

Aus der Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin
(Prof. Dr. med. T. Paul)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Herzinsuffizienz bei Erwachsenen mit einem angeborenen Herzfehler -
wie zuverlässig ist die klinische Schweregradeinteilung nach NYHA bei
der Beurteilung der Herzinsuffizienz dieser Patienten?**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Tim Hendrik Hösch
aus
Lüdenscheid

Göttingen 2019

Dekan :	Prof. Dr. med. W. Brück
Referent:	PD Dr. med. U. Krause
Ko-Referent:	Prof. Dr. med. R. Wachter
Promotor:	Prof. Dr. med. R. Dressel
Datum der mündlichen Prüfung:	18.01.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "*Herzinsuffizienz bei Erwachsenen mit einem angeborenen Herzfehler - wie zuverlässig ist die klinische Schweregradeinteilung nach NYHA bei der Beurteilung der Herzinsuffizienz dieser Patienten?*" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 01.09.2019

.....

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1. Erwachsene mit angeborenem Herzfehler	1
1.1.1 Fallot'sche Tetralogie	3
1.1.1.1 Pulmonalatresie mit VSD.....	5
1.1.2 Dextro-Transposition der großen Arterien	7
1.1.3 Laevo-Transposition der großen Arterien.....	10
1.1.4 Patienten nach Fontan-Operationen	11
1.1.5 Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum.....	14
1.1.6 Double Outlet Right Ventricle	15
1.1.7 Trikuspidalatresie	17
1.1.8 Ebstein'sche Anomalie	17
1.2. Definition und Schweregradeinteilung der Herzinsuffizienz	19
1.3. Management von EMAH heute.....	20
1.3.1 Diagnostik.....	20
1.3.2 Therapie	22
2 Patienten und Methoden	25
2.1 Patienten.....	25
2.1.1 Körperoberfläche	26
2.1.2 <i>Body Mass Index</i>	26
2.1.3 Schweregrad der Herzinsuffizienz nach New York Heart Association	27
2.1.4 Hospitalisierungen	27
2.1.5 Herz- und Gefäßoperationen	27
2.1.6 MRT-Daten	27
2.1.7 Spiro-Ergometrie-Daten	28
2.1.8 Medikation	28
2.2 Gruppierung des Patientenkollektivs.....	28
2.3 Statistische Methoden	29
2.4 Datenschutz.....	30

3 Ergebnisse	31
3.1 Diagnosen.....	31
3.2 Biometrie.....	33
3.2.1 Alter und Geschlecht.....	33
3.2.2 Gewicht	34
3.2.3 Körperoberfläche	34
3.2.4 <i>Body Mass Index</i>	34
3.3 Anamnese.....	35
3.3.1 Schweregradeinteilung der Herzinsuffizienz nach NYHA.....	35
3.3.2 Hospitalisierungen	37
3.3.3 Anzahl an Operationen	39
3.4 MRT	40
3.4.1 Deskriptive Statistik.....	40
3.4.2 Korrelation nach NYHA-Klasse	41
3.5 Spiro-Ergometrie und Belastungs-Elektrokardiographie	42
3.5.1 Deskriptive Statistik.....	42
3.5.2 Korrelation nach NYHA-Klasse	44
3.5.3 Korrelation mit Hospitalisierungen	44
3.6 Medikation	45
3.6.1. Deskriptive Statistik.....	45
3.6.2 Korrelation	47
4 Diskussion.....	48
4.1 Erkenntnisse.....	48
4.2 Interpretation.....	52
4.3 Einschränkungen	55
5 Zusammenfassung	56
6 Literaturverzeichnis.....	57

Abkürzungsverzeichnis

ACE	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
AF	Vorhofflimmern (<i>Atrial Fibrillation</i>)
AFL	Vorhofflattern (<i>Atrial Flutter</i>)
Ao	Aorta
aRV	atrialisierter rechter Ventrikel
ASD	Atriumseptumdefekt
ASD I	Atriumseptumdefekt vom Primum-Typ
ASD II	Atriumseptumdefekt vom Secundum-Typ
ASO	<i>Arterial-Switch-Operation</i>
AT1	Angiotensin-II-Rezeptor Subtyp 1
AV-Block	atrioventrikulärer Block
AV-Klappe	Atrio-Ventrikular-Klappe
AVSD	Atrio-Ventrikularkanaldefekt
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BNP	<i>Brain Natriuretic Peptide</i>
BSA	<i>Body Surface Area</i>
cc-TGA	congenital-korrigierte Transposition der großen Arterien
CT	Computertomografie
DILV	<i>Double Inlet Left Ventricle</i>
DORV	<i>Double Outlet Right Ventricle</i>
d-TGA	Dextro-Transposition der großen Arterien
EA	Ebstein'sche Anomalie
EDVi	enddiastolischer Volumenindex
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EMAH	Erwachsene mit einem angeborenen Herzfehler
ESC	<i>European Society for Cardiology</i>
fRV	funktioneeller rechter Ventrikel
ICD	implantierter Kardioverter-Defibrillator
ISTA	Aortenisthmusstenose
l-TGA	Laevo-Transposition der großen Arterien
KG	Körpergewicht

LA	linker Vorhof
LPA	linke Pulmonalarterie
LV	linker Ventrikel
MRT	Magnetresonanztomographie
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PA	Pulmonalarterie
PDA	persistierender Ductus arteriosus
PFO	persistierendes Foramen ovale
RA	rechter Vorhof
RPA	rechte Pulmonalarterie
RV	rechter Ventrikel
RVIT	rechtsventrikulärer Einflusstrakt (<i>Right Ventricular Inflow Tract</i>)
RVOT	rechtsventrikulärer Ausflusstrakt (<i>Right Ventricular Outflow Tract</i>)
SaO ₂	transkutane Sauerstoffsättigung
SVT	supraventrikuläre Tachykardie
TAPSE	<i>Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion</i>
TOF	Fallot'sche Tetralogie (<i>Tetralogy of Fallot</i>)
TrV	Trikuspidalklappe
VCI	Vena cava inferior
VCS	Vena cava superior
VF	Kammerflimmern (<i>Ventricular Fibrillation</i>)
VO ₂ max	maximale Sauerstoffaufnahme
VU	Vorhofumkehr
VSD	Ventrikelseptumdefekt
VT	ventrikuläre Tachykardie
WPW	Wolff-Parkinson-White-Syndrom

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: TOF	4
ABBILDUNG 2: PA MIT VSD	6
ABBILDUNG 3: EINFACHE D-TGA	8
ABBILDUNG 4: L-TGA	11
ABBILDUNG 5: FONTAN-OPERATION	13
ABBILDUNG 6: DORV	16
ABBILDUNG 7: EBSTEIN-ANOMALIE	19
ABBILDUNG 8: VERTEILUNG DER HAUPTDIAGNOSEN.....	32
ABBILDUNG 9: ALTERSVERTEILUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS	33
ABBILDUNG 10: SCHWEREGRAD DER HERZINSUFFIZIENZ IM GESAMTEN KOLLEKTIV	36
ABBILDUNG 11: BOXPLOTS DER HOSPITALISIERUNGEN SEIT 2009 NACH SCHWEREGRAD	38
ABBILDUNG 12: BOXPLOT LEISTUNG NACH SCHWEREGRAD DER HERZINSUFFIZIENZ	43

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: KOMPLEXITÄT DER HÄUFIGSTEN HERZFEHLER	3
TABELLE 2: ERHOBENE PARAMETER	26
TABELLE 3: WEITERE HERZFEHLER	32
TABELLE 4: HAUPTDIAGNOSEN DER PATIENTEN NACH EINER FONTAN-OPERATION	32
TABELLE 5: ZUSAMMENFASSUNG BIOMETRISCHE STATISTIK	35
TABELLE 6: SCHWEREGRAD DER HERZINSUFFIZIENZ NACH DIAGNOSEGRUPPEN	37
TABELLE 7: VERGLEICH HOSPITALISIERUNGEN UND OPERATIONEN NACH DIAGNOSE	39
TABELLE 8: VERGLEICH HOSPITALISIERUNGEN UND OPERATIONEN NACH NYHA	40
TABELLE 9: KORRELATION DER MRT-DATEN MIT NYHA-KLASSE	42
TABELLE 10: HERZINSUFFIZIENZ-MEDIKATION NACH DIAGNOSE	46
TABELLE 11: HERZINSUFFIZIENZ-MEDIKATION NACH NYHA-KLASSE	47

1 Einleitung

1.1. Erwachsene mit angeborenem Herzfehler

Angeborene Herzfehler sind Fehlbildungen des Herzens und der großen herznahen Gefäße, welche während der Embryogenese im 1. Trimenon der Schwangerschaft entweder spontan oder durch exogene Einflüsse bedingt entstehen und schon bei Geburt vorhanden sind. Abhängig von der Art des Herzfehlers und bedingt durch die individuelle Anatomie können angeborene Herzfehler durch Druck- und/oder Volumenbelastungen des Herzens sowie ein Ungleichgewicht von Lungen- und Körperkreislaufdurchblutung zu akuten, aber auch chronischen Funktionseinschränkungen des Herz-Kreislaufsystems führen. Die Prävalenz angeborener Herzfehler liegt in Deutschland bei 1,1% (Lindinger et al. 2010). Vor 60 Jahren betrug die Überlebensrate von Kindern mit angeborenen Herzfehlern im Mittel 10-20%. Durch Fortschritte von Diagnostik und Therapie in der konservativen und interventionellen Kinderkardiologie sowie in der Kinderherzchirurgie stieg die Überlebensrate in den letzten Jahren auf über 90% an (Kaemmerer und Hess 2005). Während heutzutage die meisten Kinder mit einem angeborenen Herzfehler das Erwachsenenalter erreichen, treten in Abhängigkeit von Art des Herzfehlers, Alter der Patienten, eventuellen residuellen Läsionen und Abstand zu vergangenen Herzoperationen Probleme mit zum Teil hoher Morbidität und auch relevanter Mortalität auf (Baumgartner et al. 2010; Khairy et al. 2010). Ein Beispiel hierfür sind tachykarde Herzrhythmusstörungen, deren Inzidenz im langfristigen Verlauf nach Korrektur- oder Palliativoperation eines angeborenen Herzfehlers zunimmt (Kaemmerer et al. 2008). Als Folge dieser Entwicklung ist eine neue Patientenpopulation entstanden, welche die moderne Medizin vor neue Herausforderungen und Probleme stellt. Ein Kernproblem ist der hohe Anteil von chronisch herzinsuffizienten Patienten mit angeborenem Herzfehler, die in aktuellen Gesundheitssystemen nicht angemessen beachtet werden (Warnes et al. 2001). Die aktuellen Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung der Herzinsuffizienz nehmen zwar Stellung zu erwachsenen Patienten mit einem angeborenen Herzfehler (EMAH); alle Studien, welche Grundlage für die Leitlinienentwicklung sind, untersuchen aber fast ausschließlich Kollektive von Patienten mit einem strukturell normalen Herzen (Ponikowski et al. 2016). Daher stellt sich die Frage, ob die aktuelle Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Herzinsuffizienz bei EMAH uneingeschränkt angewandt werden können. Da die Zahl der EMAH aufgrund der besseren Überlebenschancen im Kindesalter in Zukunft aber steigen wird, müssen mehr Ressourcen für Forschung und Patientenversorgung dieses speziellen Kollektivs zur Verfügung stehen (Webb

2001). Wie bereits oben ausgeführt, unterscheiden sich die Ursachen der Herzinsuffizienz bei EMAH zum Teil wesentlich von den Ursachen bei Patienten mit einem strukturell normalen Herzen. Nicht bei allen angeborenen Herzfehlern ist das Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz gleich hoch. In der vorliegenden Arbeit wurden nur die Patienten untersucht, bei denen aufgrund ihres Herzfehlers die Entwicklung einer Herzinsuffizienz wahrscheinlich ist (Rhodes et al. 2008; Sommer et al. 2008).

Da sich hinsichtlich der Prognose eines Herzfehlers Unterschiede ergeben, welche wesentlich mit der Komplexität (= Schweregrad) des angeborenen Herzfehlers zusammenhängen, erfolgte die Kategorisierung der behandelten und nicht-behandelten angeborenen Herzfehler (Connelly et al. 1998; Warnes et al. 2001). Die Einteilung erfolgt nach Warnes et al. (Warnes et al. 2001) in 3 Kategorien. Die Einteilung nach Warnes et al. ist in **Tabelle 1** zusammengefasst. Eine Stellungnahme der EMAH Task Force der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK e.V.) sowie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und Herz-Kreislaufforschung (DGK e.V.) empfiehlt die Betreuung der Patienten mit einem moderaten und einem komplexen angeborenen Herzfehler durch Ärzte mit einer speziellen EMAH-Qualifikation (Baumgartner et al. 2010; Kaemmerer und Breithardt 2006). In Deutschland erfolgt die Betreuung der EMAH in speziellen Schwerpunktpraxen und Schwerpunktkliniken sowie in überregionalen Schwerpunktzentren.

Tabelle 1: Komplexität der häufigsten Herzfehler (Warnes et al. 2001)

Herzfehler mit niedriger Komplexität	Herzfehler mit mittlerer Komplexität	Herzfehler mit hoher Komplexität
1. Unkorrigierte Herzfehler – isolierte kleine ASD II – isolierte restriktive VSD – leichte Pulmonalstenose (Gradient < 30 mmHg) – kleine, restriktive PDA – isolierte kongenitale Aortenstenose – isolierte angeborene Mitralklappenerkrankung	– AVSD / ASD I – Sinus-venosus-Defekte – Aortenisthmusstenose – EA – TOF – VSD mit assoziierten Fehlbildungen – Mittel- und höhergradige Pulmonalstenose oder -regurgitation – Lungen - Venenfehlmündung – PDA (unkorrigiert)	– zyanotische Herzfehler – komplexe Herzfehler mit funktionell univentrikulärer Anatomie – Patienten nach Fontan-Operation – jede Form der diskordanten Verbindung zwischen Vorhöfen, Ventrikeln und großen Gefäßen (d-TGA, l-TGA) – Patienten mit implantierten Konduits
2. Herzfehler nach Korrektur – Zustand nach Verschluss eines ASD (Ausnahme atrioventrikulärer Defekt) – Zustand nach unkompliziertem Verschluss eines VSD – Zustand nach Verschluss eines PDA		

Im Folgenden wird ein Überblick über die für die vorliegende Arbeit relevanten angeborenen Herzfehler gegeben.

1.1.1 Fallot'sche Tetralogie

Der Begriff Fallot'sche Tetralogie (TOF) wurde 1888 von Etienne Louis Arthur Fallot geprägt und beschreibt den häufigsten angeborenen zyanotischen Herzfehler. Die TOF ist durch das

gemeinsame Auftreten von folgenden Pathologien gekennzeichnet (Sommer et al. 2008; Fallot 1888):

- Großer Malalignment - Ventrikelseptumdefekt (VSD)
- über dem VSD „überreitende“ Aorta
- Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts (RVOT) durch eine Pulmonalstenose (infundibulär, valvulär, supra-valvulär oder kombiniert)
- Rechtsventrikuläre Hypertrophie, bedingt durch die Druckbelastung des rechten Ventrikels (RV)

Die TOF ist mit einem Anteil von 2,5% an allen angeborenen Herzfehlern und 0,27 pro 1.000 Lebendgeburten ein häufiger angeborener Herzfehler. In Lindingers PAN-Studie (Prävalenz angeborener Herzfehler bei Neugeborenen in Deutschland) hatte die TOF einen Anteil von 20% an den komplexen Herzfehlern. Bei einem Geschlechterverhältnis männlich/weiblich von 1,4 sind mehr männliche Patienten betroffen (Lindinger et al. 2010). Embryologisch gehört die TOF zu den sogenannten konotrunkalen Fehlbildungen und entsteht durch eine Störung in der Entwicklung des Septum aorticopulmonale im Bereich des Herzkonus. Bei der Entstehung der TOF ist dieses Septum nach anterior und rechts verschoben. Durch den nun entstehenden fehlerhaften Schluss mit dem muskulären VSD entsteht eine Einengung des RVOT und der Pulmonalklappe bzw. des Pulmonalarterienstammes. Bedingt durch die Einengung des RVOT sowie der Pulmonalklappe wird die Aortenwurzel breiter und „reitet“ dadurch über dem resultierenden VSD. Infolge der Obstruktion und der dadurch erhöhten rechtsventrikulären Nachlast entsteht sekundär die Hypertrophie des RV (Sommer et al. 2008).

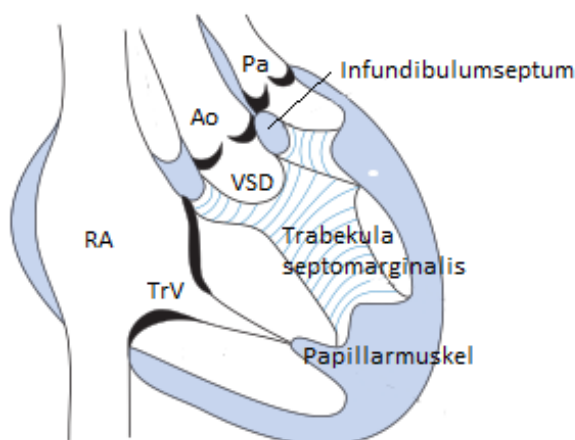


Abbildung 1: TOF - modifiziert aus Schumacher et al. 2008, mit freundlicher Genehmigung des Springer-Nature-Verlags

Ohne Behandlung sind ein Teil der Patienten mit einer TOF von Geburt an durch sogenannte hypoxämische Anfälle bedroht. Bei einem hypoxämischen Anfall kommt es akut zu einer dynamischen, hochgradigen Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes und konsekutiv zu einer lebensbedrohlichen Zunahme der Zyanose. Treten hypoxämische Anfälle auf, ist entweder die zeitnahe Durchführung einer Korrekturoperation oder die Anlage eines aortopulmonalen Shunts zur Sicherstellung der pulmonalarteriellen Perfusion indiziert, sollten die Kinder noch zu klein für die Durchführung der Korrekturoperation sein. Bei der Korrekturoperation erfolgen die Erweiterung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes sowie gegebenenfalls auch des Pulmonalarterienstammes über den Pulmonaklappenring hinweg (sog. transanuläre *Patch*-Plastik) und der Verschluss des Ventrikelseptumdefektes unter Verwendung eines Flickens (*Patch*). Ohne korrigierende Operation sterben die meisten Patienten im Kindesalter. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 30%, das Erwachsenenalter erreichen nur 5% der unbehandelten Patienten mit Fallot'scher Tetralogie. Bei Patienten nach einer Korrekturoperation hingegen liegt die Überlebensrate 35 Jahre nach der Operation immer noch bei 85% (Haas und Kleideiter 2011). Trotz der, durch die Möglichkeit zur Korrekturoperation, deutlich gestiegenen Lebenserwartung ist der Langzeitverlauf nach korrigierender Operation durch hämodynamische Beeinträchtigungen vor allem aufgrund residueller Stenosen im Bereich des pulmonalarteriellen Gefäßsystems oder einer Insuffizienz der Pulmonalklappe mit konsekutiver rechtsventrikulärer Druck- und/oder Volumenbelastung gekennzeichnet. Des Weiteren besteht bei Patienten im Langzeitverlauf nach Korrekturoperation einer TOF ein erhöhtes Risiko für atriale- und ventrikuläre Rhythmusstörungen (Grabitz et al. 2013) sowie ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod von 2,5% pro 10 Jahre (Oechslin et al. 2000; Schmaltz et al. 2008).

1.1.1.1 Pulmonalatresie mit VSD

Die Pulmonalatresie mit VSD wird von manchen Autoren auch als Extremvariante der TOF gesehen. Bei dieser Form des Herzfehlers liegen eine Atresie der Pulmonalklappe, ein großer VSD, eine über dem VSD „reitende“ Aorta und eine Hypoplasie oder ein Fehlen des RVOT vor. Die Vasa publica der Lunge werden über einen offenen Ductus arteriosus Botalli versorgt, wenn zentrale Lungengefäße angelegt sind. Ist dies nicht der Fall ist auch der Ductus arteriosus nicht angelegt. In diesem Fall wird die Lunge über aortopulmonale Kollateralen perfundiert. Diese entspringen aus der Aorta thoracalis und abdominalis, den Arteriae subclaviae, den Arteriae mammae internae oder den Arteriae intercostales (Haas und Kleideiter 2011).

Lindinger beschreibt eine Prävalenz von 7 auf 100.000 Lebendgeburten für diesen Herzfehler. Es sind männliche und weibliche Neugeborene gleichhäufig betroffen (Lindinger et al. 2010). Klinische Zeichen im Neugeborenenalter sind eine progrediente Zyanose nach Verschluss des Ductus arteriosus oder aber eine Herzinsuffizienz bei großen aortopulmonalen Kollateralgefäßen. Abhängig von der Ausbildung des pulmonalarteriellen Gefäßsystems sowie der Anatomie und Topografie der Kollateralgefäße lassen sich etwa 60-90% der Patienten chirurgisch korrigieren. Bei den restlichen Patienten ist eine anatomische Korrektur meistens aufgrund von stark hypoplastischen Pulmonalarterien nicht möglich (Haas und Kleideiter 2011). Ist die Lungendurchblutung ductusabhängig, muss der Ductus arteriosus Botalli bis zur chirurgischen Versorgung offengehalten werden (z.B. durch Prostaglandin E - Infusion). Bei membranösen Atresien mit angelegtem RVOT kommt auch eine katheterinterventionelle Öffnung der Pulmonalklappe in Betracht.

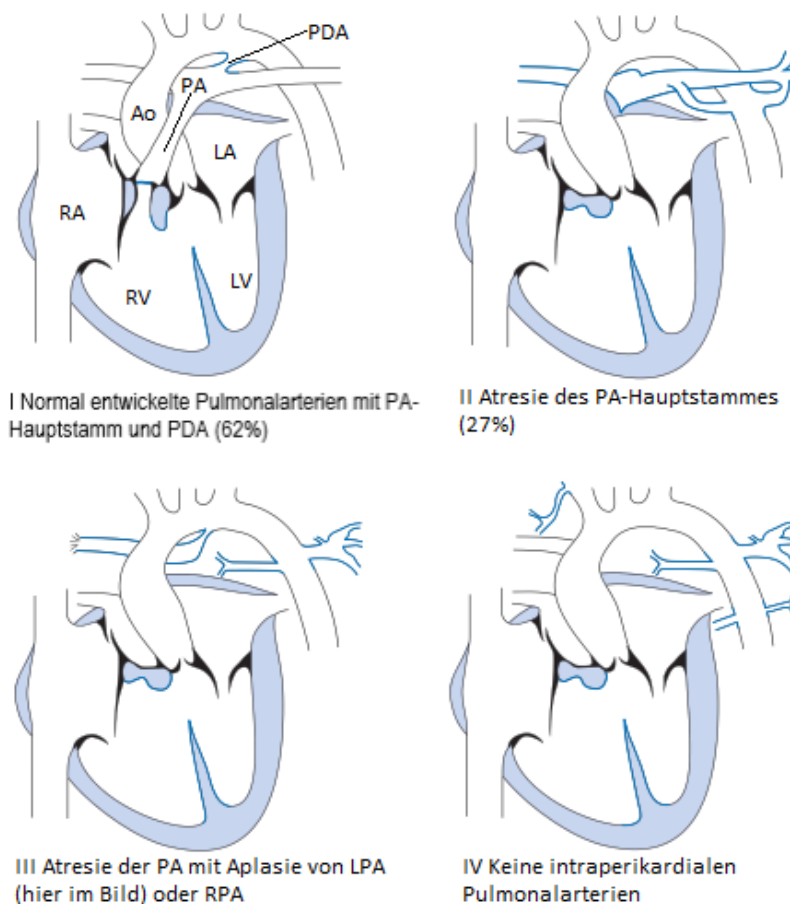


Abbildung 2: PA mit VSD aus Schumacher et al. 2008, mit freundlicher Genehmigung des Springer-Nature-Verlags

Das chirurgische Vorgehen gliedert sich in zwei Abschnitte. Wenn eine ductusabhängige Lungendurchblutung vorliegt, erfolgt zunächst die Anlage eines aortopulmonalen Shunts zur Gewährleistung einer kontrollierten Lungenperfusion. Durch die Sicherstellung und

Verbesserung der Lungendurchblutung wird den hypoplastischen Lungengefäßen so ein Wachstumsreiz gegeben. In einem zweiten Schritt wird die biventrikuläre Korrekturoperation unter Verwendung einer Gefäßprothese zwischen RV und PA durchgeführt (Metras et al. 2001). Erfolgt die Lungendurchblutung nicht über den Ductus arteriosus Botalli sondern über große aortopulmonale Kollateralgefäßen, erfolgt im ersten Operationsschritt das Absetzen der Kollateralgefäße von der Aorta, beziehungsweise ihrer Äste, und der Anschluss der Kollateralgefäße an das native Lungengefäßsystem (so genannte Unifokalisierung). Dieses muss gegebenenfalls plastisch erweitert werden. Die Lungendurchblutung erfolgt dann bis zur zweiten Operation (biventrikuläre Korrektur unter Verwendung einer RV-PA Gefäßprothese) ebenfalls über einen aortopulmonalen Shunt.

Nur wenige Patienten mit korrigierter Pulmonalatresie zeigen im weiteren Verlauf eine uneingeschränkte Hämodynamik. Endokarditiden und Rechtsherzversagen, Stenosen und/oder Insuffizienzen der RV-PA-Gefäßprothesen sowie Herzrhythmusstörungen sind häufige Komplikationen im Langzeitverlauf (Schumacher 2008).

1.1.2 Dextro-Transposition der großen Arterien

Die Dextro-Transposition der großen Arterien (d-TGA) kommt mit einer Prävalenz von 0,23 auf 1.000 Lebendgeburten vor und macht damit einen Anteil von 2,2% aller angeborener Herzfehlern aus. Nach der TOF handelt es sich bei der d-TGA um den zweithäufigsten zyanotischen angeborenen Herzfehler. Wie bei der TOF sind auch hier mit einem Geschlechterverhältnis von 2,9 : 1 mehr männliche Patienten betroffen (Lindinger et al. 2010). Durch eine embryonale Entwicklungsstörung des Konotrunkus entspringt bei der d-TGA die Aorta rechts anterior aus dem RV während die PA links posterior aus dem LV entspringt. Es bestehen also eine atrioventrikuläre Konkordanz bei ventrikuloarterieller Diskordanz. Pulmonal- und Systemkreislauf sind hier parallelgeschaltet (Sommer et al. 2008). Von einer „einfachen“ d-TGA spricht man, wenn entweder gar keine oder keine schweren assoziierten kardialen Fehlbildungen vorliegen. Diese Patienten machen ca. 75% aller Fälle mit d-TGA aus. Patienten mit einer d-TGA und einem Vorhofseptumdefekt, einem PDA oder einem kleinen, hämodynamisch unbedeutenden VSD werden als einfache d-TGA klassifiziert. Als komplexe d-TGA werden Fehlbildungen bezeichnet, bei denen zusätzlich eine oder mehrere, hämodynamisch bedeutsame kardiale Fehlbildungen wie ein größerer VSD, eine Subpulmonalstenose oder eine Aortenisthmusstenose (ISTA) vorliegen.

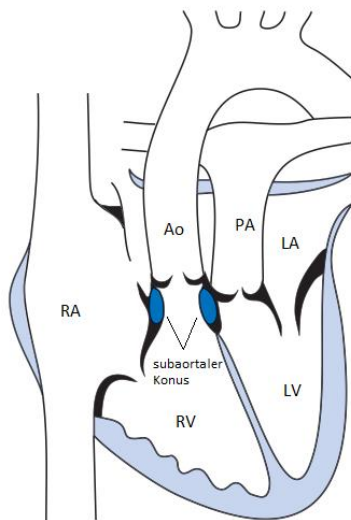


Abbildung 3: einfache d-TGA aus Schumacher et al. 2008, mit freundlicher Genehmigung des Springer-Nature-Verlags

So lange die physiologischen Kurzschlussverbindungen des pränatalen Kreislaufs (Ductus arteriosus und Foramen ovale) noch offen und nicht restriktiv sind, kommt es zu einer Durchmischung des Blutes von Körper- und Lungenkreislauf. Hierdurch wird zunächst eine ausreichende Sauerstoffversorgung der Organe gewährleistet. Wenn sich postnatal das Foramen ovale und der Ductus arteriosus Botalli verschließen oder so klein werden, dass es zu keiner ausreichenden Durchmischung von Blut mehr kommen kann, tritt aufgrund der Parallelschaltung von Körper- und Lungenkreislauf eine progrediente, lebensbedrohliche Sauerstoffminderversorgung auf. Klinisch zeigen sich diese Patienten dann mit einer schweren, zentralen Zyanose und metabolischen Azidose. Zur initialen Prophylaxe einer akuten zyanotischen Krise aber auch bei Auftreten einer solchen wird neben der intravenösen Applikation von Prostaglandin zum Offenhalten des Ductus arteriosus Botalli beziehungsweise zur Wiedereröffnung desselben die katheterinterventionelle Schaffung eines nicht-restriktiven ASD mittels einer Ballonatrioseptostomie nach Rashkind bei Neugeborenen mit einer d-TGA durchgeführt (Haas und Kleideiter 2011).

Unbehandelt versterben 90% aller Patienten mit d-TGA innerhalb des ersten Jahres, 50% innerhalb des ersten Monats (Liebmann et al. 1969).

Zur definitiven Korrektur ist heute die arterielle Switch-Operation Methode der Wahl. Hierbei werden die großen Gefäße umgesetzt, das heißt die PA wird mit dem rechten Ventrikel verbunden, die Aorta mit dem linken Ventrikel. Bei der arteriellen Switch-Operation wird durch das sogenannte Lecompte-Manöver die Bifurkation der Pulmonalarterie vor die Aorta verlagert (Lecompte et al. 1981). Dies ist der Grund für die Entwicklung von supra-valvulären

Pulmonalstenosen, welche im langfristigen Verlauf nach arterieller Switch-Operation eine Katheterintervention oder Re-Operation erforderlich machen können (Losay et al. 2001). Eine besondere Herausforderung an den Chirurgen stellt bei der arteriellen Switch-Operation das Einpflanzen der Koronararterien in die neue Aorta dar. Die Operation muss in den ersten zwei Lebenswochen durchgeführt werden, da sonst das Risiko eines linksventikulären Pumpversagens bei plötzlicher Zunahme der Nachlast für den LV bei Anschluss an den Körperkreislauf besteht. Vor der arteriellen Switch-Operation, welche 1975 von dem brasilianischen Herzchirurgen Adib Jatene erstmals beschrieben wurde (Jatene et al. 1976) und seit Mitte der neunziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts Standardtherapieverfahren dieses Herzfehlers ist, wurde zur definitiven Palliation des Herzfehlers die Vorhofumkehroperation nach Mustard oder Senning durchgeführt. Diese Operationsverfahren werden heute nur noch sehr selten eingesetzt. Hier wird das venöse Blut aus den Venae cavae über einen Perikard- (Mustard) oder Vorhofgewebe-Tunnel (Senning) über die Mitralklappe in den LV geleitet. Blut aus den Pulmonalvenen fließt um den Tunnel herum durch eine Septummodifikation in den RV und in die Aorta. Bei diesem chirurgischen Verfahren werden zwar der Lungen- und Körperkreislauf hintereinandergeschaltet, allerdings bleibt der anatomisch rechte Ventrikel der Systemventrikel. Eine Sonderform des Korrekturverfahrens bei Patienten mit d-TGA wird im Fall eines zusätzlichen VSD und einer Subpulmonalstenose angewandt. Bei der Operation nach Rastelli wird der große VSD durch einen Patch so verschlossen, dass der LV Blut in die Aorta auswirft. Der RV wird über eine, in der Regel klappentragende, Gefäßprothese mit der Pulmonalarterie verbunden (Haas und Kleideiter 2011). Alle genannten Operationsverfahren führen zu einer Hintereinanderschaltung der ursprünglich parallel geschalteten Kreisläufe.

Bei vielen der heute erwachsenen Patienten mit einer d-TGA wurde eine Vorhofumkehroperation nach Mustard oder Senning durchgeführt. Diese Patienten sind im Vergleich zur normalen Population in ihrer Leistungsfähigkeit häufig eingeschränkt (Diller et al. 2005). Im Langzeitverlauf nach Vorhofumkehroperation kommt es zur progredienten Dysfunktion des rechten Systemventrikels (Khairy et al. 2013; Babu-Narayan et al. 2005). Ein weiteres Problem, welches im Langzeitverlauf nach Vorhofumkehroperation zu einer signifikanten Morbidität und Mortalität führt, sind Tachyarrhythmien. Am häufigsten können hier intraatriale Reentrytachykardien beobachtet werden. Aber auch andere supraventrikuläre Tachykardien, inklusive Vorhofflimmern (AF) können auftreten (Gelatt et al. 1997). Seltener kommen ventrikuläre Tachykardien (VT) und Kammerflimmern (VF) vor. Diese Rhythmusstörungen sind aber mit einer hohen Mortalität durch einen plötzlichen Herztod vergesellschaftet (Schwerzmann et al. 2009). Da bei einem Teil dieser Patienten ein erhöhtes

Risiko für einen plötzlichen Herztod vorliegt, müssen diese identifiziert und primärprophylaktisch mit einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) versorgt werden (Backhoff et al. 2014; Backhoff et al. 2016; Khairy et al. 2008). Neben der erhöhten Inzidenz von supraventrikulären und ventrikulären Tachyarrhythmien kommt es bei Patienten nach Vorhofumkehroperation häufig zum Verlust der Sinusknotenfunktion mit Bradykardien und der Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation (Dos et al. 2005).

Bei einigen der jüngeren Erwachsenen wurden im Neugeborenenalter eine arterielle Switch-Operation durchgeführt. Viele dieser Patienten sind komplett asymptomatisch. Seltene Komplikationen sind LV-Dysfunktionen und Arrhythmien, meist auf dem Boden einer Ischämie durch eine Stenosierung einer oder beider re-implantierten Koronararterien (Baumgartner et al. 2010).

1.1.3 Laevo-Transposition der großen Arterien

Bei der Laevo-Transposition der großen Arterien (l-TGA) bestehen eine atrioventrikuläre und ventrikuloarterielle Diskordanz. Der RA ist mit dem LV verbunden, welcher sauerstoffarmes Blut in das pulmonalarterielle Gefäßsystem pumpt. Das sauerstoffreiche Blut fließt aus dem LV in den LA und dann in den RV, welcher das Blut in den Körperkreislauf pumpt. Daher besteht hier, sollten keine assoziierten Fehlbildungen vorliegen, eine Trennung und Hintereinanderschaltung des großen und kleinen Kreislaufs. Im Langzeitverlauf treten aber häufig Probleme aufgrund der zunehmenden Einschränkung der rechtsventrikulären Funktion auf (Sommer et al. 2008). Man beschreibt diesen Herzfehler auch als kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien (cc-TGA).

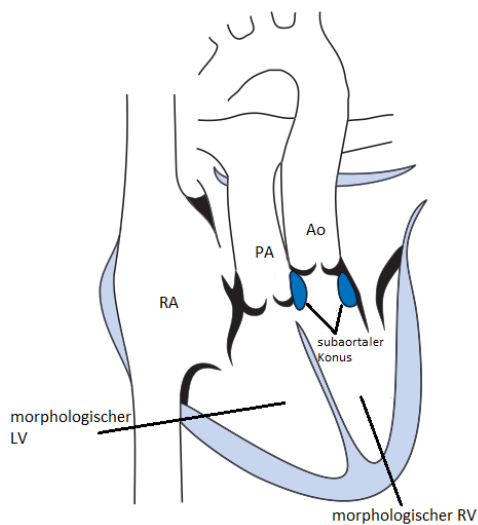


Abbildung 4: I-TGA modifiziert aus Schumacher et al. 2008, mit freundlicher Genehmigung des Springer-Nature-Verlags

Die I-TGA ist ein seltener angeborener Herzfehler. In der PAN-Studie von Lindinger wird dieser Herzfehler mit einer Prävalenz von 0,4 auf 10.000 Lebendgeburten und einem Anteil von 0,3% an allen Herzfehlern beschrieben (Lindinger et al. 2010).

In 90% der Fälle ist die I-TGA mit anderen kardialen Anomalien vergesellschaftet. Am häufigsten finden sich Anomalien der Trikuspidalklappe (90%), VSD (75%), Pulmonalstenosen (sowohl sub- als auch valvuläre / bis 50%) und Pulmonalatresien (10%) (Haas und Kleideiter 2011). Nicht selten liegt bei diesen Patienten ein angeborener artrioventrikulärer Block (AV-Block) vor.

Klinisch wird die isolierte I-TGA meist erst im Erwachsenenalter aufgrund einer Pumpschwäche des rechten Systemventrikels mit klassischen Symptomen einer Herzinsuffizienz manifest. Eine Insuffizienz der systemventrikulären AV-Klappe (=Trikuspidalklappe) führt zur Verschlechterung der Herzinsuffizienz (Warnes 2006).

Eine chirurgische Therapie der I-TGA ist häufig zur Behandlung assoziierter Fehlbildungen (zum Beispiel VSD-Verschluss oder Trikuspidalklappenrekonstruktionen) erforderlich. Bei Patienten mit einem AV-Block ist die Implantation eines Herzschrittmachersystems erforderlich.

1.1.4 Patienten nach Fontan-Operationen

Die Fontan-Operation wurde 1971 von Fontan und Baudet zur Palliation bei Trikuspidalatresien eingeführt (Fontan und Baudet 1971) und ist seither eine der häufigsten palliativen Operationen der Kinderherzchirurgie. Zur Anwendung kommt sie heute bei fast allen Herzfehlern bei denen nur ein ausreichend großer Ventrikel zur Versorgung des Körperkreislaufs genutzt werden kann

oder aus anderen Gründen eine biventrikuläre Korrekturoperation unmöglich ist (Sommer et al. 2008). Nachdem ursprünglich unterschiedliche Varianten dieser Operation zur Trennung von Lungen- und Körperkreislauf bei (funktionell) univentrikulären Herzen durchgeführt wurden, ist aufgrund gravierender Nachteile (tachykarde Vorhofrhythmusstörungen, ungünstige Flußverhältnisse im Fontankreislauf) der ursprünglich angewandten Operationstechniken heute ein zweizeitiges Vorgehen bei der Kreislaufftrennung nach Fontan Standard:

1. Bidirektionale Glenn-Anastomose (Hemi-Fontan-Operation): Hier wird die Vena cava superior (VCS) mit einer der beiden PA anastomosiert. Die Seite der oberen cavopulmonalen Anastomose ist abhängig von der Lokalisation der oberen Hohlvenen (VCS). Liegen beidseitige VCS vor, erfolgt der Anschluss beider oberer Hohlvenen an das pulmonalarterielle Gefäßsystem (bilaterale, bidirektionale Glenn-Anastomose). Das Blut fließt danach passiv aus der oberen Körperhälfte in die Lungenstrombahn (Leval et al. 1988) während das sauerstoffarme Blut aus der unteren Körperhälfte weiter direkt in das Herz fließt und sich dort mit dem sauerstoffreichen, pulmonalvenösen Blut mischt. Die Patienten nach Anlage einer Glenn-Anastomose sind also obligat zyanotisch. Eventuell vorher angelegte aortopulmonale Shunts werden bei dieser Operation meist verschlossen. Nur in Fällen mit unzureichender Lungendurchblutung, z.B. bei erhöhtem Lungengefäßwiderstand, kann ein Belassen des aortopulmonalen Shunts bis zur Komplettierung der kavopulmonalen Anastomose sinnvoll sein.
2. Totale kavopulmonale Anastomose (modifizierte Fontan-Operation): Die Vena cava inferior (VCI) wird dabei mit dem pulmonalarteriellen Gefäßsystem anastomosiert. Dieser Schritt erfolgt heutzutage in der Regel durch die Verwendung eines extrakardialen Gore-Tex-Conduits. Dadurch werden die beiden Kreisläufe endgültig getrennt und eine normale periphere Sauerstoffsättigung wird erreicht (Woods et al. 2003).

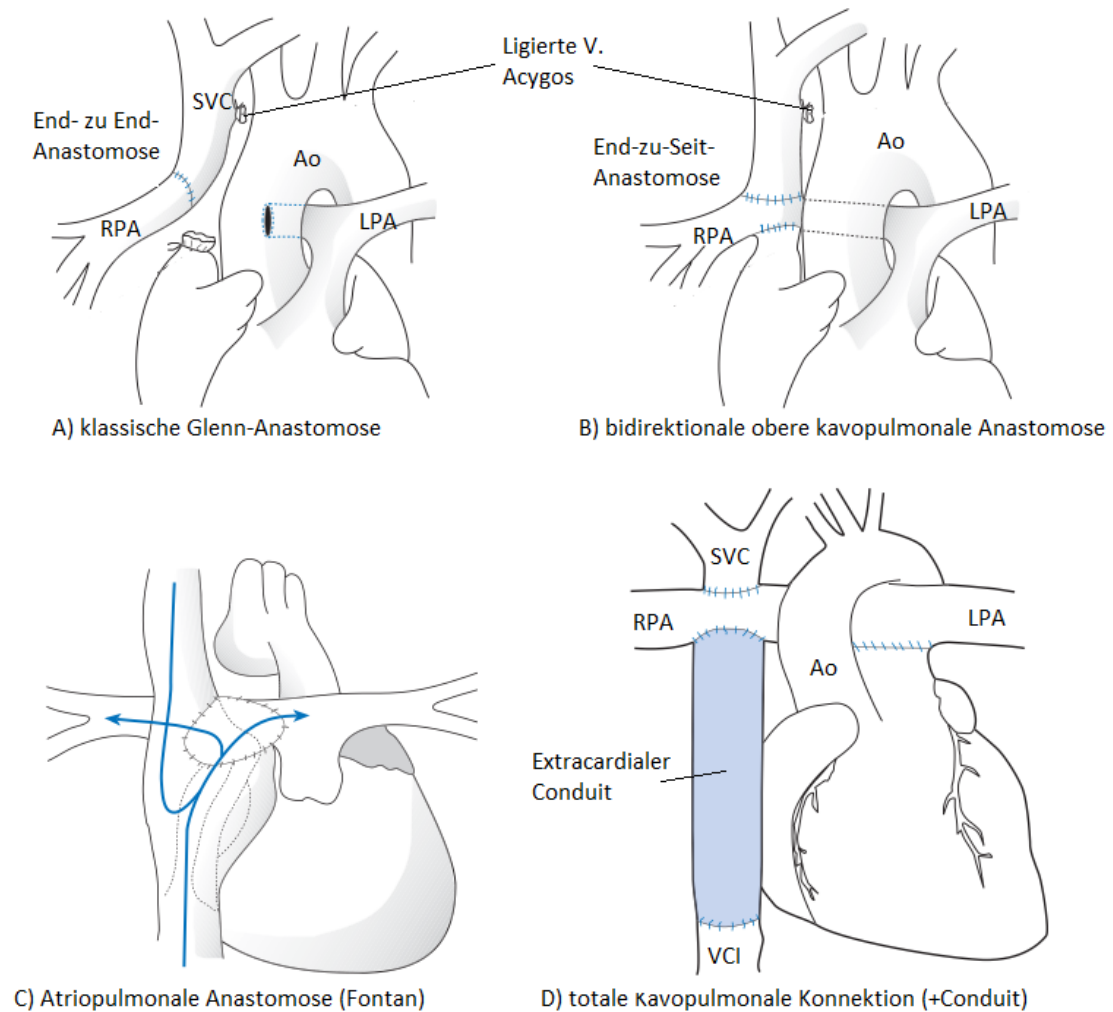


Abbildung 5: Fontan-Operation modifiziert aus Schumacher et al. 2008, mit freundlicher Genehmigung des Springer-Nature-Verlags

Die Letalität bei Fontan-Operationen liegt bei circa 5%, die 10-Jahres-Überlebensrate bei etwa 90%. Über 90% der Patienten sind im Langzeitverlauf in der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) den Gruppen I und II zuzuordnen (Baumgartner et al. 2010).

Trotz dieser positiven Zahlen zeigt eine Studie an „perfekten“ Fontan-Patienten aus dem Jahre 1990, dass selbst unter den besten Voraussetzungen eine reduzierte Leistungsfähigkeit des kardio-respiratorischen Systems sowie eine verminderte Lebenserwartung unvermeidlich sind (Fontan et al. 1990). Die Abnahme der Leistungsfähigkeit, objektiviert an der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_2max), konnten Giardini et al. in einer longitudinalen Studie 2008 eindrucksvoll nachweisen (Giardini et al. 2008).

Ein weiteres Problem in der Langzeitbehandlung nach Fontan-Operation sind Rhythmusstörungen. Ungefähr 20% aller Patienten haben nach diesem Eingriff im

Langzeitverlauf Jahre und Jahrzehnte nach der letzten Operation supraventrikuläre Tachykardien. Prädiktoren hierfür sind unter Anderem Insuffizienzen der AV-Klappe(n) und das Alter bei der Operation (Durongpisitkul et al. 1998). Ob Patienten mit einem aortopulmonalen-Shunt häufiger Rhythmusstörungen haben, konnte noch nicht eindeutig belegt werden (d'Udekem et al. 2007).

1.1.5 Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum

Bei der Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum hat der RV keinen direkten Abfluss. Er pumpt das Blut über eine Trikuspidalklappeninsuffizienz in den RA und dann über ein persistierendes Foramen ovale (PFO) oder einen ASD den LA. Diese Kurzschlussverbindung über die Vorhöfe ist wichtig, da sonst kein Blut in den großen Kreislauf zurück gelangt. Hier vermischt sich dann das Blut, ähnlich wie bei der Pulmonalatresie mit VSD, zu Mischblut. Die Lungendurchblutung wird über den Ductus arteriosus Botalli gewährleistet. Der RV ist häufig deutlich hypoplastisch (Haas und Kleideiter 2011).

Die Prävalenz in Deutschland wird mit 3 auf 100.000 Lebendgeburten bei gleichem Verhältnis zwischen Männern und Frauen angegeben (Lindinger et al. 2010).

Klinisch manifestiert sich dieser Herzfehler schon früh durch Zyanose bei Verschluss des Ductus arteriosus Botalli im Neugeborenenalter. Im späten postoperativen Verlauf kommt es häufig zu Arrhythmien in Form von AV-Blockierungen und Tachykardien (sowohl supra- als auch ventrikulär) (Baumgartner et al. 2010).

Das therapeutische Vorgehen hängt von Größe und Funktion des RV ab. Ist der RV funktionsfähig und groß genug, ähnelt die chirurgische Therapie bezüglich der Pulmonalklappe dem Vorgehen bei Pulmonalatresie mit VSD. Auch eine katheterinterventionelle Perforation der atretischen Pulmonalklappe kann bei Patienten mit geeigneter Anatomie erfolgreich sein. Ist der RV jedoch hypoplastisch kann eine biventrikuläre Korrekturoperation unmöglich sein. Dann führt man eine Palliation nach dem bereits beschriebenen Fontan-Prinzip durch (Baumgartner et al. 2010). In jedem Fall ist, sollte eine kathetergeführte Perforation der Pulmonalklappe nicht möglich sein, vor einer Korrekturoperation oder einer zweistufigen Palliation im Sinne einer totalen kavopulmonalen Anastomose eine aortopulmonale Shuntoperation zur Sicherung der Lungenperfusion erforderlich. Zu beachten ist jedoch bei Patienten mit Myokardsinusoiden, dass ein postoperativ abfallender Druck im RV die Koronardurchblutung beeinträchtigen kann. In diesem Fall ist eine angepasste koronarchirurgische Versorgung angezeigt und die

Überlebensrate sinkt drastisch. In einigen Fällen bleibt hier einzig die Herztransplantation als letzte Therapieoption (Guleserian et al. 2006).

Ohne Operation sterben etwa 85% der Patienten im ersten Lebensjahr, 50% davon im ersten Lebensmonat. Das Überleben der Patienten hängt von der Art der Operation ab. Bei erfolgreicher Korrektur lebten nach 37 Jahren noch 85% der Patienten. Patienten nach Palliation haben nur ein 10-Jahres Überleben von 34% (Kaskinen et al. 2016). Erwachsene mit diesem Herzfehler zeigen im Langzeitverlauf nach Kreislauftrennung durch Anlage einer Fontanzirkulation häufig Zeichen der Herzinsuffizienz sowie supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen. Die postoperativen Probleme von Patienten mit einer Fontan-Palliation sind im Kapitel 1.1.4 beschrieben.

1.1.6 Double Outlet Right Ventricle

Beim *Double Outlet Right Ventricle* (DORV) entspringen Aorta und PA aus dem RV. Ein VSD liegt praktisch immer vor. Ein DORV liegt nach Meinung vieler Autoren vor, wenn eine Arterie komplett und die andere zu mindestens 50% aus dem RV entspringt (Bashore 2007).

Man teilt den DORV nach Lage des VSD in vier Typen ein (Sondheimer et al. 1977). Sie sind im Folgenden nur kurz aufgeführt:

- DORV mit subaortalem VSD (häufigste Form, oft mit einer subvalvulären Pulmonalstenose vergesellschaftet)
- DORV mit subpulmonalen VSD (auch: Taussig-Bing-Komplex, häufig vergesellschaftet mit Subaortenstenose, Aortenisthmusstenose oder unterbrochenen Aortenbogen)
- DORV mit *doubly-committed* VSD (VSD hat Bezug zu PA und Aorta)
- DORV mit *uncommitted* VSD (der VSD hat keinen Bezug zu den großen Gefäßen)

Je nach Lage des VSD imponiert der DORV ähnlich wie eine TOF, eine d-TGA oder ein großer VSD.

- Fallot-Typ: Bei allen Formen mit Pulmonalstenose. Hier zeigt sich der Herzfehler postnatal mit einer Zyanose, die vom Schweregrad der Stenose abhängt.
- d-TGA-Typ: Bei Taussig-Bing Anomalie. Sauerstoffreiches Blut aus dem LV gelangt durch den VSD in die PA während sauerstoffarmes Blut aus dem RV in die Aorta strömt. Es zeigen sich Zeichen der Herzinsuffizienz und der Lungenüberflutung. Eine Zyanose ist meist nicht sehr stark ausgeprägt.
- VSD-Typ: Bei allen anderen Konstellationen. Auch hier findet man Zeichen der Herzinsuffizienz aufgrund der Lungenüberflutung.

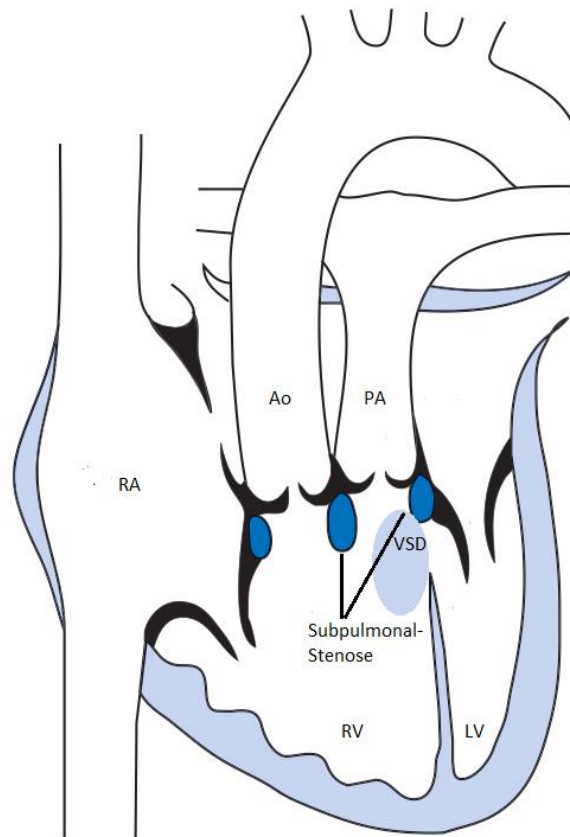


Abbildung 6: DORV modifiziert aus Schumacher et al. 2008, mit freundlicher Genehmigung des Springer-Nature-Verlags

Der DORV macht ungefähr 1% aller angeborenen Herzfehler aus. Die Prävalenz beträgt 1,1 auf 10.000 Lebendgeburten (Lindinger et al. 2010).

Meist wird beim DORV eine biventrikuläre Korrekturoperation angestrebt. Das Vorgehen richtet sich nach Ausmaß und Lage des VSD sowie seiner Lagebeziehung zu den großen Arterien.

Nach chirurgischer Korrektur beträgt die 15-Jahres-Überlebensrate über 90% (Haas und Kleideiter 2011). Die körperliche Belastbarkeit ist dann bei gutem Operationsergebnis meist nicht wesentlich eingeschränkt (Bashore 2007). Bei nicht-korrigierten Patienten mit Lungenüberflutung entwickelt sich bereits in der Jugend oder im jungen Erwachsenenalter aufgrund der Volumenbelastung des kleinen Kreislaufs ein pulmonaler Hypertonus mit konsekutiver Eisenmenger-Reaktion und schwerer Hypoxämie (Schumacher 2008).

1.1.7 **Trikuspidalatresie**

Unter dem Begriff Trikuspidalatresie werden verschiedene, komplexe Herzfehler zusammengefasst. Diese Herzfehler sind durch die Aplasie bzw. die rudimentäre Anlage der Trikuspidalklappe und des rechtsventrikulären Einflusstraktes gekennzeichnet. An Stelle der Trikuspidalklappe befindet sich eine undurchlässige Membran. Somit ist keine Verbindung zwischen RA und RV gegeben. Das systemvenöse Blut fließt bei diesen Herzfehlern meist durch ein PFO, seltener durch einen ASD, vom RA in den LA.

Eingeteilt wird die Trikuspidalatresie nach Edwards und Burchell in zwei Kategorien (I und II), welche jeweils noch in 3 Untergruppen (a bis c) aufgeteilt sind (Edwards und Burchell 1949). Hierbei beschreibt Gruppe I Trikuspidalatresien mit normalem Ursprung der großen Arterien und Gruppe II das Vorliegen einer Transpositionsstellung der großen Arterien. Die Untergruppen a bis c beschreiben das Ausmaß der Lungendurchblutung. Bei Untergruppe a ist diese auf Grund einer Pulmonalatresie abhängig vom Ductus arteriosus Botalli. In Untergruppe b liegt eine verminderte Lungendurchblutung wegen einer Pulmonalklappen- oder Subpulmonalstenose vor; Untergruppe c ist durch das Fehlen einer Pulmonalstenose gekennzeichnet.

Die Häufigkeit dieses Herzfehlers wird mit 1-2% aller angeborener Herzfehler angegeben (Schumacher 2008).

Postnatale Symptome sind abhängig vom Grad der Lungendurchblutung. Meist zeigt sich eine Zyanose innerhalb der ersten Lebenswoche nach Verschluss des Ductus arteriosus Botalli. Bei gesteigerter Lungendurchblutung imponiert dieser Herzfehler durch Zeichen einer Herzinsuffizienz (Trinkschwäche, vermehrtes Schwitzen, o.ä.).

Die chirurgische Versorgung findet im Kindesalter statt und wird durch eine Kreislauftrennung nach Fontan erreicht (siehe Kapitel 1.1.4). Vor der endgültigen Versorgung wird häufig noch in der Neonatalperiode eine palliative Operation in Form einer aortopulmonalen Shuntanlage durchgeführt (Wilder et al. 2015).

Prognose und Langzeitverlauf sind im Kapitel 1.1.4 bereits beschrieben.

1.1.8 **Ebstein'sche Anomalie**

Die Ebstein'sche Anomalie (EA) der Trikuspidalklappe wurde erstmals 1866 von Wilhelm Ebstein (Ebstein 1866) beschrieben und geht mit einer dysmorphen Trikuspidalklappe einher, deren septales Segel und damit die Schlussebene in variablem Ausmaß nach apikal versetzt ist (Edwards 1993). Dabei kommt es zu einer Teilung des RV in einen atrialisierten (aRV) und einen

funktionellen Anteil (fRV). Es besteht eine variable, meist höhergradige Trikuspidalklappeninsuffizienz (Attenhofer et al. 2007). Der RA, der aRV wie auch der fRV sind in Abhängigkeit vom Ausmaß dieser Insuffizienz vergrößert (Hösch et al., 2014). Aus der Volumenbelastung und der Funktionseinschränkung des fRV resultieren eine chronische pulmonale Minderperfusion, eine verminderte Vorlast des LV und damit ein erniedrigtes Herzzeitvolumen (Fratz et al. 2013).

Eine Ursache ist für die EA nicht bekannt, meist handelt es sich um embryonale Fehlbildungen. Die EA ist häufig assoziiert mit ASDs, Obstruktionen des RVOT und mit dem Wolff-Parkinson-White-Syndrom (WPW) (Delhaas et al. 2010).

Die Erkrankung gehört zu den angeborenen Herzfehlern mittlerer Komplexität (siehe Tabelle 1) und ist selten. Sie hat eine Inzidenz von 0,5% aller angeborenen Herzfehler und tritt bei etwa 1 - 5 pro 200.000 Lebendgeburten auf, Männer wie Frauen sind gleichermaßen betroffen (Lindinger et al. 2010).

Die Klinik ist sehr variabel. Es gibt sowohl schwerkranke, zyanotischen Neugeborenen als Folge eines rechts-links-Shunts (Celermajer et al. 1992) als auch weitestgehend beschwerdefreie Erwachsene. Bei Kindern fällt häufig ein Systolikum aufgrund der Trikuspidalklappeninsuffizienz auf. Selten finden sich auch Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz. Bei Jugendlichen und Erwachsenen stehen meist tachykarde Rhythmusstörungen im Vordergrund (Lindinger et al. 2010).

Als Therapieoptionen stehen heute medikamentöse-, katheterinterventionelle- und chirurgischen Verfahren zur Auswahl. Der chirurgische Therapieansatz umfasst die Trikuspidalklappenrekonstruktion, den Trikuspidalklappenersatz und palliative Operationen wie der Anlage einer oberen cavopulmonalen Anastomose (Glenn-Anastomose) zur Vorlastsenkung (Vogt et al. 2014).

Auch bei symptomfreien Patienten kommt es im Krankheitsverlauf zu einer fortschreitenden Insuffizienz des rechten Herzens sowie einer Abnahme objektiver Belastungsmarker (Spiro-Ergometrie) (Kipps et al. 2012). Zusätzlich kommt es häufig zu tachykarden Herzrhythmusstörungen, insbesondere bei EA-Patienten mit assoziiertem WPW-Syndrom. Durch die Vorhofdilatation werden das Auftreten von Vorhofflimmern (AF) und/oder Vorhofflattern (AFL) begünstigt.

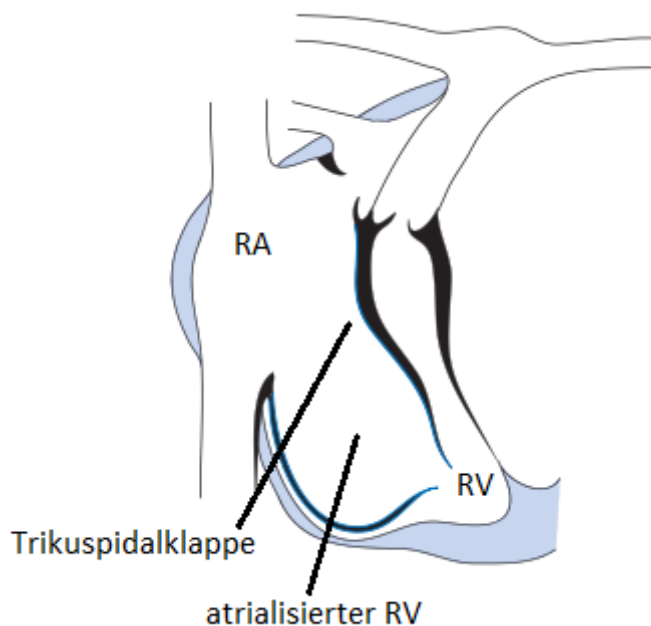


Abbildung 7: Ebstein Anomalie modifiziert aus Schumacher et al. 2008, mit freundlicher Genehmigung des Springer-Nature-Verlags

1.2. Definition und Schweregradeinteilung der Herzinsuffizienz

Eine Herzinsuffizienz ist definiert als Unfähigkeit des Herzens, die vom Körper benötigte Blutmenge (ohne Druckanstieg in den Vorhöfen) zu fördern.

Die Herzinsuffizienz ist ein Syndrom mit typischen Symptomen (Dyspnoe, Abgeschlagenheit, Zyanose, bei Kindern zusätzlich: Trinkschwäche, Gedeihstörung) und klinischen Zeichen (periphere Ödeme, Rasselgeräusche über der Lunge etc.). Ursachen für eine Herzinsuffizienz sind strukturelle oder funktionelle Fehlbildungen des Herzens und der herznahen Gefäße, Rhythmusstörungen, Kardiomyopathien und Myokarditiden (Ponikowski et al. 2016). Man unterscheidet zwischen diastolischer- und systolischer Dysfunktion sowie einer Rechts-, Links- oder Global-Herzinsuffizienz (Schumacher 2008).

Im Jahr 1928 wurde von der New York Heart Association (NYHA) eine Klassifikation zur Beschreibung der individuellen Schwere einer Herzinsuffizienz anhand einfach zu erhebender Symptome festgelegt. Diese Einteilung wurde 1994 letztmalig von der American Heart Association angepasst und kommentiert (Chacko 1995). Voraussetzung für die Einteilung in eine NYHA-Klasse ist das Vorliegen einer Herzerkrankung oder eines Herzfehlers. Im Folgenden werden die vier Klassen der NYHA-Klassifikation beschrieben (Sügenthaler 2006):

- NYHA I: Alltägliche körperliche Belastungen führen nicht zu Symptomen wie Dyspnoe oder inadäquater Erschöpfung.
- NYHA II: Es liegt eine leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit vor. Alltägliche Belastungen führen zu Dyspnoe und Erschöpfung.
- NYHA III: Schon geringe körperliche Belastung führt zu Luftnot und Erschöpfung. In Ruhe liegen keine Symptome vor.
- NYHA IV: Ruhedyspnoe. Beschwerden bei jeglicher Belastung und oft in Ruhe.

1.3. Management von EMAH heute

Die European Society of Cardiology (ESC) veröffentlichte 2003 erstmalig eine Leitlinie zum Management von EMAH. Fünf Jahre später folgten dann auch die amerikanischen (Warnes et al. 2008) und deutschen Fachgesellschaften (Schmaltz et al. 2008). Die aktuellste und im klinischen Alltag häufig benutzte Leitlinie ist das 2016 von der American-Heart-Association (AHA) veröffentlichte „*Scientific-Statement to Chronic Heart Failure in Congenital Heart Disease*“ (Stout et al. 2016).

1.3.1 Diagnostik

Auch bei Erwachsenen mit einem angeborenen Herzfehler sind eine ausführliche Anamnese und eine gründliche körperliche Untersuchung des Patienten im Rahmen der Nachsorge unerlässlich. Im Fokus des Interesses stehen Symptome einer Herzinsuffizienz, Symptome von Herzrhythmusstörungen, die subjektiv empfundene körperliche Belastbarkeit sowie Art und Dosierung einer möglichen Medikation. Bei jeder Konsultation gehören die nicht-invasive Messung des Blutdrucks, eine Elektrokardiografie (EKG) und eine Pulsoxymetrie zum Standard. Bei der Blutdruckmessung ist darauf zu achten, dass nach aortopulmonalen Shuntoperationen der Blutdruck an den oberen Extremitäten ggf. zu niedrige Werte zeigt, welche nicht den Blutdruck im übrigen Körper repräsentieren.

Zur anatomischen und funktionellen Beurteilung des Herzfehlers dienen die Farbdoppler-Echokardiografie, Magnetresonanztomografie (MRT), oder Computertomografie (CT). Hier hat sich in den letzten Jahren ein Wechsel von invasiver zu nicht-invasiver Diagnostik vollzogen. Auf Grund der geringen Belastung, einfachen Verfügbarkeit und schnellen Durchführbarkeit ist die Farbdoppler-Echokardiografie bei der bildgebenden Diagnostik das Mittel der ersten Wahl. Die Echokardiografie ist stark abhängig von der Expertise des Untersuchers und dem Schallfenster

des Patienten. Dieses kann bei Patienten mit kongenitalen Malformationen des Herzens durch Lageanomalien des Organs eingeschränkt sein. Trotzdem sollte eine Farbdopplerechokardiografie aber einer invasiven Diagnostik immer vorausgehen.

Eine objektive Methode um Anatomie, Morphologie und (Patho)-Physiologie des Herzens zu untersuchen, ist die MRT. Sie hat in den letzten Jahren wachsende Bedeutung erlangt und wurde 2010 in einer gesonderten Empfehlung der ESC hervorgehoben (Kilner et al. 2010). Insbesondere zur Quantifizierung der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion (RV-EF) und rechtsventrikulären Volumina, Evaluation der Pulmonalarterien und der Aorta, Detektion von Myokardfibrosen sowie Charakterisierung des Gewebes ist die MRT der Farbdoppler-Echokardiografie überlegen. Allerdings ist eine kardiale MRT-Untersuchung bei Patienten mit nicht-MRT-fähigen Implantaten (z. B. Herzschrittmacher, ICD) nicht möglich. Eine alternative Form der kardialen Schnittbildgebung stellt hier die CT dar. Allerdings sind in der CT keine Flußmessungen möglich und es kommt zur Exposition des Patienten gegenüber ionisierender Strahlung.

Zur Objektivierung der kardiozirkulatorischen Leistungsfähigkeit wird die (Spiro)-Ergometrie angewandt. Messbare Parameter sind u.a. erbrachte Leistung (meist Watt/kg), maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_2\text{max}$), Herzfrequenz- und Blutdruckverhalten, Ventilationseffizienz (VE/VCO_2) und Arrhythmien sowie Repolarisationsstörungen als Zeichen der myokardialen Minderperfusion unter Belastung. Die gemessenen Werte geben Rückschlüsse auf die körperliche Belastbarkeit des Patienten und korrelieren mit Morbidität und Mortalität von EMAH (Diller et al. 2005).

Der Durchführung von rein diagnostischen Herzkatheteruntersuchungen ist in den letzten Jahren zurückgegangen. Eine Herzkatheteruntersuchung ist der Beantwortung spezifischer Fragestellungen und zunehmend häufiger Interventionen vorbehalten. Dazu gehören die invasive Messung der Hämodynamik im rechten und im linken Herzen inklusive einer Bestimmung von Shunts sowie des pulmonalen Gefäßwiderstands und die Messung von Druckgradienten über Gefäß- und Klappenstenosen. Im Rahmen von kathetergeführten Interventionen können hämodynamische Läsionen wie Shunt-Vitien, Klappen- und Gefäßstenosen und auch Klappeninsuffizienzen durch die perkutane Implantation von Herzklappenprothesen behandelt werden. Ein weiterer Schwerpunkt der katheterinterventionellen Therapie von EMAH liegt in der Katheterablation tachykarder Herzrhythmusstörungen.

Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern sollen je nach Komplexitätsgrad an ein überregionales EMAH-Zentrum oder bei spezialisierten EMAH-Kardiologen angebunden werden. Bei hohem Komplexitätsgrad des Herzfehlers wird eine Vorstellung in einem Zentrum alle 6-12 Monate empfohlen. Bei mittlerer Komplexität gilt gleiches für Intervalle von 1-3 Jahren (Warnes et al. 2001; Grabitz et al. 2013).

Bei Herzfehlern mit niedriger Komplexität wird die Vorstellung bei einem EMAH-Kardiologen alle 3 Jahre empfohlen (Warnes et al. 2001; Grabitz et al. 2013).

EMAH mit Herzschrittmachern oder ICD sollten in halbjährlichen Intervallen von einem EMAH-Kardiologen untersucht werden (Lemke et al. 2005).

1.3.2 Therapie

Die initiale Korrekturoperation der meisten Herzfehler wird in der Regel im Kindesalter durchgeführt. Auch die chirurgischen Eingriffe zur definitiven Palliation wie zum Beispiel die Kreislauftrennung nach Fontan oder die Vorhofumkehroperation erfolgen in der Regel im Kindesalter. Neben den chirurgisch versorgten Patienten erreichen aber auch Patienten mit einem angeborenen Herzfehler, der nicht chirurgisch behandelt wurde, das Erwachsenenalter. Unabhängig von der Art der bis dato erfolgten chirurgischen Therapie besteht die Aufgabe in der Versorgung von EMAH im Management der Herzinsuffizienz und von Arrhythmien, pulmonalem und systemischem Hypertonus, so wie der Vermeidung von thrombembolischen Ereignissen und der infektiösen Endokarditis. Daneben erfordern in Abhängigkeit vom Herzfehler und der Behandlung desselben spezifische Probleme die konservative, katheterinterventionelle oder chirurgische Therapie. Hierzu zählen die Behandlung von Klappeninsuffizienzen oder –stenosen, residuellen intra- und extrakardialen Shunts oder der Austausch von Gefäß- und Klappenprothesen, welche mit dem Größenwachstum des Patienten zu klein geworden sind. (Baumgartner et al. 2010).

Aus unterschiedlichen Gründen kommt es bei Patienten mit einem angeborenen Herzfehler im Erwachsenenalter zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Als Beispiele seien hier Druck- und Volumenbelastungen, beispielsweise durch Veränderungen an Klappen, residuelle Shunts und Rhythmusstörungen genannt. Grundsätzlich orientiert sich die Therapie der Herzinsuffizienz an den für Patienten mit einem strukturell normalen Herzen entwickelten Leitlinien zur Therapie der Herzinsuffizienz (McMurray et al. 2012; Ponikowski et al. 2016). Neben den allgemeingültigen Empfehlungen zur Diagnostik und Behandlung der Herzinsuffizienz gibt es

aber Besonderheiten in der Behandlung von EMAH, die in der genannten Leitlinie nicht berücksichtigt werden. Zu beachten sind Unterschiede in Pathophysiologie und Anatomie der EMAH-Patienten. So sind nicht alle Empfehlungen aus Studien zu chronischer und akuter Herzinsuffizienz auf EMAH anzuwenden. Auch EMAH-spezifische Empfehlungen können oft auf Grund kleiner Patienten-Kollektive und großer Diversität der Patienten in den Studien nicht uneingeschränkt gegeben werden (Khairy et al. 2008). Ein Beispiel für eine Therapieform, deren Indikation und Durchführung nicht uneingeschränkt aus der Leitlinie zur Therapie der Herzinsuffizienz (McMurray et al. 2012) übernommen werden kann, ist die kardiale Resynchronisationstherapie. So ist die Datenlage zur kardialen Resynchronisationstherapie bei Patienten mit einem angeborenen Herzfehler sehr begrenzt (Sakaguchi et al. 2015; Miyazaki et al. 2016; Dubin et al. 2005; Janousek et al. 2004; Cecchin et al. 2009). Aus oben genannten Gründen kann noch keine sichere Aussage zu Indikation und Nutzen dieser Verfahren bei EMAH gegeben werden (Baumgartner et al. 2010).

Der häufigste Grund, weshalb sich EMAH in einer Klinik vorstellen, sind Arrhythmien, insbesondere AFL und intraatriale Reentrytachykardien (Kaemmerer et al. 2008). Bei diesem Patientenkollektiv sind Herzrhythmusstörungen hinweisend für eine kardiale Dekompensation mit erhöhter Mortalität (Somerville 1997).

Bei einer Untergruppe von EMAH besteht im Langzeitverlauf nach chirurgische Behandlung des Herzfehlers ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod. Hierzu gehören insbesondere Patienten mit einer TOF, I- und d-TGA, Trikuspidalatresien und Herzfehlern vom univentrikulären Typ (Oechslin et al. 2000; Khairy et al. 2014). Ursache des plötzlichen Herztodes bei EMAH sind meistens lebensbedrohliche VT. Eine aktuelle Stellungnahme der amerikanischen Fachgesellschaft gibt Empfehlungen zur Implantation von ICDs bei Patienten mit einem angeborenen Herzfehler mit folgenden Kriterien (Khairy et al. 2014):

- Patienten nach einem durch Kammerflimmern verursachten Herzstillstand ohne reversible Ursache sollten einen ICD erhalten.
- Patienten, die eine VT hatten, sollten hämodynamisch und elektrophysiologisch untersucht werden. Chirurgische und interventionelle Methoden (Ablation der Tachykardiesubstrate) sollten durchgeführt werden. Bei Versagen der Therapie wird eine ICD-Implantation empfohlen.
- EMAH, die eine Synkope aus unbekanntem Grund hatten, sollten elektrophysiologisch und hämodynamisch untersucht werden. Auch hier soll, vor allem bei eingeschränkter EF (< 35%), eine ICD-Implantation überdacht werden.

Obwohl die meisten Patienten mit einem angeborenen Herzfehler in ihrer Kindheit operiert wurden, gibt es auch im Erwachsenenalter noch Indikationen für ein chirurgisches Vorgehen. Dazu gehören Patienten mit neuen hämodynamischen Residuen nach Operationen in der Kindheit die katheterinterventionell nicht behandelt werden können sowie Patienten mit in der Kindheit nicht erkannten Herzfehlern (Warnes et al. 2008). Chirurgisches und perioperatives Vorgehen bei EMAH stellen eine besondere Herausforderung dar. Daher sollte diese Eingriffe an spezialisierten Zentren durchgeführt werden.

Zur Verbesserung des Managements von EMAH war es Ziel dieser Studie, objektive Marker für eine klinische Herzinsuffizienz zu finden und zu evaluieren, ob die klinische Einschätzung der Herzinsuffizienz die objektiven Parameter kardiovaskulärer Leistungsfähigkeit widerspiegelt.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Alle Patienten mit einem angeborenen Herzfehler, welche sich zwischen dem 01. Januar 2012 und dem 30. April 2014 in der EMAH-Ambulanz der Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin der Universitätsmedizin Göttingen vorstellten und zum Zeitpunkt der Vorstellung das 18. Lebensjahr vollendet hatten wurden identifiziert. Es erfolgte dann eine retrospektive Erfassung der Patienten sowie der studienrelevanten Daten.

Die Identifizierung der Patienten erfolgte durch eine Suchanfrage im Patientendatenmanagement-System der Universitätsmedizin Göttingen anhand der ICD-10 Diagnosecodes für angeborene Herzfehler sowie über das Geburtsdatum (Software SAP R/3, Version 730, Firma SAP, Walldorf, Deutschland). Die Patientendaten wurden anschließend retrospektiv aus dem digitalen Befundverwaltungssystem (Software ixserv 4.18, Firma ixmid Software Technologie GmbH, Köln, Deutschland) sowie den konventionellen Ambulanz- und Klinik-Akten der Patienten entnommen.

Es wurden neben der Diagnose des Herzfehlers sowie der bislang durchgeführten Herz- und Gefäßoperationen die biometrischen Daten der Patienten, Herzinsuffizienzanamnese, Laborwerte und die Medikamentenanamnese erhoben. Des Weiteren wurden Daten der kardialen MRT, Echokardiografie, EKG, der Spiro-Ergometrie sowie Herzkatheterdaten erhoben. Eine genaue Übersicht über die erhobenen Parameter bietet **Tabelle 2**.

Anhand der Hauptdiagnose (Herz-/Gefäßfehlbildung mit größter hämodynamischer Relevanz) wurden die Patienten kategorisiert. Neben den Operationsverfahren wurden auch die Daten der chirurgischen Eingriffe erfasst und in die Auswertung einbezogen.

Im Folgenden wird noch einmal auf einige der erhobenen Daten genauer eingegangen.

Tabelle 2: Erhobene Parameter

Patientendaten	Anamnese	Medikamentenanamnese
Alter (Jahre)	Diagnosen	ACE-Hemmer (Ja/Nein)
Geschlecht (w / m)	NYHA-Klasse (I - IV)	AT1-Antagonist (Ja/Nein)
Größe (cm)	Arterieller Hypertonus	β-Blocker (Ja/Nein)
Gewicht (kg)	System Ventrikel (LV / RV)	Schleifendiuretika (Ja/Nein)
BSA (m ²)	Hospitalisierungen	Thiazide (Ja/Nein)
BMI (kg/m ²)	Operationen mit Datum	Aldosteronantagonist (Ja/Nein)
SaO ₂ (%)	OP-Anzahl gesamt	Sauerstofftherapie (Ja/Nein)
Laboruntersuchung	Elektrokardiogramm	Spiro-Ergometrie
Kreatinin (mg/dl)	QRS-Intervall (ms)	Max. Leistung (Watt/kg) VO ₂ max. (ml/(min x kg))
Echokardiografie	MRT	Herzkatheteruntersuchung
Echo LV-FS (%)	MRT RV-EF (%)	KHK
Echo LV-EF (%)	MRT RV EDVi (ml/m ²)	Katheterablation (atrial, ventrikulär, keine)
TAPSE (mm)	MRT LV-EF (%) MRT LV EDVi (ml/m ²)	

2.1.1 Körperoberfläche

Die Körperoberfläche oder Body Surface Area (BSA) wurde aus der Körpergröße und dem Körpergewicht anhand der Dubois Formel errechnet (Körperoberfläche [m²] = 0,007184 x Körpergröße [cm] 0,725 x Körpergewicht [kg] 0,425) (Du Bois 1916).

2.1.2 Body Mass Index

Der Body Mass Index (BMI) wurde nach der folgenden Formel berechnet:

$$BMI = \frac{m}{l^2}$$

Hierbei beschreibt m die Körpermasse in kg und l die Körperlänge in m.

2.1.3 Schweregrad der Herzinsuffizienz nach New York Heart Association

Alle Patienten wurden während der Kontrolluntersuchungen vom zuständigen Arzt bezüglich des Schweregrads ihrer Herzinsuffizienz nach den Kriterien der NYHA eingeteilt.

Die Einteilung erfolgte nach den in Abschnitt 1.2 definierten Kriterien.

2.1.4 Hospitalisierungen

Bei den eingeschlossenen Patienten wurden die Anzahl von Hospitalisierungen innerhalb der letzten 5 Jahren (zwischen dem 01. Januar 2009 und 31. April 2014) in der Abteilung für Pädiatrische Kardiologie der Universitätsmedizin Göttingen dokumentiert. Ambulante Kontakte wurden nicht dokumentiert. Stationäre Aufenthalte in anderen Kliniken wurden nicht erfasst, da die Dokumentation der Behandlung in auswärtigen Kliniken nicht immer vorlag und unvollständig war.

2.1.5 Herz- und Gefäßoperationen

Die seit Geburt durchgeführten Herz- und Gefäßoperationen der Patienten wurden anhand von Arztbriefen und Operationsberichten erfasst. Katheterinterventionelle Verfahren (wie zum Beispiel interventionelle Septumverschlüsse etc.) wurden hier nicht berücksichtigt, da diese Eingriffe vermutlich keinen relevanten Einfluss auf den Schweregrad der Herzinsuffizienz oder das Auftreten von Herzrhythmusstörungen haben (Carminati et al. 2005).

2.1.6 MRT-Daten

Die MRT-Untersuchungen wurden nach den aktuell gültigen Richtlinien (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, Europäische Gesellschaft für Kardiologie) für Patienten mit angeborenen Herzfehlern mittels eines 1,5-Tesla MRT Scanners (Siemens Medical, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Werte der rechts- und linksventrikulären EF und des rechts- sowie linksventrikulären enddiastolischen Volumenindex (EDVi) ausgewertet.

2.1.7 Spiro-Ergometrie-Daten

Die Spiroergometrie wurde mit dem ZAN® 600 Fahrrad-Spiroergometer mit VIP™ (Variable Impedance Pneumotachograph) Fluss-Sensor und einem Rampen-Protokoll mit einer Steigerung von 20 Watt/min durchgeführt und mit der ZAN®-Tech Software (beides nSpire Health GmbH, Oberthulba, Deutschland) ausgewertet. Analysiert wurden hier die maximal erreichte Last, das Herzfrequenz- und Blutdruckverhalten, die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2), der expiratorische CO_2 Quotient (VE/VCO_2) sowie das Auftreten von Herzrhythmus- und Erregungsrückbildungsstörungen.

2.1.8 Medikation

Bei der Medikamentenanamnese wurde die Herzinsuffizienz-Therapie mit β -Blockern, Hemmern des Angiotensin-Converting-Enzymes (ACE), Aldosteronantagonisten und Diuretika sowie eine Sauerstofftherapie berücksichtigt und zur Auswertung aufgenommen.

2.2 Gruppierung des Patientenkollektivs

Da anzunehmen ist, dass der Komplexitätsgrad eines Herzfehlers Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit und den Zeitpunkt des Auftretens sowie die Schwere einer Herzinsuffizienz hat (Alshwabkeh und Opotowsky 2016; Tutarel et al. 2014), erfolgte die Einteilung der identifizierten Patienten nach Komplexität des Herzfehlers in 3 Gruppen (leichter, mittelschwerer, schwerer Herzfehler) nach Warnes et al. (Warnes et al. 2001). Aus allen Patienten wurden dann die Patienten mit den Herzfehlern, bei welchen das Auftreten einer Herzinsuffizienz am wahrscheinlichsten ist, in die Studie eingeschlossen (Piran 2002). Es handelte sich dabei um Patienten mit folgenden Diagnosen:

- TOF
- I-TGA
- d-TGA nach Vorhofumkehroperation (d-TGA VU)
- d-TGA nach arterieller Switch Operation (d-TGA ASO)
- Patienten, bei denen eine biventrikläre Korrekturoperation nicht möglich war und eine Kreislauftrennung nach Fontan erfolgte.
- EA
- Andere komplexe Herzfehler nach Warnes (Warnes et al. 2001).

Mehrfache Palliativ- und/oder Korrekturoperation, die Druck- und/oder Volumenbelastung der Atrien und Ventrikel, eine oft langjährige Zyanose sowie das Auftreten von tachykarden und bradykarden Herzrhythmusstörungen (Khairy 2016) sind die Ursachen für die erhöhte Prävalenz einer Herzinsuffizienz in dieser Subgruppe von Patienten mit einem angeborenem Herzfehler. Patienten mit leichtem angeborenem Herzfehler wurden aufgrund der sehr geringen Wahrscheinlichkeit, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, zwar erfasst, im Rahmen der vorliegenden Studie aber nicht in die Auswertung einbezogen.

2.3 Statistische Methoden

Alle Daten wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel® 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) erfasst. Zur Auswertung der Daten wurde das Statistikprogramm SPSS Statistics Professional (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) in der Version 25 verwendet.

Für die deskriptive Statistik wurden, soweit nicht anders angegeben, Mittelwerte (M) \pm Standardabweichung (SD) benutzt. Die Anzahl der Patienten mit einem bestimmten Merkmal wird in dieser Arbeit mit N gekennzeichnet. Vergleiche des Mittelwerts wurden mit einem t-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt.

Bei der Anzahl der Herzinsuffizienz-Medikamente wurde zum Vergleich der einzelnen Gruppen der Median herangezogen.

Da die Daten bei den meisten Patienten-Subgruppen nicht normalverteilt waren und geringe Fallzahlen vorlagen, wurde an diesen Stellen eine Varianzanalyse mittels des Kruskal-Wallis-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Als Nullhypothese wurde hier angenommen, dass zwischen den Patientengruppen kein Unterschied besteht. Bei einer Signifikanz von $p \leq 0,05$ wurde die Nullhypothese abgelehnt. Mit dem p-Wert wird also angedeutet, wie extrem das Ergebnis ist: je kleiner der p-Wert, desto mehr spricht das Ergebnis gegen die Nullhypothese.

Zur Korrelation von Daten wurde der Kendall Tau (b) Test benutzt. Es handelt sich hierbei um einen Rangkorrelationstest, welcher relativ unempfindlich gegen Ausreißer ist. Dieser Test wurde außerdem auf Grund der kleinen Stichprobengröße gewählt. Kendalls Tau berechnet sich, in dem Messwertpaare $(x_i; y_i$ und $x_j; y_j)$ nach x sortiert werden. Kendalls Tau vergleicht nun die Zahl konkordanter und diskordanter Paare.

Als konkordant ist definiert, wenn $x_i < x_j$ und $y_i < y_j$. Diskordant ist im Gegenzug der Zustand, wenn $x_i < x_j$ und $y_i > y_j$. Die Anzahl konkordanter Paare wird in der Formel mit C, die Anzahl diskordanter Paare mit D beschrieben.

Wenn x_i gleich x_j ist nennt man dies eine Bindung in x (T_x). Gleiches gilt für y wenn $y_i = y_j$ (T_y).

Die Formel für Kendalls Tau ist im Folgenden beschrieben:

$$T(b) = \frac{C - D}{\sqrt{C + D + T_x} \times \sqrt{C + D + T_y}}$$

Kendalls Tau eignet sich aufgrund der reinen Berücksichtigung der Rangfolge auch für Ordinalskalen (in der vorliegenden Arbeit zum Beispiel der NYHA-Klassifikation).

Ist Kendalls Tau positiv, so gibt es mehr konkordante Paare als diskordante. Es ist also wahrscheinlich, dass wenn $x_i < x_j$, auch $y_i < y_j$. Bei einem negativen Kendall Tau ist der Sachverhalt umgekehrt. Hier ist es wahrscheinlich, dass bei $x_i < x_j$, auch $y_i > y_j$.

Ein p-Wert von $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant bewertet.

2.4 Datenschutz

Die in der Studie erfassten Daten wurden ausschließlich im Rahmen der routinemäßigen Patientenversorgung erhoben und nach geltenden Datenschutzbestimmungen in elektronischen Befundverwaltungssystemen sowie in Patientenakten archiviert. Für die vorliegende Studie wurden die Daten anonymisiert. In dieser Form werden sie 10 Jahre aufbewahrt. Eine Weitergabe der Patientendaten an Dritte erfolgt nicht. Da es sich um eine retrospektive Studie handelt und ausschließlich Daten analysiert wurden, welche im Rahmen der routinemäßigen Patientenversorgung in der Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin der Universitätsmedizin Göttingen erhoben wurden, war ein Votum der Ethikkommission nicht erforderlich. Das beschriebene Vorgehen wurde in Absprache mit der Ethikkommission gewählt (Aktenzeichen 23/1/13An).

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 523 erwachsene Patienten mit einem angeborenen Herzfehler identifiziert, die sich im Untersuchungszeitraum von 01.01.2012 bis zum 30.04.2014 in der EMAH Sprechstunde der Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin der Universitätsmedizin vorstellten. Bei 207 Patienten (39,6 %) lag ein angeborener Herzfehler mittlerer (n=117; 56,5%) oder hoher Komplexität (N=90, 43,5) vor. Diese Patienten wurden in die Studie eingeschlossen.

3.1 Diagnosen

Der häufigste im Studienkollektiv diagnostizierte Herzfehler war die TOF (N=94, 45,4%). Am zweithäufigsten wurden Patienten mit d-TGA (N=48, 23,2%) in die Studie eingeschlossen. Aufgrund der unterschiedlichen zu erwartenden Ausprägung einer Herzinsuffizienz teilten wir das d-TGA Kollektiv in Patienten mit Vorhofumkehr-Operation (d-TGA VU, N=37, 17,9%) und nach arteriellen-Switch-Operationen (d-TGA ASO, N=11, 5,3%) auf. Ein d-TGA Patient wurde mit einer Rastelli-Operation versorgt. Da dieser weder der VU- noch der ASO-Gruppe zugeordnet werden kann, wurde er in der Gruppe weiterer schwerer Herzfehler berücksichtigt. Danach wurden Patienten mit EA (N=23, 11,1%) und l-TGA (N=11, 5,3%) in abnehmender Häufigkeit in die Studie eingeschlossen. Die weiteren EMAH fassten wir in die Gruppe „sonstiger, schwerer Herzfehler zusammen (N=13, 6,3%). Hier fanden sich 7 Pulmonalatresien (3,4%), von denen 6 eine Pulmonalatresie mit VSD hatten, 2 Trikuspidalatresien, 2 Patienten mit DORV, ein Patient mit Double-Inlet-Left-Ventricle (DILV) sowie der oben genannte Patient nach Rastelli-Operation mit d-TGA. Die Häufigkeit der Patienten mit weiteren schweren Herzfehlern im Studienkollektiv ist **Tabelle 3** zu entnehmen. EMAH, die aufgrund eines Herzfehlers eine Fontan-Operation bekamen, fassten wir in eine eigene Diagnosegruppe zusammen (N=18, 8,7%). Die Hauptdiagnosen der Patienten, in deren Anamnese eine kreislauftrennende Operation nach Fontan zu finden war, sind in **Tabelle 4** dargestellt. Einen Überblick über die Diagnosen aller in die Studie eingeschlossenen Patienten gibt **Abbildung 8**.

Tabelle 3: Weitere Herzfehler

	Häufigkeit (N)	Anteil Gesamt (%)
d-TGA (Rastelli)	1	0,4
Pulmonalatresie	7	3,4
Trikuspidalatresie	2	0,9
DORV	2	0,9
DILV	1	0,4
Gesamt	13	6,2

Tabelle 4: Hauptdiagnosen der Patienten nach einer Fontan-Operation

	Häufigkeit (N)	Anteil (%)
d-TGA, VSD, Subpulmonalstenose	4	1,9
I-TGA	2	0,9
Pulmonalatresie	1	0,5
Trikuspidalatresie	3	1,4
EA	1	0,5
DORV	4	1,9
DILV	2	0,9
Funktioneller singulärer Ventrikel vom LV-Typ	1	0,5
Gesamt	18	8,7

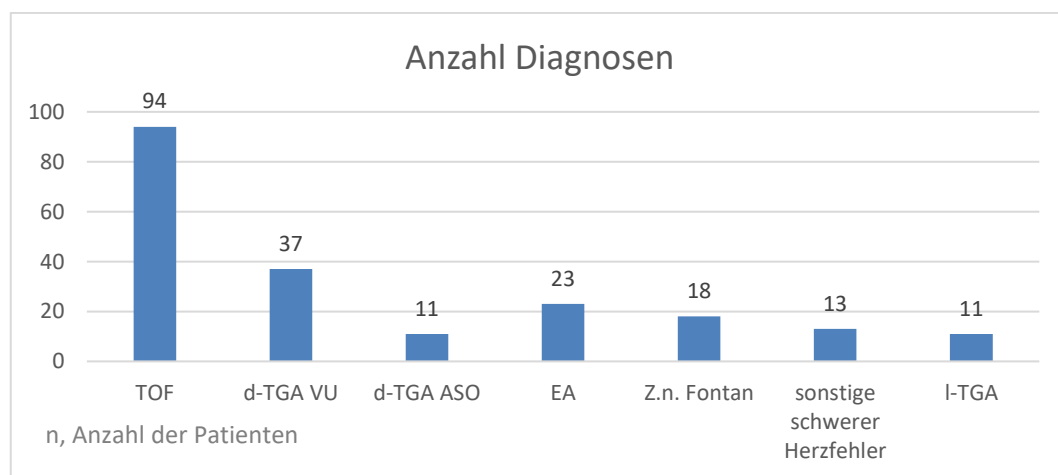


Abbildung 8: Verteilung der Hauptdiagnosen

3.2 Biometrie

3.2.1 Alter und Geschlecht

Von den insgesamt 207 Patienten waren 114 männlich (55,1 %) und 93 weiblich (44,9 %).

Da nur Patienten eingeschlossen wurden, die älter als 18 Jahre waren, war der jüngste Patient 18 Jahre. Der älteste Patient war 61 Jahre alt. Im Mittel waren die Patienten 34 ± 11 Jahre alt. Die Altersstruktur verdeutlicht **Abbildung 9**. Bei weiblichen und männlichen Patienten betrug der Mittelwert des Alters gleichermaßen 34 ± 11 Jahre. Im t-test für unverbundene Stichproben zeigte sich eine Mittelwertdifferenz von 0,21 Jahren bei einer Signifikanz von $p=0,89$. In einem vorher durchgeführten Levene-Test konnte die Varianzgleichheit angenommen werden ($p=0,99$). Es bestand also kein signifikanter Altersunterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten.

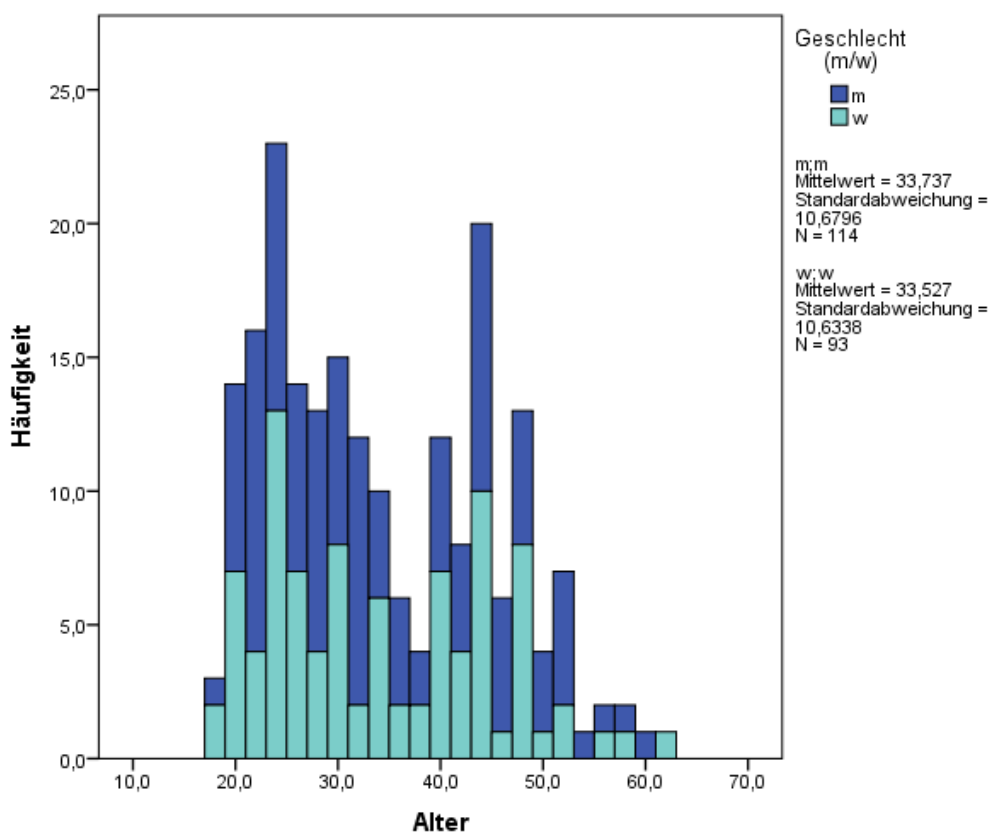


Abbildung 9: Altersverteilung des Patientenkollektivs

Bei Patienten mit einer d-TGA und ASO betrug der Mittelwert des Alters 21 ± 2 (N=11) Jahre, bei d-TGAs mit VU 33 ± 7 (N=37). Patienten mit I-TGA waren im Schnitt 39 ± 11 (N=11) und mit TOF

37 ± 11 (N=94) Jahre alt. EA-Patienten waren 34 ± 12 Jahre (N=23), nach Fontan-operierte Patienten 27 ± 8 Jahre (N=18) sowie Patienten mit anderen komplexen Herzfehlern 27 ± 6 Jahre (N=13) alt.

Einen Überblick gibt **Tabelle 5**.

3.2.2 Gewicht

Das durchschnittliche Gewicht der Patienten betrug in der gesamten Gruppe 73,4 ± 15,3 kg (n=207). Patienten mit einer d-TGA (ASO) wogen im Mittel 71,4 ± 9,9 kg (N=11), d-TGA (VU) Patienten 78,5 ± 16 (N=37), l-TGA Patienten 71,3 ± 20,8 kg (N=11), TOF-Patienten 72,6 ± 13,9 kg (N=94) und Patienten mit einer EA wogen 80,9 ± 18,9 kg (N=23). Fontan-Patienten wogen 63,6 ± 11,9 kg (N=18) und die Gruppe der anderen komplexen Herzfehler kam auf ein Durchschnittsgewicht von 69,3 ± 10,3 kg (N=13).

Auch diese Daten sind in **Tabelle 5** noch einmal zusammengefasst.

3.2.3 Körperoberfläche

Der Mittelwert der Körperoberfläche im gesamten Kollektiv betrug 1,85 ± 0,22 m² (N=207). Nach Diagnosen gruppiert betrug sie bei d-TGA (ASO) Patienten 1,85 ± 0,15 m² (N=11), bei d-TGA (VU) 1,93 ± 0,24 m² (N=37), bei l-TGAs 1,81 ± 0,3 m² (n=11), bei Patienten mit TOF 1,82 ± 0,2 m² (N=94) und bei EA 1,94 ± 0,23 m² (N=23). In den kleineren Gruppen betrug die mittlere Körperoberfläche 1,84 ± 0,56 m² bei Fontan-operierten Patienten (N=18), Patienten mit anderen schweren Herzfehlern kamen auf eine BSA von 1,77 ± 0,13 m².

Auch hier sei wieder auf **Tabelle 5** hingewiesen.

3.2.4 Body Mass Index

Der Mittelwert des Body Mass Index (BMI) aller Patienten lag mit 25,1 ± 4,2 kg/m² (N=207) knapp unter dem bundesdeutschen Durchschnitt von 2013 (25,9 kg/m²) (Statistisches Bundesamt 2013). In der Gruppe der d-TGAs mit ASO lag der Mittelwert bei 27 ± 3,2 kg/m² (N=11), in der d-TGA (VU)-Gruppe bei 25,4 ± 3,7 kg/m² (N=37), in der l-TGA-Gruppe bei 23,5 ± 4,9 kg/m² (N=13), in der TOF-Gruppe bei 25,5 ± 3,9 kg/m² (N=94) und in der EA-Gruppe bei 26,5 ± 5,3 kg/m² (N=23). Individuen nach Fontan-Operation kamen auf einen mittleren BMI von 22,7 ± 3,8 kg/m² (N=13) und die Gruppe der anderen schweren Herzfehler wies einen durchschnittlichen BMI von 25,3 ± 4 kg/m² (N=13) auf.

Die biometrischen Daten der einzelnen Gruppen sind in **Tabelle 5** noch einmal übersichtlich dargestellt.

Tabelle 5: Zusammenfassung der biometrischen Statistik. Die Werte sind als Mittelwert \pm SD angegeben.

	N	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	BSA (m²)	BMI (kg/m²)
d-TGA (ASO)	11	21 \pm 2	71,4 \pm 10	1,85 \pm 0,14	23,7 \pm 3,3
d-TGA (VU)	37	32 \pm 7	78,5 \pm 16	1,93 \pm 0,24	25,4 \pm 3,7
l-TGA	11	39 \pm 11	71,3 \pm 208	1,83 \pm 0,32	23,5 \pm 5
TOF	94	37 \pm 11	72,6 \pm 13,9	1,83 \pm 0,20	25,5 \pm 4
EA	23	34 \pm 12	80,8 \pm 18,9	1,95 \pm 0,20	26,5 \pm 5,3
Pat. nach Fontan-Operation	18	27 \pm 8	63,6 \pm 11,9	1,84 \pm 0,56	22,7 \pm 3,7
Weitere komplexe Herzfehler	13	28 \pm 6	69,3 \pm 10,27	1,77 \pm 0,13	25,4 \pm 4
Gesamt	207	34 \pm 11	73,4 \pm 15,3	1,85 \pm 0,22	25,1 \pm 4,2

3.3 Anamnese

3.3.1 Schweregradeinteilung der Herzinsuffizienz nach NYHA

Aufgrund der anamnestischen Angaben der Patienten und der subjektiven Einschätzung durch den behandelnden Arzt wurden die Patienten zur Kategorisierung der Schwere ihrer Herzinsuffizienz nach der NYHA-Klassifikation eingeteilt. Der größte Teil (N=157; 75,8%) der Patienten ließ sich in das Stadium I nach NYHA einteilen. Bei 50 Patienten (24,2%) bestand ein symptomatisches Stadium ihrer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV). Davon waren 31 Patienten (15 %) im NYHA-Stadium II kategorisiert, 16 Patienten (7,7%) befanden sich im NYHA–Stadium III. Nur drei Patienten (1,5%) Patienten befanden sich im schwersten Stadium der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klassifikation (Stadium IV).

Dies verdeutlicht **Abbildung 10**.

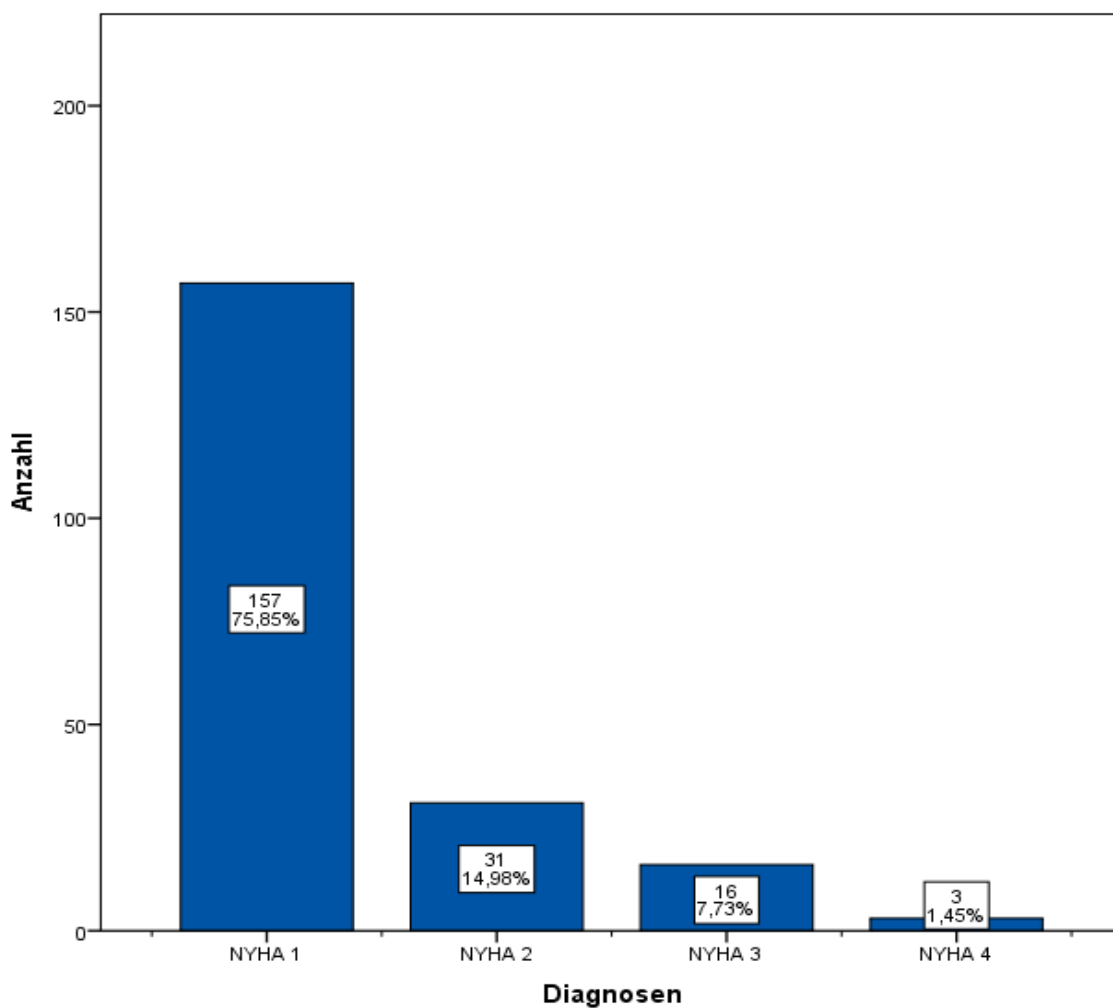


Abbildung 10: Schweregrad der Herzinsuffizienz im gesamten Kollektiv

Wie in **Tabelle 6** dargestellt, verteilen sich die NYHA-Klassen unter den verschiedenen Patientengruppen relativ homogen. Der Median lag bei allen Gruppen bei I (NYHA I-NYHA IV). Ausnahmen bildeten die I-TGAs mit einem Median von II in einem Bereich von NYHA I bis NYHA IV.

Tabelle 6: Schweregrad der Herzinsuffizienz nach Diagnosegruppen

	NYHA I		NYHA II		NYHA III		NYHA IV	
	N	%	N	%	N	%	N	%
d-TGA (ASO)	10	90,9	1	9,1	0	0	0	0,0
d-TGA (VU)	28	75,6	6	16,21	3	8,1	0	0,0
I-TGA	4	36,4	3	27,3	3	27,3	1	9,1
TOF	77	81,9	9	9,6	7	7,4	1	1,1
EA	19	82,6	3	13,0	0	0,0	1	4,3
Pat. nach Fontan- Operation	11	61,1	5	27,7	2	11,1	0	0,0
Weitere komplexe Herzfehler	8	61,5	4	30,7	1	7,7	0	0,0
Gesamt	157	75,9	31	15,0	16	7,7	3	1,5

3.3.2 Hospitalisierungen

Insgesamt wurden die Patienten zwischen dem 01.01.2009 und dem 31.04.2014 im Durchschnitt $2,2 \pm 3,2$ - mal stationär in der Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin der Universitätsmedizin Göttingen aufgenommen. Ein Histogramm zur Verteilung der Hospitalisierungs-Anzahl zeigt **Abbildung 11**.

Im Patientenkollektiv fallen vor allem die Patienten mit einer EA und d-TGA ASO auf. Der Mittelwert von Hospitalisierungen bei EA beträgt $0,8 \pm 1,4$ (N=23), bei d-TGA ASO $0,3 \pm 0,5$ (N=11), und liegt damit für beide Patientengruppen weit unter dem für das Studienkollektiv ermittelten Gesamtdurchschnitt ($p < 0,01$; t-Test für Mittelwertgleichheit d-TGA ASO und EA gegen restliche Herzfehler). Bei Patienten mit d-TGA (VU) betrug der Mittelwert der Hospitalisierungen $2,4 \pm 2,6$ (N=37), bei I-TGA $2,7 \pm 3$ (N=11) bei TOF-Patienten $2,52 \pm 3,42$ (n=94) und bei Patienten nach Fontan-OPs $3,1 \pm 5,1$ (N=18). In der Gruppe der weiteren komplexen Herzfehler beträgt der Durchschnitt $1,9 \pm 1,7$ (N=13).

Vergleicht man die Hospitalisierungen bezüglich des Herzfehler-Schweregrads (mittlere gegen schwere Komplexität), gibt es beim Mittelwert keinen signifikanten Unterschied zwischen Herzfehlern hoher ($1,8 \pm 1,3$; N= 90) und mittlerer Komplexität ($2,2 \pm 1,2$, N=117) ($p=0,3$).

In **Tabelle 7** sind die Anzahl der Hospitalisierungen nach der Schwere der Herzinsuffizienz aufgegliedert. Während bei Patienten im NYHA-Stadium I im Mittel nur $1,8 \pm 2,6$ Hospitalisierungen stattfanden, steigt die Rate bei Patienten im Stadium NYHA II auf $3,0 \pm 4,5$ an. Im Stadium NYHA III beträgt sie $4,1 \pm 3,9$ und im Endstadium der Herzinsuffizienz (NYHA IV)

beträgt die Hospitalisierungsrate $5,0 \pm 5,0$ ($p=0,12$; T-Test für Mittelwertgleichheit NYHA IV gegen NYHA I-III). Auffällig ist, dass Patienten mit einer NYHA Klasse von $\geq III$ eine im Mittel ($4,3 \pm 3,9$, $N=19$) signifikant höhere Hospitalisierungsrate haben als der Rest (2 ± 3 ; $N= 187$) ($p < 0,01$). Diesen Sachverhalt verdeutlicht **Abbildung 12**.

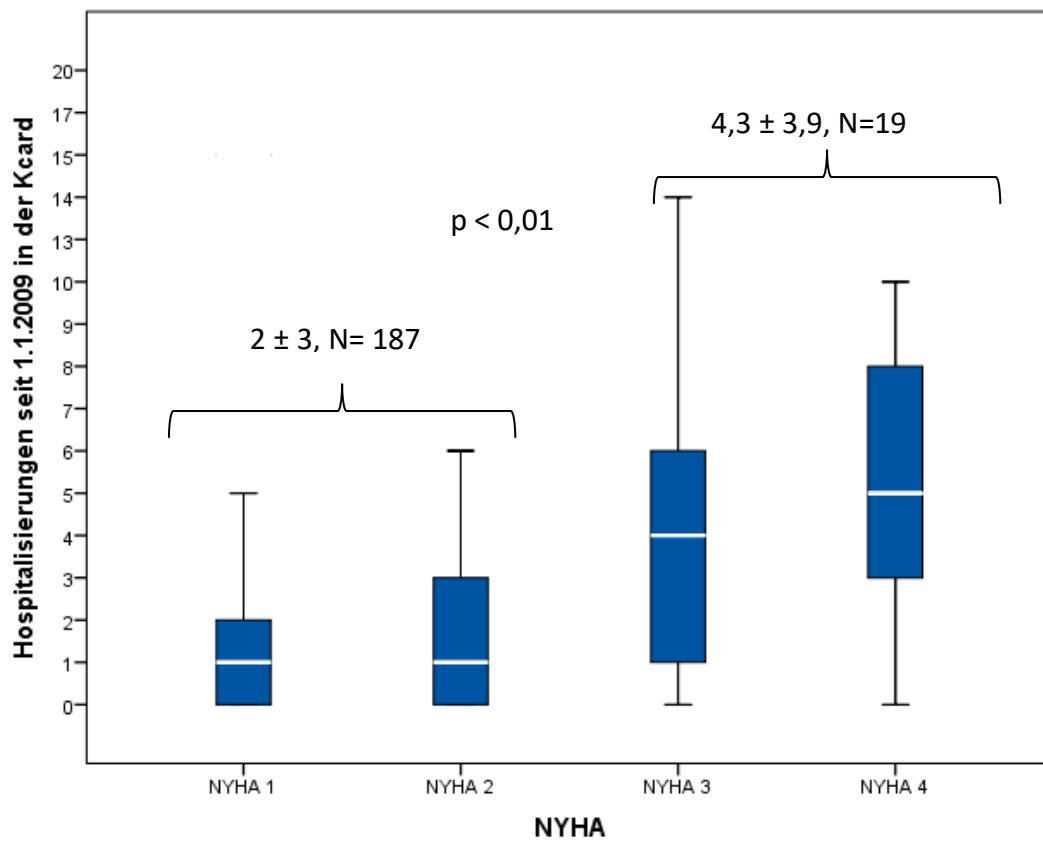


Abbildung 11: Boxplots der Hospitalisierungen seit 2009 nach Schweregrad

Tabelle 7: Vergleich Hospitalisierungen und Operationen nach Diagnose. Die Werte sind als Mittelwert \pm SD angegeben.

	Hospitalisierungen	Anzahl Operationen
	seit 01.01.2009	seit der Geburt
d-TGA (ASO)	0,3 \pm 0,5	1,18 \pm 0,45
d-TGA (VU)	2,4 \pm 2,6	1,4 \pm 1,1
I-TGA	2,7 \pm 3	0,8 \pm 0,9
TOF	2,5 \pm 3,4	2,5 \pm 1
EA	0,8 \pm 1,4	0,6 \pm 0,7
Pat. nach Fontan-Operation	3,1 \pm 5,1	2,7 \pm 1,4
Weitere komplexe Herzfehler	1,9 \pm 1,7	2,8 \pm 0,7
Gesamt	2,21 \pm 3,16	1,99 \pm 1,26

3.3.3 Anzahl an Operationen

Im gesamten Patientenkollektiv (N=207) wurden bei den Patienten im Mittel $2,0 \pm 1,3$ Herz- oder Gefäßoperationen durchgeführt.

Auch hier zeigte sich, ähnlich wie bei den Hospitalisierungen, dass bei Patienten mit einer EA im Mittel nur $0,6 \pm 0,7$ (N=23) Operationen durchgeführt wurden. Danach folgten I-TGAs mit $0,8 \pm 0,9$ (N=11) Operationen, d-TGAs (ASO) mit $1,12 \pm 0,4$ (N=11) d-TGAs (VU) mit $1,4 \pm 1,1$ (N=37) und TOF-Patienten mit $2,5 \pm 1$ (N=94). Die meisten Operationen fanden sich in der Gruppe weiterer komplexer Herzfehler mit $2,8 \pm 0,7$ (N=13) und bei den Fontan-Patienten mit im Mittel $2,7 \pm 1,4$ (N=18) Operationen. Diese Daten sind in **Tabelle 8** übersichtlich dargestellt.

Vergleicht man die OP-Anzahl bezüglich des Herzfehler-Schweregrads (mittlere gegen schwere Komplexität) gibt es beim Mittelwert keinen signifikanten Unterschied zwischen Herzfehlern hoher ($2,26 \pm 3,12$, N=90) und mittlerer Komplexität ($2,18 \pm 3,2$, N=117) ($p=0,86$ im t-Test für Mittelwertgleichheit).

Sortiert nach Schweregrad der Herzinsuffizienz zeigt sich ein eher homogenes Bild. In der NYHA I Gruppe betrug der Mittelwert der Operationen $2,0 \pm 1,3$ (N=145), in NYHA II $1,9 \pm 1,1$ (N=31), in NYHA III $2,1 \pm 1,4$ (N=16) und in der NYHA Gruppe IV nur $1,0 \pm 1,0$ (N=3). **Tabelle 7** gibt einen Überblick über die Anzahl der Herz-/Gefäßoperationen bei den einzelnen Herzfehlern.

Tabelle 8: Vergleich Hospitalisierungen und Operationen nach NYHA. Die Werte sind als Mittelwert \pm SD angegeben.

	Hospitalisierungen	Anzahl Operationen
	seit 01.01.2009	seit der Geburt
NYHA I	1,8 \pm 2,6	2 \pm 1,3
NYHA II	3,0 \pm 4,5	1,9 \pm 1,1
NYHA III	4,3 \pm 3,9	2,1 \pm 1,4
NYHA IV	5,0 \pm 5,0	1,0 \pm 1,0

3.4 MRT

3.4.1 Deskriptive Statistik

3.4.1.1 Gesamtkollektiv

Insgesamt waren von 111 Patienten (53,62 %) Messungen der RV-EF vorhanden. Sie betrug im Mittel $47,06 \pm 11,79$ %. Für die LV-EF waren es 119 Datensätze (57,49 %), welche im Mittel $57,04 \pm 9,58$ % betrug. Der LV- enddiastolische Volumenindex (EDVi) wurde ebenfalls bei 119 Patienten bestimmt und betrug $80,6 \pm 28,9$ cm/m², während der RV-EDVi bei 105 Patienten (50,73 %) aus den MRT-Befunden ersichtlich war. Hier betrug der Mittelwert $98,4 \pm 40,1$ cm/m².

3.4.1.2 Nach Schweregrad der Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA I betrug die RV-EF $46,5 \pm 11,3$ % (n=88), bei Patienten im Stadium NYHA II $49,7 \pm 13,7$ % (N=15), bei Individuen im Stadium NYHA III $50,0 \pm 14,8$ % (N=7). In der NYHA Gruppe IV gab es nur einen Patienten mit einer RV-EF von 39 %. Die LV-EF betrug bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA I $58,3 \pm 8,0$ % (N=91), in NYHA II $54,7 \pm 11,6$ % (N=19) und bei NYHA III $51,2 \pm 15,9$ % (N=8). Im Herzinsuffizienzstadium NYHA IV wurde nur bei einem Patienten die LV-EF bestimmt und betrug 37 %. Bei Patienten der NYHA-Klassen III und IV war die LV-EF mit $p = 0,016$ signifikant niedriger als in den Klassen I und II. Der EDVi des RV betrug bei NYHA I $99,6 \pm 31,0$ ml/m² (N=85), bei NYHA II $80,5 \pm 29,5$ ml/m² (N=12) und bei NYHA III $77,3 \pm 30,4$ ml/m² (N=7). Bei NYHA IV war auch hier nur ein Patient eingeschlossen mit einem EDVi von 353 ml/m² ($p=0,025$). Der LV-EDVi betrug bei

NYHA I $79,3 \pm 23,3$ ml/m² (N=92), bei NYHA II $78,6 \pm 42,9$ ml/m² (N=18) und bei NYHA III $103,0 \pm 42,5$ ml/m² (N=8). In NYHA IV war auch hier nur ein Patient. Hier betrug der LV-EDVi 55 ml/m².

3.4.1.3 Nach Komplexität des Herzfehlers

Herzfehler mittlerer Komplexität hatten im Mittel eine RV-EF von $44,6 \pm 10$ % (N=78) und eine LV-EF von $56,7 \pm 9,5$ % (N=77). Die komplexen Herzfehler hatten einen Mittelwert bei RV-EF von $52,8 \pm 13,7$ % (N=33) und LV-EF von $57,6 \pm 9,7$ % (N=42). Bei den Volumenindices zeigten die Herzfehler mit mittlerer Komplexität einen RV-EDVi von $102,6 \pm 40,9$ ml/m² (N=74) und einen LV-EDVi von $77,3 \pm 17,8$ ml/m² (n=78). Die Herzfehler hoher Komplexität hatten im Durchschnitt einen RV-EDVi von $88,1 \pm 36,8$ ml/m² (N=31) und einen LV-EDV von $86,8 \pm 42,2$ ml/m² (N=41). Im Vergleich zeigte sich nur bei der RV-EF ein signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Komplexitäten der Herzfehler ($p=0,001$).

3.4.1.4 Nach Systemventrikel

Die MRT-Daten aufgeschlüsselt nach vorliegendem Systemventrikel sind im Folgenden beschrieben. Bei linkem Systemventrikel betrug die mittlere RV-EF $45,4 \pm 11,6$ % (N=91) und die LV-EF $57,5 \pm 9,1$ % (N=99). Der RV-EDVi hatte bei linkem Systemventrikel eine mittlere Größe von $98 \pm 40,9$ ml/m² (N=86) und der LV-EDVi $80,8 \pm 27,1$ ml/m² (N=99). Für einen rechten Systemventrikel lagen etwas weniger Daten vor. Hier betrug die mittlere RV-EF $54,3 \pm 9,9$ % (N=20) und die LV-EF $54,7 \pm 11,5$ % (N=20). Der RV-EDVi lag bei $99,8 \pm 37,5$ ml/m² (N=19) und der LV-EDVi bei $79,8 \pm 37,4$ ml/m² (N=20).

Auch hier zeigten sich nur im Vergleich der RV-EF ein signifikanter Unterschied ($p=0,002$) zwischen den Gruppen.

3.4.2 Korrelation nach NYHA-Klasse

Für die vorliegende Fragestellung wurden die MRT-Daten mit dem anamnestischen und klinischen Schweregrad der Herzinsuffizienz korreliert. Hier zeigte sich für die LV-EF eine negative Korrelation mit der NYHA-Klassifikation mit einem Korrelationskoeffizienten $T(b) = -0,152$ ($p = 0,04$) und für den RV-EDVi eine positive Korrelation mit einem Koeffizienten von $T(b) = 0,175$ ($p = 0,03$). Das heißt, dass eine Abnahme der EF mit einer Zunahme der Herzinsuffizienz korreliert. Ebenfalls lässt sich sagen, dass bei einer Zunahme des RV-EDVi mit einer Zunahme

der Herzinsuffizienz zu rechnen ist. Für die übrigen MRT-Werte konnte keine signifikante Korrelation mit der klinischen Schweregradeinteilung gezeigt werden. Zusammenfassend stellt **Tabelle 9** die Korrelationen dar.

Tabelle 9: Korrelation der MRT-Daten mit NYHA-Klasse. Die Werte sind als Mittelwert \pm SD angegeben.

	RV-EF (%)	RV-EDVi (ml/m²)	LV-EF (%)	LV-EDVi (ml/m²)
T(b)	0,08	-0,175	-0,152	-0,08
p	0,3	0,03	0,04	0,91
NYHA I	46,0 \pm 12,1 (N = 89)	98,6 \pm 32,3 (N = 86)	58,2 \pm 7,9 (N = 92)	79,4 \pm 23,2 (N = 93)
NYHA II	49,7 \pm 13,6 (N = 15)	80,5 \pm 29,5 (N = 12)	54,7 \pm 11,6 (N = 19)	78,6 \pm 42,9 (N = 18)
NYHA III	50,0 \pm 14,8 (N = 7)	77,3 \pm 30,4 (N = 7)	51,2 \pm 15,9 (N = 8)	103,0 \pm 42,5 (N = 8)
NYHA IV	39,0 \pm 0,0 (N = 1)	353,00 \pm 0,0 (N = 1)	37,0 \pm 0,0 (N = 1)	55,0 \pm 0,0 (N = 1)
Gesamt	46,7 \pm 12,4 (N = 112)	97,5 \pm 40,9 (N = 106)	57,0 \pm 9,5 (N = 120)	80,6 \pm 28,7 (N = 120)

3.5 Spiro-Ergometrie und Belastungs-Elektrokardiographie

3.5.1 Deskriptive Statistik

3.5.1.1 Gesamtkollektiv

Insgesamt wurde bei 154 Patienten (74,4 %) eine ergometrische Untersuchung durchgeführt. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde die maximale Leistung durch das Körpergewicht dividiert. Bei 125 Patienten (60,4 %) wurde gleichzeitig eine Spiro-Ergometrie durchgeführt um die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2 max in ml/(min x kg)) zu bestimmen. In der Gesamtheit aller Patienten war der Mittelwert der maximal erbrachten Leistung $1,88 \pm 0,52$ W/kg Körpergewicht

(KG) (N=154) während die maximale Sauerstoffaufnahme bei $23,45 \pm 8,36$ ml/(min x kg KG) (N=125) lag.

Im Folgenden werden die Mittelwerte der maximal erreichten Leistung und der maximalen Sauerstoffaufnahme im Belastungs-EKG, beziehungsweise der Spiroergometrie, nach Hauptdiagnose und Schweregrad der Herzinsuffizienz verglichen.

3.5.1.2 Nach Schweregrad der Herzinsuffizienz

Bei Patienten im Stadium NYHA I betrug die maximale Leistung $1,95 \pm 0,49$ W/kg KG (N=149), im Stadium NYHA II $1,75 \pm 0,55$ W/kg KG (N=20), im Stadium NYHA III $1,19 \pm 0,39$ W/kg KG (N=8) und im Stadium NYHA IV $0,93 \pm 0,04$ W/kg KG (N=2) ($p < 0,001$). Ein ähnliches Bild zeigte sich bei der VO_2 max in der Spiroergometrie. Hier betrug die VO_2 max im Stadium NYHA I $24,38 \pm 7,7$ ml/(min x kg KG) (N=101), im Stadium NYHA II $20,50 \pm 9,95$ ml/(min x kg KG) (N=16), im Stadium NYHA III $13,43 \pm 4,35$ ml/(min x kg KG) (N=6) und im Stadium NYHA IV $11,1 \pm 2,82$ ml/(min x kg KG) (N=2; $p < 0,001$). Dies wird in Abbildung 12 dargestellt.

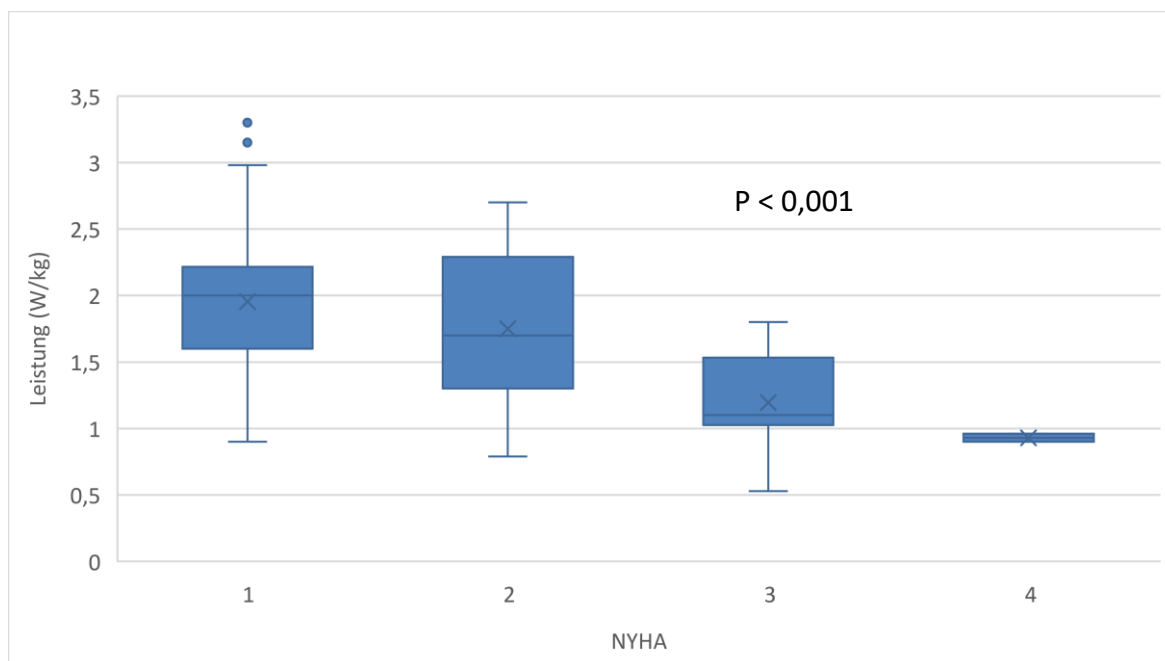


Abbildung 12: Boxplot Leistung (W/kg KG) nach Schweregrad der Herzinsuffizienz

3.5.1.3 Nach Schweregrad des Herzfehlers

Patienten mit Herzfehlern hoher Komplexität erbrachten im Mittel in der Ergometrie eine maximale Leistung von $1,9 \pm 0,5$ W/kg KG (N=65). Verglichen mit den Patienten, die an einem Herzfehler mit mittlerer Komplexität litten, zeigte sich aber kein signifikanter Unterschied. Hier

betrug die maximale Leistung $1,8 \pm 0,5$ W/kg KG (N=89). Bei der VO_2 max zeigten die Patienten mit mittel-komplexen Herzfehlern im Durchschnitt Werte von $24,1 \pm 9,6$ ml/(min x kg KG) (N=73) und Patienten mit hoch-komplexen Herzfehlern $21,7 \pm 6$ ml/(min x kg KG) (N=52). Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

3.5.1.4 Nach Systemventrikel

Patienten mit linkem Systemventrikel kamen auf eine mittlere Leistung von $1,9 \pm 0,5$ W/kg KG (N=121) und eine VO_2 max von $23,9 \pm 8,9$ W/kgKG x min (N=94). Bei Herzfehlern mit rechtem Systemventrikel zeigte sich eine mittlere Leistung von ebenfalls $1,9 \pm 0,4$ W/kgKG (N=33) und eine VO_2 max von $20,9 \pm 6,0$ (N=31).

Beide Patientengruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich der Spiro-/Ergometrischen Daten.

3.5.2 Korrelation nach NYHA-Klasse

Auch die Daten der Spiro Ergometrie wurden mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA korreliert. Hier zeigte sich für die VO_2 max ein Korrelationskoeffizient T(b) von -0,322 ($p < 0,001$; N=125). Die Leistung (W/kg KG) korrelierte mit einem T(b) von -0,255 ($p < 0,001$; N=154) mit der NYHA-Klasse.

Da bei manchen Patienten nur die maximal erreichte Leistung und nicht die VO_2 max bestimmt wurde, wurden beide Werte untereinander noch einmal korreliert. Hier zeigte sich bei einem T(b) von 0,593 ($p < 0,001$; N=124) eine signifikante Korrelation zwischen maximaler Sauerstoffaufnahme und maximal erreichbarer Leistung.

3.5.3 Korrelation mit Hospitalisierungen

Es gab einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen der Leistung/kg (Korrelationskoeffizient nach Pearson -0,236; $p < 0,01$) sowie der VO_2 max (Korrelationskoeffizient nach Pearson -0,3; $p < 0,01$) mit der Anzahl der Hospitalisierungen der letzten fünf Jahre.

3.6 Medikation

3.6.1. Deskriptive Statistik

3.6.1.1 Gesamtkollektiv

Im gesamten Patientenkollektiv nahmen 103 Patienten gar keine Herzinsuffizienz-Medikamente ein (49,8 %). 56 Patienten nahmen ein Medikament (27,1 %), 30 Patienten zwei Medikamente (14,5%), 7 Patienten drei Medikamente (3,4 %) und 11 Patienten nahmen vier Medikamente ein (5,3 %). Aufgeschlüsselt nach Wirkstoffgruppen nahmen die meisten Patienten einen ACE-Hemmer, bzw. einen Angiotensinrezeptorblocker ein (N=84). In absteigender Reihenfolge folgten Beta-Blocker (N=69), Thiazid-Diuretika (N=16) , Schleifendiuretika (N=13) und Aldosteronantagonisten (N=2). Insgesamt vier Patienten inhalierten intermittierend Sauerstoff.

3.6.1.2 Nach Herzfehler

Die Medikamenteneinnahme nach Herzfehler ist in **Tabelle 10** aufgeschlüsselt.

Die meisten Medikamente wurden von Patienten mit einer I-TGA eingenommen. Im Median nahmen diese Menschen 1,5 Medikamente pro Tag. Patienten mit d-TGA, nach einer Fontan-Operation und aus der Gruppe der weiteren Herzfehler nahmen im Median ein Medikament auf Grund ihrer Herzinsuffizienz ein. In der Gruppe der TOF-Patienten lag der Median bei 0,5 und Patienten mit einer EA sowie einer d-TGA welche eine Vorhofumkehroperation erfahren haben nahmen keine Medikamente ein.

Tabelle 10: Herzinsuffizienz-Medikation nach Diagnose

	Median	Anzahl der Herzinsuffizienz-Medikamente									
		0		1		2		3		4	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
d-TGA (ASO)	1,0	13	32,5	16	40,0	9	22,5	0	0,0	2	5,0
d-TGA (VU)	0,0	8	72,7	2	18,2	1	9,1	0	0,0	0	0,0
I-TGA	1,5	5	35,7	2	14,3	3	21,4	2	14,3	2	14,3
TOF	0,5	47	50,0	28	29,8	12	12,8	4	4,3	3	3,2
EA	0,0	20	83,3	2	8,3	1	4,2	1	4,2	0	0,0
Pat. nach Fontan- Operation	1,0	6	46,2	3	23,1	1	7,7	0	0,0	3	23,1
Weitere komplexe Herzfehler	1,0	4	36,4	3	27,3	3	27,3	0	0,0	1	9,1
Gesamt		103	49,8	56	27,1	30	14,5	7	3,4	11	5,3

3.6.2.3 Nach Schweregrad der Herzinsuffizienz

Die Verteilung der Medikamenteneinnahme nach Schweregrad der Herzinsuffizienz ist in **Tabelle 11** dargestellt. In NYHA-Klasse I liegt der Median der eingenommenen Medikamente bei 0, in den Klassen II und III steigt der Median auf 1 an. Bei den Patienten mit stärkster Herzinsuffizienz (NYHA IV) liegt der Median der Medikamenteneinnahme bei 2.

Tabelle 11: Herzinsuffizienz-Medikation nach NYHA-Klasse

		Anzahl der Herzinsuffizienz-Medikamente									
	Median	0		1		2		3		4	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
NYHA I	0	85	54,1	46	29,3	21	13,4	2	1,3	3	1,9
NYHA II	1	14	45,2	4	12,9	5	16,1	3	9,7	5	16,1
NYHA III	1	3	18,8	6	37,5	3	18,8	1	6,3	3	18,8
NYHA IV	2	1	33,3	0	0,0	1	33,3	1	33,3	0	0,0

3.6.2 Korrelation

Die Anzahl der Herzinsuffizienz-Medikamente korrelierte mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,229 signifikant ($p < 0,001$) mit der NYHA-Klassifikation.

4 Diskussion

4.1 Erkenntnisse

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Auswertung von 207 erwachsenen Patienten, welche in einem Zeitraum von 28 Monaten mit einem mittelschweren oder schweren angeborenen Herzfehler in der Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin der Universitätsmedizin Göttingen betreut wurden. Ziel war es, objektive Marker für eine klinische Herzinsuffizienz zu finden und zu überprüfen, ob die klinische Einschätzung der Herzinsuffizienz nach NYHA die objektiv bestimmten Parameter der kardiovaskulären Leistungsfähigkeit widerspiegelt. Neben biometrischen und anamnestischen Daten, wurden besonders Daten aus der kardialen MRT und Spiroergometrie berücksichtigt. Die analysierten Parameter wurden verwendet, weil sie bei einer großen Anzahl von Patienten verfügbar waren und objektiv erhoben werden können. Auf die Auswertung der echokardiographischen Untersuchungsbefunde wurde verzichtet, da v.a. die rechtsventrikulären Dimensionen und Funktion echokardiographisch schwerer zu objektivieren sind als in der MRT. Zudem wurden die echokardiographischen Befunde von mehreren unterschiedlichen Untersuchern in einem nicht-standardisierten Verfahren erhoben

Im gesamten Zeitraum wurden 523 Patienten mit angeborenen Herzfehlern in der EMAH-Ambulanz der Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin betreut. 207 davon erfüllten die Kriterien für einen mittelschweren bis schweren Herzfehler. Dies entspricht einer Prävalenz die vergleichbar mit Studien aus anderen EMAH-Zentren ist. In einer großen amerikanischen Studie von Hofmann et al. zeigte sich eine Prävalenz von 75% für leichte Herzfehler und 25% für mittelschwere und schwere Herzfehler (Hoffman et al. 2004). Das Göttinger Kollektiv liegt mit einem Anteil von 39% schwerer und mittelschwerer Herzfehler etwas über dem amerikanischen Kollektiv. Zu bedenken ist hier allerdings der kurze Beobachtungszeitraum. Da vielen Patienten mit einem leichten angeborenen Herzfehler (z.B. VSD) im Erwachsenenalter ein Untersuchungsintervall von z.T. 2-3 Jahren empfohlen wird, wurde ein Teil dieser Patienten während des Beobachtungszeitraum nicht erfasst. Außerdem werden Patienten mit leichten angeborenen Herzfehlern häufig auch von niedergelassenen Kardiologen/EMAH-Kardiologen primär betreut und nur bei speziellen Fragestellungen in einem EMAH-Zentrum vorgestellt.

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit ist in der Geschlechterverteilung (45 % weiblich, 55 % männlich) ähnlich der Prävalenz von angeborenen Herzfehlern in Lindingers PAN-Studie von 2007 (männlich 46,7 %, weiblich 53,2 %). Eine große kanadische, multizentrische Studie legt nahe, dass die Inanspruchnahme einer Betreuung von EMAH in einem spezialisierten Zentrum unabhängig vom Geschlecht ist (Reid et al. 2004). Dieselbe Studie konnte allerdings zeigen, dass nur 47 % (95 %; Konfidenzintervall 42-52 %) der Patienten mit angeborenem Herzfehler nach Erreichen des Erwachsenenalters in ein EMAH-Zentrum überführt werden konnten.

Das Durchschnittsalter der EMAH der vorliegenden Studie war 34 ± 11 Jahre und deckt sich mit einer amerikanischen Multizenterstudie an 169 Patienten mit angeborenem Herzfehler ($33,6 \pm 11,6$ Jahre) aus den Jahren 2005-2013 (Lin et al. 2014).

Der BMI lag mit $25,1 \pm 4,2$ kg/m² knapp unter dem deutschen Bundesdurchschnitt von 25,9 kg/m² (Statistisches Bundesamt 2013). Er ist gut vergleichbar mit der englischen Multizenterstudie von Lin et al. bei der ein BMI von $25,1 \pm 5,0$ kg/m² beschrieben wurde (Lin et al. 2014).

Insgesamt wurden die Patienten im Schnitt $2,2 \pm 3,2$ -mal innerhalb von 5 Jahren stationär aufgenommen (0,4/Jahr). Hierunter fallen zum einen stationäre Aufnahmen wegen elektiver, invasiver Diagnostik wie zum Beispiel Herzkatheteruntersuchungen, aber auch Aufnahmen im Rahmen von Exazerbationen ihrer Grunderkrankung. Auffällig ist hier der Anstieg der Hospitalisierungen mit steigendem Schweregrad der Herzinsuffizienz. Außerdem fällt auf, dass in der vergleichbaren Studie von Lin eine Hospitalisierungsrate von 10 Hospitalisierungen in 8 Jahren vorlag (1,25/Jahr) (Lin et al. 2014). Es ist möglich, dass die größere Anzahl an Krankenhausaufnahmen auf den größeren Zeitraum von Lins Studie zurückzuführen ist.

In Lins Studie hatten die Patienten in ihrer Anamnese $1,7 \pm 1,1$ kardiovaskuläre Operationen (Lin et al. 2014). Im Vergleich dazu fanden sich im Göttinger Patientenkollektiv $2,0 \pm 1,3$ Operationen. Die Anzahl der Operationen ist allerdings sehr abhängig vom vorliegenden Herzfehler. So wurden zum Beispiel bei Patienten mit EA kaum Operationen durchgeführt. Dies spiegelt auch aktuelle Therapie-Empfehlungen wider (Vogt et al. 2014). Patienten nach Fontan-Operationen hatten im Schnitt am meisten ($3,0 \pm 1,4$) Operationen. Dies liegt in den meisten Fällen am mehrzeitigen Vorgehen. Erst wird eine aortopulmonale Shunt-Operation oder eine Bändelung

der Pulmonalarterie durchgeführt, es folgt eine Glenn-Operation, welche dann später zur Fontanzirkulation komplettiert wird.

Bezüglich des Schweregrads der Herzinsuffizienz scheint das Göttinger Patientenkollektiv eine niedrigere Ausprägung zu haben als Patienten in anderen Zentren. Der NYHA-Klasse I wurden 75,85 % (Vergleich Lin et al.: 49,1 %), der Klasse II 14,9 % (Lin: 36,1 %), der Klasse III 7,73 % (Lin: 14,2 %) und der Klasse IV 1,45 % (Lin 0,6 %) zugeordnet. Auffällig im Vergleich mit Lins Kollektiv ist die geringere Anzahl an Korrekturoperationen (siehe oben: $1,7 \pm 1,1$ in Lins Gruppe, $1,99 \pm 1,26$ im Göttinger Kollektiv). Auf der einen Seite lässt ein höheres Operationsaufkommen mit erhöhtem Trauma durch Herz-Lungen-Maschinen (Hill 1998) und damit einhergehend schlechterer myokardialer Performance (Sugita und Fujii 2018) ein Fortschreiten der Herzinsuffizienz vermuten. Außerdem ist die Indikation für Re-Operationen meistens mit zunehmender, kardialer Belastung verknüpft. Auf der anderen Seite ist aber auch eine größere Anzahl nicht vollständig korrigierter Herzfehler, beziehungsweise unkorrigierter Herzfehler, in Lins Kollektiv denkbar. Auf Grund der geringen Fallzahlen und der dadurch eher heterogenen Verteilung von Diagnosen lässt sich aber schwer ein grundsätzlicher Unterschied beweisen.

Die Göttinger Patienten nahmen im Median ein klassisches Herzinsuffizienz-Medikament ein. Auffällig war die schwache Korrelation von Anzahl der Herzinsuffizienz-Medikamente mit der NYHA-Klasse. In NYHA I nahmen die Patienten im Median kein Medikament ein. In Klassen II und III lag der Median der Medikamenteneinnahme bei einem Medikament. In Klasse IV stieg der Median auf 2 an. Der Korrelationskoeffizient zeigte zwar mit 0,229 ($p < 0,001$) einen signifikanten Zusammenhang zwischen NYHA-Klasse und Medikamenteneinnahme an, erwartet wurde allerdings ein stärkerer Korrelationskoeffizient. Die Leitlinien für die Versorgung von EMAH verweisen zum Thema der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz auf die ESC-Leitlinien für akute und chronische Herzinsuffizienz (Baumgartner et al. 2010; Ponikowski et al. 2016). Hier wird bereits bei asymptomatischen Patienten (ohne Vorliegen von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit) die Therapie mit einem ACE-Hemmer empfohlen. Bei symptomatischen Patienten (NYHA II und höher) soll zusätzlich mit einem Beta-Blocker therapiert werden (Ponikowski et al. 2016). Auf Grund dieser Empfehlungen war mit einer höheren Anzahl an Medikamenten, vor allem bei den symptomatischen, aber auch bei den asymptomatischen Patienten zu rechnen.

Die vorliegende Studie zeigte, dass sowohl die Spiro-Ergometrie (VO_{2max} und W/kg KG) als auch die MRT (LV-EF und RV-EDVi) signifikant mit dem subjektiven Schweregrad der Herzinsuffizienz bei EMAH korrelieren.

Die spiroergometrischen Daten zeigten in der Gesamtheit der Patienten einen Mittelwert von $23,4 \pm 8,4$ ml/(min x kg KG) bei der maximalen Sauerstoffaufnahme und $1,9 \pm 0,5$ W/kg KG bei der maximal erbrachten Leistung. Als Normwert für gesunde Erwachsene wird in der Literatur eine VO_{2max} von 30-50 ml/(min x kg KG) angegeben (Meyer und Kindermann 1999). Für die maximale Leistung gilt als Normwert 2,5 - 3 W/kg KG (Güllich und Krüger 2013). Die Patienten im Göttinger Kollektiv befinden sich also aus leistungsphysiologischer Sicht im unterdurchschnittlichen Bereich. Diese Daten decken sich mit einer retrospektiven Studie aus London an 335 EMAH. Die Autoren konnten hier für ihre Patienten nicht nur eine reduzierte VO_{2max} von $21,7 \pm 8,5$ ml/(min x kg KG) feststellen, sondern korrelierten sogar eine erniedrigte VO_{2max} mit erhöhter Anzahl und Dauer von Krankenhausaufenthalten und Tod (Diller et al. 2005). Was die Häufigkeit der Hospitalisierungen der letzten fünf Jahre betrifft konnte auch der vorliegenden Studie einen hochsignifikanten Zusammenhang mit den spiroergometrischen Daten gezeigt werden.

Die VO_{2max} und Einteilung in die NYHA-Klasse bei den Göttinger Patienten der vorliegenden Studie zeigten eine signifikante Korrelation. Bei einigen Patienten war im Belastungs-EKG nur die maximal erreichte W/kg KG bestimmt, daher wurde auch dieser Wert mit der NYHA-Klasse korreliert. Hier zeigte sich ebenfalls eine signifikante negative Korrelation. Der niedrige Korrelationskoeffizient von - 0,255 ist vermutlich auch in der Tatsache begründet, dass schon bei subjektiv asymptomatischen Patienten eine objektiv verminderte Leistungsfähigkeit vorliegt. Dies zeigt sich in der Tatsache, dass bereits bei Patienten, welche in die Kategorie NYHA I eingruppiert waren, die maximale Sauerstoffaufnahme VO_{2max} sowie die maximal erbrachte Leistung erniedrigt waren. Auch dieses Phänomen lässt sich in Dillers Studie aus London wiederfinden. Hier lag die VO_{2max} bei $26,1 \pm 8,2$ ml/(min x kg) bei asymptomatischen Patienten (Diller et al. 2005). Also bedeutet das Fehlen von klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz nicht automatisch, dass eine normale kardiozirkulatorische Leistungsfähigkeit vorliegt. Eventuell ist bei EMAH (welche verhältnismäßig jung sind) eine bessere Kompensation der Herzinsuffizienz möglich.

Bei den MRT-Daten zeigte sich ein Mittelwert der LV-EF von $57,5 \pm 9,6$ %. Wie bei der Echokardiografie kann hier als Normwert eine EF von über 60 % angegeben werden. Die EF-

Daten der Göttinger Patienten decken sich gut mit einer prospektiven deutschen Multizenterstudie an 104 EMAH aus dem Jahr 2010 des *German Network for Congenital Heart Disease*. Hier konnte eine mittlere EF von $58,1 \pm 7,3$ % gezeigt werden (Lemmer et al. 2011). Allerdings wurden in diese Studie nur Patienten mit Herzfehlern, welche das rechte Herz betreffen eingeschlossen. Hierzu zählten vor allem TOF und Pulmonalatresie.

Der RV-EDVi betrug $98,4 \pm 40,1$ cm/m². Die Referenzwerte sind abhängig vom Alter und dem Geschlecht. Bei gesunden Probanden wurden Werte zwischen 69 und 89 cm/m² angegeben, wobei ein höheres Alter und das weibliche Geschlecht zu eher niedrigen Werten führen (Aquaro et al. 2016). Diese Werte differieren leicht mit den Daten aus Lemmers Multizenterstudie. Hier wurde ein mittlerer RV-EDVi von $115,1 \pm 31,7$ cm/m² beschrieben. Eine Ursache für diese Differenz könnte die Tatsache sein, dass in oben genannter Studie nur Patienten mit Rechtsherzversagen eingeschlossen wurden während in der vorliegenden Studie ein gemischtes Kollektiv vorlag.

4.2 Interpretation

Patienten mit angeborenen Herzfehlern sind eine Patientengruppe mit steigender Mortalität und Morbidität. Diese Tatsache liegt darin begründet, dass immer mehr Patienten mit einem angeborenen Herzfehler das Erwachsenenalter erreichen. Krankenhausaufenthalte und -behandlungen sowie die Sterblichkeit dieser Patienten haben sich in den letzten Jahren aus der Kindheit in das Erwachsenenalter verschoben und stellen die versorgenden Mediziner damit vor neue Herausforderungen (Khairy et al. 2010).

Die NYHA-Klassifikation ist eine bewährte, einfach anzuwendende und kostenneutrale Methode zur Abschätzung des Schweregrades einer Herzinsuffizienz bei Erwachsenen mit erworbenen und auch angeborenen Herzfehlern. Allerdings gibt es bei beiden Gruppen Hinweise darauf, dass objektive Marker die Ausprägung der Herzschwäche sensibler detektieren können als die subjektive Eingruppierung (Hebert et al. 2011; Diller et al. 2005).

Die vorliegende Studie hatte das Ziel, objektive Marker für den Schweregrad der Herzinsuffizienz bei EMAH zu finden und den Zusammasymptomatischenhang dieser Marker mit der NYHA-Klassifikation darzustellen. Aus einer Vielzahl von Daten aus Anamnese, klinischer Untersuchung, Labor- und technischen Untersuchungen (MRT, Spiroergometrie, etc.) konnten in der vorliegenden Studie Parameter identifiziert werden, welche mit der NYHA-Klasse korrelierten.

Die Fahrrad-Ergometrie ist eine objektive Methode zur Überprüfung der körperlichen Belastungsfähigkeit bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Wir konnten eine Korrelation zwischen subjektivem Schweregrad (NYHA) und objektiven Parametern ($VO_2\max$ und maximaler Leistungsfähigkeit W/kg) darstellen. Der niedrige Korrelationskoeffizient lässt sich am ehesten dadurch begründen, dass schon asymptomatische EMAH erniedrigte Spiroergometrie-Werte aufzeigen. Dies stützt die These von Diller et al. wonach der Schweregrad der Herzinsuffizienz nicht optimal durch die NYHA-Klasse wiedergespiegelt wird (Diller et al. 2005). Ähnlich wie Diller legt die vorliegende Arbeit den Schluss nahe, dass durch lebenslange Adaptation an die verminderte Leistungsfähigkeit das subjektive Gefühl für ebendiese schwer einzuschätzen ist. Außerdem ist eine bessere Kompensation der Herzinsuffizienz auf Grund des verhältnismäßig jungen Alters der Patienten denkbar. Es besteht daher die Gefahr, aufgrund der Oligo-Symptomatik der Patienten Therapieentscheidungen zu spät oder gar nicht an den tatsächlichen Progress der Erkrankung angepasst zu treffen. Dies lässt sich auch in den aktuellen Leitlinien zu Diagnostik und Therapie von EMAH finden, in denen der Nutzen von Belastungstests auch in Hinblick auf Lebensqualität und Mortalität hervorgehoben wird (Baumgartner et al. 2010). Empfehlungen für die Häufigkeit und Therapie-Konsequenzen findet man an dieser Stelle allerdings nicht, so dass auf dem Gebiet mit Sicherheit noch Studien folgen müssen.

Auch die kardiale MRT besitzt einen wichtigen Stellenwert in der Diagnostik von EMAH Patienten (Baumgartner et al. 2010). Insbesondere im Langzeitverlauf bietet die MRT-Diagnostik ein ideales diagnostisches Hilfsmittel. Die erhobenen Daten sind leicht reproduzierbar und sind weniger abhängig vom Untersucher als beispielsweise echokardiographische Daten. Zur Verlaufskontrolle ist sie besonders geeignet, da keine ionisierende Strahlung notwendig ist (Babu-Narayan et al. 2016; Kilner et al. 2010). Limitierend in der flächendeckenden MRT-Untersuchung von EMAH waren lange Zeit die Sicherheitsrisiken bei Patienten mit kardialen Implantaten; vor allem Herzschrittmachern und ICD. Insbesondere Erhitzungseffekte, die Möglichkeit mechanischer Dislokation und elektromagnetischer Effekte (Fehlfunktionen) machte die Durchführung von MRT-Untersuchungen bei Patienten mit kardialen elektronischen Implantaten im Rahmen der Routineversorgung unmöglich. Hierzu gab es in den letzten Jahren eine Menge Studien, die eine sichere Durchführung von MRT-Untersuchungen bei diesem Patientenkollektiv zeigen konnten. Insbesondere nach den 2000er Jahren implantierte Systeme können in den meisten Fällen als sicher eingeschätzt werden (Kalb et al. 2018). Seit einigen Jahren werden außerdem von den Herstellern MRT-taugliche Geräte vertrieben, welche in den kommenden Jahren eine immer breitere Verbreitung finden werden (Miller et al. 2016).

Dennoch empfiehlt sich eine genaue Nutzen-Risiko Abwägung zur MRT-Diagnostik bei Patienten mit kardialen elektronischen Implantaten.

In der vorliegenden Studie konnten eine erniedrigte LV-EF sowie ein erhöhter RV-EDVi in Korrelation zur NYHA-Klasse gesetzt werden. Ähnlich wie bei den Spiroergometrie-Daten zeigen sich hier auch pathologische Abweichungen beider Werte bereits bei asymptomatischen Patienten, was auch hier eine Erklärung für den geringen Korrelationskoeffizienten sein kann. Interessanterweise korrelieren diese beiden unterschiedlichen Werte in diesem, heterogenen, Patientenkollektiv. Die LV-EF ist ein Parameter für die Leistungsfähigkeit des linken Ventrikels, während der RV-EDVi die Belastung des rechten Ventrikels widerspiegelt. Das nun bei diesem Patientenkollektiv beide Werte scheinbar ein Prädiktor für Herzinsuffizienz sind hat für uns zwei Gründe. Zum Einen liegt es im Design der Studie. Die relativ geringe Anzahl an Probanden erlaubte uns keine signifikante Aufschlüsselung nach Rechts- und Linksherz-betonten Herzfehlern. Die Subgruppen waren zu klein für eine statistische Auswertung. Zum anderen scheint die rein anatomische Aufschlüsselung der Herzfehler dem heterogenen Bild angeborener Fehlbildungen nicht gerecht zu werden. Neurohumorale Studien an Patienten mit verschiedenen Herzfehlern zeigen eine enge Verbindung zwischen linkem und rechtem Kreislauf. So finden sich bei beiden Formen Anstiege in Alpha-natriuretischem Peptid und BNP, welche aber physiologisch betrachtet eher bei Rechtsherzbelastung typisch wären (Bolger et al. 2002; Mir et al. 2006). Es sind aber weitere, vor allem MRT-bezogene Studien notwendig, um einen Zusammenhang zwischen LV- und RV-Dysfunktion zu evaluieren und so den von uns vermuteten, prognostischen Wert von LV-EF und RV-EDVi bei angeborenen Herzfehlern zu studieren.

Als positiver Nebeneffekt der Studie entstand eine Datenbank zur prospektiven Erfassung von EMAH, welche durch die Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin der Universitätsmedizin Göttingen engmaschig betreut wird (Gö-EMAH-Register).

Abschließend lässt sich die Frage der Zuverlässigkeit der NYHA-Klassifikation nicht eindeutig klären. Die Studie zeigt Hinweise darauf, dass die aufgezeigten objektiven Marker für eine Herzinsuffizienz besser geeignet sind eine Herzinsuffizienz zu detektieren und ihr Fortschreiten zu erkennen. In den subjektiven Marker der Herzinsuffizienz (NYHA-Klassifikation) fließen zu viele Störfaktoren ein. Wie oben beschrieben sind das zum einen die Gewöhnung des Patienten an seine verminderte Leistungsfähigkeit, aber auch Ko-Morbiditäten wie Übergewicht und respiratorische Erkrankungen wie Asthma bronchiale, Schlafapnoe oder die chronisch obstruktive Lungenerkrankung.

Es erfordert weitere Studien, um objektive Marker zur Herzinsuffizienz zu finden sowie die hier gefundenen Marker zu re-evaluieren.

4.3 Einschränkungen

Die vorliegende Studie hat mehrere Einschränkungen einschließlich ihres retrospektiven Charakters und der geringen Anzahl an Probanden.

Das retrospektive Studiendesign erlaubte keine standardisierte Erhebung von Daten. Insbesondere die MRT-Daten stammten aus unterschiedlichen Scannern und Untersuchungsprotokollen der Abteilung für diagnostische Radiologie der Universitätsmedizin Göttingen. Für eine standardisierte Auswertung wäre ein prospektives Vorgehen nach vorher festgelegten Standards wünschenswert, um eine bessere Vergleichbarkeit der Daten zu erhalten. Ein weiteres Problem an dem Studiendesign ist die Tatsache, dass nicht zu allen Patienten auch alle Daten vorhanden waren. So konnten vom Patientenkollektiv beispielsweise nur bei 154 Patienten ein Belastungs-EKG (Spiro-Ergometrie nur bei 125 Patienten) ausgewertet werden. Bei der MRT-Untersuchung lagen sogar nur von 111 Patienten Werte der LV-EF und bei 105 Patienten der RV-EDVi vor. Auch hier wäre es in Zukunft sinnvoll die Betreuung von EMAH nach standardisierten Protokollen zu organisieren und so die Daten der Patienten zu komplettieren.

Die geringe Anzahl an Probanden in der vorliegenden Studie ist der EMAH-Forschung ein generelles Problem. Bei einer Prävalenz von 42,4 mittleren bis schweren Herzfehlern pro 10.000 Lebendgeburten ist es trotz gesunkener Mortalität schwierig größere Patientengruppen an einem einzelnen Zentrum zu finden. Eine kanadische Multizenterstudie konnte anhand von Daten von 360 jugendlichen Patienten nur in 47 % der Fälle eine erfolgreiche Weiterbetreuung im Erwachsenenalter in einem EMAH-Zentrum nachweisen (Reid et al. 2004). Auch dies führt zu kleineren Studiengruppen. In der vorliegenden Studie kann also nicht abschließend geklärt werden ob die gefundene Signifikanz einer Überprüfung in einem größeren Kollektiv standhält. Neben der kompletten Erfassung der EMAH in Registern / prospektiven Beobachtungsstudien an den einzelnen Zentren sind also prospektive, multizentrische Beobachtungsstudien erforderlich.

Neben der Bildgebung mittels MRT sowie der Funktionsdiagnostik (Spiro-Ergometrie) ist auch die Korrelation der Herzinsuffizienz bei EMAH-Patienten mit Biomarkern, wie z. B. dem BNP-Wert interessant. In der vorliegenden Studie war aber in einer Voranalyse aufgefallen, dass der

Datensatz hinsichtlich dieser Parameter lückenhaft war und eine aussagekräftige Auswertung der retrospektiv erhobenen Daten unmöglich erschien.

5 Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die NYHA-Klassifikation der Schwere einer Herzinsuffizienz als nicht sensitiv genug für die Diagnose oder Therapie der Herzinsuffizienz bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler erscheint. Es gibt objektive Marker, wie z.B. Spiroergometrie ($VO_2\text{max}$, maximale Leistung) und MRT (LV-EF, RV-EDVi) welche eine Herzinsuffizienz schon bei asymptomatischen Patienten besser aufzeigen können.

Basierend auf dieser Hypothese wird gefolgert, dass solche Werte vermehrt in eine standardisierte klinische Versorgung von EMAH einfließen müssen, um eine Schwere der Erkrankung besser überwachen zu können.

Es sind weitere prospektive Studien zum prognostischen Wert dieser Parameter notwendig, um dies zu untermauern.

6 Literaturverzeichnis

- Alshawabkeh LI, Opotowsky AR (2016): Burden of Heart Failure in Adults with Congenital Heart Disease. *Cur Heart Fail Rep*, 13, 247-254
- Sügenthaler W, Blum HE (Hrsg.): *Klinische Pathophysiologie*, 9. Auflage; Thieme, Stuttgart, 2006
- Aquaro GD, Camastra G, Monti L, Lombardi M, Pepe A, Castelletti S, Maestrini V, Todiere G, Masci P, Di Giovine G et al. (2016): Reference values of cardiac volumes, dimensions, and new functional parameters by MR: A multicenter, multivendor study. *J Magn Reson Imaging* 45, 1055-1067
- Attenhofer Jost CH, Connolly HM, Dearani JA, Edwards WD, Danielson GK (2007): Ebstein's anomaly. *Circulation* 115, 277–285
- Babu-Narayan SV, Goktekin O, Moon JC, Broberg CS, Pantely GA, Pennell DJ, Gatzoulis MA, Kilner PJ (2005): Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance of the systemic right ventricle in adults with previous atrial redirection surgery for transposition of the great arteries. *Circulation* 111, 2091–2098
- Babu-Narayan SV, Giannakoulas G, Valente AM, Li W, Gatzoulis MA (2016): Imaging of congenital heart disease in adults. *Eur Heart J* 37, 1182–1195
- Backhoff D, Müller M, Ruschewski W, Paul T, Krause U (2014): ICD therapy for primary prevention of sudden cardiac death after Mustard repair for d-transposition of the great arteries. *Clin Res Cardiol* 103, 894–901
- Backhoff D, Kerst G, Peters A, Ludemann M, Frische C, Horndasch M, Hessling G, Paul T, Krause U (2016): Internal Cardioverter Defibrillator Indications and Therapies after Atrial Baffle Procedure for d-Transposition of the Great Arteries: A Multicenter Analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 39, 1070–1076
- Bashore TM (2007): Adult congenital heart disease: right ventricular outflow tract lesions. *Circulation* 115, 1933–1947
- Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot, Natasja M S, Haan F de, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P et al. (2010): ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 31, 2915–2957
- Bolger AP, Sharma R, Li W, Leenarts M, Kalra PR, Kemp M, Coats AJS, Anker SD, Gatzoulis MA (2002): Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation* 106, 92–99
- Carminati M, Butera G, Chessa M, Drago M, Negura D, Piazza L (2005): Transcatheter closure of congenital ventricular septal defect with Amplatzer septal occluders. *Am J Cardiol* 96, 52-58
- Cecchin F, Frangini PA, Brown DW, Fynn-Thompson F, Alexander ME, Triedman JK, Gauvreau K, Walsh EP, Berul CI (2009): Cardiac resynchronization therapy (and multisite pacing) in pediatrics and congenital heart disease: five years experience in a single institution. *J Cardiovasc Electrophysiol* 20, 58–65

- Celermajer DS, Cullen S, Sullivan ID, Spiegelhalter DJ, Wyse RK, Deanfield JE (1992): Outcome in neonates with Ebstein's anomaly. *J Am Coll Cardiol* 19, 1041–1046
- Chacko KA (1995): AHA Medical/Scientific Statement: 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation* 92, 2003–2005
- Connelly MS, Webb GD, Somerville J, Warnes CA, Perloff JK, Liberthson RR, Puga FJ, Collins-Nakai RL, Williams WG, Mercier LA et al. (1998): Canadian Consensus Conference on Adult Congenital Heart Disease 1996. *Can J Cardiol* 14, 395–452
- Delhaas T, Du Marchie Sarvaas GJ, Rijlaarsdam ME, Strengers JL, Eveleigh RM, Poulino SE, Korte CL, Kapusta L (2010): A Multicenter, Long-Term Study on Arrhythmias in Children with Ebstein Anomaly. *Pediatr Cardiol* 31, 229–233
- Diller G-P, Dimopoulos K, Okonko D, Li W, Babu-Narayan SV, Broberg CS, Johansson B, Bouzas B, Mullen MJ, Poole-Wilson PA et al. (2005): Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation* 112, 828–835
- Dos L, Teruel L, Ferreira IJ, Rodriguez-Larrea J, Miro L, Girona J, Albert DC, Gonçalves A, Murtra M, Casaldaliga J (2005): Late outcome of Senning and Mustard procedures for correction of transposition of the great arteries. *Heart* 91, 652–656
- Du Bois D (1916): Clinical calirometry. *Arch Intern Med* XVII, 863
- Dubin AM, Janousek J, Rhee E, Strieper MJ, Cecchin F, Law IH, Shannon KM, Temple J, Rosenthal E, Zimmerman FJ et al. (2005): Resynchronization Therapy in Pediatric and Congenital Heart Disease Patients: An International MultiCenter Study. *J Am Coll Cardiol* 46, 2277–2283
- d'Udekem Y, Iyengar AJ, Cochrane AD, Grigg LE, Ramsay JM, Wheaton GR, Penny DJ, Brizard CP (2007): The Fontan procedure: contemporary techniques have improved long-term outcomes. *Circulation* 116, 64
- Durongpisitkul K, Porter CJ, Cetta F, Offord KP, Slezak JM, Puga FJ, Schaff HV, Danielson GK, Driscoll DJ (1998): Predictors of early- and late-onset supraventricular tachyarrhythmias after Fontan operation. *Circulation* 98, 1099–1107
- Ebstein W: Ueber einen sehr seltenen Fall von Insufficienz der Valvula tricuspidalis, bedingt durch eine angeborene hochgradige Missbildung derselben. *Archiv für Anatomie, Physiologie und Wissenschaftliche Medizin*, 30, 238-254
- Edwards WD (1993): Embryology and Pathologic Features of Ebstein's Anomaly. *Prog Pediatr Cardiol* 2, 5–15
- Edwards JE, Burchell HB (1949): Congenital tricuspid atresia; a classification. *Med Clin North Am* 33, 1177–1196
- Fallot E: Contribution à l'anatomie pathologique de la maladie bleue (cyanose cardiaque). Barlatier-Feissat, Marseille, 1888
- Fontan F, Baudet E (1971): Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 26, 240–248
- Fontan F, Kirklin JW, Fernandez G, Costa F, Naftel DC, Tritto F, Blackstone EH (1990): Outcome after a "perfect" Fontan operation. *Circulation* 81, 1520–1536

- Fratz S, Janello C, Müller D, Seligmann M, Meierhofer C, Schuster T, Schreiber C, Martinoff S, Hess J, Kühn A et al. (2013): The functional right ventricle and tricuspid regurgitation in Ebstein's anomaly. *Int J Cardiol* 167, 258–261
- Gelatt M, Hamilton RM, McCrindle BW, Connelly M, Davis A, Harris L, Gow RM, Williams WG, Trusler GA, Freedom RM (1997): Arrhythmia and Mortality After the Mustard Procedure: A 30-Year Single-Center Experience. *J Am Coll Cardiol* 29, 194–201
- Giardini A, Hager A, Pace Napoleone C, Picchio FM (2008): Natural history of exercise capacity after the Fontan operation: a longitudinal study. *Ann Thorac Surg* 85, 818–821
- Grabitz RG, Kaemmerer H, Mohr F-W (2013): Angeborene Herzfehler im Erwachsenenalter. *Internist* 54, 18-27
- Guleserian KJ, Armsby LB, Thiagarajan RR, del Nido PJ, Mayer JE, JR (2006): Natural history of pulmonary atresia with intact ventricular septum and right-ventricle-dependent coronary circulation managed by the single-ventricle approach. *Ann Thorac Surg* 81, 2250
- Güllich A, Krüger M (Hrsg): Sport. Springer, Berlin 2013
- Haas NA, Kleideiter U: Kinderkardiologie. Thieme, Stuttgart 2011
- Hebert K, Macedo FYB, Trahan P, Tamariz L, Dias A, Palacio A, Arcement LM (2011): Routine serial echocardiography in systolic heart failure: is it time for the heart failure guidelines to change? *Congest Heart Fail* 17, 85–89
- Hill GE (1998): Cardiopulmonary bypass-induced inflammation: Is it important? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 12, 21–25
- Hoffman JIE, Kaplan S, Liberthson RR (2004): Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J* 147, 425–439
- Hösch O, Sohns JM, Nguyen TT, Lauere P, Rosenberg C, Kowallick JT, Kutty S, Unterberg C, Schuster A, Fasshauer M, Staab W, Paul T, Lotz J, Steinmetz M, (2014): The total right/left-volume index. *Circulation* 7, 601-609
- Janousek J, Tomek V, Chaloupecky VA, Reich O, Gebauer RA, Kautzner J, Hucin B (2004): Cardiac resynchronization therapy: a novel adjunct to the treatment and prevention of systemic right ventricular failure. *J Am Coll Cardiol* 44, 1927–1931
- Jatene AD, Fontes VF, Paulista PP, Souza LC, Neger F, Galantier M, Sousa JE (1976): Anatomic correction of transposition of the great vessels. *J Thorac Cardiovasc Surg* 72, 364–370
- Kaemmerer H, Hess J (2005): Erwachsene Patienten mit angeborenen Herzfehlern: Gegenwart und Zukunft. *Dtsch Med Wochenschr* 130, 97–101
- Kaemmerer H, Breithardt G (2006): Empfehlungen zur Qualitätsverbesserung der interdisziplinären Versorgung von Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH). *Clin Res Cardiol* 95 Suppl 4, 76–84
- Kaemmerer H, Bauer U, Pensl U, Oechslin E, Gravenhorst V, Franke A, Hager A, Balling G, Hauser M, Eicken A et al. (2008): Management of emergencies in adults with congenital cardiac disease. *Am J Cardiol* 101, 521–525

- Kalb B, Indik JH, Ott P, Martin DR (2018): MRI of patients with implanted cardiac devices. *J Magn Reson Imaging* 47, 595–603
- Kaskinen AK, Happonen J-M, Mattila IP, Pitkanen OM (2016): Long-term outcome after treatment of pulmonary atresia with ventricular septal defect: nationwide study of 109 patients born in 1970-2007. *Eur J Cardiothorac Surg* 49, 1411–1418
- Khairy P (2016): Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in adults with congenital heart disease. *Heart* 21, 1703-1709
- Khairy P, van Hare GF, Balaji S, Berul CI, Cecchin F, Cohen MI, Daniels CJ, Deal BJ, Dearani JA, Groot Nd et al. (2014): PACES/HRS Expert Consensus Statement on the Recognition and Management of Arrhythmias in Adult Congenital Heart Disease: developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the European Heart Rhythm Association (EHRA), the Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *Heart Rhythm* 11, e102-65
- Khairy P, Clair M, Fernandes SM, Blume ED, Powell AJ, Newburger JW, Landzberg MJ, Mayer JE (2013): Cardiovascular outcomes after the arterial switch operation for D-transposition of the great arteries. *Circulation* 127, 331–339
- Khairy P, Ionescu-Iltu R, Mackie AS, Abrahamowicz M, Pilote L, Marelli AJ (2010): Changing mortality in congenital heart disease. *JACC* 56, 1149–1157
- Khairy P, Harris L, Landzberg MJ, Fernandes SM, Barlow A, Mercier L-A, Viswanathan S, Chetaille P, Gordon E, Dore A et al. (2008a): Sudden Death and Defibrillators in Transposition of the Great Arteries With Intra-atrial Baffles: A Multicenter Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 1, 250–257
- Khairy P, Hosn JA, Broberg C, Cook S, Earing M, Gersony D, Kay J, Landzberg MJ (2008b), Nickolaus MJ, Opotowsky S et al.: Multicenter research in adult congenital heart disease. *Int J Cardiol* 129, 155–159
- Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitter J, Webb GD (2010): Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 31, 794–805
- Kipps AK, Graham DA, Lewis E, Marx GR, Banka P, Rhodes J (2012): Natural history of exercise function in patients with Ebstein anomaly: A serial study. *Am Heart J* 163, 486–491
- Lecompte Y, Zannini L, Hazan E, Jarreau MM, Bex JP, Tu TV, Neveux JY (1981): Anatomic correction of transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 82, 629–631
- Lemke B, Nowak B, Pfeiffer D (2005): Guidelines for heart pacemaker therapy. *Z Kardiol* 94, 704–720

- Lemmer J, Heise G, Rentzsch A, Boettler P, Kuehne T, Dubowy KO, Peters B, Lemmer B, Hager A, Stiller B (2011): Right ventricular function in grown-up patients after correction of congenital right heart disease. *Clin Res Cardiol* 100, 289–296
- Leval MR de, Kilner P, Gewillig M, Bull C (1988): Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 96, 682–695
- Liebmann J, Cullum L, Belloc NB (1969): Natural History of Transposition of the Great Arteries: Anatomy and Birth and Death Characteristics. *Circulation* 40, 237–262
- Lin EY, Cohen HW, Bhatt AB, Stefanescu A, Dudzinski D, Yeh DD, Johnson J, Lui GK (2014): Predicting Outcomes Using the Heart Failure Survival Score in Adults with Moderate or Complex Congenital Heart Disease. *Congenit Heart Dis* 10, 387–395
- Lindinger A, Schwedler G, Hense H-W (2010): Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr* 222, 321–326
- Losay J, Touchot A, Serraf A, Litvinova A, Lambert V, Piot JD, Lacour-Gayet F, Capderou A, Planche C (2001): Late Outcome After Arterial Switch Operation for Transposition of the Great Arteries. *Circulation* 104, I-121-I-126
- McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA et al. (2012): ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 33, 1787–1847
- Metras D, Chetaille P, Kreitmann B, Fraisse A, Ghez O, Riberi A (2001): Pulmonary atresia with ventricular septal defect, extremely hypoplastic pulmonary arteries, major aorto-pulmonary collaterals. *Eur J Cardiothorac Surg* 20, 590–597
- Meyer T, Kindermann W (1999): Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max). *Dtsch Z Sportmed* 50, 285–286
- Miller JD, Nazarian S, Halperin HR (2016): Implantable Electronic Cardiac Devices and Compatibility With Magnetic Resonance Imaging. *J Am Coll Cardiol* 68, 1590–1598
- Mir TS, Haun C, Lilje C, Laer S, Weil J (2006): Utility of N-terminal brain natriuretic peptide plasma concentrations in comparison to lactate and troponin in children with congenital heart disease following open-heart surgery. *Pediatr Cardiol* 27, 209–216
- Miyazaki A, Sakaguchi H, Kagisaki K, Tsujii N, Matsuoka M, Yamamoto T, Hoashi T, Noda T, Ohuchi H (2016): Optimal pacing sites for cardiac resynchronization therapy for patients with a systemic right ventricle with or without a rudimentary left ventricle. *Europace* 18, 100–112
- Oechslin EN, Harrison DA, Connelly MS, Webb GD, Siu SC (2000): Mode of death in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 86, 1111–1116

- Piran S (2002): Heart Failure and Ventricular Dysfunction in Patients With Single or Systemic Right Ventricles. *Circulation* 105, 1189–1194
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA et al. (2016): 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 27, 2129-2200
- Reid GJ, Irvine MJ, McCrindle BW, Sananes R, Ritvo PG, Siu SC, Webb GD (2004b): Prevalence and Correlates of Successful Transfer From Pediatric to Adult Health Care Among a Cohort of Young Adults With Complex Congenital Heart Defects. *Pediatrics* 113, 197-205
- Rhodes JF, Hijazi ZM, Sommer RJ (2008): Pathophysiology of congenital heart disease in the adult, part II. Simple obstructive lesions. *Circulation* 117, 1228–1237
- Sakaguchi H, Miyazaki A, Yamada O, Kagisaki K, Hoashi T, Ichikawa H, Ohuchi H (2015): Cardiac resynchronization therapy for various systemic ventricular morphologies in patients with congenital heart disease. *Circ J* 79, 649–655
- Schmaltz AA, Bauer U, Baumgartner H, Cesnjevar R, de Haan F, Franke C, Gabriel H, Gohlke-Bärwolf C, Hagl S, Hess J et al. (2008): Medizinische Leitlinie zur Behandlung von Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH): der deutsch-österreichisch-schweizerischen kardiologischen Fachgesellschaften. *Clin Res Cardiol* 97, 194–214
- Schumacher G: Systematik der angeborenen Herzfehler, In: Schumacher G, Hess J, Bühlmeier K (Hrsg.): *Klinische Kinderkardiologie*. 4. Auflage; Springer, Heidelberg 2008, 135-446
- Schwarzmann M, Salehian O, Harris L, Siu SC, Williams WG, Webb GD, Schum, Colman JM, Redington A, Silversides CK (2009): Ventricular arrhythmias and sudden death in adults after a Mustard operation for transposition of the great arteries. *Eur Heart J* 30, 1873–1879
- Somerville J (1997): Management of adults with congenital heart disease: An Increasing Problem. *Annu Rev Med* 48, 283–293
- Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF (2008): Pathophysiology of congenital heart disease in the adult: part III: Complex congenital heart disease. *Circulation* 117, 1340–1350
- Sondheimer HM, Freedom RM, Olley PM (1977): Double outlet right ventricle: Clinical spectrum and prognosis. *Am J Cardiol* 39, 709–714
- Statistisches Bundesamt (2013): Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit. <https://www.destatis.de/>, Zugriff am 04.03.2013
- Stout KK, Broberg CS, Book WM, Cecchin F, Chen JM, Dimopoulos K, Everitt MD, Gatzoulis M, Harris L, Hsu DT et al. (2016): Chronic Heart Failure in Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 133, 770–801

- Sugita J, Fujii K (2018): Systemic Inflammatory Stress Response During Cardiac Surgery. *Int Heart J* 59, 457–459
- Tutarel O, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Jabbour R, Li W, Uebing A, Dimopoulos K, Swan L, Gatzoulis MA, Diller G-P (2014): Congenital heart disease beyond the age of 60: emergence of a new population with high resource utilization, high morbidity, and high mortality. *Eur Heart J* 35, 725–732
- Vogt M, Schreiber C, Schmitt K, Paul T (2014): Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Ebstein-Anomalie der Trikuspidalklappe. Leitlinien DGPK. Online: <http://www.kinderkardiologie.org/leitlinien/> (abgerufen am 25.04.2017)
- Warnes CA (2006): Transposition of the great arteries. *Circulation* 114, 2699–2709
- Warnes CA, Liberthson R, Danielson GK, Dore A, Harris L, Hoffman JIE, Somerville J, Williams RG, Webb GD (2001): Task Force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life. *J Am Coll Cardiol* 37, 1170–1175
- Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, del Nido P, Fasules JW, Graham TP, JR, Hijazi ZM et al. (2008): ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 52, e143-263
- Webb GD (2001): Care of adults with congenital heart disease--a challenge for the new millennium. *Thorac Cardiovasc Surg* 49, 30–34
- Wilder TJ, Ziemer G, Hickey EJ, Gruber PJ, Karamlou T, Kirshbom PM, Blackstone EH, DeCampi WM, Williams WG, McCrindle BW (2015): Surgical management of competing pulmonary blood flow affects survival before Fontan/Kreutzer completion in patients with tricuspid atresia type I. *J Thorac Cardiovasc Surg* 150, 1222
- Woods RK, Dyamenahalli U, Duncan BW, Rosenthal GL, Lupinetti FM (2003): Comparison of extracardiac Fontan techniques: pedicled pericardial tunnel versus conduit reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125, 465–471

Danksagung

Meinem Doktorvater und Betreuer Herrn PD. Dr. med. U. Krause danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas und die durchgängig konstruktive Hilfe bei Planung und Durchführung der vorliegenden Studie, für die große Hilfe bei der Auswertung und letztlich auch für die vielen Stunden gemeinsamer Korrektur der Arbeit.

Herrn PD Dr. med. M. Steinmetz möchte ich für die konstruktiven Stunden bei der Planung der vorliegenden Studie danken.

Dem Direktor der Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin, Herrn Prof. Dr. T. Paul, danke ich ganz herzlich für die Ermöglichung der Promotion und die Bereitstellung der nötigen Mittel zur Erstellung der Arbeit.

Meinen Dank möchte ich auch an das gesamte Team der Kinderkardiologischen Poliklinik der Universitätsmedizin Göttingen richten. Sie haben mich immer freundlich aufgenommen und so manche „verschollene“ Akte für mich gefunden.