

Aus der Klinik für Pädiatrische Kardiologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

**Morbidität und Mortalität bei jugendlichen und erwachsenen
Patienten mit komplexen angeborenen Herzfehlern
unter besonderer Berücksichtigung der Manifestation einer
Herzinsuffizienz**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2020

vorgelegt von: Marieke Müller
geb. am: 30.03.1993 in Reinbek

Tag der Promotion: 22.06.2020

Dekan: Prof. Dr. M. Menger

1. Berichterstatter: Prof. Dr. T. Rädle-Hurst

2. Berichterstatter: Prof. Dr. H.-J. Schäfers

I Inhaltsverzeichnis

II	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
III	ZUSAMMENFASSUNG	6
IV	SUMMARY	7
V	EINLEITUNG	8
1	Charakteristika der komplexen angeborenen Herzfehler	10
1.1	Angeborene rechtsseitige Herzfehler.....	10
1.2	Angeborene Herzfehler mit morphologisch rechtem Systemventrikel	16
1.3	Univentrikuläres Herz und Fontan-Operation.....	20
1.4	Eisenmenger-Physiologie.....	24
2	Langzeitprognose und Mortalität bei komplexen AHF.....	26
3	Inzidenz und Pathophysiologie der Herzinsuffizienz bei komplexen AHF	29
4	Fragestellungen.....	32
VI	MATERIAL UND METHODIK	33
1	Studiendesign und Patientenkollektiv	33
2	Echokardiographische Diagnostik	36
3	Bedeutung kardiospezifischer Biomarker bei AHF.....	38
3.1	Natriuretische Peptide.....	38
3.2	Kardiale Troponine.....	41
4	Statistische Analyse	43
VII	ERGEBNISSE	44
1	Patientencharakteristik	44
2	Inzidenz von Arrhythmien und der Manifestation einer Herzinsuffizienz.....	49
3	Charakterisierung der Patienten mit manifester Herzinsuffizienz	52

3.1	Inzidenz einer manifesten HI in den verschiedenen AHF-Subgruppen	52
3.2	Manifestationsalter bei der 1. kardialen Dekompensation	53
3.3	Vergleich der Patienten mit und ohne Manifestation einer HI	54
4	Mortalität	58
VIII	DISKUSSION.....	66
1	Inzidenz von supraventrikulären und ventrikulären Arrhythmien bei Patienten mit komplexem AHF	66
2	Inzidenz einer manifesten Herzinsuffizienz bei Patienten mit komplexem AHF	68
3	Charakteristika von Patienten mit und ohne manifeste HI.....	69
4	Gesamtmortalität bei Patienten mit komplexem AHF.....	71
5	Prädiktoren der Gesamtmortalität	72
6	Schlussfolgerungen	74
IX	LITERATURVERZEICHNIS	76
X	PUBLIKATION/ KONGRESS-BEITRÄGE.....	85
XI	DANKSAGUNG.....	86
XII	CURRICULUM VITAE	86

II Abkürzungsverzeichnis

AHF	Angeborener Herzfehler
ANP	Atrial natriuretic peptide
ASD	Vorhofseptumdefekt
AT	Atriale Tachykardie
AUC	Area under the curve
BNP	Brain natriuretic peptide
ccTGA	Kongenital korrigierte Transposition der großen Gefäße
CI	Konfidenzintervall
CRHD	Korrigierter rechtsseitiger AHF
d-TGA	Dextro-Transposition der großen Gefäße
EIS	Eisenmenger-Physiologie bzw. unkorrigierter zyanotischer AHF
EMAH	Erwachsene mit angeborenem Herzfehler
FONT	Fontan-Zirkulation
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HI	Herzinsuffizienz
hsTNT	Hoch-sensitives Troponin T
NT-proBNP	N-terminal pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
ROC	Receiver operating characteristic
SCD	Plötzlicher Herztod
SM	Herzschrittmacher
SpO ₂	Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
SRV	AHF mit morphologisch rechtem Systemventrikel
VHF	Vorhofflimmern
TCPC	Totale cavopulmonale Konnektion
TOF	Fallot-Tetralogie
TV	Tissue velocity = Gewebedopplergeschwindigkeit
VSD	Ventrikelseptumdefekt
VTI	Velocity Time Integral

III Zusammenfassung

Obwohl die Lebenserwartung bei Patienten mit angeborenem Herzfehler (AHF) in den letzten Jahrzehnten deutlich angestiegen ist, wird die Langzeitprognose maßgeblich von verschiedenen Rest- und Folgezuständen bestimmt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, bei einer Hochrisikogruppe von Patienten mit komplexem AHF die Morbidität und Mortalität im Langzeitverlauf zu evaluieren. Insbesondere sollten das Auftreten von Arrhythmien sowie die Manifestation einer Herzinsuffizienz und deren Auswirkung auf die Gesamtmortalität untersucht werden.

Insgesamt wurden 231 Patienten mit komplexem AHF und einem durchschnittlichen Alter von $26,8 \pm 11,6$ Jahren in die Studie eingeschlossen. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug $4,4 \pm 3,0$ Jahre bzw. lag im Median bei 4,1 Jahren. In diesem Zeitraum konnten bradykarde Arrhythmien bei 45/231 (19,5%) Patienten und tachykarde Arrhythmien in Form von atrialen Tachykardien bzw. Vorhofflimmern bei 64/231 (27,7%) Patienten dokumentiert werden. Eine manifeste Herzinsuffizienz trat bei 28/231 (12,1%) Patienten auf, wobei die Inzidenz bei Patienten mit korrigiertem rechtsseitigen AHF mit 3,8% am niedrigsten und bei Eisenmenger-Patienten mit 32,4% am höchsten war. Tendenziell manifestierte sich die erste kardiale Dekompensation bei Patienten mit korrigiertem rechtsseitigen AHF zu einem späteren Zeitpunkt um das 50. Lebensjahr, wohingegen sie bei den anderen Patientensubgruppen bereits vor bzw. um das 30. Lebensjahr auftrat.

Die Gesamtmortalität betrug in unserem Patientenkollektiv 8,2%, wobei 58% der Patienten aufgrund einer progredienten Herzinsuffizienz und 32% der Patienten am plötzlichen Herztod verstorben sind. Patienten mit plötzlichem Herztod waren tendenziell jünger als Patienten, die an einer Herzinsuffizienz verstarben. Gemäß ROC-Kurven-Analyse konnten eine manifeste Herzinsuffizienz ($p < 0,001$), die Art des zugrundeliegenden AHF (Eisenmenger-Subgruppe) ($p = 0,001$) und eine höhere NYHA-Klasse \geq III ($p = 0,001$) als signifikanteste Prädiktoren für die Gesamtmortalität ausgemacht werden.

In der multivariaten Analyse konnte in unterschiedlichen statistischen Modellen die manifeste Herzinsuffizienz als unabhängiger Risikofaktor für die Gesamtmortalität identifiziert werden. Dies unterstreicht die prognostisch schwerwiegende Bedeutung des Auftretens einer manifesten Herzinsuffizienz bei Patienten mit komplexem AHF, sodass diese Hochrisikopatienten engmaschig überwacht und frühzeitig therapeutischen Maßnahmen zugeführt werden sollten, um möglichst jegliche kardiale Dekompensation und Verschlechterung der Prognose zu vermeiden.

IV Summary

During long-term follow-up, patients with complex congenital heart disease (CHD) such as patients with a systemic right ventricle (SRV), univentricular heart (UVH), congenital right heart disease (CRHD) or Eisenmenger physiology (EIS) are prone to develop heart failure (HF). The aim of our study was to evaluate the impact of overt HF and other risk factors on all-cause mortality in these patients.

A total of 231 patients with complex CHD and a mean age of 26.8 ± 11.6 years were enrolled and evaluated for the occurrence of different arrhythmias, overt HF, severe renal failure and mortality. Predictors of all-cause mortality were assessed using ROC curve and Cox regression analysis. Mean follow-up time was 4.4 ± 3.0 years with a median of 4.1 years.

During follow-up, a total of 19/231 (8.2%) patients died of whom 58% due to progressive HF and 32% due to sudden cardiac death. Overt HF occurred in 28/231 (12.1%) patients of whom 4/105 (3.8%) patients were in the CRHD, 5/41 (12.2%) patients in the SRV, 8/51 (15.7%) patients in the UVH und 11/34 (32.4%) patients in the EIS subgroup ($p < 0.001$). ROC curve analysis identified overt HF (AUC 0.835; $p < 0.001$), EIS (AUC 0.735; $p = 0.001$), a higher NYHA class (AUC 0.732; $p = 0.001$), ventricular arrhythmias (AUC 0.656; $p = 0.024$) and severe renal failure (AUC 0.656; $p = 0.025$) to be predictive of all-cause mortality. However, in the multivariate analysis, overt HF only was found to be the most significant independent predictor of all-cause mortality ($p < 0.001$).

Although the incidence of overt HF seems to be rather low in this young cohort of patients, its occurrence has deep impact on all-cause mortality in these patients. Thus, these high-risk patients should be surveilled regularly and medical therapy optimized in time in order to avoid overt HF and worsening of prognosis.

V Einleitung

Die Malformationen des Herzens und der großen Gefäße stellen die häufigste angeborene Organfehlbildung beim Menschen dar. In Deutschland beträgt die Gesamtprävalenz angeborener Herzfehler (AHF) 1,08% unter allen Lebendgeburten (1). Das Spektrum der Herzfehler reicht dabei von einfachen Fehlbildungen, die sich spontan zurückbilden können und den Patienten mitunter gar nicht beeinträchtigen, bis hin zu komplexen Anomalien, bei denen die Mortalität unbehandelt sehr hoch ist, sodass sie einer frühzeitigen Diagnostik und Therapie zugeführt werden sollten.

Aufgrund der Heterogenität und großen Variabilität der AHF ist eine Klassifikation anhand ihres Schweregrades üblich. Es werden einfache, mäßiggradige und schwere Formen an Herzvitien unterschieden. Die einfachen Vitien bilden mit etwa 61% den größten Anteil der angeborenen Herzfehler, zu denen beispielsweise die unterschiedlichen Formen der Vorhofseptumdefekte, Ventrikelseptumdefekte, die Pulmonalstenose und der persistierende Ductus arteriosus zählen. Der Anteil moderater Herzfehler umfasst ca. 27% aller AHF, zu denen die Aortenisthmusstenose, der atrioventrikuläre Septumdefekt und die Fallot-Tetralogie gehören. Die schweren und häufig komplexen angeborenen Herzfehler bilden mit etwa 12% die Minderheit; hierzu zählen unter anderem die univentrikulären Herzen, die Pulmonalatresie, die Transposition der großen Arterien und die Gesamtheit aller nicht-korrigierten zyanotischen Vitien bzw. Vitien mit Eisenmenger-Physiologie (Abbildung 1).

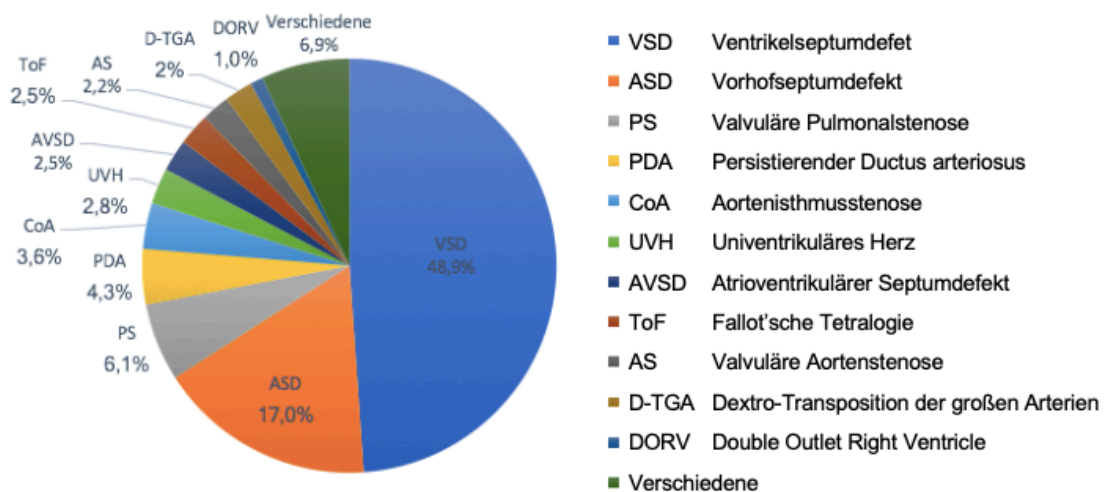


Abbildung 1: Relativer Anteil der häufigsten angeborenen Herzfehler.
Abbildung modifiziert nach (2).

In Bezug auf die Geschlechterverteilung zeigt sich, dass einfache angeborene Herzfehler häufiger beim weiblichen (57,3%), schwerwiegende und komplexe Formen vermehrt beim männlichen Geschlecht (58,4%) auftreten (1).

In den vergangenen Jahrzehnten konnte aufgrund verbesserter chirurgischer Techniken und optimierter intensivmedizinischer Behandlungsstrategien eine deutliche Verbesserung der Überlebensrate bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern verzeichnet werden, sodass derzeit mehr als 90% der Kinder mit AHF das Erwachsenenalter erreichen (2). In Deutschland leben gemäß gegenwärtiger Schätzungen bis zu 300.000 Patienten mit einem AHF, darunter beläuft sich der Anteil von Erwachsenen auf über 180.000 (3). Es ist davon auszugehen, dass die Anzahl der Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH) in den kommenden Jahren kontinuierlich zunehmen wird (4).

Wenngleich die Fortschritte in der Diagnostik und Therapie angeborener Herzfehler außergewöhnlich waren, bedürfen Patienten mit angeborenen Herzfehlern einer lebenslangen Nachbeobachtung. Es besteht einerseits ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Herzrhythmusstörungen und andererseits können Patienten mit bestimmten Herzfehlern, wie z.B. die angeborenen Rechtsherzerkrankungen, auch nach erfolgreicher operativer Korrektur im Kindesalter später anatomische und funktionelle Restbefunde entwickeln, die häufig eine weitere Therapie erforderlich machen (5, 6). Werden diese Residualbefunde, die sich vor allem in Form von Restenosen der Pulmonalstrombahn oder einer höhergradigen Pulmonalklappeninsuffizienz manifestieren, nicht rechtzeitig therapiert, kann hieraus eine Einschränkung der systolischen Funktion des rechten Ventrikels mit konsekutiver Rechtsherzinsuffizienz resultieren. Zudem besteht auch bei anderen Herzfehlern ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz, wobei hier vor allem Patienten mit univentrikulärem Herzen, Patienten mit rechtem Ventrikel in Systemposition und Patienten mit unkorrigierten zyanotischen Vitien bzw. Vitien mit Eisenmenger-Physiologie betroffen sind (7). Weitere Probleme im Langzeitverlauf von Patienten mit AHF stellen thromboembolische Komplikationen oder das Auftreten einer infektiösen Endokarditis dar, wobei hier vor allem Patienten mit univentrikulärem Herzen oder Patienten mit unkorrigierten zyanotischen Vitien bzw. Vitien mit Eisenmenger-Physiologie ein erhöhtes Risiko aufweisen (8, 9).

1 Charakteristika der komplexen angeborenen Herzfehler

1.1 Angeborene rechtsseitige Herzfehler

Fallot-Tetralogie

Die Fallot-Tetralogie (TOF) ist der häufigste zyanotische angeborene Herzfehler und macht 2,5% aller angeborenen Herzfehler aus (1). Der Herzfehler ist charakterisiert durch die Kombination aus einer Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes, die aus einer Infundibulumstenose durch Verlagerung des Infundibulums nach anterior und superior resultiert, einem großen Ventrikelseptumdefekt und einer überreitenden Aorta. Zusätzlich kann noch eine Stenosierung der Pulmonalklappe vorliegen, die bis zur Fast-Atresie der Klappe reichen kann. Durch die Ausflusstrakt-Obstruktion kommt es konsekutiv zu einer rechtsventrikulären Druckbelastung mit Hypertrophie des rechten Ventrikels (Abbildung 2).

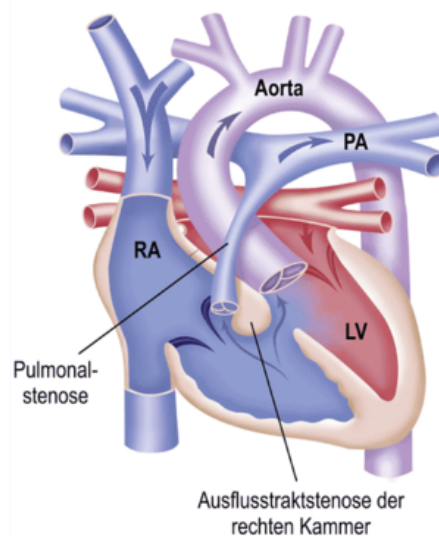


Abbildung 2: Anatomie der Fallot-Tetralogie mit einer Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts, einem Ventrikelseptumdefekt, einer über dem Ventrikelseptumdefekt reitenden Aorta und einer nachfolgenden Hypertrophie des rechten Ventrikels.

Abkürzungen: LV; linker Ventrikel, PA; Pulmonalarterie, RA; rechter Vorhof. Abbildung von Jan Bazing 2012, © Interessengemeinschaft Das herzkranke Kind e.V., https://www.dhzb.de/2/abteilungen/klinik_fuer_chirurgie_angeborener_herzfehler_kinderherzchirurgie/unsere_leistungen/fallot_tetralogie/ (abgerufen am 25.01.2020).

Da unbehandelt nur ca. 50% der Patienten das dritte Lebensjahr erreichen, wird eine möglichst frühzeitige Korrekturoperation angestrebt (10). Der Zeitpunkt der Korrektur

richtet sich nach dem Ausmaß der Zyanose und kann bereits im Neugeborenenalter erfolgen. Für die Ausprägung der Zyanose sind die Größe des Ventrikelseptumdefektes und das Ausmaß der rechtsventrikulären Ausflusstrakt-Obstruktion entscheidend. Aufgrund einer erhöhten Frühmortalität bei der neonatalen Korrekturoperation sollte der Eingriff nach Möglichkeit jedoch erst ab dem vierten Lebensmonat durchgeführt werden (11).

Ziel der Operation ist die Erweiterung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes und der Verschluss des Ventrikelseptumdefektes, um eine adäquate Lungenperfusion wiederherzustellen. Durch eine Längsinzision des rechtsventrikulären Ausflusstraktes kann im Bereich des Infundibulums einengendes Muskelgewebe reseziert werden und eine gegebenenfalls bestehende Stenose der Pulmonalklappe durch eine Kommissurotomie erweitert werden. Bei einem hypoplastischen Pulmonalklappenring ist eine transanuläre Patcherweiterungs-Plastik indiziert, bei der ein Patch über den Anulus der Pulmonalklappe hinaus in den rechtsventrikulären Ausflusstrakt eingenäht wird. Dieser Patch kann bei Hypoplasie des Truncus pulmonalis bis in die Pulmonalisbifurkation ausgedehnt werden. Anschließend wird der Ventrikelseptumdefekt in der Regel transatrial mit einem Patch verschlossen, alternativ ist der Verschluss auch über eine rechtsseitige Ventrikulotomie möglich (Abbildung 3).

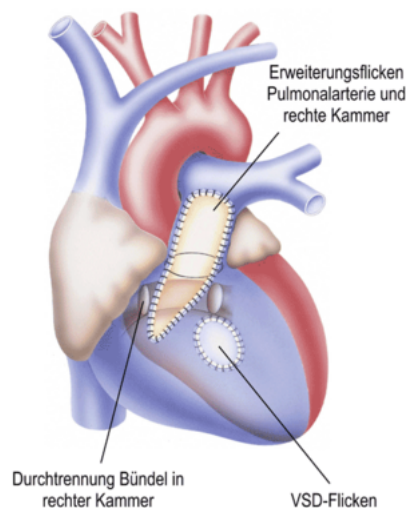


Abbildung 3: Chirurgische Korrektur der Fallot-Tetralogie mit Erweiterung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes durch Resektion von Muskelbündeln und Patcherweiterungsplastik sowie Patch-Verschluss des Ventrikelseptumdefektes.

Abkürzungen: VSD; Ventrikelseptumdefekt.

Abbildung von Jan Bazing 2012, © Interessengemeinschaft Das herzkranke Kind e.V., https://www.dhzb.de/2/abteilungen/klinik_fuer_chirurgie_angeborener_herzfehler_kinderherzchirurgie/unsere_leistungen/fallot_tetralogie/ (abgerufen am 25.01.2020).

Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt

Die Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt stellt eine extreme Form der Fallot-Tetralogie dar. Neben dem Ventrikelseptumdefekt und der überreitenden Aorta liegt eine Atresie der Pulmonalklappe vor, d.h. die Pulmonalklappe ist lediglich als bindegewebige fibröse Struktur angelegt (Abbildung 4).

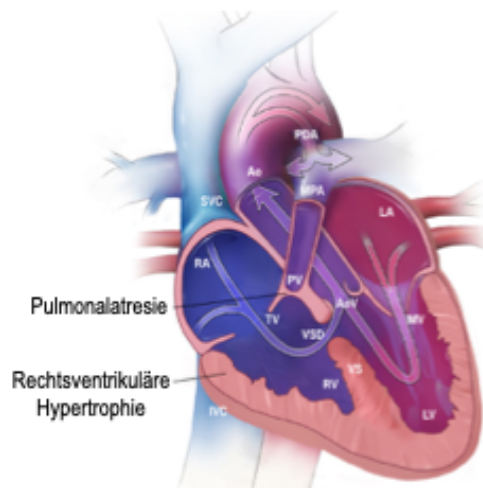


Abbildung 4: Anatomie der Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt.

Abkürzungen: Ao; Aorta, AoV; Aortenklappe, IVC; Vena cava inferior, LA; linker Vorhof, LV; linker Ventrikel, MPA; Truncus pulmonalis, MV; Mitralklappe, PDA; persistierender Ductus arteriosus Botalli, PV; Pulmonalklappe, RA; rechter Vorhof, RV; rechter Ventrikel, TV; Trikuspidalklappe, SVC; Vena cava superior, VS; Ventrikelseptum, VSD; Ventrikelseptumdefekt.

Abbildung modifiziert nach Centers for Disease Control and Prevention, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities,

<https://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/pulmonaryatresia.html> (abgerufen am 25.01.2020).

Da infolge der atretischen Pulmonalklappe kein Blut in die Lungenstrombahn gepumpt werden kann, sind Neugeborene nur durch die meist bestehenden aortopulmonalen Konnektionen lebensfähig. Anhand der Art der pulmonalarteriellen Versorgung wird zwischen einem unifokalen und einem multifokalen Versorgungstyp differenziert. Bei der unifokalen Versorgung werden die Pulmonalarterien durch ein einziges Gefäß, in der Regel dem offenen Ductus arteriosus oder einer einzelnen aortopulmonalen Kollateralen versorgt. Die multifokale Versorgung erfolgt über große aortopulmonale Kollateralen (MAPCAs).

Post partum äußert sich die Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt beim Neugeborenen durch eine zentrale Zyanose. Das Ausmaß der Zyanose kann aufgrund

der unterschiedlichen Versorgungstypen äußerst vielfältig sein. Liegt lediglich eine unifokale Versorgung über den Ductus arteriosus vor, kann es durch den Verschluss des Ductus arteriosus zu einer schwerwiegenden zentralen Zyanose mit lebensbedrohlichen Auswirkungen kommen. Unbehandelt liegt die Lebenserwartung bei der Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt nach einem Jahr bei 50% (10).

Das Ziel der chirurgischen Therapie ist die Trennung der beiden Kreisläufe und Wiederherstellung der pulmonalarteriellen Perfusion aus dem rechten Ventrikel. Die spezifische Anatomie und insbesondere die Art der pulmonalarteriellen Versorgung sind bestimmend für das Behandlungskonzept. Bei Patienten mit unifokaler Versorgung besteht die Möglichkeit einer initialen Palliation über die Anlage eines Blalock-Taussig-Shunts zur Optimierung der Hämodynamik. Dies ist insbesondere bei hypoplastischen Pulmonalarterien indiziert, da durch die Steigerung der Perfusion das Gefäßwachstum angeregt werden soll. In einem späteren Eingriff wird dann der Ventrikelseptumdefekt mittels Patch verschlossen und ein sog. Conduit zwischen dem rechten Ventrikel und dem Pulmonalarterienstamm implantiert. Die Behandlung durch eine primäre Korrekturoperation entspricht prinzipiell dem Vorgehen der Korrektur von Patienten mit einer Fallot-Tetralogie. Der Unterschied besteht im Wesentlichen in der Wiederherstellung der Verbindung von rechtem Ventrikel und Pulmonalstrombahn durch die Implantation eines sog. Conduits, welches eine Gefäßprothese aus Goretex mit implantierter Bioklappe darstellt. Bei einer multifokalen Perfusion der Lungenarterien gestaltet sich das Vorgehen in der Regel komplizierter. Ziel ist die multifokale Gefäßversorgung der Lungen durch eine sog. Unifokalisation aufzuheben, indem alle MAPCAs und die Pulmonalarterien über ein einziges Gefäß mit dem rechten Ventrikel verbunden werden. Die Unifokalisation gestaltet sich aufgrund der häufig noch sehr zarten Kollateralen recht aufwändig und kann auch mehrere operative Eingriffe erfordern.

Truncus arteriosus communis

Der Truncus arteriosus communis beschreibt einen sehr seltenen angeborenen Herzfehler, bei dem nur ein einzelnes arterielles Gefäß aus dem Herzen entspringt und gleichzeitig die Perfusion von Lungen- und Körperkreislauf übernimmt (Abbildung 5).

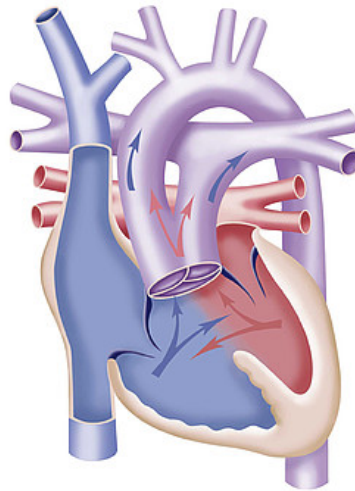


Abbildung 5: Anatomie des Truncus arteriosus communis.

Abbildung von Jan Bazing 2012, © Interessengemeinschaft Das herzkranke Kind e.V., https://www.dhzb.de/2/abteilungen/klinik_fuer_chirurgie_angeborener_herzfehler_kinderherzchirurgie/unsere_leistungen/truncus_arteriosus_communis_tac/ (abgerufen am 25.01.2020).

Da es eine Vielzahl an anatomischen Varianten des Truncus arteriosus communis gibt, können unterschiedliche Typen in Abhängigkeit der Gefäßabgänge vom Truncus nach van Praagh unterteilt werden (12). Neben einem gemeinsamen Truncus von Aorta und Pulmonalarterien sowie einem in der Regel vorhandenen Ventrikelseptumdefekt besteht beim Truncus arteriosus communis häufig eine Truncusklappenanomalie.

Nach der Geburt kommt es aufgrund des Ventrikelseptumdefektes zu einer Druckangleichung im kleinen und großen Kreislauf. Die Folge ist eine erhebliche Hyperperfusion der Lunge, die in einer Volumenbelastung beider Ventrikel resultiert. Ferner kann die Volumenbelastung durch das Vorliegen einer Truncusklappeninsuffizienz noch verstärkt werden. Neugeborene zeigen bei massiver Volumenbelastung des Herzens häufig schon in den ersten Lebenswochen Zeichen einer manifesten Herzinsuffizienz. Durchschnittlich liegt die Lebenserwartung unbehandelt bei 5 Wochen (13). Bei Neugeborenen sollte eine korrigierende Operation daher schon frühzeitig geplant werden.

Ziel der Korrekturoperation ist die anatomische Wiederherstellung einer normalen Physiologie. Bei der Kreislaufftrennung erfolgen der Verschluss des Ventrikelseptumdefektes und die Herstellung der Kontinuität zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterien sowie zwischen linkem Ventrikel und Aorta. Dazu werden die zentralen Pulmonalarterien ligiert und der Pulmonalarterienstamm bzw. die Pulmonalarterien aus dem Truncus exziiert. Der entstandene Wanddefekt des Truncus wird mit autologem Perikard verschlossen. Im Anschluss erfolgt die Eröffnung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes, worüber auch der bestehende Ventrikelseptumdefekt durch einen Patch verschlossen werden kann. Die Kontinuität zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalstrombahn wird über ein klappentragendes Conduit wiederhergestellt. Liegt eine Truncusklappeninsuffizienz vor, kann im gleichen Eingriff die Rekonstruktion der Truncusklappe oder sogar ein Klappenersatz erfolgen.

1.2 Angeborene Herzfehler mit morphologisch rechtem Systemventrikel

Dextro-Transposition der großen Gefäße (d-TGA)

Die Transposition der großen Gefäße ist dadurch definiert, dass die Aorta aus dem morphologisch rechten Ventrikel und der Truncus pulmonalis aus dem morphologisch linken Ventrikel entspringt. Bei der anatomisch häufigsten Form, der Dextro-Transposition der großen Gefäße (d-TGA), liegt die Aorta rechts (= dextro) anterior zum Truncus pulmonalis (Abbildung 6). Körper- und Lungenkreislauf sind somit nicht physiologisch in Serie, sondern parallel geschaltet.

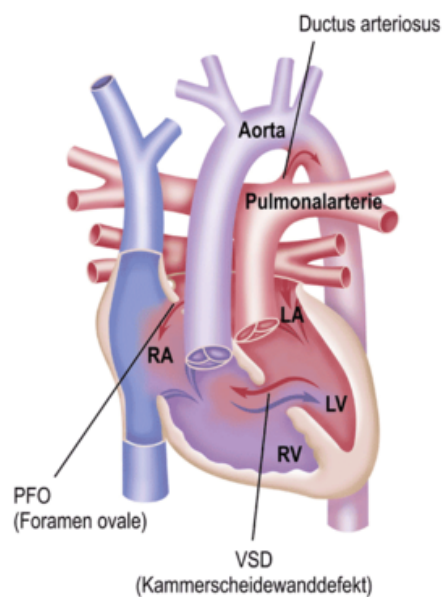


Abbildung 6: Anatomie der Dextro-Transposition der großen Gefäße mit Ventrikelseptumdefekt, persistierendem Foramen ovale sowie persistierendem Ductus arteriosus Botalli.

Abkürzungen: LA; linker Vorhof, LV; linker Ventrikel, RA; rechter Vorhof, RV; rechter Ventrikel.

Abbildung von Jan Bazing 2012, © Interessengemeinschaft Das herzkranke Kind e.V., https://www.dhzb.de/2/abteilungen/klinik_fuer_chirurgie_angeborener_herzfehler_kinderherzchirurgie/unsere_leistungen/arterielle_switch_operation_aso_transposition_der_grossen_gefaesse_tga/ (abgerufen am 25.01.2020).

Neugeborene mit diesem Herzfehler sind nur lebensfähig, wenn eine Shuntverbindung in Form eines offenen Ductus arteriosus, Vorhof- oder Ventrikelseptumdefektes zwischen den beiden unabhängigen Kreisläufen besteht. Die Überlebensrate unbehandelter Patienten liegt nach einem Jahr bei etwa 10% (14). Aus diesem Grund wird heutzutage eine möglichst frühe operative Korrektur innerhalb der ersten Lebenswochen angestrebt.

Bis zur Korrekturoperation kann bei instabilen Kreislaufverhältnissen ein Rashkind-Manöver mit Durchführung einer Ballonatrioseptostomie erforderlich werden. Hier wird mittels eines Ballonkatheters ein größerer Defekt im Bereich des Vorhofseptums geschaffen, der als zentraler Shunt eine ausreichende Durchmischung des Blutes bis zur definitiven Korrekturoperation gewährleisten soll.

Bei der Korrekturoperation besteht das Ziel darin, die parallelen und voneinander unabhängigen Kreisläufe wieder hintereinander zu schalten. Dies gelang erstmals dem Kardiochirurgen Senning, der durch Neuseptierung der Vorhöfe eine Umleitung des venösen Blutflusses auf Vorhofebene erreichte (Abbildung 7).

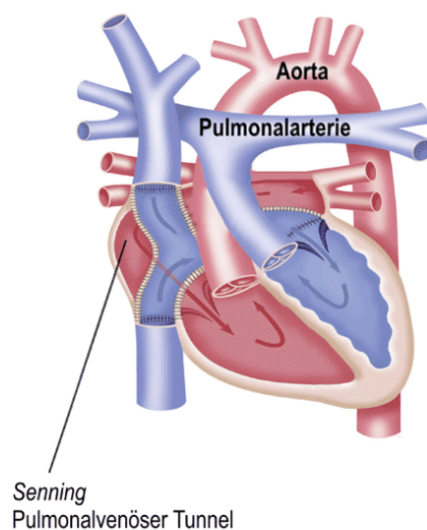


Abbildung 7: Chirurgische Korrektur der Dextro-Transposition der großen Gefäße durch Vorhofumkehroperation nach Senning oder Mustard.

Abbildung modifiziert nach Jan Bazing 2012, © Interessengemeinschaft Das herzkranken Kind e.V., https://www.dhzb.de/2/abteilungen/klinik_fuer_chirurgie_angeborener_herzfehler_kinderherzchirurgie/unsere_leistungen/double_switch_senning_rastelli_nikaidoh_korrigierte_tga_ctga_ltga/ (abgerufen am 25.01.2020).

Das Prinzip der Vorhofumkehr wurde durch den Kardiochirurgen Mustard aufgegriffen und modifiziert, indem er einen hosenförmigen Tunnel (Baffle) schaffte, der das systemvenöse Blut an die Mitralklappe und in den linken Ventrikel leitet, während das pulmonalvenöse Blut das Baffle umspült und über die Tricuspidalklappe in den rechten Ventrikel gelangt. Bei der Methode nach Senning wird das Baffle ausschließlich durch natives Vorhofseptum und die Vorhofwand gebildet, wohingegen bei der Methode nach Mustard das Baffle unter Zuhilfenahme von Perikard geformt wird.

Nach der Vorhofumkehroperation besteht zwar eine ausgewogene Hämodynamik, jedoch werden keine anatomisch korrekten Verhältnisse wiederhergestellt. Da der rechte Ventrikel und die Tricuspidalklappe postoperativ weiterhin in Systemposition stehen, werden diese, durch den im Vergleich zum Lungenkreislauf größeren Systemdruck, deutlich mehr belastet.

Aus diesem Grund ist die Vorhofumkehroperation heutzutage nicht mehr die erste Wahl bei der operativen Versorgung von Patienten mit d-TGA. Seit den 1990er Jahren wird stattdessen eine anatomische Korrektur mit Vertauschung der großen Gefäße, die sog. arterielle Switch-Operation, bevorzugt (15). Bei der arteriellen Switch-Operation werden sowohl der Truncus pulmonalis als auch die Aorta kurz oberhalb der Klappenebene abgesetzt und in anatomischer Position wieder angenäht (Abbildung 8). Durch das Lecompte-Manöver wird die Pulmonalarterienbifurkation vor die Neoaorta gesetzt, um die Transpositionsstellung auszugleichen. Auch die Koronararterien müssen in die Neoaorta reimplantiert werden.

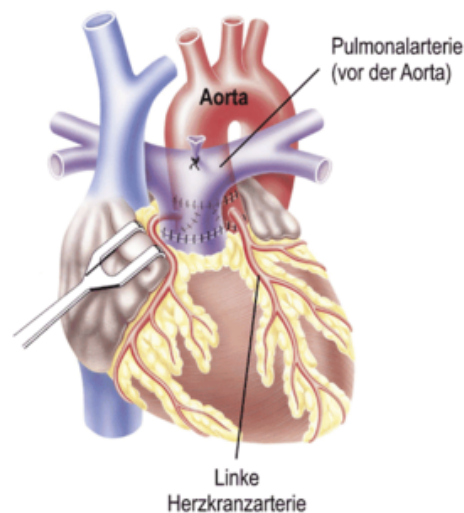


Abbildung 8: Chirurgische Korrektur der Dextro-Transposition der großen Gefäße durch die arterielle Switch-Operation.

Abbildung von Jan Bazing 2012, © Interessengemeinschaft Das herzkranken Kind e.V., https://www.dhzb.de/2/abteilungen/klinik_fuer_chirurgie_angeborener_herzfehler_kinderherzchirurgie/unsere_leistungen/arterielle_switch_operation_aso_transposition_der_grossen_gefaesse_tga/ (abgerufen am 25.01.2020).

Kongenital korrigierte Transposition der großen Gefäße (ccTGA)

Bei der kongenital korrigierten Transposition der großen Gefäße (ccTGA) liegt eine Inversion des rechten Ventrikels vor, sodass der rechte und linke Ventrikel in der jeweils anderen Position zu liegen kommen (Abbildung 9). Demzufolge entspringt die Aorta aus dem rechten Ventrikel und die Pulmonalarterie aus dem linken Ventrikel. Des Weiteren mündet der rechte Vorhof in den linken Ventrikel und der linke Vorhof in den rechten Ventrikel. Es besteht somit eine atrioventrikuläre und ventrikuloarterielle Diskordanz, sodass Körper- und Lungenkreislauf in richtiger Reihenfolge stehen.

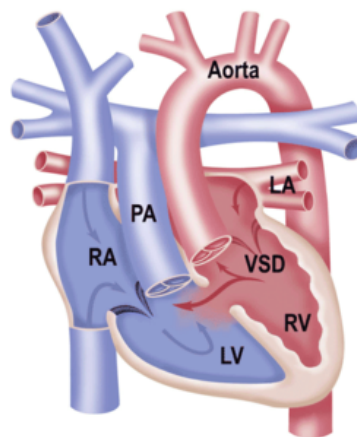


Abbildung 9: Anatomie der kongenital korrigierten Transposition der großen Gefäße in Kombination mit einem Ventrikelseptumdefekt.

Abkürzungen: LA; linker Vorhof, LV; linker Ventrikel, PA; Pulmonalarterie, RA; rechter Vorhof, RV; rechter Ventrikel, VSD; Ventrikelseptumdefekt.

Abbildung von Jan Bazing 2012, © Interessengemeinschaft Das herzkranke Kind e.V., https://www.dhzb.de/2/abteilungen/klinik_fuer_chirurgie_angeborener_herzfehler_kinderherzchirurgie/unsere_leistungen/double_switch_senning_rastelli_nikaidoh_korrigierte_tga_ctga_ltga/ (abgerufen am 25.01.2020).

Häufig liegen bei der ccTGA noch weitere kardiale Fehlbildungen vor. Typische Begleit'anomalien sind ein Ventrikelseptumdefekt, eine linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion und Anomalien der Tricuspidalklappe. Die operative Therapie richtet sich nach den begleitenden Fehlbildungen; bei einer isolierten ccTGA ist ein korrigierender Eingriff primär nicht erforderlich. Es kann jedoch bei Patienten mit isolierter ccTGA eine prophylaktische anatomische Korrekturoperation, die Double-Switch-Operation, durchgeführt werden. Bei der Double-Switch-Operation werden die Vorhofumkehroperation und die arterielle Switch-Operation miteinander kombiniert, sodass der linke Ventrikel und die Mitralklappe wieder in Systemposition liegen.

1.3 Univentrikuläres Herz und Fontan-Operation

Das univentrikuläre Herz umfasst eine Reihe heterogener Herzfehler. Neben klar definierten Herzfehlern, wie der Tricuspidal- und Mitralatresie, dem doppelten Einlass-Ventrikel (Double Inlet Left Ventricle sowie Double Inlet Right Ventricle), dem hypoplastischen Linksherzsyndrom und der Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum, können noch weitere Fehlbildungen des Septums oder der AV-Klappen zu dem Krankheitsbild des univentrikulären Herzens gezählt werden. Die Gemeinsamkeit dieser heterogenen Gruppe liegt darin, dass funktionell nur ein einziger Ventrikel vorhanden ist, der sowohl die Durchblutung des Lungen- als auch des Systemkreislaufs gewährleisten muss, da der andere Ventrikel meist hypoplastisch angelegt und funktionsuntüchtig ist (Abbildung 10).

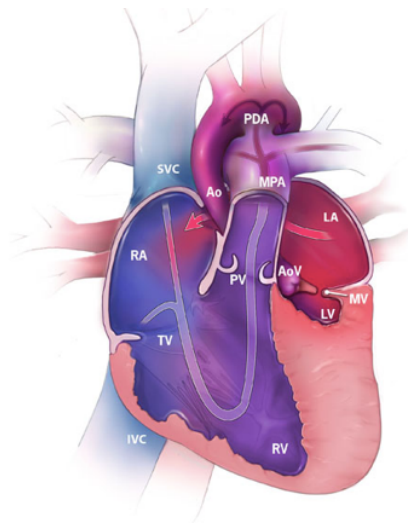


Abbildung 10: Anatomie eines univentrikulären Herzens am Beispiel des hypoplastischen Linksherzsyndroms.

Abkürzungen: Ao; Aorta, AoV; Aortenklappe, IVC; Vena cava inferior, LA; linker Vorhof, LV, linker Ventrikel, MPA; Truncus pulmonalis, MV; Mitralklappe, PDA; persistierender Ductus arteriosus Botalli, PV; Pulmonalklappe, RA; rechter Vorhof, RV; rechter Ventrikel, SVC; Vena cava superior, TV; Trikuspidalklappe.

Abbildung von © Centers for Disease Control and Prevention, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, <https://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/hlhs.html> (abgerufen am 25.01.2020).

Für die spätere operative Palliation ist das Verhältnis der System- und Lungendurchblutung entscheidend. Liegt eine restriktive Lungendurchblutung vor, fallen die Patienten in der Regel schon früh nach der Geburt durch eine Zyanose auf. Bei einer pulmonalen Hyperperfusion stehen klinische Zeichen der Herzinsuffizienz im

Vordergrund. Bei Kindern mit univentrikulärem Herzen besteht schon frühzeitig eine Operationsindikation, da der Spontanverlauf aufgrund der unterschiedlichen Morphologie unvorhersehbar ist und nur eine geringe Patientenanzahl das Erwachsenenalter erreicht (16).

Ziel der operativen Therapie ist die Trennung der Kreisläufe durch Etablierung einer Fontan-Zirkulation, auf die im Folgenden genauer eingegangen wird. Vor der endgültigen Kreislauftrennung sind häufig vorbereitende Eingriffe notwendig, um möglichst frühzeitig die Zyanose und die Volumenbelastung des singulären Ventrikels zu verringern und eine adäquate körperliche Entwicklung zu gewährleisten. Bereits im Neugeborenenalter wird vor allem bei vorliegenden hypoplastischen Lungengefäßen häufig ein Blalock-Taussig-Shunt angelegt. Durch den Blalock-Taussig-Shunt kann eine ausgeprägte Zyanose verringert und die Perfusion bzw. Entwicklung der Pulmonalarterien verbessert werden. Bei einer Hyperperfusion der Lunge ohne Obstruktion des systemischen Ausflusstraktes wird häufig ein pulmonalarteriell Banding erforderlich. Bei einer vorliegenden Ausflusstraktobstruktion sollte eine Damus-Kaye-Stansel-Operation durchgeführt werden, bei der der Truncus pulmonalis mit der Aorta anastomosiert wird. Dadurch wird ein stenosefreier Abfluss über die Aorta geschaffen. Um die Lungengefäße weiterhin mit Blut zu versorgen, wird anschließend ein aortopulmonaler Shunt angelegt.

Durch die initiale Palliation können zwar ausgeglichene Verhältnisse zwischen pulmonalem und systemischem Blutfluss geschaffen werden, jedoch besteht weiterhin eine deutliche Druck- und Volumenbelastung des singulären Ventrikels, da dieser für die Versorgung beider Kreisläufe zuständig ist. Langfristig besteht das Ziel in einer Kreislauftrennung, indem Lungen- und Systemkreislauf wieder in Serie geschaltet werden. Hierzu ist in der Regel eine stufenweise Überführung in die Fontan-Zirkulation erforderlich. Im ersten Schritt wird optimalerweise im 1. Lebensjahr die obere Hohlvene an die Pulmonalarterie anastomosiert (Hemi-Fontan-OP). Im zweiten Schritt erfolgt dann bis zum 3. Lebensjahr die Komplettierung der Fontan-Zirkulation, indem nun auch die untere Hohlvene über einen Tunnel, der meist aus Fremdmaterial (z.B. Goretex) besteht, an die Pulmonalarterie angeschlossen wird. Es resultiert die vollständige Umleitung der Hohlvenen in die Pulmonalarterie (TCPC = totale cavopulmonale Konnektion). Grundvoraussetzung für die Trennung der beiden Kreisläufe ist eine gute systolische und diastolische Ventrikelfunktion sowie normal entwickelte Lungengefäße (17).

Eine endgültige Kreislauftrennung durch die Fontan-Operation stellt lediglich eine palliative Maßnahme bei Patienten mit univentrikulärem Herzen dar, da eine biventrikuläre

Korrektur aufgrund eines meist hypoplastisch angelegten Ventrikels nicht möglich ist. Die Fontan-Operation wurde von François Fontan erstmals im Jahre 1970 bei einem Patienten mit Tricuspidalatresie durchgeführt, indem er den rechten Vorhof direkt mit der Pulmonalarterie anastomosierte (direkte atriopulmonale Konnektion). Heutzutage gibt es unterschiedliche chirurgische Modifikationen der ursprünglichen Fontan-Operation, wobei die TCPC aktuell die Standardmethode darstellt. Bei der Fontan-Zirkulation wird das zentralvenöse Blut aus der unteren Hohlvene über einen Tunnel in die Pulmonalarterie geleitet. Dieser Tunnel kann sowohl intraatrial als auch extrakardial verlaufen (Abbildung 11).

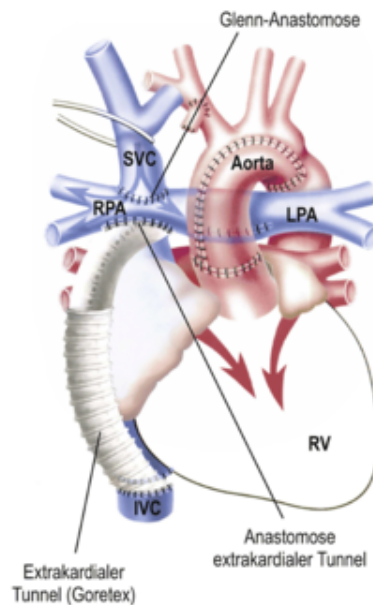


Abbildung 11: Fontan-Operation (TCPC) mit Anlage eines extrakardialen Tunnels bei hypoplastischem Linksherzsyndrom.

Abkürzungen: TCPC; totale cavopulmonale Konnektion, IVC; Vena cava inferior, LPA; linke Pulmonalarterie, RPA; rechte Pulmonalarterie, RV; rechter Ventrikel, SVC; Vena cava superior.

Abbildung von Jan Bazing 2012, © Interessengemeinschaft Das herzkranken Kind e.V., https://www.dhzb.de/2/abteilungen/klinik_fuer_chirurgie_angeborener_herzfehler_kinderherzchirurgie/unsere_leistungen/fontan_operation_univentrikulaeres_herz/ (abgerufen am 25.01.2020).

Der intraatriale laterale Tunnel wird mithilfe einer Rohrprothese und der rechtsatrialen Wand konstruiert und so in den Vorhof eingenäht, dass das Blut von der atrialen Mündung der Vena cava inferior über den Tunnel in die Pulmonalarterie geleitet wird. Die Rohrprothese kann fenestriert werden, um den insbesondere postoperativ erhöhten

pulmonalen Widerstand auszugleichen. Bei der Anlage eines extrakardialen Tunnels wird meistens ein extrakardiales Conduit in Form einer Rohrprothese direkt zwischen Vena cava inferior und rechter Pulmonalarterie eingesetzt. Unter Berücksichtigung des Wachstums des Patienten sollte das Conduit nach Möglichkeit in Erwachsenengröße implantiert werden. Dies ist in der Regel ab dem zweiten Lebensjahr möglich.

1.4 Eisenmenger-Physiologie

Unkorrigierte zyanotische angeborene Herzfehler

Patienten mit einem zyanotischen AHF weisen schon bei der Geburt einen Rechts-Links-Shunt auf. Die häufigsten AHF mit Zyanose sind die Fallot-Tetralogie und die Pulmonalatresie gefolgt von der Transposition der großen Gefäße, der Tricuspidalatresie und dem hypoplastischen Linksherzsyndrom (1). Nur Säuglinge mit einer relativ ausgeglichenen Hämodynamik können bei einem zyanotischen AHF ohne Korrekturoperation überleben (10). Entscheidend dafür sind die Größe der Shuntverbindung und die Höhe des pulmonalen Widerstandes. Die beste Prognose, mit einem unkorrigierten zyanotischen AHF das Erwachsenenalter zu erreichen, besteht bei Patienten mit einer Fallot-Tetralogie. Bei Erwachsenen stehen insbesondere Symptome wie Dyspnoe und eine eingeschränkte Belastbarkeit als Ausdruck der Hypoxie im Vordergrund. Des Weiteren kann es durch die chronische Zyanose zu multiplen komplexen Organschäden kommen. Die häufigsten Todesursachen sind thromboembolische Ereignisse aufgrund einer Hyperviskosität bei Polyglobulie und Hirnabzesse.

Eisenmenger-Syndrom

Unter dem Begriff Eisenmenger-Syndrom werden alle kongenitalen Herzfehler zusammengefasst, die aufgrund eines initialen Links-Rechts-Shunts zu einer pulmonalarteriellen Hypertonie mit konsekutiver Shunt-Umkehr führen. Zu den angeborenen Herzfehlern mit einem Links-Rechts-Shunt auf atrialer, ventrikulärer oder arterieller Ebene gehören folgende Fehlbildungen: Ventrikelseptumdefekt, Vorhofseptumdefekt, atrio-ventrikulärer Septumdefekt, aortopulmonales Fenster, persistierender Ductus arteriosus Botalli. Als Folge des Links-Rechts-Shunts kommt es zu einem gesteigerten pulmonalen Blutfluss, der letztlich zu irreversiblen Umbauprozessen in den Lungengefäßen führt und in einer fixierten Erhöhung des Lungengefäßwiderstands resultiert. Überschreitet der pulmonalarterielle Widerstand den des Systemkreislaufs, kommt es zu einer Umkehr der Druckverhältnisse und zur Shunt-Umkehr, sodass nun ein Rechts-Links-Shunt entsteht (Eisenmenger-Reaktion). Folge dieser Shuntumkehr ist, dass trotz adäquater Durchblutung keine ausreichende Sauerstoffversorgung erreicht wird, da über den Rechts-Links-Shunt venöses Blut direkt in den Systemkreislauf gelangt.

Zeichen dieser Hypoxie ist eine zentrale Zyanose, das Leitsymptom des Eisenmenger-Syndroms.

Eine frühzeitige Korrektur der vorliegenden Herz- oder Gefäßanomalien ist entscheidend, um die Entwicklung eines Eisenmenger-Syndroms zu vermeiden. Jedoch entwickeln auch nach erfolgter Korrektur der AHF mit Links-Rechts-Shunt etwa 5% dieser Patienten im weiteren Verlauf eine pulmonalarterielle Hypertonie (18).

2 Langzeitprognose und Mortalität bei komplexen AHF

Entscheidend für die Prognose von Patienten mit angeborenen Herzfehlern ist insbesondere der Schweregrad des angeborenen Vitiums (19). Entsprechend haben Patienten mit einem schweren angeborenen Herzfehler tendenziell eine schlechtere Prognose als jene mit einem einfachen Herzfehler. Darüber hinaus stellen auch der Zeitpunkt sowie die Art des korrigierenden Eingriffes oder der Palliation wichtige prognostische Faktoren dar (20). Tabelle 1 zeigt die Komplexität und Langzeitprognose der verschiedenen AHF.

Tabelle 1: Einteilung der wichtigsten angeborenen Herzfehler nach Schweregrad und Prognose.

Schweregrad	Art des AHF	Prognose
Einfache AHF	Isolierte Vorhofseptumdefekte (z.B. ASD II, Sinus venosus Defekt) oder persistierender Ductus arteriosus	Bei rechtzeitiger Korrektur gut
	Restriktiver Ventrikelseptumdefekt	Gut
	Valvuläre Pulmonalstenose	Bei rechtzeitiger Korrektur gut
Mäßiggradige AHF	Atrioventrikulärer Septumdefekt	Bei rechtzeitiger Korrektur gut
	Aortenisthmusstenose	Bei rechtzeitiger Korrektur gut
	Fallot-Tetralogie	Bei rechtzeitiger Korrektur gut Aber: Residualbefunde möglich
Schwere AHF	Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt	Bei rechtzeitiger Korrektur gut Aber: Residualbefunde möglich
	Univentrikuläres Herz mit Fontan-Operation	Eingeschränkt
	d-TGA mit Vorhofumkehr-Operation	Eingeschränkt
	d-TGA mit arterieller Switch-Operation	Gut
	ccTGA	Eingeschränkt
	Eisenmenger-Physiologie bzw. unkorrigierte zyanotische AHF	Eingeschränkt

Tabelle modifiziert nach (19).

Abkürzungen: AHF; angeborener Herzfehler, ASD; atrialer Septumdefekt, d-TGA; dextro-Transposition der großen Gefäße, ccTGA; kongenital korrigierte Transposition der großen Gefäße.

Ein rechtzeitiger Eingriff ist vor allem bei Patienten mit schweren angeborenen Herzfehlern maßgebend, um die Prognose zu verbessern und Langzeitschäden zu vermeiden. Dies ist notwendig, denn aufgrund einer hohen initialen Volumen- oder Druckbelastung der Herzkammern kann es langfristig zu einer eingeschränkten Ventrikelfunktion mit Ausbildung einer Herzinsuffizienz kommen. Bei Patienten mit komplexen angeborenen Herzfehlern können zudem, trotz frühzeitiger Korrekturoperation oder Palliativeingriff im Langzeitverlauf Residualzustände auftreten, die weitere operative oder interventionelle Maßnahmen erforderlich machen.

Bei Patienten mit Fallot-Tetralogie liegt die 25-Jahres-Überlebensrate nach Korrektur-OP bei über 90% (21). Trotz der guten Prognose ist nach erfolgreicher Korrektur im Langzeitverlauf mit potentiell auftretenden Residualdefekten zu rechnen. So kann es zu Restenosierungen des rechtsventrikulären Ausflusstraktes, der Pulmonalklappe oder der Pulmonalstrombahn kommen. Nach transanulärer Patcherweiterungs-Plastik besteht vor allem das Risiko des Auftretens einer höhergradigen Pulmonalklappeninsuffizienz.

Die Überlebensrate nach 10 Jahren beträgt bei Patienten mit Pulmonalatresie und Ventrikelseptumdefekt nach stattgehabter Operation 71% (22). Insgesamt zeigen Patienten nach erfolgreicher Kreislauftrennung die beste Prognose (23). Im Langzeitverlauf ergeben sich ähnliche Komplikationen wie bei Patienten mit korrigierter Fallot-Tetralogie. Insbesondere neigen die implantierten Conduits zur Kalzifizierung mit konsekutiver Restenosierung, was weitere interventionelle oder chirurgische Folgeeingriffe nach relativ kurzer Zeit erforderlich machen kann (24).

Nach erfolgter Korrektur beträgt die 20-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit Truncus arteriosus communis etwa 75% (25). Auch hier sind aufgrund von rezidivierenden Stenosierungen der Conduit-Implantate häufig erneute Katheterinterventionen oder Reoperationen erforderlich. Darüber hinaus kann es zu Insuffizienzen der Truncusklappe kommen, die wiederum eine Rekonstruktion der Klappe oder gar einen Klappenersatz erforderlich machen (26).

Nach erfolgter Vorhofumkehr-Operation bei Patienten mit d-TGA liegt die Überlebensrate nach 20 Jahren bei 76%; die anatomische Korrektur nach arterieller Switch-Operation zeigt dagegen eine deutlich bessere 20-Jahres-Überlebensrate von 82-90% (27, 28). Da bei Patienten mit d-TGA nach Vorhofumkehroperation der rechte Ventrikel und die Tricuspidalklappe in Systemposition stehen, müssen diese eine höhere Belastung als im Lungenkreislauf tolerieren. Für die Langzeitprognose sind daher die Funktionalität des

rechten Ventrikels und der Grad der Tricuspidalklappeninsuffizienz entscheidend (29). Weiterhin wird das Auftreten von supraventrikulären Arrhythmien und einer Sinusknotendysfunktion durch die chirurgische Intervention auf Vorhofebene begünstigt. So weisen 10 Jahre nach Vorhofumkehroperation ca. 40% der Patienten einen Verlust des Sinusrhythmus auf (30).

Auch bei Patienten mit ccTGA stehen der rechte Ventrikel und die Tricuspidalklappe in Systemposition und müssen dem höheren Systemdruck standhalten. Zeichen einer rechtsventrikulären Dysfunktion können bei über 30% der Patienten mit isolierter ccTGA bereits im Alter von 45 Jahren nachgewiesen werden (31). Des Weiteren wird der Langzeitverlauf entscheidend durch das Auftreten von AV-Blockierungen geprägt. Bei 10% der Patienten mit ccTGA liegt bei Geburt bereits eine komplette AV-Blockierung vor, die eine Schrittmacherimplantation erforderlich macht (32). Das Auftreten einer Dysfunktion des systemisch rechten Ventrikels oder einer kompletten AV-Blockierung ist bei Patienten mit ccTGA prognostisch ungünstig und geht mit einer signifikant erhöhten Mortalität einher (33).

Insgesamt zeigen Patienten 20 Jahre nach Komplettierung der Fontan-Zirkulation eine Überlebensrate von 87% (34). Im Langzeitverlauf kann es durch die veränderte Hämodynamik nach Fontan-Operation zum Auftreten von Arrhythmien, eines Versagens der Fontan-Zirkulation, von thromboembolischen Ereignissen oder einer Eiweißverlustenteropathie kommen (35). Beim Fontan-Versagen kommt es durch eine Erhöhung des pulmonalen Widerstands einerseits aufgrund der reduzierten Vorlast zu einer Verminderung des Herzzeitvolumens und andererseits gleichzeitig zum Rückstau von Blut in den systemvenösen Kreislauf mit zunehmender Lebervenenstauung sowie der Ausbildung von peripheren Ödemen und Aszites. Die Eiweißverlustenteropathie stellt die schwerste Form einer Insuffizienz des Fontan-Kreislaufes dar und geht mit einer deutlich eingeschränkten Prognose einher (36, 37).

Die Lebensqualität bei Patienten mit Eisenmenger-Syndrom ist bis zum dritten Lebensjahrzehnt recht gut, dennoch ist das Mortalitätsrisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung viermal höher (38, 39). Entscheidend für die Langzeitprognose sind das zugrundeliegende Vitium und das Ausmaß der Zyanose. Durch eine chronische zentrale Zyanose können sich sekundäre Organstörungen mit Polyglobulie, Hyperviskositätssyndrom und thromboembolischen Komplikationen entwickeln. Insgesamt weisen Patienten mit Eisenmenger-Reaktion eine längere Lebenserwartung als Patienten mit unkorrigiertem zyanotischen angeborenen Herzfehler auf (40).

3 Inzidenz und Pathophysiologie der Herzinsuffizienz bei komplexen AHF

Insbesondere Patienten mit komplexen AHF, wie Patienten mit univentrikulärem Herzen, rechtem Ventrikel in Systemposition und nicht-korrigierten zyanotischen AHF sowie Patienten nach Korrektur angeborener rechtsseitiger AHF, weisen ein erhöhtes Risiko der Ausbildung einer Herzinsuffizienz auf (7). In der Literatur wird beschrieben, dass ca. 20% der Patienten mit korrigierter Fallot-Tetralogie, ca. 22% der Patienten mit d-TGA nach Vorhofumkehroperation, ca. 32% der Patienten mit ccTGA und ca. 40% der Patienten mit Fontan-Zirkulation im Langzeitverlauf eine symptomatische Herzinsuffizienz entwickeln (41, 42). Die Mechanismen der Entwicklung einer Herzinsuffizienz unterscheiden sich dabei bei Patienten mit komplexen AHF deutlich von denen einer Linksherzinsuffizienz bei ischämischer oder dilatativer Kardiomyopathie (Abbildung 12).

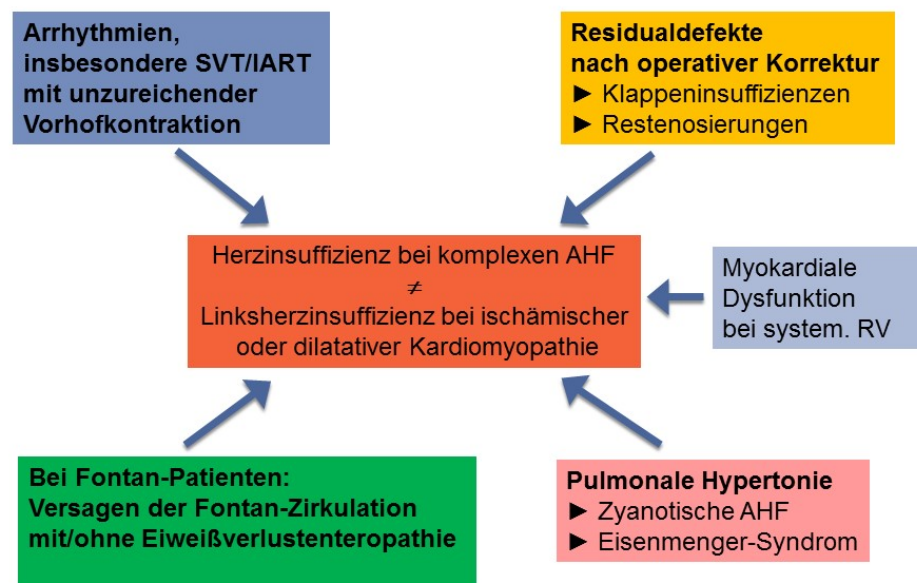


Abbildung 12: Mechanismen der Entwicklung einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit komplexen AHF. Abkürzungen: AHF; angeborene Herzfehler, SVT; supraventrikuläre Tachykardien, IART; intraatriale Reentry-Tachykardien, RV; rechter Ventrikel.

In Analogie zu Patienten mit Linksherzinsuffizienz können Arrhythmien, vor allem länger anhaltende supraventrikuläre Tachykardien bzw. die bei AHF-Patienten typischerweise auftretenden intraatrialen Reentry-Tachykardien, zur Manifestation einer latenten Herzinsuffizienz über eine verminderte diastolische Ventrikelfüllung aufgrund einer

unzureichenden Vorhofkontraktion führen. Intraatriale Reentry-Tachykardien stellen kreisende Erregungen um Inzisionsnarben im Bereich der Vorhöfe dar und sind häufig durch ausgedehnte chirurgische Eingriffe im Bereich der Vorhöfe (wie nach Vorhofumkehr- oder Fontan-Operation) bedingt (5, 43).

Bei Patienten mit korrigierten rechtsseitigen AHF können Residualdefekte nach operativer Korrektur in Form von Restenosierungen des rechtsventrikulären Ausflusstraktes, der Pulmonalklappe oder der Pulmonalstrombahn auftreten. Diese können langfristig zu einer Druckbelastung des rechten Ventrikels führen. Bei Patienten nach transanulärer Patcherweiterungsplastik kommt es häufig zu einer höhergradigen Pulmonalklappeninsuffizienz, die eine Volumenbelastung des rechten Ventrikels bedingen kann. Ohne rechtzeitige interventionelle oder chirurgische Therapie dieser Residualdefekte kann es daher über eine lang andauernde Druck- oder Volumenbelastung des rechten Ventrikels zur Insuffizienz desselben kommen, woraus eine Rechtsherzinsuffizienz resultieren kann. Ein rechtzeitiger Pulmonalklappenersatz ist daher von entscheidender Bedeutung, um die rechtsventrikuläre Funktion zu erhalten (44). Zudem kann über eine vorliegende Dyssynchronie des interventrikulären Septums auch der linke Ventrikel in seiner Funktion beeinträchtigt werden (45).

Bei Patienten mit morphologisch rechtem Ventrikel in Systemposition, wie bei d-TGA nach Vorhofumkehroperation und ccTGA, kann es langfristig aufgrund des höheren Systemdrucks zu einer progredienten Einbuße der myokardialen Kontraktilität und als Folge zur Insuffizienz des morphologisch rechten Systemventrikels kommen (46). Es sollte daher auch bei asymptomatischen Patienten rechtzeitig eine konventionelle Herzinsuffizienztherapie eingeleitet werden (47).

Bei Fontan-Patienten stellt das Versagen der Fontan-Zirkulation mit oder ohne Eiweißverlustenteropathie eine gefürchtete Komplikation im Langzeitverlauf dar. Dies ist in manchen Fällen therapeutisch nur schwer in den Griff zu bekommen und kann in Einzelfällen auch in einer Herztransplantation resultieren. Pathophysiologisch liegt aufgrund des fehlenden präpulmonalen Ventrikels nach Fontan-Operation in der Pulmonalstrombahn kein pulsatile Fluss mehr vor, was langfristig über eine verminderte NO-Freisetzung zum Anstieg des pulmonalen Widerstands führen kann (48). Dieser erhöhte pulmonale Widerstand hat einerseits eine Abnahme der Füllung des Systemventrikels mit Reduktion des Herzzeitvolumens und andererseits einen systemvenösen Rückstau in die untere Hohlvene und die Lebervenen zur Folge (49). Klinisch äußert sich das Fontan-Versagen in Form einer Rechtsherzinsuffizienz mit

peripheren Ödemen und Aszites. Allerdings unterscheidet sich dies pathophysiologisch und in seiner Komplexität deutlich von anderen Formen der Rechtsherzinsuffizienz, da es sich auch in Form einer schweren Eiweißverlustenteropathie oder plastischen Bronchitis manifestieren kann (37). Die genauen Mechanismen der Eiweißverlustenteropathie und plastischen Bronchitis sind derzeit noch nicht hinreichend erforscht.

Bei Patienten mit unkorrigierten zyanotischen AHF bzw. Eisenmenger-Reaktion stehen ebenfalls aufgrund der vorliegenden fixierten pulmonalen Hypertonie die klinischen Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz im Vordergrund. Hinzu kommt bei den nicht-korrigierten zyanotischen AHF das Ausmaß der Lungenperfusion, da bei erhöhter Lungenperfusion die Vorlast des Systemventrikels erhöht ist, was eine Dilatation und Volumenbelastung desselben zur Folge haben und langfristig in einer verminderten Kontraktilität resultieren kann (50).

Vor Beginn einer medikamentösen Herzinsuffizienz-Therapie sollten gerade bei Patienten mit AHF alle potenziell behebbaren Ursachen identifiziert und beseitigt werden. Dies gilt vor allem für Patienten mit hämodynamisch relevanten Residualdefekten oder Fontan-Patienten, bei denen auch geringgradige Stenosen der Pulmonalstrombahn behoben werden sollten. In Analogie zu Patienten mit chronischer Linksherzinsuffizienz wird auch bei Patienten mit AHF eine klassische medikamentöse Herzinsuffizienztherapie bestehend aus Beta-Blocker, RAAS- oder AT1-Blocker, Mineralokortikoidantagonisten, Diuretika und Digitalisglykosiden angewandt (47). Derzeit gibt es bei Erwachsenen mit AHF jedoch kaum evidenzbasierte Daten zum prognostischen Nutzen dieser Substanzen. Ziel ist es durch die medikamentöse Herzinsuffizienztherapie klinische Symptome zu mindern sowie Belastbarkeit und Lebensqualität zu verbessern.

Bei einer therapierefraktären Herzinsuffizienz erlangen die Resynchronisationstherapie und der Einsatz von Assist-Devices als Therapiealternativen immer mehr an Bedeutung (6, 51). Der Einsatz von ventrikulären Assist-Devices dient vorwiegend als lebensverlängernde Maßnahme oder als Verfahren zur Überbrückung vor einer Herztransplantation (52). Eine Herztransplantation stellt auch bei herzinsuffizienten Patienten mit AHF die Ultima Ratio dar. Die Indikation zur Herztransplantation sollte jedoch bei AHF-Patienten noch kritischer gestellt werden, da die Überlebensraten nach Herztransplantation bei diesen Patienten deutlich schlechter als bei Patienten mit terminaler Linksherzinsuffizienz sind (53).

4 Fragestellungen

In der vorliegenden Arbeit sollte bei einer Hochrisikogruppe von Patienten mit komplexem AHF, die für das Auftreten einer Herzinsuffizienz prädisponiert sind, die Morbidität und Mortalität im Langzeitverlauf evaluiert werden. Insbesondere sollten das Auftreten von supraventrikulären als auch ventrikulären Arrhythmien sowie das Auftreten einer manifesten Herzinsuffizienz und deren Auswirkungen auf die Gesamtmortalität untersucht werden.

1. Da Arrhythmien (und hier vor allem atriale Tachykardien) eine häufige Spätkomplikation bei Patienten mit AHF darstellen (54, 55), sollte in der vorliegenden Arbeit die Inzidenz von atrialen Tachykardien und insbesondere von Vorhofflimmern als auch höhergradigen ventrikulären Arrhythmien in einem Hochrisiko-Patientenkollektiv mit komplexem AHF erfasst werden.
2. Weiterhin sollte die Inzidenz einer manifesten Herzinsuffizienz in diesem Hochrisiko-Patientenkollektiv, welches frühzeitig einer Herzinsuffizienz-Therapie zugeführt und Biomarker-gesteuert therapiert wurde, ermittelt und mit den in der Literatur beschriebenen Inzidenzen (7) verglichen werden.
3. Zuletzt sollten die Gesamtmortalität als auch die verschiedenen Todesursachen erfasst und die Auswirkungen der verschiedenen Komorbiditäten auf die Gesamtmortalität analysiert werden. In diesem Zusammenhang sollten weiterhin unter Hinzunahme von laborchemischen und echokardiographischen Parametern die wichtigsten prädiktiven Faktoren für die Gesamtmortalität in diesem Kollektiv herausgearbeitet werden.

VI Material und Methodik

1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Die Untersuchung wurde in Form einer retrospektiven und monozentrischen Studie in der Klinik für Pädiatrische Kardiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt. Es wurden klinische, laborchemische und echokardiographische Daten von jugendlichen und erwachsenen Patienten mit komplexem AHF erfasst und ausgewertet, die sich in einem Zeitraum von Januar 2008 bis Dezember 2018 in der kinder-kardiologischen bzw. EMAH-Spezial-Ambulanz des Universitätsklinikums vorgestellt haben.

In die Studie wurden folgende Patienten eingeschlossen:

- Patienten mit komplexem AHF, d.h. moderatem bis schwerem AHF mit erhöhtem Risiko der Entwicklung einer Herzinsuffizienz wie Patienten mit korrigierten rechtsseitigen AHF, Patienten mit rechtem Ventrikel in Systemposition, Patienten mit univentrikulärem Herzen oder Eisenmenger-Physiologie (7, 19)
- Alter der Patienten ≥ 15 Jahre
- Wahrnehmung und Dokumentation regelmäßiger Verlaufskontrollen

Als Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Patienten mit leichten und mäßiggradigen Herzfehlern ohne erhöhtes Risiko des Auftretens einer Herzinsuffizienz, d.h. Patienten mit korrigierten Septumdefekten (ASD, VSD, atrioventrikulärer Septumdefekt), korrigierter Aortenisthmusstenose, Pulmonalstenose oder Ebstein-Anomalie
- Patienten mit d-TGA nach arterieller Switch-Operation
- Patienten mit schwerer oder dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min.)
- Schwangere Patientinnen oder Patientinnen in der Stillzeit
- Nicht einwilligungsfähige Patienten

Im Rahmen der ambulanten Vorstellung wurde bei allen Patienten eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung, eine Messung der Blutdruckwerte und transkutanen Sauerstoffsättigung und die Ableitung eines 12-Kanal-EKGs vorgenommen sowie eine standardisierte transthorakale zweidimensionale Echokardiographie durchgeführt. Anamnestisch wurden die Patienten vor allem nach zwischenzeitlich aufgetretenen kardiovaskulären Ereignissen, wie Arrhythmien oder kardialen Dekompensationen mit kurzfristiger Gewichtszunahme von mehreren Kilogramm sowie der körperlichen Belastbarkeit zur Festlegung der NYHA-Klasse, befragt. Bei der körperlichen Untersuchung wurde vor allem auf klinische Zeichen einer manifesten Herzinsuffizienz bzw. vorliegenden kardialen Dekompensation wie pulmonalvenöse Stauungszeichen über der Lunge, Pleuraergüsse oder systemvenöse Stauungszeichen in Form von peripheren Ödemen, Hepatomegalie oder Aszites geachtet. Das Vorliegen von Pleuraergüssen oder Aszites wurde zusätzlich ultrasonographisch überprüft. Danach erfolgte dann bei allen Patienten eine venöse Blutentnahme zur Bestimmung routinemäßiger Laborwerte inklusive NT-proBNP sowie die Asservierung von Serum zur späteren Messung anderer Biomarker-Konzentrationen.

Die Studie ist bei der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes registriert und genehmigt (Ethik-Votum Nr. 73/09). Sie wurde gemäß den Richtlinien der Deklaration von Helsinki und der „Good Clinical Practice (GCP)“ durchgeführt. Vor dem Einschluss in die Studie gaben alle Patienten oder deren gesetzliche Vertreter nach eingehender Aufklärung über den Sinn und Zweck der Untersuchung schriftlich ihr Einverständnis.

Insgesamt konnten gemäß den oben genannten Kriterien 231 Patienten mit komplexem AHF in die Studie eingeschlossen werden, von denen 127 männlich und 104 weiblich waren. Das durchschnittliche Alter lag bei $26,8 \pm 11,6$ Jahren (Spannweite 15-73 Jahre). An kardialen Erkrankungen wiesen 105/231 (45,5%) Patienten einen korrigierten rechtsseitigen Herzfehler (davon 85 Patienten mit Fallot-Tetralogie, 16 Patienten mit Pulmonalatresie und Ventrikelseptumdefekt, 4 Patienten mit Truncus arteriosus communis), 41/231 (17,7%) Patienten einen rechten Ventrikel in Systemposition (davon 27 Patienten mit d-TGA nach Vorhofumkehr-Operation, 14 Patienten mit ccTGA), 51/231 (22,1%) Patienten ein univentrikuläres Herz mit Fontan-Zirkulation und 34/231 (14,7%) Patienten eine Eisenmenger-Physiologie (14 Patienten mit unkorrigiertem zyanotischen AHF, 20 Patienten mit Eisenmenger-Reaktion) auf. Somit hatten 167/231 (72,3%) Patienten einen morphologisch linken Ventrikel und 64/231 (27,7%) Patienten einen morphologisch rechten Ventrikel in Systemposition.

Die klinischen Daten wurden anhand der Krankenakten der Patienten gesammelt, wobei hier besonderes Augenmerk auf die Erfassung von möglicherweise aufgetretenen Arrhythmien, kardialen Dekompensationen oder Todesfällen gelegt wurde. An laborchemischen Parametern wurden die kardiospezifischen Biomarker NT-proBNP und hsTNT sowie die routinemäßig erhobenen Leber- und Nierenretentionswerte erfasst. Die echokardiographischen Daten wurden durch eigene Auswertung ermittelt. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug $4,4 \pm 3,0$ Jahre bzw. lag im Median bei 4,1 Jahren mit einer Interquartilsbreite von 2,1-6,2 Jahren.

2 Echokardiographische Diagnostik

Die Ultraschallaufnahmen des Herzens wurden mit einem 2,5 – 3,5 MHz Phase-Array-Schallkopf eines Vivid 9 Ultraschall-Gerätes der Firma General Electrics (GE Medical Systems, Horten, Norwegen) durchgeführt. Alle echokardiographischen Aufnahme-sequenzen (Loops) wurden direkt auf einem EchoPac Server gespeichert und anschließend mit einer speziellen Computersoftware (EchoPac Version 6.0.1, GE Medical Systems) standardisiert ausgewertet.

Bei jeder ambulanten Vorstellung wurden zwei-dimensionale Aufnahmen beider Herzkammern im apikalen 4-Kammerblick als Sequenz (Loop) gemacht und digital gespeichert, um zu einem späteren Zeitpunkt eine exakte Bestimmung der enddiastolischen und endsystolischen Volumina sowie Ejektionsfraktion des Systemventrikels gewährleisten zu können. Jede Aufnahme-Sequenz beinhaltete mindestens 3 vollständige Herzzyklen. Die Bestimmung der ventrikulären Volumina und Ejektionsfraktion erfolgte planimetrisch über die modifizierte Simpson-Formel, die für asymmetrische Ventrikelgeometrien geeigneter ist (56).

Ein weiterer Parameter zur Beurteilung der systemventrikulären Funktion stellt das Geschwindigkeitszeitintegral über der Aortenklappe, das sogenannte Velocity Time Integral (VTI), dar, das anhand des oberhalb der Aortenklappe aufgezeichneten PW-Doppler-Flussprofils bestimmt wurde. Das VTI entspricht annäherungsweise dem Schlagvolumen des Systemventrikels, da das Produkt aus VTI und der systolischen Aortenklappenöffnungsfläche den Volumenfluss während eines Herzzyklus, also das Schlagvolumen, erfasst (57). Obwohl die aortalen VTI-Werte von der Vor- und Nachlast abhängig sind, zeigte sich in Linksherzinsuffizienz-Studien eine gute Korrelation von VTI und natriuretischen Peptiden (58).

Weiterhin wurden Geschwindigkeitsmessungen am medialen und lateralen Mitralklappenannulus mittels Gewebedoppler-Echokardiographie vorgenommen. Die Gewebedoppler-Echokardiographie (Tissue Doppler Imaging, TDI) basiert auf den gleichen Prinzipien wie die konventionelle Dopplerechokardiographie, mit der Geschwindigkeiten des Blutflusses gemessen werden können. Durch Modifizierung der Filtereinstellung können Myokardgeschwindigkeitsprofile für frei wählbare Punkte erfasst werden. Somit kann das bereits etablierte Blutfluss-Doppler-Verfahren auf die Bestimmung der Geschwindigkeit innerhalb des Myokardgewebes übertragen werden. Mit Hilfe des Gewebedopplers kann die Myokardbewegung an einem bestimmten Punkt direkt

erfasst werden. So erlauben Geschwindigkeitsmessungen am medialen Mitralklappenannulus die Kalkulation des E/e'-Quotienten, der bei Linksherzinsuffizienz gut mit dem invasiv gemessenen enddiastolischen Druck des linken Ventrikels korreliert (59). Auch bei AHF können Gewebedoppler-Geschwindigkeiten und der E/e'-Quotient zur Beurteilung der diastolischen Ventrikelfunktion bzw. Abschätzung des enddiastolischen Drucks herangezogen werden (60).

3 Bedeutung kardiospezifischer Biomarker bei AHF

3.1 Natriuretische Peptide

Die natriuretischen Peptide gehören zu der Familie der Peptidhormone. Zu den bisher bekannten Vertretern aus der Gruppe der natriuretischen Peptide gehören das ANP (atrial natriuretic peptide), BNP (brain natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide), CNP (c-type natriuretic peptide), Urodilatin und DNP (dendroaspis natriuretic peptide). Hauptaufgabe der natriuretischen Peptide ist die Regulation des Elektrolythaushaltes und damit Reduktion des Plasmavolumens sowie Senkung des Blutdruckes.

Neben ihrer Rolle als Peptidhormon haben das BNP und das inaktive N-terminale Ende des Prohormons von BNP (NT-proBNP) einen bedeutenden Stellenwert als kardiovaskuläre Risikomarker (61, 62). Die ursprüngliche Namensgebung „brain“ natriuretic peptide erklärt sich dadurch, dass BNP erstmals aus Hirngewebe vom Schwein isoliert wurde. BNP wird vorwiegend aus Kardiomyozyten freigesetzt, insbesondere aus denen des linken Ventrikels. Die Freisetzung von BNP erfolgt bei zunehmender myokardialer Wandspannung aufgrund erhöhter Volumen- oder Druckbelastung. Die Biosynthese von BNP beginnt mit der proteolytischen Spaltung eines Prä-Prohormons, das hauptsächlich in den Kardiomyozyten synthetisiert wird: Nach Abspaltung des Signalpeptids vom Prä-Prohormon im endoplasmatischen Retikulum entsteht das Prohormon proBNP. Bei dessen Freisetzung aus den Kardiomyozyten in die Blutbahn wird das proBNP von einer Protease in den aktiven Metaboliten BNP und das inaktive N-terminale Ende des proBNPs (NT-proBNP) gespalten.

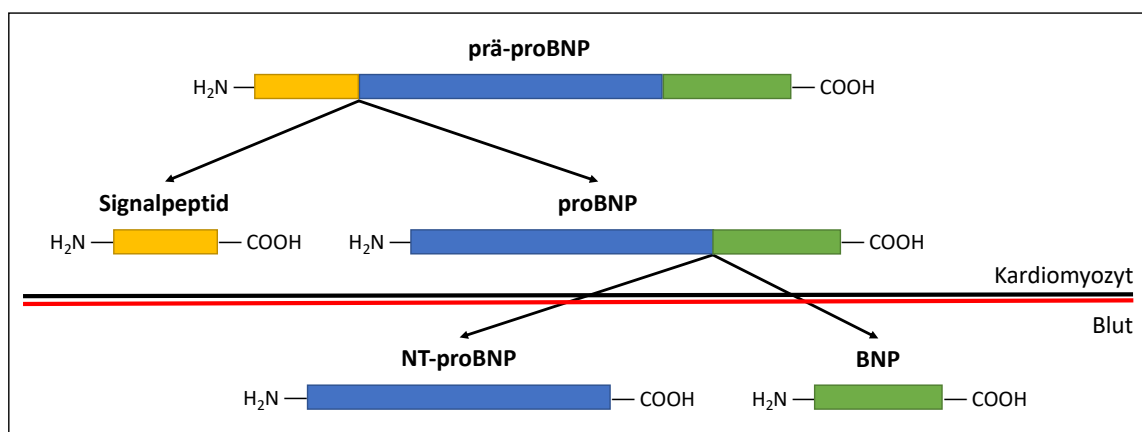


Abbildung 13: Freisetzung von BNP und NT-proBNP durch Spaltung des Prohormons pro-BNP.

Die Konzentration beider Marker kann im Blutplasma oder –serum gemessen werden. Bezüglich ihrer klinischen Relevanz als kardiovaskuläre Risikomarker sind BNP und NT-proBNP als gleichwertig anzusehen (63).

Neben der Freisetzung aus den Kardiomyozyten wird die Plasmakonzentration von BNP und NT-proBNP jedoch auch von einer Reihe nichtkardialer Faktoren beeinflusst. Zu den bedeutendsten Einflussfaktoren zählen Alter, Geschlecht, Nierenfunktion und Gewicht, die bei der Interpretation der Konzentrationen berücksichtigt werden sollten (64).

Das aktive BNP wirkt hauptsächlich über einen der drei spezifischen natriuretischen Peptidrezeptoren, dem NPR-A (natriuretic-peptide-receptor-A). Der NPR-A wird vorwiegend von den Endothelien der großen Gefäße sowie von Nebenniere und Niere exprimiert und bindet neben BNP auch das ANP. Die Hauptwirkung über den NPR-A besteht in einer Natriuresis und Diuresis verbunden mit einer Vasodilatation, wodurch Blutvolumen und Blutdruck vermindert werden. Infolgedessen wird die Vor- und Nachlast des Herzens gesenkt. Darüber hinaus konnte eine antiproliferative, antihypertrophe und antimigrative Wirkung auf glatte Gefäßmuskelzellen nachgewiesen werden, die das vaskuläre und kardiale Remodeling hemmen (65, 66). Durch diese kardioprotektive Wirkung besitzen natriuretische Peptide einen wichtigen Stellenwert bei der Kompensation einer Herzinsuffizienz. Zudem erklärt dies, dass bereits bei Patienten mit einer asymptomatischen Herzinsuffizienz erhöhte BNP bzw. NT-proBNP-Werte nachgewiesen werden können (67). Trotz hoher Plasmakonzentrationen von BNP und NT-proBNP entwickeln herzinsuffiziente Patienten im Verlauf eine Resistenz gegenüber den natriuretischen Peptiden, die wahrscheinlich auf einer Desensibilisierung und Herunterregulierung der Rezeptoren beruht (68).

Die erhöhten Plasmakonzentrationen von BNP und NT-proBNP können zur Diagnostik einer akuten und chronischen Herzinsuffizienz verwendet werden und sind als kardiovaskuläre Risikomarker allgemein anerkannt (67, 69, 70).

Auch bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern konnte die klinische Relevanz von BNP und NT-proBNP als kardiovaskuläre Risikomarker belegt werden (70). Erhöhte BNP und NT-proBNP-Plasmaspiegel konnten sowohl bei chronischer Volumen- als auch Druckbelastung des linken und rechten Ventrikels nachgewiesen werden, wobei sich die höchsten Werte bei einer Volumenbelastung des linken Ventrikels zeigten (71). Auch bei Volumenbelastung des rechten Ventrikels wurden signifikant höhere BNP/NT-proBNP-Werte als bei einer RV-Druckbelastung nachgewiesen. Zudem zeigte sich eine negative

Korrelation zwischen der RV-EF als Zeichen einer rechtsventrikulären Dysfunktion und dem BNP/NT-proBNP Plasmaspiegel (72).

Bei Patienten mit einer korrigierten Fallot-Tetralogie konnten der Schweregrad der rechtsventrikulären Dilatation, Pulmonalklappeninsuffizienz sowie der körperlichen Leistungsfähigkeit mit der Höhe des BNP/NT-proBNP-Wertes korreliert werden (73).

Außerdem konnte eine signifikante Korrelation zwischen den Plasmaspiegeln der genannten Peptidhormone und der Funktion eines morphologisch rechten Ventrikels in Systemposition nachgewiesen werden (74). Zudem zeigte sich in dieser Patientengruppe eine positive Korrelation zwischen dem Schweregrad einer Tricuspidalklappeninsuffizienz und erhöhten BNP/NT-proBNP-Werten. In einer monozentrischen Studie konnte bei Patienten nach Vorhofumkehr-OP BNP als bester Prädiktor für die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Transplantation oder Tod ausgemacht werden (75). Im Gegensatz zu Patienten nach Vorhofumkehr-OP zeigten Patienten nach ASO signifikant niedrigere BNP-Plasmaspiegel, was für eine bessere Prognose der Patienten bei letztgenannter Operation spricht (76).

Bei symptomatischen Patienten mit univentrikulärem Herzen und Fontan-Zirkulation konnte eine positive Korrelation zwischen BNP/NT-proBNP-Plasmaspiegel und dem Schweregrad der Herzinsuffizienz nachgewiesen werden (77). Asymptomatische Fontan-Patienten zeigten hingegen keine Erhöhung dieser Peptidhormone (78).

Bei Patienten mit Eisenmenger-Syndrom hatten erhöhte BNP/NT-proBNP-Werte eine hohe prognostische Aussagekraft bezüglich einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung und Mortalität (79).

3.2 Kardiale Troponine

Troponin ist ein Proteinkomplex bestehend aus den drei Komponenten Troponin C, Troponin I und Troponin T. Als Bestandteil der kontraktiven Einheit von Skelett- und Herzmuskulatur regulieren Troponine die Muskelkontraktion. Hauptaufgabe der Proteinkomplexe ist die Bindung von Kalzium durch das Troponin C, von Aktin durch das Troponin I und von Tropomyosin durch das Troponin T. Sobald Kalzium an den Troponinkomplex gebunden hat, ändert sich die Konformation des Aktins.

Aktin ist Teil der dünnen Filamente der Muskulatur. Bei einer Muskelkontraktion gleiten dünne und dicke Filamente ineinander. Letztgenannte bestehen aus bündelartig zusammenliegenden Myosinmolekülen. Damit die Filamente ineinander gleiten können, müssen sich Querbrücken zwischen Myosin und Aktin ausbilden. Das Myosinfilament trägt Köpfchen an den Enden, die eine Bindung mit Aktin eingehen können. Erst nachdem Kalzium an Troponin gebunden hat, ändert sich die Konformation von Aktin und die Myosinbindungsstellen am Aktin werden frei, sodass die Muskelkontraktion beginnen kann. Aufgrund seiner Fähigkeit, eine Kontraktion zu beginnen oder zu stoppen, wird Troponin auch als Regulatorprotein der Muskelkontraktion bezeichnet.

In der Herzmuskulatur liegen spezifische Untereinheiten der Troponine vor, die kardialen Troponine. Dazu zählen die organspezifischen Formen von Troponin I (cTNI) und Troponin T (cTNT) sowie Troponin C (TNC), das auch im Skelettmuskel vorkommt. Durch myokardiale Schädigung werden die Troponine in die Blutbahn freigesetzt und können durch spezifische Tests im Blutplasma nachgewiesen werden. Durch die Verfügbarkeit hochspezifischer Troponin-Tests können selbst kleinste Mengen an Troponin im Blut nachgewiesen werden.

Die kardialen Troponine cTNI und cTNT sind als herzspezifische Proteine ein wesentlicher Bestandteil der Herzinfarkt Diagnostik und gewinnen immer mehr Bedeutung als kardiovaskuläre Risikomarker bei chronischer Herzinsuffizienz (80, 81). Erhöhte Troponinwerte ($>0,01$ ng/ml) wurden bei ca. 10% aller Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nachgewiesen und konnten mit dem Schweregrad der Erkrankung und einer erhöhten Mortalität assoziiert werden (82, 83). Bei Herzinsuffizienzpatienten sind erhöhte Troponinwerte Ausdruck einer vorübergehenden oder anhaltenden myokardialen Schädigung und repräsentieren offenbar das Ausmaß der kardialen Dysfunktion (84).

Auch bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern konnten erhöhte Troponinwerte beobachtet werden und sie gelten zusammen mit den natriuretischen Peptiden als wichtige prognostische Indikatoren (85, 86).

4 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit der kommerziell erhältlichen Standard-Statistik-Software SPSS Version 24 für Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (bei vorliegender Normalverteilung) oder Median mit 25%-75% Interquartilsbreite (bei nicht vorliegender Normalverteilung) angegeben und dargestellt. Unterschiede zwischen ungepaarten Gruppen wurden für kontinuierliche Variablen mittels Mann-Whitney-U oder Kruskal-Wallis-Test und für nominale Variablen mittels Chi-square oder Fisher-exact-Test (bei kleinen Fallzahlen) ermittelt. ROC (receiver operating characteristic) -Kurven wurden zur Ermittlung einzelner prädiktiver Faktoren bezüglich der Vorhersage der Gesamtmortalität verwendet. Zur Identifikation unabhängiger Prädiktoren für die Gesamtmortalität wurde eine multivariate Analyse mittels Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, wobei hier alle in der univariaten Analyse signifikanten Parameter eingeschlossen wurden, sofern keine Multi-Kollinearität zwischen einzelnen Parametern vorlag. Eine Kaplan-Meier-Kurve wurde zur Darstellung der Überlebenszeiten angefertigt. Mit Hilfe des Log-rank-Tests wurden Überlebenszeiten von zwei Gruppen miteinander verglichen. Ein zweiseitiger p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant erachtet.

VII Ergebnisse

1 Patientencharakteristik

Insgesamt konnten 231 Patienten mit komplexem AHF in die Untersuchung eingeschlossen werden, die ein durchschnittliches Alter von $26,8 \pm 11,6$ Jahren (Spannweite 15-73 Jahre) aufwiesen. Anhand des zugrundeliegenden AHF wurden die Patienten in vier unterschiedliche Subgruppen klassifiziert:

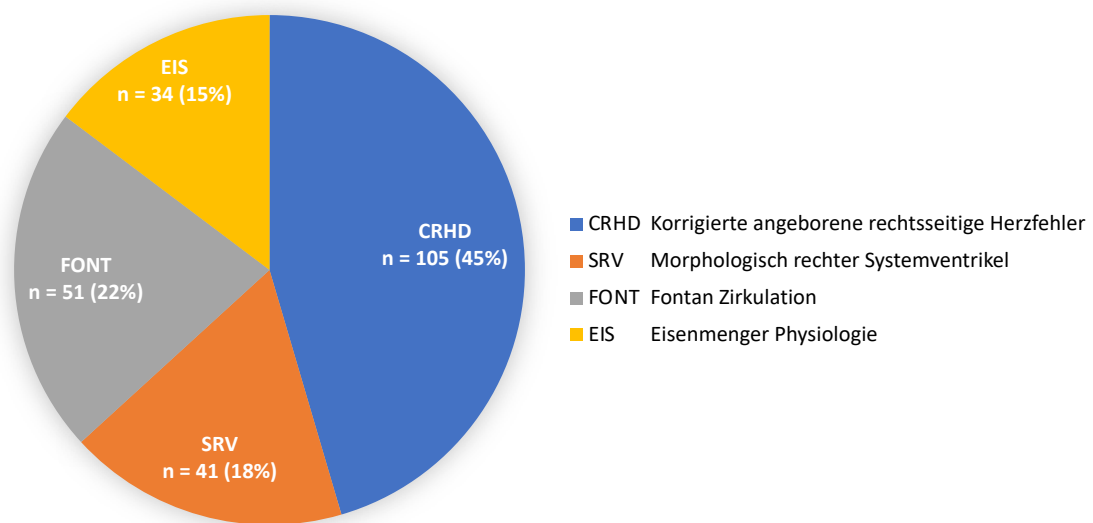


Abbildung 14: Tortendiagramm mit Darstellung der vier Patienten-Subgruppen.

In der Subgruppe der korrigierten angeborenen rechtsseitigen Herzfehler (CRHD) wiesen 85/105 (81,0%) Patienten eine Fallot-Tetralogie, 16/105 (15,2%) Patienten eine Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt und 4/105 (3,8%) Patienten einen Truncus arteriosus communis auf. Die Subgruppe mit morphologisch rechtem Systemventrikel (SRV) umfasste 27/41 (65,9%) Patienten mit einer d-Transposition der großen Gefäße nach Vorhofumkehr-OP und 14/41 (34,1%) Patienten mit einer kongenital korrigierten Transposition der großen Gefäße. Zu der Subgruppe der Patienten mit Fontan-Zirkulation (FONT) zählten 51/231 (22,1%) Patienten mit univentrikulärem Herzen unterschiedlicher Genese, bei denen ein kompletter Fontan-Kreislauf etabliert wurde. In der Subgruppe der Patienten mit Eisenmenger-Physiologie befanden sich 14/34 (41,2%) Patienten mit

unkorrigiertem zyanotischen AHF und 20/34 (58,8%) Patienten mit vorliegender Eisenmenger-Reaktion.

Klinische Parameter sowie die aktuelle kardiale Medikation der Patienten in den einzelnen Subgruppen sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

Tabelle 2: Klinische Parameter und kardiale Medikation in den AHF-Subgruppen.

Klinische Parameter	CRHD (n=105)	SRV (n=41)	FONT (n=51)	EIS (n=34)	p-Wert
Alter (Jahre)	27,7 ± 12,2	31,2 ± 12,8	19,3 ± 6,1	30,2 ± 9,7	<0,001
Geschlecht (w/m)	55/50 (52,4%)	14/27 (34,1%)	22/29 (43,1%)	13/21 (38,2%)	0,176
RR syst. (mmHg)	121 ± 13,7	126,1 ± 14,5	120,9 ± 11,7	122,6 ± 15,6	0,274
RR diast. (mmHg)	69,8 ± 10	74,1 ± 9,1	68,1 ± 9,7	69,6 ± 12,2	0,310
SpO ₂ (%)	97,9 ± 1,8	96,7 ± 1,5	93 ± 5,4	84,8 ± 7,5	<0,001
NYHA-Klasse	1,2 ± 0,5	1,2 ± 0,6	1,3 ± 0,6	1,9 ± 0,9	<0,001
Kardiale Medikation	CRHD (n=105)	SRV (n=41)	FONT (n=51)	EIS (n=34)	p-Wert
β - Blocker	21/105 (20%)	14/41 (34,1%)	8/51 (15,7%)	12/34 (35,3%)	0,056
RAAS-Hemmer	9/105 (8,6%)	12/41 (29,3%)	17/51 (33,3%)	5/34 (14,7%)	0,001
Diuretika	19/105 (18,1%)	10/41 (24,4%)	12/51 (23,5%)	12/34 (35,3%)	0,224
Spirolacton / Eplerenon	11/105 (10,5%)	5/41 (12,2%)	8/51 (15,7%)	6/34 (17,6%)	0,663
Amiodaron	2/105 (1,9%)	0/41 (0%)	3/51 (5,9%)	4/34 (11,8%)	0,031
Herzglykoside	3/105 (2,9%)	3/41 (7,3%)	9/51 (17,6%)	11/34 (32,4%)	<0,001

Abkürzungen: CRHD; angeborene rechtsseitige Herzfehler, EIS; Eisenmenger Physiologie, FONT; Fontan Zirkulation, m; männlich, NYHA; New York Heart Association, RAAS-Hemmer; Renin-Angiotensin-Aldosteron-System Hemmer, RR diast.; diastolischer Blutdruck, RR syst.; systolischer Blutdruck, SpO₂; pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung, SRV; morphologisch rechter Systemventrikel, w; weiblich.

Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, zeigten sich innerhalb der Patientensubgruppen signifikante Unterschiede hinsichtlich des Alters bei Fontan-Patienten (FONT), mit hier deutlich jüngerem Patientenkontinuum ($p < 0,001$), und bei Patienten mit Eisenmenger-Physiologie (EIS), mit deutlich niedrigeren Sauerstoffsättigungen sowie höherer NYHA-Klasse, als bei den anderen Subgruppen ($p < 0,001$). Dies ist durch die Hämodynamik und chronische Zyanose bei diesen Patienten erklärbar. Kein signifikanter Unterschied zeigte sich innerhalb der Subgruppen bezüglich der Geschlechterverteilung und der gemessenen Blutdruckwerte. In Analogie zur NYHA-Klasse war dementsprechend auch die Verteilung der kardialen Medikation mit dem höchsten Anteil an β -Blockern, Diuretika, Amiodaron und Herzglykosiden in der Subgruppe der Eisenmenger-Patienten, wohingegen RAAS überwiegend bei SRV und FONT-Patienten gegeben wurden.

Die laborchemischen und echokardiographischen Parameter in den unterschiedlichen Patienten-Subgruppen sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Laborchemische und echokardiographische Parameter in den AHF-Subgruppen.

Laborparameter	CRHD (n=105)	SRV (n=41)	FONT (n=51)	EIS (n=34)	p-Wert
NT-proBNP (pg/ml)	148,7 (58,9 - 228,4)	268,3 (161 - 461,85)	111,8 (63,3 - 180,8)	336,8 (201,65 - 701,55)	<0,001
hsTNT (pg/ml)	4 (3 - 6)	6 (3 - 9)	3 (3 - 5,75)	8,5 (5 - 13,25)	0,001
Kreatinin (mg/dl)	0,8 (0,69 - 0,93)	0,9 (0,79 - 1)	0,78 (0,66 - 0,9)	0,94 (0,8 - 1,08)	<0,001
GFR (ml/min)	102 (91,38 - 116,3)	96,8 (82,6 - 107,91)	100,74 (86 - 118,25)	85,2 (72,775 - 109,8)	0,005
γ -GT (U/l)	27 (16 - 41,5)	35 (24 - 69,5)	66 (42 - 88)	28 (18,25 - 39,5)	<0,001
Albumin (g/L)	47 (45 - 49)	47 (45 - 50)	47 (44,5 - 49,5)	44,5 (41,75 - 47,25)	<0,023
Echokardiographie-Parameter	CRHD (n=105)	SRV (n=41)	FONT (n=51)	EIS (n=34)	p-Wert
EF des Systemventrikels (%)	57,9 \pm 7,78	47,24 \pm 9,91	53,93 \pm 7,55	54,6 \pm 8,71	<0,001
EDV des Systemventrikels (ml)	104,61 \pm 32,9	130,63 \pm 70,33	122,31 \pm 52,67	136,2 \pm 114,34	0,068
ESV des Systemventrikels (ml)	45,83 \pm 17,92	72,93 \pm 54,55	58,68 \pm 30,06	65,53 \pm 59,32	0,001
VTI über der AK (cm)	23,22 \pm 3,67	24,58 \pm 4,87	24,63 \pm 4,41	22,91 \pm 5,59	0,125
Gewebedoppler-Parameter	CRHD (n=105)	SRV (n=41)	FONT (n=51)	EIS (n=34)	p-Wert
TV s'septal (cm/s)	5,47 \pm 1,43	4,42 \pm 1,61	3,92 \pm 0,88	5,26 \pm 1,43	<0,001
TV e'septal (cm/s)	10,39 \pm 3,36	8,21 \pm 3,23	7,12 \pm 2,29	7,3 \pm 2,3	<0,001
TV a'septal (cm/s)	7,34 \pm 2,49	4,95 \pm 2,53	5,62 \pm 1,86	8,41 \pm 4,45	<0,001
TV s'lateral (cm/s)	6,43 \pm 1,55	5,68 \pm 1,78	5,14 \pm 1,05	6,16 \pm 1,07	<0,001
TV e'lateral (cm/s)	14,36 \pm 3,56	9,05 \pm 3,01	10,74 \pm 3,19	10,52 \pm 3,7	<0,001
TV a'lateral (cm/s)	6,99 \pm 2,6	6,36 \pm 2,97	6,12 \pm 2,05	8,32 \pm 3,63	0,032

Abkürzungen: a'; spät-diastolische Gewebedopplergeschwindigkeit, AK; Aortenklappe, CRHD; angeborene rechtsseitige Herzfehler, e'; früh-diastolische Gewebedopplergeschwindigkeit, EDV; enddiastolisches Volumen, EF; Ejektionsfraktion, EIS; Eisenmenger Physiologie, ESV; endsystolisches Volumen, FONT; Fontan Zirkulation, GFR; glomeruläre Filtrationsrate, hsTNT; high-sensitiv Troponin T, s'; systolische Gewebedopplergeschwindigkeit, SRV; morphologisch rechter Systemventrikel, TV; tissue velocity = Gewebedopplergeschwindigkeit, VTI; Velocity Time Integral, γ -GT; γ -Glutamyltransferase.

Gemäß Tabelle 3 lagen die NT-proBNP-Werte in allen Subgruppen deutlich über der altersentsprechenden Norm, wobei Patienten mit Eisenmenger-Physiologie die höchsten Werte (im Median 336,8 pg/ml) aufwiesen, gefolgt von der Gruppe der SRV-Patienten (im Median 268,3 pg/ml). Ebenso zeigten sich in diesen beiden Subgruppen die höchsten Troponin-T-Werte. Im Gegensatz zu den NT-proBNP-Werten lagen die Troponin-T-Werte jedoch in allen Subgruppen im Normbereich < 14 pg/ml. Was die Kreatinin- und GFR-Werte betrifft, so fanden sich im Vergleich zu den anderen Subgruppen minimal erhöhte Kreatinin- bzw. erniedrigte GFR-Werte in der Subgruppe der EIS-Patienten ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,005$). Im Gegensatz dazu lagen die γ -GT-Werte bei den FONT-Patienten am höchsten. Dies ist nicht erstaunlich, da diese Patienten aufgrund des Fontan-Kreislaufs meist eine chronische systemvenöse Stauung der Leber aufweisen.

Bezüglich der EF des Systemventrikels wiesen SRV-Patienten mit einer EF von durchschnittlich 47% die niedrigsten Werte auf ($p < 0,001$), wohingegen tendenziell die EIS-Patienten die niedrigsten VTI-Werte zeigten ($p = 0,125$). Auch die Gewebedopplergeschwindigkeiten am septalen und lateralen Mitralklappenannulus fanden sich mit den niedrigsten systolischen Geschwindigkeiten (s' septal und s' lateral) und diastolischen Geschwindigkeiten (e' septal) in der FONT-Gruppe.

2 Inzidenz von Arrhythmien und der Manifestation einer Herzinsuffizienz

Während der Nachbeobachtungszeit konnten bei 45/231 (19,5%) Patienten bradykarde und bei 64/231 (27,7%) Patienten tachykarde Arrhythmien in Form von atrialen Tachykardien bzw. Vorhofflimmern dokumentiert werden. Eine manifeste Herzinsuffizienz trat bei 28/231 (12,1%) Patienten auf und 7/231 (3,0%) Patienten entwickelten im Verlauf eine schwere oder dialysepflichtige Niereninsuffizienz mit einer GFR < 30 ml/min. Bei 13/28 (46,4%) Patienten mit manifester HI konnten im weiteren Verlauf rezidivierende kardiale Dekompensationen ausgemacht werden. Eine weitere Aufschlüsselung der dokumentierten Arrhythmien und anderen aufgetretenen kardialen Ereignissen in den einzelnen AHF-Subgruppen findet sich in Tabelle 4.

Tabelle 4: Kardiale Ereignisse in den AHF-Subgruppen.

Kardiale Ereignisse	CRHD (n=105)	SRV (n=41)	FONT (n=51)	EIS (n=34)	p-Wert
Sinusknotendysfunktion	4/105 (3,8%)	11/41 (26,8%)	5/51 (9,8%)	0/34 (0%)	<0,001
AV-Blockierungen II-III°	9/105 (8,6%)	5/41 (12,2%)	1/51 (2%)	1/34 (2,9%)	0,004
Dokumentation von AT generell	22/105 (21%)	15/41 (36,6%)	16/51 (31,4%)	11/34 (32,4%)	0,194
Dokumentation von VHF	3/105 (2,9%)	3/41 (7,3%)	1/51 (2,0%)	2/34 (5,9%)	0,486
Dokumentation von rez. AT ≥ 2 bzw. VHF	11/105 (10,5%)	10/41 (24,4%)	6/51 (11,8%)	6/34 (17,6%)	0,155
Dokumentation von ventrikulären Salven	13/105 (12,4%)	7/41 (17,1%)	3/51 (5,9%)	8/34 (23,5%)	0,110
SM-Implantation	12/105 (11,4%)	12/41 (29,3%)	5/51 (9,8%)	0/34 (0%)	<0,001
ICD-System	2/105 (1,9%)	3/41 (7,3%)	0/51 (0%)	1/34 (2,9%)	0,159
CRT-System	5/105 (4,8%)	4/41 (9,8%)	0/51 (0%)	0/34 (0%)	0,060
Dokumentation einer manifesten HI	4/105 (3,8%)	5/41 (12,2%)	8/51 (15,7%)	11/34 (32,4%)	<0,001
Rez. kardiale Dekompensationen ≥ 2	3/105 (2,9%)	1/41 (2,4%)	3/51 (5,9%)	6/34 (17,6%)	0,009
Schwere bzw. dialysepflichtige NI	3/105 (2,9%)	0/41 (0%)	1/51 (2%)	3/34 (8,8%)	0,146

Abkürzungen: AT; atriale Tachykardien, AV-Blockierungen; atrioventrikuläre Blockierungen, CRHD; korrigierte angeborene rechtsseitige Herzfehler, CRT; kardiale Resynchronisationstherapie, EIS; Eisenmenger-Physiologie, FONT; Fontan-Zirkulation, HI; Herzinsuffizienz, ICD; implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, NI; Niereninsuffizienz, rez.; rezidivierend, SM; Herzschrittmacher, SRV; morphologisch rechter Systemventrikel, VHF; Vorhofflimmern.

Wie in Tabelle 4 ersichtlich, konnten am häufigsten bei SRV-Patienten, bei denen infolge der Vorhofumkehroperation eine ausgeprägte chirurgische Manipulation auf Vorhofebene und im Bereich des Sinusknotens stattgefunden hat, eine Sinusknotendysfunktion und atriale Tachykardien generell nachgewiesen werden. Daneben zeigten sich in dieser Subgruppe auch am häufigsten höhergradige AV-Blockierungen II-III°, die vor allem bei Patienten mit ccTGA auftraten. Aus diesem Grund ist hier auch der Anteil an Schrittmacherimplantationen am höchsten. Zudem kam es in dieser Subgruppe aufgrund der meist eingeschränkten systolischen Ventrikelfunktion am häufigsten zur Implantation von CRT- und ICD-Systemen. Insgesamt wurden jedoch in diesem Hochrisiko-Patientenkollektiv nur wenige ICD-Systeme (6/231 Patienten) als auch CRT-Systeme (9/231 Patienten) implantiert. Sowohl bei der Dokumentation von atrialen als auch ventrikulären Tachykardien zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Subgruppen. Die Inzidenz von Vorhofflimmern war in allen Subgruppen mit < 8% eher niedrig. Zur Manifestation einer Herzinsuffizienz kam es bei EIS-Patienten im Vergleich zu den anderen Subgruppen mehr als doppelt so häufig ($p < 0,001$). Auch rezidivierende kardiale Dekompensationen konnten bei EIS-Patienten am häufigsten dokumentiert werden.

3 Charakterisierung der Patienten mit manifester Herzinsuffizienz

3.1 Inzidenz einer manifesten HI in den verschiedenen AHF-Subgruppen

Die Inzidenz einer manifesten Herzinsuffizienz (HI) betrug im Gesamtkollektiv 12,1%, was für ein solches ausgewähltes Hochrisiko-Patientenkollektiv als eher niedrig anzusehen ist. Die relative Häufigkeit einer manifesten HI in den einzelnen AHF-Subgruppen ist nochmals graphisch in Abbildung 15 wiedergegeben.

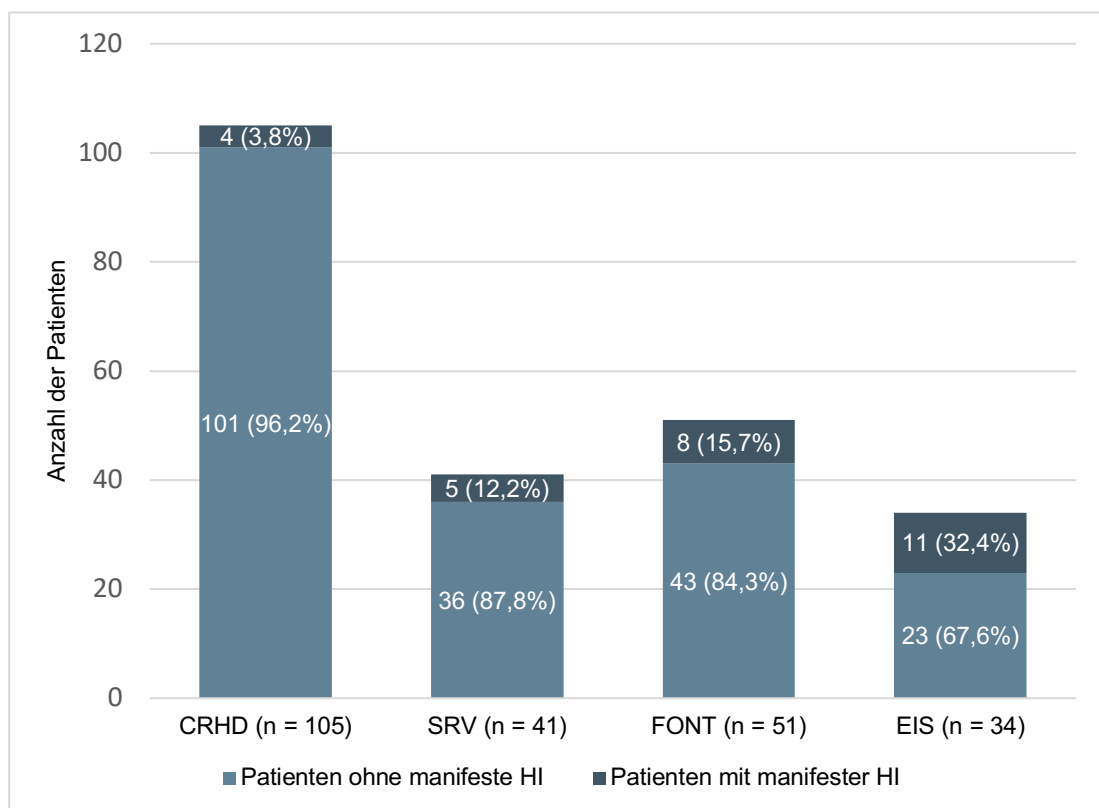


Abbildung 15: Relative Häufigkeit der Patienten mit manifester HI in den verschiedenen AHF-Subgruppen.

Abkürzungen: CRHD; korrigierte angeborene rechtsseitige Herzfehler, EIS; Eisenmenger-Physiologie, FONT; Fontan-Zirkulation, HI; Herzinsuffizienz, SRV; morphologisch rechter Systemventrikel.

Wie aus Abbildung 15 zu entnehmen ist, lag der Anteil der Patienten mit manifester HI in der EIS-Subgruppe mit 32,4% am höchsten, gefolgt von der Subgruppe der FONT-Patienten mit 15,7%.

3.2 Manifestationsalter bei der 1. kardialen Dekompensation

Im Folgenden wurden die Patienten mit manifester HI im Hinblick auf ihr Alter bei der 1. kardialen Dekompensation in den einzelnen AHF-Subgruppen untersucht.

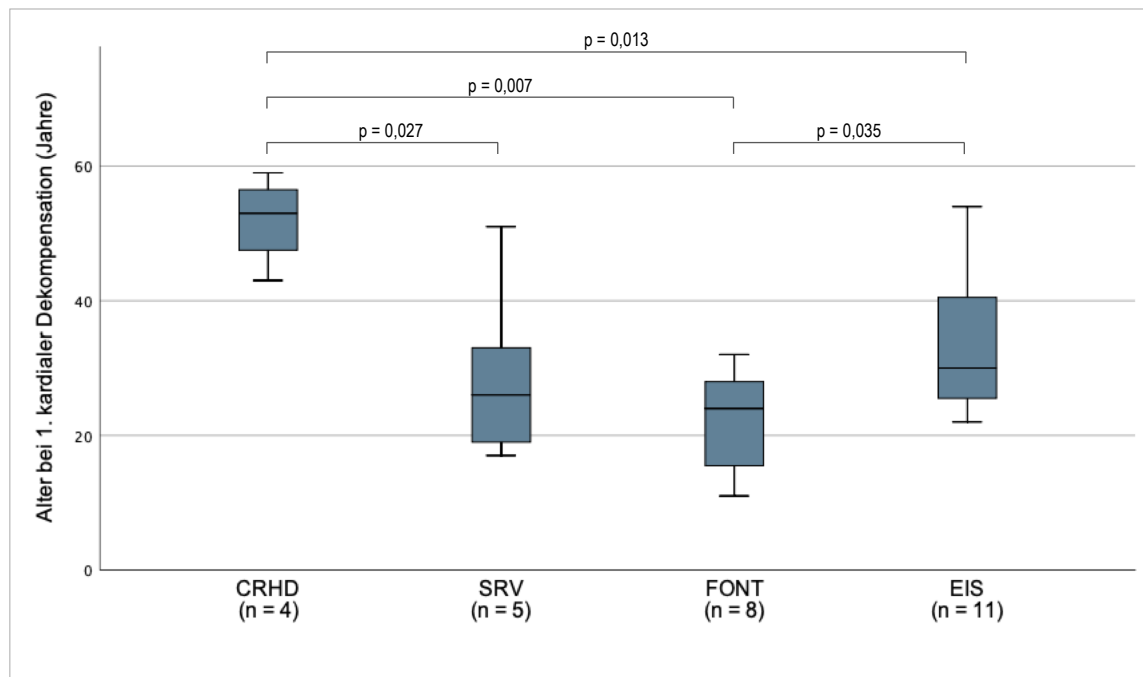


Abbildung 16: Alter der Patienten mit manifester HI bei der 1. kardialen Dekompensation in den verschiedenen AHF-Subgruppen.

Abkürzungen: CRHD; korrigierte angeborene rechtsseitige Herzfehler, EIS; Eisenmenger-Physiologie, FONT; Fontan-Zirkulation, SRV; morphologisch rechter Systemventrikel.

Wie aus Abbildung 16 zu erkennen ist, trat die 1. kardiale Dekompensation bei Patienten mit CRHD im Vergleich zu den anderen Subgruppen erst in einem höheren Lebensalter um $52 \pm 6,7$ Jahre auf. Im Gegensatz dazu manifestierte sich die 1. kardiale Dekompensation bei den anderen Patienten schon vor dem bzw. um das 30. Lebensjahr (bei FONT um $22,3 \pm 7,5$ Jahre, bei SRV-Patienten um $29,2 \pm 13,7$ Jahre und bei EIS-Patienten um $33,7 \pm 10,2$ Jahre).

3.3 Vergleich der Patienten mit und ohne Manifestation einer HI

Um die Patienten mit und ohne Manifestation einer HI besser charakterisieren zu können, wurde nochmals eine Subgruppen-Analyse durchgeführt. Das Ziel war es, die wichtigsten Faktoren herauszuarbeiten, die mit dem Auftreten einer kardialen Dekompensation bzw. manifesten HI assoziiert waren. Tabelle 5 zeigt eine Gegenüberstellung von Patienten mit und ohne Manifestation einer Herzinsuffizienz.

Tabelle 5: Vergleich von Patienten mit und ohne Auftreten einer manifesten Herzinsuffizienz hinsichtlich klinischer Parameter.

Klinische Parameter	Alle Patienten (n=231)	Pat. mit manifester HI (n=28)	Pat. ohne manifeste HI (n=203)	p-Wert
Alter (Jahre)	26,8 ± 11,63	31,79 ± 13,5	26,11 ± 11,21	0,018
Geschlecht (w/m)	104/127 (45%)	15/13 (53,6%)	89/114 (43,8%)	0,333
AHF-Diagnose EIS	34/231 (14,7%)	11/28 (39,3%)	23/203 (11,3%)	<0,001
RR syst. (mmHg)	122,13 ± 13,76	121,89 ± 14,41	122,16 ± 13,7	0,650
RR diast. (mmHg)	70,18 ± 10,28	70,89 ± 11,64	70,08 ± 10,11	0,508
SpO ₂ (%)	93,54 ± 6,75	88,62 ± 9,57	94,46 ± 5,67	<0,001
NYHA-Klasse	1,31 ± 0,65	2,46 ± 0,74	1,15 ± 0,44	<0,001
Patienten mit AT allgemein	64/231 (27,7%)	16/28 (57,1%)	48/203 (23,6%)	<0,001
Patienten mit rez. AT ≥ 2 bzw. VHF	33/231 (14,3%)	10/28 (35,7%)	23/203 (11,3%)	0,002
Patienten mit nur VHF	9/231 (3,9%)	6/28 (21,4%)	3/203 (1,5%)	<0,001
Patienten mit ventrikulären Salven	31/231 (13,4%)	11/28 (39,3%)	20/203 (9,9%)	<0,001

Abkürzungen: AT; atriale Tachykardien, EIS; Eisenmenger-Physiologie, HI; Herzinsuffizienz, m; männlich, NYHA; New York Heart Association, rez.; rezidivierend, RR diast.; diastolischer Blutdruck, RR syst.; systolischer Blutdruck, SpO₂; pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung, VHF; Vorhofflimmern, w; weiblich.

Gemäß Tabelle 5 kann festgestellt werden, dass Patienten mit manifester Herzinsuffizienz signifikant älter waren als jene, die im Zeitraum der Datenerhebung nicht kardial dekompensiert sind ($p=0,018$). Zudem wiesen sie eine signifikant niedrigere Sauerstoffsättigung auf, was auch dadurch bedingt ist, dass vor allem EIS-Patienten von der Manifestation einer Herzinsuffizienz betroffen waren, die per se erniedrigte Sättigungswerte innehaben. Weiterhin zeigten Patienten mit manifester Herzinsuffizienz eine höhere NYHA-Klasse und eine erhöhte Inzidenz sowohl an atrialen als auch ventrikulären Arrhythmien.

Tabelle 6: Vergleich von Patienten mit und ohne Auftreten einer manifesten Herzinsuffizienz hinsichtlich laborchemischer und echokardiographischer Parameter.

Laborparameter	Alle Patienten (n=231)	Pat. mit manifester HI (n=28)	Pat. ohne manifeste HI (n=203)	p-Wert
NT-proBNP (pg/ml)	171,6 (72,1 - 362,9)	716,55 (290,15 - 1270)	145 (68,6 - 286,8)	<0,001
hsTNT (pg/ml)	4 (3 - 7)	8 (5 - 14)	4 (3 - 6)	0,003
Kreatinin (mg/dl)	0,8 (0,7 - 0,97)	0,96 (0,69 - 1,28)	0,8 (0,7 - 0,94)	0,025
GFR (ml/min)	98,9 (85,53 - 115,38)	86,05 (55,78 - 111,58)	100,4 (87,55 - 115,4)	0,012
γ -GT (U/l)	34 (22 - 60,75)	70 (39,25 - 117,5)	32 (20 - 56)	<0,001
Albumin (g/L)	47 (44 - 49)	45 (37 - 49)	47 (45 - 49)	0,012
Echokardiographie-Parameter	Alle Patienten (n=231)	Pat. mit manifester HI (n=28)	Pat. ohne manifeste HI (n=203)	p-Wert
EF des Systemventrikels (%)	54,64 \pm 9,08	44,38 \pm 12,06	56,06 \pm 7,6	<0,001
EDV des Systemventrikels (ml)	117,32 \pm 61,45	143,05 \pm 91,47	114,25 \pm 56,38	0,218
ESV des Systemventrikels (ml)	56,1 \pm 37,71	88,12 \pm 68,82	52,28 \pm 30,17	0,002
VTI über der AK (cm)	23,73 \pm 4,4	22,68 \pm 6,31	23,87 \pm 4,08	0,129
Gewebedoppler-Parameter	Alle Patienten (n=231)	Pat. mit manifester HI (n=28)	Pat. ohne manifeste HI (n=203)	p-Wert
TV s'septal (cm/s)	4,9 \pm 1,5	4,26 \pm 0,92	4,97 \pm 1,54	0,032
TV e'septal (cm/s)	8,86 \pm 3,33	6,91 \pm 2,04	9,09 \pm 3,38	0,004
TV a'septal (cm/s)	6,66 \pm 2,92	5,5 \pm 2,76	6,79 \pm 2,92	0,028
TV s'lateral (cm/s)	5,95 \pm 1,53	5,7 \pm 1,26	5,98 \pm 1,56	0,37
TV e'lateral (cm/s)	12,07 \pm 4,02	9,78 \pm 3,61	12,36 \pm 3,99	0,002
TV a'lateral (cm/s)	6,83 \pm 2,75	5,77 \pm 2,64	6,96 \pm 2,75	0,049

Abkürzungen: a'; spätdiastolische Gewebedopplergeschwindigkeit, AK; Aortenklappe, e'; frühdiaastolische Gewebedopplergeschwindigkeit, EDV; enddiastolisches Volumen, EF; Ejektionsfraktion, ESV; endsystolisches Volumen, GFR; glomeruläre Filtrationsrate, HI; Herzinsuffizienz, hsTNT; hoch-sensitives Troponin T, Pat.; Patienten, s'; systolische Gewebedopplergeschwindigkeit, TV; tissue velocity = Gewebedopplergeschwindigkeit, VTI; Velocity Time Integral, γ -GT; γ -Glutamyltransferase.

Wie Tabelle 6 zu entnehmen ist, zeigten Patienten mit manifester HI signifikant höhere NT-proBNP- und hsTNT-Spiegel sowie erhöhte γ -GT-Werte, was auf die bereits vorliegende chronische HI mit überwiegenden Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz hindeuten könnte. Im Hinblick auf die Nierenfunktion konnte zwischen den beiden Vergleichsgruppen eine niedrigere GFR ($p=0,012$) und ein erhöhter Kreatininwert ($p=0,025$) bei Patienten mit manifester HI ermittelt werden, was möglicherweise Ausdruck einer kardio-renalen Problematik oder durch die Therapie mit Diuretika bedingt sein könnte. In Analogie zu den NT-proBNP-Werten zeigte sich die EF des Systemventrikels bei Patienten mit manifester HI signifikant erniedrigt und das endsystolische Volumen signifikant erhöht ($p<0,001$). Ebenso fanden sich signifikant erniedrigte frühdiastolische Gewebedoppler-Geschwindigkeiten (e') am septalen und lateralen Mitralklappenannulus ($p=0,004$ und $p=0,002$).

4 Mortalität

Insgesamt 19/231 (8,2%) Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum: 11/19 (57,9%) Patienten an einer progredienten Herzinsuffizienz bzw. aufgrund einer versagenden Fontan-Zirkulation, 6/19 (31,6%) Patienten am plötzlichen Herztod (SCD) und 2/19 (10,5%) Patienten an einer Sepsis. In Tabelle 7 ist nochmals die Mortalität in den einzelnen AHF-Subgruppen aufgeführt.

Tabelle 7: Mortalität der einzelnen AHF-Gruppen.

Mortalität	Alle Patienten (n=231)	CRHD (n=105)	SRV (n=41)	FONT (n=51)	EIS (n=34)	p-Wert
Gesamt-Mortalität (all-cause mortality)	19/231 (8,2%)	3/105 (2,9%)	2/41 (4,9%)	3/51 (5,9%)	11/34 (32,4%)	<0,001
Herzinsuffizienz- bedingte Mortalität	11/231 (4,8%)	2/105 (1,9%)	0/41 (0%)	2/51 (3,9%)	7/34 (20,6%)	<0,001
SCD-bedingte Mortalität	6/231 (2,6%)	1/105 (1,0%)	2/41 (4,9%)	1/51 (2,0%)	2/34 (5,9%)	0,321
Sepsis-bedingte Mortalität	2/231 (0,9%)	0/105 (0%)	0/41 (0%)	0/51 (0%)	2/34 (5,9%)	0,009

Abkürzungen: CRHD; korrigierte angeborene rechtsseitige Herzfehler, EIS; Eisenmenger-Physiologie, FONT; Fontan-Zirkulation, SCD; plötzlicher Herztod, SRV; morphologisch rechter Systemventrikel.

Wie aus Tabelle 7 zu erkennen ist, lag die Gesamtmortalität bei EIS-Patienten mit 32,4% im Vergleich zu den anderen AHF-Subgruppen (hier Gesamtmortalität von 3-6%) am höchsten ($p < 0,001$), wobei hier überwiegend Patienten mit unkorrigiertem zyanotischen AHF (6/11 Patienten) betroffen waren. Die Herzinsuffizienz-bedingte Mortalität war in der EIS-Subgruppe und die SCD-bedingte Mortalität in der SRV- und EIS-Subgruppe am höchsten. Tendenziell waren Patienten, die am plötzlichen Herztod verstorben sind, jünger als Patienten, die an einer progredienten Herzinsuffizienz oder an einer Sepsis verstorben waren (Abbildung 17).

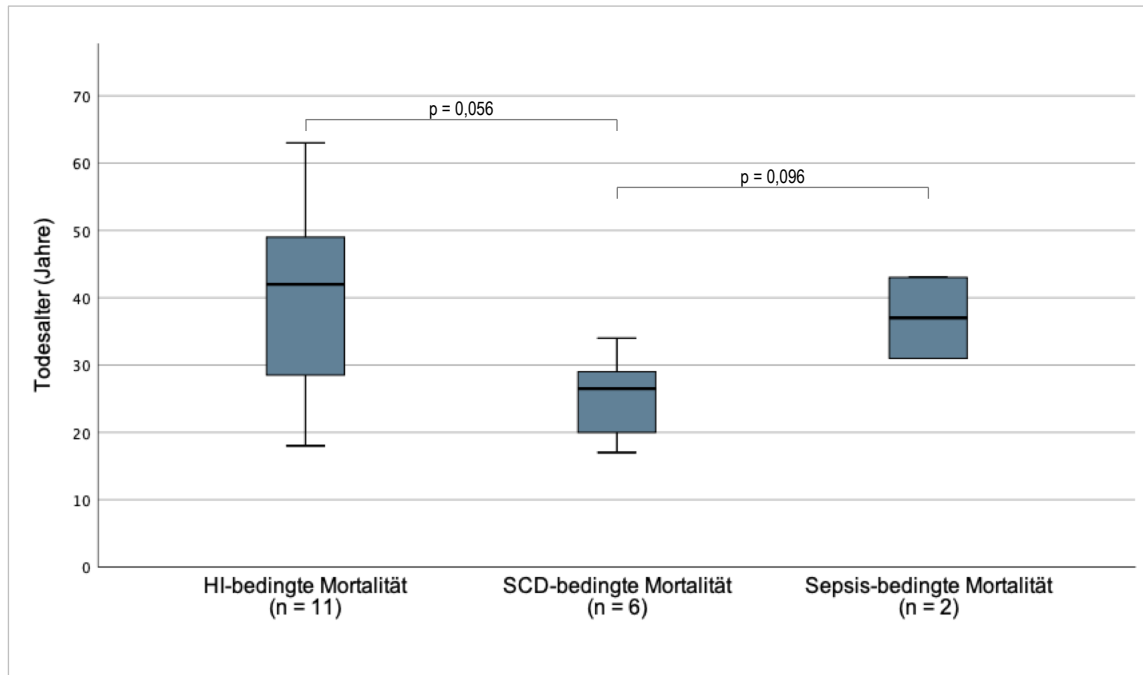


Abbildung 17: Darstellung des Todesalters in Relation zur Todesursache.
Abkürzungen: HI; Herzinsuffizienz, SCD; plötzlicher Herztod.

Um die wichtigsten prädiktiven Faktoren bezüglich der Gesamtmortalität herauszuarbeiten, wurden ROC-Kurven angefertigt und zur Evaluation unabhängiger Prädiktoren eine multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Da nicht bei allen Patienten laborchemische Befunde zur Verfügung standen, wurde zum einen ein Modell mit nur klinischen Parametern aller Patienten (Tabelle 8) und zum anderen ein Modell mit klinischen sowie laborchemischen und echokardiographischen Variablen betrachtet (Tabelle 9 und 10).

Tabelle 8: Resultate der ROC-Kurven-Analyse und der multivariaten Analyse für die Gesamtmortalität unter Einbeziehung von ausschließlich klinischen Parametern (n=231).

Variablen	AUC	95% CI	p-Wert	Multivariate Analyse (p-Wert)
AHF-Diagnose EIS	0,735	0,598 – 0,873	0,001	0,028
NYHA-Klasse \geq III	0,732	0,590 – 0,875	0,001	Nicht eingeschlossen
AT allgemein	0,636	0,498 – 0,773	0,050	Nicht eingeschlossen
Rez. AT \geq 2 bzw. VHF	0,566	0,422 – 0,709	0,344	Nicht eingeschlossen
Nur VHF	0,593	0,455 – 0,742	0,177	Nicht eingeschlossen
Ventrikuläre Salven	0,656	0,511 – 0,802	0,024	0,361
Manifeste HI	0,835	0,716 – 0,955	<0,001	<0,001
Schwere oder dialysepflichtige NI	0,656	0,503 – 0,808	0,025	0,203

Abkürzungen: AHF; angeborener Herzfehler, AT; atriale Tachykardien, EIS; Eisenmenger-Physiologie, HI, Herzinsuffizienz, NI; Niereninsuffizienz, NYHA; New York Heart Association, VHF; Vorhofflimmern.

Wie aus Tabelle 8 zu entnehmen ist, lag die AUC für eine manifeste HI bezüglich der Vorhersage der Gesamtmortalität im Vergleich zu den anderen klinischen Parametern mit 0,835 (95% CI 0,716 - 0,955; $p < 0,001$) am höchsten. Ebenso konnten eine vorliegende Eisenmenger-Physiologie, eine höhere NYHA-Klasse \geq III, die Dokumentation von ventrikulären Salven und das Auftreten einer schweren oder dialysepflichtigen Niereninsuffizienz als prädiktive Faktoren für die Gesamtmortalität identifiziert werden. In der multivariaten Analyse konnten jedoch nur das Vorliegen einer manifesten Herzinsuffizienz ($p < 0,001$) und eine vorliegende Eisenmenger-Physiologie ($p = 0,028$) als unabhängige Prädiktoren für die Gesamtmortalität ermittelt werden.

Tabelle 9: Resultate der ROC-Kurven-Analyse und der multivariaten Analyse für die Gesamtmortalität unter Einbeziehung von NT-proBNP, klinischen und echokardiographischen Parametern (n=211).

Variablen	AUC	95% CI	p-Wert	Multivariate Analyse (p-Wert)
AHF-Diagnose EIS	0,751	0,613 – 0,890	0,001	0,098
NYHA-Klasse \geq III	0,744	0,600 – 0,888	0,001	Nicht eingeschlossen
Manifeste HI	0,853	0,738– 0,968	<0,001	<0,001
Schwere oder dialysepflichtige NI	0,664	0,508– 0,820	0,021	0,471
Ventrikuläre Salven	0,663	0,514 – 0,811	0,023	0,356
NT-proBNP log ₁₀	0,838	0,758 – 0,918	<0,001	0,021
EF des Systemventrikels	0,749	0,629– 0,868	<0,001	0,514
VTI über AK	0,601	0,454– 0,747	0,170	Nicht eingeschlossen

Abkürzungen: AHF; angeborener Herzfehler, AK; Aortenklappe, EF; Ejektionsfraktion, EIS; Eisenmenger Physiologie, HI; Herzinsuffizienz, NI; Niereninsuffizienz, VTI; Velocity Time Integral.

In Tabelle 9 sind die Resultate der ROC-Kurven-Analyse und der multivariaten Analyse für die Gesamtmortalität unter Einschluss aller in der univariaten Analyse ermittelten signifikanten klinischen, laborchemischen und echokardiographischen Parameter aufgeführt. Hier fand sich erneut die höchste AUC zur Vorhersage der Gesamtmortalität für die manifeste HI mit 0,853 (95% CI 0,738 - 0,968; p<0,001). Als weitere signifikante prädiktive Faktoren konnten NT-proBNP, die Ejektionsfraktion des Systemventrikels, eine höhere NYHA-Klasse \geq III und eine vorliegende Eisenmenger-Physiologie erfasst werden. In der multivariaten Analyse konnte jedoch nur eine manifeste HI (p<0,001) und der NT-proBNP-Wert (p=0,021) als unabhängige Prädiktoren der Gesamtmortalität ermittelt werden.

Tabelle 10: Resultate der ROC-Kurven-Analyse und der multivariaten Analyse für die Gesamtmortalität unter Einbeziehung von hsTNT, NT-proBNP, klinischen und echokardiographischen Parametern (n=137).

Variablen	AUC	95% CI	p-Wert	Multivariate Analyse (p-Wert)
AHF-Diagnose EIS	0,778	0,604 – 0,953	0,002	0,684
NYHA-Klasse \geq III	0,745	0,559 – 0,931	0,007	Nicht eingeschlossen
Manifeste HI	0,927	0,825 – 1,000	<0,001	<0,001
Schwere oder dialysepflichtige NI	0,723	0,528 – 0,919	0,014	0,324
Ventrikuläre Salven	0,705	0,522 – 0,888	0,024	0,547
NT-proBNP log ₁₀	0,900	0,834 – 0,967	<0,001	0,004
hsTNT log ₁₀	0,822	0,682 – 0,962	<0,001	0,470
EF des Systemventrikels	0,707	0,528 – 0,885	0,023	0,192
VTI über AK	0,558	0,373 – 0,742	0,564	Nicht eingeschlossen

Abkürzungen: AHF; angeborener Herzfehler, AK; Aortenklappe, EF; Ejektionsfraktion, EIS; Eisenmenger Physiologie, HI; Herzinsuffizienz, hsTNT; hoch-sensitives Troponin T, NI; Niereninsuffizienz, VTI; Velocity Time Integral.

Wie aus Tabelle 10 zu entnehmen ist, bleiben auch bei Hinzunahme des Parameters hsTNT in der multivariaten Analyse die manifeste HI (p<0,001) und NT-proBNP (p=0,004) die signifikantesten unabhängigen Prädiktoren der Gesamtmortalität.

Tabelle 11: Univariate Cox-Regressions-Analyse für die Gesamtmortalität.

Variablen	Hazard Ratio	95% CI	p-Wert
AHF-Diagnose EIS	6,540	2,616 – 16,346	<0,001
NYHA-Klasse \geq III	10,863	4,402 – 26,805	<0,001
AT allgemein	1,957	0,786 – 4,870	0,149
Rez. AT \geq 2 bzw. VHF	1,306	0,464 – 3,675	0,613
Nur VHF	6,888	2,207 – 21,490	0,001
Ventrikuläre Salven	4,324	1,736 – 10,775	0,002
Manifeste HI	15,335	5,509 – 42,686	<0,001
Schwere oder dialysepflichtige NI	11,802	4,327 – 32,191	<0,001
NT-proBNP log ₁₀	6,528	3,260 – 13,072	<0,001
hsTNT log ₁₀	45,728	7,735 – 270,339	<0,001
GFR	0,977	0,958 – 0,996	0,016
Kreatinin	13,644	3,406 – 54,651	<0,001
γ -GT	1,007	1,002 – 1,013	0,011
Albumin	0,883	0,823 – 0,948	0,001
SpO ₂	0,913	0,871 – 0,956	<0,001
EF des Systemventrikels	0,955	0,916 – 0,996	0,032
VTI über Aortenklappe	0,928	0,832 – 1,036	0,184

Abkürzungen: AHF; angeborener Herzfehler, AT; atriale Tachykardien, EF; Ejektionsfraktion, EIS; Eisenmenger-Physiologie, GFR; glomeruläre Filtrationsrate, HI; Herzinsuffizienz, NI; Niereninsuffizienz, NYHA; New York Heart Association, VHF; Vorhofflimmern, VTI; Velocity time Integral.

Tabelle 12: Multivariate Cox-Regressions-Analyse für die Gesamtmortalität nach Adjustierung.

Variablen	Hazard Ratio	95% CI	p-Wert
AHF-Diagnose EIS ¹	1,752	0,579 – 5,306	0,321
Nur VHF ²	2,238	0,486 – 10,306	0,301
Ventrikuläre Salven ³	1,079	0,291 – 3,999	0,909
Manifeste HI ⁴	7,982	1,689 – 37,720	0,009
Schwere oder dialysepflichtige NI ⁵	1,064	0,236 – 4,800	0,935
NT-proBNP log ₁₀ ⁶	2,011	0,552 – 7,331	0,290
Albumin ⁷	0,971	0,905 – 1,042	0,408

¹ adjustiert für VHF, HI, NI, ventrikuläre Salven, NT-proBNP log₁₀, Albumin

² adjustiert für EIS, HI, NI, ventrikuläre Salven, NT-proBNP log₁₀, Albumin

³ adjustiert für EIS, VHF, HI, NI, NT-proBNP log₁₀

⁴ adjustiert für EIS, VHF, NI, ventrikuläre Salven, NT-proBNP log₁₀, Albumin

⁵ adjustiert für EIS, VHF, HI, ventrikuläre Salven, NT-proBNP log₁₀, Albumin

⁶ adjustiert für EIS, HI, NI, ventrikuläre Salven, Albumin

⁷ adjustiert für HI

Abkürzungen: AHF; angeborener Herzfehler, EIS; Eisenmenger-Physiologie, HI; Herzinsuffizienz, NI; Niereninsuffizienz, VHF; Vorhofflimmern.

Zusätzlich wurden für die Gesamtmortalität eine univariate Cox-Regressionsanalyse (Tabelle 11) und eine multivariate Cox-Regressionsanalyse mit Adjustierung (Tabelle 12) vorgenommen. Wie aus Tabelle 12 ersichtlich ist, stellte die manifeste HI auch nach Adjustierung in der multivariaten Analyse den einzigen signifikanten unabhängigen Prädiktor der Gesamtmortalität dar (p=0,009).

Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die Gesamtmortalität in Abhängigkeit vom Auftreten einer manifesten Herzinsuffizienz ist in Abbildung 18 dargestellt. Es zeigte sich im Log-rank-Test ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität bei Patienten mit und ohne Manifestation einer Herzinsuffizienz ($p < 0,001$). Die mediane Überlebenszeit lag bei Patienten mit manifester Herzinsuffizienz bei 6,4 Jahren.

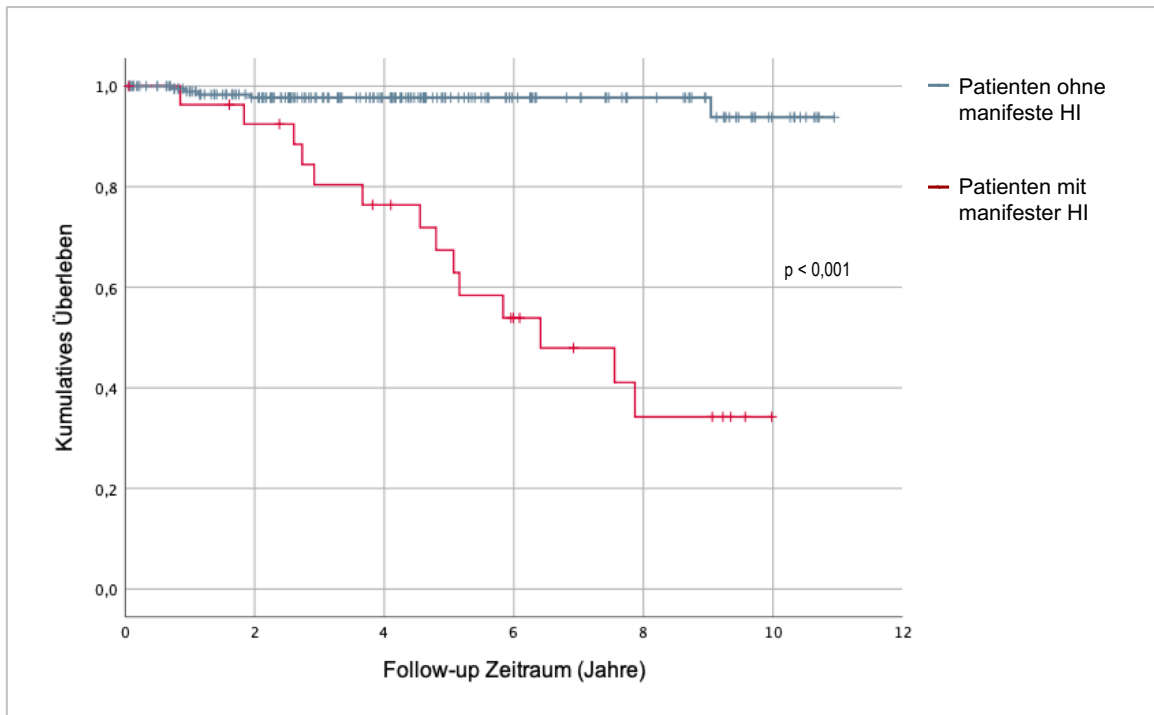


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Gesamtmortalität in Abhängigkeit vom Auftreten einer manifesten Herzinsuffizienz.
Abkürzungen: HI; Herzinsuffizienz.

VIII Diskussion

1 Inzidenz von supraventrikulären und ventrikulären Arrhythmien bei Patienten mit komplexem AHF

Die Inzidenz von supraventrikulären als auch ventrikulären Arrhythmien steigt mit dem Alter der AHF-Patienten an, weshalb diese Arrhythmien im Langzeitverlauf bei diesen Patienten die häufigste Spätkomplikation darstellen (87, 88). Dabei sind es vor allem atriale Arrhythmien in Form von sog. intra-atrialen bzw. inzisionalen Reentry-Tachykardien (IART), die prinzipiell bei allen AHF-Patienten auftreten können, jedoch bei Patienten nach Senning- oder Mustard-Operation bzw. Fontan-Patienten am häufigsten vorkommen, was durch die ausgedehnten operativen Maßnahmen im Bereich der Vorhöfe bedingt ist (5, 89). Aus demselben Grund weisen letztere Patienten auch häufiger eine Sinusknotendysfunktion auf (89, 90), die langfristig zur Implantation eines AAI-Schrittmachers führen kann. Daneben können vor allem bei Patienten mit ccTGA oder Patienten nach operativer Korrektur eines VSD im Rahmen einer Fallot-Tetralogie oder Pulmonalatresie auch höhergradige AV-Blockierungen auftreten, die ebenfalls meist die Implantation eines DDD-Schrittmachers erforderlich machen (5). Auch in unserem Hochrisikopatientenkollektiv konnten wir eine ähnliche schwerpunktmäßige Verteilung tachykarder und bradykarder Arrhythmien finden (Tabelle 4).

In früheren Studien wurde Vorhofflimmern als Arrhythmie angesehen, die hauptsächlich mit linksseitigen Herzfehlern wie Aorten- oder Mitralklappenanomalien assoziiert ist oder bei unkorrigierten univentrikulären Herzen auftritt (91). In einer neueren Studie wird jedoch über eine erhöhte Inzidenz von Vorhofflimmern um 8,3% auch bei jungen AHF-Patienten bis zu einem Alter von 42 Jahren berichtet, wobei in Analogie zu unseren Studienergebnissen Vorhofflimmern vor allem bei Patienten mit den komplexesten AHF nachgewiesen werden konnte (92). In unserer Studie lag die Inzidenz von Vorhofflimmern in allen AHF-Subgruppen < 8%, wobei sich die höchsten Inzidenzen in der SRV- und EIS-Subgruppe fanden. Im Gegensatz dazu war die Vorhofflimmer-Inzidenz in der FONT-Gruppe am niedrigsten, was mit der Art der durchgeführten Fontan-OP zusammenhängt, da in unserem Patientenkollektiv ausschließlich Patienten mit TCPC und kaum Patienten mit atriopulmonaler Konnektion vorhanden waren. Letztere Art der Fontan-OP prädestiniert aufgrund der zunehmenden Größe des rechten Vorhofs langfristig zum Auftreten von Vorhofflimmern inklusive thromboembolischer Komplikationen, weshalb

diese OP-Methode auch durch die heutige Standard-OP-Methode der Anlage einer TCPC ersetzt wurde.

Die ventrikuläre Arrhythmie-Last in Form von ventrikulären Salven oder ventrikulären Tachykardien als auch die Rate an konsekutiven ICD-Implantationen waren in unserem Hochrisikokollektiv insgesamt niedrig, was mit den Berichten in der Literatur übereinstimmt (5, 93). Ventrikuläre Arrhythmien traten hier vor allem bei EIS-Patienten auf gefolgt von den SRV- und CRHD-Patienten, wohingegen ICD-Implantationen am häufigsten in der SRV-Gruppe (mit überwiegend primärprophylaktischer Indikation) und am zweithäufigsten in der CRHD-Subgruppe (mit sekundärprophylaktischer Indikation) durchgeführt wurden. Auch in der Literatur wird das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien vor allem mit zunehmendem Alter und zunehmender Komplexität der AHF beschrieben (88). Der prognostische Stellenwert von ventrikulären Salven oder nicht-anhaltenden ventrikulären Tachykardien ist (außer bei Patienten mit korrigierter Fallot-Tetralogie) bei Patienten mit komplexem AHF generell unklar, da das Auftreten nicht notwendigerweise mit einem erhöhten Risiko des plötzlichen Herztodes assoziiert sein muss (94). Daher stellen die Risikostratifikation und Indikationsstellung zur (vor allem primärprophylaktischen) Implantation eines ICD gerade bei komplexen AHF weiterhin eine Herausforderung dar (93).

2 Inzidenz einer manifesten Herzinsuffizienz bei Patienten mit komplexem AHF

Das Risiko des Auftretens einer reduzierten systolischen Funktion bzw. einer klinischen Herzinsuffizienz bei bestimmten komplexen AHF ist schon seit längerer Zeit bekannt (7). So wurde in der Literatur bei 38-48% der Patienten 20 Jahre nach Vorhofumkehr-OP eine reduzierte systolische Funktion des rechten Systemventrikels beschrieben (95, 96), die bei 10-22% der Patienten in einer klinischen Herzinsuffizienz resultierte (41). Bei Patienten mit komplexer ccTGA ist die Inzidenz einer eingeschränkten systolischen Funktion des rechten Systemventrikels mit bis zu 70% und einer klinischen Herzinsuffizienz mit 34-51% noch höher als bei Patienten nach Vorhofumkehr-OP (97). Die Inzidenz einer klinischen Herzinsuffizienz 16 Jahre nach Fontan-OP liegt bei ca. 40% (41). Für Patienten mit korrigierter Fallot-Tetralogie wurde ein ähnlich hohes Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz beschrieben wie für d-TGA-Patienten nach Vorhofumkehr-OP (98). Allerdings wurden in dieser Studie ein NT-proBNP-Wert $\geq 100\text{pg/ml}$ bzw. eine eingeschränkte $\text{VO}_2\text{max} \leq 25\text{ ml/kg/min.}$ zur Definition einer vorliegenden Herzinsuffizienz herangezogen (98). In einer neueren Studie an 168 Patienten nach korrigierter Fallot-Tetralogie wurde eine Inzidenz von 7% für eine klinische Herzinsuffizienz berichtet (99), was insgesamt einer niedrigeren Inzidenz in diesem Patientenkollektiv im Vergleich zu den anderen Hochrisikogruppen entspricht. Auch in unserer Untersuchung lag die Inzidenz einer manifesten Herzinsuffizienz in der CRHD-Subgruppe am niedrigsten (3,8%), wohingegen sie in der Subgruppe der EIS-Patienten am höchsten lag (32,4%). In der Subgruppe der EIS-Patienten zeigten sich keine Unterschiede bezüglich des Auftretens einer Herzinsuffizienz zwischen Patienten mit Eisenmenger-Reaktion und Patienten mit nicht korrigiertem zyanotischen AHF. Ebenso fällt auf, dass die Inzidenzen für eine manifeste Herzinsuffizienz in der SRV- und FONT-Subgruppe in unserer Untersuchung mit 12,2% und 15,7% im Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen Inzidenzen eher niedriger lagen. Dies mag einerseits dadurch bedingt sein, dass unser untersuchtes Patientenkollektiv eher jünger war, denn aus der Literatur ist bekannt, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Herzinsuffizienz mit dem Alter in allen Risikogruppen ansteigt (7, 98). Andererseits könnte die niedrigere Inzidenz aber auch durch die Biomarker-gesteuerte Therapie bedingt sein, denn durch die regelmäßige Bestimmung des Herzinsuffizienzmarkers NT-proBNP in den Risikogruppen konnte eine frühzeitige Intensivierung der Herzinsuffizienz-Medikation durchgeführt und somit eine potentielle kardiale Dekompensation verhindert werden.

3 Charakteristika von Patienten mit und ohne manifeste HI

Vergleicht man Patienten mit und ohne manifeste HI, so kann festgestellt werden, dass Patienten mit manifester HI in unserer Studie deutlich älter waren als jene Patienten ohne Manifestation einer HI (Tabelle 5). Dies stimmt mit den Ergebnissen einer Studie von Moussa et al. überein (100). Zudem konnte in der letztgenannten Studie gezeigt werden, dass vor allem Patienten mit komplexeren AHF eine manifeste HI entwickeln, was ebenfalls in unserem Hochrisikopatientenkollektiv nachweisbar war, da hier vor allem die EIS-Subgruppe vom Auftreten einer manifesten HI betroffen war (Tabelle 5). In der Literatur wurde zudem eine Zunahme der HI-Inzidenz mit zunehmendem Alter beschrieben (7, 98). Dennoch konnten wir ein unterschiedliches Alter der Patienten bei der 1. kardialen Dekompensation in unserer Studie feststellen (Abbildung 16). Hier zeigte sich, dass die 1. kardiale Dekompensation in der CRHD-Subgruppe in einem höheren Lebensalter um das 50. - 60. Lebensjahr auftrat, wohingegen sie sich in der SRV- und EIS-Subgruppe um das 30. - 40. Lebensjahr und bei FONT-Patienten bereits um das 20. - 30. Lebensjahr manifestierte. Weiterhin fanden sich eine höhere NYHA-Klasse und erniedrigte Sättigungswerte bei Patienten mit manifester HI, was durch den hohen Anteil an EIS-Patienten bedingt sein kann. Zudem konnten wir eine erhöhte atriale als auch ventrikuläre Arrhythmie-Last bei Patienten mit manifester HI verzeichnen, wobei der Anteil an Vorhofflimmern in unserer Untersuchung mit 21,4% bei Patienten mit manifester HI im Vergleich zu einem Kollektiv mit chronischer Linksherzinsuffizienz und Inzidenzen bis zu 40% eher niedrig war (101, 102). Nichtsdestotrotz scheint das Vorliegen einer Herzinsuffizienz auch bei Patienten mit AHF das Auftreten von Vorhofflimmern zu begünstigen. Im umgekehrten Rückschluss scheint auch das Auftreten von Vorhofflimmern bei Patienten mit AHF eine Herzinsuffizienz zu begünstigen (92, 103) und sich ebenfalls prognostisch ungünstig auszuwirken (104, 105), wie dies auch bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz und erhaltener als auch reduzierter systolischer LV-Funktion aufgezeigt wurde (106, 107). In unserer Studie konnte die Präsenz von Vorhofflimmern oder eine erhöhte atriale Arrhythmie-Last in der ROC-Kurven-Analyse jedoch nicht als Prädiktor für die Gesamtmortalität identifiziert werden.

Hinsichtlich der Laborparameter fanden sich in unserer Untersuchung hochsignifikante Unterschiede zwischen AHF-Patienten mit und ohne manifeste HI für NT-proBNP, γ -GT-Werte und hsTNT, was nicht erstaunlich ist, da NT-proBNP auch bei AHF-Patienten zur Herzinsuffizienz-Diagnostik geeignet ist (108) und zusammen mit hsTNT sogar prognostische Bedeutung hat (86). Die erhöhten γ -GT-Werte sind durch die meist

vorliegende Rechtsherzinsuffizienz oder die Volumenbelastung beider Ventrikel und die damit einhergehende konsekutive Lebervenenstauung bei Patienten mit manifester HI zu erklären. Zudem zeigten sich Unterschiede bezüglich des Kreatinin-Wertes und der GFR bei Patienten mit manifester HI, was durch die kardio-renale Problematik oder diuretische Therapie bei diesen Patienten bedingt sein kann. Echokardiographisch konnte bei Patienten mit manifester HI nur eine mäßig reduzierte systolische Funktion des Systemventrikels mit einer durchschnittlichen Ejektionsfraktion um 44 % ausgemacht werden. Gleichzeitig fanden sich reduzierte frühdiastolische Gewebesgeschwindigkeiten septal und lateral, was auf eine begleitende diastolische Dysfunktion des Systemventrikels hinweist. Gerade bei Patienten mit univentrikulärem Herzen mit oder ohne Fontan-Palliation liegt häufig eine erhaltene oder nur leicht eingeschränkte systolische Funktion des singulären Ventrikels bei einer auftretenden kardialen Dekompensation bzw. einem Versagen der Fontan-Zirkulation vor, die sich dann hauptsächlich durch klinische Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz äußern (109). Da der Anteil an Patienten mit univentrikulärem Herzen mit oder ohne Fontan-Palliation in unserer Studie recht hoch ist, ist es daher nicht verwunderlich, dass Patienten mit manifester HI (im Vergleich zu einem Linksherzinsuffizienzkollektiv) nur eine mäßig reduzierte systolische Pumpfunktion aufwiesen. Dennoch zeigten sich bezüglich der systolischen Funktion signifikante Unterschiede zwischen AHF-Patienten mit und ohne HI (Tabelle 6).

4 Gesamtmortalität bei Patienten mit komplexem AHF

Im Nachbeobachtungszeitraum von im Median 4,1 Jahren verstarben 8,2% der AHF-Patienten, wobei hier vor allem EIS-Patienten betroffen waren (Tabelle 7). Dies stimmt mit den Ergebnissen größerer Studien überein, in denen die höchste Sterblichkeit vor allem bei Patienten mit komplexeren AHF wie Eisenmenger- oder Fontan-Patienten gefunden werden konnte (110). Die Haupttodesursachen waren in unserem Patientenkollektiv bei 58% der Patienten die progrediente Herzinsuffizienz bzw. das Fontan-Versagen und bei 32% der Patienten der plötzliche Herztod. Diese Ergebnisse stimmen insofern mit den in der Literatur angegebenen Todesursachen überein, als hier ebenfalls die progrediente Herzinsuffizienz als Haupttodesursache bei EMAH-Patienten genannt wird (110-112). Der Prozentsatz der an einer Herzinsuffizienz verstorbenen Patienten schwankt jedoch bei den zitierten Studien zwischen 17% und 42%, was vermutlich durch das eingeschlossene Patientenkollektiv und die unterschiedlichen Follow-up-Zeiten bedingt ist. So wiesen in der Studie von Yu et al. 47% der Patienten leichte AHF und nur 18% schwere bzw. komplexe AHF auf (112). Der in unserer Studie recht hohe Prozentsatz der an einer Herzinsuffizienz verstorbenen Patienten kann ebenfalls mit den eingeschlossenen Patienten erklärt werden, da ein Hochrisikokollektiv an komplexen AHF-Patienten untersucht wurde, welches für das Auftreten einer Herzinsuffizienz prädestiniert ist. Nichtsdestotrotz kann festgestellt werden, dass in diesem Hochrisikokollektiv auch ein nicht unbeträchtlicher Prozentsatz an einem plötzlichen Herztod verstorben ist, wie dies auch in der Studie von Engelings et al. beschrieben wird (111). Betrachtet man allerdings das Alter der an einer Herzinsuffizienz bzw. an einem plötzlichen Herztod verstorbenen Patienten, so zeigt sich, dass Patienten mit plötzlichem Herztod tendenziell jünger als jene Patienten sind, die an einer Herzinsuffizienz verstorben sind (Abbildung 17).

5 Prädiktoren der Gesamtmortalität

In unserer Untersuchung konnten gemäß ROC-Kurven-Analyse mehrere klinische Faktoren zur Vorhersage der Gesamtmortalität identifiziert werden (Tabelle 8). Die signifikantesten Prädiktoren waren hier eine manifeste Herzinsuffizienz ($p < 0,001$), die Art des zugrundeliegenden AHF (Eisenmenger-Subgruppe) ($p = 0,001$) und eine höhere NYHA-Klasse \geq III ($p = 0,001$). Ebenso erwiesen sich das Auftreten ventrikulärer Arrhythmien ($p = 0,024$) und einer schweren bzw. dialysepflichtigen Niereninsuffizienz ($p = 0,025$) als prognostisch ungünstige Faktoren für das Überleben. Im Gegensatz dazu waren eine erhöhte atriale Arrhythmie-Last oder das alleinige Auftreten von Vorhofflimmern prognostisch nicht signifikant (Tabelle 8). In einer kürzlich erschienen Studie wurden bei EMAH-Patienten mit dokumentierten atrialen Arrhythmien jedoch ein 2-fach erhöhtes Sterblichkeitsrisiko und ein 4-fach erhöhtes Risiko für eine Herzinsuffizienz beschrieben (105). Zudem konnte bei 113 Patienten mit Fallot-Tetralogie gezeigt werden, dass sich das Auftreten von Vorhofflimmern (nicht jedoch Vorhofflattern) ungünstig auf die Überlebenszeit auswirken kann und daher aggressiv therapiert werden sollte (104). Letztendlich stellt Vorhofflimmern auch einen Indikator für eine fortgeschrittene Grunderkrankung dar, sodass die fehlende statistische Signifikanz in unserer Studie zum einen durch die generell niedrige Inzidenz von Vorhofflimmern in unserem Kollektiv bedingt sein kann und zum anderen durch das eher jüngere Alter der Patienten mit noch nicht weit fortgeschrittener Grunderkrankung erklärbar ist. Daher ist es umso interessanter, dass ventrikuläre Arrhythmien als Prädiktor für die Gesamtmortalität in unserem Patientenkollektiv ausgemacht werden konnten. Das Auftreten einer schweren oder dialysepflichtigen Niereninsuffizienz scheint die Prognose in unserem Patientenkollektiv ebenfalls zu beeinträchtigen, was nicht erstaunlich ist, da eine Verschlechterung der Niereninsuffizienz bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz ebenfalls mit einer ungünstigen Prognose einhergeht (113). Nichtsdestotrotz konnten in unserer Studie in der multivariaten Analyse lediglich eine manifeste HI ($p < 0,001$) und die Art des zugrundeliegenden AHF (Eisenmenger-Physiologie) ($p < 0,028$) als unabhängige Prädiktoren der Gesamtmortalität in unserem Hochrisikokollektiv ausgemacht werden (Tabelle 8). Unter Hinzunahme des Biomarkers NT-proBNP und der Ejektionsfraktion des Systemventrikels in die multivariate Analyse verblieb als signifikantester unabhängiger Prädiktor weiterhin die manifeste Herzinsuffizienz ($p < 0,001$) (Tabelle 9). Ebenso konnten bei Hinzunahme des Biomarkers hsTNT (Tabelle 10) als wichtigste unabhängige Prädiktoren der Gesamtmortalität eine manifeste Herzinsuffizienz ($p < 0,001$) und der Biomarker NT-proBNP ($p = 0,004$) ausgemacht werden. Nach Adjustierung konnte in der

multivariaten Analyse lediglich die manifeste HI als einziger unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität identifiziert werden ($p=0,009$) (Tabelle 12). Bei der Kaplan-Meier-Überlebenskurve zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied bezüglich der Langzeitüberlebensrate von Patienten mit und ohne manifeste Herzinsuffizienz ($p<0,001$) (Abbildung 18). Diese Ergebnisse unterstreichen nochmals die klinisch und prognostisch schwerwiegende Bedeutung des Auftretens einer manifesten Herzinsuffizienz bei Patienten mit komplexem AHF. In einer Studie von Van de Bruaene et al. konnten ebenfalls das Vorliegen eines systemischen RV ($p=0,001$), die NYHA-Klasse ($p=0,002$) und ein BNP-Wert > 164 pg/ml ($p=0,003$) als wichtigste unabhängige Prädiktoren der Gesamtmortalität in einem Hochrisikokollektiv von 126 AHF-Patienten ausgemacht werden (114).

6 Schlussfolgerungen

Die vorliegende Studie an einem Hochrisikokollektiv von Patienten mit komplexem AHF zeigte in Analogie zu anderen Studien eine hohe Inzidenz an atrialen Arrhythmien von ca. 20-40% in allen untersuchten AHF-Subgruppen, wobei sie bei Patienten mit SRV am höchsten war. Auch das Vorliegen einer Sinusknotendysfunktion war in der SRV-Subgruppe am höchsten, was am ehesten durch die ausgedehnten operativen Maßnahmen im Bereich der Vorhöfe aufgrund der erfolgten Senning- oder Mustard-Operation bei diesen Patienten bedingt sein dürfte. Die Inzidenz von Vorhofflimmern war mit < 8% in den AHF-Subgruppen eher niedrig, stieg jedoch bei AHF-Patienten mit manifester Herzinsuffizienz auf 21,6% an, was den Rückschluss zulässt, dass Vorhofflimmern als Surrogat-Marker für eine Progredienz der vorliegenden Herzerkrankung dienen kann. Im Gegensatz zu einer Studie bei Fallot-Patienten (104) konnte allerdings für Vorhofflimmern keine prognostische Relevanz hinsichtlich der Gesamtmortalität in unserem Patientenkollektiv aufgezeigt werden.

Die Inzidenz einer manifesten Herzinsuffizienz lag in unserem Hochrisikopatientenkollektiv mit 12,1% vergleichsweise niedrig, wobei die CRHD-Subgruppe die niedrigste und die EIS-Subgruppe die höchste Inzidenz aufwies. Diese Ergebnisse stimmen mit anderen Studien überein, in denen ebenfalls Patienten mit komplexeren AHF von der Manifestation einer Herzinsuffizienz betroffen waren (100). Entgegen der Literatur konnten wir in unserer Studie ein unterschiedliches Manifestationsalter der HI in den einzelnen AHF-Subgruppen feststellen, weshalb vor allem bei FONT-Patienten auch in jüngerem Lebensalter auf klinische Zeichen der Herzinsuffizienz geachtet werden sollte.

Die Gesamtmortalität betrug in unserem Hochrisikokollektiv bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4,1 Jahren lediglich 8,2%, wobei die meisten Todesfälle durch eine progrediente Herzinsuffizienz bedingt und vor allem in der EIS-Subgruppe zu verzeichnen waren. In der multivariaten Analyse konnte die manifeste HI in mehreren statistischen Modellen und unter Hinzunahme der kardialen Biomarker NT-proBNP und hsTNT als unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität identifiziert werden, was die immense prognostische Bedeutung des Auftretens einer manifesten HI unterstreicht.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Inzidenz einer manifesten HI in unserem Hochrisikopatientenkollektiv zwar niedrig war, aber deren Auftreten einen prognostisch relevanten Risikofaktor für das Langzeitüberleben dieser Patienten darstellt. Daher sollten diese Hochrisikopatienten engmaschig überwacht und frühzeitig therapiert werden, um

möglichst jegliche kardiale Dekompensation und Verschlechterung der Prognose zu verhindern.

IX Literaturverzeichnis

1. Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, Sax U, Olchvary J, Peters B, et al. Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany : a study of the Competence Network for Congenital Heart Defects. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2011;100(12):1111-7.
2. van der Bom T, Zomer AC, Zwinderman AH, Meijboom FJ, Bouma BJ, Mulder BJ. The changing epidemiology of congenital heart disease. *Nature reviews Cardiology*. 2011;8(1):50-60.
3. Schmaltz AA, Bauer U, Baumgartner H, Cesnjevar R, de Haan F, Franke C, et al. Medizinische Leitlinie zur Behandlung von Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH) der deutsch-österreichisch-schweizerischen kardiologischen Fachgesellschaften. *Clinical Research in Cardiology* 2008;97:194-214.
4. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(21):2241-7.
5. Walsh EP, Cecchin F. Arrhythmias in adult patients with congenital heart disease. *Circulation*. 2007;115(4):534-45.
6. Ministeri M, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Dimopoulos K. Common long-term complications of adult congenital heart disease: avoid falling in a H.E.A.P. Expert review of cardiovascular therapy. 2016;14(4):445-62.
7. Shaddy RE, Webb G. Applying heart failure guidelines to adult congenital heart disease patients. Expert review of cardiovascular therapy. 2008;6(2):165-74.
8. Jensen AS, Johansson PI, Idorn L, Sorensen KE, Thilen U, Nagy E, et al. The haematocrit--an important factor causing impaired haemostasis in patients with cyanotic congenital heart disease. *International journal of cardiology*. 2013;167(4):1317-21.
9. Khairy P. Thrombosis in congenital heart disease. Expert review of cardiovascular therapy. 2013;11(12):1579-82.
10. Bertranou EG, Blackstone EH, Hazelrig JB, Turner ME, Kirklin JW. Life expectancy without surgery in tetralogy of Fallot. *The American journal of cardiology*. 1978;42(3):458-66.
11. Al Habib HF, Jacobs JP, Mavroudis C, Tchervenkov CI, O'Brien SM, Mohammadi S, et al. Contemporary patterns of management of tetralogy of Fallot: data from the Society of Thoracic Surgeons Database. *The Annals of thoracic surgery*. 2010;90(3):813-9; discussion 9-20.
12. Van Praagh R, Van Praagh S. The anatomy of common aorticopulmonary trunk (truncus arteriosus communis) and its embryologic implications. A study of 57 necropsy cases. *The American journal of cardiology*. 1965;16(3):406-25.
13. Calder L, Van Praagh R, Van Praagh S, Sears WP, Corwin R, Levy A, et al. Truncus arteriosus communis. Clinical, angiocardiographic, and pathologic findings in 100 patients. *American heart journal*. 1976;92(1):23-38.

14. Campbell M. Incidence of cardiac malformations at birth and later, and neonatal mortality. *British heart journal*. 1973;35(2):189-200.
15. Haeffele C, Lui GK. Dextro-Transposition of the Great Arteries: Long-term Sequelae of Atrial and Arterial Switch. *Cardiology clinics*. 2015;33(4):543-58, viii.
16. Poterucha JT, Anavekar NS, Egbe AC, Julsrud PR, Connolly HM, Ammash NM, et al. Survival and outcomes of patients with unoperated single ventricle. *Heart (British Cardiac Society)*. 2016;102(3):216-22.
17. Hosein RB, Clarke AJ, McGuirk SP, Griselli M, Stumper O, De Giovanni JV, et al. Factors influencing early and late outcome following the Fontan procedure in the current era. The 'Two Commandments'? *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2007;31(3):344-52; discussion 53.
18. van Riel AC, Schuurin MJ, van Hessen ID, Zwinderman AH, Cozijnsen L, Reichert CL, et al. Contemporary prevalence of pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease following the updated clinical classification. *International journal of cardiology*. 2014;174(2):299-305.
19. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, et al. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(23):e143-e263.
20. Kempny A, Dimopoulos K, Uebing A, Diller GP, Rosendahl U, Belitsis G, et al. Outcome of cardiac surgery in patients with congenital heart disease in England between 1997 and 2015. *PloS one*. 2017;12(6):e0178963.
21. Nollert G, Fischlein T, Bouterwek S, Bohmer C, Klinner W, Reichart B. Long-term survival in patients with repair of tetralogy of Fallot: 36-year follow-up of 490 survivors of the first year after surgical repair. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(5):1374-83.
22. Amark KM, Karamlou T, O'Carroll A, MacDonald C, Freedom RM, Yoo SJ, et al. Independent factors associated with mortality, reintervention, and achievement of complete repair in children with pulmonary atresia with ventricular septal defect. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(7):1448-56.
23. Kaskinen AK, Happonen JM, Mattila IP, Pitkanen OM. Long-term outcome after treatment of pulmonary atresia with ventricular septal defect: nationwide study of 109 patients born in 1970-2007. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2016;49(5):1411-8.
24. Reddy VM, McElhinney DB, Amin Z, Moore P, Parry AJ, Teitel DF, et al. Early and intermediate outcomes after repair of pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collateral arteries: experience with 85 patients. *Circulation*. 2000;101(15):1826-32.

25. Tlaskal T, Chaloupecky V, Hucin B, Gebauer R, Krupickova S, Reich O, et al. Long-term results after correction of persistent truncus arteriosus in 83 patients. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2010;37(6):1278-84.
26. Asagai S, Inai K, Shinohara T, Tomimatsu H, Ishii T, Sugiyama H, et al. Long-term Outcomes after Truncus Arteriosus Repair: A Single-center Experience for More than 40 Years. *Congenital heart disease*. 2016;11(6):672-7.
27. Kiener A, Kelleman M, McCracken C, Kochilas L, St Louis JD, Oster ME. Long-Term Survival After Arterial Versus Atrial Switch in d-Transposition of the Great Arteries. *The Annals of thoracic surgery*. 2018;106(6):1827-33.
28. Villafane J, Lantin-Hermoso MR, Bhatt AB, Tweddell JS, Geva T, Nathan M, et al. D-transposition of the great arteries: the current era of the arterial switch operation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(5):498-511.
29. Cuyper JA, Eindhoven JA, Slager MA, Opic P, Utens EM, Helbing WA, et al. The natural and unnatural history of the Mustard procedure: long-term outcome up to 40 years. *European heart journal*. 2014;35(25):1666-74.
30. Meijboom F, Szatmari A, Deckers JW, Utens EM, Roelandt JR, Bos E, et al. Long-term follow-up (10 to 17 years) after Mustard repair for transposition of the great arteries. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1996;111(6):1158-68.
31. Filippov AA, Del Nido PJ, Vasilyev NV. Management of Systemic Right Ventricular Failure in Patients With Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries. *Circulation*. 2016;134(17):1293-302.
32. Baruteau AE, Abrams DJ, Ho SY, Thambo JB, McLeod CJ, Shah MJ. Cardiac Conduction System in Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries and Its Clinical Relevance. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(12).
33. Rutledge JM, Nihill MR, Fraser CD, Smith OE, McMahon CJ, Bezold LI. Outcome of 121 patients with congenitally corrected transposition of the great arteries. *Pediatric cardiology*. 2002;23(2):137-45.
34. Ono M, Boethig D, Goerler H, Lange M, Westhoff-Bleck M, Breyman T. Clinical outcome of patients 20 years after Fontan operation--effect of fenestration on late morbidity. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2006;30(6):923-9.
35. Deal BJ, Jacobs ML. Management of the failing Fontan circulation. *Heart (British Cardiac Society)*. 2012;98(14):1098-104.
36. Gersony WM. Fontan operation after 3 decades: what we have learned. *Circulation*. 2008;117(1):13-5.
37. Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, Somerville J, Gewillig M. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study. PLE study group. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1998;115(5):1063-73.
38. Cantor WJ, Harrison DA, Moussadji JS, Connelly MS, Webb GD, Liu P, et al. Determinants of survival and length of survival in adults with Eisenmenger syndrome. *The American journal of cardiology*. 1999;84(6):677-81.

39. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *European heart journal*. 1998;19(12):1845-55.
40. Manes A, Palazzini M, Leci E, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Galie N. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *European heart journal*. 2014;35(11):716-24.
41. Piran S, Veldtman G, Siu S, Webb GD, Liu PP. Heart failure and ventricular dysfunction in patients with single or systemic right ventricles. *Circulation*. 2002;105(10):1189-94.
42. Tompkins R, Romfh A. General principles of heart failure management in adult congenital heart disease. *Heart failure reviews*. 2019;doi.org/10.1007/s10741-019-09895-x
43. Stephenson EA, Lu M, Berul CI, Etheridge SP, Idriss SF, Margossian R, et al. Arrhythmias in a contemporary fontan cohort: prevalence and clinical associations in a multicenter cross-sectional study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(11):890-6.
44. Davlouros PA, Karatza AA, Gatzoulis MA, Shore DF. Timing and type of surgery for severe pulmonary regurgitation after repair of tetralogy of Fallot. *International journal of cardiology*. 2004;97 Suppl 1:91-101.
45. Raedle-Hurst TM, Mueller M, Rentzsch A, Schaefer HJ, Herrmann E, Abdul-Khalik H. Assessment of left ventricular dyssynchrony and function using real-time 3-dimensional echocardiography in patients with congenital right heart disease. *American heart journal*. 2009;157(4):791-8.
46. Morcos M, Kilner PJ, Sahn DJ, Litt HI, Valsangiacomo-Buechel ER, Sheehan FH. Comparison of systemic right ventricular function in transposition of the great arteries after atrial switch and congenitally corrected transposition of the great arteries. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2017;33(12):1993-2001.
47. Budts W, Roos-Hesselink J, Radle-Hurst T, Eicken A, McDonagh TA, Lambrinou E, et al. Treatment of heart failure in adult congenital heart disease: a position paper of the Working Group of Grown-Up Congenital Heart Disease and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2016;37(18):1419-27.
48. Khambadkone S, Li J, de Leval MR, Cullen S, Deanfield JE, Redington AN. Basal pulmonary vascular resistance and nitric oxide responsiveness late after Fontan-type operation. *Circulation*. 2003;107(25):3204-8.
49. Gewillig M, Goldberg DJ. Failure of the fontan circulation. *Heart failure clinics*. 2014;10(1):105-16.
50. Bhatt AB, Foster E, Kuehl K, Alpert J, Brabeck S, Crumb S, et al. Congenital heart disease in the older adult: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(21):1884-931.
51. Mulukutla V, Franklin WJ, Villa CR, Morales DL. Surgical device therapy for heart failure in the adult with congenital heart disease. *Heart failure clinics*. 2014;10(1):197-206.

52. VanderPluym C, Urschel S, Buchholz H. Advanced therapies for congenital heart disease: ventricular assist devices and heart transplantation. *The Canadian journal of cardiology*. 2013;29(7):796-802.
53. Attenhofer Jost CH, Schmidt D, Huebler M, Balmer C, Noll G, Caduff R, et al. Heart transplantation in congenital heart disease: in whom to consider and when? *Journal of transplantation*. 2013;2013:376027.
54. Loomba RS, Buelow MW, Aggarwal S, Arora RR, Kovach J, Ginde S. Arrhythmias in Adults with Congenital Heart Disease: What Are Risk Factors for Specific Arrhythmias? Pacing and clinical electrophysiology : *PACE*. 2017;40(4):353-61.
55. Bouchardy J, Therrien J, Pilote L, Ionescu-Iltu R, Martucci G, Bottega N, et al. Atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2009;120(17):1679-86.
56. Wyatt HL, Meerbaum S, Heng MK, Gueret P, Corday E. Cross-sectional echocardiography. III. Analysis of mathematic models for quantifying volume of symmetric and asymmetric left ventricles. *American heart journal*. 1980;100(6 Pt 1):821-8.
57. Chinen D, Fujino M, Anzai T, Kitakaze M, Goto Y, Ishihara M, et al. Left ventricular outflow tract velocity time integral correlates with low cardiac output syndrome in patients with acute decompensated heart failure. *European heart journal*. 2013;34.
58. Tan C, Rubenson D, Srivastava A, Mohan R, Smith MR, Billick K, et al. Left ventricular outflow tract velocity time integral outperforms ejection fraction and Doppler-derived cardiac output for predicting outcomes in a select advanced heart failure cohort. *Cardiovascular ultrasound*. 2017;15(1):18.
59. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):277-314.
60. Mi YP, Abdul-Khaliq H. The pulsed Doppler and tissue Doppler-derived septal E/e' ratio is significantly related to invasive measurement of ventricular end-diastolic pressure in biventricular rather than univentricular physiology in patients with congenital heart disease. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2013;102(8):563-70.
61. Maisel A, Mueller C, Adams K, Jr., Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *European journal of heart failure*. 2008;10(9):824-39.
62. Price JF, Thomas AK, Grenier M, Eidem BW, O'Brian Smith E, Denfield SW, et al. B-type natriuretic peptide predicts adverse cardiovascular events in pediatric outpatients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Circulation*. 2006;114(10):1063-9.
63. Clerico A, Fontana M, Zyw L, Passino C, Emdin M. Comparison of the diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide (BNP) and the N-terminal part of the propeptide of BNP immunoassays in chronic and acute heart failure: a systematic review. *Clinical chemistry*. 2007;53(5):813-22.
64. Luchner A, Behrens G, Stritzke J, Markus M, Stark K, Peters A, et al. Long-term pattern of brain natriuretic peptide and N-terminal pro brain natriuretic peptide and its

determinants in the general population: contribution of age, gender, and cardiac and extra-cardiac factors. *European journal of heart failure*. 2013;15(8):859-67.

65. Horio T, Nishikimi T, Yoshihara F, Matsuo H, Takishita S, Kangawa K. Inhibitory regulation of hypertrophy by endogenous atrial natriuretic peptide in cultured cardiac myocytes. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2000;35(1 Pt 1):19-24.

66. Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection. *Cardiovascular research*. 2006;69(2):318-28.

67. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Mabuchi N, Hayashi M, et al. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. Comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1. *European heart journal*. 1999;20(24):1799-807.

68. Diez J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy. *European journal of heart failure*. 2017;19(2):167-76.

69. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(19):1921-9.

70. Law YM, Keller BB, Feingold BM, Boyle GJ. Usefulness of plasma B-type natriuretic peptide to identify ventricular dysfunction in pediatric and adult patients with congenital heart disease. *The American journal of cardiology*. 2005;95(4):474-8.

71. Holmgren D, Westerlind A, Lundberg PA, Wahlander H. Increased plasma levels of natriuretic peptide type B and A in children with congenital heart defects with left compared with right ventricular volume overload or pressure overload. *Clinical physiology and functional imaging*. 2005;25(5):263-9.

72. Oosterhof T, Tulevski II, Vliegen HW, Spijkerboer AM, Mulder BJ. Effects of volume and/or pressure overload secondary to congenital heart disease (tetralogy of fallot or pulmonary stenosis) on right ventricular function using cardiovascular magnetic resonance and B-type natriuretic peptide levels. *The American journal of cardiology*. 2006;97(7):1051-5.

73. Norozi K, Buchhorn R, Kaiser C, Hess G, Grunewald RW, Binder L, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a marker of right ventricular dysfunction in patients with tetralogy of Fallot after surgical repair. *Chest*. 2005;128(4):2563-70.

74. Chow PC, Cheung EW, Chong CY, Lun KS, Yung TC, Wong KT, et al. Brain natriuretic peptide as a biomarker of systemic right ventricular function in patients with transposition of great arteries after atrial switch operation. *International journal of cardiology*. 2008;127(2):192-7.

75. Westhoff-Bleck M, Podewski E, Tutarel O, Wenzel D, Cappello C, Bertram H, et al. Prognostic value of NT-proBNP in patients with systemic morphological right ventricles: a single-centre experience. *International journal of cardiology*. 2013;169(6):433-8.

76. Eindhoven JA, van den Bosch AE, Ruys TP, Opic P, Cuypers JA, McGhie JS, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and its relationship with cardiac function in adults with congenital heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(13):1203-12.

77. Koch AM, Zink S, Singer H, Dittrich S. B-type natriuretic peptide levels in patients with functionally univentricular hearts after total cavopulmonary connection. *European journal of heart failure*. 2008;10(1):60-2.
78. Atz AM, Zak V, Breitbart RE, Colan SD, Pasquali SK, Hsu DT, et al. Factors associated with serum brain natriuretic peptide levels after the Fontan procedure. *Congenital heart disease*. 2011;6(4):313-21.
79. Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Kempny A, Dimopoulos K, Inuzuka R, Giannakoulas G, et al. B-type natriuretic peptide concentrations in contemporary Eisenmenger syndrome patients: predictive value and response to disease targeting therapy. *Heart (British Cardiac Society)*. 2012;98(9):736-42.
80. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *European heart journal*. 2010;31(18):2197-204.
81. Masson S, Anand I, Favero C, Barlera S, Vago T, Bertocchi F, et al. Serial measurement of cardiac troponin T using a highly sensitive assay in patients with chronic heart failure: data from 2 large randomized clinical trials. *Circulation*. 2012;125(2):280-8.
82. Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116(11):1242-9.
83. Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA, Chambless LE, Virani SS, Boerwinkle E, et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 2011;123(13):1367-76.
84. Kusumoto A, Miyata M, Kubozono T, Ikeda Y, Shinsato T, Kuwahata S, et al. Highly sensitive cardiac troponin T in heart failure: comparison with echocardiographic parameters and natriuretic peptides. *Journal of cardiology*. 2012;59(2):202-8.
85. Eindhoven JA, Roos-Hesselink JW, van den Bosch AE, Kardys I, Cheng JM, Veenis JF, et al. High-sensitive troponin-T in adult congenital heart disease. *International journal of cardiology*. 2015;184:405-11.
86. Baggen VJ, van den Bosch AE, Eindhoven JA, Schut AW, Cuypers JA, Witsenburg M, et al. Prognostic Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide, Troponin-T, and Growth-Differentiation Factor 15 in Adult Congenital Heart Disease. *Circulation*. 2017;135(3):264-79.
87. Labombarda F, Hamilton R, Shohoudi A, Aboulhosn J, Broberg CS, Chaix MA, et al. Increasing Prevalence of Atrial Fibrillation and Permanent Atrial Arrhythmias in Congenital Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(7):857-65.
88. Sathananthan G, Harris L, Nair K. Ventricular Arrhythmias in Adult Congenital Heart Disease: Mechanisms, Diagnosis, and Clinical Aspects. *Cardiac electrophysiology clinics*. 2017;9(2):213-23.
89. Yap SC, Harris L. Sudden cardiac death in adults with congenital heart disease. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2009;7(12):1605-20.

90. Gatzoulis MA, Walters J, McLaughlin PR, Merchant N, Webb GD, Liu P. Late arrhythmia in adults with the mustard procedure for transposition of great arteries: a surrogate marker for right ventricular dysfunction? *Heart (British Cardiac Society)*. 2000;84(4):409-15.
91. Kirsh JA, Walsh EP, Triedman JK. Prevalence of and risk factors for atrial fibrillation and intra-atrial reentrant tachycardia among patients with congenital heart disease. *The American journal of cardiology*. 2002;90(3):338-40.
92. Mandalenakis Z, Rosengren A, Lappas G, Eriksson P, Gilljam T, Hansson PO, et al. Atrial Fibrillation Burden in Young Patients With Congenital Heart Disease. *Circulation*. 2018;137(9):928-37.
93. Khairy P. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in adults with congenital heart disease. *Heart (British Cardiac Society)*. 2016;102(21):1703-9.
94. Teuwen CP, Ramdjan TT, Gotte M, Brundel BJ, Evertz R, Vriend JW, et al. Non-sustained ventricular tachycardia in patients with congenital heart disease: An important sign? *International journal of cardiology*. 2016;206:158-63.
95. Puley G, Siu S, Connelly M, Harrison D, Webb G, Williams WG, et al. Arrhythmia and survival in patients >18 years of age after the mustard procedure for complete transposition of the great arteries. *The American journal of cardiology*. 1999;83(7):1080-4.
96. Kirjavainen M, Happonen JM, Louhimo I. Late results of Senning operation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1999;117(3):488-95.
97. Graham TP, Jr., Bernard YD, Mellen BG, Celermajer D, Baumgartner H, Cetta F, et al. Long-term outcome in congenitally corrected transposition of the great arteries: a multi-institutional study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(1):255-61.
98. Norozi K, Wessel A, Alpers V, Arnhold JO, Geyer S, Zoege M, et al. Incidence and risk distribution of heart failure in adolescents and adults with congenital heart disease after cardiac surgery. *The American journal of cardiology*. 2006;97(8):1238-43.
99. Dennis M, Moore B, Kotchetkova I, Pressley L, Cordina R, Celermajer DS. Adults with repaired tetralogy: low mortality but high morbidity up to middle age. *Open heart*. 2017;4(1):e000564.
100. Moussa NB, Karsenty C, Pontnau F, Malekzadeh-Milani S, Boudjemline Y, Legendre A, et al. Characteristics and outcomes of heart failure-related hospitalization in adults with congenital heart disease. *Archives of cardiovascular diseases*. 2017;110(5):283-91.
101. DePasquale EC, Fonarow GC. Impact of atrial fibrillation on outcomes in heart failure. *Heart failure clinics*. 2013;9(4):437-49, viii.
102. Prabhu S, Voskoboinik A, Kaye DM, Kistler PM. Atrial Fibrillation and Heart Failure - Cause or Effect? *Heart, lung & circulation*. 2017;26(9):967-74.
103. Egbe AC, Miranda WR, Ammash NM, Ananthaneni S, Sandhyavenu H, Farouk Abdelsamid M, et al. Atrial Fibrillation Therapy and Heart Failure Hospitalization in Adults With Tetralogy of Fallot. *JACC Clinical electrophysiology*. 2019;5(5):618-25.

104. Egbe AC, Najam M, Banala K, Vojjini R, Bonnicksen C, Ammash NM, et al. Impact of atrial arrhythmia on survival in adults with tetralogy of Fallot. *American heart journal*. 2019;218:1-7.
105. Yang H, Kuijpers JM, de Groot JR, Konings TC, van Dijk A, Sieswerda GT, et al. Impact of atrial arrhythmias on outcome in adults with congenital heart disease. *International journal of cardiology*. 2017;248:152-4.
106. Linssen GC, Rienstra M, Jaarsma T, Voors AA, van Gelder IC, Hillege HL, et al. Clinical and prognostic effects of atrial fibrillation in heart failure patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction. *European journal of heart failure*. 2011;13(10):1111-20.
107. Taillandier S, Brunet Bernard A, Lallemand B, Simeon E, Pericart L, Clementy N, et al. Prognosis in patients hospitalized with permanent and nonpermanent atrial fibrillation in heart failure. *The American journal of cardiology*. 2014;113(7):1189-95.
108. Eindhoven JA, van den Bosch AE, Jansen PR, Boersma E, Roos-Hesselink JW. The usefulness of brain natriuretic peptide in complex congenital heart disease: a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(21):2140-9.
109. Sabanayagam A, Cavus O, Williams J, Bradley E. Management of Heart Failure in Adult Congenital Heart Disease. *Heart failure clinics*. 2018;14(4):569-77.
110. Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Uebing A, Li W, et al. Survival Prospects and Circumstances of Death in Contemporary Adult Congenital Heart Disease Patients Under Follow-Up at a Large Tertiary Centre. *Circulation*. 2015;132(22):2118-25.
111. Engelings CC, Helm PC, Abdul-Khaliq H, Asfour B, Bauer UM, Baumgartner H, et al. Cause of death in adults with congenital heart disease - An analysis of the German National Register for Congenital Heart Defects. *International journal of cardiology*. 2016;211:31-6.
112. Yu C, Moore BM, Kotchetkova I, Cordina RL, Celermajer DS. Causes of death in a contemporary adult congenital heart disease cohort. *Heart (British Cardiac Society)*. 2018;104(20):1678-82.
113. Ueda T, Kawakami R, Sugawara Y, Okada S, Nishida T, Onoue K, et al. Worsening of renal function during 1 year after hospital discharge is a strong and independent predictor of all-cause mortality in acute decompensated heart failure. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(6):e001174.
114. Van De Bruaene A, Hickey EJ, Kovacs AH, Crean AM, Wald RM, Silversides CK, et al. Phenotype, management and predictors of outcome in a large cohort of adult congenital heart disease patients with heart failure. *International journal of cardiology*. 2018;252:80-7.

X Publikation/ Kongress-Beiträge

1. Raedle-Hurst T, Mueller M, Meinitzer A, Maerz W, Dschietzig T (2017)
„Homoarginine – a prognostic indicator in adolescents and adults with complex congenital heart disease?“
PLoS ONE 12(9): e0184333.
2. Müller M, Abdul-Khaliq H, Rädle-Hurst T (2016)
„Gibt es zeitliche Unterschiede in der Manifestation einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit komplexem angeborenem Herzfehler?“
Freier Vortrag (V1206) im Rahmen der 82. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. am 01.04.2016 in Mannheim
3. Müller M, Schöpe J, Rädle-Hurst T (2020)
„Incidence and impact of overt heart failure on outcome in patients with complex congenital heart disease.“
Freier Vortrag im Rahmen der 86. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. am 16.04.2020 in Mannheim

XI Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich für die Unterstützung zahlreicher Personen bedanken, die mir bei der Erstellung dieser Dissertation in vielfältiger Weise zur Seite standen.

Mein ausdrücklicher Dank gilt zunächst Frau Prof. Dr. med. Tanja Rädle-Hurst für die Überlassung des interessanten Themas und darüber hinaus für ihr großes Engagement sowie die hervorragende fachliche Betreuung. Ihre unermüdliche Unterstützung und die wertvollen Anregungen haben wesentlich zum erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit beigetragen.

Besonders danken möchte ich auch der gesamten Abteilung für Pädiatrische Kardiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Hashim Abdul-Khaliq für die freundschaftliche Zusammenarbeit und die Möglichkeit der Nutzung der vorhandenen Strukturen.

Großen Dank schulde ich Herrn Jakob Schöpe vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik des Universitätsklinikums des Saarlandes für die wertvolle und geduldige Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Des Weiteren danke ich der Interessengemeinschaft Das herzkranken Kind e. V. für die Überlassung zahlreicher Abbildungen, die diese Arbeit aufwerten.

Mein größter Dank gilt meinem Verlobten Philipp, meinen Eltern Udo und Susanne und meiner gesamten Familie, die mich in allen Belangen unterstützt und deren liebe und aufbauende Worte mir immer wieder Kraft gegeben haben.