

DISSERTATION

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit
univentrikulären Herzfehlern nach Fontan-Operation

Health-related quality of life in patients with univentricular heart defect
after Fontan surgery

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Kristina Marlene Svensson

Erstbetreuung: Prof. Dr. med. Stanislav Ovrutskiy

Datum der Promotion: 29.11.2024

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in dem Poster “Health related quality of life outcomes in children and adults with Fontan circulation – association with physical capacity and clinical variables” auf dem “56th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology” in Dublin, Irland (26-29.04.2023) veröffentlicht.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	II
Inhaltsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
Abstrakt	IX
Abstract	XI
1 Einleitung	13
1.1 Das univentrikuläre Herz.....	13
1.1.1 Definition des univentrikulären Herzens	13
1.1.2 Pathophysiologie des univentrikulären Herzens	14
1.2 Fontan-Operation als Therapie des univentrikulären Herzens	14
1.3 Langzeitfolgen der Fontan-Hämodynamik	16
1.4 körperliche Leistungsfähigkeit von Fontan-Patienten	19
1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	20
1.5.1 Definition der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	20
1.5.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Fontan-Patienten	21
1.6 Fragestellung	22
2 Methodik	23
2.1 Datenerhebung	23
2.2 PedsQL-Fragebogen	24
2.3 Spiroergometrie	25
2.4 Statistische Auswertung.....	26
3 Ergebnisse	27
3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	27
3.2 Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen Fontan-Patienten und der Normalbevölkerung.....	32
3.3 Einflussfaktoren auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität	33
3.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Alter	33
3.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Geschlecht.....	38
3.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Body Mass Index	39
3.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Vitalparameter	39
3.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Anzahl der einzunehmenden Medikamente	40
3.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Re-Operationen/ Herzkatheterinterventionen.....	40
3.3.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und das Vorhandensein eines Herzschrittmachers	40
3.3.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Morphologie des Systemventrikels	41

3.3.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Art des Herzfehlers	42
3.3.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und das Operationsverfahren	47
3.3.11 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und das Alter bei der Operation.....	49
3.3.12 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und verschiedene Laborparameter.....	49
3.4 Körperliche Leistungsfähigkeit der Fontan-Patienten	51
3.4.1 Beschreibung der Spiroergometrie-Ergebnisse	51
3.4.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und körperliche Leistungsfähigkeit	56
4 Diskussion	59
4.1 Interpretation der Ergebnisse.....	59
4.2 Limitationen der Studie	62
4.3 Ausblick.....	63
5 Zusammenfassung	64
Literaturverzeichnis	66
Eidesstaatliche Versicherung	74
Anteilerklärung an erfolgten Publikationen.....	75
Lebenslauf	76
Publikationsliste.....	77
Danksagung.....	78
Bescheinigung des akkreditierten Statistikers	79

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientendaten	30
Tabelle 2: Ergebnisse des PedsQL-Fragebogens sortiert nach Kind/Erwachsene	34
Tabelle 3: Ergebnisse des PedsQL-Fragebogens sortiert nach Altersgruppen	35
Tabelle 4: Übersicht der Laborwerte	50
Tabelle 5: Daten der Spiroergometrien	52
Tabelle 6: Daten der Spiroergometrien sortiert nach Altersgruppen	54

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersgruppierung des Patientenkollektivs	27
Abbildung 2: Diagnosen des Patientenkollektivs	28
Abbildung 3: Angewandtes Operationsverfahren.....	29
Abbildung 4: Vergleich Normalbevölkerung mit Fontan-Patienten <18-Jährige.....	32
Abbildung 5: Vergleich Normalbevölkerung mit Fontan-Patienten >18-Jährige.....	33
Abbildung 6: Boxplotdiagramm zum Psychosocial Health Summary Score aufgeteilt nach Altersgruppen	36
Abbildung 7: Boxplotdiagramm zum Physical Health Summary Score aufgeteilt nach Altersgruppen	36
Abbildung 8: Boxplotdiagramm zum Total Score aufgeteilt nach Altersgruppen	37
Abbildung 9: Boxplotdiagramm zum Cardio Score aufgeteilt nach Altersgruppen.....	37
Abbildung 10: Boxplotdiagramm Vergleich von männlichen/ weiblichen Patienten	38
Abbildung 11: Streudiagramm zum Zusammenhang von Cardio Score und BMI.....	39
Abbildung 12: Boxplotdiagramm Vergleich von Patienten mit dominanten linken/rechten Ventrikel	41
Abbildung 13: Boxplotdiagramm zum Psychosocial Health Summary Score aufgeteilt nach Diagnosegruppen	43
Abbildung 14: Boxplotdiagramm zum Physical Health Summary Score aufgeteilt nach Diagnosegruppen	44
Abbildung 15: Boxplotdiagramm zum Total Score aufgeteilt nach Diagnosegruppen ...	45
Abbildung 16: Boxplotdiagramm zum Cardio Score aufgeteilt nach Diagnosegruppen.	46
Abbildung 17: Boxplotdiagramm zum Psychosocial Health Summary Score aufgeteilt nach Operationsverfahren.....	47
Abbildung 18: Boxplotdiagramm zum Physical Health Summary Score aufgeteilt nach Operationsverfahren	48
Abbildung 19: Boxplotdiagramm zum Total Score aufgeteilt nach Operationsverfahren	48
Abbildung 20: Boxplotdiagramm zum Cardio Score aufgeteilt nach Operationsverfahren	49

Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Aminotransferase
APC	atriopulmonale Fontanmodifikation
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body Mass Index
bpm	beats per minute (Herzfrequenz)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CO₂	Kohlenstoffdioxid
TGA	Transposition der großen Gefäße
DHZC	Deutsches Herzzentrum der Charité
DILV	doppelter Einlassventrikel
ECC	extrakardiales Konduit
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
FEV₁	Einsekundenkapazität
FEV₁/VC	Tiffeneau-Index
HF	Herzfrequenz
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
HRQoL	Health-related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
HRR	Herzfrequenzreserve
ICC	intrakardiales Konduit
IQR	Interquartilsabstand
LFTO	Fontan-Operation mit lateralem Tunnel
Max	Maximum
Min	Minimum
NT-pro-BNP	N-terminales pro-brain natriuretic peptide

O₂	Sauerstoff
PA/IVS	Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum
PedsQL™	Pediatric Quality of Life Inventory™
RER	Respiratorischer Quotient
RPA	Arteria pulmonalis dextra
SpO₂	Sauerstoffsättigung
TA	Trikuspidalatresie
TCPC	totale kavopulmonale Anastomose
ubAVSD	unbalancierter atrioventrikulärer Septumdefekt
VC	Vitalkapazität
VCS	Vena cava superior
VE/VCO₂-slope	Anstieg der Ventilation im Verhältnis zur CO ₂ -Abgabe
VO₂peak	maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung
γ-GT	γ-Glutamyltransferase

Abstrakt

Einleitung: Dank der Fontan-Palliation erreichen immer mehr Patienten mit univentrikulärem Herzfehler das Erwachsenenalter. Es ist jedoch bekannt, dass Fontan-Patienten unter einer reduzierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) leiden. Das Ziel dieser Studie ist es, die HRQoL der Fontan-Patienten zu eruieren und Faktoren zu identifizieren, welche einen Einfluss auf die HRQoL haben.

Methodik: Wir analysierten alle Patienten, welche von Mai 2020 bis November 2022 im Rahmen der ambulanten Kontrolluntersuchungen oder Krankenhausaufenthalte den „Pediatric Quality of Life InventoryTM“ Fragebogen (PedsQL) ausgefüllt haben. Retrospektiv wurden klinische Daten, Laborwerte, sowie Daten von kardiopulmonalen Belastungstests erfasst.

Ergebnisse: 120 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen (Median Alter 18 Jahre, 58% männlich, 42% weiblich). 106 Patienten füllten den Fragebogen selber aus, 14 Proxy-Fragebögen liegen vor. Im Vergleich zu der Normalbevölkerung zeigten die Fontan-Patienten niedrigere Ergebnisse im Physical, Psychosocial, Total und Cardio Score des PedsQL-Fragebogens ($p < 0,001-0,007$). Jüngere Patienten erzielten geringere Werte im Cardio Score als ältere Patienten ($p = 0,006$). Es zeigten sich keine altersabhängigen Unterschiede im Physical, Psychosocial und Total Score. Männliche Patienten erreichten höhere Werte im Physical Score ($p = 0,03$). Patienten mit dominantem rechten Ventrikel erzielten geringere Werte im Psychosocial, Total und Cardio Scores des PedsQL-Fragebogens ($p = 0,015-0,024$). Eine hohe Anzahl an einzunehmenden Medikamenten, eine niedrige geschätzte GFR und hohes NT-pro-BNP korrelierten mit einer reduzierten HRQoL. Patienten mit niedrigem BMI erzielten schlechtere Werte im Cardio Score ($p = 0,02$). Keinen Einfluss auf die HRQoL zeigten die Anzahl der Re-Operationen, Herzkatheterinterventionen, das Vorhandensein eines Herzschrittmachers, das angewandte Operationsverfahren, das Alter bei Operation und die leberspezifischen Laborparameter. Körperliche Leistungsfähigkeit zeigte einen Einfluss auf HRQoL. Hohe Werte der maximalen Sauerstoffaufnahme unter Belastung, eine große Herzfrequenzreserve und hohe Werte der Leistung korrelierten mit besseren Ergebnissen des Physical Scores ($p = 0,003-0,011$). Hohe Werte der Sauerstoffsättigung und niedrige Werte des VE/VCO₂-slope (Anstieg der Ventilation im Verhältnis zur CO₂-Abgabe) korrelierten nicht nur mit höheren Werten in dem Physical Score, sondern auch

dem Psychosocial, Total und Cardio Score ($p < 0,001-0,01$). Hohe Werte der Vitalkapazität korrelieren mit besseren Ergebnissen des Total und Cardio Scores ($p = 0,026$, $p = 0,014$).

Fazit: Die HRQoL der Fontan-Patienten ist niedriger als die der Normalbevölkerung und wird durch diverse Faktoren beeinflusst. Regelmäßige und umfassende Nachsorgeuntersuchungen sind für diese Patienten-Gruppe essenziell und es sollte zukünftig auch vermehrt Fokus auf die psychische Gesundheit dieser Patienten gelegt werden.

Abstract

Background: Due to Fontan palliation, more and more patients with univentricular heart defects reach adulthood. However, patients with Fontan circulation have been reported to have reduced Health-Related Quality of Life (HRQoL). The aim of this study is to evaluate the HRQoL of Fontan patients and to identify factors that have an impact on the HRQoL.

Methods: We analyzed all patients who completed the Pediatric Quality of Life Inventory™ questionnaire (PedsQL) from May 2020 to November 2022 during outpatient visits or hospital admissions in our institution. Clinical, laboratory and cardiopulmonary exercise testing data were collected retrospectively.

Results: 120 patients were included in the study (median age 18 years, 58% male, 42% female) with 106 self-reported and 14 proxy-reported questionnaires. Compared to published values for healthy children and adults Fontan patients scored significantly lower in the physical, psychosocial, total and cardio score of the PedsQL ($p < 0.001-0.007$). Younger patients showed lower scores in the cardio module score than older patients ($p = 0.006$). There were no age-related differences in the physical, psychosocial and total score. Male patients reached higher scores in the physical domain ($p = 0.03$). Patients with dominant right ventricle scored lower in the psychosocial, total and cardio module scores of PedsQL ($p = 0.015-0.024$). High number of prescribed cardiovascular medications, low estimated GFR and high NT-pro-BNP correlated with reduced HRQoL. Patients with lower BMI scored lower in the cardio module score ($p = 0.02$). The number of reoperations or catheterizations, presence of a pacemaker, type of Fontan modification, age at surgery, hepatic enzymes and bilirubin did not have an influence on HRQoL. Physical capacity showed a strong impact on the HRQoL. A higher peak oxygen uptake, heart rate reserve and workload correlated with better physical score results ($p = 0.003-0.011$). Higher oxygen saturation at rest and during exercise and a lower VE/VCO₂-slope (increase in ventilation in relation to CO₂-output) were correlated not only with higher physical scores, but also psychosocial, total and cardio module scores, respectively ($p < 0.001-0.01$). Patients with higher vital capacity scored higher in the total and cardio module scores ($p = 0.026$, $p = 0.014$).

Conclusion: Compared to the general population patients with Fontan circulation reported a lower HRQoL which seems to be affected by various factors. Frequent and

comprehensive follow-up examinations are essential for this group of patients and there is a need to pay more attention to the mental health of these vulnerable patients in the future.

1 Einleitung

1.1 Das univentrikuläre Herz

1.1.1 Definition des univentrikulären Herzens

Das univentrikuläre Herz fasst eine Gruppe seltener, heterogener Herzfehler zusammen und stellt einen Anteil von 2,8% der angeborenen Herzfehler dar (1). Selten besitzen univentrikuläre Herzen tatsächlich nur einen singulären Ventrikel. Wesentlich häufiger existieren zwei Ventrikel, wobei einer von beiden nur hypoplastisch angelegt ist. Demnach wird zwischen dem anatomischen univentrikulären und dem funktionell univentrikulären Herzen unterschieden. Bei dem funktionell univentrikulären Herzen kann auf Grund der Morphologie zwischen einer links- bzw. rechtsventrikulären Dominanz differenziert werden (2).

Im Laufe der Zeit wurden verschiedene Klassifikationssysteme entwickelt, um eine Kommunikation über die anatomischen Verhältnisse und notwendigen Behandlungsstrategien zu vereinfachen (3, 4). Unter Berücksichtigung dieser Klassifikationssysteme stellte das „The Society of Thoracic Surgeons-Congenital Heart Surgery Database Committee“ in Zusammenarbeit mit Vertretern der „European Association für Cardio-Thoracic Surgery“ eine Liste von Herzfehlern zusammen, die unter dem Begriff des funktionell univentrikulären Herzens zusammengefasst werden sollten. Dieser Konsens beinhaltet Herzfehler mit doppelten atrioventrikulärem Einfluss (wie z.B. der doppelter Einlassventrikel (DILV)), Herzen mit Fehlen einer atrioventrikulären Verbindung (z.B. Trikuspidalatresie (TA)), Herzen mit einer gemeinsamen atrioventrikulären Klappe und nur einem vollständig entwickeltem Ventrikel (unbalancierter atrioventrikulärer Septumdefekt (ubAVSD)), Herzen mit nur einem vollständig entwickeltem Ventrikel, das Heterotaxie-Syndrom (Ein-Ventrikel-Heterotaxie-Syndrom) und desweiteren andere seltene Formen des univentrikulären Herzens, die sich in keine der aufgeführten Hauptkategorien einordnen lassen. Auch das Hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) gehört zu der Gruppe der univentrikulären Herzfehler, wird jedoch auf Grund seiner Komplexität nochmal separat klassifiziert (5).

1.1.2 Pathophysiologie des univentrikulären Herzens

Gemeinsam haben alle Formen des univentrikulären Herzens einen dominanten Ventrikel, welcher sowohl den System- als auch den Pulmonalkreislauf versorgt. Bedingt durch die fehlende Trennung beider Kreisläufe, kommt es intrakardial zu einer Vermischung von systemvenösem und pulmonalvenösem Blut. Folglich führt dies zu einer Volumenüberlastung des singulären Ventrikels und zu einer Mischzyanose mit insuffizienter Sauerstoffversorgung des Körpers (6).

Darüber hinaus führen Veränderungen im Bereich der Pulmonalgefäße bei circa der Hälfte der Patienten¹ zu einer Kreislaufdysbalance. Liegt eine Stenose oder Atresie vor, kommt es zu einer verminderten Lungendurchblutung und demnach zu einer Verstärkung der Hypoxämie und Zyanose. Besteht keine Pulmonalstenose erfolgt eine vermehrte Durchblutung der Pulmonalgefäße mit potentieller pulmonaler Hypertonie und reduziertem systemischen Herzzeitvolumen (7).

Die Prognose für Kinder, welche unter einem solch komplexen Herzfehler leiden, ist ohne Therapie sehr schlecht. So fanden Moodie et al. 1984 heraus, dass lediglich 50% der Kinder, welche mit einem unbehandelten univentrikulären Herzen mit Linksherzdominanz geboren wurden, das 14. Lebensjahr erreichten. Die Prognose mit einem rechten dominanten Ventrikel stellte sich als noch schlechter heraus. Die häufigsten Ursachen der Mortalität waren eine progrediente Herzinsuffizienz, das Auftreten von Rhythmusstörungen und der plötzliche Herztod (8).

1.2 Fontan-Operation als Therapie des univentrikulären Herzens

Bis heute ist noch keine kurative Therapie für das univentrikuläre Herz entwickelt worden. Eine biventrikuläre Korrektur ist auf Grund der unausgeglichenen Ventrikelanatomie nicht möglich. So bleibt lediglich die sogenannte Fontan-Operation als palliative Maßnahme. Die Fontan-Palliation ist ein mehrstufiges operatives Verfahren zur Trennung des System- und Pulmonalkreislaufes. Ziel ist es, den funktionsfähigen Ventrikel zu entlasten und eine suffiziente Sauerstoffsättigung zu erreichen (9). Die Idee für das Fontan-Verfahren basiert auf den Erkenntnissen von William Harvey, der 1628 in Abhängigkeit

¹ Zur besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Dissertation das generische Maskulinum verwendet. Gemeint sind jedoch alle Geschlechter.

von der In- und Expiration eine Pump- und Saugfunktion der Lunge beschrieb und damit eine passive Lungendurchblutung ohne den vorgeschalteten rechten Ventrikel denkbar machte (10).

1956 gelang Meshalkin durch eine Anastomose der Vena cava superior (VCS) und der Arteria pulmonalis dextra (RPA) eine Umgehung des rechten Ventrikels (11). 1958 berichtete auch Glenn et al. über solch eine End-zu-End-Anastomose (12).

Einen weiteren Meilenstein erreichten Haller et al. als ihnen 1966 in ihren Experimenten ein bidirektionaler kavopulmonaler Shunt eine End-zu-Seit-Anastomosierung der VCS mit der RPA ermöglichte (13).

Fontan und Baudet erreichten im Jahr 1968 schließlich eine komplette Ausschaltung des rechten Ventrikels bei einem Patienten mit TA. Sie nutzen den Glenn-Shunt als Verbindung zwischen der VCS und der distalen RPA. Zusätzlich wurde eine Anastomose zwischen dem proximalen Ende der RPA und dem rechtem Vorhof geschaffen. So konnte das venöse System direkt an den Lungenkreislauf angeschlossen werden (14, 15).

Das Operationsverfahren wurde weiterentwickelt und konnte schließlich auch auf andere Formen des univentrikulären Herzens angewendet werden. Im post-operativen Verlauf zeigten sich jedoch ernsthafte Probleme wie Arrhythmien, Thrombosen, Kollateralbildungen, Pleuraergüsse und weitere Komplikationen. Puga et al. und auch Leval et al. entwickelten daraufhin in den Jahren 1987 und 1988 eine intrakardiale totale kavopulmonale Anastomose (TCPC). Bei der TCPC wird das Blut der VCI durch einen intrakardialen Tunnel in die RPA geleitet, hier befindet sich ein bidirektionaler Abfluss in die linke und rechte Pulmonalarterie (15, 16). Bei Patienten mit pulmonaler Drucksteigerung kann eine Fenestrierung des Tunnels als Entlastungsmöglichkeit erwogen werden (17). Trotz der modifizierten Operationstechniken zeigten sich im post-operativen Verlauf weiterhin unbefriedigende Ergebnisse.

Seit 1989 gewann die extrakardiale Operationsvariante von Marceletti et al. zunehmend an Beliebtheit und wird noch heute als favorisierte Modifikation angewendet (18). Die VCI wird vom rechten Vorhof abgesetzt und es kommt zu einer Implantation eines Kunststoff-Konduits, zwischen VCI und der RPA. Vorteil der extrakardialen Technik ist die Möglichkeit, die Operation am schlagenden Herzen, ohne Einsatz der Herz-Lungenmaschine oder eines kardioplegen Herzstillstandes durchzuführen. Zudem

können Arrhythmien vermieden werden, da es zu keiner Narbensetzung durch intraatriale Nähte kommt. Durch den Einsatz des tubulären Kunststoff-Konduits wird zudem eine optimale Flussdynamik durch eine laminare Strömung erzeugt (19). Der Nachteil des Kunststoff-Konduits ist, dass es nicht mitwachsen kann und demnach erst bei Patienten ab einer gewissen Größe implantiert werden kann (20).

Heutzutage wird die Kreislauftrennung mittels modifizierter Fontan-Operation in der Regel gestuft in zwei Schritten durchgeführt. Im Alter von 4-6 Monaten erfolgt eine partielle kavopulmonale Konnektion bzw. obere kavopulmonale Anastomose durch eine Hemifontan-Operation oder bidirektionale Glenn-Operation. Bei der bidirektionalen Glenn-Operation wird eine End-zu-Seit- Anastomose zwischen der VCS und der RPA geschaffen. Im Gegensatz dazu wird die VCS bei der Hemi-Fontan-Operation über einen intraatrialen lateralen Tunnel mit der RPA verbunden (20). Als zweiter Schritt erfolgt die Fontankomplettierung, welche für eine endgültige Kreislauftrennung sorgt. Die zweite Operation wird im Alter von 16-24 Monate geplant, die Kinder sollten zu diesem Zeitpunkt ein Gewicht von >10-12 kg erreicht haben (21, 22). Durch einen intraatrialen Tunnel oder ein extrakardiales Konduit wird letztendlich eine totale kavopulmonale Konnektion geschaffen (20). Um ein gutes post-operatives Outcome zu erzielen, ist es wichtig, sorgfältig zu prüfen, welche Patienten für eine Fontan-Operation geeignet sind. Dabei haben sich in den vergangenen Jahrzehnten einige Selektionskriterien als besonders wichtig erwiesen. Für eine erfolgreiche Durchführung der Fontan-Operation sollte eine normale Ventrikelfunktion ohne relevante Klappeninsuffizienzen, gut entwickelte Lungengefäße und ein pulmonalarterieller Mitteldruck unter 15 mmHg vorliegen, um das Entstehen von Früh- und Spätkomplikationen zu verhindern (23, 24).

1.3 Langzeitfolgen der Fontan-Hämodynamik

Dank der Verbesserung der chirurgischen Techniken im Rahmen der Fontan-Palliation hat sich die Überlebensrate von Kindern mit univentrikulären Herzfehlern stark verbessert (25). Nichtsdestotrotz besteht eine unphysiologische Hämodynamik, die zahlreiche Komplikationen nach sich zieht und in einer deutlich reduzierten Lebenserwartung der Fontan-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung resultiert (26, 27).

So zeigten Diller et al. 2015, dass das Mortalitätsrisiko eines 40-jährigen Fontan-Patienten, dem eines 75-jährigen Menschen aus der Normalbevölkerung entspricht (28).

Bei den Fontan-Patienten unterliegt das Herz schon vor der Geburt abnormen hämodynamischen Anforderungen, welche eine spätere Dysfunktion prädisponieren können. Vor der Palliation kommt es häufig zu einer Dilatation und Hypertrophie des singulären Ventrikels in Folge der Volumenbelastung (29). Zudem kann es präoperativ bedingt durch die chronische Hypoxie zu einer gestörten myokardialen Faseranordnung und Myokardfibrose kommen, welche mit einer gestörten Kontraktilität einhergehen (30). All diese Faktoren können zu einer progressiven Dysfunktion des Systemventrikel führen, welche eine reduzierten Auswurfleistung zur Folge hat.

Als Langzeitkomplikation nach Fontan-Operationen können Herzrhythmusstörungen auftreten. Dies ist vor allem der Fall, wenn als Operation-Modifikation der intraatriale laterale Tunnel gewählt wurde. Durch die Manipulation im Atrium können multiple OP-Narben zu Re-Entry-Tachykardien führen. Aber auch eine Verletzung des Sinusknoten oder eine Dilatation der Vorhöfe können für die Rhythmusstörung ursächlich sein. Therapiert werden die Herzrhythmusstörungen durch Antiarrhythmika, Schrittmacher oder eine Katheterablation (25, 31, 32).

Thromboembolische Ereignisse stellen eine häufige Todesursache der Fontan- Patienten dar (27). Begünstigt wird die Bildung der Thromben durch Herzrhythmusstörungen, das Vorliegen von Fremdmaterial und eine Leberfunktionsstörung, welche zu einem Ungleichgewicht der Homöostase führen kann. Die Apparenz variiert von asymptomatischen Verläufen bis hin zu zerebrovaskulären Ereignissen (33). Die prophylaktische Antikoagulation ist demnach ein wichtiges Thema, wird jedoch von Zentrum zu Zentrum unterschiedlich gehandhabt (34). Patienten mit Risikofaktoren wie z.B. Arrhythmien oder bereits stattgehabten Thrombosen oder Embolien ist jedoch eine Antikoagulation zu empfehlen (35).

Trotz der Trennung des System- und Pulmonalkreislaufes leiden Patienten nach der Fontan-Palliation meist an einer Zyanose, welche sich unter Belastung verstärkt. So liegt die Sauerstoffsättigung bei Fontan-Patienten in Ruhe meist zwischen 90-95%, unter Belastung werden häufig nur noch Sättigungswerte von <90% erreicht (25). Zum einem kommt es zur Vermischung des desoxygenierten Blutes aus dem Koronarsinus mit dem pulmonalvenösem Blut. Zum anderen liegt oft ein Ventilations-Perfusions-Missverhältnis vor. Der nicht pulsatile Blutfluss durch die Lungengefäße neigt dazu, durch die unteren Segmente der Lunge zu fließen, während die optimalen Belüftungsbedingungen in den oberen Segmenten herrscht (25). Eine Ausbildung von Kollateralen oder eine angelegte

Fenestrierung im Rahmen der Fontan-Operation führen ebenfalls zur Vermischung von desoxygeniertem und oxygeniertem Blut (36). Als Reaktion auf die chronische Hypoxämie kommt es auf zellulärer Ebene zu einer gesteigerten Erythropoese und demnach zu einer Erhöhung des Hämatokrits (37). Auch dieser Faktor steigert das Risiko für Fontan-Patienten ein thromboembolisches Ereignis zu erleiden. Bedingt durch den gesteigerten Hämatokrit und dadurch einer erhöhte Blutviskosität konnte gezeigt werden, dass es zu einer verminderten zerebralen Gewebedurchblutung und einer Reduktion der Hirnsubstanz kommen kann (38).

Durch die Anbindung des systemvenösen Blutflusses an das Pulmonalarteriensystem kommt es zu einer Angleichung des zentralen Venendruckes an den Pulmonalarteriendruck, demnach zu einer systemvenösen Hypertonie und oftmals damit einhergehend zu einem venösen Rückstau (25). Dies kann zu Leberfunktionsstörungen führen. Diese können sich durch eine leichte Erhöhung der Leberenzyme (v.a. Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), γ -Glutamyltransferasen (γ -GT), alkalische Phosphatase) oder als Beeinträchtigung der Lebersyntheseleistung (Gerinnungsfaktoren, Albumin, Eiweiß) äußern (20, 39). Strukturell konnten in der Leber fibrotisch umgebaute Bereiche gefunden werden (40). Der venöse Rückstau kann ebenfalls zu einer seltenen Komplikation, der sogenannten Eiweißverlustenteropathie, führen. Es kommt zu Ödembildungen, Aszites und Pleuraergüssen. Die Eiweißverlustenteropathie ist eine prognostisch ungünstige Komplikation und keine der medikamentösen, interventionellen oder chirurgischen Therapien hat sich bisher als durchweg erfolgreich erwiesen (41-43). In seltenen Fällen kann es auch zur Ausbildung einer plastischen Bronchitis kommen. Charakterisiert wird diese Komplikation durch die Obstruktion der Bronchien durch sogenannte „cast“, welche durch die Sekretion von Proteinen durch die Bronchialschleimhaut entstehen. Ebenso wie die Eiweißverlustenteropathie ist die plastische Bronchitis schwer zu behandeln und damit potenziell tödlich (44).

In Anbetracht all dieser Komplikationen, welche im Rahmen der unphysiologischen Fontan-Hämodynamik entstehen können, wird deutlich, wie wichtig eine lebenslange differenzierte und umfassende Nachsorge ist, um Spätkomplikationen, sekundäre Organdysfunktionen und ein zunehmendes Versagen der Fontanzirkulation rechtzeitig zu detektieren und intervenieren zu können.

1.4 körperliche Leistungsfähigkeit von Fontan-Patienten

Neben den zahlreichen oben aufgeführten Komplikationen spielt auch die eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit eine entscheidende Rolle im Hinblick auf den langfristigen Verlauf und das Wohlbefinden der Fontan-Patienten.

Nach der Fontan-Palliation entsteht eine Kreislaufsituation, die zu einer eingeschränkten Belastbarkeit führt. Entscheidend hierbei ist, dass eine Steigerung des Herzzeitvolumens in Belastungssituationen durch die passive pulmonale Zirkulation nur begrenzt möglich ist. Lediglich eine Beschleunigung der Herzfrequenz (HF) könnte zu einer Steigerung des Herzzeitvolumens führen. Jedoch zeigen Fontan-Patienten eine chronotrope Inkompetenz, demnach niedrigere HF unter Belastung als die Normalbevölkerung (45).

Diverse Studien kamen zu dem Schluss, dass Fontan-Patienten eine deutlich reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit im Vergleich zur Normalbevölkerung aufweisen (46-49).

Die körperliche Leistungsfähigkeit der Fontan-Patienten nimmt zudem mit steigendem Alter zunehmend ab (50, 51). Das ist nicht nur auf die unphysiologische Hämodynamik zurückzuführen, sondern ebenfalls durch Faktoren wie eine gestörte Muskelfunktion und Muskeldurchblutung, sowie eine Hypotrophie/Atrophie der Muskulatur zu erklären (20, 52, 53).

Letztendlich hat sich gezeigt, dass die körperliche Leistungsfähigkeit ein aussagekräftiger Prognosemarker für die Morbidität, Mortalität und Lebensqualität bei Fontan-Patienten ist (54-57).

1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1.5.1 Definition der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der Begriff der Lebensqualität wurde erstmals in den 1920er Jahren von dem englischen Ökonomen Arthur Cecil Pigou eingeführt und erhielt erst in den 1970er Jahren in der Medizin Beachtung (58, 59).

Die „World Health Organization“ veröffentlichte 1996 ein Positionspapier, welche „die Lebensqualität definiert als die Wahrnehmung von Individuen bezüglich ihrer Position im Leben im Kontext der Kultur und des Wertesystems, in dem sie leben, und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Sorgen. Sie wird beeinflusst von der physischen Gesundheit, dem psychischen Zustand, dem Grad der Unabhängigkeit, den sozialen Beziehungen, Umweltfaktoren und persönlichen Überzeugungen“ [Übers. d. Verf.] (60).

Bis heute gibt es jedoch keine einheitliche Definition der Lebensqualität. Einig ist man sich jedoch darüber, dass es sich bei der Lebensqualität um ein multidimensionales Konstrukt handelt, welches mindestens die körperliche, die psychische und die soziale Dimension umfasst (59).

Zudem lässt sich feststellen, dass sich die Lebensqualität aus objektiven Faktoren und dem subjektiven Erleben dieser Faktoren ergibt. Die Lebensqualität erfasst folglich, wie sich die objektiven Faktoren auf die subjektive Zufriedenheit eines Menschen auswirken (60). Demnach kann eine Situation von zwei verschiedenen Personen als sehr unterschiedlich empfunden und bewertet werden (61).

Im medizinischen Bereich spricht man vor allem von einer gesundheitsbezogenen Lebensqualität (engl.: Health-Related Quality of Life (HRQoL)). Dabei liegt der Fokus auf den Aspekten der Lebensqualität, die mit Gesundheit bzw. Krankheit verknüpft sind. Die sozioökonomischen Faktoren werden dabei eher in den Hintergrund gestellt.

Die HRQoL beinhaltet laut Schumacher et al. vier wesentliche Bereiche:

1. krankheitsbedingte körperliche Beschwerden
2. psychische Verfassung im Sinne von emotionaler Befindlichkeit, allgemeinem Wohlbefinden und Lebenszufriedenheit
3. erkrankungsbedingte funktionale Einschränkungen in alltäglichen Lebensbereichen wie Beruf, Haushalt, und Freizeit

4. Ausgestaltung zwischenmenschlicher Beziehungen und sozialer Interaktionen sowie krankheitsbedingte Einschränkungen in diesem Bereich (62).

Die HRQoL wurde in der Medizin deshalb immer präsenter, da man durch den stetigen Fortschritt eine Optimierung der Lebenserwartung bei vielen schweren Erkrankungen erzielen konnte. Dies führte zu einem Perspektivenwechsel. Es ging nicht mehr nur um die Verbesserung der klinischen Symptome und die Verlängerung des Lebens, sondern auch um das subjektive Erleben der Erkrankung und der verlängerten Lebenszeit, sowie die Fähigkeit im Alltag zurecht zu kommen (63, 64).

Mittlerweile wird die HRQoL nicht nur eingesetzt, um das körperliche und psychische Wohlbefinden einer Person zu erörtern, sondern bildet auch ein wichtiges Messinstrument, um den Erfolg einer Therapie zu evaluieren (65).

1.5.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Fontan-Patienten

Durch die Fortschritte in der Herzchirurgie, der perioperativen Patientenversorgung und den medikamentösen und interventionellen Therapien, erreichen immer mehr Patienten mit angeborenem univentrikulärem Herzfehler das Erwachsenenalter. Das Ziel der Medizin ist schon lange nicht mehr die reine Überlebenstherapie, sondern den Betroffenen ein möglichst normales Leben zu ermöglichen.

Nichtsdestotrotz haben die Fontan-Patienten vor allem im langfristigen Verlauf mit vielen belastenden Komplikationen zu kämpfen. Häufig ist das Leben der Patienten durch die lebenslange Einnahme zahlreicher Medikamente, regelmäßige Arztbesuche, Re-Operationen, Interventionen und Krankenhausaufenthalte gekennzeichnet, welche zu rezidivierenden Ausfällen aus der Schule, dem Studium oder Job führen können.

Zudem besteht eine gegenüber der Allgemeinbevölkerung verminderte körperliche Belastbarkeit, welche die Bewältigung des Alltags oder die soziale Integration erschwert. All diese Faktoren führen laut diversen Studien zu einer verminderten Lebensqualität der Fontan-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung (54, 66-71).

Trotz dieser Tatsache ist dem Bereich der HRQoL dieser chronisch kranken Patienten mit komplexen univentrikulären Herzfehlern bislang wenig Beachtung geschenkt worden.

1.6 Fragestellung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollen folgende Fragestellungen erörtert werden:

1. Ist die subjektiv empfundene HRQoL von Patienten mit univentrikulären Herzfehlern niedriger als in der Normalbevölkerung?
2. Welche der folgenden Faktoren beeinflussen die subjektiv empfundene HRQoL?
 - a. Alter
 - b. Geschlecht
 - c. Body Mass Index (BMI)
 - d. Vitalparameter (Sauerstoffsättigung (SpO₂) in Ruhe, HF in Ruhe)
 - e. Anzahl der einzunehmenden Medikamente
 - f. Anzahl der Re-Operationen bzw. Herzkatheteruntersuchungen
 - g. Vorhandensein eines Schrittmachers
 - h. Morphologie des Systemventrikels
 - i. Art des univentrikulären Herzfehlers
 - j. Art des Operationsverfahren
 - k. Alter bei Operation
 - l. Verschiedene Laborparameter (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), N-Terminales Pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-pro-BNP), AST, ALT, γ -GT, Bilirubin)
3. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der objektiv gemessenen körperlichen Leistungsfähigkeit und der subjektiv empfundenen HRQoL der Fontan-Patienten?

2 Methodik

2.1 Datenerhebung

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Querschnittsstudie, welche von Mai 2020 bis November 2022 durchgeführt wurde. In die Studie wurden 120 Patienten des Deutschen Herzzentrums Berlin (seit 01.01.2023 Deutsches Herzzentrum der Charité, DHZC) eingeschlossen, welche mit einem univentrikulären Herzfehler geboren wurden und bei denen extern oder im DHZC eine Fontan-Palliation durchgeführt wurde. Die 120 eingeschlossenen Patienten sind in ein strukturiertes Nachsorgeprogramm in der Ambulanz des DHZC eingegliedert.

Die Patienten erhielten im Rahmen ihrer regulären ambulanten Kontrolluntersuchungen oder stationären Krankenhausaufenthalte den PedsQL-Fragebogen ausgehändigt, welcher die HRQoL erhebt. Dies gehört seit 2018 zu den institutionellen Standard-Untersuchungen im Rahmen der strukturierten Nachsorge bei Fontan-Patienten. Zudem wurden im Rahmen des Nachsorgeprogramms standardmäßig Spiroergometrien bei den Fontan-Patienten durchgeführt. Des Weiteren wurden Vitalparameter bei den Kontrolluntersuchungen erhoben (HF, SpO₂), sowie Größe, Gewicht und BMI bestimmt. Ebenfalls wurde Laborparameter (Kreatinin, Cystatin-C, Bilirubin, Transaminasen, γ -GT, NT-pro-BNP) gesammelt und aus den Parametern wurde basierend auf der „Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)-Creatinine-Cystatin-Equation“ die eGFR ermittelt. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv aus den durchgeführten Nachsorgeuntersuchungen.

Zusätzlich wurden die aktuellen Medikationspläne der Patienten analysiert und die Art und Anzahl der einzunehmenden Medikamente ermittelt. Darüber hinaus wurde retrospektiv aus den digitalen Krankenakten der Patienten anatomische Daten (Art des angeborenen Herzfehlers, Morphologie des Systemventrikel) und chirurgische Daten (Datum der Operation, Alter bei Operation, Art des Operationsverfahren) mit in die Studie aufgenommen. Ebenfalls aufgenommen wurden die Anzahl der Re-Operationen, die Anzahl der diagnostischen und interventionellen Herzkatheteruntersuchungen, sowie das Vorhandensein eines Herzschrittmachers.

Ausgeschlossen aus der Datenerhebung dieser Dissertation wurden Patienten, welche auf Grund von mangelnden Deutschsprachkenntnissen den Fragebogen nicht ausfüllen

konnten oder jene, welche den Fragebogen nicht ausfüllen wollten. Da die Datenerhebung dieser Querschnittsstudie im Rahmen von Routineuntersuchungen durchgeführt wurde, lässt sich nachträglich nicht exakt eruieren, wie viele Patienten auf Grund der oben genannten Gründe nicht eingeschlossen wurden. Anhand des durchschnittlichen Patientenaufkommens von Fontan-Patienten in der Kinderkardiologie des DHZC, unter Berücksichtigung der reduzierten ambulanten und elektiven stationären Behandlungen während der Corona-Pandemie, lässt sich grob schätzen, dass in dem ausgewerteten Zeitraum circa 60 Patienten nicht eingeschlossen wurden.

Auf Grund der retrospektiven Datenerhebung aus den routinemäßig durchgeführten Nachsorgeuntersuchungen ist eine Einwilligung der Studienteilnehmern laut Ethikvotum (Nummer: EA2/160/20) nicht notwendig. Die Studie wurde darüber hinaus unter der Nummer DRKS00023120 beim Deutschen Register klinischer Studien registriert.

2.2 PedsQL-Fragebogen

In dieser Studie wurde der PedsQL Fragebogen 4.0 in deutscher Sprache verwendet. Der PedsQL-Fragebogen ist ein validiertes Erhebungsinstrument zur Erfassung der HRQoL bei Kindern und Erwachsenen (72, 73). Der PedsQL besteht aus einem Basisfragebogen und verschiedenen komplementären krankheitsspezifischen Zusatzmodulen, im Rahmen dieser Studie verwendeten wir den Zusatzfragebogen „Herzmodul“. Die Erfassung dauert ca. vier Minuten und betrachtet den Zustand der letzten vier Wochen. Der Fragebogen steht sowohl zur Selbstbeurteilung als auch zur Fremdbeurteilung zur Verfügung, sodass bei den jungen Patienten oder aber auch bei älteren Patienten mit mentalen Einschränkungen die Lebensqualität von den Eltern für ihre Kinder fremdbeurteilt werden kann.

Das Basismodul besteht aus 23 Items, welche in vier Funktionsskalen eingeteilt sind:

- Physische Funktionsskala
- Emotionale Funktionsskala
- Soziale Funktionsskala
- Schulische Funktionsskala

Das Kardiomodul besteht aus 24 Items, welche in sechs Funktionsskalen eingeteilt sind:

- Behandlungsspezifische Funktionsskala I
- Behandlungsspezifische Funktionsskala II

- Körperliches Erscheinungsbild
- Angst vor der Behandlung
- Probleme mit dem Denken
- Probleme mit der Kommunikation

Die Beantwortung des Fragebogens erfolgt basierend auf einer fünfstufigen Likert- Skala von 0 (nie) bis 4 (immer). Es erfolgt eine reverse Umkodierung der Items in eine Punkteskala von 0-100. Die Punktwerte der Items werden addiert und durch die Anzahl der beantworteten Items geteilt, so bildet sich im Rahmen des Basisfragebogens ein Punktwert für die physische Gesundheit (Physical Health Summary Score), die psychische Gesundheit (Psychosocial Health Summary Score) und ein Gesamtpunktwert (Total Score), welcher alle Skalen des Basisfragebogens miteinschließt. Für den kardiospezifischen Fragebogen „Herzmodul“ errechnet sich ebenfalls ein Gesamtpunktwert (Cardio Score). Je höher der errechnete Punktwert, desto höher ist die subjektiv beurteilte Lebensqualität des Patienten.

2.3 Spiroergometrie

Zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit wurden Spiroergometrien auf dem Fahrrad und dem Laufband durchgeführt. Zeitgleich erfolgten Messungen der Sauerstoffsättigung und die Anlage eines 12-Kanal-Elektrokardiogramms (EKG). Mit Hilfe der Spiroergometrie können Rückschlüsse auf das kardiovaskuläre, das pulmonale und metabolische System gezogen werden. Im Rahmen der Untersuchungen wurden folgende Werte erhoben:

- Die maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung (VO_{2peak}) und der dazugehörige Prozentwert in Bezug auf die durchschnittliche Leistung eines alters-, geschlechts- und gewichtsentsprechenden gesunden Probanden.
- Der respiratorische Quotient (RER): Das Verhältnis von dem im Körper gebildetem Kohlenstoffdioxid (CO_2) zu dem aufgenommenen Sauerstoff (O_2) als Indikator, dass eine Ausbelastung stattgefunden hat.
- Die Herzfrequenz (HF) in Ruhe und unter maximaler Belastung, sowie die Herzfrequenzreserve (HRR).
- Die Leistung in W/kg, sowie der dazugehörige Prozentwert in Bezug auf die durchschnittliche Leistung eines alters-, geschlechts- und gewichtsentsprechenden gesunden Probanden.

- Der Anstieg der Ventilation im Verhältnis zur CO₂-Abgabe (VE/CO₂-slope).
- Die Sauerstoffsättigung (SpO₂) in Ruhe und unter maximaler Belastung.
- Die Vitalkapazität (VC) als Parameter für das maximal ventilierbare Lungenvolumen und der dazugehörige Prozentwert in Bezug auf die durchschnittliche Leistung eines alters-, geschlechts- und gewichtsentsprechenden gesunden Probanden.
- Die Einsekundenkapazität (FEV₁): Das Volumen, welches bei forcierter maximaler Expiration innerhalb einer Sekunde ausgeatmet wird und der dazugehörige Prozentwert in Bezug auf die durchschnittliche Leistung eines alters-, geschlechts- und gewichtsentsprechenden gesunden Probanden.
- Der Tiffeneau-Index (FEV₁/VC): Das Verhältnis von FEV₁ zu forcierter VC und der dazugehörige Prozentwert in Bezug auf die durchschnittliche Leistung eines alters-, geschlechts- und gewichtsentsprechenden gesunden Probanden.

2.4 Statistische Auswertung

Die gesammelten Daten wurden in einer Excel-Tabelle zusammengetragen. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von IBM SPSS Statistics 25. Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden der Median, der Interquartilsabstand (IQR), sowie das Minimum (Min) und das Maximum (Max) errechnet. Die Daten wurden mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf eine Normalverteilung überprüft. Um Korrelationen zwischen nicht-normalverteilten Variablen zu berechnen, wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Da keine Normalverteilung vorlag, erfolgte der Vergleich von unabhängigen Stichproben mittels Mann-Whitney-U-Test. Bei dem Vergleich von mehr als zwei unabhängigen Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Im Anschluss daran erfolgten paarweise Vergleiche der analysierten Gruppen, wobei die Signifikanzwerte mit der Bonferroni-Korrektur für mehrere Tests angepasst wurden. Bei den statistischen Untersuchungen der HRQoL und der Diagnosegruppen mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Test wurden die Gruppen „andere Diagnosen mit dominantem linken Ventrikel“, sowie die Gruppe „andere Diagnosen mit dominantem rechten Ventrikel“ auf Grund ihrer geringen Fallzahl exkludiert. In den statistischen Berechnungen wurde ein p-Wert von <0,05 als signifikant gewertet. Auf Grund des explorativen Charakters der Studie, sind auch die p-Werte als explorativ anzusehen.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Angaben zur Stichprobenbeschreibung sind in Tabelle 1 dargestellt. Das Patientenkollektiv umfasst 120 Patienten. Davon sind 50 Patientinnen weiblich (42%) und 70 Patienten männlich (58%). Der Median des Alters liegt bei 18 [IQR 12-26] Jahren. Im Rahmen der Datenauswertung wurden die Patienten in vier Altersgruppen eingeteilt: 12 Patienten sind dem Vorschulalter (< 7 Jahre) zuzuordnen, 31 Patienten befinden sich im Schulalter (7-13 Jahre), 19 Patienten in der Adoleszenz (14-18 Jahre) und 58 Patienten lassen sich dem Erwachsenenalter zuordnen (> 18 Jahre), wie in Abbildung 1 dargestellt.

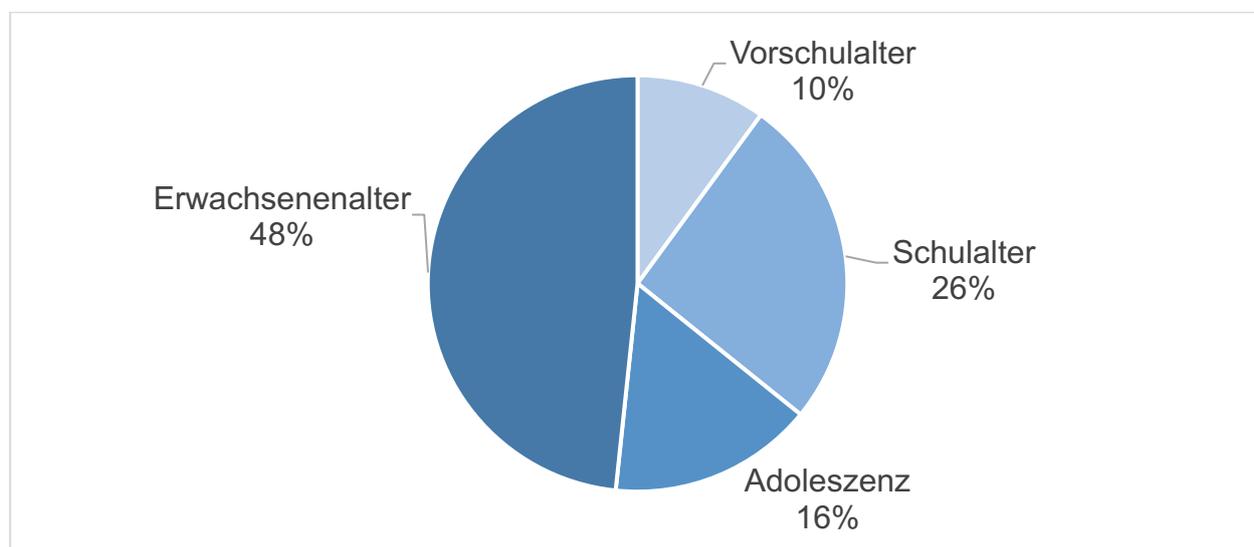


Abbildung 1: Altersgruppierung des Patientenkollektivs

106 (88%) der Patienten haben den PedsQL-Fragebogen selbstständig ausgefüllt, während bei 14 (12%) der Patienten aufgrund des Alters oder geistiger Einschränkungen eine Fremdbeurteilung durch die Eltern mit Hilfe des Proxy-Fragebogens stattgefunden hat.

Mit Hilfe der Daten zu Größe und Gewicht wurde der BMI der Patienten bestimmt werden. Der Median des BMIs liegt bei 20.31 [IQR 16,93-23,91] kg/m².

Der Median der HF in Ruhe liegt bei 80 [69-93] Schlägen pro Minute (engl.: bpm), der Median der SpO₂ in Ruhe liegt bei 94 [IQR 92-96] %.

27 der Patienten (23%) tragen einen Herzschrittmacher. Die Patienten nehmen im Median drei kardiovaskuläre Medikamente ein und haben im Median keine Re-Operationen, jedoch aber eine Herzkatheteruntersuchung seit ihrer Fontan-Operation durchführen lassen müssen.

Hinsichtlich der Diagnosen des Patientenkollektivs lassen sich folgende Gruppierungen unterteilen: 35 Patienten weisen eine TA auf, 21 Patienten haben ein HLHS, 19 Patienten haben einen DILV, 18 Patienten weisen eine komplexe Form der Transposition der großen Arterien (komplexe TGA), 12 Patienten haben einen ubAVSD, sechs Patienten haben eine Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum (PA/IVS), fünf Patienten haben einen univentrikulären Herzfehler mit dominanten rechten Ventrikel, welcher sich nicht in die oben genannten Gruppierungen einordnen lässt. Vier Patienten haben einen solchen Herzfehler mit dominantem linken Ventrikel. Die Einteilung ist in Abbildung 2 dargestellt. Insgesamt haben 64% der Patienten einen dominanten linken Ventrikel, 36% haben einen dominanten rechten Ventrikel.

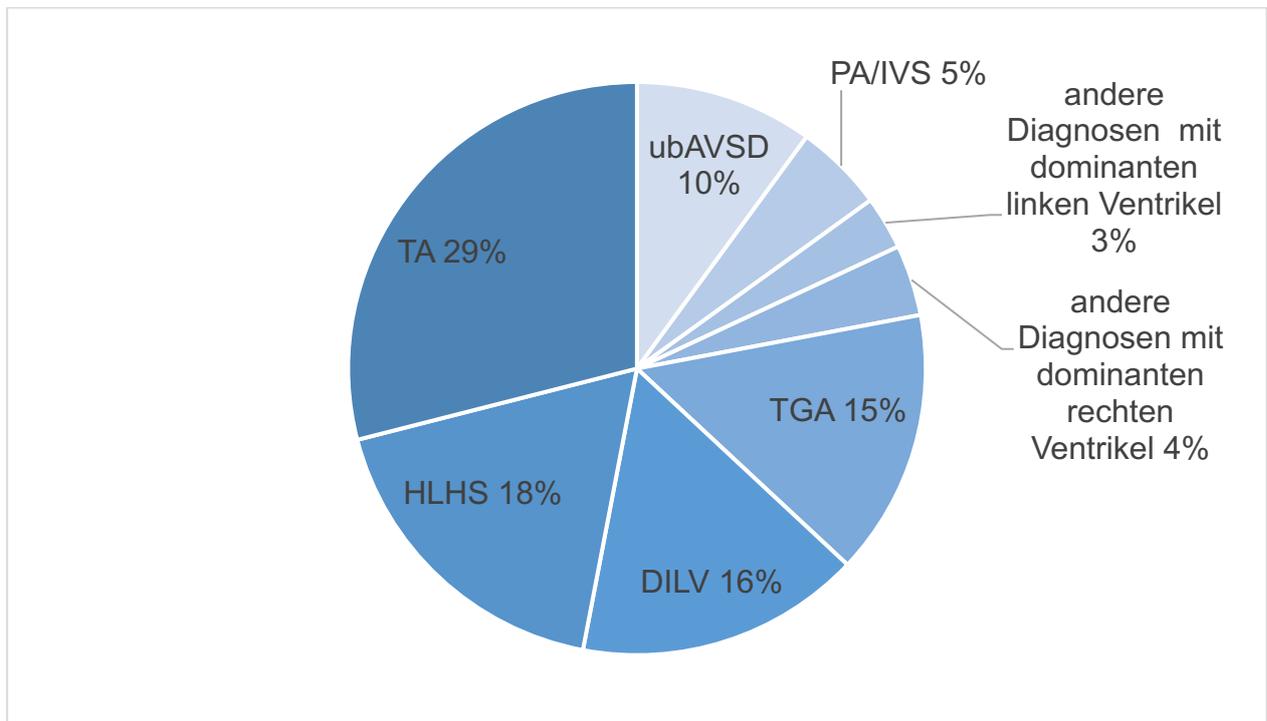


Abbildung 2: Diagnosen des Patientenkollektivs

TA= Trikuspidalatresie, DILV= doppelter Einlassventrikel, ubAVSD= unbalancierter atrioventrikulärer Septumdefekt, HLHS= Hypoplastisches Linksherzsyndrom, komplexe TGA= komplexe Transposition der großen Gefäße, PA/IVS= Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum

Der Median des Operationsalters liegt bei 3,83 [2,94-5,98] Jahren. Die Fontan-Operation mit einem extrakardialen Konduit (ECC) wurde bei 84 der Patienten durchgeführt. Bei 24 der Patienten wurde eine Fontan-Operation mit lateralem Tunnel (LFTO) durchgeführt. Eine atriopulmonale Fontanmodifikation (APC) fand bei neun Patienten statt. Bei drei Patienten wurde eine Operation mit einem intrakardialen Konduit (ICC) durchgeführt. Die prozentuale Aufschlüsselung der Operationsverfahren ist in Abbildung 3 dargestellt.

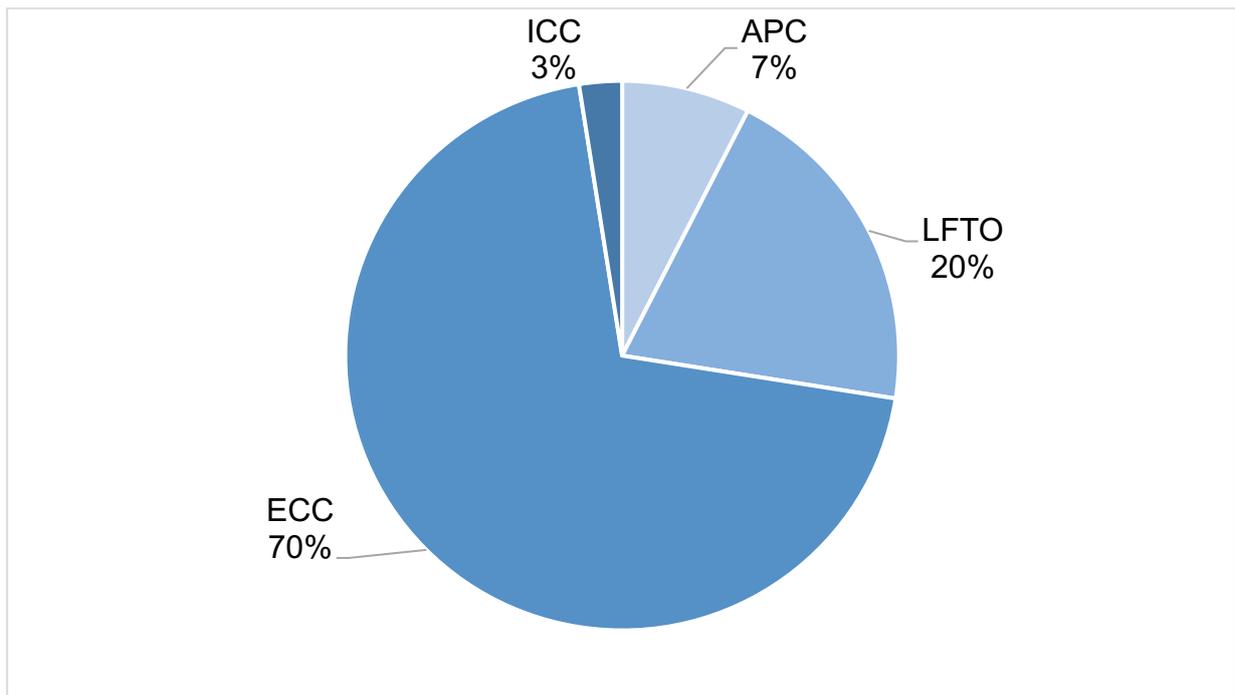


Abbildung 3: Angewandtes Operationsverfahren

ECC= extrakardiales Konduit, ICC= intrakardiales Konduit, APC= atriopulmonale Fontanmodifikation, LFTO= Fontan-Operation mit lateralem Tunnel

Tabelle 1: Patientendaten

	Patientenkollektiv
Geschlecht	
- Männlich	70 (58%)
- Weiblich	50 (42%)
Alter	
- Median [IQR]	18 [12-26]
- Min- Max	5- 47
Fragebogentyp	
- Selbstbeurteilung	106 (88%)
- Fremdbeurteilung	14 (12%)
BMI	
- Median [IQR]	20,31 [16,93-23,91]
- Min-Max	12,60-37,02
SpO₂	
- Median [IQR]	94 [92-96]
- Min-Max	77-100
HF	
- Median [IQR]	80 [69-93]
- Min-Max	43-130
Anzahl der kardiovaskulären Medikamente	
- Median	3
- keine	3 (2%)
- 1	25 (21%)
- 2	24 (20%)
- ≥ 3	68 (57%)
Vorhandensein eines Schrittmachers	
- nein	93 (77%)
- ja	27 (23%)
Anzahl der Re-Operationen	
- Median [IQR]	0 [0]
- Min-Max	0-3
Anzahl der Herzkatheterinterventionen	
- Median [IQR]	1 [0-3]
- Min-Max	0-8
Alter bei Fontan-Operation	
- Median [IQR]	3,83 [2,94-5,98]
- Min-Max	1,67-18,33

Diagnosen <ul style="list-style-type: none"> - TA - DILV - ubAVSD - HLHS - Komplexe TGA - PA/IVS - andere Herzfehler mit dominantem rechten Ventrikel - andere Herzfehler mit dominantem linken Ventrikel 	<ul style="list-style-type: none"> 35 (29%) 19 (16%) 12 (10%) 21 (18%) 18 (15%) 6 (5%) 5 (4%) 4 (3%)
Operationsverfahren <ul style="list-style-type: none"> - APC - LFTO - ECC - ICC 	<ul style="list-style-type: none"> 9 (7,5%) 24 (20%) 84 (70%) 3 (2.5%)
Systemventrikel-Morphologie <ul style="list-style-type: none"> - Linker Ventrikel - Rechter Ventrikel 	<ul style="list-style-type: none"> 77 (64%) 43 (36%)

3.2 Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen Fontan-Patienten und der Normalbevölkerung

Es zeigte sich, dass die HRQoL von Fontan-Patienten signifikant niedriger ist als die der Normalbevölkerung. Diese signifikanten Unterschiede zeigten sich bei den <18-Jährigen im Psychosocial Health Summary Score ($p < 0,001$), Physical Health Summary Score ($p < 0,001$), sowie im Total Score ($p < 0,001$). Bei den >18-Jährigen zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede in allen drei Scores (Psychosocial Health Summary Score $p = 0,007$, Physical Health Summary Score $p < 0,001$, Total Score $p < 0,001$). Als Referenz wurden die Studien von Uzark et al., Limperg et al., sowie Varni et al. verwendet, welche den PedsQL-Fragebogen in verschiedenen Altersgruppen in der Normalbevölkerung ausgewertet haben (66, 72-74).

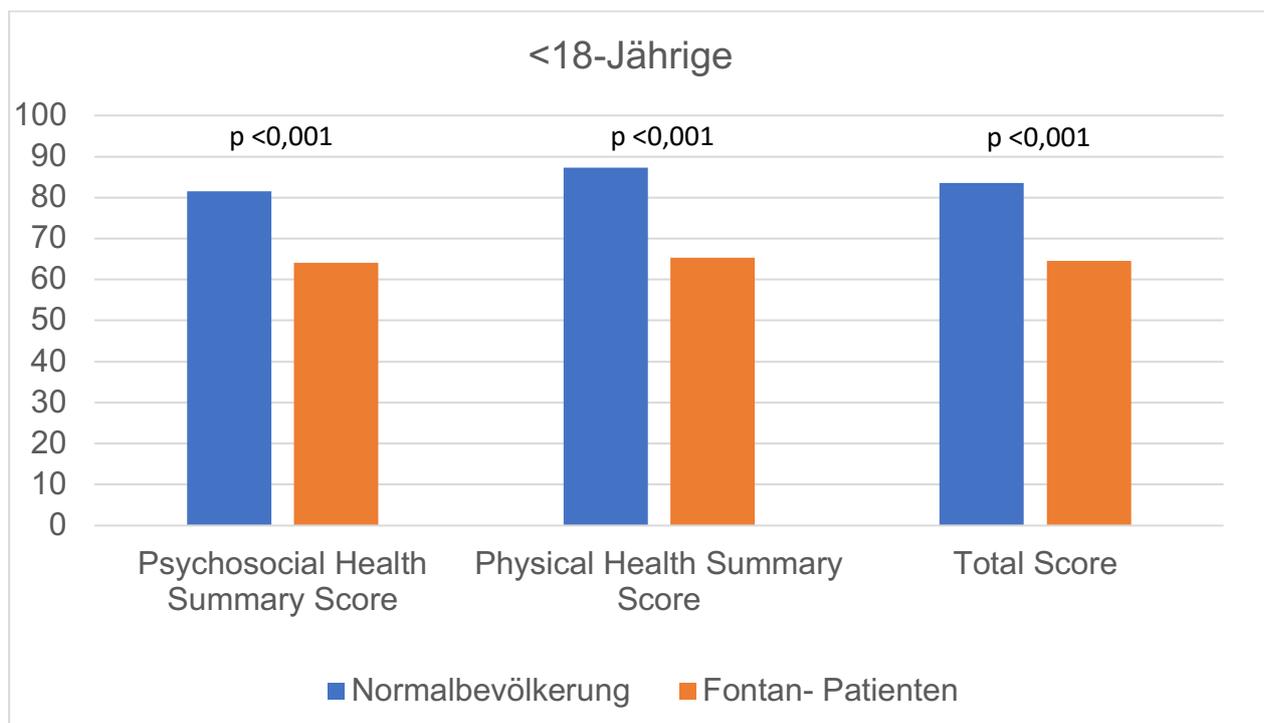


Abbildung 4: Vergleich Normalbevölkerung mit Fontan-Patienten <18-Jährige

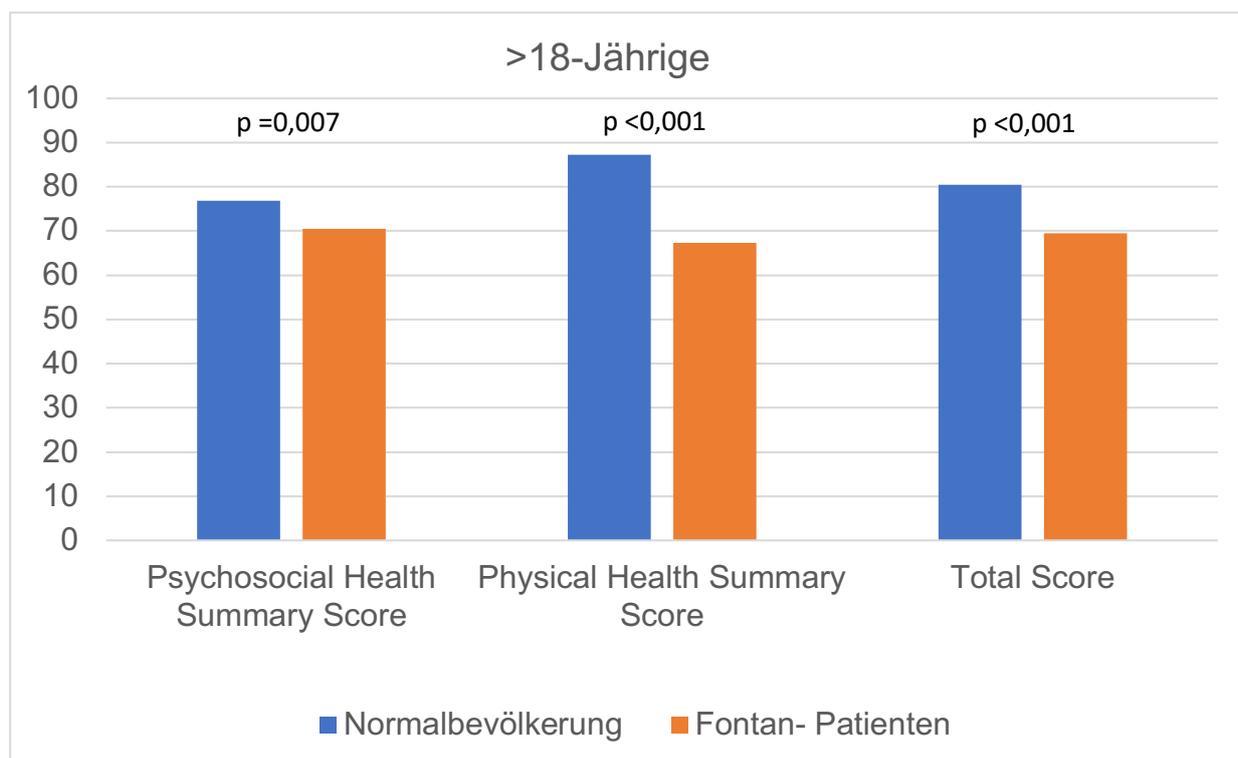


Abbildung 5: Vergleich Normalbevölkerung mit Fontan-Patienten >18-Jährige

3.3 Einflussfaktoren auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Folgenden werden Zusammenhänge zwischen der HRQoL der Fontan-Patienten und den möglichen Einflussfaktoren Alter, Geschlecht, BMI, Vitalparameter, Anzahl der einzunehmenden Medikamente, Anzahl der Re-Operationen und Herzkatheterinterventionen, Vorhandensein eines Herzschrittmachers, Morphologie des Systemventrikels, Art des Herzfehlers, Art des Operationsverfahren, Alter bei Fontan-Palliation, verschiedenen Laborwerten, körperliche Leistungsfähigkeit untersucht.

3.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Alter

Kinder (<18 Jahre) erzielten im Median zwar geringfügig niedrigere Werte im Vergleich zu den Erwachsenen (>18 Jahre) in dem Psychosocial Health Summary Score, Physical Health Summary Score und Total Score, wie in Tabelle 2 ersichtlich wird, dies ist jedoch statistisch nicht signifikant. Statistisch zeigte sich lediglich im Cardio Score ein signifikanter Unterschied (p = 0,006) zwischen Kindern und Erwachsenen. Betrachtet man die verschiedenen Altersgruppen, zeigen sich nur geringe, statistisch nicht signifikante

Unterschiede in den Scores zwischen den Altersgruppen. Die Ergebnisse des PedsQL-Fragebogens sind nach Altersgruppen sortiert in Tabelle 3, sowie in Abbildung 6-9 dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse des PedsQL-Fragebogens sortiert nach Kind/Erwachsene

	<18 Jahre	>18 Jahre	p
Psychosocial			
Health Summary Score			
- Median [IQR]	63,33 [47,83-83,33]	74,17 [56,67-82,44]	0,070
- Min-Max	13,33-100,00	25,00-100,00	
Physical			
Health Summary Score			
- Median [IQR]	68,75 [50,00-84,38]	70,33 [50,00-87,59]	0,540
- Min-Max	9,38-100,00	6,25-100,00	
Total Score			
- Median [IQR]	65,76 [51,63-78,26]	73,91 [56,25-81,79]	0,090
- Min-Max	11,96-100,00	18,48-100,00	
Cardio Score			
- Median [IQR]	68,06 [52,55-79,86]	77,78 [66,20-83,80]	0,006
- Min-Max	26,00-98,50	36,11-98,15	

Tabelle 3: Ergebnisse des PedsQL-Fragebogens sortiert nach Altersgruppen

	< 7 Jahre	7-13 Jahre	14-18 Jahre	>18 Jahre	p
Psychosocial Health Summary Score					
- Median	58,75	63,33	70,00	74,17	0,304
[IQR]	[36,35-84,58]	[50,00-87,50]	[53,33-81,67]	[56,67-82,44]	
- Min-Max	13,33-93,33	35,00 -100,00	28,33-88,33	25,00-100,00	
Physical Health Summary Score					
- Median	53,13	68,75	68,75	70,33	0,503
[IQR]	[38,28-76,56]	[53,13-87,50]	[50,00-81,25]	[50,00-87,59]	
- Min-Max	9,38-100,00	21,88 -100,00	21,88- 100,00	6,25 -100,00	
Total Score					
- Median	54,86	66,30	69,57	73,91	0,283
[IQR]	[38,32-77,17]	[52,27-80,43]	[47,83-78,26]	[56,25-81,79]	
- Min-Max	11,96- 95,65	30,42- 98,15	35,87-86,96	18,48 -100,00	
Cardio Score					
- Median	65,54	66,67	68,52	77,78	0,053
[IQR]	[47,71-85,33]	[52,78-80,56]	[57,40-79,63]	[66,20-83,80]	
- Min-Max	26,00 – 88,00	37,96- 98,15	31,82-91,67	36,11-98,15	

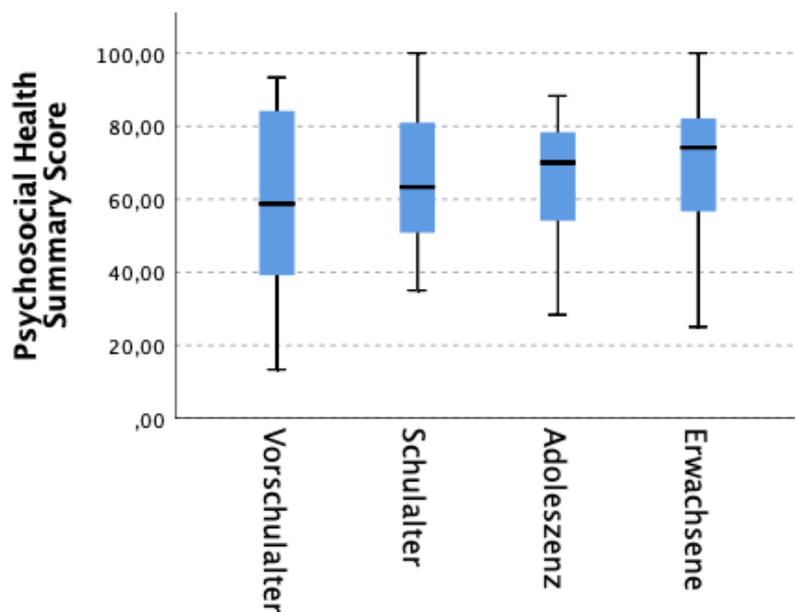


Abbildung 6: Boxplotdiagramm zum Psychosocial Health Summary Score aufgeteilt nach Altersgruppen

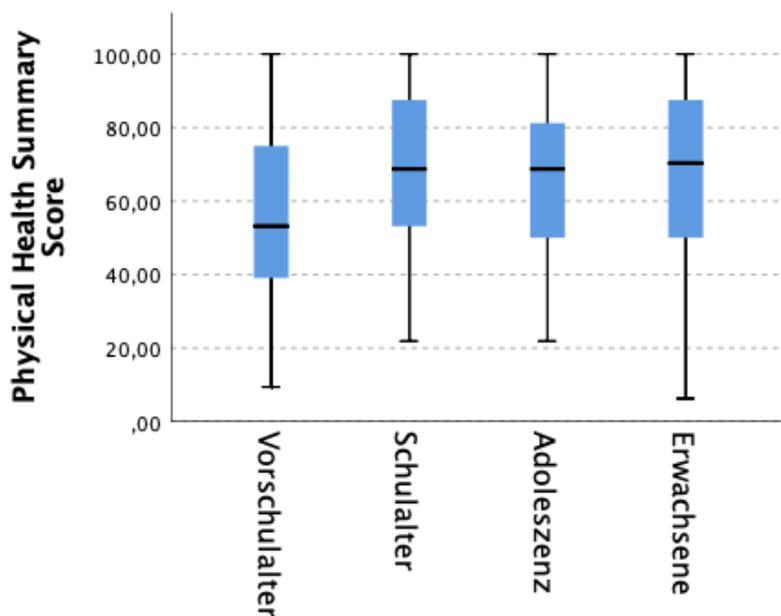


Abbildung 7: Boxplotdiagramm zum Physical Health Summary Score aufgeteilt nach Altersgruppen

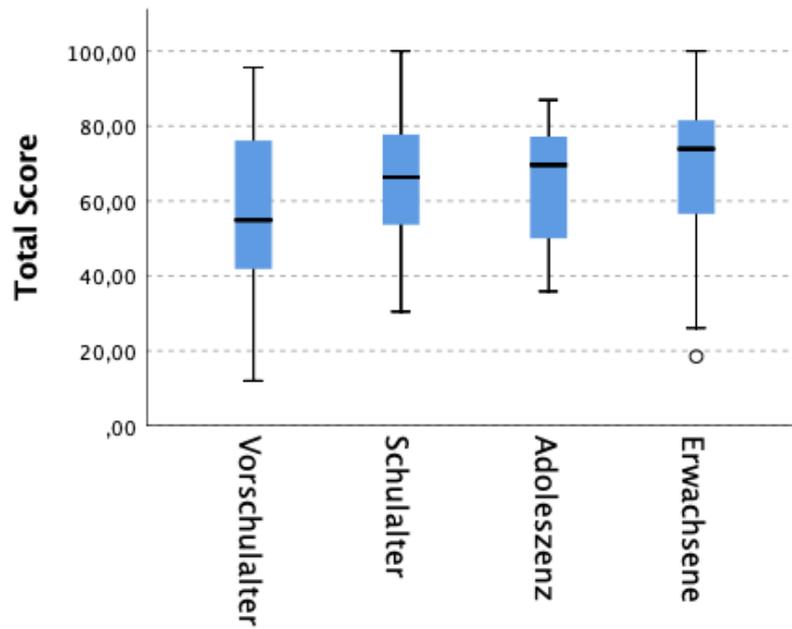


Abbildung 8: Boxplotdiagramm zum Total Score aufgeteilt nach Altersgruppen

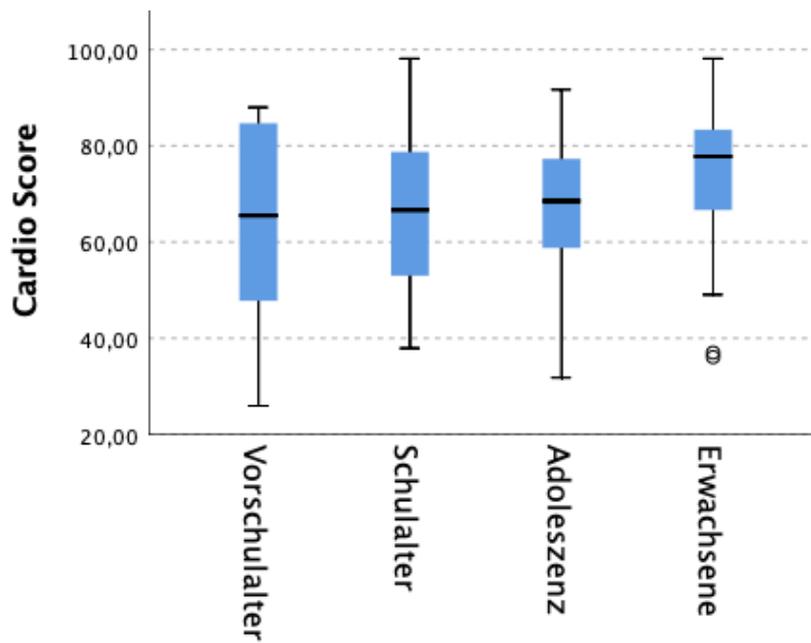


Abbildung 9: Boxplotdiagramm zum Cardio Score aufgeteilt nach Altersgruppen

3.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Geschlecht

In den Untersuchungen, ob das Geschlecht einen Einfluss auf die HRQoL habe, zeigte sich lediglich im physischen Bereich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,030$), wobei die männlichen Patienten (73,45 [IQR 56,25-87,50]) höhere Punktwerte als die weiblichen Patientinnen (56,25 [IQR 43,75-82,03]) in dem Physical Health Summary Score erreichten. Im Psychosocial Health Summary Score, Total Score und Cardio Score zeigten sich bei den weiblichen Patientinnen ebenfalls niedrigere Punktwerte als bei den männlichen Patienten, jedoch ohne statistische Signifikanz. Die Werte männlicher bzw. weiblicher Patienten sind in Abbildung 10 dargestellt.

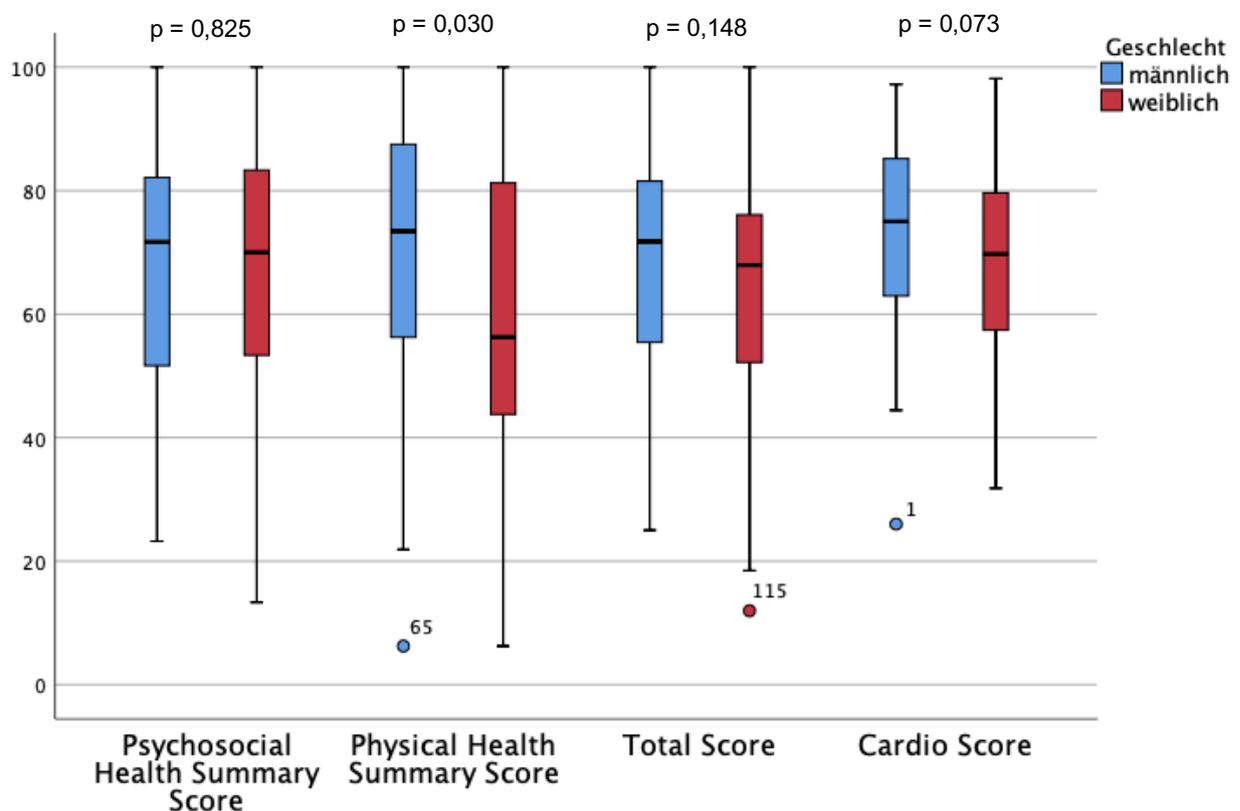


Abbildung 10: Boxplotdiagramm Vergleich von männlichen/ weiblichen Patienten

3.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Body Mass Index

Desweiteren wurde der Zusammenhang zwischen dem BMI und der HRQoL untersucht. Es konnte keine Beziehung zwischen dem BMI und den Punktwerten des Psychosocial Health Summary Score, des Physical Health Summary Score und des Total Scores gefunden werden. Es besteht jedoch eine signifikante positive Korrelation zwischen dem BMI und dem Cardio Score ($r = 0,200$, $p = 0,020$, Abbildung 11). Patienten mit einem niedrigeren BMI scheinen demnach eine geringere HRQoL in Bezug auf den Umgang mit ihrer kardialen Erkrankung zu haben.

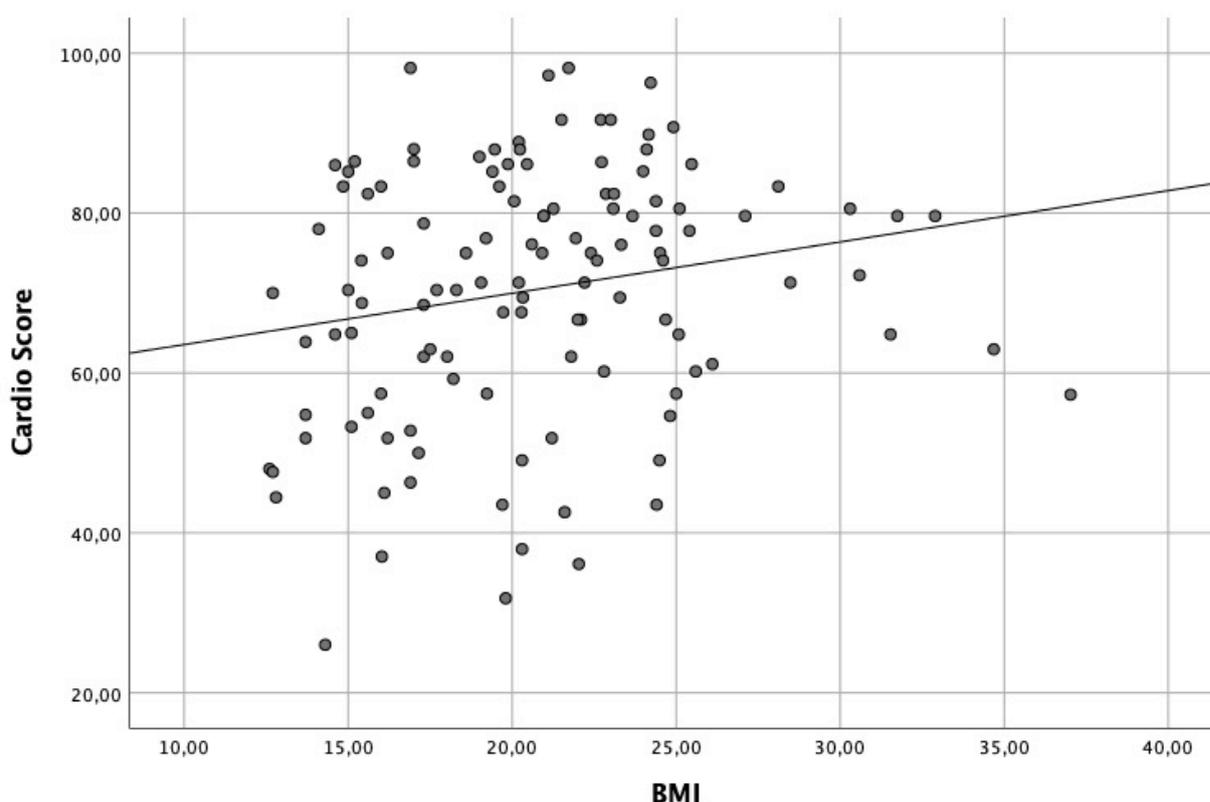


Abbildung 11: Streudiagramm zum Zusammenhang von Cardio Score und BMI

BMI= Body Mass Index

3.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Vitalparameter

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen Ruheherzfrequenz und HRQoL, woraus sich schließen lässt, dass die Ruheherzfrequenz keinen Einfluss auf die HRQoL zu haben scheint. Es besteht jedoch ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen

der SpO₂ in Ruhe und der HRQoL. Höhere SpO₂ korreliert mit höheren Punktwerten im Psychosocial Health Summary Score ($r = 0,27$, $p = 0,003$), Physical Health Summary Score ($r = 0,26$, $p = 0,004$), Total Score ($r = 0,29$, $p = 0,001$,) und dem Cardio Score ($r = 0,26$, $p = 0,004$). Fontan-Patienten mit höherer SpO₂ in Ruhe berichten demnach über eine höhere HRQoL, als jene mit niedrigerer SpO₂ in Ruhe.

3.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Anzahl der einzunehmenden Medikamente

In den Untersuchungen zeigte sich, dass eine negative Korrelation zwischen der Anzahl der täglich einzunehmenden kardiovaskulären Medikamente und der HRQoL besteht. Je weniger kardiovaskuläre Medikamente die Patienten einnehmen müssen, desto höher war die berichtete HRQoL in dem Psychosocial Health Summary Score ($r = - 0,21$, $p = 0,019$), dem Physical Health Summary Score ($r = - 0,27$, $p = 0,003$), dem Total Score ($r = - 0,26$, $p = 0,004$), sowie dem Cardio Score ($r = - 0,26$, $p = 0,004$).

3.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Re-Operationen/Herzkatheterinterventionen

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl der durchgeführten Re-Operationen (Psychosocial Health Summary Score $p = 0,699$, Physical Health Summary Score $p = 0,063$, Total Score $p = 0,399$, Cardio Score $p = 0,628$) oder Herzkatheteruntersuchungen (Psychosocial Health Summary Score $p = 0,509$, Physical Health Summary Score $p = 0,370$, Total Score $p = 0,911$, Cardio Score $p = 0,653$) denen sich die Fontan-Patienten seit Durchführung ihrer Fontan-Palliation unterziehen mussten und der HRQoL gefunden werden.

3.3.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und das Vorhandensein eines Herzschrittmachers

In den Untersuchungen ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der HRQoL bei Patienten mit und ohne Herzschrittmacher unter den Fontan-Patienten (Psychosocial Health Summary Score $p = 0,313$, Physical Health Summary Score $p = 0,897$, Total Score $p = 0,608$, Cardio Score $p = 0,295$).

3.3.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Morphologie des Systemventrikels

Es zeigten sich signifikante Unterschiede in der HRQoL zwischen Patienten mit einem dominanten linken Ventrikel und einem dominanten rechten Ventrikel, wie in Abbildung 11 ersichtlich wird. Patienten mit einem dominanten linken Ventrikel erzielten im Psychosocial Health Summary Score ($p = 0,02$), Total Score ($p = 0,015$) und Cardio Score ($p = 0,024$) signifikant höhere Punktwerte als die Patienten mit dominantem rechten Ventrikel. Für den Physical Health Summary Score zeigte sich kein signifikantes Ergebnis mit einem p -Wert von $0,075$. Demnach berichten Patienten mit dominantem linken Ventrikel über eine höhere HRQoL als Patienten mit einem dominanten rechten Ventrikel.

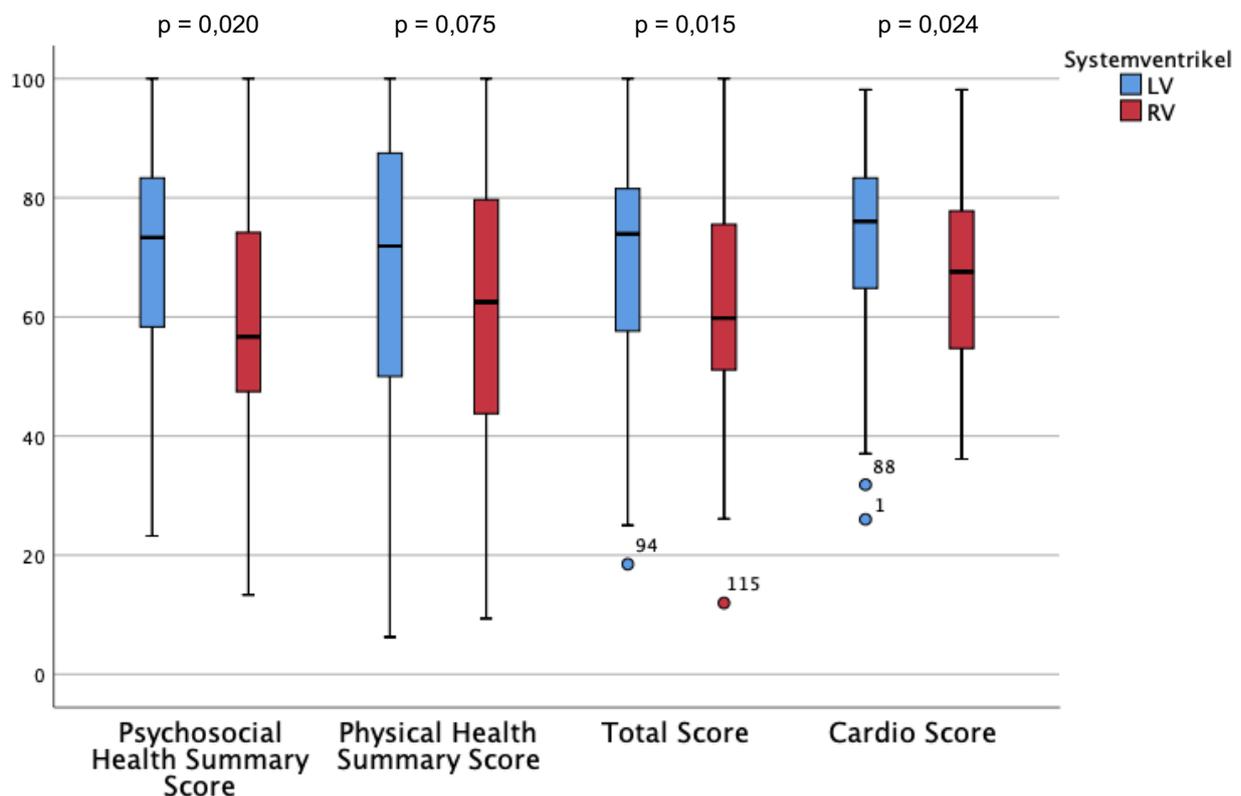


Abbildung 12: Boxplotdiagramm Vergleich von Patienten mit dominanten linken/rechten Ventrikel

LV= linker Ventrikel, RV= rechter Ventrikel

3.3.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Art des Herzfehlers

Es zeigte sich, dass es signifikante Unterschiede in der HRQoL im Physical Score ($p = 0,009$) zwischen den Diagnosegruppen gibt. In den paarweisen Vergleichen wird ersichtlich, dass Personen mit TA (81,25 [IQR 62,50-90,63]) eine signifikant höhere Lebensqualität im physischen Bereich als Personen mit HLHS (59,38 [IQR 39,06-78,13]) haben ($p = 0,037$).

Desweiteren zeigten sich signifikante Unterschiede in der HRQoL im Total Score ($p = 0,016$) zwischen den Diagnosegruppen. Auch hier ergaben die paarweise Vergleiche, dass Patienten mit TA (75,00 [IQR 57,60-85,87]) eine signifikant höhere HRQoL als Patienten mit HLHS (55,00 [IQR 48,37-67,93]) haben ($p = 0,046$). Bezüglich des Psychosocial Health Summary Scores und des Cardio Scores konnten keine signifikanten Ergebnisse gefunden werden. Nichtsdestotrotz kann man in den Abbildungen 12-15 sehen, dass es deskriptive Unterschiede bei den Werten zwischen den Diagnosegruppen in allen vier Scores gibt.

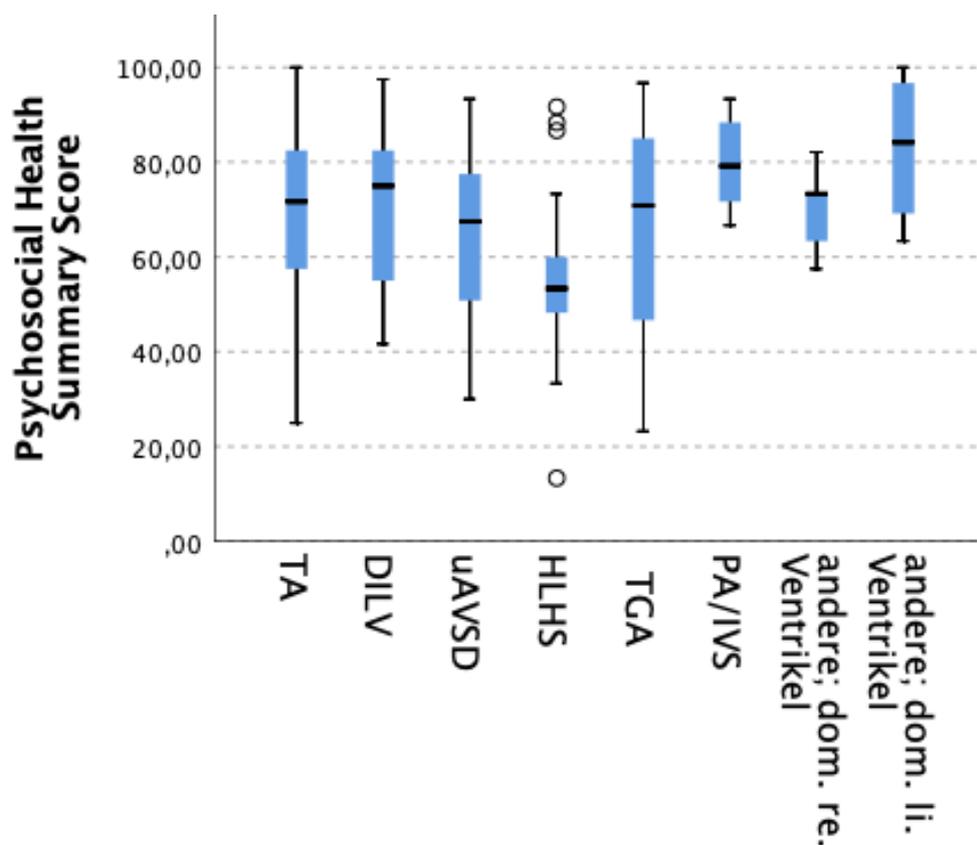


Abbildung 13: Boxplotdiagramm zum Psychosocial Health Summary Score aufgeteilt nach Diagnosegruppen

TA= Trikuspidalatresie, DILV= doppelter Einlassventrikel, ubAVSD= unbalancierter atrioventrikulärer Septumdefekt, HLHS= Hypoplastisches Linksherzsyndrom, komplexe TGA= komplexe Transposition der großen Gefäße, PA/IVS= Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum

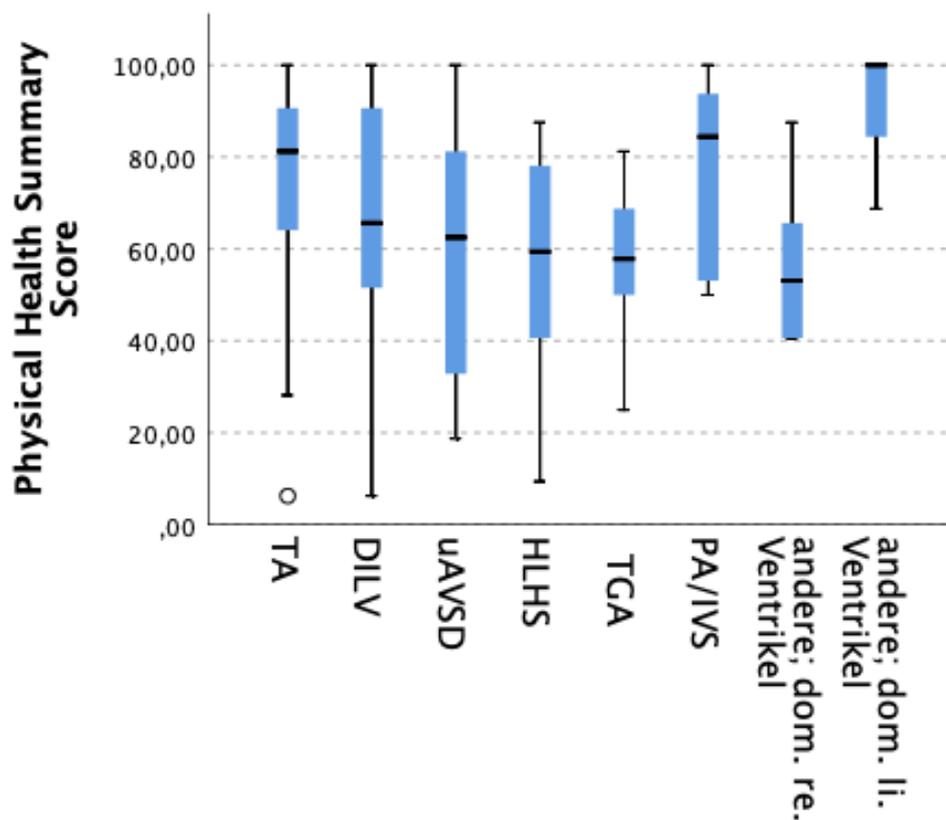


Abbildung 14: Boxplotdiagramm zum Physical Health Summary Score aufgeteilt nach Diagnosegruppen

TA= Trikuspidalatresie, DILV= doppelter Einlassventrikel, ubAVSD= unbalancierter atrioventrikulärer Septumdefekt, HLHS= Hypoplastisches Linksherzsyndrom, komplexe TGA= komplexe Transposition der großen Gefäße, PA/IVS= Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum

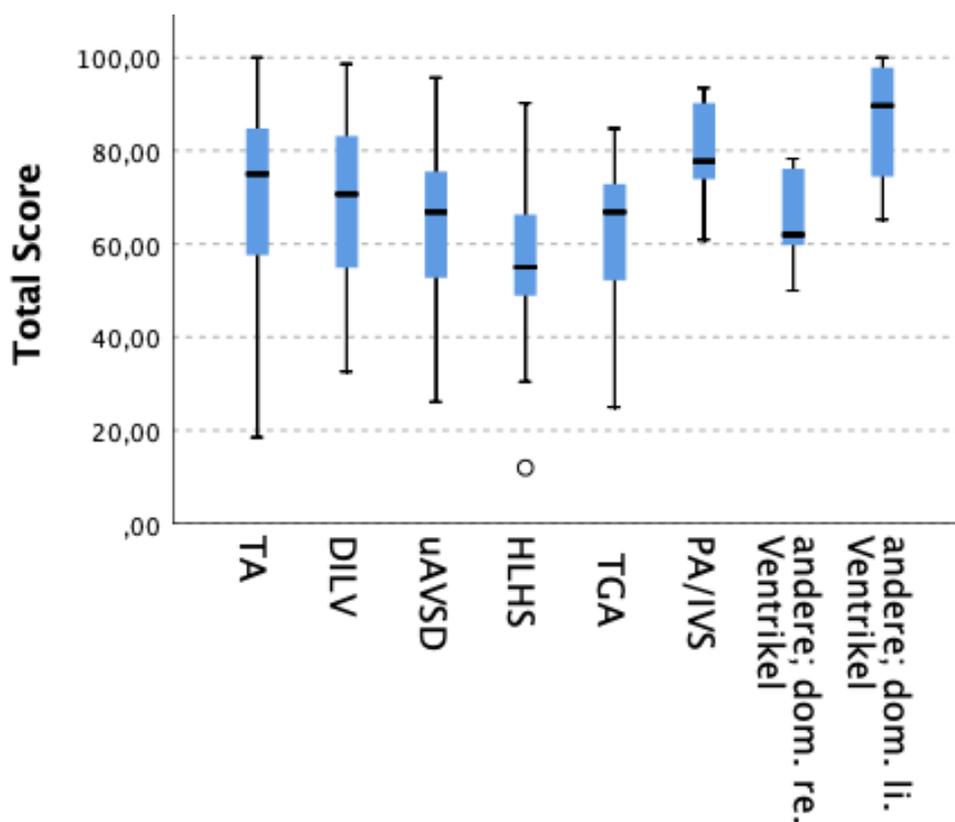


Abbildung 15: Boxplotdiagramm zum Total Score aufgeteilt nach Diagnosegruppen

TA= Trikuspidalatresie, DILV= doppelter Einlassventrikel, ubAVSD= unbalancierter atrioventrikulärer Septumdefekt, HLHS= Hypoplastisches Linksherzsyndrom, komplexe TGA= komplexe Transposition der großen Gefäße, PA/IVS= Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum

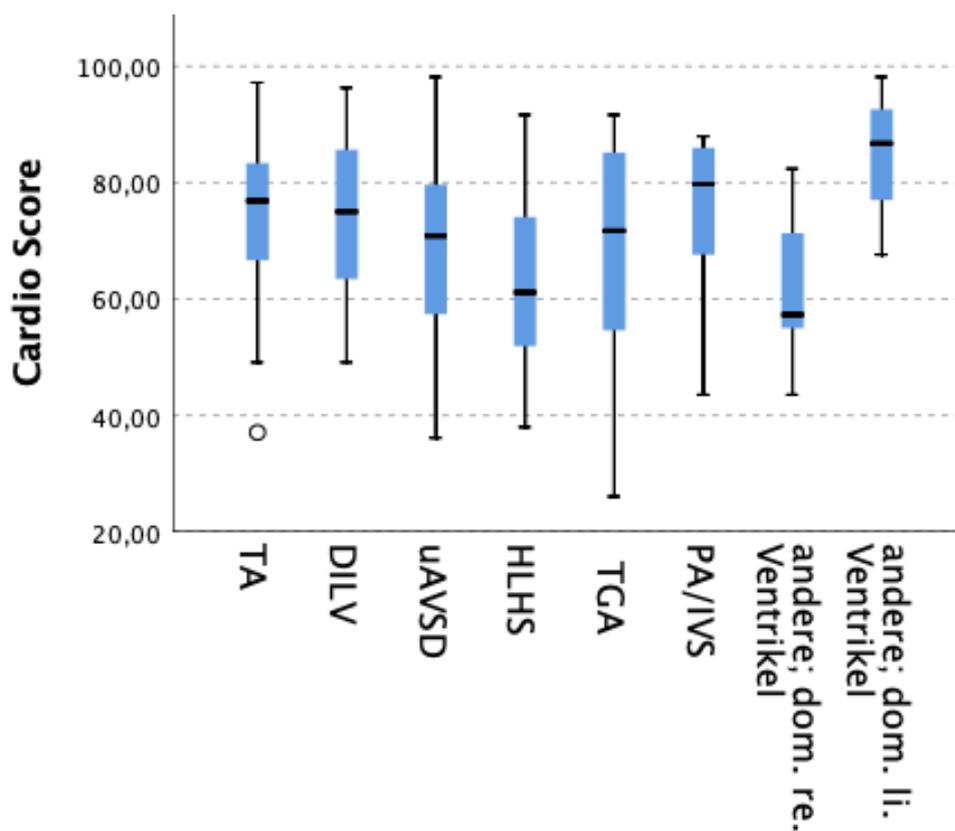


Abbildung 16: Boxplotdiagramm zum Cardio Score aufgeteilt nach Diagnosegruppen

TA= Trikuspidalatresie, DILV= doppelter Einlassventrikel, uAVSD= unbalancierter atrioventrikulärer Septumdefekt, HLHS= Hypoplastisches Linksherzsyndrom, komplexe TGA= komplexe Transposition der großen Gefäße, PA/IVS= Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum

3.3.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und das Operationsverfahren

In den Abbildungen 16-19 sind jeweils die Werte der vier Scores (Psychosocial Health Summary Score, Physical Health Summary Score, Total Score, Cardio Score) des PedsQL-Fragebogens abgebildet. Hier zeigt sich, dass es Unterschiede zwischen den vier Operationsverfahren (APC, LFTO, ECC, ICC) hinsichtlich ihrer Punktwerte im PedsQL gibt. Im Kruskal-Wallis-Test konnten jedoch keine signifikanten Ergebnisse gefunden werden.

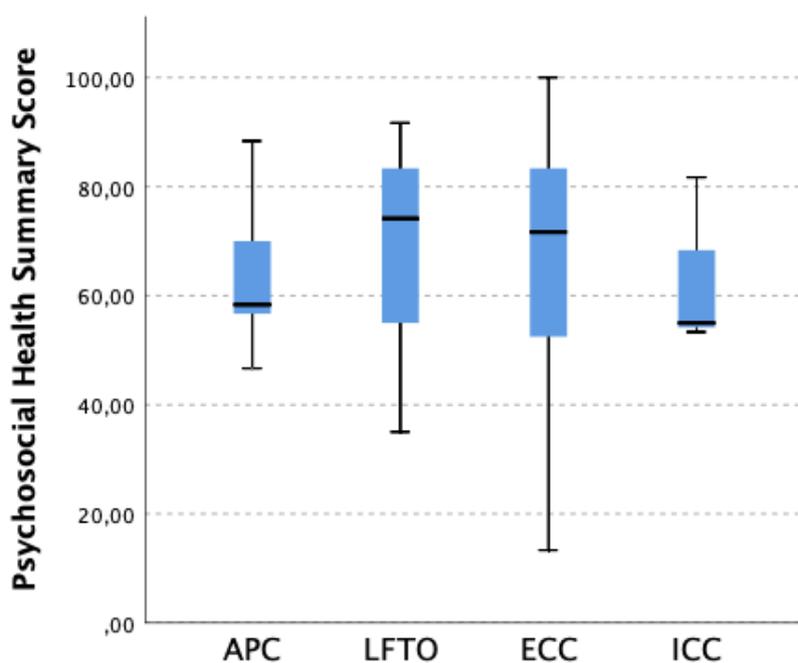


Abbildung 17: Boxplotdiagramm zum Psychosocial Health Summary Score aufgeteilt nach Operationsverfahren

APC= atriopulmonale Fontanmodifikation, LFTO= Fontan-Operation mit lateralem Tunnel, ECC= extrakardiales Konduit, ICC= intrakardiales Konduit

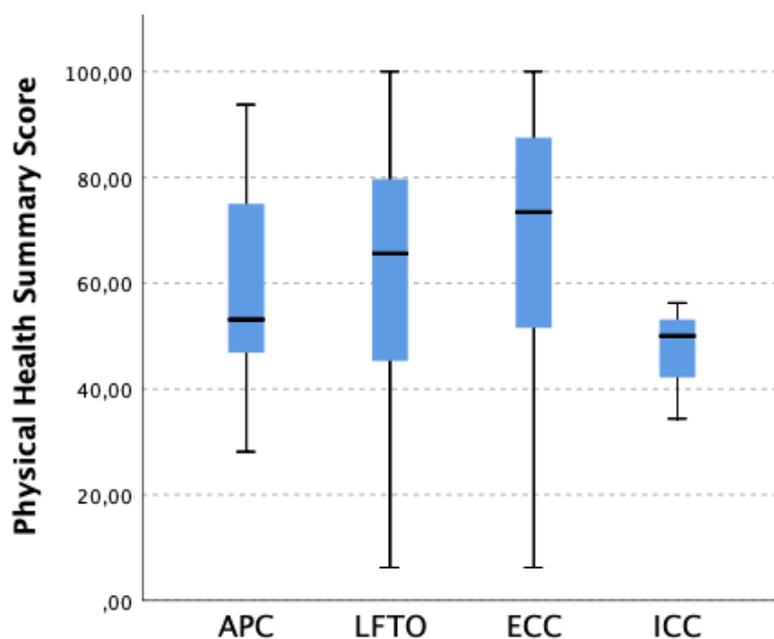


Abbildung 18: Boxplotdiagramm zum Physical Health Summary Score aufgeteilt nach Operationsverfahren

APC= atripulmonale Fontanmodifikation, LFTO= Fontan-Operation mit lateralem Tunnel, ECC= extrakardiales Konduit, ICC= intrakardiales Konduit

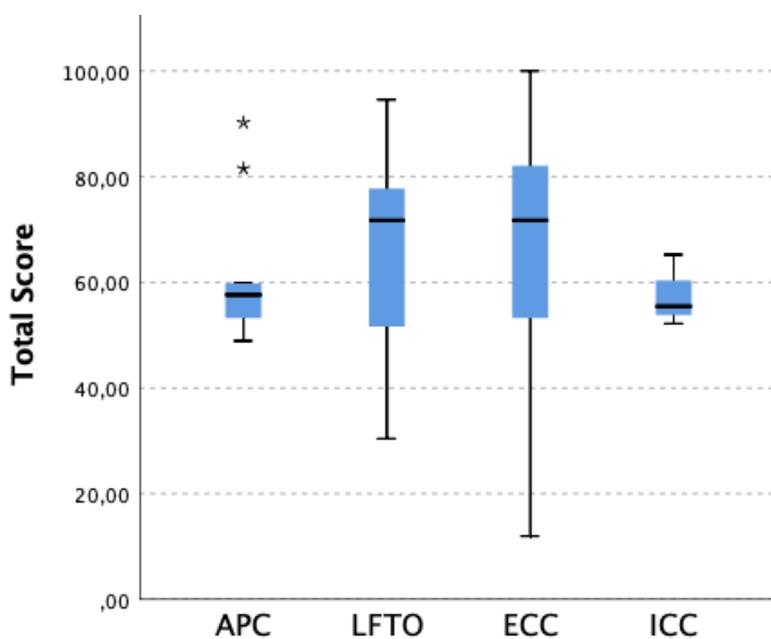


Abbildung 19: Boxplotdiagramm zum Total Score aufgeteilt nach Operationsverfahren

APC= atripulmonale Fontanmodifikation, LFTO= Fontan-Operation mit lateralem Tunnel, ECC= extrakardiales Konduit, ICC= intrakardiales Konduit

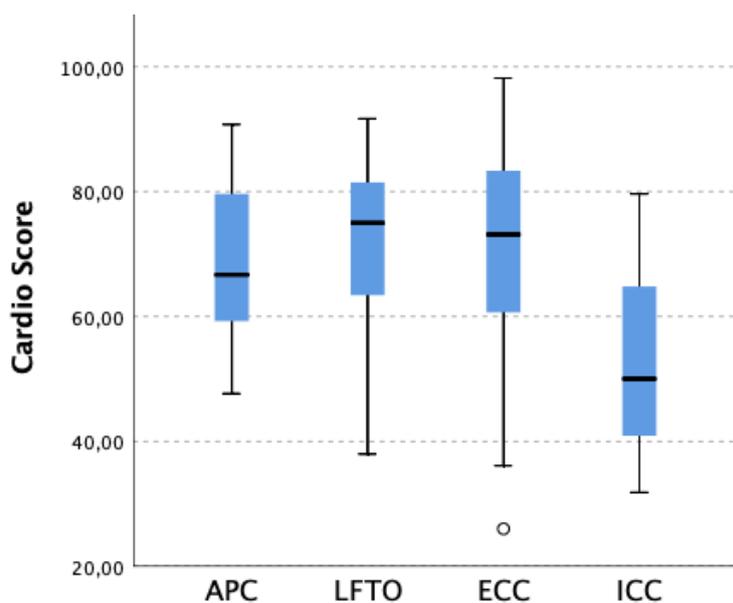


Abbildung 20: Boxplotdiagramm zum Cardio Score aufgeteilt nach Operationsverfahren
 APC= atripulmonale Fontanmodifikation, LFTO= Fontan-Operation mit lateralem Tunnel,
 ECC= extrakardiales Konduit, ICC= intrakardiales Konduit

3.3.11 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und das Alter bei der Operation

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter zum Zeitpunkt der Operation und der HRQoL der Fontan-Patienten gefunden werden (Psychosocial Health Summary Score $p = 0,422$, Physical Health Summary Score $p = 0,231$, Total Score $p = 0,426$, Cardio Score $p = 0,524$).

3.3.12 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und verschiedene Laborparameter

Zwischen der HRQoL und den Werten der eGFR konnte eine positive Korrelation nachgewiesen werden (Psychosocial Health Summary Score ($r = 0,17$, $p = 0,06$), Physical Health Summary Score ($r = 0,29$, $p = 0,001$), Total Score ($r = 0,27$, $p = 0,004$), Cardio Score ($r = 0,26$, $p = 0,002$)). Patienten mit höherer eGFR haben demnach eine höhere HRQoL.

Eine negative Korrelation zeigte sich zwischen den Werten des NT-pro-BNP und der HRQoL im Physical Health Summary Score ($r = -0,20$, $p = 0,03$) und im Total Score ($r = -0,18$, $p = 0,04$). Die Patienten mit niedrigeren Werten des NT-pro-BNP gaben hier eine

höhere HRQoL an. Im psychosozialen und herzerkrankungsspezifischen Score zeigte sich keine signifikante Korrelation.

Bezüglich der leberspezifischen Laborwerte (AST, ALT, γ -GT, Bilirubin) konnten keine signifikanten Zusammenhänge zu der HRQoL gefunden werden.

Angaben zu den Laborwerten sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Übersicht der Laborwerte

	Patientenkollektiv
eGFR	
- Median [IQR]	91,00 [77,00-110,00]
- Min-Max	33,00-153,00
NT-pro-BNP	
- Median [IQR]	131,95 [63,20-343,75]
- Min-Max	980,00-2201,00
AST	
- Median [IQR]	30,80 [25,00-36,75]
- Min-Max	16,00-140,00
ALT	
- Median [IQR]	28,45 [21,73-37,85]
- Min-Max	7,70-75,00
γ-GT	
- Median [IQR]	51,60 [32,58-89,75]
- Min-Max	12,00-485,20
Bilirubin	
- Median [IQR]	0,78 [0,55-1,38]
- Min-Max	0,17-6,40

3.4 Körperliche Leistungsfähigkeit der Fontan-Patienten

3.4.1 Beschreibung der Spiroergometrie-Ergebnisse

Um die körperliche Leistungsfähigkeit zu messen, wurden bei den Patienten Spiroergometrien durchgeführt und im Rahmen dessen verschiedene Parameter erhoben (siehe Kapitel 2.3 Spiroergometrie).

Der Median der VO_2 peak-Werte liegt bei 22,0 [IQR 18,3-26,4] ml/kg/min, was einem Wert von 54% im Vergleich zu der Normalbevölkerung entspricht. Der Median der RER liegt bei 1,03 [IQR 0,99-1,08], sodass man davon ausgehen kann, dass bei einem Großteil der Patienten eine Ausbelastung stattgefunden hat (75). Der Median der HF zu Beginn der Spiroergometrien liegt bei 91 [IQR 82-100] bpm, unter Ausbelastung bei 141 [IQR 123-166] bpm. Die HRR liegt im Median bei 49 [IQR 33-74] bpm. Der Median der Leistung liegt bei 1,65 [IQR 1,30-2,00] W/kg, was einem Wert von 61% im Vergleich zu der Normalbevölkerung entspricht. Der Median der VE/ CO_2 -slope beträgt 34,60 [IQR 30,71-40,85] und ist demnach erhöht im Vergleich zu der Normalbevölkerung (76). Zu Beginn der Spiroergometrien lag der Median der SpO_2 bei 96 [IQR 93-97] %, unter Ausbelastung lag der Median bei 92 [IQR 86-97] %. Die VC der Fontan-Patienten beträgt im Median 2,62 [IQR 1,74-3,18] l, was einem Sollwert von 67% entspricht. Der Median der FEV_1 liegt bei 2,12 [IQR 1,42-2,76] l, was einem Wert von 68% im Vergleich zu der Normalbevölkerung entspricht. Aus den beiden Werten bildet sich der sogenannte Tiffeneau-Index, welcher im Median bei 84% liegt. Die Größe der Stichproben, Median, IQR, Min und Max der Spiroergometrien sind in Tabelle 5 dargestellt. In Tabelle 6 sind die Daten nach Altersgruppen sortiert dargestellt.

Tabelle 5: Daten der Spiroergometrien

	Patientenkollektiv
VO₂ peak (ml/min/kg)	
- n	99
- Median [IQR]	22,00 [18,63-26,40]
- Min-Max	12,00- 49,00
VO₂ peak Sollwert (%)	
- n	99
- Median [IQR]	54,00 [43,00-68,00]
- Min-Max	23,00-108,00
RER	
- n	99
- Median [IQR]	1,03 [0,99-1,08]
- Min-Max	0,81-1,24
HF in Ruhe (bpm)	
- n	99
- Median [IQR]	91 [82-100]
- Min-Max	44-126
HF unter Belastung (bpm)	
- n	99
- Median [IQR]	141 [123-166]
- Min-Max	66-198
HRR (bpm)	
- n	99
- Median [IQR]	49 [33-74]
- Min-Max	2-116
Last (W/kg)	
- n	74
- Median [IQR]	1,65 [1,30-2,00]
- Min-Max	0,56-3,08
Last Sollwert (%)	
- n	74
- Median [IQR]	60,50 [50,50-72,50]
- Min-Max	25,00-114,00
VE/CO₂ -slope	
- n	98
- Median [IQR]	34,60 [30,71-40,85]
- Min-Max	23,18-58,25

SpO₂ in Ruhe (%)	
- n	97
- Median [IQR]	96 [93-97]
- Min-Max	77-100
SpO₂ unter Belastung (%)	
- n	97
- Median [IQR]	92 [86-97]
- Min-Max	63-99
VC (l)	
- n	99
- Median [IQR]	2,62 [1,74-3,18]
- Min-Max	0,64-4,96
VC Sollwert (%)	
- n	99
- Median [IQR]	66,00 [57,00-78,00]
- Min-Max	38,00-107,00
FEV₁ (l)	
- n	97
- Median [IQR]	2,12 [1,42-2,76]
- Min-Max	0,46-5,76
FEV₁ Sollwert (%)	
- n	97
- Median [IQR]	67,00 [52,50-75,00]
- Min-Max	31,00-128,00
FEV₁/VC (%)	
- n	97
- Median [IQR]	84,00 [75,00-94,00]
- Min-Max	45,00-135,00
FEV₁/VC Sollwert (%)	
- n	97
- Median [IQR]	101,00 [90,00-112,50]
- Min-Max	54,00-165,00

Tabelle 6: Daten der Spiroergometrien sortiert nach Altersgruppen²

	< 7 Jahre	7-13 Jahre	14-18 Jahre	> 18 Jahre
VO₂ peak (ml/min/kg)				
- n	2	26	17	54
- Median	26,00	23,88	21,85	21,10
[IQR]		[19,12-28,22]	[20,02-26,18]	[15,73-25,48]
- Min-Max	21,00-31,00	12,00-49,00	19,00-39,00	12,00-34,00
VO₂ peak Sollwert (%)				
- n	2	26	17	54
- Median	49,00	49,50	56,00	56,00
[IQR]		[40,00-63,00]	[48,00-66,50]	[43,00-71,25]
- Min-Max	34,00-64,00	25,00-108,00	38,00-86,00	23,00-92,00
RER				
- n	2	26	17	54
- Median	0,93	1,02	1,07	1,04
[IQR]		[0,93-1,06]	[1,00-1,10]	[1,00-1,09]
- Min-Max	0,90-0,95	0,81-1,12	0,93-1,24	0,84-1,22
HF in Ruhe (bpm)				
- n	2	26	17	54
- Median	108	98	90	86
[IQR]		[91-108]	[79-98]	[82-98]
- Min-Max	100-115	68-126	57-105	44-125
HF unter Belastung (bpm)				
- n	2	26	17	54
- Median	131	135	160	143
[IQR]		[122-159]	[128-169]	[121-167]
- Min-Max	126-136	93-196	111-176	66-198
HRR (bpm)				
- n	2	26	17	54
- Median	24	37	67	51
[IQR]		[26-70]	[35-85]	[35-76]
- Min-Max	21-26	10-100	12-116	2 -104

² Wenn n = 2 wird statt Median der Mittelwert angegeben. Es erfolgt keine Angabe zur IQR.

Last (W/kg)				
- n	0	18	15	41
- Median	-	1,70	1,65	1,66
[IQR]		[1,21-1,95]	[1,45-2,16]	[1,16-1,99]
- Min-Max	-	0,56-2,58	1,30-3,08	0,58-2,55
Last Sollwert (%)				
- n	0	18	15	41
- Median	-	61,50	59,00	62,00
[IQR]		[49,00-71,00]	[52,00-71,00]	[49,00-79,00]
- Min-Max	-	29,00-114,00	43,00-94,00	25,00-106,00
VE/CO₂ -slope				
- n	2	26	16	54
- Median	49,76	37,79	32,73	34,45
[IQR]		[33,04-42,13]	[30,13-37,00]	[29,82-39,28]
- Min-Max	45,27-54,25	29,16-58,35	23,18-45,61	24,37-51,02
SpO₂ in Ruhe (%)				
- n	2	26	15	54
- Median	84	97	96	96
[IQR]		[92-98]	[94-97]	[93-97]
- Min-Max	83-84	80-100	77-98	82-100
SpO₂ unter Belastung (%)				
- n	2	26	15	54
- Median	76	92	92	92
[IQR]		[85-97]	[87-95]	[86-95]
- Min-Max	73-78	72-99	68-96	63-97
VC(l)				
- n	2	26	17	54
- Median	0,76	1,39	2,75	3,08
[IQR]		[0,97-1,79]	[2,30-2,93]	[2,37-3,76]
- Min-Max	0,66-0,86	0,64-3,41	1,54-3,44	1,27-4,96
VC Sollwert (%)				
- n	2	26	17	54
- Median	49,00	59,00	69,00	67,50
[IQR]		[50,00-70,00]	[61,00-89,00]	[58,00-78,00]
- Min-Max	39,00-59,00	38,00-93,00	51,00-107,00	39,00-93,00

FEV₁ (l)				
- n	2	25	17	53
- Median	0,73	1,33	2,10	2,34
[IQR]		[0,93-1,76]	[1,47-2,36]	[1,94-3,03]
- Min-Max	0,64-0,82	0,46-3,12	1,03-3,44	1,03-5,76
FEV₁ Sollwert (%)				
- n	2	25	17	53
- Median	58,00	69,00	71,00	65,00
[IQR]		[49,50-81,50]	[51,00-81,50]	[57,50-75,00]
- Min-Max	47,00-69,00	31,00-101,00	38,00-128,00	36,00-123,00
FEV₁/VC (%)				
- n	2	25	17	53
- Median	96,50	92,00	78,00	82,00
[IQR]		[81,50-101,50]	[72,50-91,50]	[75,00-91,00]
- Min-Max	96,00-97,00	60,00-114,00	45,00-106,00	59,00-135,00
FEV₁/VC Sollwert (%)				
- n	2	25	17	53
- Median	112,50	109,00	93,00	100,00
[IQR]		[95,50-120,00]	[86,50-107,00]	[90,00-110,00]
- Min-Max	111,00-114,00	70,00-134,00	54,00-126,00	71,00-165,00

3.4.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und körperliche Leistungsfähigkeit

Im Folgenden soll untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen verschiedenen Parametern der Spiroergometrien und der HRQoL der Fontan-Patienten besteht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und VO₂peak

Es zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen den VO₂peak- Werten und der HRQoL im Physical Health Summary Score ($r = 0,33$, $p = 0,001$) und Total Score ($r = 0,23$, $p = 0,021$). Im psychosozialen Bereich, sowie im herzerkrankungsspezifischen Bereich zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse. Patienten mit höheren VO₂peak- Werten berichten demnach über eine höhere HRQoL, vor allem im physischen Bereich.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und HF

Wie in Abschnitt 3.3.4 „HRQoL und Vitalparameter“ bereits untersucht, zeigte sich keine Korrelation zwischen der HRQoL und der Ruheherzfrequenz. Ebenso konnte keine Korrelation zwischen der HRQoL und der maximalen HF unter Belastung gefunden werden. Dahingegen ergaben die Berechnungen eine signifikante positive Korrelation zwischen der HRQoL und der HRR. Diese positive Korrelation zeigte sich im Physical Health Summary Score ($r = 0,25$, $p = 0,011$) und im Total Score ($r = 0,24$, $p = 0,018$) sowie als entsprechenden, jedoch nicht signifikanten, Trend im Psychosocial Health Summary Score ($r = 0,17$, $p = 0,083$) und im Cardio Score ($r = 0,18$, $p = 0,073$). Fontan-Patienten, die ihre HF stärker unter Belastung steigern können, berichten demnach über höhere HRQoL.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Leistung

Es konnte eine signifikante positive Korrelation zwischen der Leistung gemessen in W/kg und der HRQoL im Physical Health Summary Score gezeigt werden ($r = 0,34$, $p = 0,003$). Patienten, die höhere Werte bei der Leistung erzielten, berichteten demnach von einer höheren HRQoL im physischen Bereich. Im Psychosocial Summary Health Score, Total Score und Cardio Score konnten keine signifikanten Ergebnisse gefunden werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und VE/CO₂-slope

Im Hinblick auf die VE/CO₂-slope zeigte sich eine signifikante negative Korrelation mit allen vier Scores des PedsQL-Fragebogens (Psychosocial Health Summary Score ($r = -0,32$, $p = 0,002$), Physical Health Summary Score ($r = -0,34$, $p = 0,001$), Total Score ($r = -0,36$, $p = <0,001$), Cardio Score ($r = -0,36$, $p = <0,001$)). Je höher die Werte des VE/CO₂-slopes sind, desto niedriger ist die angegebene HRQoL der Fontan-Patienten im physischen, psychosozialen und herzerkrankungsspezifischen Bereich.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und SpO₂ unter Belastung

In Abschnitt 3.3.4 „HRQoL und Vitalparameter“ wurde bereits eine signifikante positive Korrelation zwischen der HRQoL und der SpO₂ in Ruhe beschrieben. Für die SpO₂ unter Belastung zeigte sich nun ebenfalls eine signifikante positive Korrelation im Psychosocial

Health Summary Score ($r = 0,31$, $p = 0,002$), im Physical Health Summary Score ($r = 0,26$, $p = 0,01$), im Total Score ($r = 0,31$, $p = 0,002$) und im Cardio Score ($r = 0,37$, $p = <0,001$). Fontan-Patienten mit einer höheren SpO_2 unter Belastung berichten somit über eine höhere HRQoL.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und VC

Es besteht eine signifikante positive Korrelation zwischen der HRQoL und der VC. Dies zeigte sich in dem Total Score ($r = 0,224$, $p = 0,026$) und dem Cardio Score ($r = 0,27$, $p = 0,014$). In dem Psychosocial Health Summary Score und in dem Physical Health Summary Score zeigte sich keine Korrelation zu der HRQoL.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und FEV₁

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der HRQoL und der FEV₁ in allen vier Scores des PedsQL-Fragebogens (Psychosocial Health Summary Score $p = 0,163$, Physical Health Summary Score $p = 0,224$, Total Score $p = 0,115$, Cardio Score $p = 0,062$).

4 Diskussion

4.1 Interpretation der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der HRQoL von 120 Patienten mit univentrikulären Herzfehlern, bei welchen eine Fontan-Palliation durchgeführt wurde und welche im DHZC angebunden sind. Es wurde ein Vergleich des Patientenkollektivs zur Normalbevölkerung gezogen und anschließend wurden verschiedene Faktoren auf ihren Einfluss auf die HRQoL untersucht.

Diese Studie kommt zu der Schlussfolgerung, dass die HRQoL der Fontan-Patienten im Vergleich zu der HRQoL der Normalbevölkerung erniedrigt ist. Darüber hinaus konnten verschiedene Faktoren identifiziert werden, welche in einem Zusammenhang mit der HRQoL stehen.

Es konnte gezeigt werden, dass das Alter einen Einfluss auf die HRQoL hat. Patienten über 18 Jahre berichten eine höhere HRQoL in Bezug auf den Umgang mit ihrer kardialen Erkrankung als die Studienteilnehmer unter 18 Jahre. Die über 18-Jährigen berichteten über weniger Ängste und Sorgen hinsichtlich ihrer Behandlung, der Arztbesuche und der Medikamenteneinnahme. Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis könnte sein, dass die Patienten mit zunehmendem Alter lernen mit ihrer Erkrankung umzugehen bzw. sich an den Krankheitszustand gewöhnen. Zudem wäre es denkbar, dass die Patienten im Laufe der Zeit mehr Coping-Mechanismen erlernen, welches ebenfalls den Umgang mit der kardialen Erkrankung erleichtern können (66, 77). Demgegenüber könnte man annehmen, dass im Laufe der Zeit vermehrt Komplikationen auftreten, sodass mehr Arztbesuche, eine erhöhte Anzahl an einzunehmenden Medikamenten oder mehr Interventionen oder Re-Operationen notwendig sein könnten. All diese Faktoren könnten zu einer niedrigeren HRQoL in Bezug auf den Umgang mit der Erkrankung führen. Dies scheint in unserem Patientenkollektiv jedoch nicht der Fall zu sein. Es gilt jedoch zu beachten, dass in dem Patientenkollektiv der Median des Alters bei 18 Jahren liegt und somit eine relativ junge Patientenkohorte abgebildet wird.

Desweiteren konnte gezeigt werden, dass das Geschlecht einen Einfluss auf die HRQoL im Hinblick auf die körperliche Funktionsfähigkeit hat. Männliche Teilnehmer scheinen zufriedener mit ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit hinsichtlich der Bewältigung des

Alltags (eigenständige Körperpflege, Bewältigung von Aufgaben im Haushalt), aber auch im Rahmen von sportlicher Betätigung, zu sein.

Da sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern bezüglich der körperlichen Leistungsfähigkeit in den Spiroergometrien zeigten, gilt es zu überlegen, warum männliche Studienteilnehmer trotzdem über eine bessere HRQoL im physischen Bereich berichten. Ähnliche Ergebnisse erzielten Uzark et al. und Jörngarden et al. in ihren Studien und kamen zu der Schlussfolgerung, dass diese Diskrepanz zwischen subjektiv empfundener körperlicher Leistungsfähigkeit und objektiv gemessener körperlicher Leistungsfähigkeit durch unterschiedliche geschlechtsspezifische Erwartungen und Selbsteinschätzungen zum körperlichen Wohlbefinden zu erklären sind (66, 78, 79).

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass der BMI einen Einfluss auf die HRQoL im herzerkrankungsspezifischen Bereich hat. Der BMI lag im Median bei 20,31 kg/m², die IQR betrug 16,93 kg/m²-23,91 kg/m². Die Patienten sind zum Großteil normalgewichtig oder eher untergewichtig. Die positive Korrelation zwischen BMI und Cardio Score lässt vermuten, dass vor allem untergewichtige Patienten eine geringere Zufriedenheit bezüglich ihrer kardialen Erkrankung erreichten. Menon et al. zeigten 2017 in ihrer Studie ebenfalls, dass Fontan-Patienten mit BMI unter der 5. Perzentile, aber auch Patienten über 95. Perzentile über eine schlechtere HRQoL im Vergleich zu den normalgewichtigen Patienten berichteten (80).

Zudem zeigte sich, dass eine niedrigere SpO₂ in Ruhe einen Einfluss auf die HRQoL hat. Patienten mit geringeren Werten bei der SpO₂ berichteten über geringere Zufriedenheit im psychosozialen, physischen und herzerkrankungs-spezifischen Bereich. Eine Hypoxämie kann sich in Symptomen wie Dyspnoe, Müdigkeit und verringerter körperlicher Leistungsfähigkeit äußern, welche eine geringere HRQoL im physischen Bereich nahe legen (81). Aber auch Einschränkungen in der Teilhabe des sozialen Lebens sind auf Grund der oben genannten Symptome denkbar.

Im Rahmen dieser Studie konnte außerdem gezeigt werden, dass es einen Zusammenhang zwischen der HRQoL und der Anzahl der täglich einzunehmenden kardiovaskulären Medikamente gibt. Der Median der einzunehmenden Medikamente lag bei 3 Medikamenten pro Tag, die Spannweite lag bei 0-7 Medikamenten. Je mehr kardiovaskuläre Medikamente die Fontan-Patienten täglich einnehmen müssen, desto

geringer scheint ihre HRQoL zu sein. Ein Großteil der Medikamente kommt bei den Fontan-Patienten zur Anwendung, wenn es um die Behandlung von Komplikationen wie zum Beispiel Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz oder erhöhtem pulmonalvaskulären Widerstand geht. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass ein Patient, welcher mehrere Medikamente einnehmen muss, vermutlich von mehr Komplikationen, die im Rahmen der Fontan-Hämodynamik entstehen, betroffen ist. Darüber hinaus besteht bei den meisten Medikamenten das Risiko, dass es zum Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen kommen kann. Auch dieser Aspekt könnte die HRQoL der Fontan-Patienten zusätzlich beeinflussen. Die Annahme, dass eine Vielzahl von Medikamenten mit einer schlechteren HRQoL korreliert, wird auch von Marshall et al. in der Metanalyse von 2020 gestützt (68).

Desweiteren zeigte sich, dass Patienten mit einem dominanten linken Ventrikel über eine bessere HRQoL berichten als Patienten mit einem dominanten rechten Ventrikel. Der rechte Ventrikel unterscheidet sich anatomisch von dem linken Ventrikel und ist weniger für die Unterstützung des systemischen Kreislaufes geeignet (82). Es zeigte sich, dass ein rechter Systemventrikel bei Fontan-Patienten mit einer schlechteren Kammer- und Klappenfunktion verbunden ist und ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Herzversagen darstellt. Ein dominanter rechter Ventrikel ist laut Erikssen et al. ein Prädiktor für eine erhöhte Mortalität und die Notwendigkeit einer Herztransplantation (83). In den Untersuchungen, ob bestimmte Diagnosen Einfluss auf die HRQoL haben, zeigte sich, dass Patienten mit HLHS über eine schlechtere HRQoL berichteten, als Patienten mit der Diagnose TA. Studienteilnehmer mit HLHS stellen den größten Anteil der Patientengruppe mit dominantem rechten Ventrikel dar, sodass diese Erkenntnisse mit den Ergebnissen bezüglich des dominanten Systemventrikels korrespondieren. Marshall et al. berichten in ihrer Metaanalyse ebenfalls über geringere HRQoL bei den Patienten mit HLHS (68).

Im Rahmen dieser Studie wurde der Einfluss von verschiedenen Laborparametern auf die HRQoL untersucht. Patienten mit erhöhten NT-pro-BNP-Werten berichteten über eine geringere HRQoL. Ein erhöhtes NT-pro-BNP kann unter anderen auf das Vorhandensein einer Herzinsuffizienz, pulmonalen Hypertonie, aber auch Nieren- oder Lebererkrankung hinweisen (84). Darüber hinaus zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der eGFR und der HRQoL. Erniedrigte eGFR-Werte korrelierten mit einer geringeren HRQoL bei den Patienten. Bei 57 Patienten konnte eine eGFR von <60 ml/min errechnet werden, was

per Definition einer Niereninsuffizienz entspricht (85). So erscheint es schlüssig, dass Patienten mit gesundheitlichen Komplikationen wie einer Herzinsuffizienz oder einem Nierenversagen eine geringere HRQoL erzielen. Um eine mögliche Leberfunktionsstörung oder Leberfibrose im Rahmen der Fontan-Hämodynamik abzubilden, wurden die Transaminasen, Bilirubin und γ -GT bestimmt. Jedoch konnte kein Zusammenhang zwischen diesen Laborparametern und der HRQoL gefunden werden.

Im Rahmen der Spiroergometrien konnten verschiedene Parameter identifiziert werden, welche einen Zusammenhang mit der HRQoL haben. Zwischen der VO_2 peak, der HRR und der Leistung zeigte sich jeweils eine positive Korrelation zu der HRQoL hinsichtlich des physischen Wohlbefindens. Patienten, welche höhere Werte bei der VO_2 peak erzielten, berichteten über eine höhere HRQoL. Patienten, welche in der Lage sind, ihre HF unter Belastung stärker zu steigern, berichten über eine höhere HRQoL und Patienten, welche höhere Werte hinsichtlich der Leistung erbrachten, berichteten ebenfalls über eine höhere HRQoL. Die Parameter „ SpO_2 unter Belastung“, sowie „ VE/CO_2 -slope“ zeigten nicht nur einen Einfluss auf die HRQoL im physischen Bereich, sondern auch in dem psychosozialen, sowie herzerkrankungsspezifischen Bereich. Auch Dulfer et al. und Suter et al. zeigten in ihren Studien, dass Variablen der körperlichen Leistungsfähigkeit ebenfalls einen Einfluss auf das psychische Wohlbefinden haben (54, 57). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die körperliche Leistungsfähigkeit ein wichtiger Prädiktor für die HRQoL der Fontan-Patienten ist. Regelmäßiges Training verbessert die körperliche Leistungsfähigkeit und zeigt auch einen positiven Effekt auf die HRQoL (53). Nichtsdestotrotz zeigen Fontan-Patienten häufig ein geringeres Maß an täglicher Aktivität als die Normalbevölkerung. Die Ursachen hierfür sind multifaktoriell. Vor allem bei jüngeren Patienten könnte die eingeschränkte Aktivität unter anderem auf die Überfürsorge der Eltern zurückzuführen sein (53).

4.2 Limitationen der Studie

Auf Grund von unvollständig ausgefüllten Fragebögen oder fehlenden Deutschkenntnissen wurden nur 120 Patienten in diese Studie miteingeschlossen. Daraus ergibt sich, dass die Stichprobenzahl von einigen Diagnosesubgruppen gering ausfiel. Besonders die Diagnosegruppen „andere Diagnosen mit dominantem linken Ventrikel“ und „andere Diagnosen mit dominantem rechten Ventrikel“ umfassen nur eine geringe Anzahl an Patienten und wurde auf Grund dessen bei den statistischen

Berechnungen in Kapitel 3.3.9 „HRQoL und die Art des Herzfehlers“ ausgeschlossen. Desweiteren erfolgten das Ausfüllen der PedsQL-Fragebögen und die Spiroergometrien nicht immer an einem Tag. Im Durchschnitt lagen sechs Monate zwischen dem Ausfüllen des PedsQL-Fragebogens und der Spiroergometrien. Patienten, bei denen mehr als 12 Monate zwischen den beiden Ereignissen lagen, wurden jedoch ausgeschlossen.

Eine weitere Limitation betrifft den Vergleich der HRQoL der Fontan-Patienten zu der Normalbevölkerung. In den Vergleichsstudien wurden teilweise andere Altersgruppierungen mit einem Unterschied von ± 1 Jahr als in der vorliegenden Studie vorgenommen.

Darüber hinaus wurden Faktoren wie der sozioökonomische Status oder das Vorhandensein von Nebendiagnosen nicht in dieser Studie berücksichtigt, obwohl diese und weitere Parameter ebenfalls einen Einfluss auf die HRQoL haben könnten. Die Erhebung wurde von Mai 2020 bis November 2022 durchgeführt und fällt somit in den Zeitraum der Covid-19 Pandemie, welche ebenfalls einen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten in diesem Zeitraum gehabt haben könnte (86).

4.3 Ausblick

Durch die Verbesserungen der Operationstechniken und des perioperativen Patientenmanagements erreichen immer mehr Patienten mit univentrikulären Herzfehlern das Erwachsenenalter. Regelmäßige umfassende Kontrolluntersuchungen sind essenziell, um Komplikationen im Rahmen der Fontan-Hämodynamik zu detektieren. Bei den Nachsorgeuntersuchungen sollte nicht nur die körperliche Gesundheit überprüft werden, sondern auch ein Augenmerk auf die psychische Gesundheit der Patienten gelegt werden. Darüber hinaus sollten regelmäßige Untersuchungen der körperlichen Leistungsfähigkeit bei den Fontan-Patienten erfolgen, da sich die körperliche Leistungsfähigkeit als wichtiger Prädiktor für die HRQoL erwiesen hat. Daran anknüpfend wären langfristig ausgelegte Trainingsprogramme für Fontan-Patienten empfehlenswert, um die körperliche Belastbarkeit zu steigern und ein höheres Level an Zufriedenheit bei diesen Patienten zu erzielen. Für die Zukunft wären Studien mit einer größeren Anzahl an Studienteilnehmer über einen längeren Zeitpunkt wünschenswert. Zusätzlich sollte der sozioökonomische Status, sowie die Nebendiagnosen der Patienten mit einbezogen werden.

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit sollte die HRQoL von Fontan-Patienten erörtert werden. Dazu wurden drei zentrale Fragestellungen in Kapitel 1.6 herausgearbeitet, welche nun abschließend beantwortet werden sollen.

1. Ist die subjektiv empfundene HRQoL von Patienten mit univentrikulären Herzfehlern niedriger als in der Normalbevölkerung?

In dieser Studie, sowie im Rahmen der Literaturrecherche zeigte sich, dass die Fontan-Patienten über eine geringere HRQoL im physischen, psychosozialen und erkrankungsspezifischen Bereich berichten.

2. Welche Faktoren beeinflussen die HRQoL?

Es zeigte sich, dass ein Zusammenhang zwischen jüngerem Alter, dem weiblichen Geschlecht, geringeren BMI-Werten, einer erniedrigten SpO₂ in Ruhe, einer höheren Anzahl an einzunehmenden Medikamenten, einem dominanten rechten Ventrikel, der Diagnose HLHS, sowie einer erniedrigten eGFR und hohen Werten des NT-pro-BNP und einer reduzierten HRQoL besteht. Es konnte keine Beziehung zwischen der Ruheherzfrequenz, der Anzahl der Herzkatheterinterventionen, der Anzahl der Re-Operationen, dem Vorhandensein eines Herzschrittmachers, der Art des Operationsverfahrens, den Transaminasen, dem Bilirubin, dem γ -GT und der HRQoL gefunden werden.

3. Steht die objektiv gemessene körperliche Leistungsfähigkeit in einem Zusammenhang mit der HRQoL?

Es zeigte sich, dass verschiedene Parameter aus den spiroergometrischen Untersuchungen einen Einfluss auf die HRQoL von Fontan-Patienten haben. Es besteht ein Zusammenhang zwischen höheren Werten der VO₂peak, höheren Werten der HRR, sowie der Leistung und einer besseren physischen HRQoL. Eine größere VC führt zu einer besseren HRQoL im Basis- sowie Kardiomodul. Die FEV₁ hat keinen Einfluss auf die HRQoL. Eine höhere SpO₂ unter Belastung sowie niedrigere Werte der VE/CO₂-

slope, führten nicht nur zu einer besseren HRQoL im physischen, sondern auch im psychosozialen, sowie herzerkrankungsspezifischen Bereich. Die körperliche Leistungsfähigkeit ist demnach ein wichtiger Prädiktor für die HRQoL der Fontan-Patienten.

Literaturverzeichnis

1. 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 Padiatr.* 2010;222(5):321-326.
2. Khairy P, Poirier N, Mercier LA. Univentricular heart. *Circulation.* 2007;115(6):800-812.
3. Anderson R, Cook A. Morphology of the functionally univentricular heart. *Cardiol Young.* 2004;14(1):3-12.
4. van Praagh R, Ongley P, Swan H. Anatomic Types of Single or Common Ventricle in man. *Am J Cardiol.* 1964:367-386.
5. Jacobs M, Mayer J. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: Single Ventricle. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:197-204.
6. Gewillig M. The Fontan circulation. *Heart.* 2005;91(6):839-846.
7. Blum U, Meyer H, Beerbaum P. Univentrikuläres Herz. In: Blum U, Meyer H, Beerbaum P, Peuster M. *Kompendium angeborene Herzfehler bei Kindern.* Heidelberg: Springer; 2016: 289-302.
8. Moodie D, Ritter D, Tajik A, O'Fallon W. Long-Term Follow-Up in the Unoperated Univentricular Heart. *Am J Cardiol.* 1984;53(8):1124-1128.
9. de Leval M, Deanfield J. Four decades of Fontan palliation. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7(9):520-527.
10. Harvey W. *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus.* In: Harvey W. *Classics of Medicine Library.* 1978.
11. Meshalkin E. Anastomosis of the upper vena cava with the pulmonary artery in patients with congenital heart disease with blood flow insufficiency in the lesser circulation. *Ekspierimental'naia khirurgiia.* 1956;1(6):3.
12. Glenn WW. Circulatory bypass of the right side of the heart: shunt between superior vena cava and distal right pulmonary artery; report of clinical application. *New England Journal of Medicine.* 1958;259(3):117-120.
13. Haller JA, Adkins JC, Worthington M, Rauenhorst J. Experimental studies on permanent bypass of the right heart. *Surgery.* 1966;59(6):1128-1132.
14. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax.* 1971;26:240-248.
15. de Leval MR, Kilner P, Gewillig M, Bull C. Total cavopulmonary connection: A logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96(5):682-695.

16. Puga F, Chiavarelli M, Hagler D. Modifications of the Fontan operation applicable to patients with left atrioventricular valve atresia or single atrioventricular valve. *Circulation*. 1987;76(3):53-60.
17. Bridges ND, Mayer Jr J, Lock J, Jonas R, Hanley F, Keane JF, Perry SB, Castaneda AR. Effect of baffle fenestration on outcome of the modified Fontan operation. *Circulation*. 1992;86(6):1762-1769.
18. Marcelletti C, Como A, Giannico S, Marino B. Inferior vena cava-pulmonary artery extracardiac conduit. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1990;100(2):228-232.
19. Black MD, van Son JA, Haas GS. Extracardiac Fontan operation with adjustable communication. *Ann Thorac Surg*. 1995;60(3):716-718.
20. Hager A, Ovroutski, S., Cesnjevar, R. S2k Leitlinien Pädiatrische Kardiologie: Univentrikuläres Herz im Kindes- und Jugendalter. AWMF-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. 2011.
21. Hofbeck M, Koch A, Buheitel G, Gerling S, Rauch R, Weyland M, Singer H. Spätpostoperative Herzrhythmusstörungen nach totaler cavopulmonaler Anastomose und ihre Beziehung zum Operationsalter der Patienten. *Z Kardiol*. 2000;89:788-794.
22. Ovroutski S, Ewert P, Alexi-Meskishvili V, Holscher K, Miera O, Peters B, Hetzer R, Berger F. Absence of pulmonary artery growth after fontan operation and its possible impact on late outcome. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(3):826-831.
23. Hosein RB, Clarke AJ, McGuirk SP, Griselli M, Stumper O, De Giovanni JV, Barron DJ, Brawn WJ. Factors influencing early and late outcome following the Fontan procedure in the current era. The 'Two Commandments'? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31(3):344-352.
24. Rehak T, Gamillscheg, A. Die Fontan- Operation als definitive Palliation bei funktionell univentrikulären Herzen. *Austrian Journal of Cardiology*. 2012;19:324-331.
25. Rychik J, Atz AM, Celermajer DS, Deal BJ, Gatzoulis MA, Gewillig MH, Hsia T-Y, Hsu DT, Kovacs AH, McCrindle BW, Newburger JW, Pike NA, Rodefeld M, Rosenthal DN, Schumacher KR, Marino BS, Stout K, Veldtman G, Younoszai AK, d'Udekem Y. Evaluation and Management of the Child and Adult With Fontan Circulation: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140:234-284.
26. Downing TE, Allen KY, Glatz AC, Rogers LS, Ravishankar C, Rychik J, Faerber JA, Fuller S, Monenegro LM, Steven JM, Spray TL, Nicolson SC, Gaynor JW, Goldberg DJ. Long-term survival after the Fontan operation: Twenty years of experience at a single center. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(1):243-253.
27. Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE, Jr., Triedman JK, Walsh EP, Lock JE, Landzberg MJ. Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. *Circulation*. 2008;117(1):85-92.

28. Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Uebing A, Li W, Babu-Narayan S, Wort SJ, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. 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):2118-2125.
29. Gewillig H, Lundström, U., Deanfield, J., Bull, C., Franklin, R., Graham, T., Wyse, R. Impact of Fontan Operation on Left Ventricular Size and Contractility in Tricuspid Atresia. *Circulation*. 1990;81:118-127.
30. Rathod RH, Prakash A, Powell AJ, Geva T. Myocardial fibrosis identified by cardiac magnetic resonance late gadolinium enhancement is associated with adverse ventricular mechanics and ventricular tachycardia late after Fontan operation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(16):1721-1728.
31. Gewillig M, Wyse RK, de Leval M, Deanfield JE. Early and late arrhythmias after the Fontan operation: predisposing factors and clinical consequences. *Br Heart*. 1992;67(1):72-79.
32. Stephenson EA, Lu M, Berul CI, Etheridge SP, Idriss SF, Margossian R, Reed JH, Prakash A, Sleeper LA, Vetter VL, Blaufox AD. Arrhythmias in a contemporary fontan cohort: prevalence and clinical associations in a multicenter cross-sectional study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(11):890-896.
33. Barker PC, Nowak C, King K, Mosca RS, Bove EL, Goldberg CS. Risk factors for cerebrovascular events following fontan palliation in patients with a functional single ventricle. *Am J Cardiol*. 2005;96(4):587-591.
34. Anderson PA, Breitbart RE, McCrindle BW, Sleeper LA, Atz AM, Hsu DT, Lu M, Margossian R, Williams R. The Fontan patient: inconsistencies in medication therapy across seven pediatric heart network centers. *Pediatr Cardiol*. 2010;31(8):1219-1228.
35. Shirai L, Rosenthal DN, Reitz BA, Robbins RC, Dubin AM. Arrhythmias and Thromboembolic Complications after the extracardiac Fontan Operation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1998;115(3):499-505.
36. Sugiyama H, Yoo S-J, Williams W, Benson LN. Characterization and treatment of systemic venous to pulmonary venous collaterals seen after the Fontan operation. *Cardiol Young*. 2003;13(5):424-430.
37. Lemus-Varela ML, Flores-Soto ME, Cervantes-Munguia R, Torres-Mendoza BM, Gudino-Cabrera G, Chaparro-Huerta V, Ortuno-Sahagún D, Beas-Zárate C. Expression of HIF-1 alpha, VEGF and EPO in peripheral blood from patients with two cardiac abnormalities associated with hypoxia. *Clin Biochem*. 2010;43(3):234-239.
38. Cordina R, Grieve S, Barnett M, Lagopoulos J, Malitz N, Celermajer DS. Brain volumetric, regional cortical thickness and radiographic findings in adults with cyanotic congenital heart disease. *Neuroimage Clin*. 2014;4:319-325.

39. Narkewicz M, Sondheimer HM, Ziegler JW, Otanni Y, Lorts A, Shaffer EM, Horgan JG, Sokol RJ. Hepatic Dysfunction Following the Fontan Procedure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;36(3):352-357.
40. Kendall TJ, Stedman B, Hacking N, Haw M, Vettukattill JJ, Salmon AP, Cope R, Sheron N, Millward-Sadler H, Veldtman GR, Iredale JP. Hepatic fibrosis and cirrhosis in the Fontan circulation: a detailed morphological study. *J Clin Pathol.* 2008;61(4):504-508.
41. Mertens L HD, Sauer U, Somerville J, Gewillig M. Protein-losing enteropathy after the Fontan Operation: an international multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115(5):1063-1073.
42. Feldt R DD, Offord K, Cha R, Perrault J, Schaff H, Puga F, Danielson G. Protein-losing enteropathy after the Fontan Operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112(3):672-680.
43. Schleiger A, Ovroutski S, Peters B, Schubert S, Photiadis J, Berger F, Kramer P. Treatment strategies for protein-losing enteropathy in Fontan-palliated patients. *Cardiol Young.* 2020;30(5):698-709.
44. Schumacher KR, Singh TP, Kuebler J, Aprile K, O'Brien M, Blume ED. Risk factors and outcome of Fontan-associated plastic bronchitis: a case-control study. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(2):1-6.
45. La Gerche A, Gewillig M. What Limits Cardiac Performance during Exercise in Normal Subjects and in Healthy Fontan Patients? *Int J Pediatr.* 2010;5:1-8.
46. Muller J, Christov F, Schreiber C, Hess J, Hager A. Exercise capacity, quality of life, and daily activity in the long-term follow-up of patients with univentricular heart and total cavopulmonary connection. *Eur Heart J.* 2009;30(23):2915-2920.
47. Tran DL, Gibson H, Maiorana AJ, Verrall CE, Baker DW, Clode M, Lubans DR, Zannino D, Bullock A, Ferrie S, Briody J, Simm P, Wijesekera V, D'Almeida M, Gosbell SE, Davis GM, Weintraub R, Keech AC, Puranik R, Ugander M, Justo R, Zentner D, Majumdar A, Grigg L, Coombes JS, d'Udekem Y, Morris NR, Ayer J, Celermajer DS, Cordina R. Exercise Intolerance, Benefits, and Prescription for People Living With a Fontan Circulation: The Fontan Fitness Intervention Trial (F-FIT)-Rationale and Design. *Front Pediatr.* 2021;9:799125.
48. Scheffers LE, Berg L, Ismailova G, Dulfer K, Takkenberg JJM, Helbing WA. Physical exercise training in patients with a Fontan circulation: A systematic review. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(11):1269-78.
49. Herrmann JE, Selamet Tierney ES. Exercise Capacity and Training Programs in Paediatric Fontan Patients: A Systematic Review. *CJC Pediatric and Congenital Heart Disease.* 2022;1(3):108-18.

50. Ovroutski S, Ewert P, Miera O, Alexi-Meskishvili V, Peters B, Hetzer R, Berger F. Long-term cardiopulmonary exercise capacity after modified Fontan operation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37(1):204-209.
51. Giardini A, Hager A, Napoleone CP, Picchio FM. Natural history of exercise capacity after the Fontan operation: a longitudinal study. *Ann Thorac Surg*. 2008;85(3):818-821.
52. Brassard P, Bédard E, Jobin J, Rodés-Cabau C, Poirer P. Exercise capacity and impact of exercise training in patients after a Fontan procedure: A review. *Can J Cardiol*. 2006;22(6):489-495.
53. Sutherland N, Jones B, Westcamp Aguero S, Melchiori T, du Plessis K, Konstantinov IE, Cheung MH, d'Udekem Y. Home- and hospital-based exercise training programme after Fontan surgery. *Cardiol Young*. 2018;28(11):1299-1305.
54. Suter B, Kay WA, Kuhlenhoelter AM, Ebenroth ES. Does reduced cardiopulmonary exercise testing performance predict poorer quality of life in adult patients with Fontan physiology? *Cardiol Young*. 2021;31(1):84-90.
55. Diller GP, Giardini A, Dimopoulos K, Gargiulo G, Muller J, Derrick G, Giannakoulas G, Khambadkone S, Lammers AE, Picchio FM, Gatzoulis MA, Hager A. Predictors of morbidity and mortality in contemporary Fontan patients: results from a multicenter study including cardiopulmonary exercise testing in 321 patients. *Eur Heart J*. 2010;31(24):3073-3083.
56. Ohuchi H, Negishi J, Noritake K, Hayama Y, Sakaguchi H, Miyazaki A, Kagisaki K, Yamada O. Prognostic value of exercise variables in 335 patients after the Fontan operation: a 23-year single-center experience of cardiopulmonary exercise testing. *Congenit Heart Dis*. 2015;10(2):105-116.
57. Dulfer K, Bossers SS, Utens EM, Duppen N, Kuipers IM, Kapusta L, van Iperen G, Schokking M, ten Harkel AD, Takken T, Helbing WA. Does functional health status predict health-related quality of life in children after Fontan operation? *Cardiol Young*. 2016;26(3):459-468.
58. Pigou AC. Desires and Satisfaction. In: Pigou AC, *The Economics of Welfare*. London: Palgrave Macmillan&Co;1920.
59. Bullinger M. Das Konzept der Lebensqualität in der Medizin- Entwicklung und heutiger Stellenwert. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2014;108:97-103.
60. Kuyken W. The World Health Organization Quality of Life Assessment: Position paper from the World Health Organization. *Social Science and Medicine*. 1995;41(10):1403-1409.
61. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Annals of Internal Medicine*. 1993;118(8):622-629.

62. Schumacher J, Klaiberg, A., Brähler, E. Diagnostik von Lebensqualität und Wohlbefinden – Eine Einführung. In: Schumacher J, Klaiberg A, Brähler E. Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden. Göttingen: Hogrefe;2003:9-27.
63. Radoschewski M. Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Konzepte und Maße. Bundesgesundheitsbl- Gesundheitsforsch- Gesundheitsschutz. 2000;43:165-89.
64. Kipke R. Was ist Lebensqualität in der Medizin? Zur Klärung ihres Verhältnisses zu Gesundheit und gutem Leben. In: Kovács L, Kipke, R., Lutz, R. Lebensqualität in der Medizin. Wiesbaden: Springer; 2016:63-74.
65. Renneberg B, Lipke S. Lebensqualität. In: Renneberg B, Hammelstein, P. Gesundheitspsychologie. Heidelberg: Springer; 2006:29-34.
66. Uzark K, Zak V, Shrader P, McCrindle BW, Radojewski E, Varni JW, Daniels K, Handisides J, Hill KD, Lambert LM, Margossian R, Pemberton VL, Lai WW, Atz AM. Assessment of Quality of Life in Young Patients with Single Ventricle after the Fontan Operation. *J Pediatr.* 2016;170:166-172.
67. van den Bosch AE, Roos-Hesselink JW, Van Domburg R, Bogers AJ, Simoons ML, Meijboom FJ. Long-term outcome and quality of life in adult patients after the Fontan operation. *Am J Cardiol.* 2004;93(9):1141-1145.
68. Marshall KH, D'Udekem Y, Sholler GF, Opotowsky AR, Costa DSJ, Sharpe L, Celemajer DS, Windlaw D, Newburger JW, Kasparian NA. Health-Related Quality of Life in Children, Adolescents, and Adults With a Fontan Circulation: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(6):1-23.
69. Hedlund ER, Lundell B, Söderström L, Sjöberg G. Can endurance training improve physical capacity and quality of life in young Fontan patients? *Cardiol Young.* 2018;28(3):438-446.
70. Holbein CE, Fogleman ND, Hommel K, Apers S, Rassart J, Moons P, Luyckx K, Sluman MA, Enomoto J, Johansson B, Yang H-L, Dellborg M, Subramanyan R, Jackson JL, Budts W, Kovacs AH, Morrison S, Tomlin M, Gosney K, Soufi A, Eriksen K, Thomet C, Berghammer M, Alday L, Callus E, Fernandes SM, Caruana M, Menahem S, Cook SC, Rempel GR, White K, Khiary P, Kutty S, Veldtmann G. A multinational observational investigation of illness perceptions and quality of life among patients with a Fontan circulation. *Congenit Heart Dis.* 2018;13(3):392-400.
71. Grosch IB, Andresen B, Diep LM, Diseth TH, Möller T. Quality of life and emotional vulnerability in a national cohort of adolescents living with Fontan circulation. *Cardiol Young.* 2022;32(6):874-882.
72. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a Pediatric Population Health Measure: Feasibility, Reliability, and Validity. *Ambulatory Pediatrics.* 2003;3(6):329-341.

73. Varni JW, Limbers CA. The PedsQL 4.0 Generic Core Scales Young Adult Version: feasibility, reliability and validity in a university student population. *J Health Psychol.* 2009;14(4):611-622.
74. Limperg PF, Havermann L, van Oers H, van Rossum M., Maurice-Stam H, Grootenhuis MA. Health related quality of life in Dutch young adults: psychometric properties of the PedsQL generic core scales young adult version. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2014;12(9):1-10.
75. Wonisch M, Fruhwald FM, Hofman P, Hödl R, Klein W, Kraxner W, Maier R, Pokan R, Smekal G, Watzinger N. Spiroergometrie in der Kardiologie - Grundlagen der Physiologie und Terminologie. *Journal of Cardiology.* 2003;10:383-390.
76. Scharhag-Rosenberger F, Schommer K. Die Spiroergometrie in der Sportmedizin. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin.* 2013;12:362-366.
77. Idorn L, Jensen AS, Juul K, Overgaard D, Nielsen NP, Sorensen K, Reimers JI, Sondergaard L. Quality of life and cognitive function in Fontan patients, a population-based study. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):3230-3235.
78. Jorngarden A, Wettergen L, von Essen L. Measuring health-related quality of life in adolescents and young adults: Swedish normative data for the SF-36 and the HADS, and the influence of age, gender, and method of administration. *Health Qual Life Outcomes.* 2006;4(91):1-10.
79. Sweeting H. Reversals of Fortune? Sex differences in health in childhood and adolescence. *Social Science and Medicine.* 1995;40(1):77-90.
80. Menon SC, Al-Dulaimi R, McCrindle BW, Goldberg DJ, Sachdeva R, Goldstein BH, Seery T, Uzark KC, Chelliah A, Butts R, Henderson H, Johnson T, Williams RV. Delayed puberty and abnormal anthropometry and its associations with quality of life in young Fontan survivors: A multicenter cross-sectional study. *Congenit Heart Dis.* 2018;13(3):463-469.
81. Michel M, Zlamy M, Entenmann A, Pichler K, Scholl-Burgi S, Karall D, Geiger R, Salvador C, Niederwanger C, Ohuchi H. Impact of the Fontan Operation on Organ Systems. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2019;19(3):205-214.
82. Files MD, Arya B. Pathophysiology, adaptation, and imaging of the right ventricle in Fontan circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;315(6):1779-1788.
83. Erikssen G, Aboulhosn J, Lin J, Liestol K, Estensen ME, Gjesdal O, Skulstad H, Dohlen G, Lindberg HL. Survival in patients with univentricular hearts: the impact of right versus left ventricular morphology. *Open Heart.* 2018;5(2):1-9.
84. Tsai SH, Lin YY, Chu SJ, Hsu CW, Cheng SM. Interpretation and use of natriuretic peptides in non-congestive heart failure settings. *Yonsei Med J.* 2010;51(2):151-163.

85. Levey AS, Eckardt K-U, Dorman NM, Christiansen SL, Hoorn EJ, Ingelfinger JR, Inker LA, Levin A, Mehtrotra R, Palevsky PM, Perazella MA, Tong A, Allison SJ, Bockenhauer D, Briggs JP, Bromberg JS, Davenport A, Feldman HI, Fouque D, Gansevoort RT, Gill JS, Greene EL, Hemmelgarn BR, Kretzler M, Lambie M, Lane PH, Laycock J, Leventhal SE, Mittelman M, Morrissey P, Ostermann M, Rees L, Ronco P, Schaefer F, Russell J, Vinck C, Walsh SB, Weiner DE, Cheung M, Jadoul M, Winkelmayer WC. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney International*. 2020;97(6):1117-1129.
86. Ahn SN. The Potential Impact of COVID-19 on Health-Related Quality of Life in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(22).

Eidesstaatliche Versicherung

„Ich, Kristina Marlene Svensson, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit univentrikulären Herzfehlern nach Fontan-Operation“/ „Health-related quality of life in patients with univentricular heart defect after fontan surgery“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Kristina Marlene Svensson hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Poster: Kristina Marlene Svensson, Friederike Danne, Anastasia Schleiger, Felix Berger, Stanislav Ovrutskiy, Peter Kramer

Health related quality of life outcomes in children and adults with Fontan circulation – association with physical capacity and clinical variables

56th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology, 26.-29.04.2023, Dublin, Ireland

- Organisation der Erhebung der PedsQL-Fragebögen bei den Patienten des DHZC
- Literaturrecherche zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit univentrkulären Herzfehlern
- Zusammentragen und Auswertung der klinischen Daten der Patienten

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Poster: Kristina Marlene Svensson, Friederike Danne, Anastasia Schleiger, Felix Berger, Stanislav Ovrutskiy, Peter Kramer

Health related quality of life outcomes in children and adults with Fontan circulation – association with physical capacity and clinical variables

56th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology, 26.-29.04.2023, Dublin, Ireland

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Ich danke Prof. Dr. med. Stanislav Ovrutskiy für die Überlassung dieses spannenden und relevanten Themas.

Ein besonderer Dank geht an Dr. med. Peter Kramer für die ausgezeichnete Betreuung, das entgegengebrachte Vertrauen und die zahlreichen Anregungen und Hilfestellungen bei der Datenerhebung, statistischen Auswertung und Umsetzung dieser Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei dem Team der kinderkardiologischen Ambulanz des Deutschen Herzzentrum der Charité bedanken, die mir bei der Organisation der Verteilung der PedsQL-Fragebögen an die Patienten zur Seite standen.

Ich danke auch meiner Familie, insbesondere meiner Schwester Frederike Svensson, welche mich statistisch beraten hat, sowie meinem Partner Felix Sievers, welcher mich immer motiviert und bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt hat.

Bescheinigung des akkreditierten Statistikers



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietschke

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
frank.konietschke@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Svensson, Kristina
Emailadresse: kristina.svensson@charite.de
Matrikelnummer: 222523
PromotionsbetreuerIn: Dr. med. Peter Kramer
Promotionsinstitution / Klinik: DHZC Klinik für Angeborene Herzfehler - Kinderkardiologie

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Kristina Svensson innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 29.03.2023
- Termin 2: 26.04.2023

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Fokus auf deskriptive Auswertung legen und Grafiken verwenden
- Bitte auf explorativen Charakter der Studie verweisen und dass p-Werte als explorativ zu interpretieren sind.
- Aufgrund der sehr kleinen Fallzahlen können einige Gruppen nicht in den Analysen berücksichtigt werden.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum:

Name des Beraters\ der Beraterin: Anna Pöhlmann



Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

