

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

**Klinische und prognostische Bedeutung von
löslichem Angiotensin-Converting-Enzym 2 (sACE2)
bei erwachsenen Patienten mit komplexen angeborenen Herzfehlern**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2021

vorgelegt von: Nils Mackenstein

geb. am: 06.04.1997 in Kempen

Tag der Promotion: 29.07.2021

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Tanja Rädle-Hurst

Univ. Prof. Dr. med. Bruno Scheller-Clever

Inhaltsverzeichnis

1.	Abkürzungsverzeichnis.....	1
2.	Zusammenfassung.....	2
3.	Summary.....	4
4.	Einleitung.....	6
4.1.	Charakteristika komplexer AHF.....	8
4.1.1.	Angeborene rechtsseitige Herzfehler (CRHD).....	8
4.1.2.	Transposition der großen Gefäße.....	12
4.1.3.	Univentrikuläres Herz mit Fontan-Zirkulation.....	17
4.1.4.	Eisenmenger-Physiologie.....	18
4.2.	Langzeit-Morbidität und Prognose bei komplexen AHF.....	20
4.2.1.	Prognose bei TGA-Patienten.....	22
4.2.2.	Prognose bei Patienten mit Fontan-Palliation.....	22
4.2.3.	Prognose bei Patienten mit korrigierten CRHD.....	23
4.2.4.	Prognose bei Patienten mit Eisenmenger-Physiologie.....	24
4.3.	Stellenwert kardiospezifischer Biomarker bei komplexen AHF.....	25
4.4.	Fragestellungen.....	26
5.	Material und Methodik.....	27
5.1.	Studiendesign.....	27
5.2.	Studienprotokoll.....	28
5.2.1.	Echokardiographische Diagnostik.....	28
5.2.2.	Probengewinnung und Biomarker-Bestimmungen.....	29
5.2.3.	Natriuretische Peptide.....	30
5.2.4.	Kardiale Troponine.....	34
5.2.5.	Angiotensin-Converting-Enzym 2.....	35
5.3.	Statistische Auswertung.....	38
6.	Ergebnisse.....	39
6.1.	Patientenkollektiv und Probanden.....	39
6.2.	sACE2-Konzentrationen in verschiedenen Subgruppen.....	43

6.2.1.	sACE2-Konzentrationen gemäß Morphologie des Systemventrikels	44
6.2.2.	sACE2-Konzentrationen gemäß NYHA-Klasse	45
6.2.3.	sACE2-Konzentrationen gemäß der vorliegenden Residualdefekte	46
6.3.	Determinanten der sACE2-Konzentrationen.....	47
6.4.	Prognostische Bedeutung der sACE2-Konzentrationen.....	49
6.4.1.	Prädiktion der Gesamtmortalität	50
6.4.2.	Prädiktion der Herzinsuffizienz-bedingten Mortalität.....	52
6.4.3.	Kaplan-Meier-Überleben gemäß sACE2 Quartil	53
6.4.4.	Multivariable Cox-Regressionsanalyse mit Adjustierung.....	54
6.5.	Diskussion.....	56
6.5.1.	sACE2-Konzentrationen in verschiedenen Subgruppen	56
6.5.2.	Einflussfaktoren auf die sACE2-Konzentrationen	57
6.5.3.	sACE2-Konzentrationen in anderen Patientenkohorten.....	58
6.5.4.	Limitationen der Studie.....	60
6.5.5.	Prognostischer Stellenwert von sACE2	60
6.5.6.	Schlussfolgerungen	61
7.	Literaturverzeichnis	63
8.	Publikation/ Kongress-Beiträge	75
9.	Danksagung.....	76
10.	Curriculum Vitae	77

1. Abkürzungsverzeichnis

ACC.....	American College of Cardiology
ACE.....	Angiotensin Converting Enzym
ACEI.....	Angiotensin Converting Enzym Inhibitor
AHA.....	American Heart Association
AHF.....	Angeborener Herzfehler
ANP.....	Atriales natriuretisches Peptid
ARB.....	Angiotensin Rezeptorblocker
ARNI.....	Angiotensin-Rezeptor-Nepilysin-Inhibitor
ASD.....	Vorhofseptumdefekt
ASO.....	Arterielle Switch-Operation
AUC.....	Fläche unter der Kurve
BNP.....	B-Typ natriuretisches Peptid
ccTGA.....	kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien
COVID.....	Coronavirus Erkrankung
CRHD.....	Angeborener rechtsseitiger Herzfehler
EIS.....	Eisenmenger-Physiologie
EMAH.....	Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern
HFpEF.....	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF.....	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
hsTNT.....	Hochsensitives Troponin T
LV.....	Linker Ventrikel
MRA.....	Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist
NT-proBNP.....	N-terminales-pro-B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA.....	New York Heart Association
RAAS.....	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RV.....	Rechter Ventrikel
RVOT.....	Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
sACE2.....	lösliches Angiotensin Converting Enzym 2
SARS.....	schweres akutes Atemwegssyndrom
TCPC.....	totale cavopulmonale Konnektion
TGA.....	Transposition der großen Arterien
TOF.....	Fallot-Tetralogie
VSD.....	Ventrikelseptumdefekt
VTI.....	Velocity Time Integral

2. Zusammenfassung

Im Rahmen der aktuellen COVID-19 Pandemie gelangte ACE2 wieder in den Fokus der Wissenschaft, da ACE2 als Rezeptor für SARS-CoV-2 identifiziert wurde. Daneben aber ist ACE2 als kardioprotektiver Gegenspieler im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System bekannt, das bei verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen als auch beim Vorliegen einer Herzinsuffizienz aktiviert wird. ACE2 kann sowohl membranständig (mACE2) als auch in löslicher Form (sACE2) vorliegen, wobei eine Ektodomäne des mACE2 durch eine Disintegrin und Metalloproteinase (ADAM)-17 gespalten und dann als sACE2 ins Blut freigesetzt wird.

In früheren klinischen Studien bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz konnte gezeigt werden, dass sACE2-Spiegel mit dem Grad der Herzinsuffizienz gemäß NYHA-Klassifikation ansteigen und auch mit der Einschränkung der systolischen LV-Funktion sowie der Höhe der gemessenen BNP-Werte korrelieren [1]. Zudem konnte ein prognostischer Stellenwert von sACE2 in diesem Patientenkollektiv aufgezeigt werden, der annähernd dem der natriuretischen Peptide entsprach [2]. In der aktuellen Literatur fanden sich erhöhte sACE2-Spiegel bei Patienten mit vorliegender koronarer Herzkrankheit [3] und chronischer Linksherzinsuffizienz [4] bzw. eine erhöhte ACE2-Expression im Myokardgewebe von Patienten mit vorliegender Aortenklappenstenose, bei denen allerdings oft noch zusätzlich eine arterielle Hypertonie vorlag [5]. Daher war das Ziel unserer Untersuchung, sACE2-Spiegel bei erwachsenen Patienten mit komplexen AHF zu bestimmen und Einflussfaktoren auf die sACE2-Konzentrationen zu eruieren. Zudem sollte der prognostische Stellenwert von sACE2 in unserem Patientenkollektiv untersucht werden.

Es wurden daher eingefrorene Serumproben von 182 Patienten mit komplexen AHF, die konsekutiv im Zeitraum von Januar 2015 bis Dezember 2019 in damals laufende Biomarker- bzw. MicroRNA-Studien eingeschlossen worden waren, bezüglich der sACE2-Konzentrationen analysiert und mit 63 gesunden Probanden verglichen. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 30,1 Jahre und der Probanden 31,6 Jahre, wobei auch die Geschlechtsverteilung, der BMI und die gemessenen Blutdruckwerte in beiden Gruppen gleich waren.

Im Patientenkollektiv konnten in den jeweiligen Subgruppen signifikant höhere sACE2-Konzentrationen im Vergleich zu den gesunden Probanden nachgewiesen werden, wobei sich die höchsten sACE2-Konzentrationen bei Patienten mit Eisenmangel-Physiologie (Median 1418,4 pg/ml) und Patienten mit höherer NYHA-Klasse \geq III (Median 1856,2 pg/ml) fanden. Höhere sACE2-Konzentrationen zeigten sich auch bei Patienten mit einem morphologisch linken im Vergleich zu einem rechten Systemventrikel (Median 841,7 pg/ml versus 633,9 pg/ml; $p=0,026$) und bei Patienten mit vorliegenden Residualbefunden und damit einhergehender ventrikulärer Druckbelastung (Median 1565,1 pg/ml). In einem weiteren Schritt sollten daher alle relevanten Einflussfaktoren auf die gemessenen sACE2-Spiegel mittels linearer Regressionsanalyse erfasst

werden. Hier zeigten sich in der univariablen Analyse eine höhere NYHA-Klasse \geq III, eine vorliegende Eisenmenger-Physiologie, ein erhöhter Kreatinin-Wert, ein linker Systemventrikel und die Einnahme von MRA als signifikante Determinanten für erhöhte sACE2-Spiegel. In der multivariablen Analyse konnten als unabhängige und signifikanteste Faktoren eine höhere NYHA-Klasse \geq III für erhöhte sACE2-Spiegel ($p=0,002$) und die Einnahme von ACEI/ARB für erniedrigte sACE2-Spiegel ($p=0,001$) ausgemacht werden.

Bezüglich des prognostischen Stellenwertes wurden ROC-Kurven für sACE2, NT-proBNP und hsTNT zur Prädiktion der Gesamtmortalität und der Herzinsuffizienz-bedingten Mortalität angefertigt sowie eine univariable als auch multivariable Cox-Regressions-Analyse mit Adjustierung durchgeführt. Für die Gesamtmortalität fanden sich signifikant höhere AUC für NT-proBNP (AUC 0,941) und hsTNT (AUC 0,863) im Vergleich zu sACE2 (AUC 0,707) ($p=0,004$ bzw. $p=0,091$). Hingegen fanden sich für die Herzinsuffizienz-bedingte Mortalität keine signifikanten Unterschiede bezüglich der AUC für alle 3 Biomarker. Bei der multivariablen Cox-Regressions-Analyse mit Adjustierung konnten für die Gesamtmortalität eine höhere NYHA-Klasse \geq III und hsTNT und für die Herzinsuffizienz-bedingte Mortalität eine höhere NYHA-Klasse \geq III und NT-proBNP als unabhängige Prädiktoren identifiziert werden.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich bei allen Patienten mit unterschiedlichen komplexen AHF erhöhte sACE2-Spiegel fanden. Da innerhalb dieses Patientenkollektivs bei Patienten mit Eisenmenger-Physiologie und Patienten mit einer höheren NYHA-Klasse \geq III die höchsten sACE2-Konzentrationen gemessen werden konnten, weisen diese Subgruppen neben einer schlechteren Prognose möglicherweise auch eine erhöhte Vulnerabilität für COVID-19 auf. Im Gegensatz zu den etablierten Standard-Biomarkern NT-proBNP und hsTNT scheint sACE2 in diesem Patientenkollektiv kein robuster prognostischer Marker zu sein.

3. Summary

During the current COVID-19 pandemic, ACE2 has tremendously gained interest due to its dual role as the cell entry receptor for the novel coronavirus SARS-CoV-2 as well as the regulatory counterpart in the RAAS. ACE2 is a carboxymonopeptidase that predominantly occurs in a membrane-bound form (mACE2) whose ectodomain is released into the circulation by proteolytic shedding via a disintegrin and metalloproteinase (ADAM)-17 to form soluble ACE2 (sACE2).

Previous studies have shown that sACE2 levels are elevated in patients with chronic left heart failure and increase according to NYHA class, BNP levels and reduced systolic left ventricular function [1]. Moreover, a prognostic value of sACE2 has been demonstrated in this cohort of patients that seems to be equivalent to that of natriuretic peptides [2]. Recently, elevated sACE2 levels have also been detected in patients with coronary heart disease [3] and confirmed in two large cohorts of patients with chronic left heart failure [4]. Furthermore, expression of mACE2 in myocardial tissue was found to be higher in patients with aortic valve stenosis than in controls or patients with mitral valve regurgitation [5].

The aim of our study therefore was to analyse sACE2 levels in adult patients with complex congenital heart disease in order to evaluate determinants of sACE2 and to assess its prognostic impact. For analysis, frozen serum samples of patients and controls having participated in previous studies were used. A total of 182 consecutive patients and 63 healthy controls were enrolled in the study showing no difference in sex distribution, age, body mass index or blood pressure. The recruitment period encompassed the time between January 2015 and December 2019 representing the pre-COVID-19 era.

sACE2 concentrations were elevated in all subtypes of complex congenital heart disease with highest values found in patients with EIS (median 1418.4 pg/ml) or a higher NYHA class \geq III (median 1856.2 pg/ml). Higher sACE2 levels were also detected in patients with a morphologically left ventricle as compared to patients with a morphologically right ventricle (median 841.7 pg/ml versus 633.9 pg/ml; $p=0.026$). Furthermore, higher sACE2 levels were found in patients with residual defects associated with ventricular pressure overload (median 1565.1 pg/ml).

Linear regression analysis was used to figure out determinants of sACE2 concentrations. Univariable analysis revealed that a higher sACE2 level was associated with a higher NYHA class \geq III, the presence of EIS, a higher creatinine concentration, a systemic morphological left ventricle and the use of MRA. In contrast, the use of ACEI/ARB was associated with lower sACE2 levels. In the multivariable analysis, a higher NYHA class \geq III turned out to be the most significant and

independent factor of elevated sACE2 levels ($p=0.002$) whereas the use of ACEI/ARB was the most significant factor of lower sACE2 concentrations ($p=0.001$).

In order to evaluate the prognostic value of sACE2, ROC curves were plotted for all-cause mortality and heart failure related mortality comparing sACE2 with the well-established prognostic biomarkers hsTNT and NT-proBNP. Regarding all-cause mortality, AUC was significantly higher for NT-proBNP (AUC 0.941) and hsTNT (AUC 0.863) than for sACE2 (AUC 0.707) ($p=0.004$ and $p=0.091$, respectively). Regarding heart failure related mortality, AUCs were statistically not different for all biomarkers. However, adjusted cox regression analysis identified a higher NYHA class \geq III and hsTNT as independent predictors of all-cause mortality and a higher NYHA class \geq III and NT-proBNP as independent predictors of heart failure related mortality.

Taken together, elevated sACE2 concentrations were detected in all subtypes of patients with complex congenital heart disease. Highest sACE2 levels were found in EIS patients or those with a higher NYHA class \geq III reflecting a poorer prognosis and perhaps a potentially higher vulnerability to COVID-19 infection. In contrast to NT-proBNP or hsTNT, sACE2 doesn't seem to be a robust prognostic marker in a cohort of patients with complex congenital heart disease.

4. Einleitung

Anomalien des Herzens und der großen Gefäße stellen mit einer Prävalenz von ca. 1% in Deutschland die häufigsten Fehlbildungen bei Neugeborenen dar [6]. Heutzutage erreicht aufgrund der Fortschritte bei den kardiochirurgischen Techniken und in der pädiatrischen Intensivmedizin bis zu 90% der Kinder mit angeborenem Herzfehler (AHF) das Erwachsenenalter. Dabei weisen von diesen Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler (EMAH) bis zu 60% mittelschwere bis schwere Herzfehler auf [7]. Auch nach primär erfolgreicher operativer Korrektur der AHF im meist frühen Kindesalter können im Langzeitverlauf Residualdefekte auftreten, die einen erneuten katheterinterventionellen oder kardiochirurgischen Eingriff erforderlich machen. Aus diesem Grund sollten EMAH-Patienten regelmäßig in spezialisierten Zentren nachgesorgt werden. Der häufigste stationäre Aufnahmegrund bei EMAH-Patienten stellen Arrhythmien, insbesondere intraatriale Reentry-Tachykardien, dar [8]. Bei Patienten mit komplexen AHF, wie den univentrikulären Herzen oder den rechten Ventrikeln in Systemposition, kann es bereits im frühen bis mittleren Erwachsenenalter zum Auftreten einer Herzinsuffizienz kommen, wobei die Inzidenz mit zunehmendem Alter ansteigt [9].

Im Rahmen der aktuellen Pandemie mit dem Corona-Virus SARS-CoV-2 und der dadurch hervorgerufenen Erkrankung COVID-19 wurde membrangebundenes ACE2 (mACE2) als Rezeptor für das Spike-Protein von SARS-CoV-2, über den das Virus in die Zelle eingeschleust wird, identifiziert [10, 11]. Gleichzeitig stellt ACE2 einen Gegen-Regulator innerhalb des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) dar [10]. So konnten bereits in früheren Studien bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz und anderen kardiovaskulären Erkrankungen deutlich erhöhte ACE2-Konzentrationen gemessen werden, die zudem mit einer schlechteren Prognose assoziiert waren [1, 2, 12-14]. Diese Ergebnisse konnten in einer neueren Studie bei zwei großen Kohorten von Patienten mit Linksherzinsuffizienz bestätigt werden, wobei hier vor allem Männer, Patienten mit Vorhofflimmern, einer erhöhten Herzfrequenz oder einem erniedrigten Blutdruck erhöhte ACE2 Konzentrationen aufwiesen [4]. Zudem haben epidemiologische Studien während der Pandemie gezeigt, dass vor allem Männer und ältere Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonie oder bereits manifesten kardiovaskulären Erkrankungen bei einer SARS-CoV-2 Infektion einen schweren Verlauf bzw. eine erhöhte Mortalität aufweisen, was mit einer erhöhten ACE2 Expression in der Lunge bzw. erhöhten sACE2 Konzentrationen zusammenhängen könnte [15-20]. In diesem Zusammenhang wurde auch die Hypothese aufgeworfen, ob ACE-Hemmer (ACEI) oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) möglicherweise für erhöhte sACE2 Konzentrationen und ein damit einhergehendes erhöhtes COVID-19 Risiko verantwortlich sein könnten [15, 16, 21-24]. Diese Hypothese wurde jedoch inzwischen durch mehrere nachfolgende Studien entkräftet [4, 25, 26].

Interessanterweise konnte bei stabilen Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen keine erhöhte ACE2 Expression in der Lunge gefunden werden [27]. Zudem scheint eine stabile Asthma-Erkrankung kein Risikofaktor für eine schlechtere Prognose im Rahmen einer COVID-19 Erkrankung zu sein [28]. Aufgrund dieser offensichtlichen Assoziationen von SARS-CoV-2 zu ACE2 und vor allem zu kardiovaskulären Erkrankungen sollten daher die löslichen ACE2 Konzentrationen in einem Kollektiv von erwachsenen Patienten mit komplexen AHF untersucht werden.

4.1. Charakteristika komplexer AHF

4.1.1. Angeborene rechtsseitige Herzfehler (CRHD)

Unter dem Begriff der angeborenen rechtsseitigen Herzfehler können im Wesentlichen 3 komplexe originäre Herzfehler subsummiert werden: die Fallot-Tetralogie, die Pulmonalatresie mit VSD als Sonderform einer Fallot-Tetralogie mit atretischer Pulmonalklappe und der Truncus arteriosus communis. Bei all diesen AHF findet die operative Korrektur überwiegend auf der rechten Seite des Herzens statt und dient damit der Herstellung eines biventrikulären Kreislaufs über die Erhaltung eines subpulmonalen Ventrikels.

Fallot-Tetralogie

Die Fallot-Tetralogie (TOF) ist mit einer Prävalenz von 3 unter 10.000 Lebendgeborenen der häufigste zyanotische AHF. Auf ihn entfallen, bezogen auf alle AHF, sogar bis zu einem Zehntel der Fälle. Der Herzfehler ist charakterisiert durch eine Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflustraktes (RVOT), die auf einer Infundibulumstenose beruht und in einer Rechtsherzhypertrophie resultiert. Außerdem liegt häufig ein großer Ventrikelseptumdefekt mit einer überreitenden Aorta vor, welcher zu einem Angleichen der Drücke in beiden Ventrikeln führt. Zusätzlich zur RVOT-Obstruktion kann eine stenosierte oder fast atretische Pulmonalklappe vorliegen, welche die rechtsventrikuläre Druckbelastung und Hypertrophie des rechten Ventrikels verstärken kann (Abbildung 1).

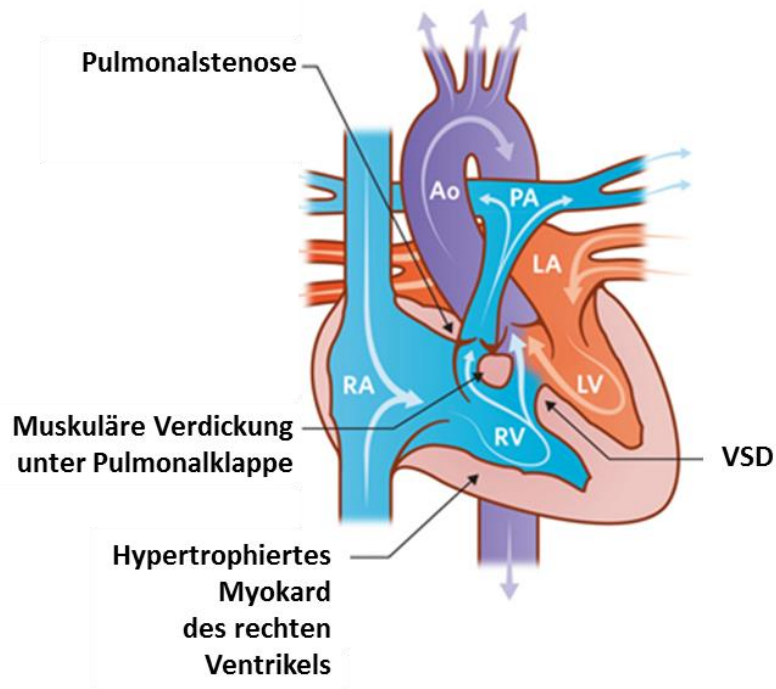


Abbildung 1: Anatomie der Fallot-Tetralogie mit subpulmonaler, infundibulärer Stenose und konsekutiver Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts, sowie Hypertrophie des rechten Ventrikels, großem Ventrikelseptumdefekt und einer über dem Ventrikelseptumdefekt reitenden Aorta

(Abbildung modifiziert nach https://www.rch.org.au/cardiology/heart_defects/Fallots_Tetralogy/; abgerufen am 10.10.2020)

Abkürzungen: Ao, Aorta; LA, linkes Atrium; LV, linker Ventrikel; PA, Pulmonalarterie; RA, Rechtes Atrium; RV, rechter Ventrikel; VSD, Ventrikelseptumdefekt.

Ohne Korrektur-OP überleben lediglich 50% der Patienten nach 5-10 Jahren und das Erreichen des 40. Lebensjahres ist in dieser Patientengruppe dann eher selten [29]. Optimalerweise sollte die operative Korrektur im frühen Kindesalter erfolgen. Al Habib et al. zeigten in einer Multicenter-Studie, dass eine Korrektur in den ersten drei Lebensmonaten mit einer erhöhten Mortalität einhergeht, weshalb der Eingriff idealerweise zwischen dem 3. und dem 12. Lebensmonat erfolgen sollte [30].

Ziel der Operation ist die biventrikuläre Korrektur mit Wiederherstellung der physiologischen Verhältnisse bei zwei getrennten Kreisläufen. Hierzu wird die Infundibulumstenose, die meist durch fibromuskuläres Gewebe bedingt ist, reseziert und der Ventrikelseptumdefekt mit einem Patch verschlossen. Bei einer zusätzlich vorliegenden Hypoplasie des Pulmonalklappenanulus ist häufig eine Patcherweiterungsplastik über den Anulus der Pulmonalklappe (ggfs. bis in die Pulmonalisbifurkation) erforderlich (Abbildung 2). Eine stenosierte Pulmonalklappe wird gegebenenfalls durch eine Kommissurotomie erweitert.

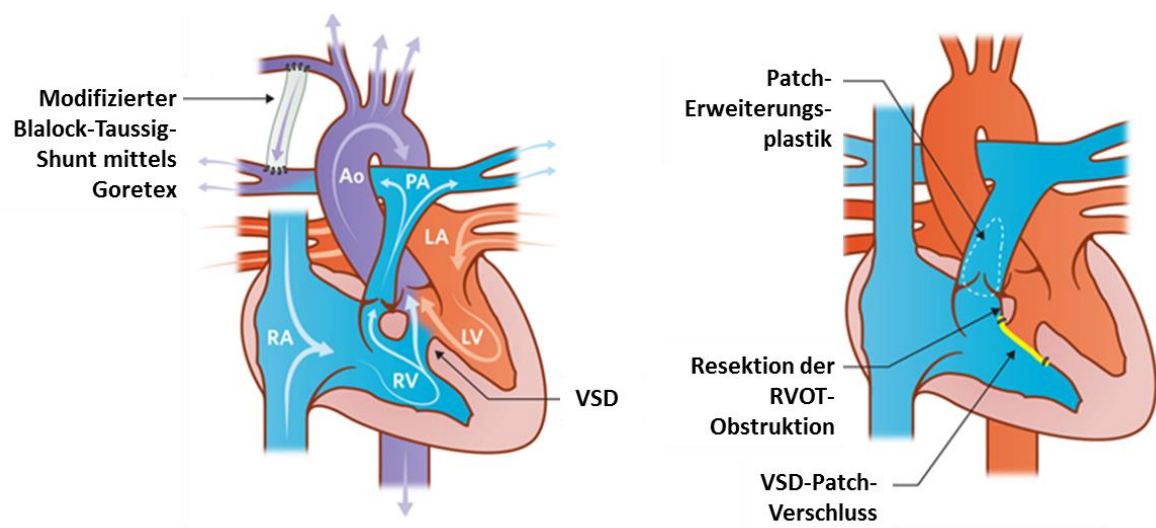


Abbildung 2: Operative Korrektur einer Fallot-Tetralogie

Links: Anlage eines modifizierten Blalock-Taussig-Shunts durch Herstellung einer Konnektion zwischen der A. subclavia rechts und der rechten Pulmonalarterie mittels Goretex.

Rechts: Chirurgische Korrektur der Fallot-Tetralogie mit Resektion der Infundibulumstenose, ggfs. Erweiterung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes durch Patcherweiterungsplastik sowie Verschluss des Ventrikelseptumdefektes mittels Dacron-Patch.

(Abbildung modifiziert nach https://www.rch.org.au/cardiology/heart_defects/Fallots_Tetralogy/; abgerufen am 10.10.2020)

Abkürzungen: AO, Aorta; LA, linkes Atrium; LV, linker Ventrikel; PA, Pulmonalarterie; RA, rechtes Atrium; RV, rechter Ventrikel; VSD, Ventrikelseptumdefekt.

Pulmonalatresie mit VSD

Eine besonders schwere Form der Fallot-Tetralogie stellt die Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt dar. Anstatt einer funktionstüchtigen Pulmonalklappe liegt hier nur eine fibröse, bindegewebige Struktur vor oder die Segel der Pulmonalklappe sind stark miteinander verwachsen, sodass ein Blutfluss ausgehend vom rechten Ventrikel in die Lungenstrombahn nicht möglich ist. Ein Neugeborenes ist nur aufgrund bestehender Gefäßverbindungen zwischen Aorta und Pulmonalarterie, wie zum Beispiel dem Ductus arteriosus Botalli oder vorliegender aortopulmonaler Kollateralen, lebensfähig.

Ohne operative Korrektur liegt die Überlebensrate bei diesem Krankheitsbild nach zwei Jahren bei lediglich 33% [31].

Das Ziel eines chirurgischen Eingriffs ist wie bei der Fallot-Tetralogie die Separation des Lungenkreislaufs vom Systemkreislauf und die Wiederherstellung des Blutflusses vom rechten Ventrikel in die Pulmonalarterie. Aufgrund hypoplastischer Lungengefäße wird vor der eigentlichen Korrektur-OP häufig die Anlage eines Blalock-Taussig-Shunts oder bei Patienten mit mehreren aortopulmonalen Kollateralen eine Unifokalisation erforderlich. Die eigentliche Korrektur-OP erfolgt dann zu einem späteren Zeitpunkt und beinhaltet den Verschluss des Ventrikelseptumdefekts durch einen Patch sowie den Ersatz des RVOT und der Pulmonalklappe durch Verwendung eines sog. klappentragenden Conduits, d.h. einer Gefäßprothese mit integrierter Bioklappe, die den rechten Ventrikel mit der Pulmonalstrombahn verbindet.

Truncus arteriosus communis

Der Truncus arteriosus communis ist mit nur 3-6 Fällen von 100.000 Neugeborenen ein sehr seltener angeborener Herzfehler [32]. Die anatomische Pathologie besteht in nur einem einzigen Gefäß arterieller Natur, welches simultan den Körper- sowie den Lungenkreislauf versorgt. Die Klassifikation nach van Praagh macht es möglich, den in verschiedensten Ausprägungen vorkommenden Defekt zu beschreiben und einzuordnen [33]. In den meisten Fällen überreitet das gemeinsame arterielle Gefäß einen Ventrikelseptumdefekt. Oft besteht zusätzlich noch eine Anomalie der Truncusklappe, was oft in einer Insuffizienz der Klappe resultiert. Wenn der Herzfehler unbehandelt bleibt, kann es nachfolgend zu einer Lungenüberflutung mit Eisenmenger-Syndrom kommen. Die Letalität liegt ohne Korrektur innerhalb des ersten Jahres bei 80% [32].

Der nachfolgende chirurgische Eingriff zielt auf die Rekonstruktion physiologischer Verhältnisse mit zwei voneinander getrennten Kreisläufen ab. Der Ventrikelseptumdefekt wird mittels Patch

verschlossen, die Pulmonalarterien vom Truncus gelöst und ein klappentragendes Conduit zwischen dem rechten Ventrikel und der Pulmonalstrombahn implantiert. Der ehemalige Truncus inklusive Truncusklappe bleibt an den linken Ventrikel und die Aorta angeschlossen, sodass die ehemalige Truncusklappe als Neo-Aortenklappe fungiert. Potentielle Defekte in der Gefäßwand nach Exzision können mit autologem Perikard übernäht und abgedichtet werden.

4.1.2. Transposition der großen Gefäße

Die Transposition der großen Gefäße (TGA) tritt mit einer Prävalenz von 2,2% aller angeborenen Herzfehler in Deutschland auf [6]. Prinzipiell handelt es sich um eine Fehlanlage der großen Gefäße, wobei die Aorta aus dem morphologisch rechten Ventrikel und die Pulmonalarterie aus dem morphologisch linken Ventrikel entspringt. Die TGA kann in 2 unterschiedlichen Formen auftreten: zum einen unkorrigiert als d-TGA, zum anderen korrigiert als l-TGA mit zusätzlicher Ventrikelinversion, was dann auch als kongenital korrigierte TGA (ccTGA) bezeichnet wird.

d-TGA und operative Methoden

Die häufigste Form stellt die komplette bzw. d-TGA mit ventrikuloarterieller Diskordanz bei atrioventrikulärer Konkordanz dar, was bedeutet, dass die Aorta aus dem rechten Ventrikel entspringt (ventrikuloarterielle Diskordanz) und der rechte Ventrikel an den rechten Vorhof (atrioventrikuläre Konkordanz) angeschlossen ist, über den dann venöses Blut in den rechten Ventrikel gelangt und über die Aorta in den Körperkreislauf ausgeworfen wird. Das oxygenierte Blut hingegen strömt über die Lungenvenen in den linken Vorhof und linken Ventrikel, der es wiederum in die Lungenstrombahn auswirft. Aufgrund der vorliegenden Anatomie sind der Lungen- und Körperkreislauf parallel geschaltet (Abbildung 3). Die Oxygenierung des Bluts kann daher ausschließlich über vorliegende Shuntverbindungen wie einen offenen Ductus arteriosus und/oder einen zusätzlich vorliegenden VSD oder ASD erfolgen. In manchen Fällen muss bei unzureichender Sauerstoffsättigung auch ein sog. Rashkind-Manöver zur Vergrößerung des offenen Foramen ovale vorgenommen werden. Zwischen Pulmonal- und Mitralklappe kann sich zusätzlich eine umschriebene fibromuskuläre Vorwölbung befinden, die eine Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes bedingen kann. Bei circa 50% der Patienten liegt zusätzlich ein VSD und bei ca. 25% zusätzlich eine linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion vor [34].

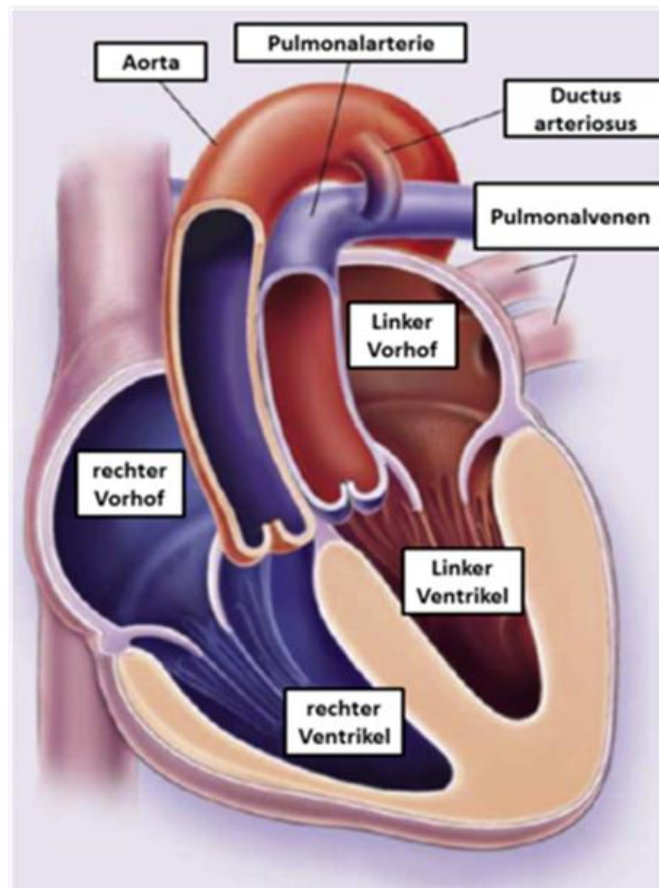


Abbildung 3: Anatomie bei d-Transposition der großen Gefäße mit Abgang der Aorta aus dem rechten Ventrikel und der A. pulmonalis aus dem linken Ventrikel. Shuntverbindungen wie der Ductus arteriosus sind aufgrund der parallel geschalteten Kreisläufe zur partiellen Oxygenierung des Blutes überlebenswichtig.

(Abbildung modifiziert nach [34])

Eine funktionelle Korrektur dieses Herzfehlers stellt die sog. Vorhofumkehr-OP dar, die erstmals 1959 vom Herzchirurgen Senning durchgeführt und im Jahr 1964 vom kanadischen Herzchirurgen Mustard weiterentwickelt wurde. Ziel dieser OP-Methode ist es, eine funktionelle Kreislaufftrennung zu erreichen, indem der venöse Blutfluss auf Vorhofebene umgeleitet wird, d.h. das desoxygenierte Blut des Körperkreislaufs wird durch Schaffung eines hosenförmigen Tunnels (Baffle) mithilfe von nativem Vorhofgewebe (Methode nach Senning) oder mittels autologem Perikard (Methode nach Mustard) an die Mitralklappe und in den linken Ventrikel geleitet, welcher an den Lungenkreislauf angeschlossen ist, so dass das systemvenöse Blut in die Lunge gelangt und

dort ausreichend oxygeniert werden kann. Das oxygenierte Blut kehrt dann über die Lungenvenen in den rechten Vorhof zurück und gelangt über die Tricuspidalklappe in den rechten Ventrikel und die daran angeschlossene Aorta (Abbildung 4). Wie anhand der Abbildung zu erkennen ist, bleibt der rechte Ventrikel bei dieser OP-Methode weiterhin der Systemventrikel, der sich an den hohen systemischen Widerstand des Körperkreislaufs anpassen muss, was letztendlich zu einer rechtsventrikulären Hypertrophie und bei unzureichendem Anpassungsvermögen des rechten Ventrikels zu einer Herzinsuffizienz führen kann [35].

Aufgrund der Nachteile eines rechten Ventrikels in Systemposition wurde die Vorhofumkehr-OP seit den 1990er Jahren in Deutschland durch die arterielle Switch-Operation (ASO) ersetzt, die im Jahr 1975 erstmals durch den brasilianischen Herzchirurgen Jatene durchgeführt wurde. Bei dieser OP-Methode werden die fehlerhaft angelegten Arterien inklusive der Koronarien in einer Art Gefäß-Umtausch-Operation an den jeweils physiologisch korrekten Ventrikel angeschlossen, so dass hier der linke Ventrikel in Systemposition gelangt, was eine deutlich bessere Langzeitprognose bedingt. Allerdings muss diese OP-Methode aufgrund des sinkenden pulmonal-arteriellen Widerstandes entweder sehr früh innerhalb der ersten 6-8 Wochen nach der Geburt durchgeführt werden oder es wird zunächst ein pulmonalarteriell Banding angelegt und die eigentliche Switch-OP wird zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt. Bei Patienten mit einem zusätzlich vorliegenden Ventrikelseptumdefekt und einer linksventrikulären Ausflusstraktobstruktion besteht noch die Möglichkeit der Rastelli-OP, die 1967 erstmals von Giancarlo Rastelli in Italien durchgeführt wurde. Bei dieser OP-Methode wird die Aorta über einen Tunnel und den VSD an den linken Ventrikel angeschlossen, wohingegen der rechte Ventrikel über ein klappentragendes Conduit oder einen pulmonalen Homograft mit der Pulmonalstrombahn konnektiert wird.

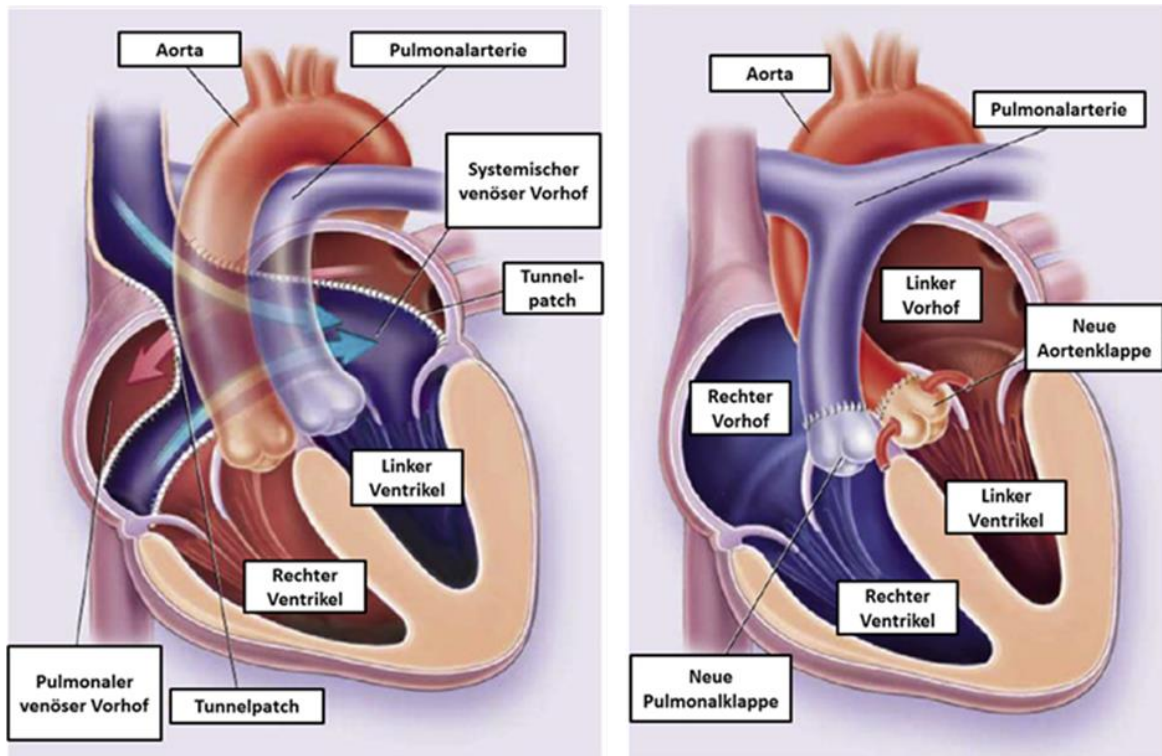


Abbildung 4: Operative Methoden bei d-TGA

Links: Vorhofumkehr-OP-Methode mit Anlage eines hosenförmigen Tunnels zwecks Umleitung des Blutflusses auf Vorhofebene. Gemäß der Methode nach Senning wird der Vorhoftunnel aus autologem Material (Gewebe aus rechtem Vorhof und interatrialem Septum) geschaffen, während bei der Methode nach Mustard ein Perikard-Patch verwendet wird.

Rechts: Arterielle Switch-OP nach Jatene, bei der auf der Ebene der arteriellen Gefäße die Pulmonalarterie und die Aorta gegeneinander ausgetauscht werden. Man beachte die reimplantierten Koronararterien am Stamm der neuen Aorta.

(Abbildung modifiziert nach [34])

Kongenital korrigierte TGA (ccTGA)

Die ccTGA stellt einen sehr seltenen AHF mit einer Prävalenz von 0,5% dar [36]. Anatomisch liegt sowohl eine Vertauschung von Aorta und Pulmonalarterie (ventrikuloarterielle Diskordanz) als auch eine Inversion der Ventrikel inklusive ihrer AV-Klappen (atrioventrikuläre Diskordanz) vor. Durch die ventrikuloarterielle und atrioventrikuläre Diskordanz sind der Lungen- und Körperkreislauf allerdings in Reihe geschaltet, so dass eine regelrechte Oxygenierung des Blutes stattfinden kann, weshalb dieser Herzfehler aufgrund der fehlenden Zyanose im Neugeborenenalter nicht erkannt wird und manche Patienten häufig über Jahrzehnte asymptomatisch sein können. Da sich bei der ccTGA jedoch ein rechter Ventrikel in Systemposition befindet, dessen Kontraktilität und myokardiale Funktion aufgrund des systemischen Widerstandes über die Zeit nachlassen kann, werden diese Patienten häufig erst im späteren Erwachsenenalter über eine dekompensierte Herzinsuffizienz auffällig.

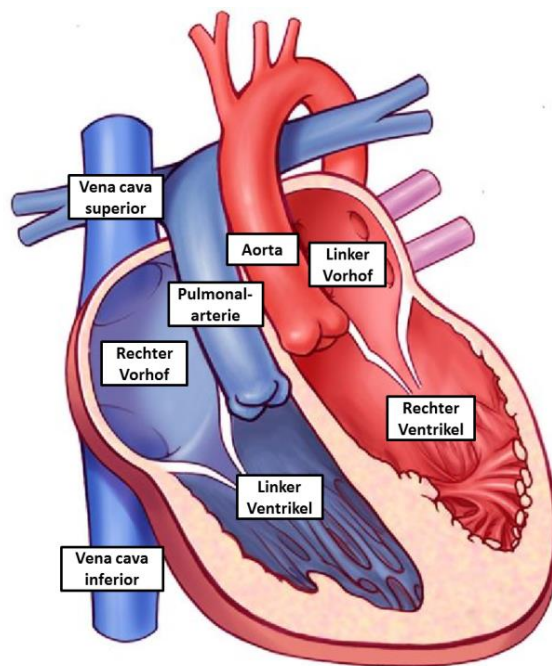


Abbildung 5: Die kongenital korrigierte Transposition der großen Gefäße zeichnet sich durch eine ventrikuloarterielle und atrioventrikuläre Diskordanz aus, so dass der Körper- und Lungenkreislauf in Reihe geschaltet sind und eine regelrechte Oxygenierung des Blutes stattfindet, weshalb dieser AHF bei Geburt erst einmal nicht auffällt.

(Abbildung modifiziert nach [37])

In Analogie zur d-TGA können auch bei der ccTGA zusätzliche kardiale Begleit anomalies wie ein VSD, eine linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion oder Klappenanomalien vorliegen. Eine prophylaktische anatomische Korrektur ist heutzutage über die „Double Switch-Operation“ (DSO) möglich, die aus einer Kombination von Vorhofumkehr-OP und arterieller Switch-Operation (ASO) besteht. Mit dieser OP-Methode wird die Aorta an den morphologisch linken Ventrikel und die Pulmonalarterie an den morphologisch rechten Ventrikel angeschlossen, so dass sich dann ein morphologisch linker und somit physiologischer Ventrikel in Systemposition befindet.

4.1.3. Univentrikuläres Herz mit Fontan-Zirkulation

Der Begriff des univentrikulären Herzens bezeichnet Herzfehler, welche sich durch einen einzigen funktionstüchtigen Ventrikel auszeichnen, der entweder als reiner singulärer Ventrikel oder (wesentlich häufiger) als funktionell singulärer Ventrikel vorliegt, d.h. dass ein zweiter Ventrikel vorhanden ist, der jedoch (meist aufgrund von Klappenatresien) hypoplastisch und funktionslos ist. Aufgrund dieses hypoplastischen Ventrikels ist daher eine biventrikuläre Korrektur des Herzfehlers oft nicht möglich, weshalb auch heutzutage nur palliative OP-Methoden eingesetzt werden können. Die univentrikulären Herzen treten mit einer Prävalenz von 2,8% aller AHF auf [6]. Je nach zugrundeliegendem Herzfehler dominiert ein morphologisch linker Ventrikel in Systemposition wie z.B. bei der Tricuspidalklappenatresie, der Pulmonalklappenatresie mit intaktem Ventrikelseptum bzw. dem doppelten linken Einlass-Ventrikel oder ein morphologisch rechter Ventrikel in Systemposition wie beim hypoplastischen Linksherzsyndrom oder der Mitralklappenatresie.

Die erste palliative OP-Methode wurde von François Fontan entwickelt und erstmals im Jahr 1970 bei einem Patienten mit Tricuspidalklappenatresie angewendet, indem das rechte Vorhofrohr direkt an die Pulmonalarterie angenäht wurde (sog. direkte atriopulmonale Konnektion), um einen direkten Blutfluss in die Pulmonalstrombahn und eine Kreislaufftrennung zu ermöglichen. Inzwischen wurde dieses Verfahren mehreren Modifikationen unterzogen, so dass heutzutage die Anlage einer totalen cavopulmonalen Anastomose (TCPC) das Standardverfahren darstellt und in zwei Schritten vorgenommen wird: In einem ersten Schritt wird die Vena cava superior direkt an die (meist rechte) Pulmonalarterie konnektiert (sog. Glenn-Anastomose, Hemi-Fontan-OP). Diese Operation sollte idealerweise um das 1. Lebensjahr vorgenommen werden. In einem zweiten Schritt wird dann im 2.-3. Lebensjahr die Vena cava inferior über einen Vorhoftunnel, der aus Goretex-Material besteht und sowohl intraatrial als auch extrakardial angelegt werden kann,

ebenfalls an die (meist linke) Pulmonalarterie anastomosiert (sog. totale cavo-pulmonale Konnektion, komplette Fontan-OP). Die durch dieses Verfahren hergestellte Fontan-Zirkulation soll eine Trennung beider Kreisläufe mit Reduktion der vorliegenden Zyanose und Volumenbelastung des singulären Ventrikels bewirken.

Die Fontan-Zirkulation weist im Gegensatz zu einem biventrikulären Kreislauf einige Unterschiede und Besonderheiten auf, weshalb vor der Anlage eines Fontan-Kreislaufs wichtige Voraussetzungen gewährleistet sein müssen, damit der univentrikuläre Kreislauf dann auch langfristig gut funktioniert. So sollten die systolische und diastolische Funktion des singulären Ventrikels ausreichend gut und die Lungengefäße normal entwickelt sein. Weiterhin sollten keine Obstruktionen der Pulmonalstrombahn und keine höhergradigen Klappeninsuffizienzen vorliegen [38].

4.1.4. Eisenmenger-Physiologie

Unkorrigierte zyanotische AHF

Die häufigsten zyanotischen AHF sind die Fallot-Tetralogie und die Pulmonalatresie gefolgt von der Transposition der großen Gefäße, der Tricuspidalatresie und dem hypoplastischen Linksherzsyndrom. Bei dem schon bei der Geburt vorliegenden Rechts-Links-Shunt ist die Prognose abhängig von der Größe der Shuntverbindung und der Höhe des pulmonalarteriellen Widerstandes. Bei balancierten Verhältnissen können solche Patienten bis in die 4. Lebensdekade hinein überleben. Aufgrund der chronischen Zyanose sind diese Patienten im Erwachsenenalter jedoch nur eingeschränkt körperlich belastbar und entwickeln selbst bei leichten Belastungen sofort Dyspnoe. Zudem kommt es durch die anhaltende chronische Zyanose zu einer zunehmenden Polyglobulie mit Hyperviskositätssymptomen und einem erhöhten Risiko für thromboembolische Komplikationen, die sich aufgrund des bestehenden Rechts-Links-Shunts häufig zerebral in der arteriellen Strombahn manifestieren und auch zu Hirnabszessen führen können. Neben der chronischen Zyanose können diese Patienten aufgrund der meist vorliegenden Volumenbelastung des Systemventrikels im Langzeitverlauf eine Herzinsuffizienz entwickeln, die sich klinisch vorwiegend durch Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz mit peripheren Ödemen, Pleuraergüssen oder Aszites äußert.

Eisenmenger-Syndrom

Unter einem Eisenmenger-Syndrom werden alle AHF subsummiert, welche initial einen (meist) großen Links-Rechts-Shunt aufweisen, der zu einer fixierten pulmonalarteriellen Hypertonie mit konsekutiver Shuntumkehr geführt hat. Der initiale Links-Rechts-Shunt kann sowohl auf atrialer Ebene (z.B. alle Arten von großen Vorhofseptumdefekten), ventrikulärer Ebene (z.B. alle Formen von großen ventrikulären Septumdefekten) oder auf Gefäßebene (wie z.B. bei großem persistierendem Ductus arteriosus oder aortopulmonalem Fenster) vorliegen. Pathophysiologisch kommt es zu einem gesteigerten Durchfluss in der Lungenstrombahn, welcher auf Dauer strukturelle Umbauprozesse in den Pulmonalgefäßen bewirkt, so dass der Gefäßwiderstand im Lungenkreislauf ansteigt und ab einem gewissen Zeitpunkt auch irreversibel erhöht bleibt. Wenn der pulmonale Gefäßwiderstand den des Körperkreislaufs übersteigt, kommt es zu einer Umkehrung des initialen Links-Rechts-Shunts mit Auftreten eines Rechts-Links-Shunts (sog. Eisenmenger-Reaktion). Aufgrund der Shuntumkehr und der zusätzlich verminderten Lungenperfusion gelangt vermehrt venöses Blut in den Systemkreislauf, so dass die Hypoxie und zentrale Zyanose weiterhin zunehmen, was sich in einer deutlich erniedrigten Sauerstoffsättigung bemerkbar macht. Kurativ kann nur noch eine Herz-Lungen-Transplantation durchgeführt werden, die jedoch schlechte Überlebensraten zeigt. Aus diesem Grund sollte eine frühzeitige Korrektur des zugrundeliegenden angeborenen Herzfehlers erfolgen. Aber auch nach rechtzeitiger Korrektur von Vitien mit Links-Rechts-Shunt kann im Langzeitverlauf bei ca. 5% der Patienten eine pulmonalarterielle Hypertonie auftreten [39]. Die Entstehung des Eisenmenger-Syndroms wird bei 1-4% der angeborenen Herzfehler beobachtet [40].

4.2. Langzeit-Morbidität und Prognose bei komplexen AHF

Generell weisen einfache und mäßiggradige AHF eine bessere Prognose als schwere AHF auf. Entscheidend für die Langzeit-Morbidität und Prognose sind jedoch auch der Zeitpunkt und die Art des korrigierenden Eingriffes. So ist ein rechtzeitiger Verschluss von Vitien mit großem Links-Rechts-Shunt von größter Bedeutung, da sonst die Gefahr einer Eisenmengerreaktion besteht. Bei Patienten mit mittelschweren und schweren AHF ist ebenfalls ein rechtzeitiger operativer Eingriff im Kindesalter entscheidend, um Langzeitschäden, die durch eine vorliegende Druck- oder Volumenbelastung entstehen können, zu vermeiden und damit auch die Langzeitprognose zu verbessern, da es durch eine chronische Druck- oder Volumenbelastung zu einer eingeschränkten Ventrikelfunktion und langfristig zum Auftreten einer Herzinsuffizienz kommen kann. Da es auch trotz rechtzeitiger operativer Maßnahmen im Kindesalter zu Residualdefekten im Erwachsenenalter mit erneuter Druck- oder Volumenbelastung kommen kann, sind auch hier erneut rechtzeitige katheterinterventionelle oder operative Maßnahmen einzuleiten, um der Manifestation einer Herzinsuffizienz vorzubeugen. Tabelle 1 veranschaulicht nochmals die Komplexität und Langzeitprognose der verschiedenen AHF.

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

Angeborener Herzfehler	Komplexität	Prognose
Isolierte Vorhofseptumdefekte (z.B. ASD II, Sinus venosus Defekt) oder persistierender Ductus arteriosus	Einfach	Bei rechtzeitiger Korrektur gut
Restriktiver Ventrikelseptumdefekt	Einfach	Gut
Valvuläre Pulmonalstenose	Einfach	Bei rechtzeitiger Korrektur gut
Atrioventrikulärer Septumdefekt	Mäßig	Bei rechtzeitiger Korrektur gut
Aortenisthmusstenose	Mäßig	Bei rechtzeitiger Korrektur gut
Fallot-Tetralogie	Mäßig	Bei rechtzeitiger Korrektur gut, CAVE: Residualbefunde
Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt	Schwer	Bei rechtzeitiger Korrektur gut, CAVE: Residualbefunde
Truncus arteriosus communis	Schwer	Bei rechtzeitiger Korrektur gut, CAVE: Residualbefunde
Univentrikuläres Herz mit Fontan-Palliation	Schwer	Eingeschränkt
d-TGA mit Vorhofumkehr-Operation	Schwer	Eingeschränkt
d-TGA mit arterieller Switch-Operation	Schwer	Gut
ccTGA	Schwer	Eingeschränkt
Eisenmenger-Physiologie	Schwer	Eingeschränkt

*modifiziert nach [41]

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

4.2.1. Prognose bei TGA-Patienten

Was die Art des operativen Eingriffs angeht, so kann man anhand der Tabelle erkennen, dass die Durchführung einer ASO bei Patienten mit d-TGA eine deutlich bessere Langzeit-Prognose mit sich bringt als die Durchführung einer Vorhofumkehr-OP. Dies ist wahrscheinlich durch die Morphologie des Systemventrikels bedingt, denn nach Vorhofumkehr-OP steht ein rechter Ventrikel in Systemposition, der den Widerstandsverhältnissen im Körperkreislauf nicht so gut standhält wie ein linker Ventrikel nach erfolgter ASO, und daher schneller in seiner Kontraktionskraft eingeschränkt ist [35]. Dies zeigt sich auch an der unterschiedlichen Überlebensrate, die 20 Jahre nach Vorhofumkehr-OP bei ca. 76% und nach ASO bei 82-90% liegt [42, 43]. Ein rechter Ventrikel in Systemposition scheint die Langzeit-Prognose von Patienten mit AHF folglich deutlich einzuschränken, was auch bei Patienten mit ccTGA in Studien nachgewiesen werden konnte. Die Mortalität bei Patienten mit ccTGA wird mit 50% als sehr hoch beschrieben. Die Inzidenz einer Herzinsuffizienz ist bei den noch Überlebenden ebenfalls sehr hoch [36, 37]. So konnte bei ca. 30% der Patienten mit isolierter ccTGA im Alter von 45 Jahren bereits eine Dysfunktion des rechten Ventrikels in Systemposition nachgewiesen werden [36].

4.2.2. Prognose bei Patienten mit Fontan-Palliation

Bei Fontan-Patienten spielt die Art der durchgeführten Palliation ebenfalls eine große Rolle für die Langzeit-Morbidität und Prognose der Patienten. So konnte in Studien gezeigt werden, dass Patienten mit einer direkten atriopulmonalen Konnektion häufiger Vorhof-Arrhythmien und thromboembolische Komplikationen entwickeln als Patienten mit TCPC [44]. Dies kann damit erklärt werden, dass Patienten mit direkter atriopulmonaler Konnektion im Langzeitverlauf einen sehr großen rechten Vorhof entwickeln, der zum Auftreten von atrialen Tachykardien und Thrombenbildung prädestiniert. Auch bei Fontan-Patienten ist das Vorliegen eines rechten Ventrikels in Systemposition ein ungünstiger prognostischer Faktor [45]. Durch die veränderte Hämodynamik bei Patienten mit Fontan-Zirkulation kann es im Langzeitverlauf zum Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks und Widerstands mit der Folge einer verminderten Vorlast und eines reduzierten Herzzeitvolumens einerseits und eines systemvenösen Rückstaus in die Lebervenen und peripheren Venen andererseits kommen, was zu den klinischen Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz mit Ausbildung von peripheren Ödemen, Pleuraergüssen und Aszites führen kann und als Fontanversagen bezeichnet wird. Bei manchen Patienten geht das Fontanversagen mit einer Eiweißverlustenteropathie einher und stellt aufgrund des therapierefraktären Verlaufs auch heutzutage weiterhin ein großes Problem dar, da oft nur die Herztransplantation als einzige aussichtsreiche therapeutische Option verbleibt. Patienten mit Fontanversagen und/oder

Eiweißverlustenteropathie weisen generell eine schlechte Prognose auf [44, 46, 47]. Insgesamt ist die Überlebensrate von Patienten 20 Jahre nach Komplettierung der Fontan-Zirkulation (TCPC als Goldstandard) mit 90% recht gut [48].

4.2.3. Prognose bei Patienten mit korrigierten CRHD

Patienten mit rechtsseitigen AHF (wie nach korrigierter Fallot-Tetralogie, biventrikulär korrigierter Pulmonalatresie oder korrigiertem Truncus arteriosus communis) weisen nach erfolgreicher Korrektur im frühen Kindesalter prinzipiell eine gute Prognose auf. So beträgt die 25-Jahres-Überlebensrate nach Fallot-Korrektur-OP über 90% [49], die 10-Jahres-Überlebensrate bei Patienten nach biventrikulärer Korrektur einer Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt ca. 71% [50] und die 20-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit korrigiertem Truncus arteriosus communis etwa 75% [51]. Je nach angewandter operativer Methode kann es im Langzeitverlauf zu unterschiedlichen Residualdefekten kommen: nach klassischer Fallot-Korrektur-OP kann es zu Restenosen des rechtsventrikulären Ausflusstraktes, der Pulmonalklappe oder der Pulmonalstrombahn kommen. Nach transanulärer Patcherweiterungs-Plastik besteht vor allem das Risiko einer höhergradigen Pulmonalklappeninsuffizienz. Bei der Verwendung von sog. Conduits (Rohr aus Goretex-Material mit implantierter Bioklappe) kommt es häufig zu Verkalkungen und Stenosen desselben, so dass heutzutage die katheterinterventionelle Implantation einer Stentklappe durchgeführt wird. Conduits kommen vor allem bei Patienten mit Pulmonalatresie oder Truncus arteriosus communis aufgrund der anatomischen Gegebenheiten zum Einsatz. Zusätzlich kann es bei Patienten mit Truncus arteriosus communis zu einer höhergradigen Insuffizienz der Truncusklappe kommen, weshalb eine Rekonstruktion der Klappe oder gar ein Klappenersatz erforderlich werden kann [52].

4.2.4. Prognose bei Patienten mit Eisenmenger-Physiologie

Patienten mit Eisenmenger-Physiologie weisen die schlechteste Prognose von allen Patienten mit komplexen AHF auf. Dabei zeigen jedoch Patienten mit Eisenmenger-Reaktion eine längere Lebenserwartung als Patienten mit unkorrigiertem zyanotischen AHF [53]. Dieser Sachverhalt mag dadurch bedingt sein, dass vom Gesamtventrikel eine Druckbelastung in der Regel besser als eine Volumenbelastung toleriert wird. Folglich entwickeln gerade Patienten mit nicht-korrigiertem zyanotischen AHF aufgrund der oft vorliegenden Volumenbelastung eine manifeste Herzinsuffizienz, die mit einer zusätzlichen Verschlechterung der Prognose bei diesen Patienten einhergeht. Generell ist bei dieser Patientengruppe das Mortalitätsrisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung vierfach erhöht [54, 55]. Entscheidend für die Langzeitprognose sind sowohl das zugrundeliegende Vitium als auch das Ausmaß der Zyanose. Durch die vorliegende chronische zentrale Zyanose kommt es bei diesen Patienten oft zu einer ausgeprägten Polyglobulie, was zu einem Hyperviskositätssyndrom und thromboembolischen Komplikationen führen kann.

4.3. Stellenwert kardiospezifischer Biomarker bei komplexen AHF

Kardiospezifische Biomarker werden heutzutage sowohl in der Diagnostik als auch zur therapeutischen oder prognostischen Verlaufsbeurteilung kardialer Erkrankungen eingesetzt. Es können verschiedene Arten von Biomarkern unterschieden werden: so gibt es die kardialen Troponine (wie hochsensitives Troponin T oder I), die einen myokardialen Zellschaden anzeigen, der sowohl durch ein ischämisches Geschehen, eine Myokarditis als auch extreme Druck- oder Volumenbelastungen des Ventrikels hervorgerufen werden kann. Die kardialen hochsensitiven Troponine T und I werden hauptsächlich zur Diagnostik eines akuten Ischämiegeschehens im Myokard im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms eingesetzt. Kardiale Troponine können allerdings auch bei anderen, nicht-kardialen Erkrankungen auf eine myokardiale Beteiligung hinweisen wie z.B. bei einer Niereninsuffizienz oder einer Sepsis. Einen hohen Stellenwert haben auch die natriuretischen Peptide (wie BNP oder NT-proBNP) sowohl als diagnostische wie prognostische Marker im Rahmen einer Linksherzinsuffizienz erlangt [56]. Daneben sind noch die sog. Fibrose-assoziierten Biomarker (wie soluble ST2 oder Galectin-3) zu nennen, die den Fibrosegrad bzw. das kardiale Remodelling widerspiegeln und aufgrund ihrer prognostischen Aussagekraft sogar in die Leitlinien der ACC/AHA zur Behandlung der Herzinsuffizienz aufgenommen wurden [57, 58].

Lösliches ACE2 (sACE2) stellt einen protektiven Gegenspieler im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) dar [10] und wurde bislang auch bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz untersucht [1]. Hier zeigte sich ein Anstieg der sACE2-Spiegel gemäß dem Schweregrad der Herzinsuffizienz (repräsentiert durch die NYHA-Klasse) und eine gute Korrelation zum natriuretischen Peptid BNP. Zudem konnte auch ein prognostischer Stellenwert von sACE2 in diesem Patientenkollektiv aufgezeigt werden [2].

Bei Patienten mit AHF konnte für die natriuretischen Peptide sowohl eine diagnostische als auch prognostische Bedeutung aufgezeigt werden [59, 60], während die kardialen Troponine T oder I in dieser Patientenkohorte alleine oder zusammen mit den natriuretischen Peptiden und GDF-15 einen prognostischen Stellenwert einnehmen [61]. Lösliches ACE2 wurde bislang bei Patienten mit AHF noch nicht untersucht.

4.4. Fragestellungen

Aufgrund der aktuellen Corona-Pandemie gelang ACE2 wieder verstärkt in den Fokus der Wissenschaft, da nachgewiesen werden konnte, dass der membran-gebundene ACE2-Rezeptor als Rezeptor für SARS-CoV-2 dient, um in die Zielzelle zu gelangen. Zudem haben Studien ergeben, dass die lösliche Form von ACE2 (sACE2) vor allem bei männlichen und älteren Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren bzw. Erkrankungen erhöht ist und erhöhte sACE2-Spiegel möglicherweise für eine erhöhte Vulnerabilität bzw. einen schweren Verlauf von COVID-19 verantwortlich sein könnten [15-20]. Aufgrund dieser Zusammenhänge war das Ziel dieser Studie, sACE2-Spiegel im Serum von erwachsenen Patienten mit komplexen AHF zu bestimmen und mit verschiedenen klinischen, laborchemischen und echokardiographischen Parametern zu assoziieren.

1. Insbesondere sollten die Faktoren herausgearbeitet werden, die vor allem mit einer Erhöhung der sACE2-Spiegel einhergehen, um damit möglicherweise Risikosubgruppen identifizieren zu können.
2. Zudem sollte der Einfluss von Medikamenten auf die sACE2-Spiegel evaluiert werden, da es Hinweise gab, dass vor allem ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker zu erhöhten sACE2-Spiegeln beitragen könnten [15, 16, 21-24, 62].
3. Da in früheren Studien bei Patienten mit chronischer Linksherzinsuffizienz auch ein prognostischer Stellenwert von sACE2 nachgewiesen werden konnte [2, 63], sollte zudem der prognostische Stellenwert von sACE2 im Vergleich zu den etablierten Standard-Biomarkern NT-proBNP und hsTNT bezüglich der Gesamtmortalität und der Herzinsuffizienz-bedingten Mortalität in diesem Hochrisikokollektiv untersucht werden.

5. Material und Methodik

5.1. Studiendesign

In unserer Studie wurden eingefrorene Serum-Proben von insgesamt 182 erwachsenen Patienten mit komplexen AHF und 63 gesunden Kontrollprobanden analysiert. Die Serumproben stammten aus vorherigen Projekten, bei denen venöses Blut zur Analyse verschiedener Biomarker bzw. Micro-RNAs entnommen worden war. Die verschiedenen Biomarker- bzw. Micro-RNA-Analysen wurden damals in einem prospektiven und monozentrischen Studien-Design durchgeführt. Für die aktuelle Untersuchung wurden diejenigen Serumproben ausgewählt, welche die konsekutive Rekrutierung von Patienten und Kontrollprobanden in der EMAH-Spezialambulanz des Universitätsklinikums des Saarlandes im Zeitraum von Januar 2015 bis Dezember 2019 umfasste.

Bei allen Patienten und Probanden wurde damals ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll angewendet. Die Auswahl der Probanden erfolgte damals alters- und geschlechtsadaptiert an die eingeschlossenen Patienten der jeweiligen Studienprojekte. Die Analyse der Blutproben erfolgte im Zentrallabor des Universitätsklinikums des Saarlandes. 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 und Probanden nach eingehender Aufklärung über den Sinn und Zweck der Untersuchung schriftlich ihr Einverständnis. Es erfolgte zudem zeitgleich die Einholung des Einverständnisses zu repetitiven bzw. zusätzlichen Analysen der entnommenen Blutprobe.

Folgende Ein- und Ausschluss-Kriterien wurden festgelegt:

Einschluss-Kriterien:

1. Alter der Patienten \geq 18 Jahre
2. Vorliegen eines komplexen AHF gemäß den Kriterien nach Warnes CA et al. bzw. Shaddy RE et al. [9, 41]:
 - Patienten mit Transposition der großen Gefäße (d-TGA, ccTGA)
 - Patienten mit univentrikulärem Herzen mit oder ohne Fontan-OP
 - Patienten mit Eisenmenger-Syndrom
 - Patienten mit Pulmonalatresie mit oder ohne VSD
 - Patienten mit Truncus arteriosus communis
 - Patienten mit Fallot-Tetralogie

Ausschluss-Kriterien:

1. Vorliegen eines einfachen oder mäßiggradigen Herzfehlers
2. Schwangere Patientinnen oder Patientinnen in der Stillzeit
3. Patienten mit schwerer oder dialysepflichtiger Niereninsuffizienz
4. Nicht einwilligungsfähige Patienten

5.2. Studienprotokoll

Im Rahmen der ambulanten Vorstellung wurde bei allen Patienten und Probanden 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 2D-Echokardiographie durchgeführt. Anamnestisch wurden die Patienten vor allem nach zwischenzeitlich aufgetretenen kardiovaskulären Ereignissen wie Arrhythmien oder kardialen Dekompensationen 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 bzw. 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 die venöse Blutentnahme zur Bestimmung routinemäßiger Laborwerte inklusive NT-proBNP und hsTNT sowie die Akquisition eines zusätzlichen Serumröhrchens zur späteren Analyse der jeweils vorgesehenen Biomarker. Bei den Probanden wurden keine routinemäßigen Laborwerte bestimmt, sondern nur ein Serumröhrchen zur Biomarker-Bestimmung asserviert.

5.2.1. Echokardiographische Diagnostik

Bei allen Patienten und Probanden wurden die Ultraschallaufnahmen des Herzens 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 Aufnahmesequenzen (Loops) wurden direkt auf einem EchoPac Server gespeichert und anschließend mit einer speziellen Computersoftware (EchoPac Version 6.0.1, GE Medical Systems) standardisiert ausgewertet.

Generell 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 ventrikulären Volumina und Ejektionsfraktion gewährleisten zu können. Jede Aufnahme-Sequenz beinhaltet mindestens 3 vollständige Herzzyklen. Die Bestimmung der ventrikulären Volumina und Ejektionsfraktion erfolgte planimetrisch über die modifizierte Simpson-Formel, die für asymmetrische Ventrikelgeometrien geeigneter ist [64].

Zur Beurteilung der systemventrikulären Funktion wurde das Geschwindigkeitszeitintegral über der Aortenklappe, das sogenannte Velocity Time Integral (VTI) bestimmt. Hierzu wird das oberhalb der Aortenklappe abgegriffene PW-Doppler-Flussprofil herangezogen und die dementsprechende Hüllkurve planimetriert. Das Velocity Time Integral entspricht annäherungsweise dem Schlagvolumen des Systemventrikels, da das Produkt aus VTI und der systolischen Aortenklappenöffnungsfläche den Volumenfluss während eines Herzzyklus, also das Schlagvolumen, erfasst [65]. Obwohl die aortalen VTI-Werte von Vor- und Nachlast abhängig sind, zeigte sich in Linksherzinsuffizienz-Studien eine gute Korrelation von VTI und natriuretischen Peptiden [66]. Zudem wurde bei allen Patienten sonographisch das Vorliegen von Aszites perihepatisch, perisplenisch und im Unterbauch als auch von Pleuraergüssen überprüft.

5.2.2. Probengewinnung und Biomarker-Bestimmungen

Bei allen Patienten wurde nach der Durchführung der transthorakalen Echokardiographie venöses Blut aus der Kubitalvene zur routinemäßigen Bestimmung von Laborwerten wie Elektrolyten, Nierenretentions- und Leberwerten, kleinem Blutbild sowie den kardiospezifischen Markern hsTNT und NT-proBNP entnommen. Zusätzlich wurde bei allen Patienten und Probanden ein Serumröhrchen von ca. 5 ml Volumen abgenommen und für ca. 10 Minuten bei 3000 g zentrifugiert. Danach wurde das überstehende Serum in mehrere Aliquots pipettiert, die dann bei -80°C tiefgefroren und bis zur endgültigen Analyse bei dieser Temperatur gelagert wurden.

Alle Analysen zur Bestimmung der routinemäßigen Blutwerte sowie der Biomarker NT-proBNP, hsTNT und sACE2 wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt. Zur Bestimmung der NT-proBNP-Konzentrationen wurde der Immuno-Assay Cobas proBNP II® der Firma Roche Diagnostics (Mannheim, Deutschland) auf einem modularen Analysegerät E 170 mit Elecsys Modul (Roche Diagnostics) verwendet. Die hsTNT-Konzentrationen wurden mit dem Immuno-Assay Cobas Troponin T hs STAT® der Firma Roche Diagnostics bestimmt. Die sACE-Konzentrationen wurden mit dem Human ACE2® Assay der

Firma Cloud-Clone Corporation (Houston, Texas, USA) auf dem Fluostar® Omega Microplate Reader der Firma BMG Labtech (Cary, North Carolina, USA) gemäß den Hersteller-Angaben bestimmt [67].

5.2.3. Natriuretische Peptide

Pathomechanismus

Die wichtigsten Vertreter aus der Gruppe der natriuretischen Peptide sind das atriale natriuretische Peptid (ANP) und das B-Typ-natriuretische Peptid (BNP). Die natriuretischen Peptide weisen einen Peptidring, bestehend aus 17 Aminosäuren auf, über den sie an spezifische Zellrezeptoren binden können. Die aktiven Formen werden durch Peptidasen unter Abspaltung eines Peptids am Ende der Kette freigesetzt. Das ANP wird vor allem von Myozyten der Herzvorhöfe und das BNP vor allem von Myozyten der Ventrikel ausgeschüttet. Der adäquate Reiz für eine Freisetzung der natriuretischen Peptide ist eine erhöhte Wandspannung vor allem im linken Vorhof (ANP) bzw. linken Ventrikel (BNP, NT-proBNP), beispielsweise durch eine akute oder chronische Herzinsuffizienz aber auch durch Druckbelastungen wie bei Aortenstenose oder arterieller Hypertonie. Die Freisetzung der natriuretischen Peptide bewirken eine verstärkte Natriurese, eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate, eine Hemmung der Aldosteronfreisetzung und Reninsekretion sowie eine Vasodilatation. Durch eine Senkung der Vor- und Nachlast des Herzens wird dem BNP eine kardioprotektive Wirkung zugeschrieben. Um seine Wirkung zu entfalten, bindet das aktivierte BNP sowie auch das ANP an natriuretische Peptidrezeptoren, vor allem an den NPR-A (natriuretic peptide receptor A). Eine weitere wichtige Wirkung des NPR-A wird über seine Exprimierung auf den Endothelien der großen Gefäße vermittelt. Die Aktivierung dieser Rezeptoren senkt die Proliferation, Hypertrophie und Migration der glatten Muskelzellen der großen Gefäße [68]. Diese Fähigkeit bremst das vaskuläre und kardiale Remodeling [69]. Die kardioprotektive Wirkung der natriuretischen Peptide scheint allerdings einen begrenzten Spielraum aufzuweisen, da man bei herzinsuffizienten Patienten trotz hoher BNP- und NT-proBNP-Werte im Blut eine Abnahme eben dieser Wirkung beobachtet hat. Es wird vermutet, dass diese Abnahme auf einer Desensibilisierung des NPR-A Rezeptors beruht [69].

Die Bestimmung des aktiven B-Typ-natriuretischen Peptids (BNP) oder des von proBNP abgespaltenen inaktiven NT-Fragments (NT-proBNP) hat sich in den letzten Jahren in der Klinik zur Diagnostik und Verlaufsbeurteilung einer chronischen Herzinsuffizienz etabliert. Beide Marker werden durch Spaltung von proBNP äquimolar aus den Kardiomyozyten ins Blut abgegeben (Abbildung 6). Klinisch relevant ist die Betrachtung der Plasmahalbwertszeiten. Aufgrund der höheren Stabilität und längeren Plasmahalbwertszeit des NT-proBNP (120 min) gegenüber BNP (20 min) gelten bei den zwei Laborparametern unterschiedliche Grenzwerte.

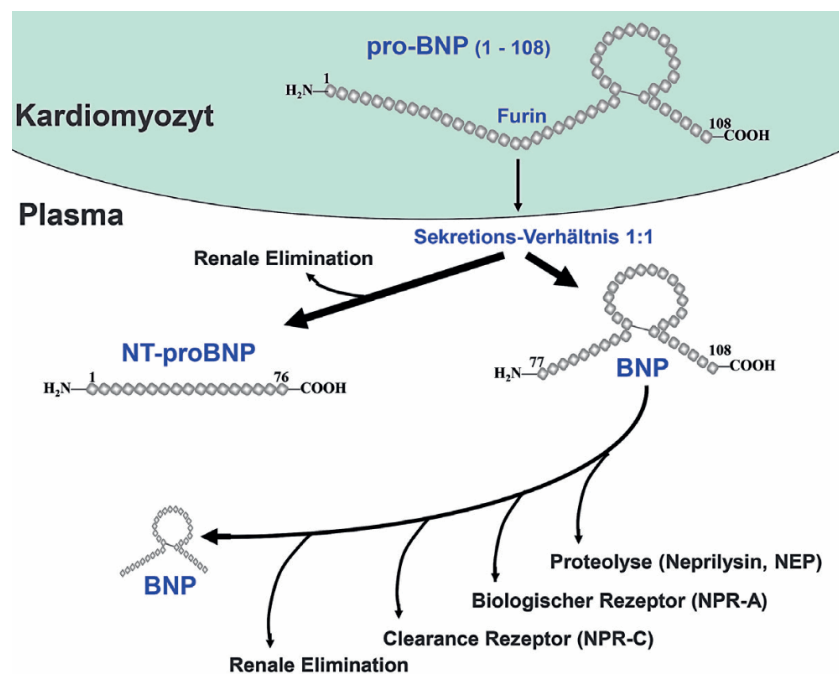


Abbildung 6: Sekretion von BNP und NT-proBNP aus der Herzmuskelzelle ins Blut sowie Degradationsmechanismen des BNP mittels Proteasen.

(Abbildung modifiziert nach <https://www.aerzteblatt.de/archiv/>; abgerufen am 01.04.2020)

Abkürzungen: BNP, B-Typ-natriuretisches Peptid; NT-proBNP, N-terminales-Ende des B-natriuretischen proPeptids.

Einflussgrößen auf natriuretische Peptide

Bei der Interpretation dieser Laborparameter müssen verschiedenste Einflussgrößen beachtet und berücksichtigt werden. So können die gemessenen BNP- oder NT-proBNP-Konzentrationen durch nichtkardiale Einflussgrößen wie Alter, weibliches Geschlecht und eine vorliegende Niereninsuffizienz erhöht sein. Bei einer schweren oder terminalen Niereninsuffizienz ist die renale Elimination von BNP und NT-proBNP nicht mehr gewährleistet, so dass es zu einer Anhäufung im Plasma kommt. Gleichzeitig gibt es auch Faktoren und Einflussgrößen, welche den BNP- oder NT-proBNP-Gehalt im Blut erniedrigen. Bei einem hohen Body-Mass-Index, d.h. bei adipösen Patienten, kann man eher niedrigere Werte nachweisen, weshalb der Wert dann adjustiert werden sollte, indem man ihn verdoppelt [70, 71]. Bei Personen, welche einen Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI) einnehmen, kann der BNP-Parameter nicht mehr zur Verlaufsbeurteilung genutzt werden, da BNP nicht mehr durch die Peptidase Nepriylsin abgebaut und der Wert daher falsch hoch gemessen wird. Hingegen kann NT-proBNP weiterhin zur Verlaufsbeurteilung eingesetzt werden [72].

Natriuretische Peptide bei Linksherzinsuffizienz

Bei einer vorliegenden Linksherzinsuffizienz korrelieren die B-Typ-natriuretischen Peptide stark mit der NYHA-Klasse, d.h. dem Stadium einer Herzinsuffizienz sowie der Ejektionsfraktion des linken Ventrikels, d.h. der systolischen linksventrikulären Funktion. Das B-Typ-natriuretische Peptid lässt sich sehr gut als prädiktiver Faktor nach dekompensierter Linksherzinsuffizienz einsetzen. Vor allem der Wert nach Rekompensation und kurz vor der Entlassung aus dem Krankenhaus ist aussagekräftig, ob es in Zukunft zu erneuten Ereignissen kommen wird [73]. Ebenso eignen sich die B-Typ-natriuretischen Hormone zur Risikostratifikation und Prognose-Abschätzung. So konnte an einer Kohorte von 3346 Patienten mit asymptomatischer oder milder Einschränkung der linksventrikulären Funktion gezeigt werden, dass stark erhöhte BNP-Werte ein erhöhtes Risiko anzeigen, in einem 5-Jahreszeitraum eine akute Herzinsuffizienz zu entwickeln [74]. Zudem erlauben die natriuretischen Peptide auch eine Einschätzung der Prognose bei Diabetes mellitus oder dienen als diagnostischer Parameter bei Niereninsuffizienz und Sepsis [75].

Natriuretische Peptide bei AHF

In der Diagnostik und Therapie von Patienten mit AHF stellt die Bestimmung der natriuretischen Peptide ebenfalls eine wichtige Komponente dar [59]. So konnten positive Korrelationen der ermittelten BNP- oder NT-proBNP-Plasmakonzentrationen mit dem Vorliegen von chronischen Druck- und Volumenbelastungen beider Ventrikel aufgezeigt werden. Ein maximaler Anstieg der Plasmaspiegel wurde bei einer Volumenbelastung des linken Ventrikels beobachtet [76]. Eine Volumenbelastung des rechten Ventrikels hat auch einen höheren Anstieg der natriuretischen Peptide zur Folge als eine rechtsventrikuläre Druckbelastung [77].

Für das Krankheitsbild einer Fallot-Tetralogie konnte eine positive Korrelation der BNP und NT-proBNP Plasmaspiegel mit dem Ausmaß der Dilatation der rechten Herzkammer, einer Insuffizienz der Pulmonalklappe sowie der maximalen Sauerstoffaufnahme, erhoben durch eine Spiroergometrie, gezeigt werden [78].

Bei Patienten mit d-TGA und morphologisch rechtem Ventrikel in Systemposition konnte eine Assoziation zwischen dem Ausmaß der Trikuspidalklappeninsuffizienz und der Höhe der BNP- und NT-proBNP Spiegel demonstriert werden [79]. Westhoff-Bleck et al. konnten in einer monozentrischen Studie den prognostischen Stellenwert des BNP-Wertes bei Patienten nach Vorhofumkehr-OP bezüglich eines kombinierten Endpunktes (bestehend aus der Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Durchführung einer Herz-Transplantation oder Tod) aufzeigen [80]. Zudem konnten bei TGA-Patienten mit durchgeführter arterieller Switch-Operation signifikant niedrigere BNP-Plasmaspiegel im Vergleich zu denjenigen nach Vorhofumkehr-Operation nachgewiesen werden. Diese Beobachtung lässt die Schlussfolgerung zu, dass die ASO mit einem günstigeren Langzeit-Verlauf und einer besseren Prognose einhergeht [81].

Bei Patienten mit univentrikulärem Herzen, die einer Fontan-Palliation unterzogen wurden und bezüglich einer Herzinsuffizienz symptomatisch waren, fand sich eine positive Korrelation zwischen dem NYHA-Stadium und den BNP- oder NT-proBNP-Plasmakonzentrationen [82]. Im Gegensatz dazu konnte diese Korrelation bei asymptomatischen Fontan-Patienten nicht nachgewiesen werden [83].

Auch bei Patienten mit Eisenmenger-Syndrom können die natriuretischen Peptide BNP oder NT-proBNP zur Verlaufsbeurteilung einer medikamentösen Therapie und zur Prognoseabschätzung herangezogen werden [84].

5.2.4. Kardiale Troponine

Das Troponin T ist ein Protein, welches als Teil des Troponin-Komplexes im Herzmuskel exprimiert wird. Es enthält eine Bindungsstelle für Tropomyosin, die bei elektrischer Erregung durch Bindung von Calcium an den Troponin-Komplex die Bindungsstelle zwischen Aktin und Myosin freigibt, sodass eine Kontraktion des Muskels stattfinden kann. Kommt es zu einer Schädigung der Kardiomyozyten, werden vor allem die Proteine Troponin T und I im Verbund mit Troponin C ins Blut freigesetzt. Zur Diagnostik einer Myokardischämie werden allerdings nur die kardialen Troponine T und I benutzt, da Troponin C nicht herzspezifisch ist. Vor allem die hochsensitiven Troponin-Assays weisen eine hohe Sensitivität und Spezifität auf, um geringste myokardiale Schädigungen mit hoher Zuverlässigkeit nachzuweisen. Durch die Einführung dieser hochsensitiven Assays kann bereits bei der Vorstellung eines Patienten in der Notaufnahme ein akutes Koronarsyndrom bestätigt oder ausgeschlossen werden, so dass nicht erst ein signifikanter Anstieg der kardialen Troponine nach einigen Stunden abgewartet werden muss, wie das bei den konventionellen Assays früher der Fall war. Zudem können diese hochsensitiven Troponine auch zur Vorhersage kardialer Ereignisse oder als prognostische Faktoren bei anderen kardialen Erkrankungen (wie Herzinsuffizienz, Myokarditis, Kardiomyopathien etc.) eingesetzt werden [85]. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz konnte demonstriert werden, dass konstant erhöhte Troponin-Spiegel eine bevorstehende kardiale Dekompensation anzeigen können [86]. Zudem sind erhöhte hsTNT-Spiegel sowohl bei der akuten als auch chronischen Herzinsuffizienz mit einer schlechten Prognose assoziiert [87, 88].

Ein erhöhter Troponin T-Wert alleine kann aber nicht auf ein einziges Krankheitsbild schließen lassen. Erhöhte hsTNT-Werte lassen sich, neben den zuvor genannten kardialen Erkrankungen, auch noch bei anderen nicht-kardialen Erkrankungen (z.B. hypertensiver Krise, Lungenembolie, Sepsis oder Niereninsuffizienz etc.) nachweisen [89]. Um eine Differenzierung zu erreichen, muss in der Regel eine weiterführende Diagnostik durchgeführt werden und die Interpretation von hsTNT-Erhöhungen muss im Kontext der vorliegenden Grunderkrankung erfolgen [87].

Neben den natriuretischen Peptiden hat auch die Bestimmung der Troponine im klinischen Alltag bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern eine maßgebliche prognostische Relevanz erlangt [61, 90].

5.2.5. Angiotensin-Converting-Enzym 2

Das menschliche ACE2 ist eine Monocarboxypeptidase und vermittelt als Gegenspieler zum Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) eine kardioprotektive Wirkung. Es kann sowohl membran-ständig als auch in löslicher Form vorkommen. Das membran-ständige ACE2 wird vor allem im Herzen, den Gefäßendothelien und der Niere exprimiert, wurde aber auch auf Atemwegsepithelien und im Gastrointestinaltrakt nachgewiesen. Es ist unter anderem Zielstruktur von verschiedenen Coronaviren, wie zum Beispiel SARS-CoV und SARS-CoV-2, weshalb es in der gegenwärtigen COVID-19 Pandemie wieder in den Fokus gerückt ist.

Die Rolle des ACE2 innerhalb des RAAS ist in Abbildung 7 dargestellt.

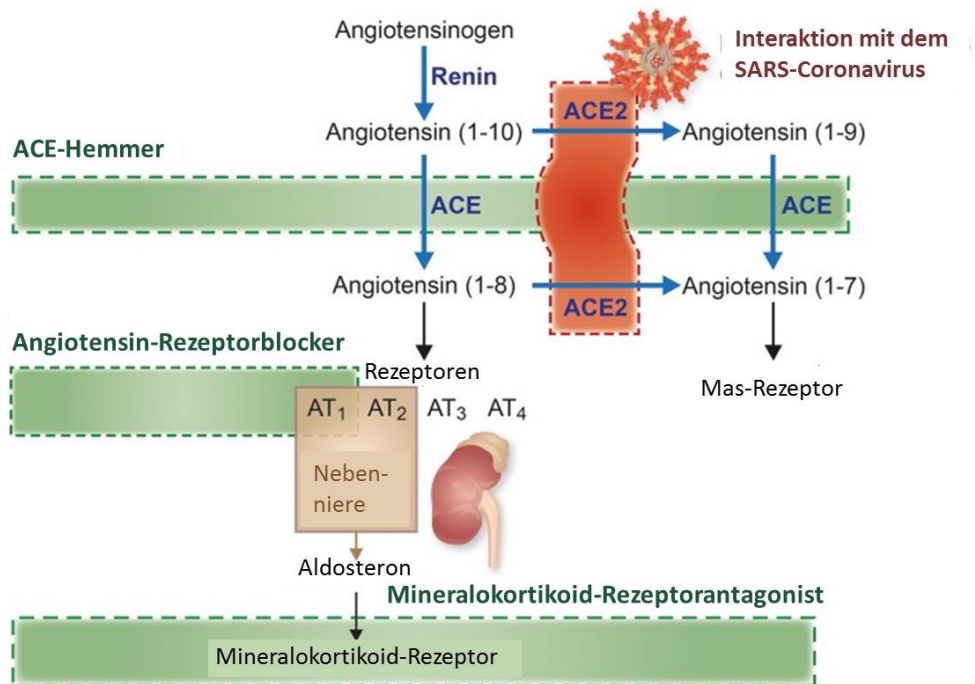


Abbildung 7: Schematische Darstellung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit den Funktionen des Angiotensin-Converting Enzym 2 und der Interaktion mit dem SARS-Coronavirus.

(Abbildung modifiziert nach [4])

Abkürzungen: ACE, Angiotensin-Converting-Enzym; AT, Angiotensin-Rezeptor.

Wie aus der Abbildung entnommen werden kann, bindet ACE2 an sein Substrat Angiotensin II (Angiotensin 1-8) und katalysiert dessen Reaktion zu Angiotensin (1-7), welches als Antagonist zu Angiotensin II den Mas-Rezeptor aktiviert. Dieser G-Protein-gekoppelte Rezeptor vermittelt eine Vasodilatation, Inhibition von Zellwachstum, einen antithrombotischen Effekt und hat antiarrhythmische Wirkung [91]. Außerdem metabolisiert das ACE2 das Angiotensin I (Angiotensin 1-10) zu Angiotensin (1-9). Dieses kann wiederum durch das Angiotensin-Converting-Enzym zu Angiotensin (1-7) umgewandelt werden. Dem Angiotensin (1-9) wird eine antiinflammatorische und antifibrotische Wirkung mit Verringerung der Fibrosierung in Herz und Gefäßen zugesprochen [92]. Auch hier lässt sich eine Antagonisierung des Angiotensin II beobachten. Die Affinität von ACE2 für Angiotensin II ist größer als die Affinität für Angiotensin I.

Der Zusammenhang zwischen dem membran-ständigen ACE2 und der löslichen Form im Blut (sACE2) ist in Abbildung 8 illustriert.

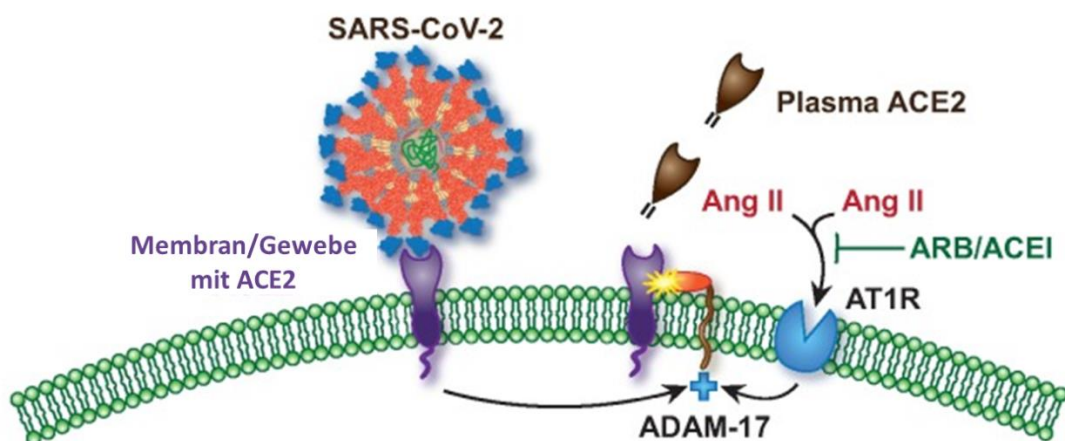


Abbildung 8: Proteolytische Spaltung von membrangebundenem ACE2 durch „ein Disintegrin und Metalloproteinase“ (ADAM)-17 mit Freisetzung des löslichen ACE2 ins Blut. Das membrangebundene ACE2 fungiert als Rezeptor für SARS-CoV-2.

(Abbildung modifiziert nach [26])

Abkürzungen: ACEI, Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor; ACE2, Angiotensin-Converting-Enzym 2; Ang, Angiotensin; ARB, Angiotensin-Rezeptorblocker; AT1R, Angiotensin II-Rezeptor Typ 1; SARS-CoV-2, SARS-Coronavirus 2.

Anhand der Abbildung ist zu erkennen, dass SARS-CoV-2 mit seinem Spike Protein am membranständigen ACE2-Rezeptor andockt, um in die Zelle zu gelangen. Für die Andockung und Einschleusung wird zusätzlich noch eine Serinprotease (TMPRSS) benötigt. Die proteolytische Spaltung von membranständigem ACE2 bewirkt die Freisetzung von löslichem ACE2 ins Blut und wird von „einer Disintegrin und Metalloproteinase“ (ADAM)-17 ausgeführt. Dabei ist jedoch nicht klar, in welchem Verhältnis das membran-gebundene und das lösliche ACE2 zueinander stehen und ob erhöhte sACE2 Spiegel mit einer erhöhten Expression von membranständigem ACE2 einhergehen.

Initial wurde die lösliche Form des ACE2 (sACE2) als Biomarker bei herzinsuffizienten Patienten evaluiert. In einer Studie von Epelman et al. konnte gezeigt werden, dass die sACE2-Konzentrationen mit zunehmender NYHA-Klasse ansteigen und damit den Grad der Herzinsuffizienz widerspiegeln. Zudem zeigte sich eine starke Korrelation zur linksventrikulären Ejektionsfraktion und zu den gemessenen BNP-Spiegeln [1]. Patienten mit einer Herzinsuffizienz und einer normalen Ejektionsfraktion (HFpEF) zeigen im Gegensatz zu Patienten mit Herzinsuffizienz und erniedrigter Ejektionsfraktion (HFrEF) keine signifikante Korrelation.

Im Rahmen der aktuellen COVID-19 Pandemie konnte festgestellt werden, dass vor allem männliche und ältere Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren von einem schweren Verlauf der Erkrankung betroffen sind, was möglicherweise mit erhöhten sACE2-Spiegeln zusammenhängen könnte [1, 2, 12-14, 93]. Generell scheinen auch gesunde männliche Probanden höhere sACE2-Spiegel als weibliche Probanden aufzuweisen, wobei sich diese Unterschiede erst im Adoleszenten- bzw. Erwachsenenalter manifestieren und bei Kindern bis zu einem Alter von 12 Jahren nicht vorhanden sind [94]. Auch bei Patienten mit chronischer Linksherzinsuffizienz konnten erhöhte sACE2-Spiegel vor allem bei Männern und älteren Patienten nachgewiesen werden [4]. In dieser Studie wurde zudem auch die Frage beantwortet, ob ACE-Hemmer oder ARB möglicherweise zu einer Erhöhung von sACE2-Konzentrationen beitragen könnten, was aufgrund der negativen Korrelationen jedoch nicht der Fall war. Auch bei Patienten mit einer Aortenklappenstenose konnte eine höhere Expression von ACE2 im Myokard als bei Patienten mit einer Mitralklappeninsuffizienz oder gesunden Probanden nachgewiesen werden, so dass eine Druckbelastung eine entscheidende Rolle bei der Freisetzung von sACE2 zu spielen scheint [5].

5.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit der kommerziell erhältlichen Standard-Statistik-Software SPSS Version 25 für Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Bei vorliegender Normalverteilung wurden kontinuierliche Variablen als Mittelwert \pm Standardabweichung und bei nicht vorliegender Normalverteilung der Median mit der Interquartilsbreite zwischen dem 25% und 75% Perzentil 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. Eine lineare Regressionsanalyse wurde sowohl als univariable als auch multivariable Analyse zur Identifizierung signifikanter Einflussgrößen auf die sACE2-Konzentrationen durchgeführt. Zur Vorhersage der Gesamtmortalität als auch der Herzinsuffizienz-bedingten Mortalität wurden ROC (Receiver-Operating-Characteristic) -Kurven für die verschiedenen Biomarker angefertigt und die jeweilige Fläche unter der Kurve (AUC) bestimmt. Zum Vergleich der jeweiligen AUC wurde der DeLong-Test angewendet [95]. Zur Identifikation unabhängiger Prädiktoren für die Gesamtmortalität und die Herzinsuffizienz-bedingte Mortalität wurde eine für die wichtigsten Einflussgrößen adjustierte multivariable Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Es wurden nur solche Parameter eingeschlossen, die in der univariablen Analyse statistisch signifikant waren und bei denen keine Multi-Kollinearität 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.

6. Ergebnisse

6.1. Patientenkollektiv und Probanden

Insgesamt konnten 182 erwachsene Patienten mit komplexem AHF, von denen 103 (56,6%) männlich und 79 (43,4%) weiblich waren, in die Untersuchung eingeschlossen werden. Das durchschnittliche Alter lag bei $30,1 \pm 10,5$ Jahren (Spannbreite 18-62 Jahre). An komplexen AHF wiesen 60/182 (33,0%) Patienten eine korrigierte angeborene Rechtsherzerkrankung (CRHD), 62/182 (34,1%) Patienten eine TGA (davon 29 Patienten mit d-TGA nach Vorhofumkehr-OP, 22 Patienten mit d-TGA nach arterieller Switch- bzw. Rastelli-OP sowie 11 Patienten mit ccTGA), 37/182 (20,3%) Patienten ein univentrikuläres Herz mit Fontan-Palliation und 23/182 (12,6%) Patienten eine Eisenmenger-Physiologie (9 Patienten mit nicht-korrigiertem zyanotischen AHF und 14 Patienten mit Eisenmenger-Reaktion) auf. Bei 58/182 (31,9%) Patienten lag somit ein morphologisch rechter Ventrikel und bei 124/182 (68,1%) Patienten ein morphologisch linker Ventrikel in Systemposition vor. Bei den 63 Probanden waren 39/63 (61,9%) männlich und 24/63 (38,1%) weiblich. Das durchschnittliche Alter betrug $31,6 \pm 11,7$ Jahre (Spannbreite 18-61 Jahre). Ein Vergleich klinischer und echokardiographischer Parameter von Patienten und Probanden ist in Tabelle 2 wiedergegeben. Es finden sich signifikante Unterschiede in der NYHA-Klasse, der transkutanen Sauerstoff-Sättigung sowie den echokardiographisch gemessenen ventrikulären Volumina, der Ejektionsfraktion und VTI des Systemventrikels.

Tabelle 2: Vergleich von Patienten und Probanden gemäß klinischer und echokardiographischer Parameter [#].

Variable	Probanden (n=63)	Patienten (n=182)	p-Wert*
Alter (Jahre)	31,6 ± 11,7	30,1 ± 10,5	0,474
Männliches Geschlecht	39 (61,9%)	103 (56,6%)	0,462
Body-Mass-Index (kg/m²)	23,2 ± 3,3	23,9 ± 4,8	0,579
NYHA-Klasse	1,0 ± 0	1,5 ± 0,7	<0,001
Systolischer Blutdruck (mmHg)	120,8 ± 10,9	123,3 ± 13,9	0,304
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	70,2 ± 7,7	70,8 ± 9,4	0,829
Transkutane Sauerstoffsättigung in Ruhe (%)	98,2 ± 1,2	95,0 ± 5,9	<0,001
Ejektionsfraktion des SV (%)	62,4 ± 4,4	54,9 ± 9,1	<0,001
Enddiastolisches Volumen des SV (ml)	107,9 ± 26,9	131,9 ± 62,2	0,006
Endsystolisches Volumen des SV (ml)	40,5 ± 12,6	61,9 ± 37,7	<0,001
VTI über Aortenklappe (cm)	27,4 ± 4,3	24,4 ± 4,5	<0,001
sACE2-Konzentration (pg/ml)	365,2 (237,7 – 656,3)	761,9 (419,2 – 1277,7)	<0,001

[#] Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (25%-75% Perzentile) wurden verwendet

* Mann-Whitney U Test

Abkürzungen: NYHA, New York Heart Association; sACE2, lösliches Angiotensin-Converting-Enzym 2; SV, systemischer Ventrikel; VTI, Velocity Time Integral.

In der Patientengruppe lagen die sACE2 Spiegel zwischen 55,0 und 4526,1 pg/ml mit einem Median von 761,9 pg/ml und waren im Vergleich zu den gesunden Probanden mit einem Median von 365,2 pg/ml signifikant erhöht ($p < 0,001$) (Tabelle 2). Zur besseren Charakterisierung wurde das Patientenkollektiv zudem gemäß der ermittelten sACE2-Quartilen unterteilt (Tabelle 3).

Tabelle 3: Charakterisierung der Patienten gemäß sACE2-Quartilen[#].

Variable	Quartil 1 ($< 419,2$) (n=45)	Quartil 2 (419,2- 761,9) (n=46)	Quartil 3 (761,9- 1277,7) (n=46)	Quartil 4 ($> 1277,7$) (n=45)	p- Wert*
Alter (Jahre)	30,4 ± 9,8	29,5 ± 10,1	29,2 ± 10,2	31,4 ± 12,0	0,757
Männliches Geschlecht	25/45 (55,6%)	25/46 (54,3%)	28/46 (60,9%)	25/45 (55,6%)	0,925
NYHA-Klasse	1,4 ± 0,5	1,4 ± 0,5	1,5 ± 0,7	1,8 ± 0,8	0,090
Syst. RR (mmHg)	122,9 ± 12,0	125,1 ± 14,8	121,6 ± 13,9	123,6 ± 15,0	0,849
Diast. RR (mmHg)	69,6 ± 7,6	72,4 ± 9,8	69,7 ± 9,3	71,6 ± 10,7	0,489
SaO2 in Ruhe (%)	96,8 ± 2,8	96,3 ± 6,2	94,8 ± 5,8	92,2 ± 8,2	0,012
Patienten mit Vorhofflimmern	0/45 (0%)	1/46 (2,2%)	2/46 (4,3%)	3/45 (6,7%)	0,326
Patienten mit linkem SV	25/45 (55,6%)	31/46 (67,4%)	39/46 (84,8%)	33/45 (73,3%)	0,160
EF des SV (%)	55,2 ± 8,5	56,5 ± 8,1	55,2 ± 9,4	53,0 ± 10,3	0,326
VTI über AK (cm)	24,4 ± 3,9	25,8 ± 4,8	24,0 ± 4,7	23,6 ± 4,2	0,200
Kreatinin (mg/dl)	0,81 (0,75-0,95)	0,85 (0,71-0,96)	0,85 (0,75-0,95)	0,94 (0,81-1,09)	0,013
eGFR (ml/min)	106,9 (96,5-117,6)	109,5 (96,3-121,8)	109,5 (91,3-120,2)	99,6 (71,7-118,5)	0,313
NT-proBNP (pg/ml)	151,0 (64,5-236,3)	206,4 (87,8-314,9)	125,5 (67,0-237,2)	255,3 (89,6-627,7)	0,022
Hochsensitives Troponin T (pg/ml)	5,0 (3,0-6,0)	4,0 (3,0-8,0)	5,0 (3,0-7,0)	5,0 (3,0-13,5)	0,496

Medikamente:					
ACEI oder ARB	14/45 (31,1%)	8/46 (17,4%)	9/46 (19,6%)	5/45 (11,1%)	0,116
β-Blocker	13/45 (28,9%)	10/46 (21,7%)	15/46 (32,6%)	17/45 (37,8%)	0,402
MRA	3/45 (6,7%)	7/46 (15,2%)	9/46 (19,6%)	11/45 (24,4%)	0,135
Schleifendiuretika oder Thiazide	10/45 (22,2%)	9/46 (19,6%)	11/46 (23,9%)	18/45 (40,0%)	0,116
Antiarrhythmika	2/45 (4,4%)	0/46 (0%)	3/46 (6,5%)	7/45 (15,6%)	0,072

Verwendung des Mittelwerts ± Standardabweichung oder des Medians (25%-75% Perzentile)

* Kruskal-Wallis Test

Abkürzungen: ACEI, Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor; AK, Aortenklappe; ARB, Angiotensin-Rezeptorblocker; EF, Ejektionsfraktion; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MRA, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist; NYHA, New York Heart Association; SaO₂, transkutane Sauerstoffsättigung; SV, Systemventrikel; VTI, Velocity time integral.

Wie aus Tabelle 3 ersichtlich ist, ergaben sich bezüglich des Alters und der Geschlechtsverteilung keine signifikanten Unterschiede innerhalb der verschiedenen Quartilen. Tendenziell fanden sich jedoch mehr kränkere Patienten im 4. Quartil als in den ersten 3 Quartilen, was anhand der NYHA-Klasse, der transkutanen Sauerstoff-Sättigung, dem höheren Anteil an Patienten mit Vorhofflimmern und Antiarrhythmika sowie den höheren Kreatinin- und NT-proBNP-Werten zu erkennen ist. Bezüglich der systolischen Funktion des Systemventrikels oder der VTI fanden sich keine Unterschiede innerhalb der Quartilen, was darauf schließen lässt, dass sACE2 in diesem speziellen Patientenkollektiv nicht ausschließlich die myokardiale Kontraktilität widerzuspiegeln scheint.

6.2. sACE2-Konzentrationen in verschiedenen Subgruppen

Die sACE2-Konzentrationen wurden ebenfalls gemäß dem zugrundeliegenden AHF analysiert (Abbildung 9).

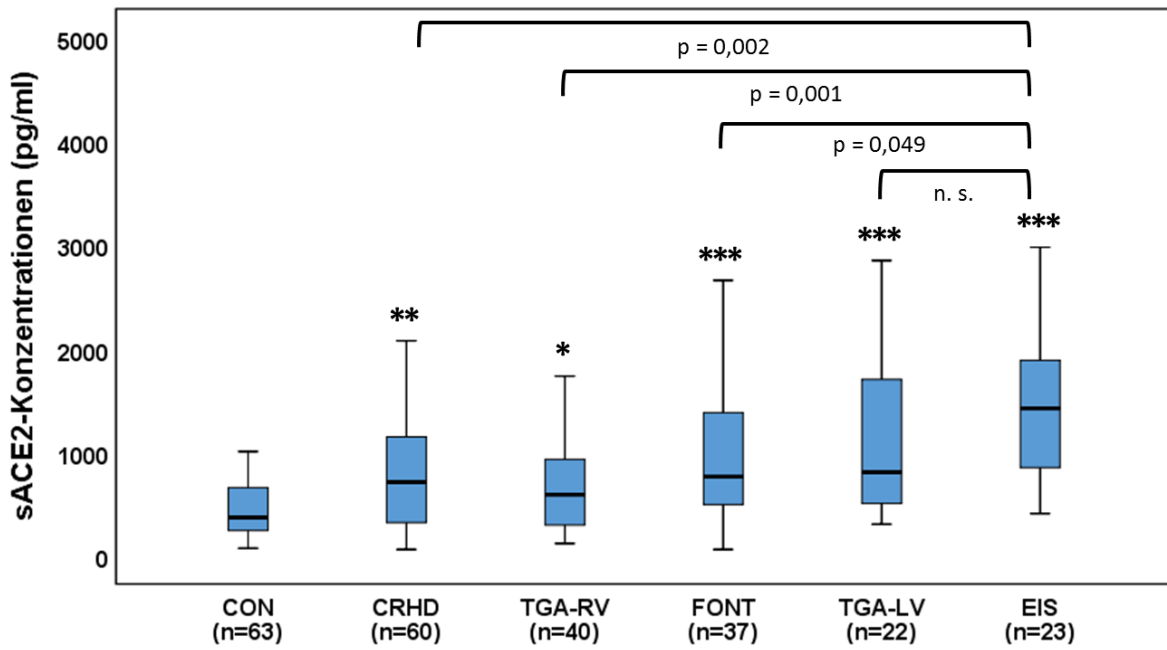


Abbildung 9: sACE2-Konzentrationen von gesunden Probanden (CON) und Patienten mit verschiedenen komplexen AHF.

Das *-Zeichen repräsentiert die Signifikanz zwischen der Kontrollgruppe (CON) und den jeweiligen AHF-Subgruppen mit folgenden Signifikanzniveaus:

* $p < 0,05$; ** $p = 0,001$; *** $p < 0,001$.

Abkürzungen: CRHD, angeborene korrigierte Rechtsherzerkrankungen; EIS, Eisenmenger-Physiologie; FONT, univentrikuläre Herzen mit Fontan-Palliation; LV, systemischer linker Ventrikel; RV, systemischer rechter Ventrikel; sACE2, lösliches Angiotensin-Converting-Enzym 2; TGA, Transposition der großen Arterien.

Zum einen ist zu erkennen, dass alle Patienten mit komplexem AHF im Vergleich zu den gesunden Probanden erhöhte sACE2-Konzentrationen aufwiesen. Innerhalb der AHF-Subgruppen konnten die höchsten sACE2-Konzentrationen bei den EIS-Patienten (Median 1418,4 pg/ml) gefunden werden, wohingegen sich bei Patienten mit TGA und systemischem RV die niedrigsten sACE2-

Spiegel fanden (Median 584,9 pg/ml). Zudem zeigten Patienten mit TGA und systemischem LV deutlich höhere sACE2-Konzentrationen (Median 802,8 pg/ml). Dies lässt die Vermutung aufkommen, dass hier möglicherweise die Ventrikelmorphologie eine Rolle spielen könnte.

6.2.1. sACE2-Konzentrationen gemäß Morphologie des Systemventrikels

Es wurden daher Patienten mit einem systemischen linken Ventrikel und Patienten mit einem systemischen rechten Ventrikel miteinander verglichen (Abbildung 10).

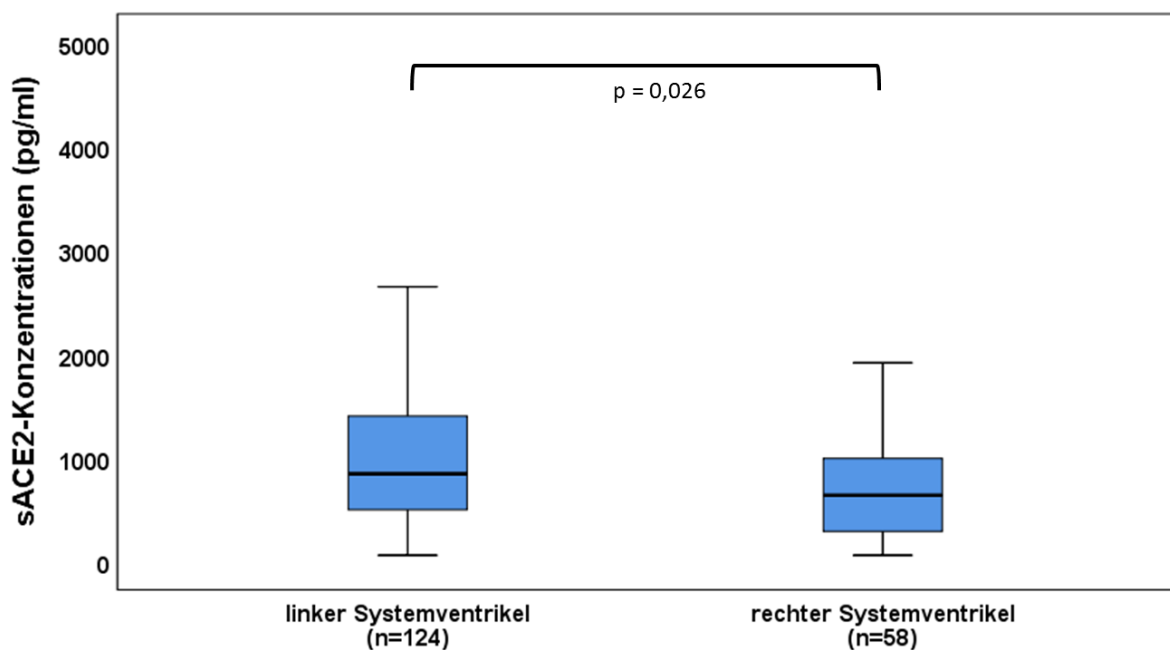


Abbildung 10: sACE2-Konzentrationen von Patienten mit einem morphologisch linken systemischen Ventrikel im Vergleich zu Patienten mit einem morphologisch rechten systemischen Ventrikel.

Abkürzungen: sACE2, lösliches Angiotensin-Converting-Enzym 2.

Hier zeigten sich bei Patienten mit einem systemischen linken Ventrikel etwas höhere sACE2-Konzentrationen als bei Patienten mit einem systemischen rechten Ventrikel (Median 841,7 pg/ml versus 633,9 pg/ml; $p=0,026$).

6.2.2. sACE2-Konzentrationen gemäß NYHA-Klasse

Die sACE2-Konzentrationen waren bei Patienten mit einer höheren NYHA-Klasse \geq III signifikant erhöht (Median 1856,2 pg/ml) gegenüber Patienten mit NYHA-Klasse I/II (Median 714,5 pg/ml; $p < 0,001$). Dies deutet auf erhöhte sACE2-Spiegel bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz hin.

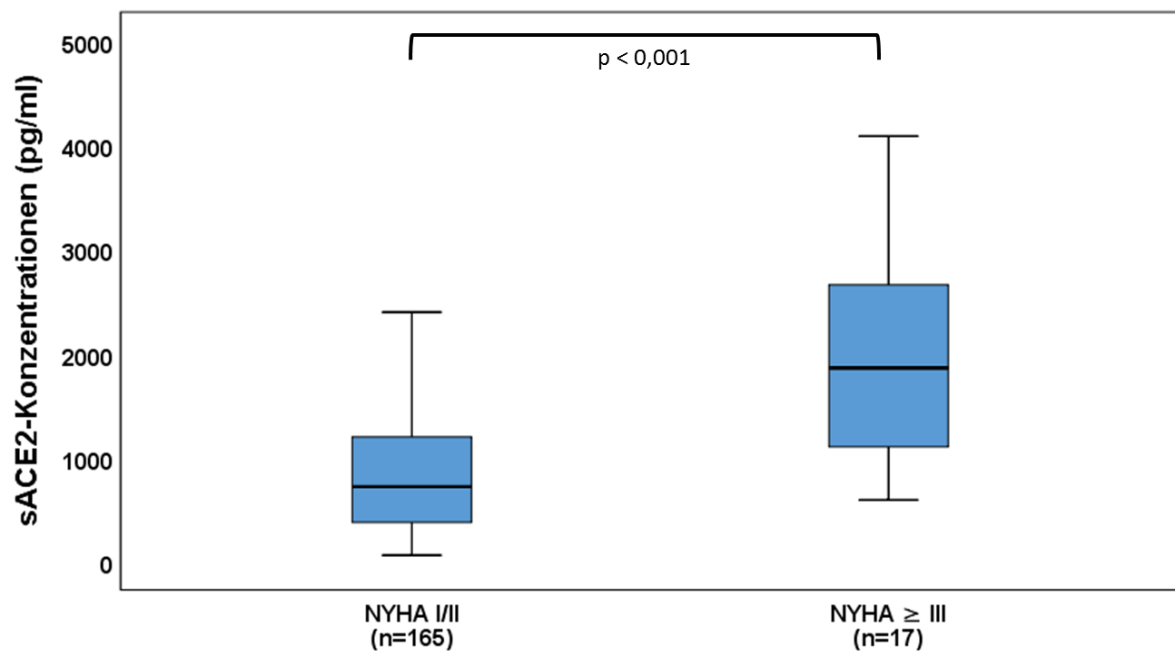


Abbildung 11: sACE2-Konzentrationen von Patienten mit NYHA-Klasse I oder II verglichen mit Patienten mit NYHA-Klasse \geq III.

Abkürzungen: NYHA, New York Heart Association; sACE2, lösliches Angiotensin-Converting-Enzym 2.

6.2.3. sACE2-Konzentrationen gemäß der vorliegenden Residualdefekte

Das Patientenkollektiv wurde zudem in Bezug auf das Vorhandensein von Residualdefekten in verschiedene Subgruppen unterteilt, so dass letztendlich 3 Subgruppen unterschieden wurden: 1. Patienten ohne vorliegende Residualdefekte (n=122), 2. Patienten mit Residualdefekten und überwiegender ventrikulärer Druckbelastung (n=31), d.h. dopplersonographisch gemessenen systolischen Druckgradienten ≥ 60 mmHg in der Pulmonal- oder Aortenstrombahn, 3. Patienten mit Residualdefekten und überwiegender ventrikulärer Volumenbelastung (n=29), d.h. vorliegenden Klappeninsuffizienzen \geq Grad II. Die Patienten mit Eisenmenger-Reaktion wurden der Subgruppe der Patienten mit ventrikulärer Druckbelastung zugeordnet, wohingegen die Patienten mit nicht korrigierten zyanotischen AHF in die Subgruppe der Patienten mit ventrikulärer Volumenbelastung eingeordnet wurden.

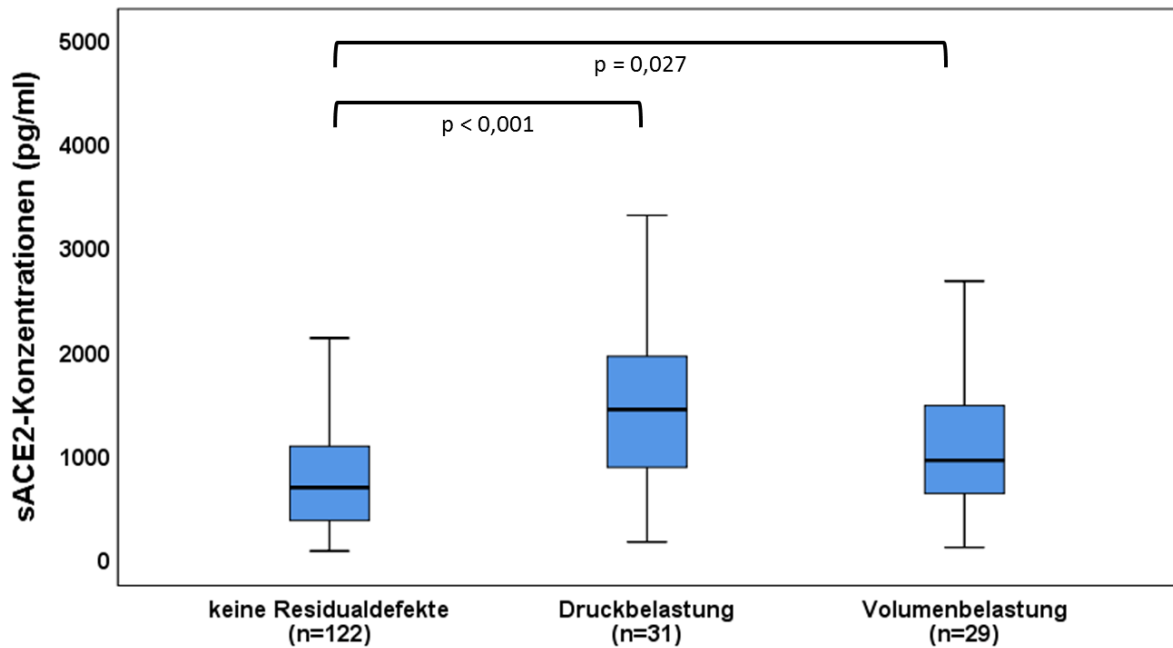


Abbildung 12: sACE2-Konzentrationen von Patienten ohne Residualdefekte im Vergleich zu Patienten mit einer vorliegenden ventrikulären Druck- bzw. Volumenbelastung.

Abkürzungen: sACE2, lösliches Angiotensin-Converting-Enzym 2.

6.3. Determinanten der sACE2-Konzentrationen

Um die einzelnen Faktoren genauer beurteilen bzw. bewerten zu können, die vor allem mit einer Erhöhung der sACE2-Konzentrationen assoziiert sind, wurde eine lineare Regressionsanalyse in einem univariablen und multivariablen Modell durchgeführt (Tabelle 4).

Tabelle 4: Univariable und multivariable lineare Regressionsanalyse zur Identifikation der wichtigsten Determinanten der sACE2-Konzentrationen.

	Univariable Analyse		Multivariable Analyse	
	Regressionskoeffizient	p-Wert	Regressionskoeffizient (95% KI)	p-Wert
Alter (Jahre)	-0,001	0,835	--	--
Männliches Geschlecht	0,018	0,756	--	--
NYHA-Klasse \geq III	0,414	<0,001	0,324 (0,117 – 0,530)	0,002
Diagnose EIS	0,313	<0,001	--	--
Vorhofflimmern	0,301	0,065	--	--
Linker Ventrikel in Systemposition	0,138	0,028	--	--
SaO₂ in Ruhe	-0,019	<0,001	--	--
Kreatinin	0,436	0,001	0,274 (0,007 – 0,540)	0,044
eGFR	-0,003	0,027	--	--
Medikamente:				
ACEI oder ARB	-0,202	0,006	-0,221 (-0,356 – -0,087)	0,001
β-Blocker	0,023	0,713	--	--
MRA	0,167	0,034	--	--
Schleifendiuretika oder Thiazide	0,121	0,067	--	--
Antiarrhythmika	0,219	0,053	--	--

Abkürzungen: ACEI, ACE-Inhibitor; ARB, Angiotensin-Rezeptorblocker; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EIS, Eisenmenger-Physiologie; KI, Konfidenzintervall; MRA, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist; NYHA, New York Heart Association; SaO₂, transkutane Sauerstoffsättigung.

Die univariable Analyse ergab, dass eine höhere NYHA-Klasse \geq III, die Schwere des zugrundeliegenden AHF (nämlich die EIS-Subgruppe als schwerstem AHF), ein linker Ventrikel in Systemposition, ein erhöhter Kreatinin-Wert und die Gabe eines MRA signifikant mit höheren sACE2-Spiegeln assoziiert waren. Hingegen war die Einnahme von ACEI oder ARB mit niedrigeren sACE2-Spiegeln assoziiert. Im multivariablen Modell konnten eine höhere NYHA-Klasse \geq III ($p=0,002$) und die Einnahme von ACEI bzw. ARB ($p=0,001$) als signifikanteste unabhängige Determinanten der sACE2-Konzentrationen in unserem Patientenkollektiv identifiziert werden.

Es fand sich nur eine schwache Korrelation zwischen den sACE2-Konzentrationen und den NT-proBNP-Spiegeln ($r=0,127$; $p=0,024$) bzw. hsTNT-Spiegeln ($r=0,274$; $p=0,010$).

6.4. Prognostische Bedeutung der sACE2-Konzentrationen

Neben der diagnostischen Bedeutung sollte sACE2 zudem hinsichtlich seiner prognostischen Bedeutung im Vergleich zu den etablierten Biomarkern NT-proBNP und hsTNT untersucht werden. Hierzu wurden ROC-Kurven für die Prädiktion der Gesamtmortalität und der Herzinsuffizienz-bedingten Mortalität angefertigt.

Die mittlere Follow-up Dauer betrug $41,2 \pm 18,0$ Monate (Spannbreite 1-66 Monate). In diesem Zeitraum verstarben insgesamt 13/182 (7,1%) Patienten: 9/13 (69,2%) Patienten an terminaler Herzinsuffizienz, 1/13 (7,7%) Patienten an einem plötzlichen Herztod und 3/13 (23,1%) Patienten an anderen, nicht-kardialen Ursachen.

6.4.1. Prädiktion der Gesamtmortalität

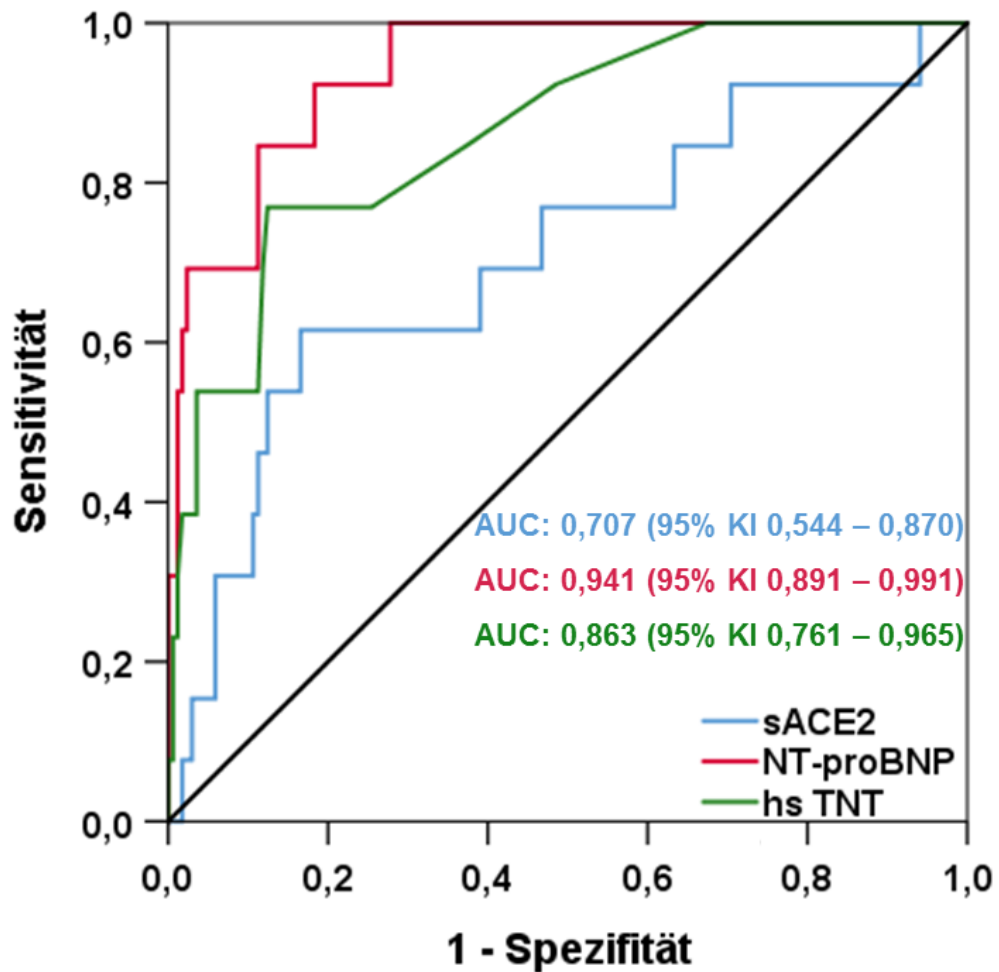


Abbildung 13: ROC-Kurven von sACE2, NT-proBNP und hsTNT zur Prädiktion der Gesamtmortalität.

Abkürzungen: AUC, Fläche unter der Kurve; hsTNT, hochsensitives Troponin T; KI, Konfidenzintervall; NT-proBNP, N-terminales Ende des B-natriuretischen Propeptids; sACE2, lösliches Angiotensin-Converting-Enzym 2.

Gemäß der AUC zeigt sich, dass sACE2 zur Prädiktion der Gesamtmortalität den etablierten Biomarkern NT-proBNP und hsTNT unterlegen ist, was statistisch auch im ROC-Kurven-Vergleich signifikant war (Tabelle 5).

Tabelle 5: Vergleich der über die ROC-Kurven-Analyse ermittelten AUC hinsichtlich der Prädiktion der Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingten Mortalität.

Prädiktion der Gesamtmortalität				
Variable	AUC (95% KI)	p-Wert	AUC Differenz zu sACE2	p-Wert
NT-proBNP	0,941 (0,891 – 0,991)	<0,001	0,234	0,004
hs TNT	0,863 (0,761 – 0,965)	<0,001	0,156	0,091
sACE2	0,707 (0,544 – 0,870)	0,016	--	--
Prädiktion der Herzinsuffizienz-bedingten Mortalität				
Variable	AUC (95% KI)	p-Wert	AUC Differenz zu sACE2	p-Wert
NT-proBNP	0,945 (0,895 – 0,996)	<0,001	0,088	0,153
hs TNT	0,849 (0,712 – 0,985)	<0,001	-0,008	0,927
sACE2	0,857 (0,736 – 0,978)	<0,001	--	--

Abkürzungen: AUC, Fläche unter der Kurve; hsTNT, hochsensitives Troponin T; KI, Konfidenzintervall; NT-proBNP, N-terminales Ende des B-natriuretischen Propeptids; sACE2, lösliches Angiotensin-Converting-Enzym 2.

6.4.2. Prädiktion der Herzinsuffizienz-bedingten Mortalität

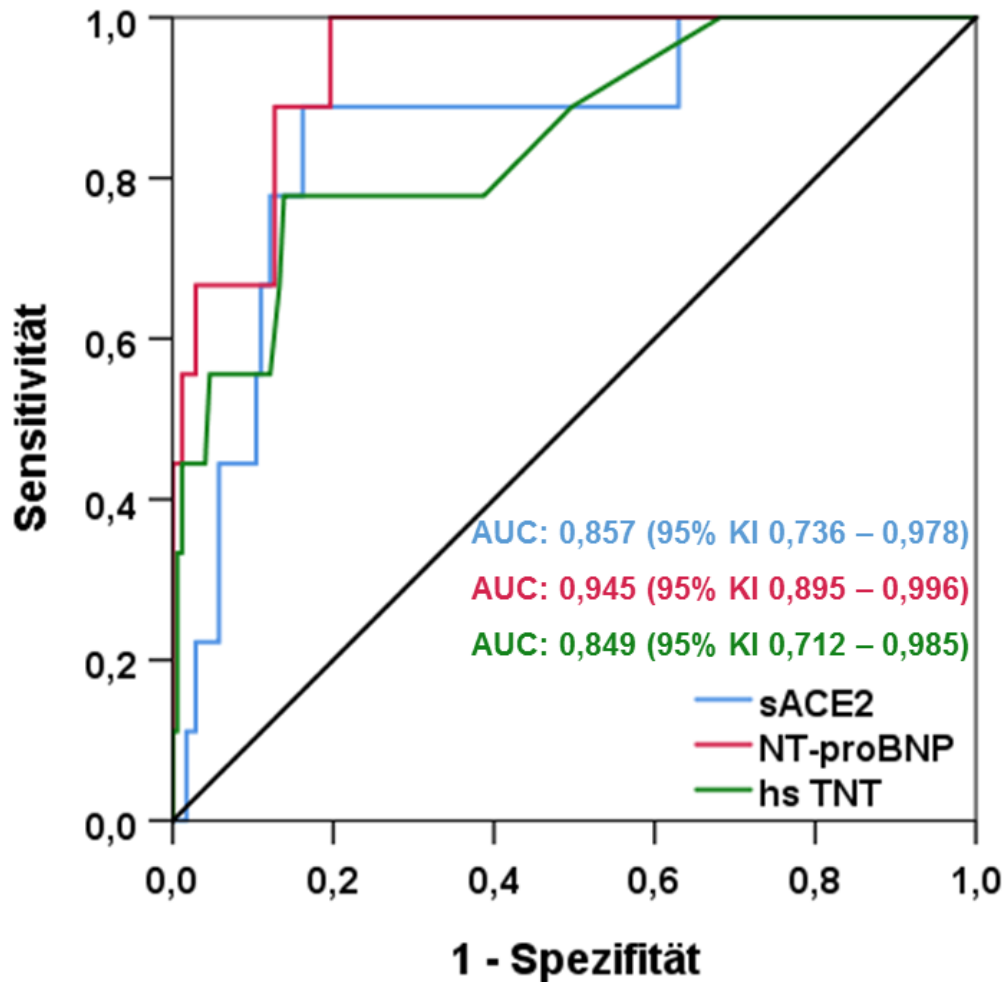


Abbildung 14: ROC-Kurven von sACE2, NT-proBNP und hsTNT zur Prädiktion der Herzinsuffizienz-bedingten Mortalität.

Abkürzungen: AUC, Fläche unter der Kurve; hsTNT, hochsensitives Troponin T; KI, Konfidenzintervall; NT-proBNP, N-terminales Ende des B-natriuretischen Propeptids; sACE2, lösliches Angiotensin-Converting-Enzym 2.

Für die Herzinsuffizienz-bedingte Mortalität zeigte sich für sACE2 eine ähnlich gute AUC wie für hsTNT oder NT-proBNP. Auch beim Vergleich der AUC fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 5).

6.4.3. Kaplan-Meier-Überleben gemäß sACE2 Quartil

Im Folgenden wurde eine Kaplan-Meier-Überlebenskurve für die Herzinsuffizienz-bedingte Mortalität in Bezug auf die verschiedenen sACE2 Quartile (siehe Tabelle 3) angefertigt, wobei die Quartile 1-3 zusammengefasst betrachtet wurden. Hier zeigte sich eine signifikant höhere Sterblichkeit der Patienten im 4. Quartil im Vergleich zu den Patienten in den Quartilen 1-3 ($p < 0,001$; Log-Rank-Test).

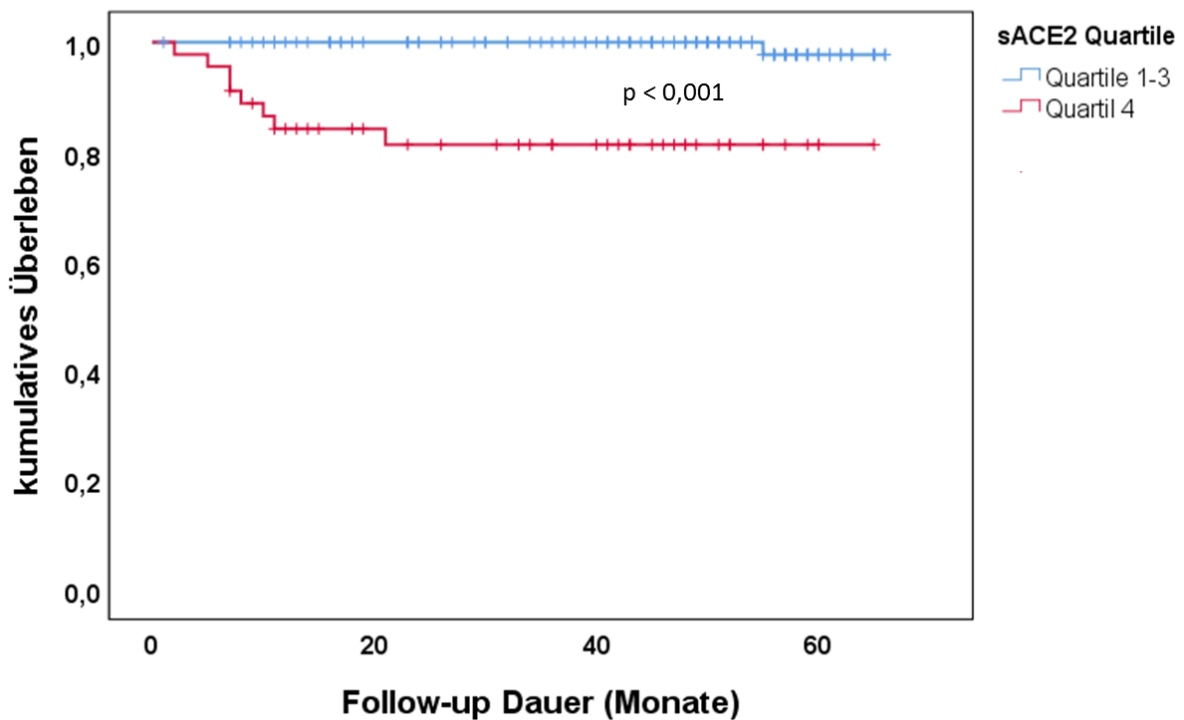


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Herzinsuffizienz-bedingten Mortalität in Abhängigkeit von den sACE2 Quartilen.

Abkürzungen: sACE2, lösliches Angiotensin-Converting-Enzym 2.

6.4.4. Multivariable Cox-Regressionsanalyse mit Adjustierung

Da sich bei der linearen Regressionsanalyse mehrere Einflussfaktoren auf die sACE2-Spiegel gezeigt haben, wurde zudem eine multivariable Cox-Regressionsanalyse mit Adjustierung für das Alter, den Kreatininwert und die Einnahme von ACEI oder ARB bzw. MRA durchgeführt (Tabelle 6).

Hier fanden sich für die Vorhersage der Gesamtmortalität eine höhere NYHA-Klasse \geq III und hs TNT als unabhängige Faktoren ($p=0,001$ und $p=0,005$). Im Gegensatz dazu konnten eine höhere NYHA-Klasse \geq III und NT-proBNP als unabhängige Faktoren zur Vorhersage der Herzinsuffizienz-bedingten Mortalität ausgemacht werden ($p=0,005$ und $p=0,007$).

Tabelle 6: Univariable und multivariable Cox-Regressions-Analyse zur Identifikation von Prädiktoren der Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-bedingten Mortalität.

Prädiktoren der Gesamtmortalität				
Variable	Univariable Analyse		Multivariable Analyse *	
	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert
NYHA-Klasse \geq III	48,227 (13,169-176,614)	<0,001	14,834 (3,106-70,861)	0,001
NT-proBNP \log_{10}	25,733 (9,436-70,178)	<0,001	6,530 (1,558-27,374)	0,010
hs TNT \log_{10}	79,990 (15,694-407,710)	<0,001	87,513 (3,887-1970,410)	0,005
sACE2 \log_{10}	8,002 (1,612-39,733)	0,011	1,701 (0,268-10,816)	0,573
Ejektionsfraktion des SV	0,922 (0,887-0,959)	<0,001	0,918 (0,859-0,982)	0,013
Prädiktoren der Herzinsuffizienz-bedingten Mortalität				
	Univariable Analyse		Multivariable Analyse *	
	HR (95% KI)	p-Wert	HR (95% KI)	p-Wert
NYHA-Klasse \geq III	112,091 (13,966-899,614)	<0,001	67,372 (3,503-1295,617)	0,005
NT-proBNP \log_{10}	34,352 (10,066-117,226)	<0,001	129,305 (3,697-4522,458)	0,007
hs TNT \log_{10}	103,845 (13,954-772,828)	<0,001	81,959 (2,380-2821,900)	0,015
sACE2 \log_{10}	59,486 (5,947-595,019)	0,001	22,676 (0,693-742,035)	0,079
Ejektionsfraktion des SV	0,926 (0,883-0,972)	0,002	0,923 (0,823-1,036)	0,174

* Adjustiert für Alter, Kreatinin, Einnahme von ACEI/ARB und MRA

Abkürzungen: ACEI, ACE-Inhibitor; ARB, Angiotensin-Rezeptorblocker; HR, Hazard Ratio; hsTNT, hochsensitives Troponin T; KI, Konfidenzintervall; NT-proBNP, N-terminales Ende des B-natriuretischen Propeptids; NYHA, New York Heart Association; sACE2, lösliches Angiotensin-Converting-Enzym 2; SV, Systemventrikel.

6.5. Diskussion

Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, um Einflussfaktoren auf sACE2-Spiegel bei erwachsenen Patienten mit komplexen AHF zu evaluieren, da im Rahmen der COVID-19 Pandemie bei älteren und männlichen Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonie bzw. manifesten kardiovaskulären Erkrankungen erhöhte sACE2 Spiegel bzw. eine erhöhte ACE2 Expression in der Lunge nachgewiesen werden konnten [4, 17-19, 26] und der membranständige ACE2-Rezeptor als Rezeptor des Spike-Proteins von SARS-CoV-2 identifiziert wurde, der den Eintritt des Virus in die Zelle ermöglicht [10, 96]. Zudem sollte der prognostische Stellenwert von sACE2 in diesem Patientenkollektiv im Vergleich zu den etablierten Standardbiomarkern NT-proBNP und hsTNT untersucht werden.

6.5.1. sACE2-Konzentrationen in verschiedenen Subgruppen

In unserer Studie konnten signifikant erhöhte Serumspiegel des löslichen ACE2 bei Patienten mit komplexen AHF im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe gefunden werden, so dass auch hier ein Zusammenhang von erhöhten sACE2-Konzentrationen und kardiovaskulären Erkrankungen zu bestehen scheint. Zudem zeigte eine Subgruppenanalyse, dass die sACE2-Spiegel mit dem Schweregrad des AHF anstiegen, wobei Patienten mit Eisenmangel-Physiologie die höchsten Konzentrationen von sACE2 und Patienten mit TGA und systemischem RV die niedrigsten sACE2-Konzentrationen aufwiesen (Abbildung 9). Überraschenderweise fanden sich bei Patienten mit TGA und systemischem LV höhere sACE2-Spiegel als bei Patienten mit TGA und systemischem RV, was einen Zusammenhang mit der Morphologie des Systemventrikels nahelegt. Aus diesem Grund wurde ebenfalls eine Subgruppenanalyse hinsichtlich der Ventrikelmorphologie durchgeführt, die bei Patienten mit morphologisch rechtem Systemventrikel signifikant niedrigere sACE2-Spiegel erbrachte (Abbildung 10). Eine geringere Freisetzung an Biomarker-Substanzen konnte auch für die B-Typ natriuretischen Peptide bei Patienten mit rechtem Systemventrikel aufgezeigt werden [97]. Es fand sich jedoch keine signifikante Korrelation von sACE2 und NT-proBNP in unserer Studie, was auf einen unterschiedlichen pathophysiologischen Freisetzungsmechanismus schließen lässt. So konnte in einer weiteren Subgruppenanalyse gezeigt werden, dass sich bei einer vorliegenden Druckbelastung der Ventrikel höhere sACE2-Spiegel zeigten als bei einer vorliegenden Volumenbelastung der Ventrikel oder bei keinen vorliegenden, hämodynamisch relevanten Residualdefekten (Abbildung 12). In einer weiteren Subgruppenanalyse konnte gezeigt werden, dass Patienten mit höherer NYHA-Klasse \geq III höhere sACE2 Konzentrationen aufwiesen als Patienten mit NYHA-Klasse I oder II (Abbildung 11), so dass höhere sACE2-Spiegel auf eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz hinweisen könnten. Unsere Ergebnisse sind im Einklang mit denen einer vorangegangenen Studie, in der die

Plasmakonzentrationen von sACE2 bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz untersucht wurden [1]. Auch hier zeigte sich ein Anstieg der sACE2-Spiegel mit ansteigender NYHA-Klasse, wobei die höchsten Serumkonzentrationen in einem akuten Stadium der Erkrankung (NYHA IV) gemessen werden konnten. Außerdem fanden sich in dieser Studie erhöhte Konzentrationen an sACE2 bei Patienten, welche MRA oder Schleifendiuretika einnahmen, während eine Dauermedikation mit ACEI oder ARB keine Veränderung der sACE2-Spiegel bewirkten. Obwohl die B-Typ natriuretischen Peptide in der oben genannten Studie mit den sACE2-Spiegeln signifikant korrelierten, war diese Korrelation von NT-proBNP und sACE2 in unserer Kohorte mit geringer statistischer Signifikanz eher schwach ausgeprägt.

6.5.2. Einflussfaktoren auf die sACE2-Konzentrationen

Zur exakteren Evaluierung der verschiedenen Einflussfaktoren auf die sACE2-Spiegel wurde eine univariable und multivariable lineare Regressionsanalyse durchgeführt (Tabelle 4). Hier waren in der univariablen Analyse eine höhere NYHA-Klasse \geq III, die Schwere des zugrundeliegenden AHF (nämlich die EIS-Subgruppe als schwerstem AHF), ein linker Ventrikel in Systemposition, ein erhöhter Kreatinin-Wert und die Einnahme eines MRA mit erhöhten sACE2-Konzentrationen assoziiert. Hingegen war die Einnahme von ACEI oder ARB mit niedrigeren sACE2-Spiegeln assoziiert. In der multivariablen Analyse konnte eine höhere NYHA-Klasse \geq III als signifikantester und unabhängiger Faktor für erhöhte sACE2-Konzentrationen ermittelt werden. Im Gegensatz dazu war die Einnahme von ACEI oder ARB der signifikanteste und unabhängige Faktor für niedrigere sACE2-Konzentrationen. Somit stimmen unsere Ergebnisse mit einer früheren Studie überein, welche zwei unabhängige Kohorten von Patienten mit Linksherzinsuffizienz bezüglich der vorliegenden sACE2-Konzentrationen untersuchte und zum Ergebnis kam, dass eine Dauermedikation mit ACEI oder ARB mit niedrigeren sACE2-Spiegeln assoziiert ist, wohingegen die Einnahme von MRA mit höheren sACE2-Konzentrationen einhergeht [4]. Letztendlich wurde mit dieser Studie widerlegt, dass die Einnahme von ACEI bzw. ARB zu erhöhten sACE2-Spiegeln führen könnte und damit eine erhöhte Vulnerabilität für SARS-CoV-2 gegeben wäre. Zusätzlich konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass vor allem männliche und ältere Patienten mit Linksherzinsuffizienz erhöhte sACE2-Konzentrationen aufweisen. Diesen Zusammenhang konnten wir in unserer Studie nicht nachweisen, was teilweise durch die unterschiedliche Altersstruktur der Patientenkohorten in beiden Studien bedingt sein könnte. So lag das Durchschnittsalter in unserer Patienten-Kohorte bei ungefähr 30 Jahren, während die Kohorte in der Studie von Sama et al. einen Altersdurchschnitt von 70 Jahren aufwies [4].

6.5.3. sACE2-Konzentrationen in anderen Patientenkohorten

Aufgrund des Pathomechanismus der ACE2-Rezeptoren in der aktuellen COVID-19 Pandemie wurden sACE2-Konzentrationen in weiteren Patientenkohorten untersucht. So konnten in einer Studie von Zhou et al. erhöhte sACE2-Spiegel bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) im Vergleich zu Patienten ohne KHK nachgewiesen werden [3]. Besonders signifikante Unterschiede der sACE2-Spiegel zeigten sich zwischen Patienten mit einer koronaren Mehrgefäßerkrankung und Patienten ohne KHK ($p=0,009$), wohingegen die Unterschiede zwischen Patienten mit koronarer 1-Gefäßerkrankung und Patienten ohne KHK nur schwach signifikant waren ($p=0,054$). Da in dieser Studie derselbe sACE2-Assay der Firma Cloud-Clone Corporation wie in unserer Studie verwendet wurde, können die gemessenen Absolutwerte miteinander verglichen werden. Interessanterweise zeigten Patienten mit diagnostizierter koronarer Herzkrankheit deutlich höhere sACE2-Konzentrationen (circa 5000 bis 6000 pg/ml) als unsere Patienten mit komplexen AHF und einem NYHA-Stadium \geq III (circa 2000 pg/ml). Diese Unterschiede könnten einerseits durch das zusätzliche Vorliegen verschiedener kardiovaskulärer Komorbiditäten (wie zum Beispiel einer höheren Prävalenz an kardiovaskulären Risikofaktoren wie einer arteriellen Hypertonie oder einem vorliegenden Diabetes mellitus) bedingt sein, da bekannt ist, dass Patienten mit diesen kardiovaskulären Risikofaktoren eine erhöhte ACE2-Expression aufweisen. Andererseits könnten diese Unterschiede auch mit der zugrundeliegenden Pathophysiologie erklärt werden, da das RAAS und dessen Gegenspieler bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit aufgrund der ischämischen Genese offenbar stärker aktiviert werden und die Aktivierung mit dem Ausmaß der Ischämie auch anzusteigen scheint. Dementsprechend zeigten Patienten mit einer koronaren Mehrgefäßerkrankung vergleichsweise höhere sACE2-Spiegel als Patienten mit einer koronaren Eingefäßerkrankung. Im Gegensatz dazu liegt bei Patienten mit komplexen AHF in der untersuchten Altersgruppe normalerweise keine ischämische Genese bei eingeschränkter myokardialer Funktion vor; vielmehr entsteht bei diesem Patientenkontinuum eine myokardiale Funktionseinschränkung in der Regel auf dem Boden einer langanhaltenden ventrikulären Druck- oder Volumenbelastung. Zudem äußert sich die myokardiale Dysfunktion gerade bei Patienten mit komplexen AHF nicht immer als ausschließlich systolische Funktionseinschränkung, sondern als komplexes Zusammenspiel zwischen systolischer und diastolischer Dysfunktion, was letztendlich dann zur Manifestation einer Herzinsuffizienz führen kann.

Eine weitere Arbeitsgruppe um J. Stegbauer untersuchte bei Patienten mit Aortenklappenstenose und Mitralklappeninsuffizienz die ACE2-Expression an myokardialen Gewebeproben, die während des operativen Eingriffs aus dem linksventrikulären Septum entnommen und einer Proteom-Analyse mittels Massenspektrometrie unterzogen wurden [5]. Es zeigte sich, dass Patienten mit

einer Aortenklappenstenose, d.h. einer vorliegenden ventrikulären Druckbelastung, eine signifikant höhere ACE2-Expression aufwiesen als die herzgesunde Kontrollgruppe oder Patienten mit einer Mitralklappeninsuffizienz, d.h. einer vorliegenden ventrikulären Volumenbelastung. Zusätzlich lag bei den meisten Patienten mit Aortenklappenstenose eine relevante arterielle Hypertonie vor. Offenbar scheint ACE2 demnach bei ventrikulären Druckbelastungen stärker exprimiert zu werden als bei ventrikulären Volumenbelastungen. In unserer Studie konnten ebenfalls signifikant höhere sACE2-Konzentrationen bei Patienten mit einer ventrikulären Druckbelastung im Vergleich zu Patienten ohne vorliegende relevante Residualdefekte aufgezeigt werden ($p < 0,001$). Zudem konnten aber auch bei Patienten mit einer ventrikulären Volumenbelastung signifikante Unterschiede zu Patienten ohne relevante Residualdefekte gefunden werden ($p = 0,027$) (Abbildung 12). Diese Unterschiede mögen daraus resultieren, dass alle Patienten in der Studie von J. Stegbauer keine relevante Herzinsuffizienz aufwiesen (da alle NYHA-Klasse I), wohingegen in unserer Studie die meisten Patienten mit einer ventrikulären Volumenbelastung aufgrund einer vorliegenden Herzinsuffizienz mäßiggradige Klappeninsuffizienzen aufwiesen. Obwohl die Einnahme von ACEI oder ARB in unserer Studie mit erniedrigten sACE2-Spiegeln assoziiert war, konnte in der Studie von J. Stegbauer eine erhöhte myokardiale ACE2-Expression für die Einnahme von ACEI, jedoch nicht von ARB festgestellt werden. Trotz dieser kontroversen Ergebnisse wird aktuell allen Patienten empfohlen, ihre ACEI bzw. ARB Medikation fortzuführen, zumal neuere Studien bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz zu demselben Ergebnis wie unsere Studie gekommen sind [4, 26] und auch bei Patienten mit ACEI oder ARB Medikation keine schwereren COVID-19 Verläufe oder gar höhere Mortalität dokumentiert werden konnten als bei Patienten ohne diese Medikation [98, 99]. Dies gilt auch für die Einnahme von MRA, obwohl hier in mehreren Studien eine Erhöhung der sACE2-Konzentrationen bzw. mACE2 Expression nachgewiesen werden konnte [4, 100]. Bereits im Jahr 2005 konnte die Arbeitsgruppe um S. Keidar zeigen, dass die ACE2-Aktivität in Makrophagen, die aus dem Blut von Patienten mit chronischer Linksherzinsuffizienz gewonnen wurden, nach der Gabe von Spironolacton ansteigt und positive Effekte von MRA bei der Herzinsuffizienz neben der Reduktion des oxidativen Stresses möglicherweise auch über einen Anstieg von ACE2 vermittelt werden [101].

Eine andere Arbeitsgruppe um J. Sandoval untersuchte ACE2-Konzentrationen im Serum von 85 Patienten mit pulmonalerterieller Hypertonie unterschiedlicher Ätiologie und verglich sie mit den ACE2-Konzentrationen von gesunden Blutspendern [102]. In der Patientengruppe fanden sich deutlich erhöhte ACE2-Spiegel im Vergleich zu den gesunden Blutspendern (8,7 ng/ml versus 4,53 ng/ml; $p = 0,011$). Innerhalb der Patientengruppe, die auch 25 Patienten mit AHF beinhaltete, ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede. Ebenso zeigten sich keine Unterschiede der ACE2-Konzentrationen im Blut, welches aus einer peripheren Vene entnommen wurde im Vergleich zur Entnahme aus der Pulmonalarterie. Dies lässt den Rückschluss zu, dass die im

peripheren Blut gemessenen ACE2-Konzentrationen bei dieser Patientenkohorte die spezifischen ACE2-Konzentrationen in der Lungenstrombahn gut widerspiegeln. Daneben wurden auch noch die Aktivität von ACE2 und Antikörper gegen ACE2 bestimmt. Hier zeigten sich eine signifikant erniedrigte ACE2-Aktivität und signifikant erhöhte ACE2-Antikörperkonzentrationen in der Patientengruppe. Es wurde daher die Hypothese aufgestellt, dass die Aktivität des ACE2 aufgrund gleichzeitig erhöhter Konzentrationen von ACE2-Antikörpern vermindert sei.

6.5.4. Limitationen der Studie

Unsere Studie weist einige Limitationen auf, die in Betracht gezogen werden sollten. Einerseits können keine direkten Rückschlüsse bezüglich der erhobenen sACE2-Konzentrationen im Serum und dem Infektionsrisiko bzw. dem Verlauf einer COVID-19 Erkrankung gezogen werden, da gegenwärtig keine epidemiologischen Daten zur Inzidenz einer SARS-CoV-2 Infektion oder gar einer COVID-19 Erkrankung für unsere Patienten-Kohorte existieren. Um sACE2-Konzentrationen zur Risikostratifikation diesbezüglich einsetzen zu können, wären diese Daten aber unerlässlich. Andererseits ist bisher noch nicht abschließend geklärt, ob die Konzentration des löslichen ACE2 in direktem Verhältnis zur Expression des membrangebundenen ACE2 steht, da vorangegangene Studien gezeigt haben, dass die Freisetzung von löslichem ACE2 durch die Aktivierung einer Disintegrin und Metalloproteinase (ADAM) -17 vermittelt wird, die nicht notwendigerweise die membrangebundene Form äquimolar in die lösliche Form umsetzt [103-105]. Demnach ist das Zusammenspiel zwischen Expression von mACE2, der Interaktion von ADAM-17 und der Freisetzung von sACE2 ins Blut derzeit noch unklar. Dennoch konnten in klinischen Studien das männliche Geschlecht, ein fortgeschrittenes Alter, vorliegende kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie das Vorliegen einer Herzinsuffizienz als signifikante Prädiktoren für einen schweren Verlauf der COVID-19 Erkrankung ausgemacht werden [15-20, 106], was möglicherweise durch erhöhte sACE2-Konzentrationen bedingt sein könnte [1, 2, 4, 12-14, 26, 94]. Allerdings sind weitere Studien notwendig, um den Zusammenhang zwischen sACE2-Konzentrationen und der Vulnerabilität für SARS-CoV-2 bzw. dem Verlauf einer COVID-19 Erkrankung bei erwachsenen Patienten mit komplexen AHF zu klären.

6.5.5. Prognostischer Stellenwert von sACE2

In einigen früheren Studien konnte demonstriert werden, dass sACE2 möglicherweise ein Marker darstellt, welcher ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse anzeigen, aber auch eine

prognostische Bedeutung aufweisen könnte [107]. So konnte gezeigt werden, dass erhöhte sACE2-Spiegel bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit einen unabhängigen Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellen [14]. Zudem kristallisierte sich sACE2 als unabhängiger prognostischer Faktor bei Patienten mit chronischer Linksherzinsuffizienz bezüglich eines kombinierten Endpunktes (bestehend aus Tod, Herztransplantation oder Rehospitalisation wegen akuter oder verschlechterter Herzinsuffizienz) heraus [2]. Eine prognostische Bedeutung konnte auch bei Patienten mit Chagas-Erkrankung nachgewiesen werden [63]. In der letztgenannten Studie konnte für sACE2 sogar ein gleichbedeutender prognostischer Stellenwert wie für BNP aufgezeigt werden.

In unserer Studie konnten für die Gesamtmortalität lediglich eine höhere NYHA-Klasse \geq III und hsTNT sowie für die Herzinsuffizienz-bedingte Mortalität eine NYHA-Klasse \geq III und NT-proBNP als unabhängige Prädiktoren nach entsprechender Adjustierung identifiziert werden. Diese Ergebnisse sind nicht erstaunlich, denn trotz der subjektiven Komponente der Zuordnung zu einer NYHA-Klasse konnte in Studien sowohl bei Patienten mit HFrEF als auch HFpEF die prognostische Bedeutung der NYHA-Klasse belegt werden [108, 109]. Zudem konnten Bredy et al. nachweisen, dass die NYHA-Klassifikation auch bei EMAH-Patienten prognostisch aussagekräftig ist, da Patienten in NYHA-Klasse III ein 9-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Patienten in NYHA-Klasse I aufwiesen [110]. Bei einem ähnlichen Hochrisikokollektiv an EMAH-Patienten wie dem unseren, das für eine Herzinsuffizienz prädestiniert ist, konnten ebenfalls die NYHA-Klasse, ein rechter Ventrikel in Systemposition und ein BNP-Wert > 164 pg/ml als unabhängige Prädiktoren der Gesamtmortalität ausgemacht werden [111]. Zudem konnte bei EMAH-Patienten für hsTNT ein prognostischer Stellenwert in mehreren Studien nachgewiesen werden [61, 90]. Auch wenn sACE2 nicht als unabhängiger prognostischer Faktor in unserem Patientenkollektiv ausgemacht werden konnte, konnte dennoch für Patienten im höchsten sACE2-Quartil (Quartil 4) eine signifikant erhöhte Herzinsuffizienz-bedingte Mortalität im Vergleich zu den Patienten in den anderen Quartilen (Quartil 1-3) aufgezeigt werden (Abbildung 15).

6.5.6. Schlussfolgerungen

Die vorliegende Untersuchung mit Bestimmung der sACE2-Konzentrationen im Serum bei Patienten mit komplexen AHF zeigte, dass erhöhte sACE2-Konzentrationen bei allen Subgruppen von Patienten mit komplexen AHF im Vergleich zu gesunden Kontroll-Probanden nachweisbar waren, was einen Bezug von sACE2 zu kardiovaskulären Erkrankungen unterstreicht und möglicherweise eine dadurch bedingte erhöhte Vulnerabilität für SARS-CoV-2 anzeigen könnte.

Aufgrund der dualen Rolle von ACE2 – sowohl Gegenspieler innerhalb des RAAS als auch Rezeptor für SARS-CoV-2 in der aktuellen COVID-19 Pandemie – wurden sACE2-Spiegel im Blut oder die ACE2-Expression in myokardialen Gewebeproben bereits in Patientenkollektiven mit anderen kardialen Grunderkrankungen bestimmt und auch hier erhöhte sACE2-Konzentrationen bzw. eine erhöhte Expression von ACE2 beobachtet [3, 5, 106, 112, 113]. Im Gegensatz dazu scheint die ACE2-Expression im Lungengewebe bzw. in Alveolarepithelien bei chronischen Lungenerkrankungen (wie COPD oder Asthma) im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen nicht erhöht [27] bzw. bei Patienten mit Lungenfibrose eher reduziert zu sein [114].

Die höchsten sACE2-Konzentrationen konnten in unserem Patientenkollektiv bei der EIS-Subgruppe und Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse \geq III) gefunden werden, so dass sACE2-Spiegel den Schweregrad des vorliegenden Herzfehlers repräsentieren, aber auch die fortgeschrittene Herzerkrankung anzeigen. Als weitere signifikante Einflussfaktoren auf die sACE2-Spiegel konnten der Kreatinin-Wert, die Morphologie des Systemventrikels, die Einnahme von ACEI/ARB und MRA ermittelt werden. Bei der multivariablen Analyse konnte jedoch lediglich eine höhere NYHA-Klasse \geq III als signifikantester unabhängiger Faktor für erhöhte sACE2-Spiegel ausgemacht werden, so dass eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz anscheinend die wichtigste Determinante in unserem Patientenkollektiv darstellt und solche Patienten möglicherweise am vulnerabelsten zu sein scheinen. Analog zu neueren Studien war die Einnahme von ACEI oder ARB in unserem Patientenkollektiv ebenfalls eher mit niedrigeren (statt höheren) sACE2-Spiegeln assoziiert [4].

Was die prognostische Aussagekraft von sACE2-Konzentrationen angeht, so fanden sich keine Unterschiede zwischen sACE2, NT-proBNP und hsTNT für die Vorhersage der Herzinsuffizienz-bedingten Mortalität, wohingegen sACE2 für die Vorhersage der Gesamtmortalität den etablierten Standardmarkern NT-proBNP und hsTNT im ROC-Kurven-Vergleich deutlich unterlegen war. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Patienten mit den höchsten sACE2-Spiegeln (entsprechend Quartil 4) eine signifikant höhere Herzinsuffizienz-bedingte Mortalität aufweisen. Die prognostische Bedeutung von sACE2 konnte bereits in früheren Studien bei Patienten mit chronischer Linksherzinsuffizienz nachgewiesen werden [2]. Nichtsdestotrotz konnten nach Adjustierung für diverse Einflussgrößen eine höhere NYHA-Klasse \geq III und hsTNT für die Gesamtmortalität und eine höhere NYHA-Klasse \geq III und NT-proBNP für die Herzinsuffizienz-bedingte Mortalität als unabhängige Prädiktoren identifiziert werden, so dass sACE2 letztendlich für dieses Patientenkollektiv kein robuster prognostischer Marker darstellt.

7. Literaturverzeichnis

1. Epelman S, Tang WH, Chen SY, Van Lente F, Francis GS, Sen S
Detection of soluble angiotensin-converting enzyme 2 in heart failure: insights into the endogenous counter-regulatory pathway of the renin-angiotensin-aldosterone system.
J Am Coll Cardiol 2008, 52(9):750-754.
2. Epelman S, Shrestha K, Troughton RW, Francis GS, Sen S, Klein AL, Tang WH
Soluble angiotensin-converting enzyme 2 in human heart failure: relation with myocardial function and clinical outcomes.
Journal of cardiac failure 2009, 15(7):565-571.
3. Zhou X, Zhang P, Liang T, Chen Y, Liu D, Yu H
Relationship between circulating levels of angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin-(1-7)-MAS axis and coronary heart disease.
Heart and vessels 2020, 35(2):153-161.
4. Sama IE, Ravera A, Santema BT, van Goor H, Ter Maaten JM, Cleland JGF, Rienstra M, Friedrich AW, Samani NJ, Ng LL *et al*
Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors.
European heart journal 2020, 41(19):1810-1817.
5. Stegbauer J, Kraus M, Nordmeyer S, Kirchner M, Ziehm M, Dommisch H, Kelle S, Kelm M, Baczko I, Landmesser U *et al*
Proteomic Analysis Reveals Upregulation of ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2), the Putative SARS-CoV-2 Receptor in Pressure-but Not Volume-Overloaded Human Hearts.
Hypertension (Dallas, Tex : 1979) 2020, 76(6):e41-e43.
6. Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, Sax U, Olchvary J, Peters B, Bauer U, Hense HW
Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany : a study of the Competence Network for Congenital Heart Defects.
Clin Res Cardiol 2011, 100(12):1111-1117.
7. Diller GP, Breithardt G, Baumgartner H
Congenital heart defects in adulthood.
Dtsch Arztebl Int 2011, 108(26):452-459.
8. Hess J, Bauer U, de Haan F, Flesch J, Gohlke-Bärwolf C, Hagl S, Hofbeck M, Kaemmerer H, Kallfelz HC, Lange PE *et al*
Empfehlungen für Erwachsenen- und Kinderkardiologen zum Erwerb der Zusatz-Qualifikation „Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern“ (EMAH).
Clinical Research in Cardiology Supplements 2007, 2(1):19-26.
9. Shaddy RE, Webb G
Applying heart failure guidelines to adult congenital heart disease patients.
Expert Rev Cardiovasc Ther 2008, 6(2):165-174.

10. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, Raizada MK, Grant MB, Oudit GY
Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2.
Circ Res 2020, 126(10):1456-1474.
11. Wang K, Gheblawi M, Oudit GY
Angiotensin Converting Enzyme 2: A Double-Edged Sword.
Circulation 2020, 142(5):426-428.
12. Basu R, Poglitsch M, Yogasundaram H, Thomas J, Rowe BH, Oudit GY
Roles of Angiotensin Peptides and Recombinant Human ACE2 in Heart Failure.
J Am Coll Cardiol 2017, 69(7):805-819.
13. Walters TE, Kalman JM, Patel SK, Mearns M, Velkoska E, Burrell LM
Angiotensin converting enzyme 2 activity and human atrial fibrillation: increased plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is associated with atrial fibrillation and more advanced left atrial structural remodelling.
Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology 2017, 19(8):1280-1287.
14. Ramchand J, Patel SK, Srivastava PM, Farouque O, Burrell LM
Elevated plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is an independent predictor of major adverse cardiac events in patients with obstructive coronary artery disease.
PloS one 2018, 13(6):e0198144.
15. Karlberg J, Chong DS, Lai WY
Do men have a higher case fatality rate of severe acute respiratory syndrome than women do?
American journal of epidemiology 2004, 159(3):229-231.
16. Onder G, Rezza G, Brusaferro S
Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy.
JAMA 2020, 323(18):1775-1776.
17. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, Madhur MS, Tomaszewski M, Maffia P, D'Acquisto F *et al*
COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options.
Cardiovasc Res 2020, 116(10):1666-1687.
18. Pinto BGG, Oliveira AER, Singh Y, Jimenez L, Gonçalves ANA, Ogawa RLT, Creighton R, Schatzmann Peron JP, Nakaya HI
ACE2 Expression Is Increased in the Lungs of Patients With Comorbidities Associated With Severe COVID-19.
The Journal of infectious diseases 2020, 222(4):556-563.

19. Rao S, Lau A, So HC
Exploring Diseases/Traits and Blood Proteins Causally Related to Expression of ACE2, the Putative Receptor of SARS-CoV-2: A Mendelian Randomization Analysis Highlights Tentative Relevance of Diabetes-Related Traits.
Diabetes care 2020, 43(7):1416-1426.
20. Singh AK, Gupta R, Misra A
Comorbidities in COVID-19: Outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers.
Diabetes & metabolic syndrome 2020, 14(4):283-287.
21. Diaz JH
Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19.
Journal of travel medicine 2020, 27(3).
22. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P, Widmer AF, Osswald S
SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19?
European heart journal 2020, 41(19):1801-1803.
23. Pal R, Bhansali A
COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum.
Diabetes research and clinical practice 2020, 162:108132.
24. Cure E, Cumhur Cure M
Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may be harmful in patients with diabetes during COVID-19 pandemic.
Diabetes & metabolic syndrome 2020, 14(4):349-350.
25. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD
Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19.
N Engl J Med 2020, 382(17):1653-1659.
26. Oudit GY, Pfeffer MA
Plasma angiotensin-converting enzyme 2: novel biomarker in heart failure with implications for COVID-19.
European heart journal 2020, 41(19):1818-1820.
27. Li G, He X, Zhang L, Ran Q, Wang J, Xiong A, Wu D, Chen F, Sun J, Chang C
Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19.
Journal of autoimmunity 2020, 112:102463.
28. Lee SC, Son KJ, Han CH, Jung JY, Park SC
Impact of comorbid asthma on severity of coronavirus disease (COVID-19).
Scientific reports 2020, 10(1):21805.
29. Wise-Faberowski L, Asija R, McElhinney DB
Tetralogy of Fallot: Everything you wanted to know but were afraid to ask.
Paediatric anaesthesia 2019, 29(5):475-482.

30. Al Habib HF, Jacobs JP, Mavroudis C, Tchervenkov CI, O'Brien SM, Mohammadi S, Jacobs ML
Contemporary patterns of management of tetralogy of Fallot: data from the Society of Thoracic Surgeons Database.
The Annals of thoracic surgery 2010, 90(3):813-820.
31. 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):458-466.
32. Kalavrouziotis G, Purohit M, Ciotti G, Corno AF, Pozzi M
Truncus arteriosus communis: early and midterm results of early primary repair.
The Annals of thoracic surgery 2006, 82(6):2200-2206.
33. 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):406-425.
34. Haeffele C, Lui GK
Dextro-Transposition of the Great Arteries: Long-term Sequelae of Atrial and Arterial Switch.
Cardiol Clin 2015, 33(4):543-558.
35. Cuypers JA, Eindhoven JA, Slager MA, Opic P, Utens EM, Helbing WA, Witsenburg M, van den Bosch AE, Ouhlous M, van Domburg RT *et al*
The natural and unnatural history of the Mustard procedure: long-term outcome up to 40 years.
European heart journal 2014, 35(25):1666-1674.
36. 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):1293-1302.
37. Kutty S, Danford DA, Diller GP, Tutarel O
Contemporary management and outcomes in congenitally corrected transposition of the great arteries.
Heart (British Cardiac Society) 2018, 104(14):1148-1155.
38. Hosein RB, Clarke AJ, McGuirk SP, Griselli M, Stumper O, De Giovanni JV, Barron DJ, Brawn WJ
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):344-353.
39. van Riel AC, Schuurin MJ, van Hessen ID, Zwinderman AH, Cozijnsen L, Reichert CL, Hoorntje JC, Wagenaar LJ, Post MC, van Dijk AP *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.

40. Moons P, Canobbio MM, Budts W
Eisenmenger syndrome: A clinical review.
Eur J Cardiovasc Nurs 2009, 8(4):237-245.
41. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, Del Nido P, Fasules JW, Graham TP, Jr., Hijazi ZM *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.
J Am Coll Cardiol 2008, 52(23):e143-e263.
42. Villafane J, Lantin-Hermoso MR, Bhatt AB, Tweddell JS, Geva T, Nathan M, Elliott MJ, Vetter VL, Paridon SM, Kochilas L *et al*
D-transposition of the great arteries: the current era of the arterial switch operation.
J Am Coll Cardiol 2014, 64(5):498-511.
43. 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):1827-1833.
44. Gersony WM
Fontan operation after 3 decades: what we have learned.
Circulation 2008, 117(1):13-15.
45. 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):1189-1194.
46. Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, Somerville J, Gewillig M
Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study. PLE study group.
J Thorac Cardiovasc Surg 1998, 115(5):1063-1073.
47. Deal BJ, Jacobs ML
Management of the failing Fontan circulation.
Heart (British Cardiac Society) 2012, 98(14):1098-1104.
48. Ono M, Boethig D, Goerler H, Lange M, Westhoff-Bleck M, Breymann 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):923-929.
49. 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.
J Am Coll Cardiol 1997, 30(5):1374-1383.

50. Amark KM, Karamlou T, O'Carroll A, MacDonald C, Freedom RM, Yoo SJ, Williams WG, Van Arsdell GS, Caldarone CA, McCrindle BW
Independent factors associated with mortality, reintervention, and achievement of complete repair in children with pulmonary atresia with ventricular septal defect.
J Am Coll Cardiol 2006, 47(7):1448-1456.
51. Tlaskal T, Chaloupecky V, Hucin B, Gebauer R, Krupickova S, Reich O, Skovranek J, Tax P
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):1278-1284.
52. Asagai S, Inai K, Shinohara T, Tomimatsu H, Ishii T, Sugiyama H, Park IS, Nagashima M, Nakanishi T
Long-term Outcomes after Truncus Arteriosus Repair: A Single-center Experience for More than 40 Years.
Congenit Heart Dis 2016, 11(6):672-677.
53. 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):716-724.
54. Cantor WJ, Harrison DA, Moussadji JS, Connelly MS, Webb GD, Liu P, McLaughlin PR, Siu SC
Determinants of survival and length of survival in adults with Eisenmenger syndrome.
The American journal of cardiology 1999, 84(6):677-681.
55. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G, Stone S
Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death.
European heart journal 1998, 19(12):1845-1855.
56. Maisel A, Mueller C, Adams K, Jr., Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, Di Somma S *et al*
State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice.
European journal of heart failure 2008, 10(9):824-839.
57. Piek A, Du W, de Boer RA, Silljé HHW
Novel heart failure biomarkers: why do we fail to exploit their potential?
Critical reviews in clinical laboratory sciences 2018, 55(4):246-263.
58. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM *et al*
2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America.
Circulation 2017, 136(6):e137-e161.

59. 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):474-478.
60. Popelová JR, Kotaška K, Tomková M, Tomek J
Usefulness of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide to Predict Mortality in Adults With Congenital Heart Disease.
The American journal of cardiology 2015, 116(9):1425-1430.
61. Baggen VJ, van den Bosch AE, Eindhoven JA, Schut AW, Cuypers JA, Witsenburg M, de Waart M, van Schaik RH, Zijlstra F, Boersma E *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):264-279.
62. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Diz DI, Gallagher PE
Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2.
Circulation 2005, 111(20):2605-2610.
63. Wang Y, Moreira Mda C, Heringer-Walther S, Ebermann L, Schultheiss HP, Wessel N, Siems WE, Walther T
Plasma ACE2 activity is an independent prognostic marker in Chagas' disease and equally potent as BNP.
Journal of cardiac failure 2010, 16(2):157-163.
64. 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.
Am Heart J 1980, 100(6 Pt 1):821-828.
65. Chinen D, Fujino M, Anzai T, Kitakaze M, Goto Y, Ishihara M, Shimizu W, Yokoyama H, Yasuda S, Ogawa H
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(suppl_1).
66. Mottram PM, Leano R, Marwick TH
Usefulness of B-type natriuretic peptide in hypertensive patients with exertional dyspnea and normal left ventricular ejection fraction and correlation with new echocardiographic indexes of systolic and diastolic function.
The American journal of cardiology 2003, 92(12):1434-1438.
67. Chen YY, Zhang P, Zhou XM, Liu D, Zhong JC, Zhang CJ, Jin LJ, Yu HM
Relationship between genetic variants of ACE2 gene and circulating levels of ACE2 and its metabolites.
Journal of clinical pharmacy and therapeutics 2018, 43(2):189-195.
68. Tremblay J, Desjardins R, Hum D, Gutkowska J, Hamet P
Biochemistry and physiology of the natriuretic peptide receptor guanylyl cyclases.
Molecular and Cellular Biochemistry 2002, 230(1):31-47.

69. 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):167-176.
70. C. Puelacher PH, M. Wagener, C. Mueller
Use of Cardiac Biomarkers for the Diagnosis of Myocardial Infarction and Heart Failure.
Austrian Journal of Cardiology 2015, 22:124-128.
71. Katsi V, Marketou M, Antonopoulos AS, Vrachatis D, Parthenakis F, Tousoulis D
B-type natriuretic peptide levels and benign adiposity in obese heart failure patients.
Heart failure reviews 2019, 24(2):219-226.
72. Ibrahim NE, McCarthy CP, Shrestha S, Gaggin HK, Mukai R, Szymonifka J, Apple FS, Burnett JC, Jr., Iyer S, Januzzi JL, Jr.
Effect of Nephilysin Inhibition on Various Natriuretic Peptide Assays.
J Am Coll Cardiol 2019, 73(11):1273-1284.
73. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais F, Bouvier E, Solal AC
Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure.
J Am Coll Cardiol 2004, 43(4):635-641.
74. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Mabuchi N, Hayashi M, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Horie H *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):1799-1807.
75. Pandompatam G, Kashani K, Vallabhajosyula S
The role of natriuretic peptides in the management, outcomes and prognosis of sepsis and septic shock.
Revista Brasileira de terapia intensiva 2019, 31(3):368-378.
76. Holmgren D, Westerlind A, Lundberg PA, Wåhlander 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):263-269.
77. 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):1051-1055.

78. Norozi K, Buchhorn R, Kaiser C, Hess G, Grunewald RW, Binder L, Wessel A
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):2563-2570.
79. Chow PC, Cheung EW, Chong CY, Lun KS, Yung TC, Wong KT, Chau AK, Cheung YF
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):192-197.
80. Westhoff-Bleck M, Podewski E, Tutarel O, Wenzel D, Cappello C, Bertram H, Bauersachs J, Widder J
Prognostic value of NT-proBNP in patients with systemic morphological right ventricles: a single-centre experience.
International journal of cardiology 2013, 169(6):433-438.
81. Eindhoven JA, van den Bosch AE, Ruys TP, Opić P, Cuypers JA, McGhie JS, Witsenburg M, Boersma E, Roos-Hesselink JW
N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and its relationship with cardiac function in adults with congenital heart disease.
J Am Coll Cardiol 2013, 62(13):1203-1212.
82. 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):60-62.
83. Atz AM, Zak V, Breitbart RE, Colan SD, Pasquali SK, Hsu DT, Lu M, Mahony L, Paridon SM, Puchalski MD *et al*
Factors associated with serum brain natriuretic peptide levels after the Fontan procedure.
Congenit Heart Dis 2011, 6(4):313-321.
84. Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Kempny A, Dimopoulos K, Inuzuka R, Giannakoulas G, Castle L, Lammers AE, Hooper J, Uebing A *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):736-742.
85. Sato Y, Fujiwara H, Takatsu Y
Cardiac troponin and heart failure in the era of high-sensitivity assays.
Journal of cardiology 2012, 60(3):160-167.
86. Sato Y, Kuwabara Y, Taniguchi R, Nishio Y, Miyamoto T, Fujiwara H, Takatsu Y
Malignant link between chronic heart failure and acute cardiac decompensation in patients with persistently increased serum concentrations of cardiac troponin.
International journal of cardiology 2008, 126(2):171-176.

87. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, Lindahl B, Giannitsis E, Hasin Y, Galvani M *et al*
Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care.
European heart journal 2010, 31(18):2197-2204.
88. Masson S, Anand I, Favero C, Barlera S, Vago T, Bertocchi F, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Cohn JN *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):280-288.
89. Korff S, Katus HA, Giannitsis E
Differential diagnosis of elevated troponins.
Heart (British Cardiac Society) 2006, 92(7):987-993.
90. Eindhoven JA, Roos-Hesselink JW, van den Bosch AE, Kardys I, Cheng JM, Veenis JF, Cuypers JA, Witsenburg M, van Schaik RH, Boersma E
High-sensitive troponin-T in adult congenital heart disease.
International journal of cardiology 2015, 184:405-411.
91. Simões e Silva AC, Silveira KD, Ferreira AJ, Teixeira MM
ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas receptor axis in inflammation and fibrosis.
British journal of pharmacology 2013, 169(3):477-492.
92. Gonzalez L, Novoa U, Moya J, Gabrielli L, Jalil JE, García L, Chiong M, Lavandero S, Ocaranza MP
Angiotensin-(1-9) reduces cardiovascular and renal inflammation in experimental renin-independent hypertension.
Biochemical pharmacology 2018, 156:357-370.
93. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C
The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2.
Cardiovasc Res 2020, 116(6):1097-1100.
94. Swärd P, Edsfeldt A, Reepalu A, Jehpsson L, Rosengren BE, Karlsson MK
Age and sex differences in soluble ACE2 may give insights for COVID-19.
Critical care (London, England) 2020, 24(1):221.
95. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL
Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach.
Biometrics 1988, 44(3):837-845.
96. Li Y, Zhou W, Yang L, You R
Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor.
Pharmacological research 2020, 157:104833.
97. Koch AM, Zink S, Singer H
B-type natriuretic peptide in patients with systemic right ventricle.
Cardiology 2008, 110(1):1-7.

98. Bean DM, Kraljevic Z, Searle T, Bendayan R, Kevin O, Pickles A, Folarin A, Roguski L, Noor K, Shek A *et al*
Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers are not associated with severe COVID-19 infection in a multi-site UK acute hospital trust.
European journal of heart failure 2020, 22(6):967-974.
99. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin JJ, Xie J, Liu YM, Zhao YC, Huang X, Lin L *et al*
Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19.
Circ Res 2020, 126(12):1671-1681.
100. Brojakowska A, Narula J, Shimony R, Bander J
Clinical Implications of SARS-CoV-2 Interaction With Renin Angiotensin System: JACC Review Topic of the Week.
J Am Coll Cardiol 2020, 75(24):3085-3095.
101. Keidar S, Gamliel-Lazarovich A, Kaplan M, Pavlotzky E, Hamoud S, Hayek T, Karry R, Abassi Z
Mineralocorticoid receptor blocker increases angiotensin-converting enzyme 2 activity in congestive heart failure patients.
Circ Res 2005, 97(9):946-953.
102. Sandoval J, Del Valle-Mondragón L, Masso F, Zayas N, Pulido T, Teijeiro R, Gonzalez-Pacheco H, Olmedo-Ocampo R, Sisniega C, Paez-Arenas A *et al*
Angiotensin converting enzyme 2 and angiotensin (1-7) axis in pulmonary arterial hypertension.
The European respiratory journal 2020, 56(1).
103. Larouche-Lebel É, Loughran KA, Oyama MA, Solter PF, Laughlin DS, Sánchez MD, Assenmacher CA, Fox PR, Fries RC
Plasma and tissue angiotensin-converting enzyme 2 activity and plasma equilibrium concentrations of angiotensin peptides in dogs with heart disease.
Journal of veterinary internal medicine 2019, 33(4):1571-1584.
104. Lambert DW, Yarski M, Warner FJ, Thornhill P, Parkin ET, Smith AI, Hooper NM, Turner AJ
Tumor necrosis factor-alpha convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2).
The Journal of biological chemistry 2005, 280(34):30113-30119.
105. Patel VB, Clarke N, Wang Z, Fan D, Parajuli N, Basu R, Putko B, Kassiri Z, Turner AJ, Oudit GY
Angiotensin II induced proteolytic cleavage of myocardial ACE2 is mediated by TACE/ADAM-17: a positive feedback mechanism in the RAS.
Journal of molecular and cellular cardiology 2014, 66:167-176.
106. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X *et al*
Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.
Lancet 2020, 395(10229):1054-1062.

107. Patel SK, Velkoska E, Burrell LM
Emerging markers in cardiovascular disease: where does angiotensin-converting enzyme 2 fit in?
Clinical and experimental pharmacology & physiology 2013, 40(8):551-559.
108. Ahmed A, Aronow WS, Fleg JL
Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function.
Am Heart J 2006, 151(2):444-450.
109. Holland R, Rechel B, Stepien K, Harvey I, Brooksby I
Patients' self-assessed functional status in heart failure by New York Heart Association class: a prognostic predictor of hospitalizations, quality of life and death.
Journal of cardiac failure 2010, 16(2):150-156.
110. Bredy C, Ministeri M, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Uebing A, Diller GP, Gatzoulis MA, Dimopoulos K
New York Heart Association (NYHA) classification in adults with congenital heart disease: relation to objective measures of exercise and outcome.
European heart journal Quality of care & clinical outcomes 2018, 4(1):51-58.
111. Van De Bruaene A, Hickey EJ, Kovacs AH, Crean AM, Wald RM, Silversides CK, Redington AN, Ross HJ, Alba AC, Billia F *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, 252:80-87.
112. Goulter AB, Goddard MJ, Allen JC, Clark KL
ACE2 gene expression is up-regulated in the human failing heart.
BMC medicine 2004, 2(1):19.
113. Li S, Wang Z, Yang X, Hu B, Huang Y, Fan S
Association between circulating angiotensin-converting enzyme 2 and cardiac remodeling in hypertensive patients.
Peptides 2017, 90:63-68.
114. Li X, Molina-Molina M, Abdul-Hafez A, Uhal V, Xaubet A, Uhal BD
Angiotensin converting enzyme-2 is protective but downregulated in human and experimental lung fibrosis.
American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology 2008, 295(1):L178-185.

8. Publikation/ Kongress-Beiträge

1. Tanja Raedle-Hurst, Sarah Wissing, Nils Mackenstein, Rima Obeid, Juergen Geisel, Stefan Wagenpfeil, Hashim Abdul-Khaliq (2020)
„Determinants of soluble angiotensin converting enzyme 2 concentrations in adult patients with complex congenital heart disease.“
Clin Res Cardiol 2020; 5: 1-9
2. Tanja Rädle-Hurst, Sarah Wissing, Nils Mackenstein, Rima Obeid, Juergen Geisel, Stefan Wagenpfeil, Hashim Abdul-Khaliq (2021)
„ACE2 concentrations in serum of adults with congenital heart disease.“
Freier, eingeladener Vortrag im Rahmen der 53. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler am 27.02.2021 in Wiesbaden (virtuell)
3. Nils Mackenstein, Sarah Wissing, Rima Obeid, Juergen Geisel, Stefan Wagenpfeil, Hashim Abdul-Khaliq, Tanja Rädle-Hurst (2021)
„Assessment of soluble angiotensin converting enzyme 2 in adult patients with complex congenital heart disease.“
Poster-Vortrag (P 504) im Rahmen der 87. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. am 7.04.2021 in Mannheim (virtuell)

9. Danksagung

Zuletzt möchte ich die Möglichkeit nutzen, mich für die vielfältige Unterstützung durch zahlreiche Personen beim Erstellen meiner Dissertation zu bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Tanja Rädle-Hurst für das Überlassen der aktuellen und spannenden Thematik für meine Dissertation. Durch Ihre engagierte und motivierte Betreuung während dieses Projektes wurde ein reibungsloser und produktiver Ablauf ermöglicht. Ihre professionelle und hilfsbereite Art hat maßgeblich zur erfolgreichen Vollendung dieser Arbeit beigetragen.

Zudem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Hashim Abdul-Khaliq für die Möglichkeit der Nutzung der vorhandenen Strukturen in seiner Klinik bedanken.

Besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Geisel, Direktor der Abteilung für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes, für die Bereitstellung von Laborkapazitäten und Frau Prof. Dr. rer. med. Rima Obeid sowie Sarah Wissing für die Durchführung der sACE2-Analysen.

Weiterhin möchte ich mich vielmals bei Prof. Dr. med. Stefan Wagenpfeil, Direktor des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik des Universitätsklinikums des Saarlandes, für die exzellente statistische Beratung und Unterstützung bei schwierigen statistischen Fragestellungen bedanken.

Mein größter Dank gilt meinem Freund Adrian und meinen Eltern Birgit und Helmut, welche mich über die ganze Bearbeitungszeit hinweg mit Wort und Tat unterstützt und mir durch ihren Rückhalt die nötige Kraft verliehen haben.

10. Curriculum Vitae

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.