4	n/a		-
RACHS	2,5	0,8	n/a		-
Lélegeztetés hossza (óra)	58,4	85,5	n/a		-

Statisztikailag szignifikáns, ha $p < 0,05$.

A cianotikus állapot befolyásoló hatásának vizsgálata során két, fejlődési rendellenesség alapján homogénnek tekinthető betegcsoport került meghatározásra az operált csoporton belül. Az első csoportba az egykamrás keringéssel, illetve a TCPC kialakítását igénylő víciummal rendelkezők kerültek (TCPC csoport), akik egy korai palliatív megoldást követően 2-3 éves korukig cianotikus állapotban várnak a végleges korrekciós műtétre. A cianózis időtartama ilyenkor az 1 évet meghaladja. A második csoportba az izolált VSD-vel diagnosztizáltak kerültek, akiknél cianotikus állapot biztosan nem állt fenn (acianotikus csoport).

Az operált és a kontrollcsoport megküzdésre és viselkedésre vonatkozó eredményeit a 9. táblázat mutatja.

9. táblázat. Az operált és az egészséges betegcsoport megküzdési és viselkedési jellemzői. (SD, standard deviáció)

	Operált (S)		Kontroll (K)		p-érték	Cohen-d*
	N = 80		N = 62			
	Átlag	SD	Átlag	SD		
Megküzdési MódoK Kérdőív (MMK)						
Problémamegoldó megküzdés	10,7	8,1	14,5	6,1	0,002	0,32
Problémaelemzés	3,4	3,1	4,6	2,1	0,007	0,07
Célorientált cselekvés/kognitív átstrukturálás	4,5	3,8	5,2	2,9	0,258	0,18
Alkalmazkodás	2,8	2,4	4,7	2,3	<0,001	0,12
Érzelemközpontú megküzdés	9,6	6,9	13,6	4,9	0,026	0,31
Érzelmi indíttatású cselekvés	2,4	2,6	2,1	2,1	0,57	0,15
Menekülés-elkerülés	2,3	1,9	2,8	1,6	0,081	0,02
Érzelmi egyensúly keresése	2,3	1,9	3,8	1,9	<0,001	0,21
Társas támaszkeresés	2,7	2,2	3,1	1,5	0,243	0,18
Youth Self Report (YSR)						
Internalizáció	4,9	4,3	4,3	4,4	0,49	0,09
Szociális zavarok	2,7	2,5	2,2	2,2	0,27	0,13
Szorongás/depresszió	2,3	2,3	2,2	2,7	0,86	0,05
Szomatizáció	1,5	2,1	1,4	2,1	0,67	0,07
Externalizáció	4,6	4,4	3,8	3,9	0,24	0,14
Deviáns viselkedés	1,4	1,6	1,2	1,6	0,49	0,22
Agresszív viselkedés/impulzivitás	3,1	3,1	2,6	2,7	0,25	0,14
Összprobléma pontszám	9,5	11,2	12,3	9,2	0,37	0,17

Statisztikailag szignifikáns, ha $p < 0,05$.

*A hatásnagyság kicsi, ha a Cohen-d értéke 0,2-0,3, közepes, ha 0,5 körüli és nagy, ha 0,8 feletti.

A MMK az operált csoportban a problémamegoldó főskálán ($p=0,002$), azon belül is főként a problémaelemzésre ($p=0,007$) és az alkalmazkodásra ($p < 0,001$) vonatkozóan szignifikánsan alacsonyabb értékeket mutatott a kontrollcsoportéhoz képest. Az

érzelemközpontú megküzdési fősálán ($p=0,026$) szintén szignifikánsan alacsonyabb eredmények születtek a műtéten átesettek körében, leginkább az érzelmi egyensúly keresésének tekintetében ($p<0,001$). A teszteredmények szignifikáns eltérést mutattak a TCPC és a kontrollcsoport között a társas támaszkeresés alsáláján ($p=0,017$), illetve az érzelmi központú megküzdés fősáláján ($p=0,03$). Az acianotikus és a kontrollcsoport között szignifikáns különbségek mutatkoztak a problémaközpontú megküzdés több pontján (problémaelemzés, $p=0,013$; alkalmazkodási képesség, $p=0,027$) és az érzelemközpontú megküzdés érzelmi egyensúlykeresésre vonatkozó részén, csökkent szinteket eredményezve az operált alcsoport körében (10-11. táblázat). A reoperáción átesettek szignifikánsan alacsonyabb pontszámot értek el a problémaközpontú megküzdési fősála minden alsáláján (problémaelemzés $p=0,035$; kognitív átstrukturálás/célorientált cselekvés $p=0,003$; alkalmazkodás $p<0,001$; problémamegoldó fősála $p<0,001$), illetve az érzelemközpontú megküzdés érzelmi egyensúlykeresés ($p=0,003$) és társas támaszkeresés ($p<0,001$) alsáláján, míg magasabbat a menekülés-elkerülés ($p=0,002$) alsálán (12. táblázat). Mind a 4 napot meghaladó gépi lélegeztetés ($4,9\pm 1,8$ vs $3,1\pm 0,88$; $p=0,007$), mind a halasztott sternumzárás az elkerülő megküzdést erősítette fel (halasztott $M=5,5\pm 1,41$ vs. nem halasztott $M=3,0\pm 1,75$; $p<0,001$). Az 5 napnál hosszabb intenzív osztályos tartózkodás magasabb pontszámokat eredményezett a problémaelemzésre ($5,7\pm 2,4$ vs $3,9\pm 2,5$; $p=0,006$) és a menekülő-elkerülő magatartásra ($4,2\pm 1,7$ vs. $2,7\pm 1,8$; $p=0,002$) vonatkozóan. További megfigyelésünk, hogy a 20 napot meghaladó kórházi tartózkodás szintén a menekülés-elkerülés tüneteit ($4,3\pm 1,8$ vs $3,1\pm 1,8$; $p=0,02$) erősítette fel szignifikánsan.

10. táblázat. A cianotikus víciummal járó állapotok és a pszichológiai teszteredmények kapcsolata. Az elemzéshez elkülönítésre került egy hosszú távú cianotikus állapottal és inkomplett keringéssel járó (TCPC képzését igénylő víciumok) és egy kontroll betegcsoport. (SD, standard deviáció; TCPC, total cavopulmonary connection – teljes kavopulmonális összeköttetés)

Megküzdési MódoK Kérdőív	TCPC (n=20)		Kontroll (n=62)		p-érték	t-érték
	Átlag	SD	Átlag	SD		
Problémamegoldó megküzdés	13,6	5,3	14,5	6,1	0,76	-0,31
Problémaelemzés	5,0	1,3	4,6	2,1	0,42	0,84
Célorientált cselekvés/kognitív átstrukturálás	4,6	2,5	5,2	2,9	0,62	-0,51
Alkalmazkodás	4,0	2,0	4,7	2,3	0,48	-0,74
Érzelemközpontú megküzdés	10,4	4,4	13,6	4,9	0,03	1,96
Érzelmi indíttatású cselekvés	2,6	1,7	2,1	2,1	0,52	0,67
Menekülés-elkerülés	3,0	1,8	2,8	1,6	0,73	0,36
Érzelmi egyensúly keresése	3,0	1,7	3,8	1,9	0,33	-1,05
Társas támaszkeresés	4,9	1,5	3,1	1,5	0,017	2,99
Youth Self Report						
Internalizáció	5,3	4,3	4,3	4,4	0,45	0,77
Szociális kapcsolati zavarok	2,5	2,3	2,2	2,2	0,61	0,52
Szorongás/depresszió	2,7	2,4	2,2	2,7	0,40	0,85
Szomatizáció	2,9	3,2	1,4	2,1	0,049	2,05
Externalizáció	3,9	3,7	3,8	3,9	0,83	0,22
Deviáns viselkedés	1,3	1,6	1,2	1,6	0,78	0,27
Agresszív viselkedés/impulzivitás	2,5	2,6	2,6	2,7	0,88	0,15
Összprobléma pontszám	15,0	11,5	12,3	9,2	0,35	0,96

Statisztikailag szignifikáns, ha $p < 0,05$. Minél jobban megközelíti a t-érték a 0 értéket $p < 0,05$ esetén, annál valószínűbb, hogy a különbség nem szignifikáns.

11. táblázat. Az acianotikus víciummal járó állapotok és a pszichológiai teszteredmények kapcsolata. Elkülönítésre került egy homogén acianotikus (izolált VSD) és egy kontroll betegcsoport. (SD, standard deviáció; VSD, ventrikuláris szeptumdefektus)

Megküzdési MódoK Kérdőív	VSD (n=15)		Kontroll (n=62)		p- érték	t- érték
	Átlag	SD	Átlag	SD		
Problémamegoldó megküzdés	10,5	7,1	14,5	6,1	0,11	1,72
Problémaelemzés	2,5	2,3	4,6	2,1	0,013	-2,79
Célorientált cselekvés/kognitív átstrukturálás	5,2	3,4	5,2	2,9	0,89	0,13
Alkalmazkodás	2,7	1,8	4,7	2,3	0,005	-3,13
Érzelemközpontú megküzdés	10,7	4,8	11,9	4,6	0,53	-0,64
Érzelmi indíttatású cselekvés	2,6	2,7	2,1	2,1	0,53	0,65
Menekülés-elkerülés	2,8	1,7	2,8	1,6	0,84	0,20
Érzelmi egyensúly keresése	2,0	1,6	3,8	1,9	0,003	-3,31
Társas támaszkeresés	3,2	1,9	3,1	1,5	0,79	0,27
Youth Self Report						
Internalizáció	5,9	5,1	4,3	4,4	0,34	0,99
Szociális kapcsolati zavarok	3,5	2,9	2,2	2,2	0,18	1,40
Szorongás/depresszió	2,5	2,5	2,2	2,7	0,73	0,34
Szomatizáció	1,4	1,6	1,4	2,1	0,95	0,06
Externalizáció	4,8	4,2	3,8	3,9	0,37	0,92
Deviáns viselkedés	1,6	1,8	1,2	1,6	0,49	0,69
Agresszív viselkedés/impulzivitás	3,2	3,0	2,6	2,7	0,39	0,89
Összprobléma pontszám	16,2	12,3	8,1	9,9	0,29	1,09

Statisztikailag szignifikáns, ha $p < 0,05$. Minél jobban megközelíti a t-érték a 0 értéket $p < 0,05$ esetén, annál valószínűbb, hogy a különbség nem szignifikáns.

12. táblázat. Az egyszeri, illetve többszörös műtéten átesett gyermekek pszichológiai teszteken elért eredményei. (SD, standard deviáció)

Megküzdési MódoK Kérdőív	Többszörös műtét				p-érték	Cohen-d*
	Igen (n=34)		Nem (n=46)			
	Átlag	SD	Átlag	SD		
Problémamegoldó	8,4	8,2	14,9	5,4	<0,001	0,087
Problémaelemzés	2,4	3,1	4,2	2,5	0,035	0,45
Célorientált						
cselekvés/kognitív	2,8	3,5	5,8	2,9	0,003	0,68
átstrukturálás						
Alkalmazkodás	1,6	2,1	4,9	1,9	<0,001	1,32
ÉrzelmeKközpontú	5,8	7,1	12,5	4,2	<0,001	0,23
Érzelmi indíttatású						
cselekvés	1,4	2,3	2,6	2,2	0,083	0,369
Menekülés-elkerülés	2,9	1,3	1,3	1,6	0,002	0,711
Érzelmi egyensúly keresése	1,4	1,9	3,2	1,8	0,003	0,683
Társas támaszkeresés	1,6	2,2	3,8	1,4	<0,001	0,893
Youth Self Report						
Internalizáció	4,2	4,9	4,3	3,7	0,94	0,041
Szociális kapcsolati zavarok	2,1	2,3	2,4	2,3	0,56	0,122
Szorongás/depresszió	2,2	3,1	1,9	1,9	0,69	-0,082
Szomatizáció	1,7	2,8	1,3	1,9	0,54	-0,125
Externalizáció	2,6	2,5	4,8	5,2	0,051	0,419
Deviáns viselkedés	1,0	0,9	1,6	1,6	0,026	0,352
Agresszív viselkedés	1,7	1,9	3,2	3,8	0,08	0,363
Összprobléma pontszám	9,2	7,7	6,8	7,1	0,27	0,228

Statisztikailag szignifikáns, ha $p < 0,05$.

*A hatásnagyság kicsi, ha a Cohen-d értéke 0,2-0,3, közepes, ha 0,5 körüli és nagy, ha 0,8 feletti.

A CBCL önjellemző kérdőív (YSR) összpontszáma alapján nem volt szignifikáns különbség a műtéten átesett és a kontrollcsoport egyénei között, sem internalizáció, sem externalizáció tekintetében. A cianotikus állapot befolyásoló hatásának vizsgálata során

megfigyeltük, hogy a TCPC csoport szignifikánsan magasabb pontszámokat ért el a szomatizációra vonatkozó alskálán ($p=0,049$) a kontrollcsoporthoz képest. Az acianotikus és a kontrollcsoport között nem találtunk szignifikáns különbséget. Az operált csoporton belül az YSR szorongás-depresszió alskáláján szignifikánsan magasabb pontszámot értek el azok, aki 5 napnál rövidebb ideig tartózkodtak intenzív osztályon, vagyis a rövid idejű intenzív osztályos jelenlét az internalizációs tüneteket erősítette fel jelentősen (13-15. táblázat).

13. táblázat. Az operált betegcsoport intenzív osztályos tartózkodási hosszának kapcsolata a pszichológiai teszteredményekkel. (SD, standard deviáció)

	≥5 nap n=32		<5 nap n=48		p- érték	Cohen- d*
	Átlag	SD	Átlag	SD		
Megküzdési MódoK Kérdőív						
Problémamegoldó megküzdés	14,3	6,8	12,3	5,5	0,84	0,27
Problémaelemzés	5,7	2,4	3,9	2,5	0,006	0,03
Célorientált cselekvés/kognitív átstrukturálás	5,4	3,4	5,1	2,8	0,56	0,01
Alkalmazkodás	3,2	2,1	3,3	1,9	0,65	-0,57
Érzelemközpontú megküzdés	12,9	4,7	11,1	4,7	0,61	0,18
Érzelmi indíttatású cselekvés	3,0	2,1	2,5	1,4	0,66	0,28
Menekülés-elkerülés	4,2	1,7	2,7	1,8	0,002	0,19
Érzelmi egyensúly keresése	2,4	1,4	2,8	1,6	0,52	0,01
Társas támaszkeresés	3,3	1,6	3,1	1,8	0,61	0,01
Youth Self Report						
Internalizáció	4,4	3,3	4,4	3,4	0,51	-0,266
Szociális kapcsolati zavarok	2,5	1,7	2,5	1,9	0,88	0,325
Szorongás/depresszió	1,9	1,7	3,2	2,9	0,017	0,734
Szomatizáció	1,7	1,7	1,3	1,2	0,82	0,096
Externalizáció	4,7	3,3	4,1	3,0	0,365	0,117
Deviáns viselkedés	1,5	1,3	1,4	1,2	0,64	0,382
Agresszív viselkedés/impulzivitás	3,2	2,2	2,6	2,2	0,46	0,285
Összprobléma pontszám	4,8	3,3	4,2	3,2	0,70	0,857

Statisztikailag szignifikáns, ha $p < 0,05$.

*A hatásnagyság kicsi, ha a Cohen-d értéke 0,2-0,3, közepes, ha 0,5 körüli és nagy, ha 0,8 feletti.

14. táblázat. A kórházi tartózkodás időtartamának kapcsolata a pszichológiai teszteredményekkel. (SD, standard deviáció)

Megküzdési MódoK Kérdőív	≥20 nap (n=24)		<20 nap (n=56)		p-érték	Cohen-d*
	Átlag	SD	Átlag	SD		
Problémamegoldó megküzdés	14,2	5,9	11,8	5,9	0,17	0,1
Problémaelemzés	5,5	1,7	4,1	2,3	0,36	0,10
Célorientált cselekvés/kognitív átstrukturálás	6,6	2,6	5,9	2,3	0,78	-0,06
Alkalmazkodás	3,7	1,6	3,8	1,6	0,32	0,32
Érzelemközpontú megküzdés	13,4	4,7	10,4	4,5	0,21	-0,77
Érzelmi indíttatású cselekvés	3,8	1,7	2,9	2,1	0,54	0,48
Menekülés-elkerülés	4,3	1,8	3,1	1,8	0,02	-0,03
Érzelmi egyensúly keresése	3,5	1,2	2,8	1,3	0,41	0,07
Társas támaszkeresés	4,3	1,1	3,5	1,4	0,31	-0,09
Youth Self Report						
Internalizáció	5,12	3,2	4,8	3,4	0,77	0,583
Szociális kapcsolati zavarok	2,6	1,7	2,7	1,9	0,83	0,533
Szorongás/depresszió	2,6	1,9	2,0	1,6	0,52	0,823
Szomatizáció	2,2	2,1	1,2	1,1	0,18	0,269
Externalizáció	4,5	3,1	4,6	3,2	0,81	0,727
Deviáns viselkedés	1,6	1,4	1,5	1,2	0,28	0,638
Agresszív viselkedés/impulzivitás	2,9	2,1	3,1	2,4	0,95	0,529
Összprobléma pontszám	4,8	3,1	7,2	3,3	0,42	0,667

Statisztikailag szignifikáns, ha $p < 0,05$.

*A hatásnagyság kicsi, ha a Cohen-d értéke 0,2-0,3, közepes, ha 0,5 körüli és nagy, ha 0,8 feletti.

15. táblázat. A gépi lélegeztetés időtartamának kapcsolata a pszichológiai teszteredményekkel. (SD, standard deviáció)

	>4 nap		<4 nap		p-érték	Cohen-d
	(n=17)		(n=63)			
Megküzdési MódoK Kérdőív	Átlag	SD	Átlag	SD		
Problémamegoldó megküzdés	18,7	2,2	14,7	2,6	0,78	-0,11
Problémaelemzés	6,1	2,1	4,4	2,6	0,053	-0,51
Célorientált cselekvés/kognitív átstrukturálás	8,0	2,4	5,8	3,1	0,042	-0,42
Alkalmazkodás	4,6	2,1	4,5	2,2	0,93	0,08
Érzelmközpontú megküzdés	14,9	1,3	11,6	1,7	0,33	-0,31
Érzelmi indíttatású cselekvés	2,9	1,4	2,2	2,1	0,29	-0,10
Menekülés-elkerülés	4,9	1,8	3,1	8,8	0,007	-0,12
Érzelmi egyensúly keresése	2,9	0,7	2,8	1,5	0,88	-0,11
Társas támaszkeresés	4,2	1,4	3,5	1,4	0,15	0,09
Youth Self Report						
Internalizáció	3,4	2,5	5,2	4,6	0,15	0,09
Szociális kapcsolati zavarok	1,9	1,7	2,8	2,6	0,19	1,67
Szorongás/depresszió	1,5	1,3	2,4	2,5	0,18	0,72
Szomatizáció	1,7	2,7	1,5	1,9	0,71	0,80
Externalizáció	4,4	3,5	4,8	4,5	0,75	0,40
Deviáns viselkedés	1,4	1,8	1,4	1,6	0,98	1,65
Agresszív viselkedés/impulzivitás	2,9	2,2	3,2	3,3	0,75	0,41
Összprobléma pontszám	3,6	2,6	4,7	4,6	0,38	1,34

Statisztikailag szignifikáns, ha $p < 0,05$. *A hatásnagyság kicsi, ha a Cohen-d értéke 0,2-0,3, közepes, ha 0,5 körüli és nagy, ha 0,8 feletti.

5.2.2 Figyelemhiány és hiperaktivitászavar - ADHD

A tanulmány ezen részébe összesen 53 egészséges kontroll és 80 operáción átesett gyermek került bevonásra. Az ADHD vizsgálata során a három csoport neme és életkora között jelentős eltéréseket nem találtunk, bár a 3 éves kor felett operáltak idősebbek voltak a teszt felvételének időpontjában, mint a kontrollcsoport egyénei vagy a fiatalabb korban műtéten átesettek. A két operált csoport perioperatív jellemzőit a 16. táblázat mutatja be, míg a két műtétes és a kontrollcsoport ADHD teszteken elért eredményeit a 17. táblázatban tüntettük fel.

16. táblázat. Az életkor szerint kategorizált, operált csoportok perioperatív jellemzői (ICU: intenzív osztály; ECC: extrakorporális keringés; RACHS: Risk Assessment for Congenital Heart Surgery Score – Kongenitális szívbetegségek sebészeti kockázatbecslő rendszere).

	<3 év (n=54)		>3 év (n=26)		t- érték*	p- érték	Hatás- nagyság(d)‡
	Átlag	SD	Átlag	SD			
Műtési idő (perc)	207,86	86,41	203,80	82,14	0,20	0,846	0,048
ECC idő (perc)	106,94	51,89	103,80	70,11	0,22	0,829	0,005
Aorta lefogási idő (perc)	56,00	36,27	60,67	53,13	-0,40	0,692	-0,102
RACHS	2,78	0,90	2,77	1,37	0,29	0,098	-0,008
Műtétszám	2,15	1,12	1,42	0,8	3,29	0,002	0,747
Gépi lélegeztetés (óra)	63,45	70,15	38,25	98,28	1,26	0,212	0,295
ICU tartózkodás (napok)	6,01	4,955	5,53	4,87	0,40	0,694	0,096
Kórházi tartózkodás (napok)	19,87	12,34	15,58	6,28	1,66	0,102	0,438

Statisztikailag szignifikáns, ha $p < 0,05$. *Minél jobban megközelíti a t-érték a 0 értéket $p < 0,05$ esetén, annál valószínűbb, hogy a különbség nem szignifikáns.

‡Jelenség erősségét jelző kvantitatív mutató. Standardot kínált a különböző kutatások összehasonlíthatóságához. Abszolút értéke minél nagyobb, a hatásnagyság annál erősebb.

17. táblázat. A két csoport demográfiai és ADHD-asszociált jellemzői (CBLC_{AD}: Child Behaviour Checklist Attention Disorders Subscale Gyermekeviselkedési Kérdőív Figyelemzavar alskála; ADHD RS_{AD}: ADHD Rating Scale–IV Attention Deficit Subscale - Figyelemzavar alskála; ADHD RS_{HI}: ADHD Rating Scale–IV Hiperaktivitás-Impulzivitás Subscale - hiperaktivitás-impulzivitás alskála; ADHD RS_{TOT}: ADHD Rating Scale–IV Total Score - összpontszám).

	Kontroll (n=53)		Operált				F- érték†	p- érték	Hatás- nagyság‡
			<3 év (n=54)		>3 év (n=26)				
	Átlag	SD	Átlag	SD	Átlag	SD			
Életkor (tesztfelvétel)	11,79	3,65	11,37	3,06	14,58	3,42	F= 8,44	<0,001	$\eta^2=0,109$
Nem*									
Fiú	24	45,28	26	48,1	14	53,8	$\chi^2=0,51$	0,774	Cramer's V=0,062
Lány	29	54,71	28	51,8	12	46,2			
YSR _{AD} (gyermek)	2,49	2,18	2,72	2,41	4,31	3,73	F=4,463	0,013	$\eta^2= 0,064$
CBLC _{AD} (szülő)	2,02	2,36	2,33	3,05	3,38	3,79	F=1,89	0,156	$\eta^2= 0,028$
ADHD RS _{AD}	2,83	3,34	2,96	4,28	7,73	8,30	F=9,716	<0,001	$\eta^2=0,130$
ADHD RS _{HI}	2,72	3,14	2,61	4,17	6,62	7,34	F=7,640	<0,001	$\eta^2= 0,105$
ADHD RS _{TOT}	5,68	5,95	5,57	8,29	13,65	14,94	F=7,92	<0,001	$\eta^2=0,109$

*A nemek közti különbségek χ^2 próbával és az ehhez tartozó hatásnagyság mutatóval kerültek meghatározásra. A különbség statisztikailag szignifikáns, ha $p<0,05$.

†Alacsony F-érték alacsony variabilitást, magas F-érték magas variabilitást feltételez a csoportok átlagai között.

‡Jelenség erősségét jelző kvantitatív mutató. Standardot kínált a különböző kutatások összehasonlíthatóságához. Abszolút értéke minél nagyobb, a hatásnagyság annál erősebb.

A csoportok mind az 5 vizsgált ADHD alskálán elért eredményeikben [CBLC_{AD} (szülői), YSR_{AD} (gyermek); ADHD RS_{AD}, ADHD RS_{HI}, ADHD RS_{TOT}] szignifikáns különbséget mutattak. Minden esetben azok érték el jelentősen magasabb pontszámokat a tünetlistán, akik 3 éves koruk után kerültek műtetre (18. táblázat). A két operált csoport klinikai változóikban nem tértek el különösképpen, bár a lineáris modellben a perioperatív státusz nemre és életkorra való korrekcióját követően, jelentős prediktornak bizonyult a későbbiekben elért teszteredmények kapcsán (vagyis ezen betegeken több ADHD-ra különösen jellemző tünetet produkáltak). A CBCL szülői változata esetén a műtéti komplexitás elvesztette ugyan prediktív értékét, de tendenciáját megtartotta. Viszont ezen kérdőív összpontszámai igen erősen korreláltak az ADHD tünetek súlyosságával (a szülői megfigyelés reprezentatívja). Ebben az esetben a 3 éves kor felett operáltak szignifikánsan magasabb pontszámokat produkáltak a kontrollcsoporthoz képest, ellenben a 3 év alatt műtöttekhez képest ez a nagyságrend eltűnt szintén csak tendencia szintjén maradt meg (19-20. táblázat).

18. táblázat. Az YSR és a CBCL AD alskála kérdőív szülők és gyermekek által elért pontszámai (lineáris modell). (CBLC_{AD}: Child Behaviour Checklist Attention Disorders Subscale Gyermekviselkedési Kérdőív Figyelemzavar alskála; YSR_{AD} Youth Self Report – önjellemző kérdőív figyelemzavar alskála).

	YSR _{AD} (gyermek)			CBLC _{AD} (szülő)		
	F	p	η ²	F	p	η ²
Nem	0,016	0,900	<0,001	0,003	0,954	<0,001
Perioperatív státusz	3,920	0,022	0,058	1,566	0,213	0,024
Életkor (tesztfelvételkor)	0,002	0,969	<0,001	0,049	0,825	<0,001

A különbség statisztikailag szignifikáns, ha $p < 0,05$.

Alacsony F-érték alacsony variabilitást, magas F-érték magas variabilitást feltételez a csoportok átlagai között.

19. táblázat. Az ADHD Rating Scale–IV pontszámok prediktorai (lineáris modell) (ADHD RS_{AD}: ADHD Rating Scale–IV Attention Deficit Subscale – Figyelemzavar alskála; ADHD RS_{HI}: ADHD Rating Scale–IV Hiperactivity-Impulsivity Subscale - hiperaktivitás-impulzivitás alskála; ADHD RS_{TOT}: ADHD Rating Scale–IV Total Score - összpontszám).

	ADHD RS _{AD}			ADHD RS _{HI}			ADHD RS _{TOT}		
	F	p	η^2	F	p	η^2	F	p	η^2
Nem	0,005	0,943	<0,001	0,549	0,460	0,004	0,195	0,659	0,002
Periop. státusz	9,759	<0,001	0,132	8,756	<0,001	0,120	8,846	<0,001	0,121
Életkor (teszt)	0,726	0,396	0,006	2,460	0,119	0,019	2,014	0,158	0,015

A különbség statisztikailag szignifikáns, ha $p < 0,05$.

†Alacsony F-érték alacsony variabilitást, magas F-érték magas variabilitást feltételez a csoportok átlagai között.

η^2 Hatásméret-mutató. Standardot kínált a különböző kutatások összehasonlíthatóságához. Abszolút értéke minél nagyobb, a hatásnagyság annál erősebb.

A post hoc tesztek megerősítették, hogy az idősebb életkorban operáltak ADHD tünetei sokkal súlyosabbak és kifejezettebbek, mint a kontroll vagy a 3 éves kor alatt operáltaké (20. táblázat). Érdekeség, hogy a korai életkorban műtéten átesettek és a kontrollcsoport hasonló eredményeket produkált, jelentős eltéréseket itt nem találtunk.

20. táblázat. A post hoc tesztek során megfigyelt összefüggés, illetve prediktív érték a perioperatív státusz és az ADHD tünettana között (lineáris modell) - (CBLC_{AD}: Child Behaviour Checklist Attention Disorders Subscale (szülői vs. betegkapcsolt verzió) – Gyermekviselkedési Kérdőív Figyelemzavar alskála; ADHD RS_{AD}: ADHD Rating Scale–IV Attention Deficit Subscale – Figyelemzavar alskála; ADHD RS_{HI}: ADHD Rating Scale–IV Hiperaktivitás-Impulzivitás Subscale – hiperaktivitás-impulzivitás alskála; ADHD RS_{TOT}: ADHD Rating Scale–IV Total Score - összpontszám; EMM (SE): estimated marginal means – becült marginális átlag, nemre és a teszt kitöltéskori életkorra korrigáltan (standard hiba); YSR: Youth Self Report – Gyermekviselkedési önértékelő).

	YSR _{AD}		CBLC _{AD}		ADHD RS _{AD}		ADHD RS _{HI}		ADHD RS _{TOT}	
	EMM (SE)	†	EMM (SE)	†	EMM (SE)	†	EMM (SE)	†	EMM (SE)	†
Kontroll (a)	2,49 (0,37)		2,02 (0,41)		2,79 (0,69)		2,67 (0,64)		5,59 (1,27)	
Operált <3 év (b)	2,72 (0,36)	a=b c>a c=b	2,35 (0,41)	a=b c=a c=b	2,88 (0,69)	a=b c>a c>b	2,47 (0,64)	a=b c>a c>b	5,32 (1,27)	a=b c>a c>b
Operált > 3 év (c)	4,30 (0,55)		3,34 (0,62)		8 (1,04)		7,05 (0,95)		14,45 (10,69)	

† A post hoc teszt eredményei. Az egyenlőségjel jelentése: $p > 0.05$

6. MEGBESZÉLÉS

Vizsgálatunk eredményei alapján bemutattuk, hogy a chylothorax egy ritka szövődmény a magyar szívsebészeti populációban, melynek következtében a betegek invazív lélegeztetési igénye jelentősen elhúzódik és ezáltal a kórházi tartózkodásuk ideje is jelentősen megnő. Mindennek ellenére a chylothoraxos betegek rövidtávú mortalitási mutatói nem különböztek a non-CTX betegektől. A 10 évet meghaladó utánkövetési periódus alatt nem tapasztaltunk szignifikánsan magasabb mortalitási mutatókat a chylothoraxos betegek körében a non-CTX egyénekhez képest a későbbi morbiditások és a különböző terápiás modalitások figyelembevételével sem. Tehát az elhúzódó kórházi tartózkodás ellenére, hosszú távon a betegség prognózisa jó, a nyitott szívműtéteket követő reoperációk során a szövődmény egyetlen esetben sem recidivált, függetlenül a sebészeti beavatkozás komplexitásától.

A chylothorax terápiája a legtöbb esetben konzervatív diétával és/vagy parenterális táplálással indult és fokozatosan építkezett. Kivételt képeztek ezalól a vaszkuláris ring miatt műtetre kerülők, mivel esetükben a szövődmény fellépésének ideje (posztoperatív 1-2 nap) és az operált anatómiai régió alapján a iatrogén sérülés a legvalószínűbb, így a sebészeti ellátás az elsődlegesen választandó eljárás. A diétára nonreszponder esetekben az oktreotid infúzió biztonsággal alkalmazható és magasabb telítő dózisok bevezetése után fokozatos leépíthető, ezzel is növelve annak hatékonyságát. A mellkasi folyadékgyülem fizikai lebocsátása vagy a mellkas drenázs-a az algoritmus bármely szakaszába beilleszthető szupportív jelleggel, amennyiben invazív lélegeztetési igény, oxigenizációs zavar vagy légzési distressz jelentkezik. A sebészeti ellátás csak konzervatív terápiára refrakter esetben jön szóba, ugyanis az invazív beavatkozást igénylők körében a morbiditás és mortalitás kifejezetten magas lehet.

A tanulmány másik fő vonalát képező neuropszichológiai követés során megfigyeltük, hogy a 3 éves kor alatt szívműtéten átesett gyermekek megküzdési stratégiái és pszichés adaptációja több ponton eltért az egészséges populációtól. A beavatkozáson átesetteknél mind az érzelmközpontú, mind a problémamegoldó megküzdés mozgósítása nehézségekbe ütközött, a hosszú kórházi tartózkodás nagyobb mértékű szomatizációs tendenciát, a reoperációk magas száma pedig a menekülő-elkerülő magatartásforma előtérbe kerülését eredményezte. A hosszú időn át inkomplett keringéssel élő gyermekeknél főleg az érzelmközpontú megküzdés, míg az acianotikus

víciium miatt műtétre kerülőknél a problémaközpontú megküzdés aktiválódása, valamint az alkalmazkodás jelentette a fő problémát.

A neuropszichológiai kimenetel nagyban függött az idegrendszer aktuális fejlődési stádiumától, mely meghatározott életkori sajátosság. A 3 év alatt műtétre kerülők körében nem, a 3 év felett operáltak körében viszont szignifikánsan magasabb ADHD incidenciát tapasztaltunk annak ellenére, hogy a betegek között alacsonyabb volt az inkomplett keringéssel rendelkezők aránya és kevesebb reoperáción estek át.

6.1 A chylothorax vizsgálata

6.1.1 A chylothorax és a perioperatív faktorok kapcsolata

A chylothorax előfordulása populációnkban 1,1% volt, a legmagasabb incidenciát a 2. posztoperatív napon tapasztaltuk. A propensity matching módszerének segítségével egy igen pontos képet sikerült a chylothoraxon átesett, illetve non-chylothoraxos gyermekek között tapasztalható különbségekről kapnunk a rövid-, és a hosszú távú kimenetel tekintetében. A CTX-on átesettek körében magasabb volt a pulmonális komplikációk száma és megnövekedett a gépi lélegeztetés szükségessége, illetve annak időtartama. Ezeknek a gyermekeknek a kórházi tartózkodása szintén hosszabb volt a non-CTX csoporthoz képest, ám a terápiás módszerek alkalmazása és az egyéb szövődmények előfordulása között szignifikáns összefüggés nem mutatkozott. A CTX betegek reoperációját követően a chylothorax egyetlen esetben sem ismétlődött. A mortalitási és morbiditási mutatók hasonlóan alakultak a 11,2 éves átlag túlélést tekintve.

Az általunk vizsgált 10 éves periódus alatt 4068 beteg került műtétre, körükben a CTX 1,1%-os incidenciával fordult elő. Ez az érték a világirodalmi adatok által közölt 1,18%-kal csaknem egyezik [40, 137], viszont egyes európai centrumok által közölt 5,23%-os értéknél [65] jóval alacsonyabb. Megjelenése általában az 1-10. posztoperatív napra tehető, kivéve a vaszkuláris gyűrű miatt operált betegek, mivel esetükben az említett anatómiai struktúra integritása bizonyosan nem teljes és a CTX már pár órával a műtétet követően megjelenik [137]. Populációnkban az előfordulás csúcsa korán, a 2. posztoperatív napon volt a legjellemzőbb, mely több különböző kiváltó okra vezethető vissza, az egyértelmű iatrogén eseteken túl. Ezt a multifaktoriális eredetet támasztja alá az is, hogy a hasonló fizikális állapotban és műtéti körülmények között reoperált

gyermeknél a korábban lezajlott CTX nem ismétlődött. Azoknál, akiknél a szövődmény korai megjelenést mutatott, magasabb szisztémás vénás nyomásokat, fokozott trombólizhajlamot, illetve hirtelen kilomikron-telítődést (nazogasztrikus szondán keresztül történő korai anyatejes táplálás) figyeltünk meg a közvetlen posztoperatív szakban. Megfigyelésünket irodalmi adatok is alátámasztják, ugyanis a major aortopulmonális kollaterálisok vagy az egykamrás keringés miatt operált, illetve az aortaív rekonstrukciót igénylő, megnövekedett szisztémás vénás nyomással rendelkező gyermekeknel a CTX szignifikánsan gyakoribb előfordulást mutat [43, 137].

A CTX miatt, várható módon, elhúzódik a posztoperatív gépi lélegeztetés és megnyúlik az intenzív osztályos és kórházi tartózkodás időtartama. Chylothoraxos betegeknel magasabb a szeptikus állapot kialakulásának esélye és ezáltal megnő az inotróp szerek szükségessége [64]. A szeptikus állapotot összefüggésbe hozták a TPN bevezetésének idejével, a folyamatos mellkasi drenázssal és az immunszuppresszióval egyaránt [66, 138]. A CTX következményeképp kialakulhat lélegeztetés-asszociált tüdőkárosodás, hipoproteinémia, hipogammaglobulinémia, koagulopátia és limfopénia is. Magasabb mortalitási mutatókat figyeltek meg komplexebb mütéti technikát igénylő esetekben és primer vagy szekunder centrumokban végzett ellátást követően [66], bár ennek ellentmondó vizsgálati eredmény is született, miszerint a fent említett csoportokban nincs szignifikáns eltérés sem a halálozás, sem az egyéb szövődmények előfordulását illetően [137]. Az általunk vizsgált gyermekpopulációban a fent említett adatok keverten jelentek meg a statisztikailag párosított egyéneken: a CTX csoportban jelentősen hosszabb volt mind a lélegeztetés, mind a kórházi tartózkodás ideje, azonban a hosszabb CPB idő és a CTX kialakulása között összefüggést már nem találtunk. A csoportok nem mutattak eltérést az LCOS incidenciában, a vesekárosodás mértékében, illetve a neurológiai szövődmények előfordulásában sem. Ugyanígy, a magasabb gyógyszerigény, a magasabb transfúziós ráta vagy a folyadéktúltöltés kapcsolata sem volt egyértelműen összefüggésbe hozható a CTX megjelenésével a matching analízist követően.

6.1.2 A chylothorax terápiaja - rövid távú kimenetel

A CTX ellátásának protokolljai folyamatos vizsgálat alatt állnak. A vaszkuláris gyűrű miatt mütétre kerülő CTX betegeknel a sebészi ellátás a legtöbb esetben sikeres.

Minden más esetben a terápiás algoritmus általában konzervatív kezeléssel indul: az anyatejes táplálás leállításra kerül és közepes szénláncú zsírsavakat (MCT) tartalmazó tápszer adagolása kezdődik meg [43, 49, 139]. Ennek hatástalansága esetén ez enterális táplálás leáll és teljes parenterális táplálásra való áttérés történik [140]. A TPN-re refrakter esetekben szomatosztatin-analóg (oktreotid) terápia bevezetésére kerül sor [141-144]. Az oktreotid jelentősen csökkenti a bélmotilitást, az epehólyag ürülését, a vékonybél és a pankreasz nedvszekrécióját, illetve a szplanchnikus keringést is vazokonstriktív okozó hatása révén, mérsékelve ezzel a portális véráramlást [54]. Amennyiben konzervatív kezelésre a CTX továbbra sem regrediál, a mellkas drenázsa és a felhalmozódott chylus fizikai lebocsátása az elfogadott, azonban súlyos, recidív esetekben a ductus thoracicus ligatúrájára is szükség lehet [40, 145].

Az irodalmi adatok szerint, MCT diétával 71%-ban érhető el regresszió, ezért a TPN első vonalbeli használata, jelentős mellékhatásprofilját is figyelembe véve, nem javasolt. Az MCT terápia ineffektivitása esetén a véna subclavia trombotikus folyamata kizárandó, ugyanis ennek esetén a trombolízis önmagában terápiás hatékonyságú lehet [139, 146]. Az MCT-k közvetlenül a portális keringésbe szívódnak fel, megkerülve ezzel a limfikus drenázst és csökkentve ezáltal annak áramlását. Tény azonban, hogy az enterális folyadék, illetve MCT fogyasztás önmagában is vezethet pleurális folyadékgyülem kialakulásához [145, 147]. Bizonyos radikálisabb centrumok minden esetben a TPN-re történő azonnali átállást részesítik előnyben, ahol a szisztémás vénás nyomás tartósan 15 Hgmm felett van, függetlenül a potenciális mellékhatásoktól és infekciós rizikótól [122]. Az MCT/TPN alkalmazásának hatékonyságát illetően változó a sikerarány, de egyelőre nem született nagy randomizált vizsgálat a témával kapcsolatban [147]. A tapasztalatok jelentős része a TPN-hez hasonló effektivitásúnak írta le az MCT diétát, a Monogén alkalmazásának bevezetését követően ugyanis a CTX, a betegek 78%-ában, 3,5 nap elteltével regrediált. Amennyiben a kórkép 5 nap elteltével sem mutat érdemi regressziót és a sebészi ok kizárható, a TPN-re váltás indokolt. Első vonalbeli kezelésként tehát több vizsgálat a Monogén bevezetését javasolja, amennyiben az enterális táplálás nem kontraindikált [147, 148]. A diéta fenntartása 3-6 hétig szükséges, egyértelmű ajánlás azonban nincs [149, 150]. A túl hosszú időn át, feleslegesen folytatott MCT diéta költséges és késlelteti az anyatejes táplálás visszaállítását, annak minden jótékony hatásával együtt. A 4-6 héten belül visszaállított normál diéta a legoptimálisabb

és feltehetően elegendő a CTX újbóli kialakulásának elkerüléséhez [147]. A fentiekkel ellentétes szemlélet szerint, CTX kialakulása esetén, a gasztrointesztinális rendszer teljes nyugalomba helyezése alapvető feltétele a chylus felhalmozódásának megállításában [151]. A TPN alkalmazása szignifikánsan csökkenti a chylus termelődését, illetve a limfaticus áramlás mértékét, mindamelllett, hogy biztosítja a fejlődéshez szükséges energiát és tápanyagokat, mely utóbbi az MCT használata esetén akár deficiens is lehet [152, 153]. Saját vizsgált populációnkban az MCT diéta az esetek mindössze 14,2%-ában bizonyult hatékonynak, így a TPN bevezetésére viszonylag magasabb arányban került sor (14,5%). Ami viszont ennél is jelentősebb különbség volt a nemzetközi vizsgálatokhoz képest, az az MCT és/vagy TPN terápia időtartama. Az anyatejes táplálás leállítását követően 24 óra alatt teljes regressziót értünk el 3 betegnél is, akiknél ezt követően az anyatejes táplálás 7 napon belül újraindítható volt. Amennyiben MCT/TPN terápia megkezdése vált szükségessé, azt 72 órán át folytattuk és átlagosan 2,5 nap alatt a CTX teljes regresszióját tapasztaltuk. Az enterális táplálás felépítését átlagosan 2 héttel a kórkép szanálódását követően kezdtük meg, vagyis nagyjából fele annyi időn elteltével, mint a nemzetközi adatok alapján ajánlott 4-6 hét. A CTX egyetlen esetben sem recidivált.

A teljes parenterális táplálásra nem reagáló esetekben a szomatosztatin-analóg oktreotid alkalmazása az elfogadott, bár használatának hatékonysága és mechanizmusa a mai napig kérdéses. Újszülöttnél először 2001-ben került alkalmazásra [154], de egyelőre nincs konszenzus az legjobb adagolási útvonal, a dózis, a terápia hossza, illetve a megfelelő eszkalációs stratégia terén sem. A legjobb eredmények eddig a folyamatos intravénás infúzió magasabb kezdeti dózisainak fokozatos leépítése esetén születtek, az alacsony dóziszról történő lassú feltitrálás kevésbé bizonyult optimálisnak [55], de a terápiás intervallum tág határok közt mozog (0,5-10 ug/ttkg/h folyamatos intravénás infúzió, akár 7-240 ug/ttkg/nap összdózisokkal). Az oktreotid előnye, hogy csökkenti a TPN iránti igényt, illetve a mellkasi drenázs szükségességét. A kórházi tartózkodás és a posztoperatív szövődmények száma szintén jelentősen csökkenthető megfelelő alkalmazási mód esetén [53]. Bevezetését követően a chylus mennyisége és termelődése 3-4 nap alatt drámaian lecsökken, jótékony hatást gyakorolva így a folyadékgyensúlyra is. Enyhe vasoconstriktív hatást gyakorol a zsigeri erekre, csökkentve ezáltal a hepatikus véráramlást, a gyomor, a hasnyálmirigy és a vékonybél szekrécióját, következményesen pedig a chylus termelődését is. A ductus thoracicus sérülése esetén ez az

áramlás-csökkenés szintén hatékony lehet, mert elősegíti a duktusz spontán záródását [155]. A terápia akár 3 hétig is fenntartható, a deeszkaláció általában 2-3 napot vesz igénybe. A CTX oldódása reszponder esetekben a 6-12 nap között várható, de egyes vizsgálatok szerint akár 21 napig is eltarthat [56, 156]. Az oktreotid leggyakoribb mellékhatásai a gasztrointesztinális rendszerben jelentkeznek (lazább széklet, hányinger, obstipáció, hasi fájdalom), pajzsmirigy funkciózavarai, alacsony pulzusszám, hepatobiliáris mellékhatások (hiperglikémia, pankreatitisz, hepatitis, sárgaság, transzamináz-enzim emelkedés), de kapcsolatba hozták a nekrotizáló enterokolitisz kialakulásával is [157, 158]. Megfigyelték, hogy akiknél a centrális vénás nyomások a posztoperatív szakban tartósan magasak voltak, pl. Fontan vagy Glenn műtétet követően, az oktreotid terápia kis valószínűséggel lesz effektív [140, 159]. A pulmonális hipertenzióval vagy jobbkamra elégtelenséggel járó kórképekben (pl. Fallot-tetralógia) szintén nem születtek meggyőző vizsgálatok a pozitív hatásairól, mivel kapcsolatba hozták a pulmonalis hipertenzió tartós perzisztálásával, sőt annak súlyosbodásával, következményesen elhúzódó gépi lélegeztetést szükségessé téve [160]. Utóbbi megfigyelést talán megerősíti, hogy egyes munkacsoportok az egykamrás keringéssel rendelkező gyermekekben kialakult CTX terápiája során, a korai posztoperatív szakban bevezetett oktreotid szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult a magas nyomású keringéssel rendelkezőkhöz képest [161].

A szer használatának hatékonysága és biztonságossága egyelőre nincs teljeskörűen kivizsgálva. Ez a kórkép nem túl gyakori előfordulásával is magyarázható, de egyben a vizsgálatok lefolytatásának limitációját is jelenti. Randomizált és multicentrikus vizsgálatok nélkül, az oktreotid felhasználása pusztán empirikus alapon zajlik, így a szakirodalomban közölt eredmények validitása és általánosíthatósága megkérdőjelezhető [156, 160], ám az eredmények eddig igen pozitív irányba mutatnak mind a felhasználás effektivitását, mind a biztonságosságát illetően [162, 163].

Saját vizsgálatunkban az irodalmi adatoknak megfelelően, a 72 órán át tartó teljes parenterális táplálásra nem reagáló esetekben szomatosztatin-analógot vezettünk be. Egy esetben ennek adagolását súlyos hiperszenzitivitási reakció miatt le kellett állítanunk. Az oktreotid-terápia 48 óra elteltével 11 betegnél, vagyis az összes eset 23%-ában, a CTX teljes regresszióját eredményezte, azonban további 17 (35%) esetben hatástalannak bizonyult. Utóbbiaknál mellkasi drenázsra kényszerültünk a CTX mennyisége által

okozott súlyos légzési elégtelenség miatt. A szakirodalomban leírt 6-12 napos regressziós idő, az oktreotid-terápiára reagáló betegeinknél jóval rövidebb idő alatt bekövetkezett (átlagosan 2 nap). A fenntartott TPN és oktreotid együttes alkalmazása az esetek majdnem felében a CTX gyors oldódását eredményezte. Az oktreotid infúziót az alkalmazás kezdetétől számított 10. napra leépítettük, ezt követően recidívát egyetlen esetben sem regisztráltunk. A 17 nonreszponder azon betegek közül került ki, akiknél a közvetlen posztoperatív szakban 18 Hgmm felett centrális vénás nyomásokat mértünk, mely megfigyelés az irodalmi adatokban leírtakkal jól korrelál. Ezeknél a gyermekeknél, a javasolt átlag 12-21 napos oktreotid-adagolást már 48 óra elteltével felfüggesztettük és korai mellkasi drenázst vagy sebészi ellátást indikáltunk.

Amennyiben a konzervatív terápia ellenére a CTX 2-5 héten túl is perzisztál, vagy a chylus termelődése és áramlása nagy volumenű, sebészi ellátás indokolt. Ez lehet a ductusz thoracicus sérülésének közvetlen ellátása vagy teljes szupradiafragmatikus ligatúrája, pleuroperitoneális shunt képzése, pleurektómia vagy pleurodézis. A torakotómiából történő feltárás abban az esetben lehet hasznos, ha a mellkas mindkét fele érintett a CTX által [60]. A ductusz ligatúrája megfelelő döntés lehet a magas vénás nyomású keringési rendszerrel rendelkezőknél, mivel jó hatékonysággal csökkenti a mellkasi drenázs szükségességét, illetve a halálozás és a morbiditás iránti vulnerabilitást [164]. A betegek 50-70%-a konzervatív terápiára vagy a ductusz ligatúrájára jól reagál, ezért igen ritka, hogy komplexebb beavatkozásra van szükség (pleurodézis, pleurektómia) [42, 137]. Azoknál azonban, akiknél utóbbi nem elkerülhető, a járulékos szövödmények előfordulása jóval magasabb [165]. Szigorúbb iskolák szerint a beavatkozásokkal összefüggő morbiditás és mortalitás csökkentése érdekében a sebészi ellátás 5-7 napos konzervatív terápia sikertelensége után már indokolt [42]. Vizsgálatunk kezdetén, hat gyermek esetén a CTX egyértelműen a vaszkuláris gyűrű korrekcióját követően alakult ki. Ennek ellátása primeren sebészi úton, a ductusz thoracicus teljes szupradiafragmatikus ligatúrájával történt 100%-os sikerrátával és túléléssel. Minden egyéb esetben konzervatív terápiát alkalmaztunk elsővonalban. Sebészi intervencióra eseteink 14,5%-ában (7/48 fő) volt szükség. Ebből 6 esetben ductusz thoracicus ligatúra, egy esetben pedig pleurodézis történt. Utóbbira sürgősséggel került sor oktreotid okozta anafilaxiás reakció és súlyos légzési distressz miatt. A konzervatív terápiára reagáló betegek között exitus nem volt, minden haláleset az invazív beavatkozást igénylők

körében történt, egy 14,5%-os összmortalitást eredményezve, mely más nagy centrumok 16,7%-os [166] vagy 11,3%-os [66] arányaival többé-kevésbé korrelál, általánosságban a kórkép közvetlen posztoperatív szakra jellemző halálozása 6 és 21% között mozog [139].

A jelen vizsgálat tapasztalatai alapján egy optimalizált erőforrásfelhasználással járó, egyértelműen felépített, centrumra adaptált terápiás algoritmust javasolunk a szívsebészeti beavatkozásokat követően kialakult chylothorax ellátásához. A CTX terápiája, az egyértelmű sebészi okokat kizáró esetekben, mindig konzervatív diétával és/vagy parenterális táplálással induljon, fokozatosan építkezve, de nem hagyva feleslegesen hosszú időket a terápiás reakciókra, melyek adott esetben akár súlyos szövődményekhez is vezethetnek. A nonresponder esetekben az oktreatid infúzió biztonsággal alkalmazható, magasabb telítő dózisok bevezetése után a fokozatos deeszkaláció hatékonyabbnak tűnik a lassú feltitrálással szemben és a betegek is gyorsabban reagálnak rá. A mellkasi folyadékgyülem fizikai lebocsátása vagy a mellkas drenázsa az algoritmus bármely szakaszába beilleszthető, amennyiben invazív lélegeztetési igény, oxigenizációs zavar vagy légzési distressz jelentkezik. Itt megjegyzendő azonban, hogy a fizikális lebocsátás csak szupportív jellegű és nem képezi részét az oki terápiának. Megjegyzendő, hogy a konzervatív terápia túlzott elhúzódása jelentős teher mind a humán, mind az intézeti erőforrások számára, így az optimális időtartamok megállapítása minden esetben centrumra adaptáltan kell, hogy történjen, figyelembe véve annak tartalékait. A sebészeti ellátás, csak igen megfontolt esetben, mint utolsó lépcső szerepel az általunk javasolt ellátási folyamatban, ugyanis az invazív beavatkozást igénylők körében a morbiditás és mortalitás kifejezetten magas lehet.

6.1.3 A chylothoraxos beteg prognózisa közép-, és hosszú távon

A chylothorax hosszú távon tapasztalható következményeiről igen kevés irodalmi adat áll rendelkezésre. Vizsgálatunk egyedi az utánkövetés időtartamának szempontjából. A hazabocsátást követő 2 éves periódus során nem tapasztaltunk szignifikánsan magasabb mortalitási mutatókat a CTX betegek körében a non-CTX egyénekhez képest a későbbi morbiditások és a különböző terápiás modalitások figyelembevételével sem. Eredményeinkkel korreláló, hasonló időtartamra kiterjedő vizsgálatot, csak kevés

centrum folytatott [167, 168], ám az eredmények náluk is konzisztensnek bizonyultak: az elhúzódó kórházi tartózkodás és a fluktuáló lefolyás ellenére, hosszú távon a betegség prognózisa jó.

A rövid távon tapasztalt, trombotikus folyamatokkal összefüggő magasabb chylothorax incidenciát több vizsgálat is megerősítette, azonban ezeknél a CTX általában, mint következmény volt jelen, nem pedig okként szerepelt [169, 170]. A két komplikáció hosszú távon tapasztalható kapcsolatáról közleményt nem találtunk, betegeinknél az utánkövetés teljes ideje alatt sem rosszabb neurológiai kimenetelt, sem megnövekedett thrombotikus vagy kardiovaszkuláris eseményrátát nem figyeltünk meg. Néhány irodalmi adat szerint a sebészeti beavatkozás komplexitása és a reoperációk száma szignifikánsan növeli a CTX kialakulásának esélyét és a standardizált protokollok alapján történő ellátás nem befolyásolja a kimenetelt [65, 66]. Azonban az említett tanulmányok főként az aortaíven vagy annak közvetlen közelében végzett, zárt katéteres beavatkozásokat követő nyitott reoperációk kapcsán írták le a CTX magasabb előfordulási valószínűségét. CTX betegeink 2/3-a szorult a 2 év alatt tervezett reoperációra, mely magasabb arány ugyan, mint a kontrollesoporté, de a különbség nem szignifikáns. Intézményünkben a nyitott szívűtétéket követő reoperációk során a chylothorax egyetlen esetben sem recidivált, függetlenül a sebészeti beavatkozás komplexitásától. A CTX ellátása minden esetben az általunk kidolgozott terápiás algoritmus szerint zajlott és a tapasztalt pozitív kimenetel megerősíti annak szükségességét is.

6.2 A szívsebészeti beavatkozáson átesett gyermekek pszichológiai fejlődése

6.2.1 Megküzdés és viselkedészavarok

Megfigyeléses vizsgálatunk azt mutatta, hogy a 3 éves kor alatt szívűtéten átesett gyermekek megküzdési stratégiái és pszichés adaptációja több ponton eltér a kontrollesoportétól. A beavatkozáson átesetteknél mind az érzelempontú, mind a problémamegoldó megküzdés mozgósítása terén nehézséget tapasztaltunk. Bár az internalizációs és externalizációs viselkedés összességében nem különbözött jelentős mértékben, tendenciában az operált gyermekekre az externalizáló magatartás, azaz a belső feszültségek külvilág felé való vetítése volt jellemzőbb. A hosszú kórházi tartózkodás szignifikánsan nagyobb mértékű szomatizációs tendenciát, illetve a

menekülő-elkerülő magatartásforma előtérbe kerülését eredményezte a rövidebb ideg hospitalizált gyermekekhez képest. A fent említettek miatt igyekeztünk feltárni azokat a faktorokat, melyek a két csoport közti eltéréseket befolyásolhatták. A két, cianózis szempontjából homogénnek tekinthető operált betegcsoport vizsgálata során megfigyeltük, hogy a hosszú időn át inkomplett keringéssel élő gyermekeknél főleg az érzelmközpontú megküzdés, míg az acianotikus vícium miatt műtétre kerülőknél a problémaközpontú megküzdés aktiválódása, valamint alkalmazkodás jelenti a fő problémát. Egyéb befolyásoló faktornak tűnik a reoperációk magas száma, ugyanis a többszörös műtéten átesett egyéneknél a csökkent problémamegoldó megküzdésen felül megjelent egy szignifikánsan magasabb menekülő-elkerülő típusú coping és egy érzelmi egyensúlyt kereső megküzdés is. Ez utóbbiak leginkább érzelmi fókuszú megküzdést előfeltételeznek.

A sebészeti technikák és különböző terápiás eljárások gyors fejlődése ellenére, a szívsebészeti műtéten átesett gyermekek későbbi pszichés fejlődése eddigi tapasztalatok szerint elmaradhat, vagy másként fejlődhet a nem beteg gyermekéhez viszonyítva. Bár eddig nem sikerült egyértelmű összefüggést találni a szívfejlődési rendellenességek és a pszichológiai kimenetel közt, a korai diagnosztika és szoros hosszú távú utánkövetés elengedhetetlen része a postoperatív rehabilitációnak [30, 106]. Bizonyos vizsgálatok konkrét anomália-típusok esetén találtak rosszabb posztoperatív életminőséget, például Fallot-tetralógia vagy pitvari szeptumdefektus [171], míg mások heterogén módon, a komplex fejlődési rendellenességeket nevezték meg ugyanezen következmény okaként [26]. Utánkövetések igazolták, hogy a rendellenességek komplexitásától és jellegétől függetlenül, a szívfejlődési anomália miatt beavatkozásra átesett betegpopulációnál magasabb a szomatizációs reakciók, a figyelemzavarok és az internalizációs problémák előfordulása [172]. Fallot-tetralógiás, cianotikus és kamrai sövénydefektusos acianotikus gyermekek esetén hasonlóan eltérő internalizációs és externalizációs tüneteket figyeltek meg az egészségesekhez képest [105]. Szintén betegség jellegtől függetlenül szociális nehézségek és érzelmi diszfunkcionális attitűdök jellemezték az operált gyermekeket évekkal a beavatkozást követően [173]. Bár eltérő mértékben ugyan, de mind a társas kapcsolatok, mind a problémamegoldó megküzdési mechanizmusok nehezítettetek lehetnek a beavatkozásokat követően [174, 175]. Az általunk vizsgált, különféle fejlődési rendellenességgel műtétre kerülő betegek körében hasonlókat tapasztaltunk anomáliától

és komplexitástól függetlenül. Úgy tűnik ugyanis, hogy mind az érzelmközpontú, mind a problémamegoldó megküzdési mechanizmusok csökkent effektivitással működnek az operált egyéneknél. Adicionális megfigyelésünk, hogy a 20 napot meghaladó kórházi tartózkodás növeli leginkább a szomatizációs tünetegyüttes incidenciáját. Az externalizációs magatartásformák (impulzív vagy deviáns viselkedés, agresszió) a hosszú ideig kórházban kezelt gyermekekben alacsonyabb szintűnek mutatkoztak a jelen vizsgálatban és sokkal inkább teret nyertek az internalizációs tendenciák diszfunkciói (szorongás, depresszió, társas kapcsolati zavarok), annak ellenére, hogy összességében egyik viselkedésdeviáció sem ért el szignifikánsan magasabb vagy alacsonyabb mértéket az egészséges csoport egyéneihez viszonyítva. Ez utóbbi tendenciára irodalmi adatok eddig nem álltak rendelkezésre.

Számos vizsgálat kereste a választ arra, hogy a fent említett különbségek mögött milyen tényezők, illetve esetlegesen modifikálható faktorok és események állhatnak. A legalapvetőbb feltevés az inkomplett keringés (cianotikus állapot) hosszú távú következményeire épít. Ez az állapot tűnik ugyanis a legmeghatározóbbnak a későbbi fejlődés szempontjából, érte ez alatt nemcsak a fizikális, de a neuropszichológiai vonalat is. A jobb-bal shunt-tel járó, cianotikus szívhibák, mint a nagyértranszpozíció (TGA) vagy a hipopláziás balszívfél szindróma (HLHS) által reprezentált többé-kevésbé homogén betegcsoport esetén találtak az egészségesektől eltérő, nagyobb mértékű viselkedésbeli maladaptációkat [176]. De bármely cianotikus vicium esetén megfigyeltek már jelentősebb előfordulást figyelemhiány, depresszió, szorongásos zavar (internalizáló forma) vagy deviáns viselkedés terén (externalizáló forma) [173]. A fent említett vizsgálatok a hosszú távú inkomplett keringésű állapotot jelölik meg elsődleges okként a későbbi pszichés problémákra vonatkozóan [118], azonban számos olyan megfigyelést közöltek, melyek hasonló kimenetelről számolnak be acianotikus defektusok esetén is, beleértve a későbbi életminőség csökkenést és az érzelmi vagy problémamegoldó mechanizmusok deficitjét [105, 177]. Saját populációnkban a cianotikus állapot fennállása esetén, illetve annak hiányában is tapasztaltunk viselkedésbeli eltéréseket az egészséges gyermekekhez viszonyítva. Az 1 évet meghaladó inkomplett keringéssel rendelkező gyermekeknél (TCPC csoport) az érzelmközpontú megküzdést találtuk gyengébbnek, mindamelllett, hogy a szomatizációs tünetek előfordulása jóval magasabb mértéket ért el a kontrollcsoportéhoz képest. Az acianotikus csoportban szintén

megfigyelhető volt megküzdési nehézség, ám esetükben főleg a problémaközpontú stratégiák (problémaelemzés, alkalmazkodás) csökkent érvényesülése volt jellemző. A fentieket figyelembe véve tehát valószínű, hogy a cianotikus állapot befolyásolja ugyan a pszichés fejlődést, de nem tekinthető kizárólagosnak: egyéb faktorok és körülmények szintén szerepet játszanak a viselkedésjellemzők alakulásában. Ezen megfigyelést támasztják alá az irodalmi adatok is, a cianotikus állapot erős, de nem az egyetlen befolyásoló faktora a pszichológiai fejlődésnek, így az egyéb perioperatív állapotok számbavétele szükséges, úgy, mint a gépi lélegeztetés ideje, a reoperációk száma vagy a kórházi tartózkodás időtartama.

A többszörös műtéten átesetteknel szintén rosszabb kimenetel várható a pszichés fejlődés terén [178]. A műtétek magasabb száma rontja az érzelmi adaptációt és fokozza a viselkedési diszreguláció kialakulásának esélyét, főleg akkor, ha ezekre nem tervezetten kerül sor [178, 179]. A fentieket a jelen vizsgálatban megfigyeltek is megerősítik, ugyanis a tervezett reoperáción átesettekben volt megfigyelhető leginkább a menekülő-elkerülő magatartásforma, illetve igen alacsonynak bizonyult esetükben a problémamegoldó megküzdés mozgósítására való hajlam is. A műtéti beavatkozások magasabb száma együtt jár sorozatos hospitalizációval, így összességében hosszabb kórházi tartózkodással, ami főként kisgyermekkorban akut módon szeparációs szorongást, hosszú távon az anya-gyermek kapcsolat sérülését, így akár kapcsolati zavarokat, a társas érintkezés deficitjét hozhatja magával, ami táptalaja lehet különféle intrapszichés és magatartásbeli problémáknak. Általában a kórházi tartózkodás, de különösen a hosszabb intenzív osztályos tartózkodás olyan mértékű kiszolgáltatottsággal és sérülékenységgel jár együtt, ami feltételezésünk szerint, tanult tehetetlenséget indukálhat, melyben a megküzdési mechanizmusok aktiválási hajlandósága sérülhet. Mindezek mellett a beteg gyermek védelme, túlélése is eredményezheti a megküzdési módok elsajátításának és használatának deficitjét [180-182]. Az igazán gyermekközpontú ellátás biztosítása nehéz, de mindenképp része a gyermekek bevonása a pszichológiai felmérésbe. Az irodalomban fellelhető vizsgálatok legfőképp a szülői vagy a tanítói rálátást elemzik, kihagyva a gyermek önjellemző értékelését [176, 177, 183]. Vizsgálatunk nagy előnye, hogy a gyermek perspektívája mentén is próbál rávilágítani a pszichológiai állapotra, feltárva ezzel a gyermek önpercepcióját. A gyermekek

megküzdési mechanizmusainak vizsgálatában az önjellemző kérdőív igen informatívnak bizonyult.

6.2.2 Figyelemhiány és hiperaktivitászavar

Vizsgálatunk egy további vonala arra kereste a választ, hogy a gyermekszívműtéteket követő pszichológiai fejlődés során, milyen gyakorisággal alakul ki figyelemhiányos-hiperaktivitászavar. Szakirodalmi kutatásaink szerint, a jelen vizsgálat az első, mely a műtéti életkorhoz kötötten vizsgálja az ADHD incidenciát ebben a betegpopulációban. Eredményeink azt mutatták, hogy az ADHD tünetek incidenciája szignifikánsan magasabb a 3 év felett első alkalommal nyitott szívműtéten átesett gyermekeknél a 3 év alatt operáltakhoz és az egészséges kontrollcsoporthoz képest. Az eredmények konzisztensek voltak mind az önjellemző, mind a szülői teszteredményeket figyelembe véve.

Az ADHD előfordulása a gyermekszívsebészeti populációban nagyjából 30%-kal meghaladja az egészséges serdülők körében tapasztalt 5,3%-os mértéket. Átlagos prevalenciája esetükben 20-29% között mozog [114, 184]. A tünetek felerősödése vagy súlyosbodása multifaktoriális okok következménye. Az anesztetikumok iránti többszöri expozíció, a reoperációk száma, a beavatkozáshoz kötődő stresszfaktorok vagy az inflammatorikus válaszreakciók mind hozzájárulnak a kórkép kialakulásához [185]. Saját, műtéten átesett populációnkban az ADHD incidenciája 5,6%-os volt a 3 év alattiak és 14,8%-os a 3 év felettiek esetén. Előbbi érték a nemzetközi egészséges átlagpopuláció értékeivel korrelál, míg az utóbbi a műtéten átesettek irodalomban közölt ADHD incidenciájával. A különbséget a saját és az irodalmi adatok között az életkor szerinti felosztás adja, mivel utóbbiak esetén a legtöbb vizsgálat nem közli a gyermekek operáció idején betöltött életkorát. A kontrollcsoportban az ADHD előfordulása 5,6%-nak bizonyult.

Több különböző faktor került vizsgálatra, mint potenciális prediszponáló tényező, többek között a szívfejlődési rendellenesség típusa, a genetikai szindrómákkal való társulás, a peripartum állapotok (gesztációs kor, születési súly, anyai faktorok) vagy a perioperatív faktorok nagy része (aorta kirekesztési ideje, műtéti idő, DHCA, ECMO szükségessége, a műtétek száma). Azonban úgy tűnik, ezek egyike sem bizonyított prediktora a magasabb tüneti előfordulásnak [184]. Ez jelentheti azt, hogy az ADHD

kialakulásában nagy szerepet játszik magának a rendellenesség jelenlétének a ténye, vagyis a tünetek jelentkezése főleg intrinzik faktorok függvénye, mintsem külső hatásoké. Ez egybe esik a szakirodalom által leírtakkal, vagyis a CHD betegek és az egészséges populáció között a morbiditás szignifikánsan eltér [186].

A kutatások egy jelentős hányada a CHD okozta inkomplett keringés, illetve a rövid, vagy hosszú távú cianotikus állapot befolyásoló hatására fekteti a hangsúlyt. A cianotikus állapot értelemszerűen a jobb-bal shunttel járó malformációk esetén fordul elő a leggyakrabban, ezen belül is a legsúlyosabb és legtovább tartó formában a hipoplázias balszívfél szindrómásoknál és a nagyértranszpozíció miatt műtetre szorulóknál. Számos vizsgálat leírta az inkomplett keringésű, többszörösen operált gyermekeknél a magasabb számban előforduló ADHD tünettant [30, 186], mely az acianotikus rendellenességek esetén nem volt jellemző [118], ám a szakirodalom álláspontja e tekintetben nem egyértelmű. A neuropszichológiai fejlődés elmaradását az acianotikus malformációval műtetre kerülőknél is több vizsgálat igazolta, bár esetükben a kognitív deficit volt a vezető tünet, nem pedig maga a figyelemzavar [177, 187]. A hasonló kutatások számának növekedése egyre komplexebb összefüggések vizsgálatát eredményezte, melyek szerint a cianotikus rendellenességgel operáltaknál csak akkor magasabb az viselkedészavarok és figyelemzavarok kialakulásának az esélye, ha egyéb befolyásoló faktor is egyidejűleg jelen van (pl. központi idegrendszeri károsodás vagy diszfunkció, kognitív deficit) [107]. Eredményeink az utóbbi vizsgálatokban leírtakkal korreláltak a legjobban. Populációnkban átlagosan 10 évvel a műtéti beavatkozás(oka)t követően, a 3 éves kor előtt operáltak körében előforduló ADHD tünetek jelentősen alacsonyabb szintet értek el, mint a 3 éves kor felett műtöttekben. Érdekes továbbá, hogy a mindezek ellenére a fiatalabb gyermekeknél bizonyult gyakoribbnak az inkomplett keringéssel járó fejlődési rendellenesség, vagyis úgy tűnik, hogy önmagában a cianotikus állapot jelenléte nem növeli jelentősen az ADHD iránti vulnerabilitást. Betegeinknél a beavatkozás negatív hatásai nem egyforma súlyossággal jelentek meg a különböző életkorokban műtéten átesetteknél, vagyis bizonyos korcsoportok tekintetében nagyobb valószínűséggel kell számolnunk az ADHD tünettának kialakulásával.

Bizonyos kutatási eredmények szerint, az ismételt gyógyszer és anesztetikum-expozíció, illetve a többszörös műtéti megterhelés, magának a beavatkozásnak a komplexitásától függetlenül, jelentős rizikófaktora a későbbi morbiditásnak [188-191].

Saját betegeink esetén viszont érdekes módon, nem bizonyult ennyire egyértelműnek a fenti megállapítás, mivel a 3 év alatt operáltak kevesebb ADHD tünetet produkáltak dacára annak, hogy szignifikánsan több és komplexebb beavatkozásokon estek át a 3 év felett operáltakhoz képest. Sőt, a fiatalabb korban műtéten átesettek teszteredményei az egészséges kontrollcsoporthoz viszonyítva sem mutattak jelentős eltérést.

A jelen vizsgálat felhívja a figyelmet a pszichológiai felmérés és „screening” fontosságára, nagyban hozzájárulna a későbbi lehetséges pszichés zavarok kialakulásának megelőzéséhez. Azonban a csecsemők és újszülöttek pszichés felmérése a perioperatív szakban nehéz vagy akár nem is lehetséges. Idősebb életkorban (pl. 3 év felett műtétre kerülőknél) azonban már effektíven végezhető. A jelen tanulmány a perioperatív szakban bekövetkező események hatását vizsgálja a hosszú távú kimenetel kapcsán. A preoperatív pszichológiai felmérésnek alapvetően a stressz és a szorongás csökkentése a célja, illetve a szülőtől való szeparáció feldolgozásának megsegítése. Az intra vagy posztoperatív eseményeket követően közvetlenül a legtöbbet leginkább a potenciális befolyásoló faktorok identifikálásával érhetünk el, kiemelve az pszichológiai utánkövetés fontosságát. A pszichológiai felmérés ideális esetben a következőképpen zajlik:

- A potenciális befolyásoló faktorok azonosítása a perioperatív szakban.
- Amennyiben azonosításra kerül potenciális triggerfaktor (pl. hosszú kórházi tartózkodás, elhúzó gépi lélegeztetés, hosszú időn át fenntartott inkomplett keringési paraméterek a műtétet megelőzően), a későbbi ambuláns kontrollvizsgálatok során rövidített kérdőíves felmérés elvégzése indokolt (ADHD Rating Scale, Gyermekviselkedési Kérdőív). Ezek gyorsan, egyszerűen, időhatékonyan felvehetőek és igen pontos képet adnak az aktuális pszichés állapotról, szenzitivitásuk pedig a tünettán irányában kifejezetten jó.

Összefoglalva, a 3 év alatt nyitott szív műtétre kerülők körében nem tapasztaltunk magasabb ADHD incidenciát az egészséges populációt reprezentáló betegcsoporthoz képest. A 3 év felett operáltak körében viszont szignifikánsan magasabb mértéket ért el az ADHD iránti morbiditás, annak ellenére, hogy a betegek kevesebb reoperáción estek át és csak igen minimális számban volt jelen inkomplett keringés az esetükben. A fentiekre lehetséges magyarázat az újszülöttek és a csecsemők idegrendszeri

plaszticitásában és a neuronok reparatív mechanizmusában keresendő. Az agy fejlődése egy különböző szinteken érvényesülő kaszkád-folyamat, mely indul a sejt kialakulásával, migrációjával, majd ezt követi annak differenciációja, érése (dendrit és axon kialakulása), a szinaptogenezis, aztán a sejthalál, a szinapszisok szétválása és végül a mielogenezis [192]. A folyamat teljes egészében életkorhoz kötött sajátosságokkal bír. A kialakuló és a későbbiekben szükséges neuronok száma bizonytalan, nem tudni, hány idegsejt éri el várható rendeltetési helyét, ezért az agy mind neuronból, mind szinapsziszból többletmennyiséget termel. A termelődés, vagyis a szinaptogenezis csúcspontjait a molekuláris kutatások a 2-3 éves kor közötti időszakra teszik. Ezalatt az időszak alatt a feleslegben kialakuló, illetve a sérült neuronok apoptotizálnak, helyettük pedig a subventrikuláris zóna őssejtjei aktiválásra kerülnek, érésük és differenciációjuk megindul, ezzel párhuzamosan pedig új sejtkapcsolatok alakulnak ki. A dendritek és az axonok különösen nagy plaszticitással rendelkeznek, az új szinapszisok kialakulása akár már néhány órával a sérülést követően megvalósul [192]. Mindebből következik, hogy a neuropszichológiai végkimenetel nagyban függ az idegrendszer aktuális fejlődési stádiumától, mely meghatározott életkori sajátosság [193, 194]. A fent leírt folyamatok eredményeképp válik tehát lehetővé a 3 év alatti gyermekek idegrendszerének teljes regenerációja és felépülése hosszú távú következmény nélkül. A jövőben mindenképp érdemes lesz a szívsebészeti gyermekpopuláció neuropszichológiai fejlődésének és az idegrendszer életkorfüggő reparatív mechanizmusainak és azok kapcsolatának részletesebb feltárása.

6.3 A vizsgálat korlátai

A jelen vizsgálatnak vannak korlátai. Egyrészt, a klinikai adatok retrospektív módon történő feldolgozása nem minden esetben teszi lehetővé az okok és okozatok összefüggéseinek vizsgálatát. Bár szerencsés tény, hogy az Intézetben működő központi adatbázis folyamatos, prospektív módon való építése lehetővé teszi a hosszú távú utánkövetéses vizsgálatokat. Egyéb limitációként említendő a tanulmány egycentrumos jellege, illetve a vizsgált populáció heterogenitása (különböző típusú és súlyosságú fejlődési rendellenességek, különböző komplexitású műtéteken átesett betegek), mely befolyásolhatja az eredmények általánosíthatóságát. Ezen hibalehetőség kiküszöbölésére alkalmaztunk propensity-matching analízist, mely a műtéttípusok és a

betegkarakterisztikák alapján párosította az egyéneket és tette lehetővé a pontosabb összehasonlítást. Harmadik limitációként tartjuk számon a tényt, hogy a viselkedészavarok vizsgálatába bevont gyermekek száma relatív kicsi, illetve, hogy nincs ismeretünk a kontrollcsoport (tehát az egészséges egyének) korábbi státuszairól és az operált betegcsoport preoperatív állapotáról (bár a csecsemőkorban operáltaknál ennek a státusznak a rögzítése igencsak nehézkes lett volna, ha nem lehetetlen). Bár ahogy a statisztikai elemzésből kitűnik, a hatásméret-mutatók (Cohen-d) a legtöbb teszteredmény esetén viszonylag alacsony vagy közepes szintet értek el, vagyis úgy tűnik, igen kicsi a valószínűsége annak, hogy a kis mintaelemszám torzító hatása okozná a nem-szignifikáns eredményeket. Sajnos a peripartum periódusokról sem álltak rendelkezésre hiánytalanul információink (intrauterin növekedési retardáció, terhesség alatti anyai dohányzás, egyéb teratogén faktorok jelenléte), ugyanis a műtét időpontjában az adatbázisba ezek nem kerültek rögzítésre, a későbbiek folyamán pedig forrásuk nem tűnt megbízhatónak egy esetleges statisztikai analízis felállításához. Populációnk heterogenitása a viciumokat illetően szintén limitáló tényező, de az ezzel kapcsolatos szakirodalomban fellelhető közlemények egy része is széles problémaskálán mozgó betegcsoportot mutat be [135, 195, 196]. A heterogenitás okozta torzító hatást igyekeztünk a lehető leghatékonyabban csökkenteni azzal, hogy az operált gyermekek csoportján belül elkülönítve vizsgáltuk a vicium alapján két leginkább homogénnek tekinthető betegcsoportot. A jövőben a betegek anomália szerinti felosztása révén még informatívabb képet kaphatunk a hosszú távú pszichés állapotot befolyásoló faktorokról. Nem kerültek regisztrálásra a szocio-ökonómiai státuszok, az életmódbeli sajátosságok, a családi háttér, melyek szintén fontos szerepet játszanak egy esetleges viselkedészavar kialakulásában. Ezen faktorok figyelembevételével egy következő vizsgálattal még pontosabb képet kaphatunk majd a pszichés fejlődés komplexitásairól. Utolsóként említjük az YSR kérdőívet, melynek belső konzisztenciája szuboptimálisnak bizonyult méréseink alapján, így az ezen teszt által bemutatott eredmények körültekintéssel és az egyéb faktorok egyidejű figyelembevételével értékelendők.

7. KÖVETKEZTETÉSEK

A jelen dolgozatban a gyermekkori szívűtét hosszútávú kimenetelére és a neuropszichológiai fejlődésre kifejtett hatását vizsgáltuk. Megmutattuk a korai életkorban végzett szívűtét szövődményeként fellépő chylothorax hatását a túlélésre és leírtuk, hogy a műtét és a műtétet követő perioperatív időszak hogyan befolyásolja a viselkedésfejlődést és a későbbi pszichológiai morbiditást. A dolgozat által részletezett új megállapítások a következők:

1. A chylothorax ritka szövődmény a magyar szívsebészeti populációban, melynek következtében a betegek invazív lélegeztetési igénye jelentősen elhúzódik és a kórházi tartózkodásuk ideje is jelentősen nő. A chylothoraxos betegek rövidtávú mortalitási mutatói nem különböznek a non-CTX betegektől.
2. A chylothorax-os betegek hosszú távú mortalitási mutatói szintén nem különböznek a non-CTX betegektől a későbbi morbiditások és a különböző terápiai modalitások figyelembevételével sem. A betegség hosszú távú prognózisa jó, függetlenül a sebészeti beavatkozás komplexitásától és a szövődmény egyetlen esetben sem recidivált.
3. Javasunk egy körültekintően és fokozatosan felépített, centrumra adaptált terápiai algoritmust, mely konzervatív diétával és/vagy parenterális táplálással indul és nonreszponder esetekben megfelelően dozírozott oktreotid infúzióval egészítendő ki. A mellkasi folyadékgyülem drenázsa a kezelés bármely szakában végezhető, amennyiben invazív lélegeztetési igény, oxigenizációs zavar, vagy légzési distress jelentkezik. Sebészeti ellátás csak igen megfontolt esetben, mint utolsó lépcső szerepel. Kivételt képeznek ez alól a vaszkuláris ring miatt műtetre kerülők, akiknél a sebészeti ellátás az elsődlegesen választandó.
4. A 3 éves kor alatt szívűtéten átesett gyermekek megküzdési stratégiái és pszichés adaptációja több ponton eltér az egészséges populációtól. A beavatkozáson átesetteknél mind az érzelmezőpontú, mind a problémamegoldó megküzdés mozgósítása nehézségekbe ütközik, a hosszú kórházi tartózkodás nagyobb mértékű szomatizációs tendenciát, a reoperációk magas száma pedig a menekülő-elkerülő magatartásforma előtérbe kerülését eredményezi. A hosszú időn át inkomplett keringéssel élő gyermekeknél főleg az érzelmezőpontú megküzdés, míg az acianotikus vicium miatt műtetre kerülőknél a problémamezőpontú megküzdés aktiválódása, valamint az alkalmazkodás jelenti a fő problémát.

5. A szívsebészeti műtéten átesett gyermekek közül a 3 év alatt műtétre kerülők között nem, azonban a 3 év felett operáltak körében szignifikánsan magasabb ADHD előfordulási arány volt kimutatható, mely nem függött a az inkomplett keringés jelenlététől, illetve a reoperációk számától.

8. ÖSSZEFOGLALÁS

A jelen vizsgálat célja kettős. Egyrészt bemutatja, hogy mennyiben hat ki egy korai életkorban elvégzett szívűtét kapcsán elszenvedett chylothorax a későbbi túlélésre, másrészt arra keresi a választ, hogy a műtét maga, hogyan befolyásolja a viselkedésfejlődést és a későbbi pszichológiai morbiditást.

A folyamatosan magas szisztémás vénás nyomásokkal járó fejlődési rendellenességek vagy komplexebb műtési típusok esetén a chylothorax nagyobb valószínűséggel fordulhat elő. A közvetlen posztoperatív szakban fellépő komplikáció súlyos, mivel növeli mind a gépi lélegeztetés, mind a kórházi tartózkodás idejét. Eredményeink alapján egy optimalizált erőforrásfelhasználással járó, egyértelműen felépített, centrumra adaptált terápiás algoritmust javasunk a szívsebészeti beavatkozásokat követően kialakult chylothorax ellátásához, mellyel a betegség prognózisa hosszú távon igen kedvezőnek bizonyult. Sem recidívára, sem megnövekedett morbiditásra nem volt példa, a betegek túlélése pedig nem maradt el az átlag gyermekszívsebészeti populáció többi tagjához képest.

Vizsgálatunk második felében a műtétek neuropszichológiai és viselkedésbeli következményeit tártuk fel. Kimutattuk, hogy a kialakuló maladaptív viselkedési mechanizmusok jellege jelentősen függ az inkomplett keringés fennállásának időtartamától, a műtétek számától és a kórházi tartózkodás hosszától. A kialakuló maladaptív viselkedési mechanizmusok jellege jelentősen függ az inkomplett keringés fennállásának időtartamától, a műtétek számától és a kórházi tartózkodás hosszától. Mindez legfőképp csökkent érzelmi- vagy problémaközpontú válaszkészségben, a szomatizációs tendenciák felerősödésében és a menekülő-elkerülő magatartásforma előtérbe kerülésében nyilvánul meg. A figyelemhiányos-hiperaktivitászavar az egyik legjelentősebb hosszú távú következmény, ám a rutinszerű szűrések hiánya miatt mégsem tudjuk, hogy hány larváltan megjelenő, sokáig vagy adott esetben teljesen diagnosztizálatlan eset küzd a mindennapokban és szenved hátrányt ezáltal a szocializációja során. Eredményeink alapján a kontroll vizsgálatokra érkező operált gyermekek szűrése gyakorlatilag minden esetben javasolt, ezzel is elősegítendő a koragyermekkorai szívsebészeti beavatkozást követő viselkedésváltozások pszichopatológiájának megértését, melynek jelentősége társadalmi szinten nem elhanyagolható.

9. SUMMARY

The development of children undergoing open heart surgery at early ages of life can be injured in many different ways due to an inappropriate perioperative management. The aim of the present study is dual. First, we aimed to show the effects of a rare complication, as chylothorax, on the short and long-term postoperative outcomes. Second, we wanted to reveal the behavioural assessments and the influence of paediatric cardiac surgeries on later neurobehavioral development of children.

Chylothorax occurs more likely in patients having higher systemic venous pressures or complex heart malformations. The complication presenting in the postoperative period, is serious: it causes higher need for mechanical ventilation and prolonged in-hospital stay. In the present study, we suggest an optimized, clearly structured, centre-based therapeutic algorithm for the treatment of chylothoraces after paediatric cardiac surgery. By the usage of our protocol, the long-term prognosis of the disease is very favourable. Compared to non-chylothorax patients, we did not observe neither recurrence of chylothorax, neither increased morbidity during the 2-year follow-up period.

In the second part of the study, we revealed some of the neurobehavioral consequences of cardiac surgery in children. We have found, that the development of maladaptive coping strategies depends significantly on the duration of the incomplete circulation, on the number of reoperations and the length of hospital stay. The maladaptation is manifesting mostly in decreased emotion-, and problem-focused coping, somatization and a strong escape-avoidant behaviour. Despite, that ADHD is the most important long-term consequence of paediatric cardiac surgery, especially in patients operated above three years of age, we often lack information about children presenting for ambulatory examinations years after the intervention. These patients should be routinely tested for the disease, considering not only the well-being and health of the child itself, but also the integrity of the family and the social consequences of this particular disorder.

10. IRODALOMJEGYZÉK

1. Hoffman JJ, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2002. 39(12): p. 1890-900.
2. Khairy P, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Abrahamowicz M, Pilote L, Marelli AJ. Changing mortality in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2010. 56(14): p. 1149-57.
3. Dolk H, Loane M, Garne E. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation*, 2011. 123(8): p. 841-9.
4. Mills JL, Troendle J, Conley MR, Carter T, Druschel CM. Maternal obesity and congenital heart defects: a population-based study. *Am J Clin Nutr*, 2010. 91(6): p. 1543-9.
5. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, Botto L, Britt AE, Daniels SR, Elixson M, Warnes CA, Webb CL. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*, 2007. 115(23): p. 2995-3014.
6. van Beynum IM, Kapusta L, Bakker MK, den Heijer M, Blom HJ, de Walle HE. Protective effect of periconceptional folic acid supplements on the risk of congenital heart defects: a registry-based case-control study in the northern Netherlands. *Eur Heart J*, 2010. 31(4): p. 464-71.
7. Thiene G, Frescura C. Anatomical and pathophysiological classification of congenital heart disease. *Cardiovasc Pathol*, 2010. 19(5): p. 259-74.
8. de Leval MR. *Comprehensive Surgical Management of Congenital Heart Disease*. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 2004. 97(8): p. 407-408.
9. Kiran U, Aggarwal S, Choudhary A, Uma B, Kapoor PM. The blalock and taussig shunt revisited. *Annals of cardiac anaesthesia*, 2017. 20(3): p. 323-330.
10. Boehm W, Emmel M, Sreeram N. Balloon atrial septostomy: history and technique. *Images in paediatric cardiology*, 2006. 8(1): p. 8-14.
11. du Plessis AJ, Johnston MV. The pursuit of effective neuroprotection during infant cardiac surgery. *Semin Pediatr Neurol*, 1999. 6(1): p. 55-63.

12. Fox LS, Blackstone EH, Kirklin JW, Stewart RW, Samuelson PN. Relationship of whole body oxygen consumption to perfusion flow rate during hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1982. 83(2): p. 239-48.
13. Smul TM, Hoffmann J, Roewer N, Lazarus MG. [Vascular cannulation and hemodynamic monitoring for cardiac and thoracic vascular surgery - a review]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2014. 49(1): p. 60-7; quiz 68-9.
14. Welke KF, Ungerleider RM. Mortality as an outcome parameter for pediatric heart surgery. *Asaio j*, 2006. 52(5): p. 552-5.
15. Benavidez OJ, Gauvreau K, Del Nido P, Bacha E, Jenkins KJ. Complications and risk factors for mortality during congenital heart surgery admissions. *Ann Thorac Surg*, 2007. 84(1): p. 147-55.
16. Kansy A, Tobota Z, Maruszewski P, Maruszewski B. Analysis of 14,843 neonatal congenital heart surgical procedures in the European Association for Cardiothoracic Surgery Congenital Database. *Ann Thorac Surg*, 2010. 89(4): p. 1255-9.
17. Agarwal HS, Wolfram KB, Saville BR, Donahue BS, Bichell DP. Postoperative complications and association with outcomes in pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014. 148(2): p. 609-16.e1.
18. Murni IK, Djer MM, Yanuarso PB, Putra ST, Advani N, Rachmat J, Perdana A, Sukardi R. Outcome of pediatric cardiac surgery and predictors of major complication in a developing country. *Ann Pediatr Cardiol*, 2019. 12(1): p. 38-44.
19. 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): p. 110-8.
20. Simsic JM, Cuadrado A, Kirshbom PM, Kanter KR. Risk adjustment for congenital heart surgery (RACHS): is it useful in a single-center series of newborns as a predictor of outcome in a high-risk population? *Congenital Heart Disease*, 2006. 1(4): p. 148-151.
21. Ferguson TB, Jr., Dziuban SW, Jr., Edwards FH, Eiken MC, Shroyer AL, Pairolero PC, Anderson RP, Grover FL. The STS National Database: current changes and challenges for the new millennium. Committee to Establish a

- National Database in Cardiothoracic Surgery, The Society of Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg*, 2000. 69(3): p. 680-91.
22. Pasquali SK, He X, Jacobs JP, Jacobs ML, O'Brien SM, Gaynor JW. Evaluation of Failure to Rescue as a Quality Metric in Pediatric Heart Surgery: An Analysis of The STS Congenital Heart Surgery Database. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2012. 94(2): p. 573-580.
 23. Pasquali SK, He X, Jacobs JP, Jacobs ML, O'Brien SM, Gaynor JW. Evaluation of failure to rescue as a quality metric in pediatric heart surgery: an analysis of the STS Congenital Heart Surgery Database. *Ann Thorac Surg*, 2012. 94(2): p. 573-9; discussion 579-80.
 24. Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Complications, failure to rescue, and mortality with major inpatient surgery in medicare patients. *Ann Surg*, 2009. 250(6): p. 1029-34.
 25. Welke KF, Karamlou T, Ungerleider RM, Diggs BS. Mortality rate is not a valid indicator of quality differences between pediatric cardiac surgical programs. *Ann Thorac Surg*, 2010. 89(1): p. 139-44; discussion 145-6.
 26. Silber JH, Rosenbaum PR, Trudeau ME, Chen W, Zhang X, Kelz RR, Mosher RE, Even-Shoshan O. Changes in prognosis after the first postoperative complication. *Med Care*, 2005. 43(2): p. 122-31.
 27. Spector LG, Menk JS, Knight JH, McCracken C, Thomas AS, Vinocur JM, Oster ME, St Louis JD, Moller JH, Kochilas L. Trends in Long-Term Mortality After Congenital Heart Surgery. *J Am Coll Cardiol*, 2018. 71(21): p. 2434-2446.
 28. Williams WG. Surgical outcomes in congenital heart disease: expectations and realities. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005. 27(6): p. 937-44.
 29. Bellinger DC, Newburger JW, Wypij D, Kuban KCK, duPlessis AJ, Rappaport LA. Behaviour at eight years in children with surgically corrected transposition: The Boston Circulatory Arrest Trial(). *Cardiology in the young*, 2009. 19(1): p. 86-97.
 30. Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, Peacock G, Gerdes M, Gaynor JW, Mussatto KA, Uzark K, Goldberg CS, Johnson WH, Jr., Li J, Smith SE, Bellinger DC, Mahle WT. Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart

- disease: evaluation and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2012. 126(9): p. 1143-72.
31. Raissadati A, Knihtilä H, Pätälä T, Nieminen H, Jokinen E. Long-term Social Outcomes After Congenital Heart Surgery. *Pediatrics*, 2020.
 32. Marino Bradley S, Lipkin Paul H, Newburger Jane W, Peacock G, Gerdes M, Gaynor JW, Mussatto Kathleen A, Uzark K, Goldberg Caren S, Johnson Walter H, Li J, Smith Sabrina E, Bellinger David C, Mahle William T. Neurodevelopmental Outcomes in Children With Congenital Heart Disease: Evaluation and Management. *Circulation*, 2012. 126(9): p. 1143-1172.
 33. Mulkey SB, Swearingen CJ, Melguizo MS, Reeves RN, Rowell JA, Gibson N, Holland G, Bhutta AT, Kaiser JR. Academic proficiency in children after early congenital heart disease surgery. *Pediatr Cardiol*, 2014. 35(2): p. 344-52.
 34. Kamphuis M, Vogels T, Ottenkamp J, Van Der Wall EE, Verloove-Vanhorick SP, Vliegen HW. Employment in adults with congenital heart disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2002. 156(11): p. 1143-8.
 35. Jordan B, Franich-Ray C, Albert N, Anderson V, Northam E, Cochrane A, Menahem S. Early mother-infant relationships after cardiac surgery in infancy. *Arch Dis Child*, 2014. 99(7): p. 641-5.
 36. Jackson AC, Frydenberg E, Liang RP, Higgins RO, Murphy BM. Familial impact and coping with child heart disease: a systematic review. *Pediatr Cardiol*, 2015. 36(4): p. 695-712.
 37. Garcia Guerra G, Robertson CM, Alton GY, Joffe AR, Dinu IA, Nicholas D, Ross DB, Rebeyka IM. Quality of life 4 years after complex heart surgery in infancy. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013. 145(2): p. 482-488 e2.
 38. Uzark K, Jones K, Slusher J, Limbers CA, Burwinkle TM, Varni JW. Quality of life in children with heart disease as perceived by children and parents. *Pediatrics*, 2008. 121(5): p. e1060-7.
 39. Berkes A, Varni JW, Pataki I, Kardos L, Kemény C, Mogyorósy G. Measuring health-related quality of life in Hungarian children attending a cardiology clinic with the Pediatric Quality of Life Inventory. *Eur J Pediatr*, 2010. 169(3): p. 333-47.

40. Panthongviriyakul C, Bines JE. Post-operative chylothorax in children: an evidence-based management algorithm. *J Paediatr Child Health*, 2008. 44(12): p. 716-21.
41. Iio K, Soneda K, Shimotakahara A, Hataya H, Kono T. Effective method of evaluating infantile chylothorax. *Pediatr Int*, 2019. 61(2): p. 203-205.
42. Chalret du Rieu M, Baulieux J, Rode A, Mabrut JY. Management of postoperative chylothorax. *J Visc Surg*, 2011. 148(5): p. e346-52.
43. Biewer ES, Zurn C, Arnold R, Glockler M, Schulte-Monting J, Schlensak C, Dittrich S. Chylothorax after surgery on congenital heart disease in newborns and infants -risk factors and efficacy of MCT-diet. *J Cardiothorac Surg*, 2010. 5: p. 127.
44. Rudrappa M PM. Chylothorax. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing., 2018.
45. Van Veldhuizen PJ, Taylor S. Chylothorax: a complication of a left subclavian vein thrombosis. *Am J Clin Oncol*, 1996. 19(2): p. 99-101.
46. Akbari Asbagh P, Navabi Shirazi MA, Soleimani A, Razzaz M, Akbari Asbagh N, Rayatzadeh H, Shariat M. Incidence and etiology of chylothorax after congenital heart surgery in children. *The journal of Tehran Heart Center*, 2014. 9(2): p. 59-63.
47. Mery CM, Moffett BS, Khan MS, Zhang W, Guzmán-Pruneda FA, Fraser CD, Jr., Cabrera AG. Incidence and treatment of chylothorax after cardiac surgery in children: analysis of a large multi-institution database. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014. 147(2): p. 678-86.e1; discussion 685-6.
48. Czobor NR, Roth G, Prodán Z, Lex DJ, Sági E, Ablonczy L, Gergely M, Székely EA, Gál J, Székely A. Chylothorax after pediatric cardiac surgery complicates short-term but not long-term outcomes-a propensity matched analysis. *J Thorac Dis*, 2017. 9(8): p. 2466-2475.
49. McGrath EE, Blades Z, Anderson PB. Chylothorax: aetiology, diagnosis and therapeutic options. *Respir Med*, 2010. 104(1): p. 1-8.
50. Fernandez Alvarez JR, Kalache KD, Grauel EL. Management of spontaneous congenital chylothorax: oral medium-chain triglycerides versus total parenteral nutrition. *Am J Perinatol*, 1999. 16(8): p. 415-20.

51. de Beer HG, Mol MJ, Janssen JP. Chylothorax. *Neth J Med*, 2000. 56(1): p. 25-31.
52. Pratap U, Slavik Z, Ofoe VD, Onuzo O, Franklin RC. Octreotide to treat postoperative chylothorax after cardiac operations in children. *Ann Thorac Surg*, 2001. 72(5): p. 1740-2.
53. Rosti L, De Battisti F, Butera G, Cirri S, Chessa M, Delogu A, Drago M, Giamberti A, Pome G, Carminati M, Frigiola A. Octreotide in the management of postoperative chylothorax. *Pediatr Cardiol*, 2005. 26(4): p. 440-3.
54. Roehr CC, Jung A, Proquitte H, Blankenstein O, Hammer H, Lakhoo K, Wauer RR. Somatostatin or octreotide as treatment options for chylothorax in young children: a systematic review. *Intensive Care Med*, 2006. 32(5): p. 650-7.
55. Helin RD, Angeles ST, Bhat R. Octreotide therapy for chylothorax in infants and children: A brief review. *Pediatr Crit Care Med*, 2006. 7(6): p. 576-9.
56. Bui A, Long CJ, Breitzka RL, Wolovits JS. Evaluating the Use of Octreotide for Acquired Chylothorax in Pediatric Critically Ill Patients Following Cardiac Surgery. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2019. 24(5): p. 406-415.
57. Mohseni-Bod H, Macrae D, Slavik Z. Somatostatin analog (octreotide) in management of neonatal postoperative chylothorax: is it safe? *Pediatr Crit Care Med*, 2004. 5(4): p. 356-7.
58. Graham DD, McGahren ED, Tribble CG, Daniel TM, Rodgers BM. Use of video-assisted thoracic surgery in the treatment of chylothorax. *Ann Thorac Surg*, 1994. 57(6): p. 1507-11; discussion 1511-2.
59. Sieczka EM, Harvey JC. Early thoracic duct ligation for postoperative chylothorax. *J Surg Oncol*, 1996. 61(1): p. 56-60.
60. Liu CS, Tsai HL, Chin TW, Wei CF. Surgical treatment of chylothorax caused by cardiothoracic surgery in children. *J Chin Med Assoc*, 2005. 68(5): p. 234-6.
61. Yamagata Y, Saito K, Hirano K, Oya M. Laparoscopic Transhiatal Thoracic Duct Ligation for Chylothorax after Esophagectomy. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2019. 67(7): p. 606-609.
62. Chen JS, Chan WK, Tsai KT, Hsu HH, Lin CY, Yuan A, Chen WJ, Lai HS, Yang PC. Simple aspiration and drainage and intrapleural minocycline pleurodesis versus simple aspiration and drainage for the initial treatment of primary

- spontaneous pneumothorax: an open-label, parallel-group, prospective, randomised, controlled trial. *Lancet*, 2013. 381(9874): p. 1277-82.
63. Teitelbaum DH, Teich S, Hirschl RB. Successful management of a chylothorax in infancy using a pleurectomy. *Pediatr Surg Int*, 1996. 11(2-3): p. 166-8.
 64. Zuluaga MT. Chylothorax after surgery for congenital heart disease. *Curr Opin Pediatr*, 2012. 24(3): p. 291-4.
 65. Day TG, Zannino D, Golshevsky D, d'Udekem Y, Brizard C, Cheung MMH. Chylothorax following paediatric cardiac surgery: a case-control study. *Cardiol Young*, 2018. 28(2): p. 222-228.
 66. Mery CM, Moffett BS, Khan MS, Zhang W, Guzman-Pruneda FA, Fraser CD, Jr., Cabrera AG. Incidence and treatment of chylothorax after cardiac surgery in children: analysis of a large multi-institution database. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014. 147(2): p. 678-86 e1; discussion 685-6.
 67. Roehr B. American Psychiatric Association explains DSM-5. *BMJ*, 2013. 346: p. f3591.
 68. Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A, Keeler G, Angold A. Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Arch Gen Psychiatry*, 2003. 60(8): p. 837-44.
 69. Csorba J FB, Horváth A, Nagy E, Bóna A, Sörfőző Z, Steiner P, Harkány E, Babrik Z. Epidemiológiai Felmérés a Dunántúli Serdülők Pszichiátriai Betegségeiről. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika*, 2008. 9: p. 35-59.
 70. Murray J, Irving B, Farrington DP, Colman I, Bloxson CA. Very early predictors of conduct problems and crime: results from a national cohort study. *J Child Psychol Psychiatry*, 2010. 51(11): p. 1198-207.
 71. Holz NE, Zohsel K, Laucht M, Banaschewski T, Hohmann S, Brandeis D. Gene x environment interactions in conduct disorder: Implications for future treatments. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018. 91: p. 239-258.
 72. Blair RJR. The neurobiology of psychopathic traits in youths. *Nature reviews. Neuroscience*, 2013. 14(11): p. 786-799.
 73. Blair RJ. The neurobiology of psychopathic traits in youths. *Nat Rev Neurosci*, 2013. 14(11): p. 786-99.

74. Moffitt TE, Arseneault L, Jaffee SR, Kim-Cohen J, Koenen KC, Odgers CL, Slutske WS, Viding E. Research review: DSM-V conduct disorder: research needs for an evidence base. *J Child Psychol Psychiatry*, 2008. 49(1): p. 3-33.
75. Achenbach TM, Ruffle TM. The Child Behavior Checklist and related forms for assessing behavioral/emotional problems and competencies. *Pediatrics in review*, 2000. 21(8): p. 265-271.
76. DuPaul GJ, Power TJ, Anastopoulos AD, Reid R. ADHD Rating Scale—IV: Checklists, norms, and clinical interpretation, in ADHD Rating Scale—IV: Checklists, norms, and clinical interpretation. 1998, Guilford Press: New York, NY, US. p. viii, 79-viii, 79.
77. Goodman R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. *J Child Psychol Psychiatry*, 1997. 38(5): p. 581-6.
78. Sherrill JT, Kovacs M. Interview schedule for children and adolescents (ISCA). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2000. 39(1): p. 67-75.
79. Odgers CL, Moffitt TE, Broadbent JM, Dickson N, Hancox RJ, Harrington H, Poulton R, Sears MR, Thomson WM, Caspi A. Female and male antisocial trajectories: from childhood origins to adult outcomes. *Dev Psychopathol*, 2008. 20(2): p. 673-716.
80. Frick PJ, Cornell AH, Bodin SD, Dane HE, Barry CT, Loney BR. Callous-unemotional traits and developmental pathways to severe conduct problems. *Dev Psychol*, 2003. 39(2): p. 246-60.
81. Foster EM, Jones DE. The high costs of aggression: public expenditures resulting from conduct disorder. *Am J Public Health*, 2005. 95(10): p. 1767-72.
82. Volpe JJ. Encephalopathy of congenital heart disease- destructive and developmental effects intertwined. *J Pediatr*, 2014. 164(5): p. 962-5.
83. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol*, 2009. 8(1): p. 110-24.
84. McQuillen PS, Goff DA, Licht DJ. Effects of congenital heart disease on brain development. *Progress in pediatric cardiology*, 2010. 29(2): p. 79-85.
85. Schmithorst VJ, Panigrahy A, Gaynor JW, Watson CG, Lee V, Bellinger DC, Rivkin MJ, Newburger JW. Organizational topology of brain and its relationship

- to ADHD in adolescents with d-transposition of the great arteries. *Brain Behav*, 2016. 6(8): p. e00504.
86. Bellinger DC, Wypij D, Rivkin MJ, DeMaso DR, Robertson RL, Jr., Dunbar-Masterson C, Rappaport LA, Wernovsky G, Jonas RA, Newburger JW. Adolescents with d-transposition of the great arteries corrected with the arterial switch procedure: neuropsychological assessment and structural brain imaging. *Circulation*, 2011. 124(12): p. 1361-9.
 87. Newburger JW, Jonas RA, Wernovsky G, Wypij D, Hickey PR, Kuban KC, Farrell DM, Holmes GL, Helmers SL, Constantinou J, Carrazana E, Barlow JK, Walsh AZ, Lucius KC, Share JC, Wessel DL, Hanley FL, Mayer JE, Costaneda AR, Ware JH, et al. A comparison of the perioperative neurologic effects of hypothermic circulatory arrest versus low-flow cardiopulmonary bypass in infant heart surgery. *N Engl J Med*, 1993. 329(15): p. 1057-64.
 88. Bellinger DC, Jonas RA, Rappaport LA, Wypij D, Wernovsky G, Kuban KC, Barnes PD, Holmes GL, Hickey PR, Strand RD, et al. Developmental and neurologic status of children after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med*, 1995. 332(9): p. 549-55.
 89. Bellinger DC, Wypij D, Kuban KC, Rappaport LA, Hickey PR, Wernovsky G, Jonas RA, Newburger JW. Developmental and neurological status of children at 4 years of age after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. *Circulation*, 1999. 100(5): p. 526-32.
 90. Bellinger DC, Wypij D, duPlessis AJ, Rappaport LA, Jonas RA, Wernovsky G, Newburger JW. Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: the Boston Circulatory Arrest Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003. 126(5): p. 1385-96.
 91. Ibrahim AE, Duncan BW, Blume ED, Jonas RA. Long-term follow-up of pediatric cardiac patients requiring mechanical circulatory support. *Ann Thorac Surg*, 2000. 69(1): p. 186-92.
 92. Jeewa A, Manlhiot C, McCrindle BW, Van Arsdell G, Humpl T, Dipchand AI. Outcomes with ventricular assist device versus extracorporeal membrane

- oxygenation as a bridge to pediatric heart transplantation. *Artif Organs*, 2010. 34(12): p. 1087-91.
93. Luciani GB, Hoxha S, Torre S, Rungatscher A, Menon T, Barozzi L, Faggian G. Improved Outcome of Cardiac Extracorporeal Membrane Oxygenation in Infants and Children Using Magnetic Levitation Centrifugal Pumps. *Artif Organs*, 2016. 40(1): p. 27-33.
 94. Zamora IJ, Shekerdemian L, Fallon SC, Olutoye OO, Cass DL, Rycus PL, Burgman C, Lee TC. Outcomes comparing dual-lumen to multisite venovenous ECMO in the pediatric population: the Extracorporeal Life Support Registry experience. *J Pediatr Surg*, 2014. 49(10): p. 1452-7.
 95. Hövels-Gürich HH. Factors Influencing Neurodevelopment after Cardiac Surgery during Infancy. *Front Pediatr*, 2016. 4: p. 137.
 96. Lazarus R.S., S. F. Coping and adaptation. In: Gentry WD (Ed.), *The handbook of behavioral medicine*. Guilford, New York, 1986. 235-312.
 97. Lazarus RS, Folkman S. *Stress, appraisal, and coping*. New York: Springer Publishing Co., 1984.
 98. van Rijen EH, Utens EM, Roos-Hesselink JW, Meijboom FJ, van Domburg RT, Roelandt JR, Bogers AJ, Verhulst FC. Medical predictors for psychopathology in adults with operated congenital heart disease. *Eur Heart J*, 2004. 25(18): p. 1605-13.
 99. Agid O, Kohn Y, Lerer B. Environmental stress and psychiatric illness. *Biomed Pharmacother*, 2000. 54(3): p. 135-41.
 100. Paul T. P. Wong LCJW. *Handbook of Multicultural Perspectives on Stress and Coping*. . 2006.
 101. Van Bulck L, Goossens E, Luyckx K, Oris L, Apers S, Moons P. Illness Identity: A Novel Predictor for Healthcare Use in Adults With Congenital Heart Disease. *J Am Heart Assoc*, 2018. 7(11).
 102. Andonian C, Beckmann Jr, Biber S, Ewert P, Freilinger S, Kaemmerer H, Oberhoffer R, Pieper L, Neidenbach RC. Current research status on the psychological situation of adults with congenital heart disease. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 2018. 8(6): p. 799-804.

103. Areias MEG, Pinto CI, Vieira PF, Teixeira F, Coelho R, Freitas I, Matos S, Castro M, Sarmiento S, Viana V, Quintas J, Areias JC. Long term psychosocial outcomes of congenital heart disease (CHD) in adolescents and young adults. *Translational pediatrics*, 2013. 2(3): p. 90-98.
104. Utens EM, Verhulst FC, Meijboom FJ, Duivenvoorden HJ, Erdman RA, Bos E, Roelandt JT, Hess J. Behavioural and emotional problems in children and adolescents with congenital heart disease. *Psychol Med*, 1993. 23(2): p. 415-24.
105. Hövels-Gürich HH, Konrad K, Skorzenski D, Minkenbergr R, Herpertz-Dahlmann B, Messmer BJ, Seghaye MC. Long-Term Behavior and Quality of Life After Corrective Cardiac Surgery in Infancy for Tetralogy of Fallot or Ventricular Septal Defect. *Pediatric Cardiology*, 2007. 28(5): p. 346-354.
106. Utens E, Amianto F. [Long-term psychosocial functioning in congenital heart disease children and adolescents and in their parents]. *Minerva Pediatr*, 2015.
107. DeMaso DR, Beardslee WR, Silbert AR, Fyler DC. Psychological functioning in children with cyanotic heart defects. *J Dev Behav Pediatr*, 1990. 11(6): p. 289-94.
108. Polanczyk G, De Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *American Journal of Psychiatry*, 2007. 164(6): p. 942-948.
109. Green M, Wong M, Atkins D, Taylor J, Feinleib M. Diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. 1999, Agency for Health Care Policy and Research: Rockville (MD).
110. Wolraich ML, Wibbelsman CJ, Brown TE, Evans SW, Gotlieb EM, Knight JR, Ross EC, Shubiner HH, Wender EH, Wilens T. Attention-deficit/hyperactivity disorder among adolescents: a review of the diagnosis, treatment, and clinical implications. *Pediatrics*, 2005. 115(6): p. 1734-46.
111. DeMaso DR, Calderon J, Taylor GA, Holland JE, Stopp C, White MT, Bellinger DC, Rivkin MJ, Wypij D, Newburger JW. Psychiatric disorders in adolescents with single ventricle congenital heart disease. *Pediatrics*, 2017. 139(3): p. e20162241.
112. Luo Y, Weibman D, Halperin JM, Li X. A Review of Heterogeneity in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Front Hum Neurosci*, 2019. 13: p. 42.

113. Ougrin D, Chatterton S, Banarsee R. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): review for primary care clinicians. *London J Prim Care (Abingdon)*, 2010. 3(1): p. 45-51.
114. Shillingford AJ, Glanzman MM, Ittenbach RF, Clancy RR, Gaynor JW, Wernovsky G. Inattention, hyperactivity, and school performance in a population of school-age children with complex congenital heart disease. *Pediatrics*, 2008. 121(4): p. e759-67.
115. Sistino JJ, Atz AM, Simpson KN, Ellis C, Ikonomidis JS, Bradley SM. The prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder following neonatal aortic arch repair. *Cardiology in the Young*, 2015. 25(4): p. 663-669.
116. Sistino JJ, Atz AM, Ellis C, Jr., Simpson KN, Ikonomidis JS, Bradley SM. Association Between Method of Cerebral Protection During Neonatal Aortic Arch Surgery and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Ann Thorac Surg*, 2015. 100(2): p. 663-70.
117. Brosig CL, Mussatto KA, Kuhn EM, Tweddell JS. Psychosocial outcomes for preschool children and families after surgery for complex congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*, 2007. 28(4): p. 255-62.
118. Hovels-Gurich HH, Konrad K, Skorzewski D, Herpertz-Dahlmann B, Messmer BJ, Seghaye MC. Attentional dysfunction in children after corrective cardiac surgery in infancy. *Ann Thorac Surg*, 2007. 83(4): p. 1425-30.
119. Namachivayam P, Taylor A, Montague T, Moran K, Barrie J, Delzoppo C, Butt W. Long-stay children in intensive care: long-term functional outcome and quality of life from a 20-yr institutional study. *Pediatr Crit Care Med*, 2012. 13(5): p. 520-8.
120. Gaynor JW, Stopp C, Wypij D, Andropoulos DB, Atallah J, Atz AM, Beca J, Donofrio MT, Duncan K, Ghanayem NS, Goldberg CS, Hovels-Gurich H, Ichida F, Jacobs JP, Justo R, Latal B, Li JS, Mahle WT, McQuillen PS, Menon SC, Pemberton VL, Pike NA, Pizarro C, Shekerdemian LS, Synnes A, Williams I, Bellinger DC, Newburger JW. Neurodevelopmental outcomes after cardiac surgery in infancy. *Pediatrics*, 2015. 135(5): p. 816-25.

121. Brown KL, Ridout DA, Goldman AP, Hoskote A, Penny DJ. Risk factors for long intensive care unit stay after cardiopulmonary bypass in children. *Critical care medicine*, 2003. 31(1): p. 28-33.
122. Panthongviriyakul C, Bines JE. Post-operative chylothorax in children: an evidence-based management algorithm. *Journal of paediatrics and child health*, 2008. 44(12): p. 716-721.
123. Jenkins KJ. Risk adjustment for congenital heart surgery: the RACHS-1 method. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery. Pediatric cardiac surgery annual*, 2004. 7: p. 180-184.
124. Davidson J, Tong S, Hancock H, Hauck A, da Cruz E, Kaufman J. Prospective validation of the vasoactive-inotropic score and correlation to short-term outcomes in neonates and infants after cardiothoracic surgery. *Intensive care medicine*, 2012. 38(7): p. 1184-1190.
125. Kolb B, Gibb R. Brain plasticity and behaviour in the developing brain. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal de l'Académie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*, 2011. 20(4): p. 265-276.
126. Achenbach TM, Ruffle TM. The Child Behavior Checklist and related forms for assessing behavioral/emotional problems and competencies. *Pediatr Rev*, 2000. 21(8): p. 265-71.
127. Gádoros J. Szociodemográfiai rizikótényezők vizsgálata gyermek viselkedési kérdőív alkalmazásával. *Psychiatria Hungarica*, 1996. 11 (2): p. 147-166.
128. Kopp MS, Skrabski Á, Szedmák S. Socioeconomic factors, severity of depressive symptomatology, and sickness absence rate in the Hungarian population. *Journal of Psychosomatic Research*, 1995. 39(8): p. 1019-1029.
129. Rózsa S, Purebl, G., Susánszky, É., Kő, N., Szádóczky, E., Réthelyi, J., Kopp, M. A megküzdés dimenziói: A konfliktusmegoldó kérdőív hazai adaptációja= Dimensions of coping: Hungarian adaptation of the Ways of Coping Questionnaire. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika*, 2008. 9(3): p. 217-241.
130. Tóth R, Szántó P, Prodán Z, Lex DJ, Sápi E, Szatmári A, Gál J, Szántó T, Székely A. Down syndrome and postoperative complications after paediatric cardiac

- surgery: a propensity-matched analysis. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 2013. 17(4): p. 691-697.
131. Austin PC. Some methods of propensity-score matching had superior performance to others: results of an empirical investigation and Monte Carlo simulations. *Biometrical journal. Biometrische Zeitschrift*, 2009. 51(1): p. 171-184.
 132. Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Statistics in medicine*, 2009. 28(25): p. 3083-3107.
 133. Austin PC. Goodness-of-fit diagnostics for the propensity score model when estimating treatment effects using covariate adjustment with the propensity score. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 2008. 17(12): p. 1202-1217.
 134. Solla F, Tran A, Bertonecchi D, Musoff C, Bertonecchi CM. Why a P-Value is Not Enough. *Clin Spine Surg*, 2018. 31(9): p. 385-388.
 135. Latal B, Helfricht S, Fischer JE, Bauersfeld U, Landolt MA. Psychological adjustment and quality of life in children and adolescents following open-heart surgery for congenital heart disease: a systematic review. *BMC pediatrics*, 2009. 9: p. 6-6.
 136. Buratti S, Ryberg C, Broberg M, Sunnegårdh J. Do Self- and Proxy Reports of Cognitive Problems Reflect Intellectual Functioning in Children and Adolescents with Congenital Heart Defects? *Frontiers in Pediatrics*, 2016. 4(127).
 137. Ismail SR, Kabbani MS, Najm HK, Shaath GA, Jijeh AM, Hijazi OM. Impact of chylothorax on the early post operative outcome after pediatric cardiovascular surgery. *J Saudi Heart Assoc*, 2014. 26(2): p. 87-92.
 138. Franksson C LG, Magnusson G, Ringdén O. Drainage of thoracic duct lymph in renal transplant patients. *Transplantation*, 1985. 21(2):133–40.
 139. Milonakis M, Chatzis AC, Giannopoulos NM, Contrafouris C, Bobos D, Kirvassilis GV, Sarris GE. Etiology and management of chylothorax following pediatric heart surgery. *J Card Surg*, 2009. 24(4): p. 369-73.
 140. Matsuo S, Takahashi G, Konishi A, Sai S. Management of refractory chylothorax after pediatric cardiovascular surgery. *Pediatr Cardiol*, 2013. 34(5): p. 1094-9.

141. Rimensberger PC, Muller-Schenker B, Kalangos A, Beghetti M. Treatment of a persistent postoperative chylothorax with somatostatin. *Ann Thorac Surg*, 1998. 66(1): p. 253-4.
142. Landis MW, Butler D, Lim FY, Keswani S, Frischer J, Haberman B, Kingma PS. Octreotide for chylous effusions in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*, 2013. 48(11): p. 2226-9.
143. Gomez-Caro Andres A, Marron Fernandez C, Moradiellos Diez FJ, Diaz-Hellin Gude V, Perez Anton JA, Martin de Nicolas JL. [Octreotide for conservative management of postoperative chylothorax]. *Arch Bronconeumol*, 2004. 40(10): p. 473-5.
144. Lim KA, Kim SH, Huh J, Kang IS, Lee HJ, Jun TG, Park PW. Somatostatin for postoperative chylothorax after surgery for children with congenital heart disease. *J Korean Med Sci*, 2005. 20(6): p. 947-51.
145. Soto-Martinez M, Massie J. Chylothorax: diagnosis and management in children. *Paediatr Respir Rev*, 2009. 10(4): p. 199-207.
146. Bhargava SK. Breast feeding best for the babies. *Yojana*, 1983. 27(3): p. 29-30.
147. Cormack BE, Wilson NJ, Finucane K, West TM. Use of Monogen for pediatric postoperative chylothorax. *Ann Thorac Surg*, 2004. 77(1): p. 301-5.
148. Densupsoontorn NS, Jirapinyo P, Wongarn R, Thamonsiri N, Nana A, Laohaprasitiporn D, Soongswang J, Durongpisitkul KD, Pornvilawan SA. Management of chylothorax and chylopericardium in pediatric patients: experiences at Siriraj Hospital, Bangkok. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2005. 14(2): p. 182-7.
149. Nguyen DM, Shum-Tim D, Dobell AR, Tchervenkov CI. The management of chylothorax/chylopericardium following pediatric cardiac surgery: a 10-year experience. *J Card Surg*, 1995. 10(4 Pt 1): p. 302-8.
150. Le Coultre C, Oberhansli I, Mossaz A, Bugmann P, Faidutti B, Belli DC. Postoperative chylothorax in children: differences between vascular and traumatic origin. *J Pediatr Surg*, 1991. 26(5): p. 519-23.
151. Bozzetti F, Arullani A, Baticci F, Terno G, Ammatuna M, Cappello G. Management of lymphatic fistulas by total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1982. 6(6): p. 526-7.

152. Ramos W, Faintuch J. Nutritional management of thoracic duct fistulas. A comparative study of parenteral versus enteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1986. 10(5): p. 519-21.
153. Jensen GL, Mascioli EA, Meyer LP, Lopes SM, Bell SJ, Babayan VK, Blackburn GL, Bistrrian BR. Dietary modification of chyle composition in chylothorax. *Gastroenterology*, 1989. 97(3): p. 761-5.
154. Buettiker V, Hug MI, Burger R, Baenziger O. Somatostatin: a new therapeutic option for the treatment of chylothorax. *Intensive Care Med*, 2001. 27(6): p. 1083-6.
155. Markham KM, Glover JL, Welsh RJ, Lucas RJ, Bendick PJ. Octreotide in the treatment of thoracic duct injuries. *Am Surg*, 2000. 66(12): p. 1165-7.
156. Das A, Shah PS. Octreotide for the treatment of chylothorax in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(9): p. Cd006388.
157. Mohseni-Bod H, Macrae D, Slavik Z. Somatostatin analog (octreotide) in management of neonatal postoperative chylothorax: is it safe? *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 2004. 5(4): p. 356-357.
158. Reck-Burneo CA, Parekh A, Velcek FT. Is octreotide a risk factor in necrotizing enterocolitis? *J Pediatr Surg*, 2008. 43(6): p. 1209-10.
159. Landvoigt MT, Mullett CJ. Octreotide efficacy in the treatment of chylothoraces following cardiac surgery in infants and children. *Pediatr Crit Care Med*, 2006. 7(3): p. 245-8.
160. Horvers M, Mooij CF, Antonius TA. Is octreotide treatment useful in patients with congenital chylothorax? *Neonatology*, 2012. 101(3): p. 225-31.
161. White SC, Seckeler MD, McCulloch MA, Buck ML, Hoke TR, Haizlip JA. Patients with single ventricle anatomy may respond better to octreotide therapy for chylothorax after congenital heart surgery. *J Card Surg*, 2014. 29(2): p. 259-64.
162. Aljazairi AS, Bhuiyan TA, Alwadai AH, Almehizia RA. Octreotide use in post-cardiac surgery chylothorax: a 12-year perspective. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2017. 25(1): p. 6-12.

163. Christofe NM, Pessotti CFX, Paiva L, Jatene IB. Incidence and Treatment of Chylothorax in Children Undergoing Corrective Surgery for Congenital Heart Diseases. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2017. 32(5): p. 390-393.
164. Nath DS, Savla J, Khemani RG, Nussbaum DP, Greene CL, Wells WJ. Thoracic duct ligation for persistent chylothorax after pediatric cardiothoracic surgery. *Ann Thorac Surg*, 2009. 88(1): p. 246-51; discussion 251-2.
165. Marts BC, Naunheim KS, Fiore AC, Pennington DG. Conservative versus surgical management of chylothorax. *Am J Surg*, 1992. 164(5): p. 532-4; discussion 534-5.
166. Akbari Asbagh P, Navabi Shirazi MA, Soleimani A, Razzaz M, Akbari Asbagh N, Rayatzadeh H, Shariat M. Incidence and etiology of chylothorax after congenital heart surgery in children. *J Tehran Heart Cent*, 2014. 9(2): p. 59-63.
167. Kahraman D, Keskin G, Khalil E, Dogan OF. Ten-Year Clinical Experience on Chylothorax after Cardiovascular Surgery. *The Heart Surgery Forum*, 2020. 23(1): p. E081-E087.
168. Guo Y, Chen J, Xu B, Zheng Y, Shen K. Causes and manifestations of chylothorax in children in China: Experience from a children's medical center, 2007–2017. *PEDIATRIC INVESTIGATION*, 2018. 2(1): p. 8-14.
169. Bauman ME, Moher C, Bruce AK, Kuhle S, Kaur S, Massicotte MP. Chylothorax in children with congenital heart disease: incidence of thrombosis. *Thromb Res*, 2013. 132(2): p. e83-5.
170. Kumar TK, Subramanian S, Sathanandam S, Alexander J, Ali M, Knott-Craig CJ. Superior Vena Cava Reconstruction for Treatment of Chylothorax Resulting From Thrombosis of Superior Vena Cava in Young Infants. *Ann Thorac Surg*, 2015. 100(4): p. 1432-6.
171. Ternstedt BM, Wall K, Oddsson H, Riesenfeld T, Groth I, Schollin J. Quality of life 20 and 30 years after surgery in patients operated on for tetralogy of Fallot and for atrial septal defect. *Pediatr Cardiol*, 2001. 22(2): p. 128-32.
172. Spijkerboer AW, Utens EM, Bogers AJ, Verhulst FC, Helbing WA. Long-term behavioural and emotional problems in four cardiac diagnostic groups of children and adolescents after invasive treatment for congenital heart disease. *Int J Cardiol*, 2008. 125(1): p. 66-73.

173. Johnson B. Behaviour Problems in Children with Congenital Heart Disease. *BMH Medical Journal - ISSN 2348–392X*, 2015(1): p. 14-19%V 2.
174. Delvecchio E, Salcuni S, Lis A, Germani A, Di Riso D. Hospitalized Children: Anxiety, Coping Strategies, and Pretend Play. *Frontiers in Public Health*, 2019. 7(250).
175. Dahlawi N, Milnes LJ, Swallow V. Behaviour and emotions of children and young people with congenital heart disease: A literature review. *Journal of child health care : for professionals working with children in the hospital and community*, 2019: p. 1367493519878550-1367493519878550.
176. Kasmi L, Bonnet D, Montreuil M, Kalfa D, Geronikola N, Bellinger DC, Calderon J. Neuropsychological and Psychiatric Outcomes in Dextro-Transposition of the Great Arteries across the Lifespan: A State-of-the-Art Review. *Front Pediatr*, 2017. 5: p. 59.
177. Sarrechia I, Miatton M, Francois K, Gewillig M, Meyns B, Vingerhoets G, De Wolf D. Neurodevelopmental outcome after surgery for acyanotic congenital heart disease. *Res Dev Disabil*, 2015. 45-46: p. 58-68.
178. Areias ME, Pinto CI, Vieira PF, Teixeira F, Coelho R, Freitas I, Matos S, Castro M, Sarmiento S, Viana V, Quintas J, Areias JC. [Long term psychosocial outcomes of congenital heart disease in adolescents and young adults]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2013. 15(10): p. 810-6.
179. Birkeland A-L, Rydberg A, Hägglöf B. The complexity of the psychosocial situation in children and adolescents with heart disease. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 2005. 94(10): p. 1495-1501.
180. DeMaso DR, Snell C. Promoting coping in children facing pediatric surgery. *Semin Pediatr Surg*, 2013. 22(3): p. 134-8.
181. Levert EM, Helbing WA, Dulfer K, van Domburg RT, Utens EM. Psychosocial needs of children undergoing an invasive procedure for a CHD and their parents. *Cardiol Young*, 2017. 27(2): p. 243-254.
182. Ludman L, Lansdown R, Spitz L. Effects of early hospitalization and surgery on the emotional development of 3 year olds: An exploratory study. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 1992. 1(3): p. 186-195.

183. Soderback M, Coyne I, Harder M. The importance of including both a child perspective and the child's perspective within health care settings to provide truly child-centred care. *J Child Health Care*, 2011. 15(2): p. 99-106.
184. Yamada DC, Porter AA, Conway JL, LeBlanc JC, Shea SE, Hancock-Friesen CL, Warren AE. Early repair of congenital heart disease associated with increased rate of attention deficit hyperactivity disorder symptoms. *Can J Cardiol*, 2013. 29(12): p. 1623-8.
185. Yamada DC, Porter AA, Conway JL, LeBlanc JC, Shea SE, Hancock-Friesen CL, Warren AE. Early repair of congenital heart disease associated with increased rate of attention deficit hyperactivity disorder symptoms. *Canadian Journal of Cardiology*, 2013. 29(12): p. 1623-1628.
186. Hövels-Gürich HH, Konrad K, Skorzewski D, Herpertz-Dahlmann B, Messmer BJ, Seghaye MC. Attentional dysfunction in children after corrective cardiac surgery in infancy. *Ann Thorac Surg*, 2007. 83(4): p. 1425-30.
187. Quartermain MD, Ittenbach RF, Flynn TB, Gaynor JW, Zhang X, Licht DJ, Ichord RN, Nance ML, Wernovsky G. Neuropsychological status in children after repair of acyanotic congenital heart disease. *Pediatrics*, 2010. 126(2): p. e351-9.
188. Sprung J, Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, Barbaresi WJ, Bojanić K, Welch TL, Olson MD, Hanson AC, Schroeder DR, Wilder RT, Warner DO. Attention-deficit/hyperactivity disorder after early exposure to procedures requiring general anesthesia. *Mayo Clinic Proceedings*, 2012. 87(2): p. 120-129.
189. Xu L, Hu Y, Huang L, Liu Y, Wang B, Xie L, Hu Z. The association between attention deficit hyperactivity disorder and general anaesthesia - a narrative review. *Anaesthesia*, 2019. 74(1): p. 57-63.
190. Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, Wilder RT, Voigt RG, Olson MD, Sprung J, Weaver AL, Schroeder DR, Warner DO. Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatrics*, 2011. 128(5): p. e1053-e1061.
191. Holtby HM. Neurological injury and anesthetic neurotoxicity following neonatal cardiac surgery: does the head rule the heart or the heart rule the head? *Future cardiology*, 2012. 8(2): p. 179-188.

192. Kolb B, Gibb R. Brain plasticity and behaviour in the developing brain. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2011. 20(4): p. 265-276.
193. Gregg CT, Shingo T, Weiss S. Neural stem cells of the mammalian forebrain. *Symposia of the Society for Experimental Biology*, 2001. 53(1): p. 1-19.
194. Kolb B, Gibb R, Gorny G. Experience-dependent changes in dendritic arbor and spine density in neocortex vary qualitatively with age and sex. *Neurobiology of Learning and Memory*, 2003. 79(1): p. 1-10.
195. Menahem S, Poulakis Z, Prior M. Children subjected to cardiac surgery for congenital heart disease. Part 1 - emotional and psychological outcomes. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2008. 7(4): p. 600-4.
196. Pike NA, Woo MA, Poulsen MK, Evangelista W, Faire D, Halnon NJ, Lewis AB, Kumar R. Predictors of Memory Deficits in Adolescents and Young Adults with Congenital Heart Disease Compared to Healthy Controls. *Frontiers in Pediatrics*, 2016. 4(117).

11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

A disszertációhoz kapcsolódó eredeti közlemények

Czobor NR, Roth G, Prodán Z, Lex DJ, Sági E, Ablonczy L, Gergely M, Székely EA, Gál J, Székely A. (2017) Chylothorax After Pediatric Cardiac Surgery Complicates Short-term but not Long-term Outcomes – a Propensity Matched Analysis. *J Thorac Dis* 2017. DOI: 10.21037/jtd.2017.07.88

[IF 1.804]

Czobor NR, Ocsovszky Z, Csabai M, Róth G, Konkoly-Thege B, Ablonczy L, Székely E, Gál J, Székely A. (2020) Long-term psychological effects of pediatric cardiac surgery. *Orv Hetil* 2020. DOI [Hungarian] *In press*.

[IF 0.497]

A disszertációhoz nem kapcsolódó eredeti közlemények

Czobor NR, Lehot JJ, Holndonner-Kirst E, Tully PJ, Gal J, Szekely A. (2019) Frailty In Patients Undergoing Vascular Surgery: A Narrative Review Of Current Evidence. *Ther Clin Risk Manag.* 2019; 15:1217–1232. doi:10.2147/TCRM.S217717

[IF 1.888]

Holndonner-Kirst E, Nagy A, **Czobor NR**, Fazekas L, Dohan O, Kertai MD, Lex DJ, Sax B, Hartyanszky I, Merkely B, Gal J, Szekely A. (2018) The Impact of l-Thyroxine Treatment of Donors and Recipients on Postoperative Outcomes After Heart Transplantation. (2018) *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018 Oct 25. pii: S1053-0770(18)30950-9. doi: 0.1053/j.jvca.2018.10.024.

[IF 2.258]

E Holndonner-Kirst MD, A Nagy MD, **NR Czobor MD**, L Fazekas MD, PhD, DJ Lex MD, B Sax MD, PhD, I Hartyanszky MD, PhD, B Merkely MD, PhD, DSc, J Gal MD,

PhD, A Székely MD, PhD. (2018) Higher transaminase levels in the postoperative period after orthotopic heart transplantation are associated with worse survival. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2018 Aug; 32(4):1711-1718. doi: 10.1053/j.jvca.2018.01.002.

[IF 1.882]

Lex DJ, Tóth R, **Czobor NR**, Alexander SI, Breuer T, Sági E, Szatmári A, Székely E, Gál J, Székely A. (2016) Fluid Overload Is Associated With Higher Mortality and Morbidity in Pediatric Patients Undergoing Cardiac Surgery. Pediatric Critical Care Medicine 2016 Apr; 17(4):307-14. doi: 10.1097/PCC.0000000000000659

[IF 3.495]

Egyéb közlemények

Czobor NR, Holndonner-Kirst E, Nagy Á, Tóth K, Hrbáček R, Lex D, Németh E, Merkely B, Gál J, Székely A. (2018) Prognostic role of frailty in vascular surgery patients' outcome.

ANESZTEZIOLÓGIA ÉS INTENZÍV TERÁPIA 48: 4 pp. 20-26. 7 p. (2018)

[Hungarian]

12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom elsősorban témavezetőmnek, Dr. Székely Andrea Tanárnőnek, aki bevezetett a gyermek és felnőtt szívsebészeti anesztézia labirintusába, a klinikai kutatás alapjaiba és mélységeibe. Hosszú időn át kaptam mérhetetlen támogatást tőle, olyankor is, amikor a bizonytalanság kerekedett felül bennem. Köszönöm továbbá Székely Edgár Főorvos Úrnak, hogy osztálya vezetése mellett támogatta munkám végzését is. Köszönöm Merkely Béla Professzor Úrnak, hogy PhD programja keretein között végezhettem tanulmányaimat. Köszönöm minden orvos, ápoló, PhD- és orvostanhallgató munkatársamnak a kutatásban való részvételt, a GOKI Gyermekszív Központ adminisztrátorainak és dolgozóinak segítségét az adatgyűjtésben. A legnagyobb köszönet a kutatásban való részvevő betegeket illeti, akik nélkül jelen tanulmány nem készülhetett volna el.

Köszönöm a jelenlegi munkahelyem osztályvezetőjének, Prof. Dr. Csomós Ákosnak, hogy a Honvédkórház Központi Aneszteziológiai és Intenzív Osztályának vezetőjeként igyekezett a beosztásomat úgy kialakítani, hogy tudományos tevékenységem hatékonyan tudjam végezni.

Köszönöm továbbá a Honvédkórház Aneszteziológiai és Intenzív Osztályának dolgozóinak, különösen Dr. Árva Ilona és Dr. Dolányi Katalin Főorvosnőknak, hogy minden lehetséges módon és önzetlenül segítették tudományos tevékenységem gördülékeny előmenetelét.

Végül köszönöm családomnak, akik a kutatás, az előadások, a közlemények és a dolgozat készítése során végtelen türelmet tanúsítottak irányomban és önzetlenül nyújtottak maximális támogatást számomra.