

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

**Prädiktive Parameter einer kardialen Dekompensation bei
jugendlichen und erwachsenen Patienten
mit komplexen angeborenen Herzfehlern**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2024

vorgelegt von: Davide Luca Bassano
geb. am: 04.10.1992 in Tübingen

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	3
2. Zusammenfassung	4
3. Summary	6
4. Einleitung	8
4.1 Besonderheiten bei komplexen AHF	8
4.1.1 Angeborene rechtsseitige Herzfehler (CRHD)	8
4.1.2 Transposition der großen Gefäße mit systemischem RV (SRV)	12
4.1.3 Univentrikuläre Herzen mit Fontan-Zirkulation (FONT)	15
4.1.4 Herzfehler mit Eisenmenger-Physiologie (EIS)	18
4.2 Komplexe AHF und Herzinsuffizienz	19
4.3 Komplexe AHF und kardiospezifische Biomarker	21
4.4 Fragestellungen	23
5. Material und Methodik	24
5.1. Studiendesign und Patientenkollektiv	24
5.2. Studienprotokoll	25
5.3. Echokardiographische Diagnostik	25
5.4. Datenanalyse	26
5.5. Statistische Analyse	27
6. Ergebnisse	28
6.1 Basis-Charakteristika	28
6.2 Kardiale Ereignisse in den AHF-Subgruppen	30
6.3 Charakterisierung der Patienten mit atrialen Arrhythmien	32
6.4 Charakterisierung der Patienten mit kardialer Dekompensation	36
6.5 Prädiktive Faktoren für das Auftreten einer kardialen Dekompensation	41
6.5.1. Kaplan-Meier-Kurven	41
6.5.2. Univariable Cox-Regressions-Analyse	44
6.5.3. Multivariable Cox-Regressions-Analyse	47
7. Diskussion	49
7.1 Inzidenz von atrialen Arrhythmien bei Patienten mit komplexem AHF	49
7.2 Inzidenz und Ursachen einer kardialen Dekompensation bei Patienten mit komplexem AHF	51
7.3 Charakteristika von Patienten mit und ohne kardiale Dekompensation	52
7.4 Prädiktive Faktoren für eine kardiale Dekompensation	54
7.5 Schlussfolgerungen	55
8. Literaturverzeichnis	56
9. Danksagung	62

1. Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzym
AHF	Angeborener Herzfehler
ASD	Vorhofseptumdefekt
AT	Atriale Tachykardie
cc-TGA	Kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien
CRHD	Patienten mit biventrikulär korrigierten angeborenen Rechtsherzerkrankungen
d-TGA	d-Transposition der großen Arterien
EF	Ejektionsfraktion
EIS	Patienten mit Eisenmenger-Reaktion bzw. unkorrigiertem zyanotischen Herzfehler
EMAH	Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern
FONT	Patienten nach erfolgter Fontan-Operation
FU	Follow-up
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
hsTnT	hoch sensitives TroponinT
NT-proBNP	N-terminales Ende des B-natriuretischen Propeptids
NYHA	New York Heart Association
PHT	pulmonale Hypertonie
RR	Blutdruck nach Riva Rocci
SpO ₂	transkutane Sauerstoffsättigung
SRV	Patienten mit rechtem Ventrikel in Systemposition
TOF/PA	Patienten mit korrigierter Fallot-Tetralogie bzw. Pulmonalatresie mit VSD
TV	Tissue velocity (Gewebedopplergeschwindigkeit)
VHF	Vorhofflimmern
VSD	Ventrikelseptumdefekt
VTI	Velocity Time Integral

2. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollten bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit komplexen angeborenen Herzfehlern (AHF) prädiktive Faktoren einer kardialen Dekompensation unter besonderer Berücksichtigung des Auftretens atrialer Arrhythmien evaluiert werden. Hierzu wurden 260 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von $28,1 \pm 12,9$ Jahren eingeschlossen, von denen 122 (46,9%) einen angeborenen rechtsseitigen Herzfehler (CRHD), 46 (17,7%) eine TGA mit systemischem rechtem Ventrikel (SRV), 51 (19,6%) eine Fontan-Zirkulation (FONT) und 41 (15,8%) eine Eisenmenger-Physiologie (EIS) aufwiesen. Die durchschnittliche Follow-up Dauer betrug $67,8 \pm 43,7$ Monate (Spannbreite 2-165 Monate).

Im Nachbeobachtungszeitraum konnten bei 53/260 (20,4%) Patienten atriale Arrhythmien dokumentiert und bei 37/260 (14,2%) Patienten eine kardiale Dekompensation mit klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz ausgemacht werden. Die atrialen Arrhythmien gingen bei 5/53 (9,4%) Patienten mit einer kardialen Dekompensation einher, wohingegen sie bei 48/53 (90,6%) Patienten nicht nachweisbar war. Allerdings fand sich vor allem bei EIS-, SRV-, und FONT-Patienten ein deutlicher Anstieg der NT-proBNP-Spiegel unter der atrialen Arrhythmie, was auf die hämodynamische Relevanz dieser Arrhythmien hindeutet.

Zur Erfassung prädiktiver Faktoren wurde zunächst eine univariable Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, bei der ersichtlich wurde, dass Parameter wie die Diagnose einer Eisenmenger-Physiologie mit einem fast 5-fach erhöhten Risiko, eine NYHA-Klasse $\geq$ III mit einem 26-fach erhöhten Risiko und das Vorliegen von Vorhofflimmern mit einem 11-fach erhöhten Risiko für eine kardiale Dekompensation einhergehen. Rezidivierende atriale Tachykardien hingegen begünstigten das Auftreten einer kardialen Dekompensation nicht.

Bei der adjustierten multivariablen Cox-Regressionsanalyse konnten eine höhere NYHA-Klasse $\geq$ III ($p < 0,001$), NT-proBNP ($p = 0,004$) und Albumin ($p = 0,006$) als unabhängige prädiktive Faktoren für eine kardiale Dekompensation identifiziert werden. Die multivariable Cox-Regressionsanalyse mit schrittweiser Entfernung nicht signifikanter Parameter ergab ebenfalls eine höhere NYHA-Klasse $\geq$ III ($p < 0,001$), NT-proBNP ($p = 0,002$) und Albumin ($p = 0,025$) als signifikante unabhängige Prädiktoren.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass obwohl die Inzidenz einer Herzinsuffizienz in einem EMAH-Kollektiv mit komplexen AHF deutlich erhöht ist, es nur bei einem geringen Teil der Patienten zu einer kardialen Dekompensation kommt und vor allem Patienten mit bereits vorliegender höherer NYHA-Klasse oder Eisenmenger-Physiologie betroffen sind. Spezifische Auslöseursachen gibt es häufig nicht und auch atriale Arrhythmien führen nur selten zu einer kardialen Dekompensation, obwohl sie gerade bei Patienten mit komplexen AHF schnell

hämodynamisch relevant werden und daher zügig beseitigt werden sollten. Auch der dauerhafte Erhalt eines Sinusrhythmus stellt eine wirksame Maßnahme dar, die Progredienz einer Herzinsuffizienz mit konsekutiven kardialen Dekompensationen zu vermeiden.

3. Summary

In the present study, independent predictors of acute heart failure in adolescent and adult patients with complex congenital heart disease were evaluated with special emphasis on the occurrence of atrial arrhythmias. A total of 260 patients with a mean age of 28.1 ± 12.9 years were enrolled and categorized into four subgroups of whom 122 (46.9%) patients had corrected congenital right-sided heart defects (CRHD), 46 (17.7%) patients had transposition of the great arteries (TGA) associated with a systemic right ventricle (SRV), 51 (19.6%) patients had a Fontan circulation and 41 (15.8%) patients had Eisenmenger physiology. Mean follow-up time was 67.8 ± 43.7 months (range 2-165 months).

During follow-up, atrial arrhythmias were documented in 53/260 (20.4%) patients and acute heart failure with clinical signs of congestion occurred in 37/260 (14.2%) patients. Acute heart failure was due to atrial arrhythmias in 5/53 (9.4%) whereas no signs of congestion were seen in 48/53 (90.6%) patients presenting with atrial arrhythmias. However, in the latter group, a significant rise of NT-proBNP levels were found during atrial arrhythmia in EIS, SRV and FONT patients indicating its negative effects on hemodynamics in these subgroups.

First of all, to evaluate predictors of acute heart failure, a univariable Cox regression analysis was performed, showing a 5-fold risk for patients diagnosed with EIS, a 26-fold risk for patients in NYHA class $\geq$ III and an 11-fold risk for patients with documented atrial fibrillation. Recurrent atrial tachycardia, however, was not associated with an increased risk of acute heart failure. Then, to evaluate independent predictors of acute heart failure, a multivariable Cox regression analysis was performed using an adjusted and a stepwise Cox regression model. In the adjusted Cox regression model, a higher NYHA class $\geq$ III ($p < 0.001$), NT-proBNP ($p = 0.004$) and Albumin ($p = 0.006$) were identified as independent predictors of acute heart failure. Using a stepwise forward Cox regression model, a higher NYHA class $\geq$ III ($p < 0.001$), NT-proBNP ($p = 0.002$) and Albumin ($p = 0.025$) proved to be independent predictors of acute heart failure, giving about the same results as in the adjusted Cox regression model.

In conclusion, although the incidence of chronic heart failure in adult patients with complex congenital heart disease is significantly elevated, acute heart failure occurs only in a small percentage of patients and especially in those with a higher NYHA class or the presence of Eisenmenger physiology. Specific mechanisms contributing to the development of acute heart failure cannot be identified since progression of chronic heart failure is the underlying cause in most patients. Moreover, the occurrence of atrial arrhythmias does not necessarily result in acute heart failure either, although atrial arrhythmias are usually associated with hemodynamic instability and deterioration in these patients, thus warranting rapid termination. Furthermore, rhythm control with maintenance of

a stable sinus rhythm also represents a useful tool to avoid progression of chronic heart failure and thus the occurrence of acute heart failure in this vulnerable cohort of patients.

4. Einleitung

Heutzutage erreichen über 90% der Patienten mit angeborenem Herzfehler (AHF) das Erwachsenenalter (1). Das war nicht immer so, denn in den 1960er-Jahren waren es lediglich 15%. Schätzungsweise soll es in Europa heute über 1,2 Millionen erwachsene Patienten mit angeborenem Herzfehler (EMAH) geben (2). Dieser Anstieg der EMAH-Patientenzahlen hat unterschiedliche Gründe. Unter anderem haben Verfahren wie die Echokardiographie das Screening von angeborenen Herzfehlern verbessert, und insbesondere Innovationen im Bereich der Herzchirurgie mit neuen Operations-Techniken sowie eine verbesserte intensivmedizinische Versorgung haben zur Prognoseverbesserung und einer längeren Lebenserwartung beigetragen (3). Trotz aller Fortschritte bzw. einer erfolgreichen Korrektur-OP im Kindesalter können im Langzeit-Verlauf jedoch weiterhin unterschiedliche Probleme auftreten, die für den zugrundeliegenden Herzfehler bzw. die angewandte OP-Methode typisch sind. Generell stellen atriale Tachykardien und mit zunehmendem Alter auch Vorhofflimmern ein häufiges Problem bei EMAH-Patienten dar (4). Zudem kann es, vor allem bei den komplexen AHF, im Langzeitverlauf zum Auftreten einer Herzinsuffizienz kommen, die die Prognose der Patienten erheblich verschlechtert (5). Mit der längeren Lebenserwartung geht auch ein Zuwachs an Patienten einher, sodass langfristig die Zahl der EMAH-Patienten, die aufgrund einer chronischen Herzinsuffizienz behandelt werden müssen, ansteigen wird.

4.1 Besonderheiten bei komplexen AHF

4.1.1 Angeborene rechtsseitige Herzfehler (CRHD)

In die Gruppe der angeborenen rechtsseitigen Herzfehler können im Wesentlichen drei Subgruppen von Herzfehlern eingeordnet werden: Die Fallot-Tetralogie, die Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt und der Truncus arteriosus communis. Sie haben gemeinsam, dass die rechtsventrikuläre Ausflussbahn chirurgisch korrigiert oder „neu“ geschaffen werden muss, um ein biventrikuläres Kreislaufsystem herzustellen und aufrecht zu erhalten.

Fallot-Tetralogie

Mit 2,5% aller angeborenen Herzfehler und einer Prävalenz von 2,7 pro 100.000 Lebendgeburten ist die Fallot'sche Tetralogie der häufigste zyanotische Herzfehler (6).

Für diesen Herzfehler ist eine Kombination aus infundibulärer Pulmonalstenose, subaortalem Ventrikelseptumdefekt mit überreitender Aorta und rechtsventrikulärer Hypertrophie kennzeichnend. Durch den Ventrikelseptumdefekt (VSD) kommt es zum Druckausgleich zwischen

den beiden Ventrikeln. Entscheidend ist jedoch der Grad der Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes. Denn dieser bedingt die Hypertrophie des rechten Ventrikels und sorgt für eine Shuntumkehr (Rechts-Links-Shunt), welche wiederum zu einer zentralen Zyanose führt. Weitere Faktoren, die zu einer Rechtsherzbelastung führen, sind die oftmals nur hypoplastisch angelegten Pulmonalarterien oder eine zusätzliche Verengung oder Hypoplasie der Pulmonalklappe (Abbildung 1).

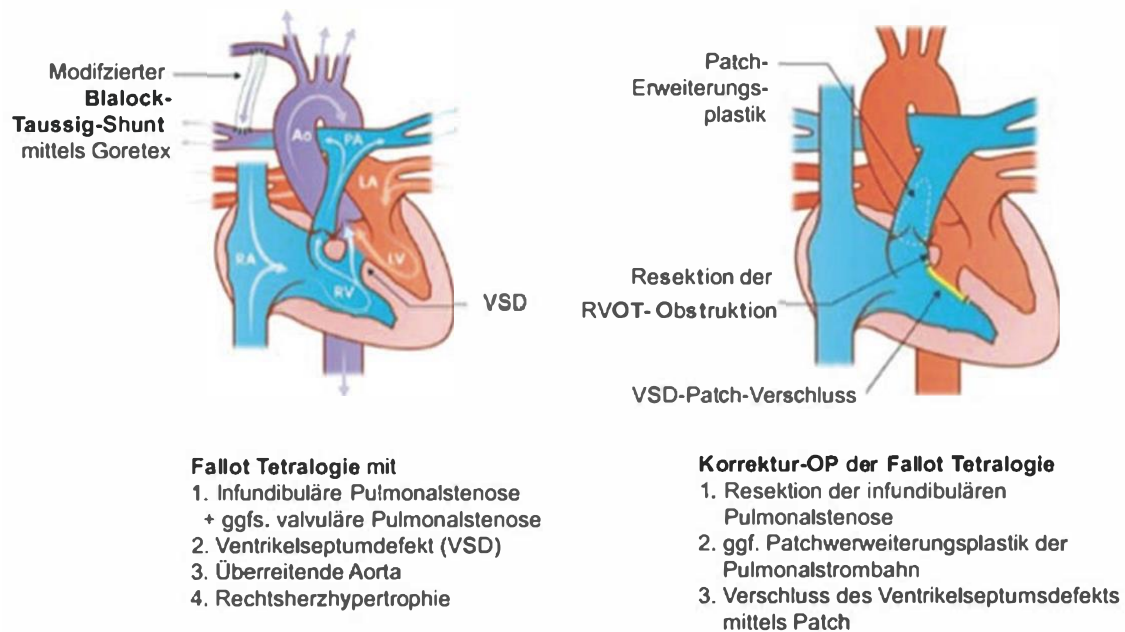


Abbildung 1: Anatomie und operative Korrektur einer Fallot-Tetralogie

Links: Anatomie der Fallot-Tetralogie mit modifiziertem Blalock-Taussig-Shunt durch Konnektion der A. subclavia rechts und der rechten Pulmonalarterie.

Rechts: Operative Korrektur der Fallot-Tetralogie mit Resektion der RVOT-Obstruktion und VSD-Patch-Verschluss.

(Abbildung modifiziert nach https://www.rch.org.au/cardiology/heart_defects/Fallots_Tetralogy/; abgerufen am 25.12.2022)

Abkürzungen: Ao, Aorta; RA, rechtes Atrium; RV, rechter Ventrikel; LA, linkes Atrium; LV, linker Ventrikel; PA, Pulmonalarterie; VSD, Ventrikelseptumdefekt; RVOT, rechtsventrikulärer Ausflusstrakt (right ventricular outflow tract)

Heutzutage wird fast immer eine chirurgische Korrektur im Kleinkindalter angestrebt, da die Langzeit-Prognose hier am günstigsten ist. Der Zeitpunkt der Intervention ist zum Teil jedoch in anderen Ländern unterschiedlich und hängt unter anderem auch davon ab, ob der Patient

symptomatisch ist oder nicht. Zur Beseitigung der rechtsventrikulären Ausflusstrakt-Obstruktion wird die Infundibulumstenose reseziert und im Falle einer zusätzlichen Verengung des Pulmonalklappenanulus ein transanuläre Patcherweiterungsplastik durchgeführt. Bei einer zusätzlich vorliegenden valvulären Pulmonalstenose kann zudem eine Kommissurotomie der Pulmonalklappe erforderlich werden. Der Ventrikelseptumdefekt wird in der Regel mittels Dacron-Patch verschlossen. Bei fast atretischer Pulmonalklappe kann auch die Implantation eines Homografts oder eines klappentragenden Conduits für die Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes notwendig werden.

Pulmonalatresie mit VSD

Wie bei der Fallot'schen Tetralogie liegt bei der Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt ein Malalignment-VSD sowie eine durch das verlagerte Outlet-Septum hervorgerufene Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes mit überreitender Aorta vor. Der Unterschied besteht jedoch darin, dass die Pulmonalklappe komplett atretisch ist (es liegt meist nur ein Bindegewebsstrang vor), sodass sie operativ ersetzt werden muss. Dies geschieht durch die Implantation eines Homografts oder klappentragenden Conduits. Je nachdem wie ausgeprägt die Hypoplasie des rechten Ventrikels ist, kann keine biventrikuläre Korrektur durchgeführt werden, sodass dann eine Fontan-Zirkulation angelegt werden muss. In den meisten Fällen ist dies bei zusätzlich vorliegendem VSD aber nicht nötig.

Die Prävalenz der Pulmonalatresie mit VSD beträgt 7 pro 100.000 Neugeborene, wobei das männliche Geschlecht etwas häufiger betroffen ist (Verhältnis 1,2:1,0) (6).

Aufbau und Struktur der Pulmonalarterien und -klappe können stark variieren. Die Pulmonalarterien können je nach Ausprägung konfluent sein und miteinander kommunizieren und werden in diesem Fall über einen offenen Ductus arteriosus Botalli mit Blut versorgt. Im Extremfall können die Pulmonalarterien überhaupt nicht angelegt oder nur sehr hypoplastisch ausgebildet sein. Der Blutfluss wird dann versucht über Kollateralen, sogenannte major aortopulmonary collateral arteries (MAPCAs), sichergestellt zu werden (7).

Therapeutisch wird versucht eine Verbindung zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterien zu schaffen, um eine ausreichende Durchblutung der Lungen zu gewährleisten. Entscheidend für die Auswahl der Operationsmethode ist das Vorhandensein von aortopulmonale Kollateralen und der Zustand und Aufbau der Pulmonalarterien. Häufig wird durch Anlage eines systemico-pulmonalen Shunts (z. B. mittels modifizierten Blalock-Taussig Shunts) vor der eigentlichen Korrektur versucht das Wachstum der Pulmonalarterien zu fördern und den Blutfluss zur Lunge zu verbessern. Falls aortopulmonale Kollateralen bestehen, wird eine Unifokalisation angestrebt. In weiteren Schritten wird die eigentliche Korrektur durchgeführt, indem der rechte Ventrikel häufig durch ein

klappentragendes Conduit mit der Pulmonalarterie verbunden und anschließend der Ventrikelseptumdefekt verschlossen wird (8, 9).

Truncus arteriosus communis

Der Truncus arteriosus communis macht in Deutschland weniger als 1% aller angeborenen Herzfehler aus (0,5 – 0,8%) und tritt mit einer Prävalenz von 7 pro 100.000 Geburten auf (6, 10). In bis zu 40% der Fälle besteht zusätzlich eine Mikrodeletion 22q11 (11). Ein Truncus arteriosus communis entsteht durch eine Fehlentwicklung des aortopulmonalen Septums. Aufgrund der nicht stattfindenden Teilung des ursprünglich gemeinsamen Truncus, kann sich kein eigenständiger links- bzw. rechtsventrikulärer Ausflusstrakt bilden. Dies verhindert zudem die normale Bildung der Aorten- und der Pulmonalklappe.

Charakteristisch für diesen angeborenen zyanotischen Herzfehler ist ein Ventrikelseptumdefekt, eine einzige gemeinsame Semilunarklappe und ein gemeinsamer arterieller Ausflusstrakt, welcher sowohl Lungen-, als auch Körperkreislauf mit Blut versorgt. Die heute gängigste Einteilung der Truncustypen, ist die Klassifikation nach Van Praagh, welche den Truncus arteriosus communis in vier größere Unterformen aufteilt.

Durch den fast immer bestehenden Ventrikelseptumdefekt mischt sich oxygeniertes mit desoxygeniertem Blut und wird über eine gemeinsame Taschenklappe in den Truncus, ein singuläres arterielles Gefäß, gepumpt. Herz, Lungen- und Körperkreislauf werden dadurch mit Mischblut versorgt, was zu einer Zyanose führt. Die Anzahl der Taschen der Semilunarklappen kann variieren, meistens sind die Klappen jedoch tricuspid. Häufig kommt es zu einer Insuffizienz der Truncusklappe. Mit einem einzelnen, gemeinsamen Truncus treten häufig auch andere kardiale Fehlbildungen auf. Dazu gehören unter anderem Vorhofseptumdefekte, Koronaranomalien, Pulmalarterienstenosen und ein rechtsseitiger Aortenbogen. Unbehandelt kommt es durch die vermehrte Lungendurchblutung zu einer Volumenbelastung mit anschließender Herzinsuffizienz. Im Endstadium nimmt der pulmonale Gefäßwiderstand zu, wodurch sich eine Eisenmenger-Reaktion mit Shunt-Umkehr entwickeln kann.

Ohne eine chirurgische Korrektur im ersten Lebensmonat, ist die Lebenserwartung sehr gering. Im Rahmen der Operation werden die Pulmonalarterien mobilisiert, mittels eines klappentragenden Conduit mit dem rechten Ventrikel verbunden und ein neuer rechtsventrikulärer Ausflusstrakt geformt. Der Ventrikelseptumdefekt wird mittels Patch übernäht und weitere Defekte, wie zum Beispiel eine insuffiziente Truncusklappe, werden ebenfalls korrigiert. Ziel der Operation ist die Schaffung von zwei getrennten Kreisläufen ohne Mischblut (10, 12).

4.1.2 Transposition der großen Gefäße mit systemischem RV (SRV)

Bei der Transposition der großen Arterien (TGA) entspringt die Aorta aus dem morphologisch rechten Ventrikel und die Pulmonalarterie aus dem morphologisch linken Ventrikel (ventrikuloarterielle Diskordanz). Unterschieden werden eine TGA mit und ohne atrioventrikuläre Konkordanz, wobei bei der d-TGA eine atrioventrikuläre Konkordanz besteht, während bei der kongenital korrigierten Transposition der großen Arterien (cc-TGA) eine atrioventrikuläre Diskordanz vorliegt.

Komplette Transposition der großen Arterien (d-TGA)

Die komplette Transposition der großen Arterien wird auch d-TGA genannt, da die Aorta hier nach rechts-anterior verlagert ist. Mit einer Häufigkeit von 2,2% aller angeborenen Herzfehler in Deutschland tritt die d-TGA häufiger auf als die kongenital korrigierte Form und ist damit der zweithäufigste zyanotische Herzfehler (6).

Da eine atrioventrikuläre Konkordanz vorliegt, bestehen zwei parallel geschaltete Kreisläufe, die ohne eine zusätzliche Querverbindung keine ausreichende Oxygenierung gewährleisten, was mit dem Leben nicht vereinbar wäre. Daher ist eine solche Querverbindung entweder auf Vorhofebene (Atriumseptumdefekt-ASD), Ventrikelebene (VSD) oder durch einen offenen Ductus arteriosus Botalli von entscheidender Bedeutung für das Überleben des Neugeborenen, da durch die hierüber zustande kommende Durchmischung des Blutes die lebenswichtige Oxygenierung des Körpers gewährleistet wird (13). Diese Querverbindungen können bereits als zusätzliche Fehlbildungen (z. B. ASD oder VSD) vorliegen. Die häufigsten begleitenden Fehlbildungen sind der VSD und die Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (14). Sollte keine zusätzliche Querverbindung auf Vorhof- oder Ventrikelebene vorliegen, so wird diese durch Schaffung eines Vorhofseptumdefekts mittels Rashkind-Manöver in den ersten Lebenstagen vorgenommen, der dann bei der späteren Korrektur-OP wieder verschlossen wird.

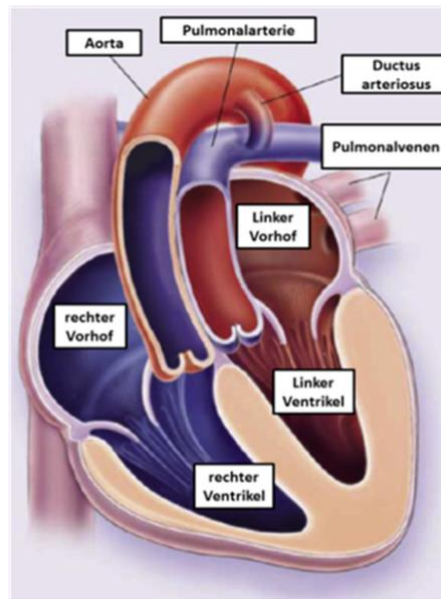


Abbildung 2: Anatomie bei d-Transposition der großen Gefäße mit Abgang der Aorta aus dem rechten Ventrikel und der A. pulmonalis aus dem linken Ventrikel. Durch die parallel geschalteten Kreisläufe sind Shuntverbindungen wie der Ductus arteriosus für die partielle Oxygenierung des Blutes essenziell für das Überleben.

(Abbildung modifiziert nach (13))

Mit der Ende der 1950er-Jahre erstmals von Senning durchgeführten Vorhofumkehr-Operation wurde versucht, einen physiologischen Blutfluss wiederherzustellen, indem das Blut auf Vorhofebene umgeleitet wird. Dabei wird ein Patch aus körpereigenem, autologen Material (Vorhofseptum, Vorhofanteile, Perikard) verwendet, um einen Tunnel zu schaffen (Baffle), der das systemvenöse Blut aus den beiden Hohlvenen zum linken Ventrikel leitet, wo es in die daran angeschlossene Pulmonalarterie ausgeworfen wird. Gleiches geschieht mit dem oxygenierten Blut, welches von den Lungenvenen in den Vorhof gelangt, dort den Baffle umspült und über die Tricuspidalklappe in den rechten Ventrikel fließt, um anschließend in die Aorta ausgeworfen zu werden. Mustard verfolgte Anfang der 1960er-Jahre das gleiche Ziel, resezierte jedoch das atriale Septum und verwendete körperfremdes Material für die Schaffung des Baffle. Die Tatsache, dass bei der Vorhofumkehr-OP der morphologisch rechte Ventrikel weiterhin als systemischer Ventrikel fungiert, führt langfristig oft zu Problemen mit dem Auftreten einer Herzinsuffizienz (13, 15).

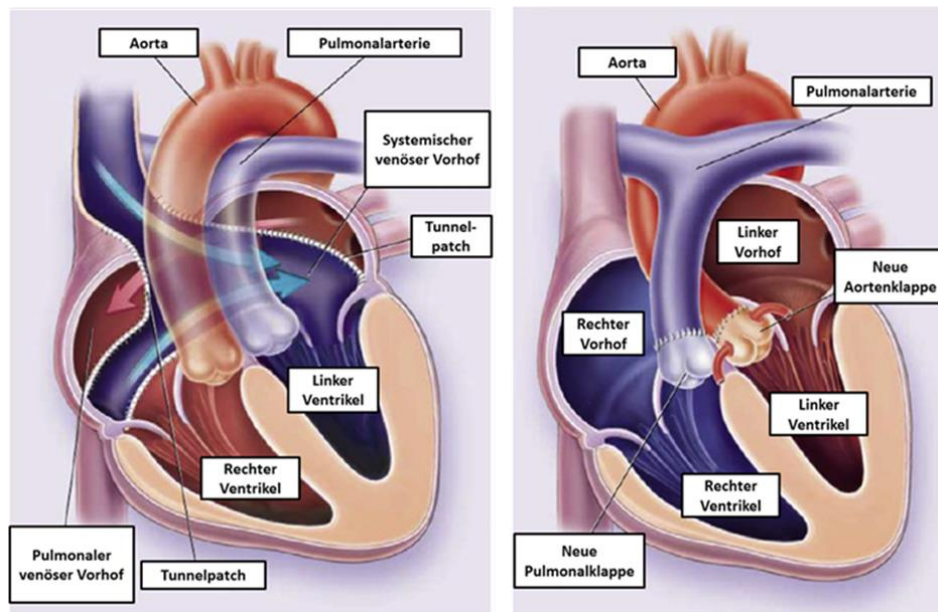


Abbildung 3: Operative Methoden bei d-TGA

Links: Vorhofumkehr-OP-Methode mit Umleitung des Blutflusses auf Vorhofebene durch Schaffung eines hosenförmigen Tunnels (sog. Baffle). Bei der Methode nach Senning besteht der Vorhoftunnel aus autologem Material (Gewebe aus rechtem Vorhof und interatrialem Septum), wohingegen bei der Methode nach Mustard ein Perikard-Patch verwendet wird.

Rechts: Arterielle Switch-OP, bei der die Aorta und Pulmonalarterie auf Ebene der arteriellen Gefäße gegeneinander ausgetauscht werden. Außerdem sind auf der Abbildung reimplantierte Koronararterien am Stamm der neuen Aorta dargestellt.

(Abbildung modifiziert nach (13))

Daneben können aufgrund der ausgedehnten chirurgischen Maßnahmen auf Vorhofebene langfristig auch atriale Arrhythmien und eine Sinusknotendysfunktion auftreten, die bei einigen Patienten die Implantation eines Herzschrittmachers notwendig machen kann. Bei progredienter Herzinsuffizienz kann es auch zu ventrikulären Tachyarrhythmien oder einem plötzlichen Herztod kommen (16).

Kongenital korrigierte TGA (cc-TGA)

Mit einer Prävalenz von 0,4 pro 100.000 Geburten und einem Anteil von 0,3% aller auftretenden angeborenen Herzfehler tritt die kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien eher selten auf (6). Es wird jedoch vermutet, dass sie häufiger vorkommt, als meistens angegeben, da die

Betroffenen ohne Vorliegen von weiteren kardialen Fehlbildungen oft erst im mittleren Erwachsenenalter diagnostiziert werden (17).

Betrachtet man die Anatomie, liegt, wie schon oben genannt, eine doppelte Diskordanz vor. Das bedeutet, dass das anatomisch rechte Atrium mit dem anatomisch linken Ventrikel verbunden ist, welcher wiederum an den Truncus pulmonalis angeschlossen ist. Das linke Atrium ist über die Tricuspidalklappe mit dem rechten Ventrikel verbunden, aus dem die Aorta entspringt (18). In der Mehrheit der Fälle treten weitere Fehlbildungen auf. Dazu gehören Ventrikelseptumdefekte (in 70% der Fälle), aber auch Pulmonalklappenstenosen und Fehlbildungen des Reizleitungssystems, vor allem des AV-Knotens, sodass AV-Blockierungen resultieren, die mit zunehmendem Alter gehäuft auftreten und prognostisch ungünstig sind (15). Patienten ohne weitere kardialen Fehlbildungen sind zunächst klinisch unauffällig und entwickeln häufig jahrelang keine Symptome, da sich der rechte Ventrikel durch Hypertrophie an den Systemdruck anzupassen versucht. Gelingt diese Anpassungsreaktion nur unzureichend, was bei den meisten Patienten der Fall ist, kommt es im weiteren Verlauf zu einer zunehmenden Einbuße der myokardialen Kontraktilität des rechten Ventrikels und zu einer progredienten Herzinsuffizienz (19). Daher sollten auch asymptomatische Patienten regelmäßig nachgesorgt werden, um vor allem die Ausbildung einer Herzinsuffizienz rechtzeitig erkennen und behandeln zu können.

Chirurgisch wird heutzutage aufgrund der Problematik des Auftretens einer Herzinsuffizienz eine anatomische Korrektur angestrebt, bei der der morphologisch linke Ventrikel zum Systemventrikel wird. Hierzu ist die Durchführung einer Vorhofumkehr-Operation in Kombination mit einer arteriellen Switch-Operation (sog. Double switch-OP) notwendig, die allerdings ein nicht zu unterschätzendes OP-Risiko birgt.

4.1.3 Univentrikuläre Herzen mit Fontan-Zirkulation (FONT)

Bei Herzfehlern, die zur Kategorie der univentrikulären Herzen gehören, unterscheidet man zwischen zwei Subgruppen: Herzfehler mit einem wahren singulären Ventrikel und Herzfehler mit einem funktionell singulären Ventrikel, bei denen ein zweiter Ventrikel existiert, der aber hypoplastisch und funktionslos ist, sodass eine biventrikuläre Korrektur des Herzfehlers nicht möglich ist. Bei den meisten univentrikulären Herzen liegt ein funktionell singulärer Ventrikel vor. Hinter dem Begriff „univentrikuläres Herz“ verbergen sich daher viele verschiedene komplexe Herzfehler, bei denen eine Atresie einer Herzklappe (z. B. Tricuspidalatresie, Pulmonalatresie, Mitralatresie) oder ein doppelter Einlassventrikel (z. B. doppelter linker Einlassventrikel = DILV) vorliegt. Auch das hypoplastische Linkherzsyndrom wird dazugezählt.

Mit einer Prävalenz von 3 pro 100.000 Lebendgeburten machen die univentrikulären Herzen 2,8% aller angeborenen Herzfehler aus (6).

Da es in der Gruppe der univentrikulären Herzen nur einen funktionierenden Systemventrikel gibt, muss dieser sowohl den Lungen- als auch den Körperkreislauf mit Blut versorgen. Dadurch kommt es zur Volumenbelastung des Systemventrikels, was langfristig zu einer progredienten Herzinsuffizienz führen kann. Zusätzlich besteht eine Zyanose, da sich oxygeniertes Blut aus den Lungenvenen mit desoxygeniertem Blut aus den systemvenösen Gefäßen im singulären Ventrikel mischt. Als Reaktion darauf entwickeln sich Kollateralkreisläufe, die den Systemventrikel zusätzlich belasten (20).

Die Anfang der 1970er-Jahre erstmals durchgeführte Fontan-Operation hatte zum Ziel, den Lungen- vom Körperkreislauf zu trennen und die Zyanose sowie die Volumenbelastung des singulären Ventrikels zu reduzieren. Hierzu wurde bei einem Patienten mit Tricuspidalatresie der rechte Vorhof an die Pulmonalarterie angenäht (sog. atriopulmonale Konnektion), sodass eine Trennung des systemvenösen und pulmonalvenösen Blutes erreicht wurde (Abbildung 4). Die ursprüngliche Fontan-OP-Methode wurde in den kommenden Jahren weiter modifiziert, sodass heutzutage eine totale cavo-pulmonale Konnektion (TCPC) durchgeführt wird (Abbildung 4). Dabei wird in einem ersten Schritt zunächst die obere Hohlvene an die (meist rechte) Pulmonalarterie angeschlossen (sog. Glenn-Anastomose). Je nach behandelndem Zentrum wird dieser Schritt zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt, oftmals jedoch zwischen dem 6. – 8. und nicht vor dem 4. Lebensmonat. In einem zweiten Schritt wird dann in der Regel zwischen dem 1. – 5. Lebensjahr die untere Hohlvene über einen Vorhoftunnel an die (meist linke) Pulmonalarterie angeschlossen, sodass nun beide Kreisläufe voneinander getrennt sind, wodurch die bestehende Zyanose sowie die Volumenbelastung des singulären Ventrikels reduziert werden. Häufig verwendet man ein extrakardiales Conduit, eine Gefäßprothese aus Gore-Tex Material, um den rechten Vorhof zu umgehen (Abbildung 4). Eine andere gängige Option ist die Anlage eines intraatrialen Vorhoftunnels mit Fenestration, um postoperativ eine schnellere und komplikationslosere Anpassung an den Fontankreislauf zu ermöglichen (20).

Durch eine frühe Glenn-Operation und anschließende totale cavo-pulmonale Konnektion konnten in den letzten Jahren bereits 20-Jahres-Überlebensraten von 84% erreicht werden (21). Nichtsdestotrotz können eine Vielzahl von Komplikationen im Langzeitverlauf auftreten. Die schwerwiegendste Komplikation stellt dabei das Versagen der Fontan-Zirkulation mit und ohne Eiweißverlustenteropathie dar, das unter anderem bedingt ist durch einen Anstieg des pulmonalarteriellen Widerstands mit der Folge eines verminderten Herzzeitvolumens aufgrund einer reduzierten Vorlast sowie eines erhöhten zentralen Venendrucks mit klinischen Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz (20). Die genauen Mechanismen sind auch heutzutage noch nicht ganz verstanden, und die therapeutischen Optionen sind weiterhin limitiert. Ein weiteres Problem stellen

die atrialen Arrhythmien und die Sinusknotendysfunktion dar, die im Langzeitverlauf auftreten können. Die Therapie mittels Katheterablation oder der Implantation eines transvenösen Schrittmachersystems gestaltet sich bei diesen Patienten aufgrund des erschwerten Zugangs zum Herzen jedoch ebenfalls schwierig.

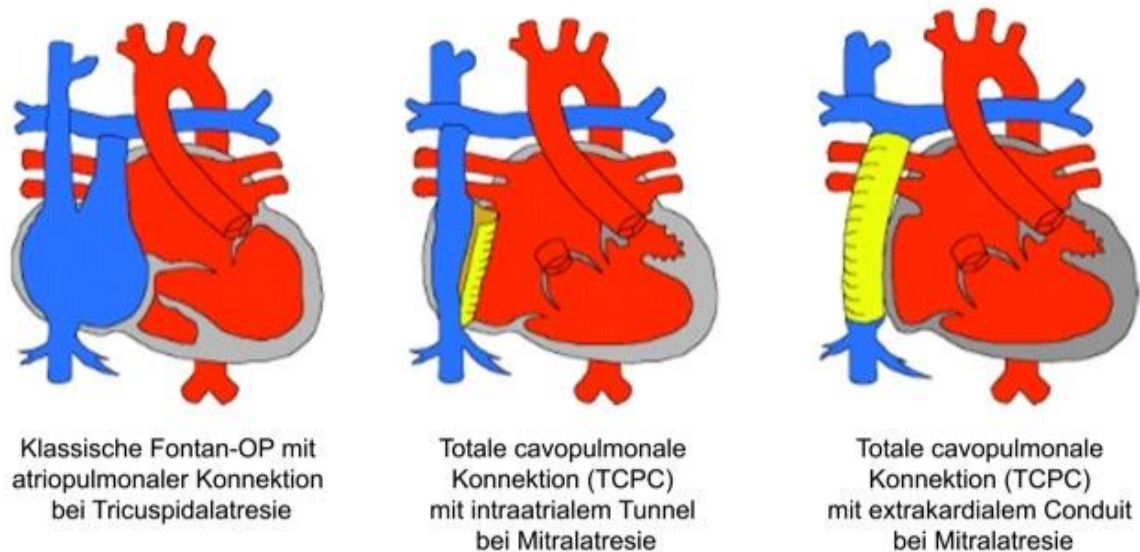


Abbildung 4: Verschiedene Methoden der Fontan-Operation bei univentrikulären Herzen

Links: Bei der ursprünglichen klassischen Fontan-OP-Methode wird eine atriopulmonale Konnektion geschaffen, indem das rechte Vorhofrohr direkt mit der Pulmonalarterie verbunden wird.

Mitte: Bei der totalen cavo-pulmonalen Konnektion (TCPC) wird zunächst die obere Hohlvene an die Pulmonalarterie und in einem zweiten Schritt dann die Vena cava inferior über eine Kunststoffprothese, die durch das rechte Atrium verläuft, mit der Pulmonalarterie konnektiert.

Rechts: Bei der TCPC kann der Anschluss der unteren Hohlvene an die Pulmonalarterie auch über ein extrakardial verlaufendes Conduit erfolgen.

Abkürzungen: TCPC, totale cavopulmonale Konnektion

(Abbildung modifiziert nach (22))

4.1.4 Herzfehler mit Eisenmenger-Physiologie (EIS)

Definitionsgemäß kommt das Eisenmenger-Syndrom bei angeborenen Herzfehlern vor, welche einen großen Links-Rechts-Shunt aufweisen, der zu einer erhöhten Lungenperfusion führt, was letztendlich zu einem Gefäßumbau der Lungenstrombahn und der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie führt. Der vorliegende erhöhte pulmonale Gefäßwiderstand kann eine Shuntumkehr mit dann vorliegendem Rechts-Links-Shunt zur Folge haben, sodass sich eine zentrale Zyanose ausbildet. Die Hypoxämie führt zu einer reduzierten körperlichen Belastbarkeit und Schäden an multiplen Organsystemen mit einer deutlich reduzierten Lebenserwartung.

Schätzungen gehen davon aus, dass 5-10% der Patienten mit angeborenen Herzfehlern an einer pulmonal-arteriellen Hypertonie leiden. Von pulmonaler Hypertonie spricht man ab einem mittleren pulmonal-arteriellen Druck ≥ 20 mmHg in Ruhe sowie einem pulmonal-kapillären Verschlussdruck ≤ 15 mmHg. Davon entwickeln 1-4% der Patienten ein Eisenmenger-Syndrom mit oben beschriebener Symptomatik (23). Besonders gefährdet sind Patienten mit unkorrigierten, großen Ventrikelseptumdefekten, von denen fast 50% ein Eisenmenger-Syndrom entwickeln, wenn kein rechtzeitiger Verschluss des Defektes erfolgt (24). Viele angeborene Herzfehler können zu einem Eisenmenger-Syndrom führen, jedoch sind unkorrigierte Ventrikel- und Vorhofseptumdefekte sowie kombinierte atrioventrikuläre Septumdefekte und ein persistierender Ductus arteriosus die häufigsten Gründe für die Entstehung einer Eisenmenger-Reaktion.

Ein gesteigerter pulmonaler Blutfluss, unter anderem bedingt durch ein Ungleichgewicht von vasoaktiven Mediatorsubstanzen, führt zu einer Vasokonstriktion der pulmonalen Gefäße. Es kommt zu einer endothelialen Dysfunktion mit Umbau der Gefäßarchitektur, dem sogenannten Remodeling. Die Proliferation von glatten Muskelzellen führt zur weiteren Lumeneinengung und zur Zunahme des pulmonalen Gefäßwiderstands. Außerdem besteht eine durch die chronische Hypoxämie verursachte Erythrozytose mit einhergehender Hyperviskosität und der Gefahr einer Thromboembolie.

Patienten mit Eisenmenger-Syndrom können heutzutage das 5. Lebensjahrzehnt erreichen, unter anderem auch aufgrund einer verbesserten medikamentösen Therapie mit zum Beispiel Endothelin-Rezeptor-Antagonisten oder Phosphodiesterase-5-Hemmer. Chirurgisch besteht lediglich die Option einer Herz-Lungen-Transplantation. Diese Option kommt aus mehreren Gründen jedoch nur für einen sehr kleinen Anteil der Patienten in Frage. Ein später Verschluss eines Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekts ist in den allermeisten Fällen kontraindiziert, da die Shuntverbindungen zwischen den zwei Kreisläufen als Überlaufventil dienen und den rechten Ventrikel entlasten (24).

4.2 Komplexe AHF und Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz stellt bei EMAH-Patienten die mit Abstand häufigste Todesursache dar, nimmt mit dem Schweregrad der Herzfehler zu und tritt besonders häufig bei komplexen Herzfehlern auf (25). Insbesondere sind hier Patienten mit univentrikulärem Herzen, Patienten mit systemischem rechten Ventrikel und Patienten mit angeborenen Rechtsherzerkrankungen betroffen (Abbildung 5) (26).

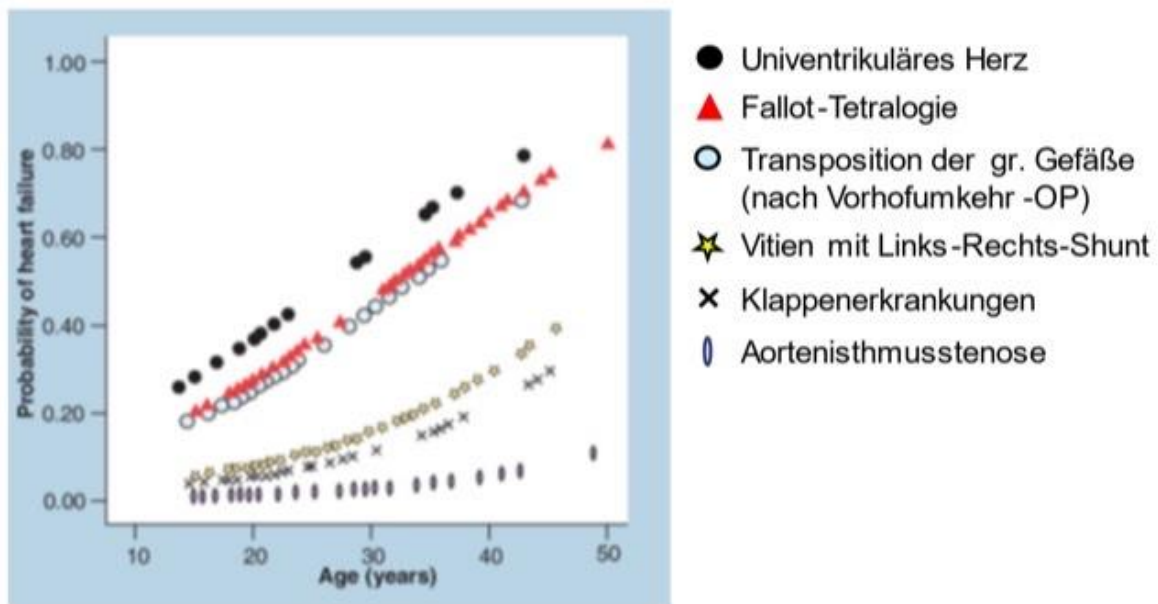


Abbildung 5: Wahrscheinlichkeit unterschiedlicher Herzfehler für das Entwickeln einer Herzinsuffizienz über eine Lebenszeitspanne von 50 Jahren. Die Inzidenz einer Herzinsuffizienz steigt bei allen AHF mit dem Lebensalter an und ist vor allem bei komplexen AHF deutlich erhöht.

(Abbildung modifiziert nach (26))

So entwickeln ca. 40% der Patienten mit einem univentrikulären Herzen und Fontan-Kreislauf, 32% der Patienten mit kongenital korrigierter Transposition der großen Arterien, 22% nach Vorhofumkehr-Operation bei kompletter Transposition der großen Arterien und ca. 20% der Patienten mit korrigierter Fallot-Tetralogie eine Herzinsuffizienz (2). Nicht selten suchen Patienten bei Anzeichen einer Herzinsuffizienz oft spät einen Arzt auf, da viele von ihnen fast alltäglich mit Symptomen wie Belastungsdyspnoe oder einer geringeren Leistungsfähigkeit umgehen müssen und daran quasi gewöhnt sind. Dadurch erscheinen den Patienten die Beschwerden oft als nicht

außergewöhnlich (1). Daher sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen zur frühzeitigen Erfassung und Behandlung einer vorliegenden Herzinsuffizienz bei diesen Patienten umso wichtiger, zumal jede kardiale Dekompensation die kardiale Funktion als auch die Prognose der Patienten weiter verschlechtert (27). Daher ist es umso wichtiger, jegliche kardiale Dekompensation zu vermeiden. Um das Ausmaß einer Herzinsuffizienz abzuschätzen, wird bei der Linksherzinsuffizienz die New York Heart Association (NYHA)-Klasse angewendet. Trotz der subjektiven Komponente dieses Parameters kann er auch bei EMAH-Patienten als Verlaufsparemeter herangezogen werden und hat sogar prognostische Bedeutung (28). Zudem zeigte sich in Studien, dass die natriuretischen Peptide sowohl diagnostisch als auch prognostisch bei EMAH-Patienten eingesetzt werden können, sodass auch hierüber das Ausmaß einer Herzinsuffizienz abgeschätzt werden kann (29).

Bevor man bei EMAH-Patienten mit einer medikamentösen Herzinsuffizienztherapie beginnt, sollten hämodynamische Ursachen wie eine vorliegende Druck- oder Volumenbelastung des Herzens ausgeschlossen bzw. katheterinterventionell oder operativ behoben werden. Zudem sollte das Vorliegen von Herzrhythmustörungen überprüft und ggf. eine Optimierung des Herzrhythmus vorgenommen werden, um die hämodynamische Situation zu verbessern. Beim Vorliegen atrialer Arrhythmien sollten diese schnellstmöglich beseitigt werden, da sie oft mit einer hämodynamischen Beeinträchtigung einhergehen. Die Rhythmuskontrolle kann akut mittels der Durchführung einer externen elektrischen Kardioversion und langfristig mittels Katheterablation oder einer medikamentösen Therapie erreicht werden. Zudem sollten ebenfalls eine Sinusknotendysfunktion oder relevante AV-Blockierungen durch Implantation eines Herzschrittmachers behandelt werden. Sind alle diese hämodynamischen Ursachen optimiert worden, erfolgt die Einleitung einer medikamentösen Herzinsuffizienztherapie, die sich an den Leitlinien zur Therapie der Linksherzinsuffizienz orientiert (30). Besonders bei asymptomatischen Patienten mit einem systemischen rechten Ventrikel oder Fontan-Zirkulation ist der Zeitpunkt des Therapiebeginns oft schwierig einzuschätzen; hier können dann die natriuretischen Peptide oder auch die bei der Spiroergometrie bestimmte maximale Sauerstoff-Aufnahme im Verlauf hilfreich sein (2). Bei Patienten mit systemischem rechten Ventrikel konnte in Studien ein Benefit für Betablocker bezüglich des ventrikulären Remodelings nachgewiesen werden (31); für Angiotensin Converting Enzym (ACE)-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor (ARNI) konnte eine Reduktion der NT-proBNP-Spiegel und damit eine verminderte Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) aufgezeigt werden (32, 33). Bezüglich der Sodium glucose linked transporter 2 (SGLT2) -Inhibitoren liegen aktuell noch keine Daten vor. Die Therapie des Fontan-Versagens ist multimodal und unterscheidet sich daher sehr zum konventionellen Vorgehen, da hier meistens der erhöhte pulmonale Widerstand die führende Ursache ist. Insgesamt sind die therapeutischen Optionen beim Fontan-Versagen und vor allem bei einer zusätzlich vorliegenden Eiweißverlustenteropathie jedoch sehr limitiert.

In späteren Stadien der Herzinsuffizienz mit drohendem Pumpversagen kommen auch kreislaufunterstützende Maßnahmen wie ein Linksherzunterstützungssystem (LVAD), ein künstliches Herz oder eine Herztransplantation in Frage. Die Voraussetzungen hierfür sind oft nicht ideal, da viele EMAH-Patienten bereits voroperiert sind, manche sogar mehrfach. Die daraus resultierenden Verwachsungen, eine erhöhte Blutungs- und Thromboseneigung sowie die bereits oben erwähnten Komorbiditäten sind weitere erschwerende Faktoren (34). Generell sollte eine Herztransplantation die Ultima Ratio darstellen, da EMAH-Patienten eine erhöhte frühpostoperative Letalität innerhalb des ersten Jahres nach der Herztransplantation im Vergleich zu Nicht-EMAH-Patienten aufweisen. Nach dem Überleben des ersten kritischen Jahres haben EMAH-Patienten langfristig (nach 10 Jahren) sogar eine bessere Lebenserwartung als Patienten ohne angeborene Herzfehler (35).

4.3 Komplexe AHF und kardiospezifische Biomarker

Bereits seit vielen Jahren haben kardiospezifische Biomarker einen hohen Stellenwert in der kardiologischen Diagnostik. Einer der bewährten Biomarker in der Ischämiediagnostik ist das hochsensitiv gemessene Troponin T (hsTnT), welches als Zeichen der Schädigung von Kardiomyozyten gilt. Troponin ist Bestandteil des Aktinfilaments und damit Teil des kontraktile Apparats der Kardiomyozyten. Entscheidend im Falle einer akuten Myokardischämie, wie bei einem akuten Koronarsyndrom, ist die Beurteilung der Dynamik der Troponin-Konzentrationen. Aber auch andere Gründe, die zur einer Schädigung der Kardiomyozyten führen, können eine Troponinerhöhung bedingen. Zu den kardiovaskulären Ursachen zählen unter anderem Tachyarrhythmien, Kardiomyopathien oder auch Myokarditiden. Andere, nicht-kardiale Ursachen wären zum Beispiel das Vorliegen einer Sepsis oder einer chronischen Niereninsuffizienz. Bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler wurde festgestellt, dass hsTnT ein unabhängiger Prädiktor für ein kardiovaskuläres Ereignis darstellt und sich Patienten anhand der Höhe der hsTnT-Konzentrationen in Risikogruppen einordnen lassen, die wiederum prognostische Aussagekraft haben (36).

Ebenfalls gebräuchlich ist die Bestimmung von Brain Natriuretic Peptide (BNP) bzw. des N-terminalen proBNP in der Diagnostik der Linksherzinsuffizienz. Das vasodilatatorisch und diuretisch wirkende Hormon wird bei erhöhter Wandspannung und dadurch bedingter Dehnung der Ventrikel aus den Zellen des Myokards sezerniert. Das Vorläufermolekül spaltet sich dabei in das aktiv wirkende BNP und das inaktive NT-proBNP (Abbildung 6). Durch den hohen negativen prädiktiven Wert lässt sich bei normalen Werten eine Herzinsuffizienz mit hoher Zuverlässigkeit ausschließen. Auch NT-proBNP-Werte können wegen extrakardialer Ursachen wie z. B. bei Infekten, einer Nieren-/Leberinsuffizienz, pulmonaler Hypertonie oder aufgrund einer Lungenembolie erhöht sein.

Außerdem können höhere Baseline-Werte bei Frauen im Vergleich zu Männern auftreten. Zudem sind die Werte vom Alter abhängig und steigen mit zunehmendem Alter an. Daher sollte eine Adjustierung der Referenzwerte der natriuretischen Peptide nach Alter und Geschlecht erfolgen. Auch bei EMAH-Patienten sind die natriuretischen Peptide sowohl diagnostisch als auch prognostisch einsetzbar (37, 38). In diesen Studien konnte gezeigt werden, dass die NT-proBNP-Werte prädiktiv für den kombinierten Endpunkt bestehend aus Herzinsuffizienz beziehungsweise Tod bei Patienten mit angeborenem Herzfehler sind. Patienten mit geringen Konzentrationen an NT-proBNP verzeichneten über einen Zeitraum von über vier Jahren nur selten ein kardiovaskuläres Ereignis, wohingegen die Werte im Falle einer Herzinsuffizienz normalerweise schon vor einer klinischen Manifestation erhöht waren. Wurden die NT-proBNP-Konzentrationen bei Patienten mit erhöhten Werten regelmäßig kontrolliert, konnte die prognostische Aussagekraft noch gesteigert werden.

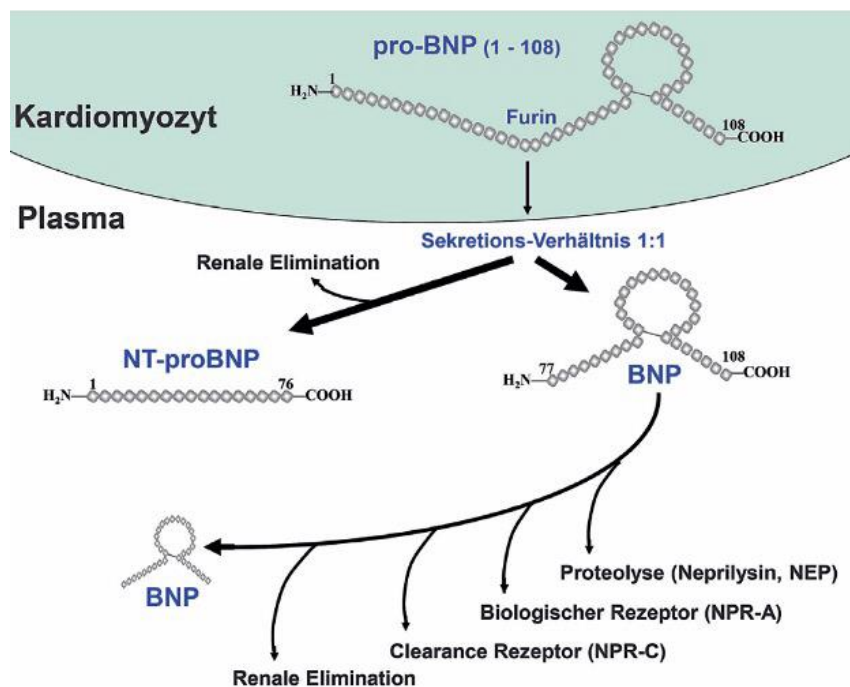


Abbildung 6: Sekretion von NT-proBNP und BNP aus der Herzmuskelzelle. Zudem sind die Degradationsmechanismen des BNP durch Proteasen dargestellt.

(Abbildung modifiziert nach <https://www.aerzteblatt.de/archiv/>; abgerufen am 10.1.2023)

4.4 Fragestellungen

In der vorliegenden Arbeit sollte bei Patienten mit komplexen angeborenen Herzfehlern, die für das Auftreten einer Herzinsuffizienz prädisponiert sind, die Häufigkeit von atrialen Arrhythmien und das Auftreten einer kardialen Dekompensation ermittelt werden.

1. Im Zusammenhang mit den atrialen Arrhythmien sollten verschiedene Arrhythmie-Entitäten herausgearbeitet, hinsichtlich verschiedener Parameter miteinander verglichen und ihr Einfluss auf eine kardiale Dekompensation untersucht werden. Insbesondere sollte die Frage geklärt werden, ob rezidivierende atriale Tachykardien oder Vorhofflimmern das Auftreten einer kardialen Dekompensation begünstigen.
2. Bezüglich einer kardialen Dekompensation sollten zunächst die Ursachen herausgearbeitet, dann Patienten mit und ohne kardiale Dekompensation miteinander verglichen und zuletzt prädiktive Faktoren für das Auftreten einer kardialen Dekompensation evaluiert werden. In diesem Zusammenhang sollte vor allem die Frage beantwortet werden, ob der Herzinsuffizienzmarker NT-proBNP in Bezug auf die Vorhersage einer kardialen Dekompensation anderen klinischen, echokardiographischen oder laborchemischen Parametern überlegen ist.

5. Material und Methodik

5.1. Studiendesign und Patientenkollektiv

Die eingeschlossenen Patienten wurden alle prospektiv im Rahmen von Biomarker-Studien nach demselben Studienprotokoll in der EMAH-Spezialambulanz bzw. kinderkardiologischen Ambulanz in der Klinik für Pädiatrische Kardiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes im Zeitraum von Januar 2008 bis Januar 2022 untersucht. Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte dann retrospektiv als monozentrische Studie. Die durchschnittliche Follow-up Dauer betrug $67,8 \pm 43,7$ Monate (Spannbreite 2-165 Monate). Im Rahmen des Follow-ups wurde bei den ambulanten Kontrolluntersuchungen vor allem auf die Erhebung von aufgetretenen Ereignissen wie Arrhythmie-Episoden oder eine kardiale Dekompensation mit klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz geachtet. Zudem wurden klinische, echokardiographische und laborchemische Daten von jugendlichen und erwachsenen Patienten mit komplexem angeborenem Herzfehler erfasst.

Folgende Einschlusskriterien wurden festgelegt:

- Patienten mit komplexem AHF, d.h. moderatem bis schwerem AHF mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung einer Herzinsuffizienz (26), wie z. B. Patienten mit korrigierten rechtsseitigen AHF, Patienten mit rechtem Ventrikel in Systemposition, Patienten mit univentrikulärem Herzen oder Eisenmenger-Physiologie
- Alter der Patienten ≥ 15 Jahre
- Wahrnehmung und Dokumentation regelmäßiger Verlaufskontrollen

Als Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Patienten mit leichten und mäßiggradigen Herzfehlern ohne erhöhtes Risiko des Auftretens einer Herzinsuffizienz, wie z. B. Patienten mit korrigierten Scheidewanddefekten (atrialer Septumdefekt, ventrikulärer Septumdefekt oder atrioventrikulärer Septumdefekt), korrigierter Aortenisthmusstenose, Pulmonalstenose oder Ebstein-Anomalie (15)
- Patienten mit d-TGA nach arterieller Switch-Operation
- Patienten mit schwerer oder dialysepflichtiger Niereninsuffizienz ($GFR < 30$ ml/min.)
- Nicht einwilligungsfähige Patienten

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes genehmigt (Ethik-Votum Nr. 73/09). Bei der Durchführung der Studie wurden ethische und wissenschaftliche Standards gemäß der Deklaration von Helsinki sowie der „Good Clinical Practice (GCP)“ beachtet und eingehalten. Alle Patienten wurden vor dem Einschluss ausführlich über die Intention der Studie aufgeklärt und alle gaben schriftlich ihr Einverständnis. Bei minderjährigen Probanden wurde das Einverständnis des gesetzlichen Betreuers eingeholt.

Nach Beachtung der oben genannten Kriterien wurden 260 Patienten mit komplexem AHF und erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz in die Studie eingeschlossen. Das berechnete Durchschnittsalter lag bei $28,1 \pm 12,9$ Jahren (Spannbreite 15-74 Jahre). 144 der Patienten waren männlich, 116 weiblich. Die Patienten wurden in vier Subgruppen unterteilt: 122/260 (46,9%) Patienten wiesen einen angeborenen rechtsseitigen Herzfehler (CRHD), 46/260 (17,7%) Patienten eine TGA mit systemischem rechtem Ventrikel (SRV), 51/260 (19,6%) Patienten eine Fontan-Zirkulation (FONT) und 41/260 (15,8%) der Patienten eine Eisenmenger-Physiologie (EIS) auf. Die weitere Aufschlüsselung der Subgruppen ist im Teil „Basis-Charakteristika“ des Ergebnisteils aufgeführt.

5.2. Studienprotokoll

Bei allen Patienten, die sich in der EMAH-Spezial-Ambulanz vorstellten, wurde eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung durchgeführt. Hier wurde besonders nach kardialen Ereignissen wie Arrhythmien und stattgehabten kardialen Dekompensationen gefragt und auf Symptome wie Luftnot bei körperlicher Belastung, Verschlechterung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Gewichtszunahme innerhalb von wenigen Tagen und das Auftreten von Beinödemen geachtet. Anhand der Einschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit wurde ebenfalls eine Einordnung in die dementsprechende NYHA-Klasse vorgenommen. Die körperliche Untersuchung beinhaltete eine Auskultation von Herz und Lungen und die Prüfung auf periphere Stauungszeichen wie das Vorliegen einer Hepatosplenomegalie, von peripheren Ödemen oder Aszites. Es wurden der Blutdruck und die transkutane Sauerstoffsättigung gemessen und ein 12-Kanal-EKG abgeleitet, um vorliegende Arrhythmien zu detektieren bzw. auszuschließen. Anschließend wurde bei allen Patienten eine transthorakale Echokardiographie nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt. Zuletzt wurde eine venöse Blutentnahme zur Bestimmung der wichtigsten Laborparameter wie Elektrolyte, Nierenretentions- und Leberwerte, kleines Blutbild, CRP-Wert sowie NT-proBNP und hsTNT durchgeführt.

5.3. Echokardiographische Diagnostik

Für die echokardiographische Diagnostik wurde das Gerät Vivid 9 der Firma General Electric (GE Medical Systems, Horten, Norwegen) mit einem 3,5-4,5 MHz Phase-Array-Schallkopf benutzt. Zur standardisierten Auswertung wurde die Computersoftware EchoPac Version 6.0.1 (GE Medical Systems) verwendet; dabei wurden alle durchgeführten Aufnahmesequenzen (Loops) und

Dopplerprofile auf dem EchoPac Server gespeichert, um zu einem späteren Zeitpunkt ausgewertet werden zu können.

Die echokardiographischen Untersuchungen wurden ebenfalls nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt. Insbesondere wurden bei jedem Patienten Aufnahmesequenzen im apikalen Vier-Kammerblick angefertigt und anschließend digital gespeichert, um später das enddiastolische und endsystolische Volumen sowie die Ejektionsfraktion (EF) des Systemventrikels planimetrisch bestimmen zu können. Hierzu wurde die modifizierte Simpson-Methode angewandt, die im Falle von asymmetrischen Ventrikeln (wie dies bei komplexen Herzfehlern häufig der Fall ist) besser geeignet ist als die Berechnung der EF im M-Mode nach Teichholz (39).

Weiterhin wurden Dopplerprofile über mindestens drei Herzzyklen aufgezeichnet, die mittels PW-Doppler zum einen oberhalb der Aortenklappe zur Berechnung des Geschwindigkeits-Zeit-Integrals (sog. Velocity Time Integral (VTI)) und zum anderen oberhalb der AV-Klappe des Systemventrikels zur Erfassung einer diastolischen Dysfunktion des Systemventrikels abgegriffen wurden. Das VTI oberhalb der Aortenklappe entspricht dabei näherungsweise dem Schlagvolumen des Ventrikels und ist im Gegensatz zur EF deutlich mehr von der Vor- und Nachlast des Ventrikels abhängig (40).

Ein weiterer Bestandteil der echokardiographischen Diagnostik stellt die Gewebedoppler-Echokardiographie dar. Basierend auf den gleichen Regeln wie bei der konventionellen Dopplerechokardiographie wird hier das „sample volume“ des PW-Dopplers am medialen und lateralen Anulus des Systemventrikels platziert und die Geschwindigkeit der Anulus-Exkursionen in der Systole und Diastole aufgezeichnet. Anhand der Gewebedopplerprofile kann daher die Anulus-Geschwindigkeit in der Systole (s'), in der frühen Diastole (e') und in der späten Diastole zum Zeitpunkt der atrialen Kontraktion (a') ermittelt werden. Auf dieser Grundlage lässt sich durch Messungen am medialen Anulus auch der E/e' -Quotient berechnen, welcher bei vorliegender Linksherzinsuffizienz eine gute Korrelation mit dem invasiv gemessenen enddiastolischen Druck des linken Ventrikels aufweist (41). Der E/e' -Quotient ist auch bei Patienten mit angeborenem Herzfehler zur Bestimmung der diastolischen Ventrikelfunktion geeignet (42).

5.4. Datenanalyse

Alle Diagnosen und klinischen Parameter wurden der digitalen Patientenakte entnommen. Bei der Durchsicht wurde besonders darauf geachtet, das Auftreten und die Zeitpunkte von Arrhythmie-Episoden in der Vorgeschichte zu erheben, neu aufgetretene Arrhythmien oder Arrhythmie-Rezidive zu erfassen und per 12-Kanal-EKG bzw. Langzeit-EKG zu klassifizieren, sowie stattgehabte oder neu aufgetretene kardiale Dekompensationen zu evaluieren. Labordiagnostisch wurden wie bereits oben beschrieben die Biomarker NT-proBNP und hsTNT sowie Leber- und Nierenretentionswerte

inklusive der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) erhoben. Die eGFR wurde nach der CKD-EPI-Formel berechnet (43), was für erwachsene Patienten automatisch im Zentrallabor erfolgt. Für Patienten < 18 Jahre wurde die Formel nach Schwartz angewendet (44). Die aus den echokardiographischen Untersuchungen resultierenden Aufnahmen bzw. Messungen wie die planimetrische Bestimmung der Ejektionsfraktion, die Ermittlung des Velocity-Time-Integrals und der Gewebedoppler-Werte wurden nach entsprechender Einweisung eigenständig analysiert und ausgewertet.

5.5. Statistische Analyse

Für die statistische Auswertung der ermittelten Daten wurde die IBM SPSS Statistics Standard Software Version 28 (Stand 2021) für Apple macOS (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) verwendet. Für die nominalen Variablen wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten in Prozent angegeben. Die kontinuierlichen Variablen wurden bei vorliegender Normalverteilung als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung oder im Falle von nicht vorliegender Normalverteilung als Median mit 25%-75% Interquartilbereich angegeben und dargestellt. Bei den kontinuierlichen Variablen wurden für Unterschiede zwischen ungepaarten Gruppen der Mann-Whitney-U oder Kruskal-Wallis-Test verwendet; bei allen nominalen Variablen wurden der Chi-Quadrat-Test oder bei kleinen Stichproben der Fisher's exact Test angewandt. Um den Einfluss von Faktoren für das Auftreten einer kardialen Dekompensation zu evaluieren, wurden zunächst Kaplan-Meier-Kurven angefertigt, die den Einfluss verschiedener Parameter auf die Freiheit von kardialer Dekompensation während der Nachbeobachtungszeit aufzeigen sollten, was mittels Verwendung des Log-rank-Tests auf statistische Signifikanz überprüft wurde. Um prädiktive Faktoren für eine kardiale Dekompensation zu evaluieren, wurde dann eine univariable Cox-Regressionsanalyse durchgeführt und die entsprechende Hazard ratio mit dem 95%-Konfidenzintervall ermittelt. Danach wurden dann in einer bivariaten Analyse potenzielle Störfaktoren (Confounder) ermittelt, die bei einer Abweichung der Hazard ratio > 10% im Vergleich zur univariablen Analyse als signifikant betrachtet und in die nachfolgende multivariable Analyse eingeschlossen wurden. In einem weiteren Schritt wurde dann eine multivariable Analyse mittels Cox-Regressionsanalyse durchgeführt, um unabhängige Prädiktoren einer kardialen Dekompensation zu ermitteln. Die multivariable Cox-Regressionsanalyse wurde sowohl in einem schrittweisen Ausschlussverfahren als auch in einem adjustierten Verfahren mit Einschluss der Störfaktoren durchgeführt. In die multivariable Analyse wurden alle in der univariablen Analyse ermittelten signifikanten Parameter eingeschlossen, mit der Bedingung, dass keine Multikollinearität zwischen den einzelnen Parametern vorlag. Bei allen Analysen wurde ein p-Wert < 0,05 als statistisch signifikant betrachtet.

6. Ergebnisse

6.1 Basis-Charakteristika

Insgesamt konnten 260 Patienten mit komplexem AHF in die Untersuchung eingeschlossen werden, die ein durchschnittliches Alter von $28,1 \pm 12,9$ Jahren (Spannbreite 15-74 Jahre) aufwiesen. 144 der 260 Patienten waren männlich, was einem Anteil von 55,7% entspricht. Anhand des zugrundeliegenden AHF wurden die Patienten in vier unterschiedliche Subgruppen klassifiziert: 122/260 (46,9%) der Patienten wiesen einen korrigierten angeborenen rechtsseitigen Herzfehler (CRHD), 46/260 (17,7%) Patienten eine TGA mit systemischem rechtem Ventrikel (SRV), 51/260 (19,6%) der Patienten eine Fontan-Zirkulation (FONT) und 41/260 (15,8%) Patienten eine Eisenmenger-Physiologie (EIS) auf.

In der Subgruppe der CRHD-Patienten lag bei 97/122 (79,5%) Patienten eine Fallot'sche Tetralogie, 20/122 (16,4%) Patienten eine Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt und 5/122 (4,1%) Patienten ein Truncus arteriosus communis vor. Die SRV-Subgruppe umfasste 30/46 (65,2%) Patienten mit einer d-Transposition der großen Gefäße nach Vorhofumkehr-OP und 16/46 (34,8%) Patienten mit einer kongenital korrigierten Transposition der großen Gefäße. In der FONT-Subgruppe wiesen 12/51 (23,5%) Patienten einen doppelten linken Einlassventrikel (DILV), 18/51 (35,3%) Patienten eine Tricuspidal- oder Pulmonalklappenatresie, 10/51 (19,6%) einen doppelten rechten Auslassventrikel (DORV) oder eine l-Transposition der großen Gefäße mit Pulmonalstenose, 8/51 (15,7%) eine Mitralklappenatresie und 3/51 (5,9%) Patienten ein hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS) auf. In der Subgruppe der Patienten mit Eisenmenger-Physiologie befanden sich 21/41 (51,2%) Patienten mit unkorrigiertem zyanotischen AHF und 20/41 (48,8%) Patienten mit vorliegender Eisenmenger-Reaktion.

In Tabelle 1 sind die klinischen Parameter sowie die kardiale Medikation der Patienten in den einzelnen Subgruppen wiedergegeben.

Tabelle 1: Klinische Parameter und kardiale Medikation bei den unterschiedlichen AHF-Subgruppen

Parameter	CRHD (n=122)	SRV (n=46)	FONT (n=51)	EIS (n=41)	p-Wert*
Alter (Jahre)	28,0 ± 12,3	32,7 ± 13,5	19,4 ± 6,2	34,3 ± 14,3	<0,001
Männliches Geschlecht (%)	61/122 (50%)	31/46 (67,4%)	29/51 (56,9%)	24/41 (58,5%)	0,199
RR systolisch (mmHg)	122,0 ± 13,6	127,3 ± 15,9	121,5 ± 11,7	124,4 ± 16,1	0,255
RR diastolisch (mmHg)	70,3 ± 9,9	74,4 ± 10,3	65,8 ± 9,2	70,5 ± 12,2	0,068
SpO₂ (%)	97,6 ± 1,9	96,6 ± 1,9	93,8 ± 3,5	85,5 ± 7,6	<0,001
NYHA-Klasse	1,2 ± 0,5	1,33 ± 0,6	1,22 ± 0,5	2,1 ± 0,9	<0,001
Medikation					
β-Blocker	26/122 (21,3%)	16/46 (34,8%)	7/51 (13,7%)	16/41 (39,0%)	0,012
ACE-Hemmer/ARB	11/122 (9,0%)	15/46 (32,6%)	16/51 (31,4%)	10/41 (24,4%)	<0,001
Diuretika	19/122 (15,6%)	12/46 (26,0%)	11/51 (21,6%)	17/41 (41,5%)	0,007
MRA	13/122 (10,7%)	6/46 (13,0%)	6/51 (11,8%)	10/41 (24,4%)	0,162
Amiodaron	2/122 (1,6%)	0/46 (0,0%)	2/51 (3,9%)	4/41 (9,8%)	0,036

* Kruskal-Wallis-Test

Abkürzungen: ARB, Angiotensin II Rezeptor-Antagonist; CRHD, Patienten mit biventrikulär korrigierten angeborenen Rechtsherzerkrankungen; EIS, Patienten mit Eisenmenger-Reaktion bzw. unkorrigiertem zyanotischen Herzfehler; FONT, Patienten nach erfolgter Fontan-Operation; MRA, Mineralokortikoid-Antagonist; NYHA, Klassifikation der New York Heart Association; RR, Blutdruck; SpO₂, transkutane Sauerstoffsättigung; SRV, Patienten mit Transposition der großen Gefäße und rechtem Ventrikel in Systemposition.

In Tabelle 1 ist ersichtlich, dass das Alter ein signifikant unterschiedliches Merkmal innerhalb der AHF-Subgruppen darstellt ($p < 0,001$), was dadurch bedingt ist, dass FONT-Patienten deutlich jünger als das übrige Patientenkollektiv sind. Dies ist nicht erstaunlich, denn die Fontan-OP wurde erst im Jahre 1970 eingeführt, wohingegen die anderen OP-Methoden deutlich früher angewendet wurden.

Sowohl das männliche Geschlecht ($p = 0,199$) als auch der systolische ($p = 0,255$) und diastolische ($p = 0,068$) Blutdruck unterschieden sich nicht signifikant innerhalb der AHF-Subgruppen.

Anders ist dies bei der transkutanen Sauerstoffsättigung, die am niedrigsten bei der EIS-Subgruppe mit einem Mittelwert von 85,5% war, während Patienten der CRHD-, SRV- und FONT-Subgruppe Sauerstoffsättigungen über 90% aufwiesen ($p < 0,001$). Es ist jedoch auffällig, dass auch Patienten der FONT-Subgruppe im Vergleich zu Patienten der CRHD- oder SRV-Subgruppe eine geringfügig niedrigere Sauerstoffsättigung von durchschnittlich 94% aufzeigten, was durch das Vorliegen einer Fenestration im Vorhoftunnel oder von veno-venösen Kollateralen bedingt sein könnte.

Auch in der NYHA-Klassifikation zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Eisenmenger-Patienten (Mittelwert: $2,1 \pm 0,9$) und den anderen drei AHF-Subgruppen, die alle eine NYHA-Klasse $< \text{II}$ aufwiesen ($p < 0,001$).

Vergleicht man die kardiale Medikation innerhalb der Subgruppen, so zeigt sich, dass Diuretika (Schleifendiuretika und Thiazide) am häufigsten in der EIS-Subgruppe (41,5%) eingesetzt wurden. Dies legt die Vermutung nahe, dass diese Patientengruppe in Zusammenschau mit der höheren NYHA-Klasse für das Auftreten einer Herzinsuffizienz prädisponiert zu sein scheint. Auch Beta-Blocker, Mineralkortikoid-Antagonist (MRA) sowie Amiodaron kamen in dieser Patientenkohorte am häufigsten zum Einsatz, wobei die Gabe von Amiodaron möglicherweise auf eine erhöhte Inzidenz von Arrhythmien hinweisen kann.

6.2 Kardiale Ereignisse in den AHF-Subgruppen

Im Langzeitverlauf konnten bei 53/260 (20,4%) Patienten atriale Arrhythmien dokumentiert und bei 37/260 (14,2%) Patienten eine stattgehabte kardiale Dekompensation mit klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz ausgemacht werden. Tabelle 2 zeigt das Auftreten der kardialen Ereignisse in den einzelnen AHF-Subgruppen.

Tabelle 2: Kardiale Ereignisse in den unterschiedlichen AHF-Subgruppen

Parameter	CRHD (n=122)	SRV (n=46)	FONT (n=51)	EIS (n=41)	p-Wert*
Atriale Arrhythmien	12/122 (9,8%)	16/46 (34,8%)	12/51 (23,5%)	13/41 (31,7%)	<0,001
Rez. AT ≥ 2	5/122 (4,1%)	11/46 (23,9%)	3/51 (5,9%)	3/41 (7,3%)	<0,001
Dokumentiertes VHF	5/122 (4,1%)	3/46 (6,5%)	1/51 (2,0%)	5/41 (12,2%)	0,145
Kardiale Dekompensation	10/122 (8,2%)	5/46 (10,9%)	7/51 (13,7%)	15/41 (36,6%)	<0,001
Rez. kardiale Dekompensation ≥ 2	3/122 (2,5%)	2/46 (4,3%)	2/51 (3,9%)	8/41 (19,5%)	<0,001

* Kruskal-Wallis-Test

Abkürzungen: AT, atriale Tachykardien; CRHD, Patienten mit biventrikulär korrigierten angeborenen Rechtsherzerkrankungen; EIS, Patienten mit Eisenmenger-Reaktion bzw. unkorrigiertem zyanotischen Herzfehler; FONT, Patienten nach erfolgter Fontan-Operation; rez., rezidivierend; SRV, Patienten mit Transposition der großen Gefäße und rechtem Ventrikel in Systemposition; VHF, Vorhofflimmern.

Generell traten atriale Arrhythmien vor allem in der SRV- und EIS-Subgruppe mit 34,8% und 31,7% auf, wohingegen die Inzidenz atrialer Arrhythmien in der CRHD-Subgruppe mit 9,8% am niedrigsten war. Rezidivierende atriale Arrhythmien konnten am häufigsten in der SRV-Gruppe mit 23,9% dokumentiert werden, was nicht verwunderlich und vor allem durch die Patientengruppe nach Vorhofumkehr-Operation bedingt ist, die durch die ausgedehnten chirurgischen Inzisionen im Bereich der Vorhöfe zum Auftreten von intraatrialen Reentry-Tachykardien prädisponiert ist. Im Gegenzug ist bei dieser Patientengruppe das Auftreten von Vorhofflimmern sehr selten, da die Vorhof-Inzisionen ähnlich wie bei der MAZE-Prozedur verlaufen. Dementsprechend wiesen die 3 Patienten mit dokumentiertem Vorhofflimmern aus der SRV-Subgruppe alle eine ccTGA auf. Was die Inzidenz von Vorhofflimmern angeht, so zeigten sich zwischen den Subgruppen keine signifikanten Unterschiede.

Was die kardialen und rezidivierenden kardialen Dekompensationen angeht, so zeigte sich die höchste Inzidenz in der EIS-Subgruppe. Hier war mehr als jeder dritte Patient von einer kardialen Dekompensation (36,6%) bzw. fast jeder fünfte Patient (19,5%) von mehrmaligen kardialen Dekompensationen betroffen. Die geringste Rate an kardialen Dekompensationen wies die CRHD-Subgruppe auf.

6.3 Charakterisierung der Patienten mit atrialen Arrhythmien

Bei insgesamt 53/260 (20,4%) Patienten traten im Verlauf atriale Arrhythmien auf. Hier konnten bei 39/53 (73,6%) Patienten atriale Tachykardien und bei 14/53 (26,4%) Patienten Vorhofflimmern dokumentiert werden. Rezidivierende atriale Tachykardien fanden sich bei 22/39 (56,4%) Patienten. Interessanterweise trat bei 13/22 (59,0%) dieser Patienten das 1. Arrhythmie-Rezidiv erst nach mehreren Jahren (Spannbreite 3-16 Jahre) auf, wohingegen die Arrhythmie-Rezidive bei den übrigen Patienten zeitlich früher (< 3 Jahre) und häufiger auftraten und dann auch meist spontan terminierten.

Die atrialen Arrhythmien gingen bei 5/53 (9,4%) Patienten mit einer kardialen Dekompensation einher, wohingegen bei 48/53 (90,6%) Patienten keine klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz sichtbar waren.

Klinische Parameter der Patienten im Hinblick auf die unterschiedlichen Arrhythmie-Entitäten sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Klinische Parameter der AHF-Patienten in Bezug auf die dokumentierten atrialen Arrhythmien[#]

Parameter	Keine atriale Arrhythmie	Patienten mit singulärer AT (n=17)	Patienten mit rez. AT ≥ 2 (n=22)	Patienten mit dok. VHF	p-Wert*
Alter (Jahre)	25,9 ± 10,7	27,4 ± 11,5	33,1 ± 13,7	53,9 ± 14,6	<0,001
RR systolisch (mmHg)	122,6 ± 13,6	122,2 ± 17,2	126,6 ± 12,4	129,1 ± 20,6	0,315
RR diastolisch (mmHg)	70,8 ± 10,2	67,8 ± 12,5	73,9 ± 8,5	69,3 ± 11,7	0,155
SpO₂ (%)	94,0 ± 6,6	93,6 ± 3,8	94,7 ± 5,0	92,0 ± 5,9	0,110
NYHA-Klasse	1,3 ± 0,6	1,3 ± 0,5	1,5 ± 0,7	2,7 ± 0,6	<0,001
EF des SV (%)	57,8 ± 8,2	54,2 ± 7,9	48,3 ± 10,1	43,7 ± 12,1	<0,001
VTI über AK (cm)	23,8 ± 4,0	26,5 ± 6,5	23,8 ± 4,5	21,1 ± 6,2	0,147
Kreatinin (mg/dl)	0,8 (0,7-0,9)	0,8 (0,7-0,9)	1,0 (0,8-1,0)	1,1 (0,8-1,4)	<0,001

eGFR (ml/min)	101,4 (87,5-118,1)	95,0 (81,9-111,4)	91,0 (61,7-106,5)	76,8 (44,7-92,5)	<0,001
γ-GT (U/l)	30,0 (19,0-47,5)	50,5 (33,3-65,2)	65,5 (34,3-77,8)	122,5 (67,0-161,5)	<0,001
Albumin (g/l)	47,0 (45,0-49,0)	45,0 (42,3-47,8)	45,0 (43,0-48,3)	46,5 (42,5-49,5)	0,085
NT-proBNP (pg/ml)	135,0 (62,9-247,4)	205,5 (120,9-396,5)	290,7 (209,1-670,4)	1203,5 (685,5-)	<0,001
hsTNT (ng/ml)	4,0 (3,0-6,0)	4,5 (3,0-7,5)	6,5 (3,0-10,3)	15,0 (11,3-20,8)	<0,001

Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (25%-75%-Perzentile)

* Kruskal-Wallis-Test

Abkürzungen: AK, Aortenklappe; AT, atriale Tachykardie; EF, Ejektionsfraktion; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; hsTNT, hochsensitives Troponin T; NT-proBNP, N-terminales Ende des B-natriuretischen Propeptids; NYHA, Klassifikation der New York Heart Association; dok. VHF, dokumentiertes Vorhofflimmern; rez., rezidivierend; RR, Blutdruck; SV, Systemventrikel; SpO₂, transkutane Sauerstoffsättigung; VTI, Velocity Time Integral; γ-GT, Gamma-Glutamyltransferase.

Wie man aus Tabelle 3 entnehmen kann, wiesen Patienten mit dokumentiertem Vorhofflimmern ein signifikant höheres Durchschnittsalter auf als Patienten mit dokumentierter singulärer atrialer Tachykardie oder rezidivierenden atrialen Tachykardien. Ebenso fand sich hier eine signifikant höhere NYHA-Klasse, eine signifikant niedrigere Ejektionsfraktion des Systemventrikels, signifikant erhöhte NT-proBNP- und hsTNT-Spiegel sowie signifikant erhöhte Kreatinin- und γ-GT-Werte, was auf eine bereits vorliegende Herzinsuffizienz bzw. fortgeschrittene Herzerkrankung schließen lässt.

Bei der Beurteilung echokardiographischer Parameter konnte beobachtet werden, dass die Ejektionsfraktion des Systemventrikels bei Patienten ohne dokumentierte atriale Arrhythmien am höchsten war und sukzessive mit der Anzahl der tachykarden Arrhythmie-Episoden abnahm. Die Gruppe mit singulärer atrialer Tachykardie hatte eine durchschnittliche Ejektionsfraktion (EF) von $54,2 \pm 7,9\%$ und die Kohorte mit mindestens zwei Tachykardie-Episoden nur noch eine EF von $48,3 \pm 10,1\%$. Am schlechtesten schnitten Patienten mit dokumentiertem Vorhofflimmern mit einer EF von $43,7 \pm 12,1\%$ ab ($p < 0,001$).

Laborchemisch zeigten sich signifikant erhöhte Kreatinin-Werte bei Patienten mit rezidivierenden atrialen Tachykardien und dokumentiertem Vorhofflimmern ($p < 0,001$). Analog dazu spiegelte sich dies in der geschätzten GFR wider. Bei den γ-GT-Werten ergab sich ein ähnliches Bild. Zudem zeigte sich in Analogie zur abnehmenden Ejektionsfraktion des Systemventrikels eine Zunahme sowohl der

NT-proBNP- sowie hsTNT-Spiegel innerhalb der verschiedenen Arrhythmie-Entitäten ($p < 0,001$). Die NT-proBNP-Konzentrationen in Bezug auf die vorliegenden Arrhythmie-Entitäten sind nochmals graphisch in Abbildung 7 dargestellt.

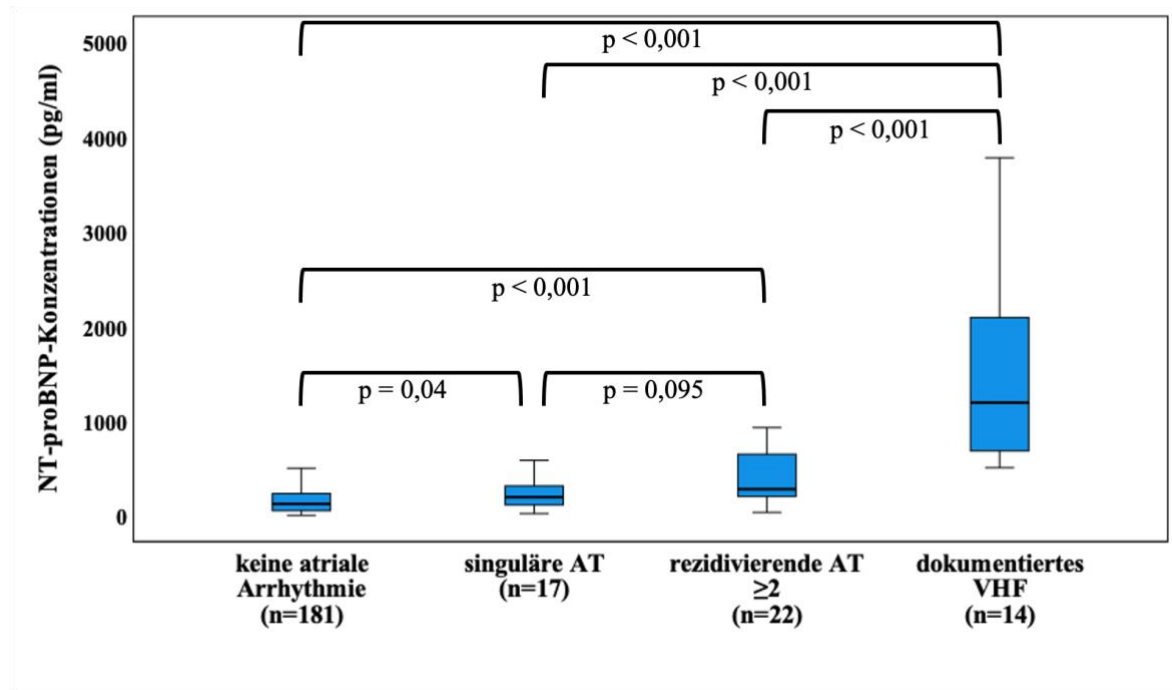


Abbildung 7: Boxplots der NT-proBNP-Spiegel bei den verschiedenen Arrhythmie-Entitäten

Abkürzungen: AT, atriale Tachykardie; VHF, Vorhofflimmern

Es wird ersichtlich, dass Patienten mit dokumentiertem Vorhofflimmern im Vergleich zu allen anderen Subgruppen signifikant höhere NT-proBNP-Konzentrationen aufwiesen ($p < 0,001$). Zudem zeigten sich tendenziell auch Unterschiede zwischen der Gruppe mit rezidivierenden atrialen Tachykardien und der Gruppe mit singulärer atrialer Tachykardie ($p = 0,095$). Das Gleiche gilt für den Vergleich der Gruppe mit singulärer atrialer Tachykardie und der Gruppe ohne dokumentierte atriale Arrhythmie ($p = 0,04$).

Bei 16 Patienten wurden während der dokumentierten atrialen Tachykardie Laborwerte inklusive NT-proBNP-Spiegel bestimmt, die in Abbildung 8 dargestellt sind.

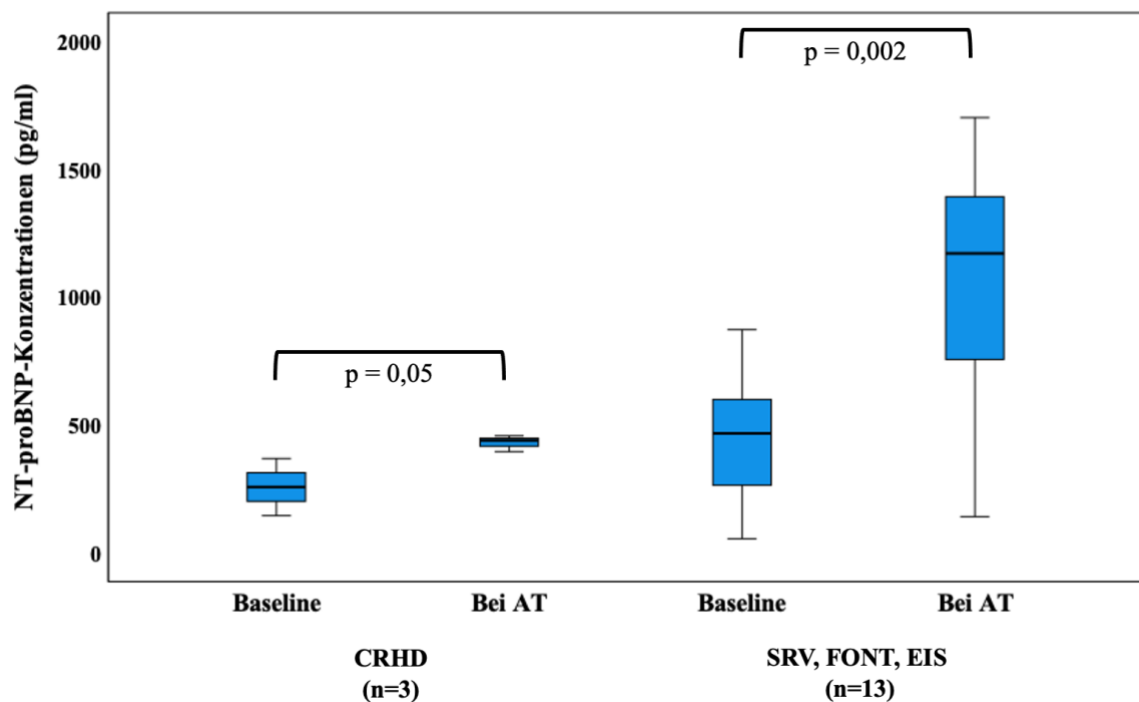


Abbildung 8: Boxplots der NT-proBNP-Konzentrationen bei atrialer Tachykardie im Vergleich zu den Baseline-Werten bei Patienten mit CRHD und Patienten mit SRV, FONT, EIS.

Abkürzungen: AT, atriale Tachykardie; CRHD, biventrikulär korrigierte angeborene Rechtsherzerkrankungen; EIS, Patienten mit Eisenmenger-Reaktion bzw. unkorrigiertem zyanotischen Herzfehler; FONT, Patienten nach erfolgter Fontan-Operation; SRV, Patienten mit Transposition der großen Gefäße und rechtem Ventrikel in Systemposition

Vergleicht man die NT-proBNP-Baseline-Werte mit Werten bei laufender atrialer Tachykardie, so kann man in der SRV-, FONT-, EIS-Gruppe signifikant erhöhte NT-proBNP-Spiegel während der Tachykardie beobachten ($p=0,002$). Bei CRHD-Patienten ergaben sich ebenfalls erhöhte NT-proBNP-Spiegel während der atrialen Tachykardie, jedoch war die statistische Signifikanz hier nur schwach ausgeprägt ($p=0,05$). Dies könnte die Schlussfolgerung nahelegen, dass atriale Tachykardien offenbar in der CRHD-Gruppe hämodynamisch nicht so relevant zu sein scheinen wie in der SRV-, FONT-, EIS-Gruppe. Insgesamt lagen die NT-proBNP-Spiegel in der SRV-, FONT-, EIS-Gruppe sowohl bei den Baseline-Werten als auch während der atrialen Tachykardie oberhalb der Werte der CRHD-Patienten, was darauf hinweist, dass das Ausmaß einer Herzinsuffizienz in der CRHD-Gruppe eher geringer war als in der SRV-, FONT-, EIS-Gruppe. Außerdem sollte erwähnt werden, dass in der CRHD-Gruppe bei lediglich drei Patienten mit atrialer Tachykardie NT-proBNP-Werte bestimmt werden konnten, was die Aussagekraft einschränkt.

6.4 Charakterisierung der Patienten mit kardialer Dekompensation

Insgesamt konnte bei 37/260 (14,2%) Patienten in der Anamnese eine stattgehabte kardiale Dekompensation erfasst werden, wobei die kardiale Dekompensation bei 34/260 (13,1%) Patienten während der Nachbeobachtungszeit auftrat. Die Ursachen der kardialen Dekompensation in den jeweiligen AHF-Subgruppen sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Ursachen für das Auftreten einer kardialen Dekompensation gemäß AHF-Subgruppen

Variablen	CRHD (n=10)	SRV (n=5)	FONT (n=7)	EIS (n=15)
Atriale Arrhythmien	3	1	1	
Schwangerschaft	2		1	
Volumengabe			1	1
Infekt				3
Progrediente HI		1	3	1
Progrediente HI mit Kreatinin-Anstieg	3	1	1	3
PHT		1		7
Mäßiggradige Klappeninsuffizienzen	2			
Unklar		1		

Abkürzungen: CRHD, Patienten mit biventrikulär korrigierten angeborenen Rechtsherzerkrankungen; EIS, Patienten mit Eisenmenger-Reaktion bzw. unkorrigiertem zyanotischen Herzfehler; FONT, Patienten nach erfolgter Fontan-Operation; HI, Herzinsuffizienz; PHT, pulmonale Hypertonie; SRV, Patienten mit Transposition der großen Gefäße und rechtem Ventrikel in Systemposition.

Wie man erkennen kann, war die häufigste Ursache einer kardialen Dekompensation in allen AHF-Subgruppen eine progrediente Verschlechterung der vorliegenden chronischen Herzinsuffizienz, die

bei den meisten Patienten auch mit einem Anstieg des Kreatinin-Werts, d.h. einer Verschlechterung der Nierenfunktion, einherging. In der Subgruppe der EIS-Patienten konnten neben der fortschreitenden pulmonalen Hypertonie auch virale Infekte der oberen Luftwege als Auslöser einer kardialen Dekompensation ausgemacht werden. Zudem scheint eine übermäßige Volumengabe iatrogen oder eine Volumenexpansion im Rahmen einer Schwangerschaft ebenfalls das Risiko einer kardialen Dekompensation zu erhöhen. In einem ähnlichen Zusammenhang sind auch die mäßiggradigen Klappeninsuffizienzen in der CRHD-Subgruppe zu sehen. Im Gegensatz dazu scheinen atriale Arrhythmien als Auslöser einer kardialen Dekompensation eher von untergeordneter Bedeutung zu sein.

Im Weiteren wurden klinische, echokardiographische und laborchemische Parameter bei Patienten mit und ohne kardiale Dekompensation evaluiert, die in Tabelle 5 dargestellt sind.

Tabelle 5: Klinische, echokardiographische und laborchemische Parameter bei AHF-Patienten mit und ohne kardiale Dekompensation

Parameter	Alle Patienten (n= 260)	Patienten ohne Dekompensation	Patienten mit Dekompensation	p-Wert*
Alter (Jahre)	28,1 ± 12,9	27,0 ± 11,9	35,0 ± 16,1	0,003
Anteil der EIS - Patienten (%)	41/260 (15,8%)	26/223 (11,7%)	15/37 (40,5%)	<0,001
RV als Systemventrikel	68/260 (26,2%)	57/223 (25,6%)	11/37 (29,7%)	0,594
RR systolisch (mmHg)	123,2 ± 14,2	123,1 ± 14,2	123,8 ± 14,6	0,972
RR diastolisch (mmHg)	70,7 ± 10,3	70,5 ± 10,6	71,0 ± 12,3	0,926
SpO₂ (%)	94,0 ± 6,2	94,7 ± 5,5	90,1 ± 8,1	<0,001
NYHA-Klasse	1,4 ± 0,7	1,3 ± 0,5	2,4 ± 0,8	<0,001
EF des SV (%)	55,2 ± 9,3	56,4 ± 7,9	47,7 ± 12,6	<0,001
VTI über AK (cm)	23,9 ± 4,4	24,0 ± 4,0	22,8 ± 6,5	0,134
TV s'septal (cm/s)	5,0 ± 1,7	5,1 ± 1,5	4,8 ± 2,5	0,022

TV e'septal (cm/s)	8,8 ± 3,3	9,1 ± 3,4	7,0 ± 2,4	0,003
TV a'septal (cm/s)	6,8 ± 3,1	6,9 ± 3,0	6,4 ± 3,7	0,209
TV s'lateral (cm/s)	6,1 ± 1,6	6,2 ± 1,6	5,5 ± 1,4	0,029
TV e'lateral (cm/s)	12,2 ± 4,0	12,6 ± 3,9	9,9 ± 3,9	<0,001
TV a'lateral (cm/s)	6,9 ± 2,7	7,0 ± 2,7	6,2 ± 2,8	0,104
Kreatinin (mg/dl)	0,8 (0,7 - 1,0)	0,8 (0,7 - 1,0)	0,9 (0,8 - 1,3)	0,002
eGFR (ml/min)	98,7 (84,1 - 115,4)	98,7 (85,2 - 115,4)	85,5 (63,2 - 111,6)	<0,001
γ-GT (U/l)	34,0 (22,0 - 58,8)	32,0 (21,0 - 57,0)	63,0 (35,0 - 119,0)	<0,001
Albumin (g/l)	47,0 (44,0 - 49,0)	47,0 (45,0 - 49,0)	43,0 (39,0 - 47,0)	<0,001
NT-proBNP (pg/ml)	168,5 (71,4 - 363,9)	139,3 (64,7 - 284,4)	595,2 (231,5 - 1318,0)	<0,001
hsTNT (ng/ml)	4,0 (3,0 - 7,0)	4,0 (3,0 - 6,0)	8,0 (3,0 - 13,5)	0,016

* Mann-Whitney-U-Test mit Vergleich der Patienten mit und ohne kardiale Dekompensation

Abkürzungen: AK, Aortenklappe ; EF, Ejektionsfraktion; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EIS, Patienten mit Eisenmenger-Reaktion bzw. unkorrigiertem zyanotischen Herzfehler; hsTNT, hochsensitives Troponin T; NT-proBNP, N-terminales Ende des B-natriuretischen Propeptids; NYHA, Klassifikation der New York Heart Association; RR, Blutdruck; RV, rechter Ventrikel; SV, Systemventrikel; SpO₂, transkutane Sauerstoffsättigung; TV, tissue velocity (Gewebedoppler-Geschwindigkeit); VTI, Velocity Time Integral; γ-GT, Gamma-Glutamyltransferase.

Wie man aus Tabelle 5 entnehmen kann, stellte die EIS-Subgruppe den größten Anteil an Patienten mit einer kardialen Dekompensation dar, denn 40,5% (15/37) aller dekompensierten Patienten betrafen EIS-Patienten, obwohl sie lediglich 15,8% (41/260) aller Patienten im Gesamtkollektiv ausmachten. Aufgrund des hohen EIS-Patienten-Anteils wiesen Patienten mit kardialer Dekompensation auch signifikant niedrigere Sauerstoffsättigungen als Patienten ohne kardiale Dekompensation auf. Die transkutane Sauerstoffsättigung der kardial dekompensierten Patienten

($90,1 \pm 8,1\%$) war im Vergleich zu der Gruppe ohne Ereignis ($94,7 \pm 5,5\%$) signifikant erniedrigt ($p < 0,001$). Gleiches konnte in Bezug auf die NYHA-Klasse beobachtet werden. Patienten mit kardialer Dekompensation lagen im Mittel mehr als eine NYHA-Klasse höher als die Gruppe ohne Dekompensation ($2,4 \pm 0,8$ versus $1,3 \pm 0,5$; $p < 0,001$).

Echokardiographisch konnte gezeigt werden, dass auch die Ejektionsfraktion des Systemventrikels mit $47,7 \pm 12,6\%$ bei Patienten mit kardialer Dekompensation signifikant unterhalb der Gruppe ohne kardiale Dekompensation ($56,4 \pm 7,9\%$) lag ($p < 0,001$). Bei weiteren echokardiographisch gemessenen Parametern wie z. B. des Velocity time Integrals über der Aortenklappe konnte dieser Trend nicht bestätigt werden. Bezüglich der Gewebedoppler-Geschwindigkeiten zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der e'-Welle am lateralen Anulus des Systemventrikels ($p < 0,001$) und der e'-Welle am septalen Anulus des Systemventrikels ($p = 0,003$).

Bei den Laborwerten gab es bei allen Parametern signifikante Unterschiede. Die eGFR war bei Patienten mit kardialer Dekompensation mit durchschnittlich 85,5 ml/min im Vergleich zu 98,7 ml/min in der Gruppe ohne Dekompensation signifikant reduziert ($p < 0,001$). Das gleiche Bild zeichnete sich bei den γ -GT- und Albumin-Werten ab (beide $p < 0,001$), welche Ausdruck einer Lebervenenstauung und damit vorliegenden Rechtsherzinsuffizienz sein können. Auch bei den Baseline-NT-pro-BNP- und hsTNT-Werten ergaben sich ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen, auch wenn diese bei den hsTNT-Werten nicht so ausgeprägt wie bei den NT-proBNP-Werten waren.

Bei 33/37 (89,2%) Patienten mit kardialer Dekompensation konnten während des Follow-ups bis zum Zeitpunkt der kardialen Dekompensation regelmäßig Laborwerte erhoben werden, sodass bei diesen Patienten auch Laborwerte des letzten Follow-ups ca. 6-12 Monate vor der kardialen Dekompensation vorlagen. Im Folgenden sind die NT-proBNP-Konzentrationen bei Studieneinschluss der Patienten (Baseline), beim letzten Follow-up vor der kardialen Dekompensation und während der kardialen Dekompensation dargestellt (Abbildung 9).

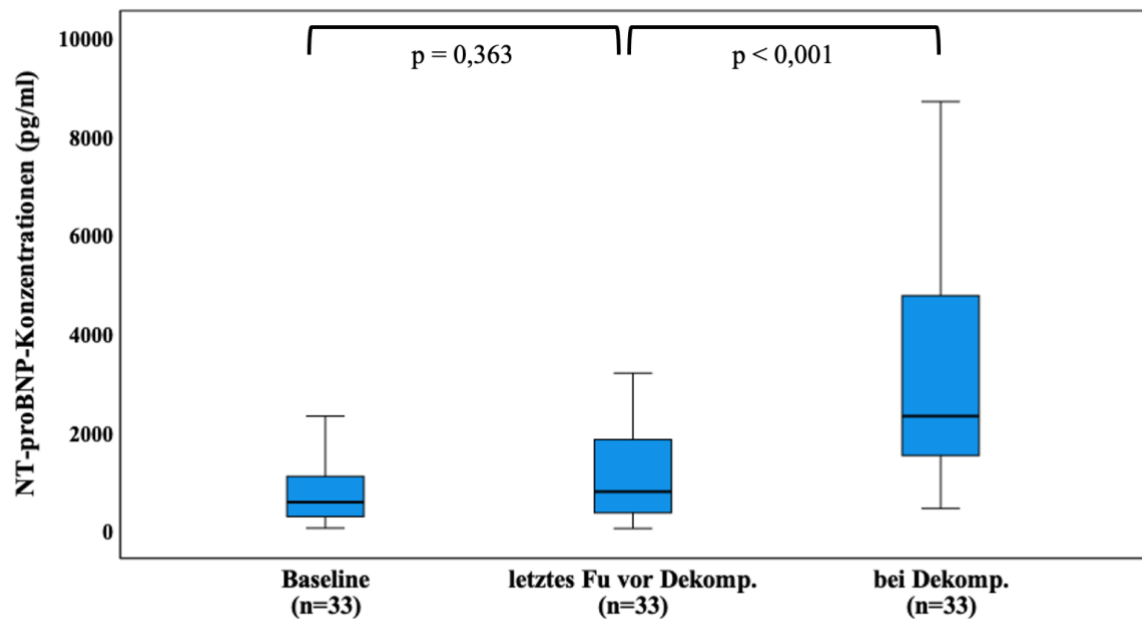


Abbildung 9: Vergleich der NT-pro-BNP-Spiegel bei 33 Patienten mit kardialer Dekompensation zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (Baseline), beim letzten Follow-up vor der kardialen Dekompensation (letztes Fu vor Dekomp.) und während der kardialen Dekompensation (bei Dekomp.).

Abkürzungen: Fu, Follow-up; Dekomp, Dekompensation

Es stellte sich heraus, dass es beim Vergleich der Baseline-NT-proBNP-Werte mit den NT-proBNP-Konzentrationen beim letzten Follow-up vor der kardialen Dekompensation keinen signifikanten Unterschied gab ($p=0,363$). Vergleicht man jedoch die Konzentrationen des letzten Follow-ups und die Baseline-Spiegel mit den NT-proBNP-Spiegeln während der kardialen Dekompensation, so konnten hier sehr wohl signifikante Unterschiede beobachtet werden ($p<0,001$).

6.5 Prädiktive Faktoren für das Auftreten einer kardialen Dekompensation

Im Weiteren sollten prädiktive Faktoren für das Auftreten einer kardialen Dekompensation ermittelt werden. Hierzu wurden zunächst Kaplan-Meier-Kurven für die signifikantesten Parameter gemäß Tabelle 5 angefertigt.

6.5.1. Kaplan-Meier-Kurven

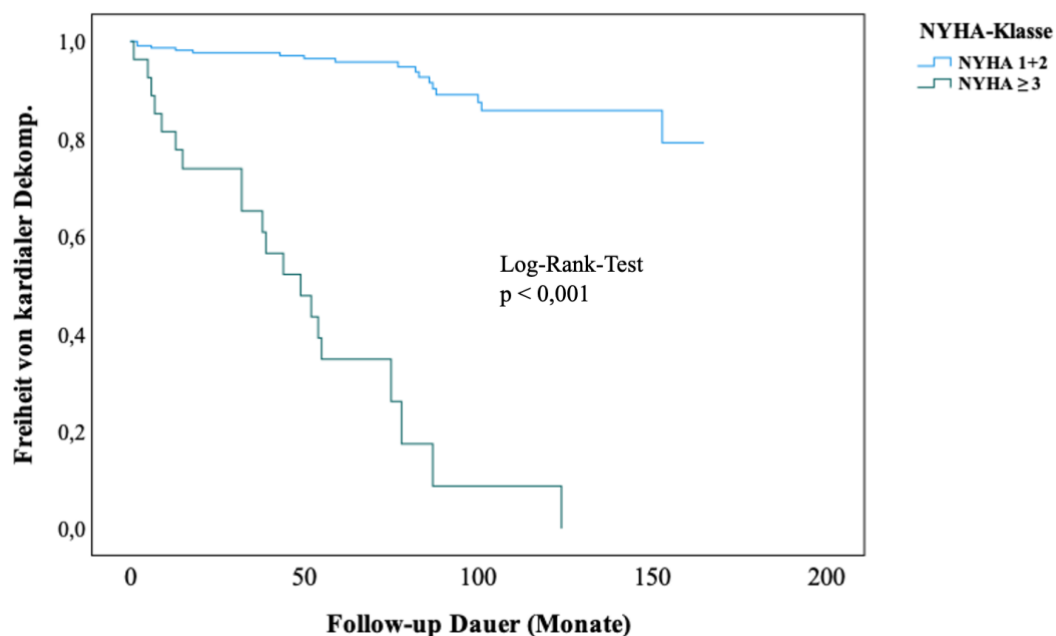


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve mit Vergleich der Gruppen NYHA I+II und der Gruppe NYHA $\geq$ III hinsichtlich der Freiheit von kardialer Dekompensation.

Abkürzungen: NYHA, New York Heart Association; Dekomp., Dekompensation

In dieser Kaplan-Meier-Kurve wird deutlich, dass die Stadieneinteilung nach der NYHA-Klasse einen großen Einfluss auf die Freiheit von kardialer Dekompensation hatte. Hier zeigt sich, dass vor allem Patienten mit einer NYHA-Klasse $\geq$ III häufiger und schneller kardial dekompenstierten als Patienten mit einer NYHA-Klasse I oder II ($p < 0,001$). Eine kardiale Dekompensation trat nach ca. 4 Jahren (48 Monate) bei bereits 50% und nach 10 Jahren (120 Monate) bei 100% aller Patienten in NYHA-Klasse III auf.

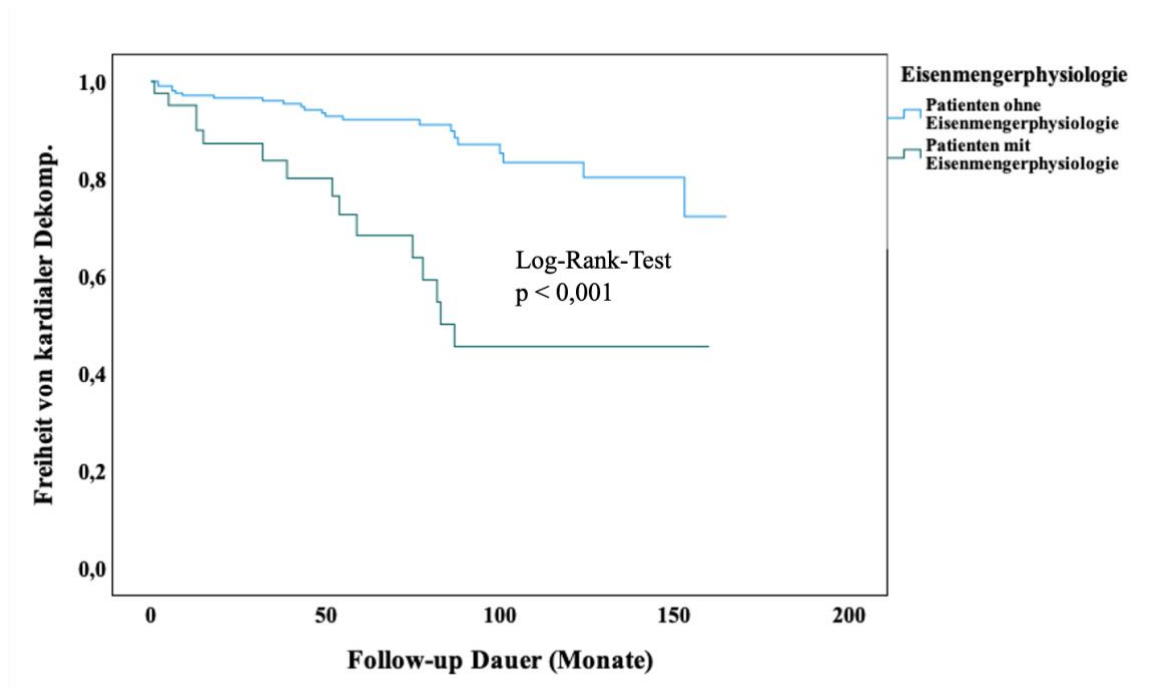


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve mit Vergleich der Patienten mit und ohne Eisenmenger-Physiologie hinsichtlich der Freiheit von kardialer Dekompensation.

Wie aus der Kaplan-Meier-Kurve ersichtlich ist, war das Vorliegen einer Eisenmenger-Physiologie ebenfalls signifikant mit dem Auftreten einer kardialen Dekompensation verbunden ($p < 0,001$).

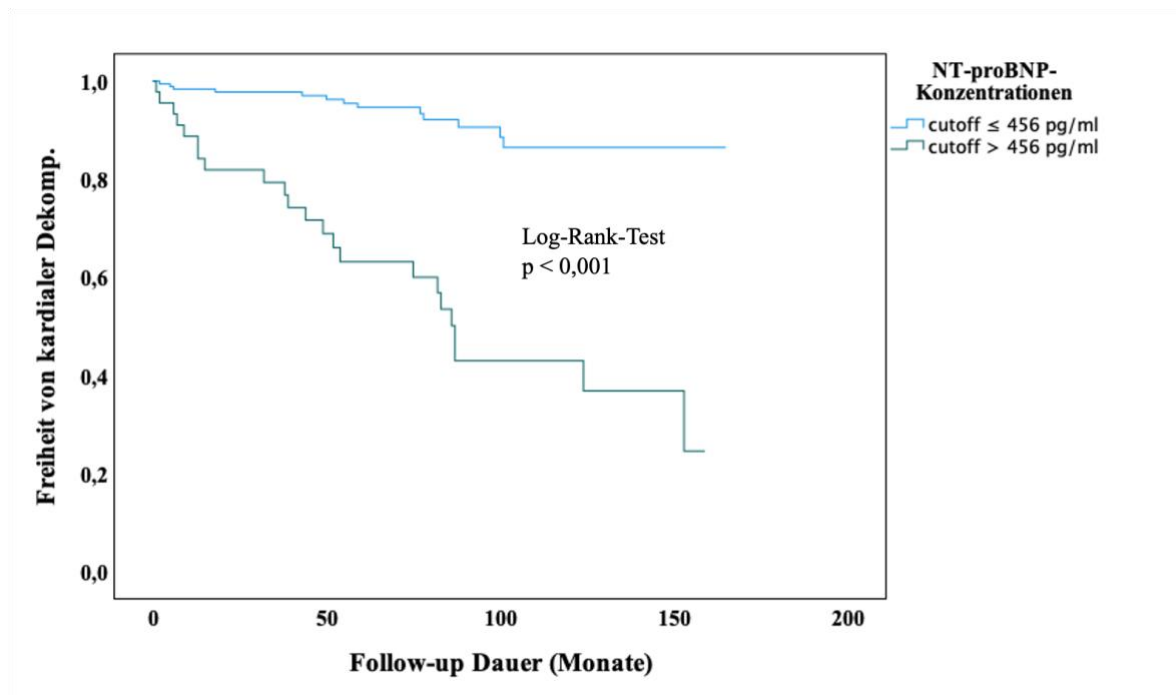


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve mit Vergleich der NT-proBNP-Konzentrationen und einem optimalen Cut-off-Wert $>$ bzw. ≤ 456 pg/ml hinsichtlich der Freiheit von kardialer Dekompensation.

Aus der Kaplan-Meier-Kurve wird ersichtlich, dass ein NT-proBNP-Spiegel > 456 pg/ml ebenfalls signifikant mit dem Auftreten einer kardialen Dekompensation verbunden war ($p < 0,001$). Der optimale Cut-off-Wert von 456 pg/ml wurde über eine separate ROC- (Receiver Operating Characteristic) Analyse ermittelt.

6.5.2. Univariable Cox-Regressions-Analyse

Im Folgenden sollten einzelne prädiktive Faktoren für das Auftreten einer kardialen Dekompensation ermittelt werden.

Tabelle 6: Univariable Cox-Regressions-Analyse für die Prädiktion einer kardialen Dekompensation.

Variablen	Hazard ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Alter	1,047	1,025 - 1,069	<0,001
Geschlecht	0,758	0,397 - 1,448	0,401
Diagnose EIS	3,986	2,063 - 7,700	<0,001
NYHA-Klasse	5,959	3,963 - 8,960	<0,001
NYHA-Klasse $\geq$ III	21,506	10,752 - 43,014	<0,001
Rez. AT $\geq$ 2	0,765	0,267 - 2,188	0,617
Rez. AT $\geq$ 2 oder VHF	2,952	1,511 - 5,767	0,002
Dokumentiertes VHF	10,297	4,842 - 21,838	<0,001
SpO2	0,915	0,876 - 0,956	<0,001
EF des SV	0,940	0,914 - 0,967	<0,001
TV e'-Welle septal	0,838	0,736 - 0,954	0,008
TV e'-Welle lateral	0,890	0,807 - 0,983	0,021
Kreatinin	16,694	5,872 - 47,456	<0,001
eGFR	0,973	0,959 - 0,987	<0,001

γ-GT	1,010	1,006 - 1,013	<0,001
Albumin	0,950	0,926 - 0,975	<0,001
NT-proBNP log₁₀ Baseline	11,131	5,582 - 22,197	<0,001
NT-proBNP log₁₀ (letztes Follow-up vor Dekompensation)	10,979	5,935 - 20,311	<0,001

Abkürzungen: EF, Ejektionsfraktion; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EIS, Patienten mit Eisenmenger-Reaktion bzw. unkorrigiertem zyanotischen Herzfehler; NT-proBNP, N-terminales Ende des B-natriuretischen Propeptids; NYHA, Klassifikation der New York Heart Association; rez. AT, rezidivierende atriale Tachykardien; SV, Systemventrikel; SpO₂, transkutane Sauerstoffsättigung; TV, tissue velocity (Gewebedoppler-Geschwindigkeit); VHF, Vorhofflimmern; γ -GT, Gamma-Glutamyltransferase.

Gemäß der univariablen Cox-Regressionsanalyse wird ersichtlich, dass Parameter wie die Diagnose einer Eisenmenger-Physiologie mit einem fast 4-fach erhöhten Risiko, eine NYHA-Klasse $\geq$ III mit einem 21-fach erhöhten Risiko und das Vorliegen bzw. die Dokumentation von Vorhofflimmern mit einem 10-fach erhöhten Risiko für eine kardiale Dekompensation einhergehen. Was die echokardiographischen Parameter angeht, so fand sich lediglich für die Ejektionsfraktion des Systemventrikels ein signifikant erhöhtes Risiko. Laborchemisch konnte ein signifikant erhöhtes Risiko für Kreatinin, die eGFR, Albumin und γ -GT beobachtet werden. Nicht überraschend war die Tatsache, dass die Baseline-NT-proBNP-Konzentrationen ein 11-fach erhöhtes Risiko für eine kardiale Dekompensation aufwiesen. Die bis zu einem Jahr vor einer kardialen Dekompensation erfassten NT-proBNP-Spiegel zeigten jedoch keine höhere prädiktive Aussagekraft als die Baseline-Werte, die bei Studieneinschluss erhoben wurden.

Im Folgenden sollten dieselben Parameter nochmals ohne die schwangeren Patientinnen evaluiert werden, was in Tabelle 7 aufgeführt ist. Hier zeigten sich für die bereits identifizierten signifikanten prädiktiven Parameter lediglich etwas höhere Hazard ratios.

Variablen	Hazard ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Alter	1,050	1,028 - 1,073	<0,001
Geschlecht	0,930	0,472 - 1,835	0,835
Diagnose EIS	4,633	2,349 - 9,138	<0,001
NYHA-Klasse	7,088	4,521 - 11,111	<0,001
NYHA-Klasse $\geq$ III	25,950	12,434 - 54,160	<0,001
Rez. AT $\geq$ 2	0,869	0,302 - 2,502	0,794
Rez. AT $\geq$ 2 oder VHF	3,460	1,738 - 6,886	<0,001
Dokumentiertes VHF	11,204	5,221 - 24,043	<0,001
SpO2	0,910	0,871 - 0,950	<0,001
EF des SV	0,933	0,906 - 0,961	<0,001
TV e'-Welle septal	0,825	0,718 - 0,947	0,006
TV e'-Welle lateral	0,881	0,794 - 0,979	0,018
Kreatinin	19,573	6,904 - 55,495	<0,001
eGFR	0,971	0,957 - 0,986	<0,001
γ-GT	1,010	1,007 - 1,014	<0,001
Albumin	0,947	0,922 - 0,972	<0,001

NT-proBNP log₁₀ Baseline	15,035	7,326 - 30,856	<0,001
NT-proBNP log₁₀ (letztes Follow-up vor Dekompensation)	13,951	7,286 - 26,714	<0,001

Tabelle 7: Univariable Cox-Regressions-Analyse für die Prädiktion einer kardialen Dekompensation (ohne schwangere Patientinnen).

Abkürzungen: EF, Ejektionsfraktion; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EIS, Patienten mit Eisenmenger-Reaktion bzw. unkorrigiertem zyanotischen Herzfehler; NT-proBNP, N-terminales Ende des B-natriuretischen Propeptids; NYHA, Klassifikation der New York Heart Association; rez. AT, rezidivierende atriale Tachykardien; SV, Systemventrikel; SpO₂, transkutane Sauerstoffsättigung; TV, tissue velocity (Gewebedoppler-Geschwindigkeit); VHF, Vorhofflimmern; γ -GT, Gamma-Glutamyltransferase.

6.5.3. Multivariable Cox-Regressions-Analyse

Um unabhängige Prädiktoren zu ermitteln, wurde eine multivariable Cox-Regressions-Analyse mit Adjustierung als auch schrittweiser Entfernung nicht signifikanter Parameter durchgeführt.

Tabelle 8: Multivariable Cox-Regressions-Analyse für die Prädiktion einer kardialen Dekompensation.

Variablen	Hazard ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert *
Diagnose EIS	1,479	0,672 - 3,257	0,331
NYHA-Klasse $\geq$ III	8,442	2,943 - 24,222	<0,001
Dokumentiertes VHF	1,615	0,485 - 5,375	0,435
Albumin Baseline	0,951	0,917 - 0,986	0,007
NT-proBNP log₁₀ Baseline	2,967	1,190 - 7,400	0,020

* Adjustiert für Alter und Kreatinin

Abkürzungen: EIS, Patienten mit Eisenmenger-Reaktion bzw. unkorrigiertem zyanotischem Herzfehler; NT-proBNP, N-terminales Ende des B-natriuretischen Propeptids; NYHA, Klassifikation der New York Heart Association; VHF, Vorhofflimmern.

In der durchgeführten multivariablen Analyse konnten als unabhängige Prädiktoren für eine kardiale Dekompensation eine höhere NYHA-Klasse $\geq$ III ($p < 0,001$), Albumin ($p = 0,007$) und NT-proBNP ($p = 0,020$) identifiziert werden. Die schrittweise durchgeführte Cox-Regressionsanalyse ergab ebenfalls eine höhere NYHA-Klasse $\geq$ III ($p < 0,001$), NT-proBNP ($p = 0,011$) und Albumin ($p = 0,025$) als signifikante unabhängige Prädiktoren.

Tabelle 9: Multivariable Cox-Regressions-Analyse für die Prädiktion einer kardialen Dekompensation (ohne schwangere Patientinnen).

Variablen	Hazard ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert *
Diagnose EIS	1,636	0,721 - 3,712	0,239
NYHA-Klasse $\geq$ III	8,749	2,849 - 26,869	$< 0,001$
Dokumentiertes VHF	1,657	0,490 - 5,600	0,416
Albumin Baseline	0,948	0,913 - 0,985	0,006
NT-proBNP $\log_{10}$ Baseline	4,045	1,555 - 10,524	0,004

* Adjustiert für Alter und Kreatinin

Abkürzungen: EIS, Patienten mit Eisenmenger-Reaktion bzw. unkorrigiertem zyanotischem Herzfehler; NT-proBNP, N-terminales Ende des B-natriuretischen Propeptids; NYHA, Klassifikation der New York Heart Association; VHF, Vorhofflimmern.

Unter Nichtberücksichtigung der schwangeren Patientinnen zeigt sich ein ähnliches Ergebnis, wobei eine höhere NYHA-Klasse $\geq$ III ($p < 0,001$), NT-proBNP ($p = 0,004$) und Albumin ($p = 0,006$) als die signifikantesten Prädiktoren identifiziert werden konnten. Die schrittweise durchgeführte Cox-Regressionsanalyse ergab ebenfalls eine höhere NYHA-Klasse $\geq$ III ($p < 0,001$), NT-proBNP ($p = 0,002$) und Albumin ($p = 0,025$) als signifikante unabhängige Prädiktoren. Es zeigt sich, dass das Signifikanzniveau der Prädiktion von NT-proBNP durch die Nichtberücksichtigung der schwangeren Patientinnen zunimmt. Insgesamt bleibt aber eine höhere NYHA-Klasse $\geq$ III der aussagekräftigste unabhängige Prädiktor einer kardialen Dekompensation.

7. Diskussion

7.1 Inzidenz von atrialen Arrhythmien bei Patienten mit komplexem AHF

Im Langzeitverlauf stellen Arrhythmien bei EMAH-Patienten die häufigste Spätkomplikation dar (45). Zudem sind supraventrikuläre Arrhythmien der häufigste stationäre Aufnahmegrund bei EMAH-Patienten (46). Neben der Einschränkung der Lebensqualität durch diese Arrhythmien sind sie zudem mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei Patienten mit angeborenem Herzfehler assoziiert (47). So konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass atriale Arrhythmien ein Risikofaktor für eine Herzinsuffizienz darstellen und umgekehrt eine bestehende Herzinsuffizienz zum Auftreten atrialer Arrhythmien prädisponiert. In einem Kollektiv von 3905 EMAH-Patienten konnte gezeigt werden, dass atriale Arrhythmien (neben der NYHA-Klasse, einer ventrikulären Dysfunktion und infektiösen Endokarditis) einen unabhängigen Risikofaktor für eine Herzinsuffizienz mit einer Odds Ratio von 3,53 darstellen (48). Zudem konnte gezeigt werden, dass die Mortalität bei EMAH-Patienten mit dem Auftreten atrialer Arrhythmien um 50% erhöht ist (49).

Die häufigsten atrialen Arrhythmien stellen bei EMAH-Patienten die intraatrialen Reentry-Tachykardien (IART) dar, die vor allem bei Patienten mit komplexen AHF auftreten und meist um inzisionale Narbenareale im Vorhof verlaufen, wobei der cavotricuspidale Isthmus in diesen Reentry-Kreislauf eingebunden sein kann oder nicht. Daneben kann es mit zunehmendem Alter der EMAH-Patienten jedoch auch zum Auftreten von Vorhofflimmern kommen. Bei Patienten mit einfachen AHF (z. B. nach Korrektur eines ASD), Ebstein-Anomalie, einer klassischen Fontan-OP oder Fallot-Tetralogie besteht ein höheres Risiko für Vorhofflimmern, da diese AHF oft mit einer massiven Dilatation des Vorhofs einhergehen können (47).

Die vorliegende Arbeit sollte daher die Inzidenz von verschiedenen Entitäten atrialer Arrhythmien, d.h. atrialer Tachykardien und Vorhofflimmern und deren Konsequenzen bei EMAH-Patienten mit komplexem AHF untersuchen.

In unserem Studienkollektiv konnten bei 53/260 (20,4%) Patienten atriale Arrhythmien dokumentiert werden, von denen 73,6% als atriale Tachykardie (AT) und 26,4% als Vorhofflimmern (VHF) klassifiziert werden konnten. Generell traten atriale Arrhythmien vor allem in der SRV- und EIS-Subgruppe mit 34,8% und 31,7% auf, wohingegen die Inzidenz atrialer Arrhythmien in der CRHD-Subgruppe mit 9,8% am niedrigsten war (Tabelle 2). Rezidivierende atriale Arrhythmien konnten am häufigsten in der SRV-Gruppe mit 23,9% dokumentiert werden, was nicht verwunderlich ist und vor allem durch die Patientengruppe nach Vorhofumkehr-Operation bedingt war, die durch die ausgedehnten chirurgischen Inzisionen im Bereich der Vorhöfe zum Auftreten von intraatrialen Reentry-Tachykardien prädisponiert ist. Im Gegenzug ist bei dieser Patientengruppe das Auftreten

von Vorhofflimmern sehr selten, da die Vorhof-Inzisionen ähnlich wie bei der MAZE-Prozedur verlaufen und das Auftreten von VHF damit reduziert wird. Dementsprechend wiesen die 3 Patienten mit dokumentiertem Vorhofflimmern aus der SRV-Subgruppe alle eine ccTGA mit extrem dilatierten Vorhöfen auf. Was die Inzidenz von Vorhofflimmern angeht, so zeigten sich zwischen den AHF-Subgruppen keine signifikanten Unterschiede.

Aus der Literatur ist bekannt, dass Vorhofflimmern bei EMAH-Patienten mit dem Alter zunimmt und bei Patienten über 50 Jahren sogar die häufigere Rhythmusstörung darstellt (50). Dies konnten wir auch bei unserer Studienpopulation beobachten. Das Durchschnittsalter war bei Patienten mit dokumentiertem VHF mit 53,9 Jahren höher als in der Patientensubgruppe mit atrialen Tachykardien und einem Altersdurchschnitt von ca. 30 Jahren. Zudem konnten die höchsten Inzidenzen von Vorhofflimmern in der EIS-Subgruppe (12,2%) verzeichnet werden, d. h. den AHF mit der schwersten Komplexität, was im Widerspruch zur Literatur zu stehen scheint, da hier die Auftretenswahrscheinlichkeit von VHF mit der Komplexität des Herzfehlers eher abnimmt (50). Vergleicht man allerdings die Inzidenz von VHF in unserem Kollektiv (5,4%) mit der Inzidenz von VHF nach operativem ASD-Verschluss (ca. 30%), so ist sie in unserer Studienkohorte mit komplexen AHF insgesamt erstaunlich niedrig, was aber auch durch das junge Patientenkollektiv bedingt sein könnte (4). Auffällig bei Patienten mit VHF war jedoch, dass die Ejektionsfraktion des Systemventrikels bzw. eGFR deutlich niedriger und die NYHA-Klasse bzw. NT-proBNP-/hsTNT-Spiegel deutlich höher lagen als bei Patienten mit atrialen Tachykardien (Tabelle 3), was den Rückschluss nahelegt, dass bei den VHF-Patienten bereits eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz vorlag.

Hinsichtlich der NT-proBNP-Konzentrationen zeigte sich in unserem Kollektiv ein Trend zu höheren Spiegeln bei Patienten mit rez. AT ≥ 2 im Vergleich zu Patienten mit singulärer AT, was jedoch statistisch noch nicht signifikant war ($p=0,095$) (Abbildung 7), aber aufzeigt, dass atriale Arrhythmien die Hämodynamik verschlechtern können, weshalb die Aufrechterhaltung eines Sinusrhythmus umso notwendiger ist (51). Betrachtet man die NT-proBNP-Spiegel der unterschiedlichen AHF-Subgruppen bei vorliegender atrialer Tachykardie im Vergleich zu den Basiswerten, so zeigt sich vor allem bei den komplexeren AHF (SRV-, FONT- und EIS-Subgruppe) ein signifikanter Anstieg im Vergleich zur CRHD-Subgruppe, was die hämodynamische Relevanz vor allem bei den komplexeren AHF aufzeigt (Abbildung 8). Auch in der Literatur wird bei EMAH-Patienten eine schnelle Wiederherstellung des Sinusrhythmus aus diesen Gründen empfohlen, zumal atriale Arrhythmien auch prognostisch ungünstig zu sein scheinen (52). Gemäß den aktualisierten EMAH-Leitlinien im Jahr 2020 wurde der Katheterablation daher ein höherer Stellenwert eingeräumt und ein proaktives Vorgehen bei der Behandlung atrialer Arrhythmien empfohlen (53). In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, wann ein Patient zur Katheterablation geschickt werden sollte, zumal hierfür aufgrund der komplexen Anatomie spezialisierte Elektrophysiologen erforderlich sind. Aus unseren Studiendaten ergibt sich, dass bei 59% der EMAH-Patienten zwischen der 1. und 2. AT

eine Zeitspanne von 3-16 Jahren liegen kann, sodass sich daraus ableiten lässt, beim erstmaligen Auftreten einer AT diese so schnell wie möglich zu terminieren und dann zuzuwarten, bis das AT-Rezidiv auftritt.

7.2. Inzidenz und Ursachen einer kardialen Dekompensation bei Patienten mit komplexem AHF

Die Herzinsuffizienz stellt die häufigste Todesursache bei EMAH-Patienten dar, wohingegen sie die vierthäufigste Todesursache in der Normalbevölkerung ist (1, 54). Die höchsten Inzidenzen konnten bei Patienten mit komplexen AHF verzeichnet werden: 22% bei Patienten mit Vorhofumkehr-OP bei d-TGA, 32% bei ccTGA und 40% bei Fontan-Palliation (55, 56). In einer aus dem Jahr 2017 stammenden Studie mit jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Fallot'scher Tetralogie betrug die 5-Jahres-Inzidenz für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz (HI) 38,7% und stieg in der Gruppe der über 40-Jährigen auf über 50% an (57). Einem hohen Risiko ausgesetzt sind Patienten nach einer atrialen Switch-Operation (nach Senning oder Mustard). Es stellte sich heraus, dass bereits zwei Jahre nach einer Mustard-Operation durchschnittlich 32% der Patienten echokardiographisch eine ventrikuläre Dysfunktion aufwiesen. 25 Jahre nach einer solchen Operation verzeichneten 61% der Patienten echokardiographisch eine moderate ventrikuläre Dysfunktion. Dies spiegelte sich auch in der NYHA-Klasse wider, denn 76% der Patienten waren mittlerweile in NYHA-Klasse II oder höher eingruppiert (58). Patienten mit singulärem Ventrikel nach stattgefundener Fontan-Operation weisen ein beträchtliches Risiko für eine Herzinsuffizienz auf. Zum einen besteht die Gefahr der Entwicklung einer ventrikulären Dysfunktion (59), die nach einem Zeitraum von 20 Jahren bei 75% der Patienten in Form einer systolischen Funktionseinschränkung mit einer $EF \leq 45\%$ oder einer diastolischen Funktionsstörung mit einem enddiastolischen Druck ≥ 12 mmHg festgestellt werden konnte (60). Zum anderen kann es zu einem Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks mit einer chronisch-venösen Stauung der Leber und Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz kommen. Eine weitere Ursache der Herzinsuffizienz ist die pulmonale Hypertonie (PHT), die mit einer Inzidenz zwischen 5-10% eine relativ häufige Komplikation bei verschiedenen Herzfehlern darstellt und bei nicht rechtzeitig verschlossenen Septumdefekten langfristig zu einem Eisenmenger-Syndrom führen kann (61). In einer kanadischen Studie zeigte sich, dass bei Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie bereits ein 3-fach höheres Risiko besteht, eine HI zu entwickeln als bei Patienten ohne PHT. Im Verlauf entwickelten 31% der PHT-Patienten eine Herzinsuffizienz (62).

Bei all diesen Zahlen stellt sich die Frage, wie häufig es tatsächlich zu einer kardialen Dekompensation in einem Hochrisikokollektiv von EMAH-Patienten kommt und welche Ursachen gefunden werden können. In unserer Patientenkohorte konnte bei 14,2 % der Patienten eine kardiale Dekompensation, d. h. das Auftreten von klinischen Zeichen einer HI, ausgemacht werden, wobei

die EIS-Subgruppe mit 40,5% den größten Anteil aller dekompensierten Patienten darstellte, obwohl sie lediglich 15,8% aller Patienten im Gesamtkollektiv ausmachte. Daher war eine der häufigsten Ursachen für eine kardiale Dekompensation das Vorliegen einer PHT. Daneben fanden sich noch Volumenüberladungen durch zusätzliche Volumengabe oder Schwangerschaft sowie Infekte der oberen Luftwege (Tabelle 5). Was die atrialen Arrhythmien betrifft, so gingen diese bei lediglich 9,4% der Patienten mit einer kardialen Dekompensation einher, obwohl es darunter gerade bei den komplexen AHF immer zu einer signifikanten hämodynamischen Verschlechterung kommt (siehe Abbildung 7). Dieses Phänomen mag dadurch bedingt sein, dass die meisten Patienten beim Auftreten von atrialen Arrhythmien symptomatisch werden und schnell eine Klinik aufsuchen, in der die atrialen Arrhythmien dann schnell terminiert werden. Was die Hypervolämien angeht, so spielen sie im Einzelfall eine nicht unerhebliche Rolle, da ein ansonsten stabiler Patient ohne relevante systolische Funktionseinschränkung hierdurch eine diastolische Dysfunktion entwickeln und kardial dekompensieren kann. Dieses Problem trat bei zwei schwangeren Patientinnen nach der Entbindung auf, da man ihnen postpartal Plasmaexpander bzw. zu viel Volumen gegeben hatte. Ansonsten war die häufigste Ursache einer kardialen Dekompensation die Progredienz der zugrundeliegenden Herzinsuffizienz, weshalb auch eine NYHA-Klasse $\geq$ III als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden konnte.

Im Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen HI-Inzidenzen war die Inzidenz einer kardialen Dekompensation in unserem Patientenkollektiv eher niedrig, was daran liegen könnte, dass die von uns untersuchte Patientenkohorte eher jünger war, denn es ist bekannt, dass die Wahrscheinlichkeit, eine HI zu entwickeln, mit dem Alter ansteigt (63). Zudem finden sich in der Literatur unterschiedliche Definitionen der Herzinsuffizienz, welche von einer eingeschränkten systolischen Ventrikelfunktion, erhöhten natriuretischen Peptiden bis hin zu sichtbaren klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz reichen, was die Vergleichbarkeit erschwert. Die vergleichsweise niedrige Inzidenz einer kardialen Dekompensation in unserem Kollektiv kann auch dadurch bedingt sein, dass die HI-Therapie in unserem Kollektiv mittels regelmäßiger NT-proBNP-Messungen gesteuert und bei signifikantem Anstieg der Werte sofort intensiviert wurde.

7.3 Charakteristika von Patienten mit und ohne kardiale Dekompensation

Stellt man Patienten mit und ohne kardiale Dekompensation gegenüber, so fällt auf, dass Patienten mit kardialer Dekompensation im Durchschnitt acht Jahre älter waren als Patienten ohne Ereignis (Tabelle 6). Eine Studie aus dem Jahr 2017 von Moussa et al. kam ebenfalls zu dem Schluss, dass Patienten mit kardialer Dekompensation im Durchschnitt älter waren. Außerdem konnte dort gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit, eine HI zu entwickeln, bei komplexen AHF höher lag als bei

moderaten oder leichten AHF (5). Wie schon oben kurz beschrieben, war dies auch in unserer Studie zu beobachten, denn die EIS-Subgruppe machte mit 40,5% unter allen Subgruppen mit Abstand den größten Anteil der kardialen Dekompensationen aus (Tabelle 6). Dies ist in Übereinstimmung mit Daten aus einer anderen Studie, bei der der Anteil von Patienten mit zyanotischen AHF in einem EMAH-Kollektiv mit Herzinsuffizienz bei 41% lag (48). Ein wenig zu unserer Überraschung stellte sich heraus, dass der Anteil von Patienten mit einem RV als Systemventrikel bei Patienten mit kardialer Dekompensation nicht höher war als bei Patienten ohne kardiale Dekompensation ($p=0,594$). In der Literatur wird beschrieben, dass ein systemischer RV ein unabhängiger prognostischer Faktor bezüglich der Mortalität bei EMAH-Patienten mit Herzinsuffizienz darstellt (64). Allerdings scheint dieser Parameter gemäß einer neueren Studie kein Risikofaktor für eine Herzinsuffizienz zu sein, was somit unser Ergebnis bestätigen würde (48). Zudem wiesen Patienten mit kardialer Dekompensation geringere Sauerstoffsättigungswerte (was wahrscheinlich auf den hohen Anteil an EIS-Patienten zurückzuführen ist), eine höhere NYHA-Klasse und eine geringere EF des Systemventrikels auf. Die geringere Auswurfleistung des Systemventrikels konnte jedoch mit anderen gemessenen Parametern wie z. B. mithilfe des Velocity Time Integrals (VTI) über der Aortenklappe allerdings nicht bestätigt werden. Vergleicht man jedoch die Gewebedoppler-Geschwindigkeiten, so zeigte sich eine reduzierte e'-Wellen-Geschwindigkeit am lateralen ($p<0,001$) und septalen ($p=0,003$) Anulus des Systemventrikels, was möglicherweise auf eine zusätzlich reduzierte diastolische Funktion hinweisen kann.

Bei den Laborwerten konnten überall signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen ermittelt werden. Die GFR war in der Gruppe der Patienten mit kardialer Dekompensation signifikant reduziert ($p<0,001$); zudem waren die γ -GT-Werte signifikant erhöht und die Albuminkonzentrationen signifikant erniedrigt (beide $p<0,001$). Die beiden letztgenannten Laborparameter sind hinweisend für eine vermehrte chronische systemvenöse Stauung bedingt durch eine vorliegende Rechtsherzbelastung. Auch bei den etablierten kardiospezifischen Biomarkern NT-proBNP ($p<0,001$) und hsTNT ($p<0,016$) konnten signifikant höhere Basis-Werte bei Patienten mit kardialer Dekompensation festgestellt werden, was darauf hindeutet, dass bei diesen Patienten die vorliegende Herzinsuffizienz bereits ausgeprägter war. In diesem Zusammenhang wurde ebenfalls herausgefunden, dass sich die Basis-NT-proBNP-Werte bei Studieneinschluss nicht signifikant von den NT-proBNP-Werten beim letzten Follow-up vor der kardialen Dekompensation (mit einer Zeitspanne von ca. 6-12 Monaten) unterschieden haben (Abbildung 8), sodass anscheinend engmaschigere Kontrollen zur Verhinderung einer kardialen Dekompensation notwendig gewesen wären.

7.4 Prädiktive Faktoren für eine kardiale Dekompensation

Zur Evaluation von Risikofaktoren für eine kardiale Dekompensation wurde eine univariable sowie multivariable Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Zudem wurden für die signifikantesten Parameter Kaplan-Meier-Kurven angefertigt. Hier zeigte sich, dass eine höhere NYHA-Klasse $\geq$ III, die Zugehörigkeit zur EIS-Subgruppe und ein NT-proBNP-Wert > 456 pg/ml signifikant mit dem Auftreten einer kardialen Dekompensation assoziiert waren ($p < 0,001$). Eine kardiale Dekompensation trat nach ca. vier Jahren (48 Monate) bei bereits 50% und nach 10 Jahren (120 Monate) bei 100% aller Patienten in NYHA-Klasse III auf (Abbildung 10), was bereits die immense prognostische Aussagekraft dieses Parameters trotz seiner subjektiven Komponente andeutet.

Bei der univariablen Analyse konnten neben den bereits genannten Parametern noch dokumentiertes Vorhofflimmern, eine erniedrigte EF des Systemventrikels, eine erniedrigte e'-Wellengeschwindigkeit am septalen Anulus des Systemventrikels, ein erhöhter Kreatinin- und Gamma-GT-Wert und ein erniedrigter Albumin- und eGFR-Wert als Risikofaktoren ausgemacht werden. Erstaunlicherweise stellten rezidivierende AT ≥ 2 keinen Risikofaktor für eine kardiale Dekompensation dar, obwohl atriale Arrhythmien als signifikanter Risikofaktor für eine Herzinsuffizienz in anderen Studien identifiziert werden konnten (48). Dies legt den Schluss nahe, dass dokumentiertes Vorhofflimmern (aber nicht rez. AT ≥ 2) offenbar als Surrogatmarker für eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz dienen kann. Bei der multivariablen Analyse zeigte sich allerdings, dass weder dokumentiertes Vorhofflimmern noch die Zugehörigkeit zur EIS-Subgruppe unabhängige Prädiktoren darstellen. Stattdessen konnten als unabhängige Prädiktoren eine höhere NYHA-Klasse $\geq$ III (HR 8,749; $p < 0,001$), NT-proBNP (HR 4,045; $p = 0,004$) und Albumin (HR 0,948; $p = 0,006$) identifiziert werden, was unabhängig vom Einschluss der schwangeren Patientinnen war (Tabelle 9). Die starke prognostische Aussagekraft der NYHA-Klasse konnte bei EMAH-Patienten bereits in anderen Studien nachgewiesen werden: So konnten Bruaene et al. in einem EMAH-Kollektiv mit Herzinsuffizienz zeigen, dass die NYHA-Klasse ein unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität darstellt (64). Weiterhin ist aus der Literatur bekannt, dass die natriuretischen Peptide auch bei EMAH-Patienten zur Diagnostik einer Herzinsuffizienz geeignet sind (37, 48) und in einem EMAH-Kollektiv ebenfalls eine starke prognostische Aussagekraft besitzen (64). Zudem konnte auch für eine Hypoalbuminämie bei EMAH-Patienten eine prognostische Aussagekraft nachgewiesen werden (65).

7.5 Schlussfolgerungen

Obwohl die Inzidenz einer Herzinsuffizienz in einem EMAH-Kollektiv mit komplexen AHF deutlich erhöht ist, scheint es nur bei einem geringen Teil der Patienten zu einer kardialen Dekompensation (14,2% in unserer Kohorte) zu kommen und vor allem Patienten mit Eisenmenger-Physiologie zu betreffen. Spezifische Auslöseursachen gibt es häufig nicht und auch atriale Arrhythmien führen nur selten zu einer kardialen Dekompensation, obwohl sie gerade bei Patienten mit komplexen AHF schnell hämodynamisch relevant werden und daher zügig (z. B. mittels medikamentöser oder elektrischer Kardioversion) terminiert werden sollten. Eine Katheterablation zur definitiven Sanierung der atrialen Arrhythmien würden wir jedoch erst beim erneuten Auftreten, d. h. beim 1. Rezidiv der Arrhythmie favorisieren, da zwischen dem Auftreten der initialen Tachykardie und dem Tachykardie-Rezidiv oft Jahre vergehen können.

Was die Risikofaktoren für eine kardiale Dekompensation angehen, so stellen eine höhere NYHA-Klasse $\geq$ III, der NT-proBNP- und Albumin-Wert unabhängige prädiktive Faktoren dar. Alle diese Parameter sind bei EMAH-Patienten auch prognostisch relevant, da sie mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind (64, 65). Es ist daher nicht erstaunlich, dass sie auch prädiktiv für eine kardiale Dekompensation sind, die wiederum selbst ein starker negativer prognostischer Parameter darstellt. Daher ist es von immenser Bedeutung, jegliche kardiale Dekompensation bei EMAH-Patienten zu verhindern, da beim Auftreten einer kardialen Dekompensation in Analogie zur chronischen Linksherzinsuffizienz eine Abwärtsspirale in Gang gesetzt wird, mit konsekutiver Verschlechterung der Herzfunktion und weiteren kardialen Dekompensationen (66, 67). Um drohende kardiale Dekompensationen rechtzeitig zu erkennen und zu verhindern, können ebenso wie bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz die natriuretischen Peptide im Verlauf genutzt und bei entsprechendem Anstieg die Intensivierung der Medikation vorgenommen werden (67). Zudem sollte bei EMAH-Patienten ebenso zur Verhinderung von kardialen Dekompensationen eine aggressive Rhythmuskontrolle mit Aufrechterhaltung eines Sinusrhythmus stattfinden.

8. Literaturverzeichnis

1. Menachem JN, Schlendorf KH, Mazurek JA, Bichell DP, Brinkley DM, Frischhertz BP, et al.
Advanced Heart Failure in Adults With Congenital Heart Disease.
JACC Heart Fail. 2020;8(2):87-99.
2. Budts W, Roos-Hesselink J, Radle-Hurst T, Eicken A, McDonagh TA, Lambrinou E, et al.
Treatment of heart failure in adult congenital heart disease: a position paper of the Working Group of Grown-Up Congenital Heart Disease and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.
Eur Heart J. 2016;37(18):1419-27.
3. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, et al.
Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis.
J Am Coll Cardiol. 2011;58(21):2241-7.
4. Martin de Miguel I, Avila P.
Atrial Fibrillation in Congenital Heart Disease.
Eur J Cardiol. 2021;16:e06.
5. Moussa NB, Karsenty C, Pontnau F, Malekzadeh-Milani S, Boudjemline Y, Legendre A, et al.
Characteristics and outcomes of heart failure-related hospitalization in adults with congenital heart disease.
Arch Cardiovasc Dis. 2017;110(5):283-91.
6. Lindinger A, Schwedler G, Hense HW.
Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007).
Klin Paediatr. 2010;222(5):321-6.
7. Wise-Faberowski L, Asija R, McElhinney DB.
Tetralogy of Fallot: Everything you wanted to know but were afraid to ask.
Paediatr Anaesth. 2019;29(5):475-82.
8. Sana MK, Ahmed Z.
Pulmonary Atresia With Ventricular Septal Defect. StatPearls. Treasure Island (FL)2023.
9. Eicken A. S2K Leitlinie Deutsche Gesellschaft Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler: Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt (PA-VSD) 2012
10. Bhansali S, Phoon C. Truncus Arteriosus. StatPearls. Treasure Island (FL)2023.
11. McElhinney DB, Driscoll DA, Emanuel BS, Goldmuntz E.
Chromosome 22q11 deletion in patients with truncus arteriosus.
Pediatr Cardiol. 2003;24(6):569-73.
12. Haas NA. S2K-Leitlinie Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler: Truncus arteriosus communis (TAC) 2020

13. Haeffele C, Lui GK.
Dextro-Transposition of the Great Arteries: Long-term Sequelae of Atrial and Arterial Switch.
Cardiol Clin. 2015;33(4):543-58.
14. Szymanski MW, Moore SM, Kritzmire SM, Goyal A. Transposition of the Great Arteries.
StatPearls. Treasure Island (FL)2023.
15. Warnes CA. Transposition of the great arteries. Circulation. 2006;114(24):2699-709.
16. Gatzoulis MA, Walters J, McLaughlin PR, Merchant N, Webb GD, Liu P.
Late arrhythmia in adults with the mustard procedure for transposition of great arteries: a surrogate marker for right ventricular dysfunction?
Heart. 2000;84(4):409-15.
17. Beauchesne LM, Warnes CA, Connolly HM, Ammass NM, Tajik AJ, Danielson GK.
Outcome of the unoperated adult who presents with congenitally corrected transposition of the great arteries.
J Am Coll Cardiol. 2002;40(2):285-90.
18. Wallis GA, Debich-Spicer D, Anderson RH.
Congenitally corrected transposition.
Orphanet J Rare Dis. 2011;6:22.
19. Filippov AA, Del Nido PJ, Vasilyev NV.
Management of Systemic Right Ventricular Failure in Patients With Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries.
Circulation. 2016;134(17):1293-302.
20. de Lange C. Imaging of complications following Fontan circulation in children - diagnosis and surveillance. Pediatr Radiol. 2020;50(10):1333-48.
21. d'Udekem Y, Iyengar AJ, Cochrane AD, Grigg LE, Ramsay JM, Wheaton GR, et al.
The Fontan procedure: contemporary techniques have improved long-term outcomes.
Circulation. 2007;116(11 Suppl):II57-64.
22. Ohuchi H. Adult patients with Fontan circulation: What we know and how to manage adults with Fontan circulation? J Cardiol. 2016;68(3):181-9.
23. Moons P, Canobbio MM, Budts W.
Eisenmenger syndrome: A clinical review.
Eur J Cardiovasc Nurs. 2009;8(4):237-45.
24. Huang JB, Liang J, Zhou LY.
Eisenmenger syndrome: not always inoperable.
Respir Care. 2012;57(9):1488-95.
25. Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Uebing A, Li W, et al.
Survival Prospects and Circumstances of Death in Contemporary Adult Congenital Heart Disease Patients Under Follow-Up at a Large Tertiary Centre.
Circulation 2015;132(22):2118-25.
26. Shaddy RE, Webb G.
Applying heart failure guidelines to adult congenital heart disease patients.
Expert Rev Cardiovasc Ther. 2008;6(2):165-74.

27. Zomer AC, Vaartjes I, van der Velde ET, de Jong HM, Konings TC, Wagenaar LJ, et al. Heart failure admissions in adults with congenital heart disease; risk factors and prognosis. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2487-93.
28. Bredy C, Ministeri M, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Uebing A, et al. New York Heart Association (NYHA) classification in adults with congenital heart disease: relation to objective measures of exercise and outcome. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2018;4(1):51-8.
29. Rajpal S, Alshawabkeh L, Opotowsky AR. Current Role of Blood and Urine Biomarkers in the Clinical Care of Adults with Congenital Heart Disease. *Curr Cardiol Rep.* 2017;19(6):50.
30. Brida M, Lovric D, Griselli M, Riesgo Gil F, Gatzoulis MA. Heart failure in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2022;357:39-45.
31. Giardini A, Lovato L, Donti A, Formigari R, Gargiulo G, Picchio FM, et al. A pilot study on the effects of carvedilol on right ventricular remodelling and exercise tolerance in patients with systemic right ventricle. *Int J Cardiol.* 2007;114(2):241-6.
32. Andi K, Abozied O, Miranda WR, Anderson JH, Connolly HM, Jain CC, et al. Clinical benefits of angiotensin receptor-Neprilysin inhibitor in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2023;387:131152.
33. Varela-Chinchilla CD, Sanchez-Mejia DE, Trinidad-Calderon PA. Congenital Heart Disease: The State-of-the-Art on Its Pharmacological Therapeutics. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9(7).
34. Sabanayagam A, Cavus O, Williams J, Bradley E. Management of Heart Failure in Adult Congenital Heart Disease. *Heart Fail Clin.* 2018;14(4):569-77.
35. Doumouras BS, Alba AC, Foroutan F, Burchill LJ, Dipchand AI, Ross HJ. Outcomes in adult congenital heart disease patients undergoing heart transplantation: A systematic review and meta-analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35(11):1337-47.
36. Abiko M, Inai K, Shimada E, Asagai S, Nakanishi T. The prognostic value of high sensitivity cardiac troponin T in patients with congenital heart disease. *J Cardiol.* 2018;71(4):389-93.
37. Eindhoven JA, van den Bosch AE, Jansen PR, Boersma E, Roos-Hesselink JW. The usefulness of brain natriuretic peptide in complex congenital heart disease: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(21):2140-9.
38. Baggen VJ, van den Bosch AE, Eindhoven JA, Schut AW, Cuypers JA, Witsenburg M, et al. Prognostic Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide, Troponin-T, and Growth-Differentiation Factor 15 in Adult Congenital Heart Disease. *Circulation.* 2017;135(3):264-79.

39. 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):821-8.
40. Mowat DH, Haites NE, Rawles JM.
Aortic blood velocity measurement in healthy adults using a simple ultrasound technique.
Cardiovasc Res. 1983;17(2):75-80.
41. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al.
Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.
J Am Soc Echocardiogr. 2016;29(4):277-314.
42. Mi YP, Abdul-Khaliq H.
The pulsed Doppler and tissue Doppler-derived septal E/e' ratio is significantly related to invasive measurement of ventricular end-diastolic pressure in biventricular rather than univentricular physiology in patients with congenital heart disease.
Clin Res Cardiol. 2013;102(8):563-70.
43. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al.
A new equation to estimate glomerular filtration rate.
Ann Intern Med. 2009;150(9):604-12.
44. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al.
New equations to estimate GFR in children with CKD.
J Am Soc Nephrol. 2009;20(3):629-37.
45. Wasmer K, Eckardt L, Baumgartner H, Kobe J.
Therapy of supraventricular and ventricular arrhythmias in adults with congenital heart disease-narrative review.
Cardiovasc Diagn Ther. 2021;11(2):550-62.
46. Verheugt CL, Uiterwaal CS, van der Velde ET, Meijboom FJ, Pieper PG, Sieswerda GT, et al.
The emerging burden of hospital admissions of adults with congenital heart disease.
Heart 2010;96(11):872-8.
47. Khairy P, Van Hare GF, Balaji S, Berul CI, Cecchin F, Cohen MI, et al.
PACES/HRS Expert Consensus Statement on the Recognition and Management of Arrhythmias in Adult Congenital Heart Disease: developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the European Heart Rhythm Association (EHRA), the Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD).
Heart Rhythm. 2014;11(10):e102-65.
48. Arnaert S, De Meester P, Troost E, Droogne W, Van Aelst L, Van Cleemput J, et al.
Heart failure related to adult congenital heart disease: prevalence, outcome and risk factors.
ESC Heart Fail. 2021;8(4):2940-50.

49. Bouchardy J, Therrien J, Pilote L, Ionescu-Ittu R, Martucci G, Bottega N, et al. Atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2009;120(17):1679-86.
50. Labombarda F, Hamilton R, Shohoudi A, Aboulhosn J, Broberg CS, Chaix MA, et al. Increasing Prevalence of Atrial Fibrillation and Permanent Atrial Arrhythmias in Congenital Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(7):857-65.
51. Crossland DS, Van De Bruaene A, Silversides CK, Hickey EJ, Roche SL. Heart Failure in Adult Congenital Heart Disease: From Advanced Therapies to End-of-Life Care. *Can J Cardiol.* 2019;35(12):1723-39.
52. Yang H, Kuijpers JM, de Groot JR, Konings TC, van Dijk A, Sieswerda GT, et al. Impact of atrial arrhythmias on outcome in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2017;248:152-4.
53. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2021;42(6):563-645.
54. Yu C, Moore BM, Kotchetkova I, Cordina RL, Celermajer DS. Causes of death in a contemporary adult congenital heart disease cohort. *Heart* 2018;104(20):1678-82.
55. Piran S, Veldtman G, Siu S, Webb GD, Liu PP. Heart failure and ventricular dysfunction in patients with single or systemic right ventricles. *Circulation* 2002;105(10):1189-94.
56. Rodriguez FH, 3rd, Marelli AJ. The epidemiology of heart failure in adults with congenital heart disease. *Heart Fail Clin.* 2014;10(1):1-7.
57. Kalogeropoulos AP, Savvoulidis P, Saraf A, Rodriguez F, Hoffman T, Raskind-Hood C, et al. Prevalence and incidence of heart failure in adolescents and adults with repaired tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(11_Supplement):563.
58. Roos-Hesselink JW, Meijboom FJ, Spitaels SE, van Domburg R, van Rijen EH, Utens EM, et al. Decline in ventricular function and clinical condition after Mustard repair for transposition of the great arteries: a prospective study of 22-29 years. *Eur Heart J* 2004;25(14):1264-70.
59. Krieger EV, Valente AM. Heart failure treatment in adults with congenital heart disease: where do we stand in 2014? *Heart* 2014;100(17):1329-34.
60. Sallmon H, Ovroutski S, Schleiger A, Photiadis J, Weber SC, Nordmeyer J, et al. Late Fontan failure in adult patients is predominantly associated with deteriorating ventricular function. *Int J Cardiol.* 2021;344:87-94.

61. Pascall E, Tulloh RM.
Pulmonary hypertension in congenital heart disease.
Future Cardiol. 2018;14(4):343-53.
62. Lowe BS, Therrien J, Ionescu-Ittu R, Pilote L, Martucci G, Marelli AJ.
Diagnosis of pulmonary hypertension in the congenital heart disease adult population
impact on outcomes.
J Am Coll Cardiol 2011;58(5):538-46.
63. Norozi K, Wessel A, Alpers V, Arnhold JO, Geyer S, Zoege M, et al.
Incidence and risk distribution of heart failure in adolescents and adults with congenital
heart disease after cardiac surgery.
Am J Cardiol. 2006;97(8):1238-43.
64. Van De Bruaene A, Hickey EJ, Kovacs AH, Crean AM, Wald RM, Silversides CK, et al.
Phenotype, management and predictors of outcome in a large cohort of adult congenital
heart disease patients with heart failure.
Int J Cardiol. 2018;252:80-7.
65. Kempny A, Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Uebing A, Rafiq I, Li W, et al.
Hypoalbuminaemia predicts outcome in adult patients with congenital heart disease.
Heart 2015;101(9):699-705.
66. Butler J, Yang M, Manzi MA, Hess GP, Patel MJ, Rhodes T, et al.
Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction.
J Am Coll Cardiol 2019;73(8):935-44.
67. Mallick A, Gandhi PU, Gaggin HK, Ibrahim N, Januzzi JL. The Importance of Worsening
Heart Failure in Ambulatory Patients: Definition, Characteristics, and Effects of Amino-
Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Guided Therapy.
JACC Heart Fail. 2016;4(9):749-55.

9. Danksagung

Zum Abschluss liegt es mir noch am Herzen einigen Personen für die große Unterstützung zu danken.

Zuallererst möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. med. Tanja Rädle-Hurst für das Überlassen der Fragestellung meiner Doktorarbeit bedanken. Durch ihre tatkräftige Unterstützung und sehr motivierte Betreuung ist diese Arbeit überhaupt erst möglich geworden. Ihre zahlreichen Ratschläge und Tipps waren die Grundlage für die Fertigstellung dieser Doktorarbeit.

Ein weiteres Dankeschön gilt Herrn Prof. Dr. med. Hashim Abdul-Kaliq sowie dem Universitätsklinikum des Saarlandes für die Bereitstellung der dortigen Räume und Strukturen.

Außerdem möchte ich mich gerne bei Herrn Prof. Dr. med. Stefan Wagenpfeil und seinem Team für die kompetente Beratung und Schulung bei statistischen Fragen bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Mutter Gabi, meiner Schwester Sara und meiner Freundin Jessica für die große Unterstützung, die vielen Tipps und den emotionalen Support.

10. Curriculum Vitae

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

Tag der Promotion:	20.08.2025
Dekan:	Univ. Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig
Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Tanja Rädle-Hurst Univ. Prof. Dr. med. Gloria Färber