

Aus der Klinik für angeborene Herzfehler/ Kinderkardiologie des
Deutschen Herzzentrums Berlin

DISSERTATION

Körperliche Leistungsfähigkeit und Lungenfunktion
von Patienten mit angeborenen Herzfehlern

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Anne-Marie Oesemann
aus Stendal

Datum der Promotion: 03.12.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	6
Abbildungsverzeichnis.....	8
Tabellenverzeichnis.....	9
Abstrakt.....	10
Abstract.....	12
1 Einleitung und Ziel der Arbeit	13
1.1 Angeborene Herzfehler	13
1.2 Physiologische Grundlagen der Spiroergometrie.....	15
1.3 Bedeutung der Spiroergometrie	18
1.4 Parameter der Spirometrie	19
1.4.1 Vitalkapazität.....	19
1.4.2 Einsekundenkapazität	19
1.4.3 Tiffeneau-Index	20
1.4.4 Spitzenfluss.....	20
1.5 Parameter der Spiroergometrie	20
1.5.1 Atemfrequenz (AF) und Atemreserve (Breathing Reserve, BR).....	20
1.5.2 Maximale Sauerstoffaufnahme.....	20
1.5.3 CO ₂ -Abgabe.....	21
1.5.4 Respiratory Exchange Rate (RER).....	21
1.5.5 VE/VCO ₂ Slope	22
1.5.6 Herzfrequenz (HF) und Herzfrequenzreserve (Heart Rate Reserve, HRR).....	23
1.5.7 Blutdruck (RR).....	23
1.5.8 Sauerstoffpuls (O ₂ P)	24
1.5.9 Leistung (P).....	25
1.6 Ventilationsstörungen.....	25
1.7 Ziel der Arbeit.....	26

2	Methoden	26
2.1	Patienten und Diagnosen	26
2.2	Spiroergometrie.....	29
2.3	Spirometrie.....	33
2.4	Statistische Analyse	34
3	Ergebnisse	35
3.1	Patientenpopulation.....	35
3.1.1	Alter, Geschlecht und Diagnosen	35
3.1.2	Schwere der Herzfehler.....	37
3.1.3	Körpergröße und Gewicht	38
3.2	Kardiopulmonale Belastbarkeit.....	42
3.2.1	VO ₂ max.....	44
3.2.2	Herzfrequenz und chronotrope Insuffizienz	52
3.2.3	Maximaler Sauerstoffpuls.....	52
3.2.4	Blutdruck.....	53
3.2.5	Leistung	58
3.3	Respiratorische Funktionalität	59
3.3.1	Atemeffizienz - VE/VCO ₂ Slope.....	59
3.3.2	Sauerstoffsättigung	60
3.3.3	Restriktive Ventilationsstörungen	61
3.4	Schwere der Herzfehler als Einflussfaktor auf die Leistungsfähigkeit und Lungenfunktion 63	
3.4.1	Schwere der Herzfehler und VO ₂ max.....	63
3.4.2	Schwere des Herzfehlers und chronotrope Insuffizienz	63
3.4.3	Schwere des Herzfehlers und Blutdruck.....	64
3.4.4	Schwere des Herzfehlers und Leistung	64
3.4.5	Schwere des Herzfehlers und VE/VCO ₂ Slope.....	64

3.4.6	Schwere des Herzfehlers und Sauerstoffsättigung	64
3.4.7	Schwere des Herzfehlers und Lungenfunktion	65
3.5	Anzahl der Thorakotomien als Einflussfaktor auf die Leistungsfähigkeit und Lungenfunktion	66
3.5.1	Anzahl der Thorakotomien und VO_2max	66
3.5.2	Anzahl der Thorakotomie und chronotrope Insuffizienz	66
3.5.3	Anzahl der Thorakotomien und Blutdruck.....	67
3.5.4	Anzahl der Thorakotomien und Leistung	67
3.5.5	Anzahl der Thorakotomien und $VE/VECO_2$ Slope.....	67
3.5.6	Anzahl der Thorakotomien und Sauerstoffsättigung	68
3.5.7	Anzahl der Thorakotomien und Lungenfunktion	68
3.6	Vergleich der Daten aus dem DHZB mit international publizierten Daten (2).....	69
4	Diskussion.....	74
4.1	Patientenpopulation.....	74
4.2	Vergleich anthropometrischer Daten mit gesunder Allgemeinbevölkerung	76
4.3	Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit	78
4.3.1	Einfluss der Schwere des Herzfehlers auf die VO_2max	78
4.3.2	Einfluss der Diagnose auf VO_2max	78
4.3.3	Einfluss des Alters auf die VO_2max	80
4.4	Auswertung des Blutdrucks	82
4.5	Auswertung der Lungenfunktion.....	84
4.6	Vergleich unserer Daten mit publizierten Referenzwerten (2).....	85
4.7	Vergleich der Schwere des Herzfehlers und der Anzahl der Thorakotomien als Einflussfaktor auf die körperliche Leistungsfähigkeit und Lungenfunktion	86
4.8	Limitationen.....	87
4.9	Ausblick.....	88
5	Zusammenfassung.....	88
6	Literaturverzeichnis	91

7	Eidesstattliche Versicherung	99
8	Lebenslauf	101
9	Danksagung	102

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AF	Atemfrequenz
AHF	Angeborener Herzfehler
ASD	Atriumseptumdefekt
ATP	Adenosintriphosphat
AVSD	Inkompletter Atrioventrikulärer Septumdefekt
BMI	Body Mass Index
BR	Atemreserve, Breathing Reserve
ccTGA	kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien
CHD	Congenital Heart Defect
CI	Chronotroper Index
CO₂	Kohlenstoffdioxid
CPET	Cardiopulmonary Exercise Testing
DGPK	Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
DILV	Double Inlet Left Ventricle
DORV	Double Outlet Right Ventricle
dTGA	dextro-Transposition der großen Arterien
EKG	Elektrokardiogramm
FEV₁	Einsekundenkapazität
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
HRR	Heart Rate Reserve, Herzfrequenzreserve
ISTA	Aortenisthmusstenose
KIGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
KPB	Kardiopulmonale Belastbarkeit
LLN	Unterer Grenzwert, Lower Limit of Normal, 5. Perzentile
LVOTO	Left Ventricular Outflow Tract Obstruction, Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes

O₂	Sauerstoff
O₂P	Sauerstoffpuls
OGW	Oberer Grenzwert
OVS	Obstruktive Ventilationsstörung
P	Leistung
PAN	Prävalenz angeborener Herzfehler bei Neugeborenen
PAPVC	Partial Anomalous Pulmonary Venous Connection, partielle Lungenvenenfehleimündung
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus
PEF	Spitzenfluss, Peak Expiratory Flow
PFO	Persistierendes Foramen Ovale
RBH	Royal Brompton Hospital
RER	Respiratory Exchange Rate
RQ	Respiratorischer Quotient
RR	Blutdruck
RV	Rechter Ventrikel
RVS	Restriktive Ventilationsstörung
TAPVC	Total anomalous Pulmonary Venous Connection
TGA	Transposition der großen Arterien
TGA ASO	Transposition der großen Arterien nach Arterieller Switch-Operation
TLC	Totale Lungenkapazität
ToF	Fallot Tetralogie
VC	Vitalkapazität
VCO₂	CO ₂ -Abgabe
VE	Ventilation
VE/VCO₂-Slope	Änderungsrate der Ventilation gegenüber der CO ₂ -Produktion
VO₂max	Maximale Sauerstoffaufnahme
VSD	Ventrikelseptumdefekt
VT	Tidalvolumen

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Energiebereitstellung im Muskel nach Keul et. al. (40).....	16
Abbildung 2 Einteilung der Ventilationsstörungen.....	33
Abbildung 3 Altersverteilung der Patienten.....	36
Abbildung 4 Verteilung auf die Diagnosegruppen.....	37
Abbildung 5 Körpergröße Kinder.....	38
Abbildung 6 Gewichtsverteilung Erwachsene.....	39
Abbildung 7 BMI in Abhängigkeit vom Alter für die Patienten aus dem DHZB.....	41
Abbildung 8 Schwere der körperlichen Beeinträchtigung.....	44
Abbildung 9 Relative VO ₂ max in %/Soll in Abhängigkeit von der Diagnose.....	46
Abbildung 10: Schwere der Beeinträchtigung in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	49
Abbildung 11 Mittlere VO ₂ max in Abhängigkeit vom Alter für Männer und Frauen.....	50
Abbildung 12 Korrelation vom BMI und VO ₂ max für alle Patienten > 18 Jahre.....	51
Abbildung 13 Maximaler Sauerstoffpuls in Abhängigkeit von der Diagnose.....	53
Abbildung 14 Hypertonie bei Kindern.....	54
Abbildung 15 Prozentsatz der Patienten mit Hypertonie in Ruhe.....	55
Abbildung 16 Blutdruck in Ruhe und bei Belastung in mmHg.....	57
Abbildung 17 Anteil an Patienten mit VE/VCO ₂ Slope > 130% des Normwertes.....	59
Abbildung 18 relative VO ₂ max nach Schwere des Herzfehlers.....	63
Abbildung 19 Relative Vitalkapazität, dargestellt je nach Schwere des Herzfehlers.....	65
Abbildung 20 Relative VO ₂ max in Abhängigkeit von der Anzahl stattgefundener Thorakotomien..	66
Abbildung 21 Relative Vitalkapazität nach Anzahl erfolgter Thorakotomien.....	68
Abbildung 22 Anteil restriktiver Ventilationsstörungen nach Anzahl der erfolgten Thorakotomien..	69

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Einteilung der Diagnosegruppen	27
Tabelle 2 Einteilung nach der Schwere der Herzfehler, angelehnt an Pfitzer et. al. (1)	28
Tabelle 3 Auswahl des Untersuchungsprotokolls bei Kindern	30
Tabelle 4: Wahl des Untersuchungsprotokolls bei Erwachsenen	30
Tabelle 5 Alter und Geschlechterverteilung in den Diagnosegruppen	36
Tabelle 6 Schwere der Herzfehler bei Kindern und Erwachsenen	38
Tabelle 7 Vergleich der Gewichtsverteilung unserer Patienten mit dem deutschen Durchschnitt... ..	40
Tabelle 8 relative Häufigkeit von Über- und Untergewicht je nach Schwere der Herzfehler bei Kindern	41
Tabelle 9 Spiroergometrische Basisdaten	43
Tabelle 10 Vergleich von Alter, VO ₂ max und VE/VCO ₂ Slope zwischen den Geschlechtern	48
Tabelle 11 Blutdruck bei Kindern	56
Tabelle 12 Sauerstoffsättigung in Ruhe und bei maximaler Belastung	61
Tabelle 13 Schwere der restriktiven Ventilationsstörungen	62
Tabelle 14 Lungenfunktionsergebnisse entsprechend der Schwere des Herzfehlers	65
Tabelle 15 Anzahl, Alter und Geschlecht der Patienten aus dem RBH (2) und dem DHZB	71
Tabelle 16 Vergleich VO ₂ max zwischen den Daten aus dem RBH (2) und dem DHZB	72
Tabelle 17 Vergleich des VE/VCO ₂ Slopes zwischen dem RBH (2) und dem DHZB	73

Abstrakt

Fragestellung: Es ist bekannt, dass Patienten mit angeborenen Herzfehlern (AHF) eine eingeschränkte körperliche Belastbarkeit aufweisen. Die Testung der kardiopulmonalen Belastbarkeit (KPB) gehört zu den dringlich notwendigen und etablierten Instrumenten der Überwachung im Langzeitverlauf sowie zu den Entscheidungsparametern in der Therapieplanung. Da in Literatur und Praxis vorhandene Daten häufig uneinheitlich sind und Interpretation der Daten sowie die Überwachungsstandards teils nicht an die Bedürfnisse der Patienten mit AHF angepasst sind, ist das Ziel dieser Arbeit die Darstellung der KPB der Patienten mit AHF in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Diagnose und die Untersuchung auf weitere Einflussfaktoren, wie Geschlecht, Alter, Body Mass Index (BMI), Schwere des Herzfehlers (1) und Anzahl stattgehabter Thorakotomien. Um einzuschätzen, inwieweit bereits publizierte Referenzwerte (2) für die Spiroergometrie auf Patienten international und interregional übertragbar sind, soll außerdem der Vergleich mit ebendiesen Referenzwerten erfolgen.

Methodik: In dieser Querschnittuntersuchung wurden 595 Spiroergometrien bei Patienten mit AHF im Alter zwischen 6 und 69 Jahren konsekutiv erfasst und hinsichtlich der KPB retrospektiv analysiert. Die für die Analyse der KPB entscheidenden Parameter (u.a. $VO_2\text{max}$, Herzfrequenz, Blutdruck, VE/VCO_2 Slope, Sauerstoffsättigung, Tiffeneau-Index, Vitalkapazität) wurden ausgewertet. Um den Einfluss der mehrfachen chirurgischen Prozeduren auf die KPB zu untersuchen, wurde zusätzlich der Faktor „Anzahl der Thorakotomien“ analysiert.

Ergebnisse: Die $VO_2\text{max}$ zeigte sich im Mittel über alle Patienten mit 25,6 ml/min/kg, entsprechend 70,7% des individuellen Referenzwertes, deutlich vermindert. Dabei weisen Patienten mit Ebstein Anomalie (21,7 ml/min/kg), systemischem rechten Ventrikel (22,8 ml/min/kg), Fontan-Kreislauf (24,4 ml/min/kg) und komplex zyanotischen Vitien (19,4 ml/min/kg) die niedrigsten Werte für die $VO_2\text{max}$ auf. Patienten mit TGA nach arterieller Switch-Operation (31,8 ml/min/kg), Aortenisthmusstenose (29,6 ml/min/kg) und Klappenvitien (28,2 ml/min/kg) zeigen die höchsten $VO_2\text{max}$ -Werte. Restriktive Ventilationsstörungen treten bei 43,2% der Patienten auf, dabei gehäuft bei Patienten mit Fontanzirkulation (66,7%) und Fallotscher Tetralogie (54,9%). Der Vergleich der $VO_2\text{max}$

mit den publizierten Referenzwerten (2) ergab trotz unterschiedlicher Technik (Fahrrad- vs. Laufbandergometrie) keine signifikanten Unterschiede.

Fazit: Diese Analyse einer großen Kohorte einheitlich untersuchter Patienten mit AHF zeigt passend zum aktuellen Stand der Literatur eine eingeschränkte KPB entsprechend der Schwere des Herzfehlers (3-6). Der Vergleich mit bereits publizierten Referenzwerten (2) zeigte trotz methodischer Unterschiede nicht die erwarteten Differenzen, wie sie bei standardisierter Durchführung zwischen Laufband- und Fahrradergometrie zu finden sind (7). Es ist anzunehmen, dass bei den publizierten, multizentrischen Daten keine einheitliche Methodik angewandt wurde. Dies betont die Notwendigkeit von prospektiven, multizentrischen Studien nach einheitlichen Untersuchungsprotokollen und -technik, um übertragbare Referenzwerte für die Spiroergometrie bei Patienten mit AHF zu erheben.

Abstract

Aim: Patients with congenital heart defect (CHD) have reduced cardiopulmonary capacity. Cardiopulmonary exercise testing (CPET) is a well-established part of routinely performed long term follow up in patients with CHD and provides important information for clinical decision making. Published data differs often and interpretation and monitoring are not customized for patients with CHD. The aim of this study was to describe cardiopulmonary capacity in patients with CHD in dependence of underlying diagnosis and other parameters like sex, age, body mass index, severity of CHD and number of thoracotomies. Furthermore, the data were compared to published reference values for CPET in patients with CHD.

Methods: 595 CPETs of patients with CHD at the age of 6 to 69 were included in this cross-section study and retrospective analyzed. Parameters relating to cardiopulmonary capacity, e.g. $VO_2\max$, VE/VCO_2 Slope, oxygen saturation, tiffeneau index, vital capacity, arterial blood pressure and heart rate as well as additionally „number of thoracotomies“ were evaluated.

Results: Mean peak VO_2 for all patients was 25,6 ml/min/kg, corresponding 70,7% of their individual reference values. Patients with Ebstein Anomaly (21,7 ml/min/kg), systemic right ventricle (22,8 ml/min/kg), Fontan-palliation (24,4 ml/min/kg) and complex cyanotic defects (19,4 ml/min/kg) have lowest peak VO_2 . Patients with TGA after arterial switch (31,8 ml/min/kg), coarctation of the aorta (29,6 ml/min/kg) and valvular lesions (28,2 ml/min/kg) show highest peak VO_2 . Restrictive lung disease is found at 43,2% of patients, especially at patients with Fontan-palliation (66,7%) and tetralogy of Fallot (54,9%). Comparison of peak VO_2 with published reference values showed no significant differences.

Conclusion: This analysis of a big cohort of CHD patients, all examined with consistent methods, demonstrated a reduced cardiopulmonary capacity corresponding to the severity of heart defect. Comparison with published reference (2) showed no differences. Nevertheless because of the differences in the methodic of the current and published analyses, we emphasize the importance of prospective multi-centric studies with consistent methods and examination protocols to obtain transferable CPET reference values for patients with CHD.

1 Einleitung und Ziel der Arbeit

1.1 Angeborene Herzfehler

Von einem angeborenen Herzfehler (AHF) spricht man, wenn eine Fehlbildung des Herzens oder der herznahen großen Gefäße vorliegt. Die Entwicklung des Herzens beginnt in der dritten Schwangerschaftswoche. Aus zwei lateralen Endokardrohren entsteht ein Herzschauch, der in der vierten Schwangerschaftswoche zu schlagen beginnt. Dieser primitive, unpaarige Herzschauch besteht aus einem Einflusstrakt (paariger Sinus Venosus), einem Atrium Commune, einem Ventriculus Communis, dem Bulbus Cordis und dem Truncus Ateriosus. (8) Zu diesem Zeitpunkt existiert nur ein Kreislauf, durch den das ganze Blut fließt. Erst durch Drehung und Schlaufenbildung des Herzens sowie dem Einwachsen der verschiedenen Septen entstehen nach und nach die vier Kammern des Herzens, sowie eine Trennung des gemeinsamen Ausflusstraktes in eine Aorta und eine Pulmonalarterie (9). Bereits in der zehnten Schwangerschaftswoche ist die Entwicklung des Herzens beendet, die Zirkulation des Blutes unterscheidet sich fetal allerdings vom postnatalen Kreislauf. Durch das Foramen Ovale und den Ductus Arteriosus umgeht der Großteil des Blutes intrauterin die Lunge, stattdessen übernimmt die Plazenta die Oxygenierung des Blutes. Kommt es während der Organogenese zu Komplikationen oder bleibt der Verschluss der fetalen Shuntverbindungen aus, entstehen Angeborene Herzfehler.

Auch wenn die Ursachen für solche Fehlentwicklungen noch nicht ausreichend geklärt sind, gibt es einige Faktoren, die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für AHF einhergehen. Loffredo et. al. zeigten, dass kardiovaskuläre Fehlbildungen gehäuft bei maternalem Diabetes auftreten (10). Auch ein erhöhter Body Mass Index (BMI) vor der Schwangerschaft sowie Rauchen während der Schwangerschaft erhöht das Risiko eines Herzfehlers (11-13). Des Weiteren treten AHF gehäuft in Assoziation mit genetischen Defekten und Syndromen auf.

Angaben über die Inzidenz angeborener Herzfehler schwanken. In Europa liegt sie bei ca. 8 auf 1000 Lebendgeburten (14, 15) und ist damit die häufigste angeborene Fehlbildung des Menschen. (16) In Deutschland leben ungefähr 300.000 Menschen mit einem angeborenen Herzfehler (17). Dabei reicht die Bandbreite der Erkrankungen von einfachen Defekten, bis

hin zu komplexen Herzfehlern, die ohne Behandlung innerhalb des ersten Lebensjahres zum Tod führen können.

Auf Grund der enormen Entwicklung, die in den letzten Jahrzehnten im Bereich der Therapiemöglichkeiten angeborener Herzfehler stattgefunden hat, ist die Überlebensrate und Lebenserwartung der Patienten mit angeborenen Herzfehlern deutlich gestiegen. Während 1896 Stephen Paget, ein bekannter britischer Chirurg, noch der festen Überzeugung war, dass Operationen am Herzen die von der Natur gesetzte Grenze der Chirurgie seien und keine neuen Methoden oder Entdeckungen in der Lage wären, die von der Natur gegebenen Schwierigkeiten einer Verletzung des Herzens zu überwinden, gelang Ludwig Rehn im selben Jahr die erste Reparatur einer Stichwunde des Herzens. (18) Im August 1938 erfolgte der erste Verschluss eines persistierenden Ductus Arteriosus durch Dr. Robert E. Gross. (19) Die Erfindung der Herz-Lungen-Maschine durch John H. Gibbon und deren erster erfolgreicher Einsatz am Menschen zum Verschluss eines großen atrialen Septumdefektes 1953, ebnete den Weg für Operationen am offenen Herzen. (20) Diese Fortschritte im Bereich der Herzchirurgie führten zu einer deutlichen Verbesserung der Lebenserwartung der Patienten mit AHF. Macmahon untersuchte die Inzidenz und Lebenserwartung von Kindern mit AHF in Birmingham von 1940-1949 und zeigte, dass rund 60% der Patienten bereits im ersten Lebensjahr verstarben und nur circa ein Drittel das zehnte Lebensjahr erreichte (21). Auch heute ist die Mortalitätsrate im ersten Lebensjahr noch am höchsten, jedoch überleben 87% der Patienten das erste Lebensjahr und 81,4% erreichen das zehnte Lebensjahr (22). Laut einer Studie von Gilboa et. al. sterben 76,1% der Patienten, die das erste Lebensjahr überlebt haben, erst im Erwachsenenalter (23). Moons et. al. geben für die Patienten mit AHF in Belgien zwischen 1990 und 1992 sogar eine Überlebensrate von 88,6% bis zum 18. Lebensjahr an (24).

Das wiederum bedeutet, dass die Zahl von Patienten mit angeborenen Herzfehlern, die möglichst ein Leben lang von Spezialisten für AHF betreut werden, stetig wächst (25, 26). Bei der Therapie angeborener Herzfehler ist also nicht nur die chirurgische und interventionelle Therapie - mit anatomischer oder möglichst physiologischer Korrektur des Herzfehlers- von Bedeutung, sondern ganz besonders auch die Langzeitbetreuung, um neben einer hohen Lebenserwartung nun auch eine möglichst hohe Lebensqualität zu

gewährleisten und frühzeitig Komplikationen entdecken zu können. Die Verbesserung der langfristigen Prognose der Patienten, ihrer Belastbarkeit im Alltag und dadurch ihrer Lebensqualität rückt zunehmend in den Fokus.

Doch trotz modernster Therapieverfahren zeigt ein Großteil der Patienten im Vergleich zu Gesunden eine eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit (3, 4, 27-31). Das kann sich nur bei sportlicher Betätigung oder auch bereits bei leichter oder schwerer Anstrengung im Alltag bemerkbar machen. Die Ursachen für diese Einschränkungen können allerdings sehr vielfältig sein. So kommen sowohl kardiale (z.B. vermindertes Schlagvolumen, Rhythmusstörungen, chronotrope Inkompetenz) als auch pulmonale Ursachen (restriktive oder obstruktive Ventilationsstörungen) als leistungslimitierende Faktoren in Frage (4, 32). Aber auch krankheitsunabhängige Faktoren wie der sozioökonomische Status, der Ernährungs- sowie Trainingszustand eines Patienten beeinflussen seine individuelle körperliche Leistungsfähigkeit (33, 34).

Durch die unterschiedliche Anatomie und Physiologie der einzelnen Herzfehler ergeben sich für die Patienten im Langzeitverlauf spezielle und für die zugrundeliegende Diagnose zum Teil typische Komorbiditäten und Probleme. So entwickeln zum Beispiel insbesondere Patienten mit Aortenisthmusstenose (ISTA) eine arterielle Hypertonie (35-38), die zu Beginn auch lediglich als Belastungshypertonie auftreten kann. Mittels Spiroergometrie kann unter Belastungsbedingungen frühzeitig ein Abfall der Sauerstoffsättigung und Veränderungen des Blutdrucks sowie Auffälligkeiten der kardiopulmonalen Belastbarkeit detektiert werden. Zusätzlich bietet die Spirometrie die Möglichkeit, etwaige Veränderungen der Lungenfunktion zu diagnostizieren.

1.2 Physiologische Grundlagen der Spiroergometrie

Im Zuge der Langzeitbetreuung der Patienten mit angeborenen Herzfehlern kommen im Deutschen Herzzentrum Berlin regelmäßige Spiroergometrien zum Einsatz, um die körperliche Leistungsfähigkeit eines Patienten einschätzen zu können. Dabei ist Leistung als Arbeit/ Zeit definiert und wird in Watt angegeben und bedeutet für den Patienten Muskelarbeit über einen gewissen Zeitraum auszuführen.

Für diese Arbeit ist eine ausreichende Versorgung der Muskulatur mit Nährstoffen und Sauerstoff erforderlich, die zahlreiche Anpassungsvorgänge des kardiovaskulären, pulmonalen und metabolischen Systems notwendig machen.

Der Muskel benötigt Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP) zur Kontraktion, die aus verschiedenen Quellen gewonnen werden kann. Dabei gibt es sowohl anaerobe als auch aerobe Möglichkeiten der ATP-Gewinnung. Zu Beginn werden die intrazellulären ATP Speicher verbraucht und ATP aus Kreatinphosphat gewonnen, dazu wird kein Sauerstoff benötigt. Ein weiterer Weg ohne Sauerstoff ATP zu gewinnen, ist die anaerobe Glykolyse. Hierbei wird Glucose-6-Phosphat aus dem Glykogenspeicher der Muskelzelle in Laktat umgewandelt. Diese Formen der anaeroben Energiebereitstellung sind aber sehr ineffizient und reichen lediglich für die erste Minute. Danach benötigt die arbeitende Muskulatur ausreichend Sauerstoff, um aerobe Glykolyse zu betreiben, die sehr viel effizienter abläuft und als Endprodukt kein Laktat, sondern Wasser und Kohlenstoffdioxid (CO_2) produziert (39).

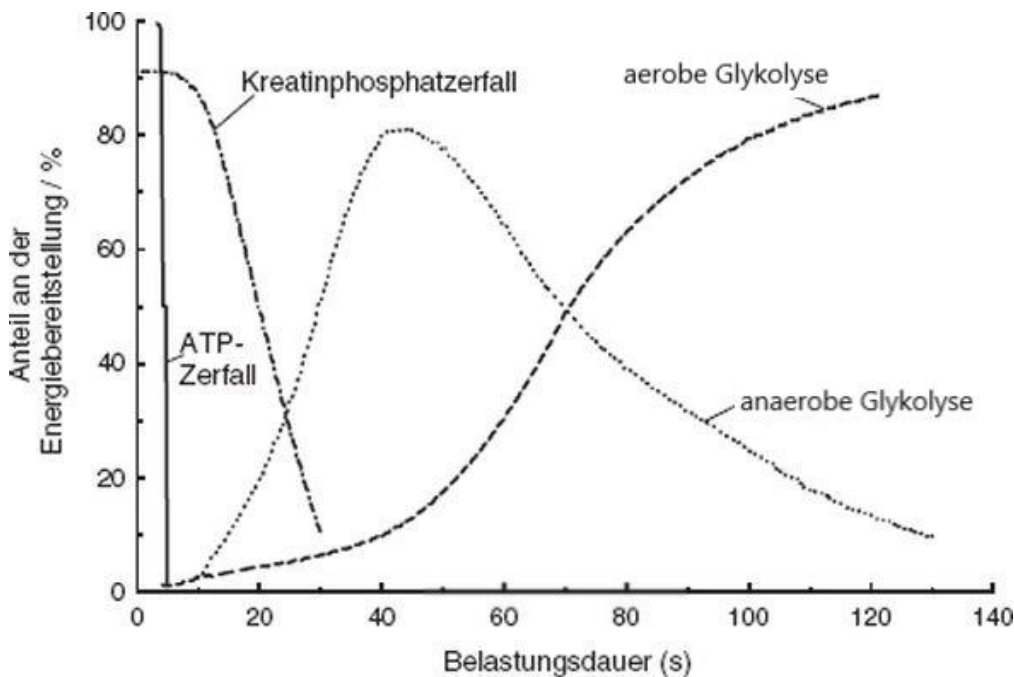


Abbildung 1 Energiebereitstellung im Muskel nach Keul et. al. (40)

Daher ist die Fähigkeit körperliche Leistung zu erbringen, eng mit der Kapazität des kardiovaskulären Systems verknüpft, Sauerstoff (O_2) in der Peripherie bereitzustellen und Kohlenstoffdioxid in der Lunge abzugeben. Das erfordert eine gut abgestimmte

Zusammenarbeit des kardiovaskulären und respiratorischen Systems, die sich besonders unter Belastung zeigt.

Hierbei spielen 4 Prozesse eine besondere Rolle:

1. Pulmonale Ventilation: Der Transport von Luft über die Atemwege in die Lungen und ebenso wieder hinaus.
2. Pulmonale Diffusion: Gasaustausch von O₂ und CO₂ zwischen Alveole und Blut
3. Transport von O₂ und CO₂ im Blut
4. Kapillärer Gasaustausch: Abgabe von CO₂ aus dem Gewebe ins Blut und Aufnahme von O₂ in das Gewebe

Dabei verknüpft das Herz-Kreislauf-System die äußere Atmung (Punkt 1 und 2) mit der inneren Atmung (Punkt 4) (41). Kann nicht genügend Sauerstoff bereitgestellt werden, läuft nebenher auch die anaerobe Glykolyse ab und es fällt vermehrt Laktat an, das zu einer metabolischen Azidose und somit zum Leistungsabbruch führen kann.

Um diesen gesteigerten Sauerstoffbedarf in der Muskulatur zu decken, kann der Sauerstofftransport bei Bedarf um den Faktor 10 bis 20 gesteigert werden. Dabei erfolgt die kurzfristige Anpassung des kardiovaskulären Systems vor allem über eine Aktivierung des Sympathikus. Dieser bewirkt in den Gefäßen eine Umverteilung des Blutes hin zum aktiven Muskelgewebe und drosselt die Durchblutung im Splanchnikusgebiet. Außerdem wird die Koronardurchblutung gesteigert und die Vorlast durch eine α -Adrenorezeptoren-vermittelte Vasokonstriktion der Venen erhöht. Dabei führt die gesteigerte Vorlast über den Frank-Starling-Mechanismus zu einer besseren Auswurfleistung des Herzens und somit zu einem vergrößerten Schlagvolumen. Dies, aber vor allem auch die Erhöhung der Herzfrequenz (HF) führt zu einem gesteigerten Herzminutenvolumen (39). Bei Belastung kann es bis auf das 6-fache gesteigert werden (41).

Gleichzeitig kann auch die Sauerstoffaufnahme um das 10 bis 20-fache gesteigert werden. Dies geschieht vor allem über eine Erhöhung des Atemminutenvolumens, resultierend aus der Atemfrequenz und dem Atemzugvolumen. In Ruhe liegt das Atemminutenvolumen bei circa 6-8l. Bei Belastung können trainierte Ausdauersportler Atemminutenvolumina von bis

zu 120l erreichen (39). Durch die Sympathikusaktivierung kommt es außerdem zu einer Bronchodilatation. Eine verbesserte Diffusionskapazität der Lunge wird durch zusätzlich belüftete Alveolen sowie zusätzlich eröffnete Lungenkapillaren erreicht (39).

Durch körperliches Training ist es möglich, weitere Faktoren dieses Systems zu beeinflussen. So kann das Blutvolumen von 5 auf ca. 6,5l gesteigert werden. Dadurch steht mehr Hämoglobin zum Sauerstofftransport zur Verfügung. Außerdem kann die Mitochondriendichte der Muskelzellen durch Ausdauertraining gesteigert werden, sodass die intrazelluläre Sauerstoffnutzung optimiert werden kann (39).

1.3 Bedeutung der Spiroergometrie

Die Spiroergometrie bietet die Möglichkeit, die kardiale, pulmonale und metabolische Funktion einzuschätzen und in vielen Fällen auch die Ursache von Limitationen zu identifizieren. (36)

Mit Hilfe dieser Untersuchung ist es möglich, Patienten einer standardisierten Belastung zu unterziehen und dabei zeitgleich Atemfluss, Sauerstoffverbrauch, Kohlendioxidproduktion, Herzfrequenz und Blutdruck zu messen.

Die im deutschsprachigen Raum am weitesten verbreitete Form der Spiroergometrie ist die Fahrradergometrie. Der Vorteil gegenüber dem Laufbandergometer besteht in der guten Reproduzierbarkeit und Abstufung der Belastung. Weiterhin spielt die Koordination auch bei unterschiedlich geübten Personen nur eine geringe Rolle und die Ermittlung von EKG und Blutdruck ist weniger störungsanfällig. (38) Zu beachten ist allerdings, dass gerade bei weniger trainierten Personen die Belastung auf Grund einer Ermüdung der Quadrizeps-Muskulatur vor Erreichen der kardio-pulmonalen Ausbelastung beendet wird und die VO_2max somit etwa 10-20% unterhalb der VO_2max der Laufbanduntersuchungen liegt (7).

Die Spiroergometrie als komplexe Untersuchungsmethode des kardiopulmonalen Systems in Ruhe und bei Belastung ist bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern von enormer Bedeutung. Zum einen, um intraindividuelle Unterschiede der körperlichen Leistungsfähigkeit festzustellen und zu objektivieren, zum anderen um Abweichungen von der Referenzgruppe zu detektieren. Besonders der Vergleich mit der gesunden Allgemeinbevölkerung kann Aufschluss über mögliche Schwierigkeiten bei der sozialen

Integration geben. So können durch die Spiroergometrie auch vermeintlich asymptotische Herzinsuffizienzen festgestellt werden, da eine langsame Veränderung der körperlichen Belastbarkeit von den Patienten häufig nicht wahrgenommen wird (42). Die Spiroergometrie bietet im Gegensatz zu bildgebenden Verfahren Aufschluss über die körperliche Leistungsfähigkeit, die für die Patienten im Alltag entscheidend ist.

Des Weiteren liefert die im Rahmen der Spiroergometrie durchgeführte Spirometrie wichtige Daten, die Aufschluss über die pulmonale Funktion des Patienten geben. So kann abgeschätzt werden, ob restriktive oder obstruktive Ventilationsstörungen vorliegen. Auch hier ist ein Vergleich mit anderen Patienten mit gleicher Diagnose oder ähnlichem Schweregrad der Erkrankung möglich und sinnvoll.

Bei Entscheidungen über weitere Therapieoptionen sollten deshalb die Ergebnisse der Spiroergometrie berücksichtigt werden. Weiterhin bietet die Spiroergometrie eine Möglichkeit zur Kontrolle des Therapieerfolgs und Abschätzung der Prognose. Insbesondere eine erniedrigte $VO_2\text{max}$ geht mit einem erhöhten Sterberisiko einher (43).

1.4 Parameter der Spirometrie

1.4.1 Vitalkapazität

Die Vitalkapazität (VC) ist ein Maß für das maximale ventilierbare Lungenvolumen, also die Differenz zwischen maximaler Inspiration und maximaler Expiration. Dazu atmet der Patient langsam aus normaler Ruheatmung aus und anschließend bis zum Erreichen der Totalen Lungkapazität (TLC) ein. Eine erniedrigte Vitalkapazität kann ein Anzeichen für eine restriktive Ventilationsstörung sein.

1.4.2 Einsekundenkapazität

Die Einsekundenkapazität (FEV_1) zählt zu den dynamischen Lungenfunktionsparametern und beschreibt das forcierte, expirierte Volumen der ersten Sekunde. Dazu atmet der Patient zügig bis zum Erreichen der TLC ein und ohne Pause mit maximaler Anstrengung aus, bis das Reservevolumen erreicht wird. Eine herabgesetzte FEV_1 kann für eine obstruktive Ventilationsstörung sprechen.

1.4.3 Tiffeneau-Index

Der Tiffeneau-Index beschreibt das Verhältnis von Einsekundenkapazität zur Vitalkapazität und wird in Prozent der VC angegeben. Somit ermöglicht dieser Wert es auch bei herabgesetzter Vitalkapazität Rückschlüsse auf eine möglicherweise vorliegende obstruktive Komponente der Ventilationsstörung zu ziehen.

1.4.4 Spitzenfluss

Der Spitzenfluss (Peak Expiratory Flow – PEF) ist die bei forcierter Expiration maximal erreichte Atemstromstärke, die direkt an der Fluss-Volumen-Kurve abgelesen werden kann.

1.5 Parameter der Spiroergometrie

1.5.1 Atemfrequenz (AF) und Atemreserve (Breathing Reserve, BR)

Die Atemfrequenz liegt in Ruhe beim Gesunden bei 12-18 Atemzügen pro Minute und kann unter Belastung auf ungefähr das dreifache ansteigen. Somit kann die maximale Atemfrequenz einen Anhaltspunkt dafür geben, ob die Ausbelastung des Patienten erreicht wurde. Die Atemreserve bezeichnet die Differenz des maximalen Atemminutenvolumens während Belastung zu dem spirometrisch bestimmten Atemgrenzwert, also dem maximal erreichbaren Atemminutenvolumen. Sie wird in Prozent des Atemgrenzwertes angegeben und liegt in der Regel zwischen 10% und 40%. (44)

1.5.2 Maximale Sauerstoffaufnahme

Die maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_2\max$) beschreibt die größte Menge an aufgenommenem Sauerstoff, die der Körper in einer Minute dynamischer Arbeit aufnehmen kann. Sie gibt Aufschluss über die Leistungsfähigkeit der an der Sauerstoffaufnahme und des Transportes beteiligten Prozesse: Atmung, Kreislauf und Muskelstoffwechsel. Die $VO_2\max$ kann über die Messung des Sauerstoffgehaltes der Ein- und Ausatemluft, sowie des Volumens und der Dauer eines Atemzuges berechnet werden. Die Angabe erfolgt in ml O_2 /min. Neben Alter, Geschlecht und Körpergewicht hängt die $VO_2\max$ von der Sauerstofftransportkapazität des Blutes, der kardialen Funktion sowie der Sauerstoffaufnahme des peripheren Gewebes ab (45). Viele dieser Faktoren können durch Training beeinflusst werden und zur Steigerung der $VO_2\max$ führen. Ein direkter Rückschluss von einer Erniedrigung der $VO_2\max$ auf die Ursache ist auf Grund dieser vielen

Einflussgrößen nicht möglich. Zur besseren Vergleichbarkeit der Werte wird häufig die relative $\dot{V}O_2\text{max}$ verwendet, bei der die maximale Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm Körpergewicht angegeben wird. Physiologisch ist die maximale Sauerstoffaufnahme erreicht, wenn es zum leveling-off Phänomen kommt. Trotz weiter ansteigender Belastung kommt es zu keiner weiteren Erhöhung der Sauerstoffaufnahme. Mit den in der Klinik verwendeten Untersuchungsprotokollen kommt es - insbesondere bei Kindern - nur selten tatsächlich zum leveling-off, sodass die Sauerstoffaufnahme zum Zeitpunkt der symptomlimitierten Ausbelastung ihren maximalen Wert erreicht. In diesem Fall ist anhand später beschriebener Kriterien zu überprüfen, ob tatsächlich eine Ausbelastung vorliegt.

1.5.3 **CO₂-Abgabe**

Die CO₂-Abgabe ($\dot{V}CO_2$) setzt sich im Gegensatz zur Sauerstoffaufnahme, die nur aus der energetisch erforderlichen Menge besteht, aus drei Komponenten zusammen: der vom Energiestoffwechsel produzierten CO₂-Menge, des CO₂, das aus der Umstellung von Fett- auf Glukoseoxidation stammt und des Kohlenstoffdioxids, das durch die zunehmende Laktatbildung aus den Bikarbonatpuffern freigesetzt wird. Der absolute $\dot{V}CO_2$ -Wert eines Patienten hat allerdings nur eine geringe Aussagekraft. Von größerer Bedeutung ist das Verhältnis von $\dot{V}O_2$ zu $\dot{V}CO_2$. Zu Beginn der Belastung ist die Kohlenstoffdioxidabgabe geringer als die Sauerstoffaufnahme, mit zunehmender Belastung kommt es allerdings durch die vermehrte Glukoseverstoffwechslung und die steigende Laktatbildung zu einem linearen Anstieg des Kohlenstoffdioxids. Übersteigt die Menge des produzierten Laktats die Fähigkeit des Körpers zum Laktatabbau, wird vermehrt CO₂ aus dem Bikarbonatpuffer freigesetzt, es kommt zu einem exponentiellen Anstieg des CO₂ und die Kohlenstoffdioxidabgabe wird größer als die Sauerstoffaufnahme. Dieser Punkt wird als anaerobe Schwelle bezeichnet und ist ein Maß für die oxidative Kapazität des Skelettmuskels.

1.5.4 **Respiratory Exchange Rate (RER)**

Der RER ist das in der Atemluft gemessene Verhältnis von im Körper gebildetem CO₂ und aufgenommenen O₂. In Ruhe lässt sich anhand des RER der Respiratorische Quotient (RQ) abschätzen. Der RQ bezeichnet den Quotienten aus gebildetem CO₂ und aufgenommenen O₂ auf Zellebene. Es handelt sich hierbei um eine dimensionslose Zahl, die Aufschluss über

den Anteil von Fettsäuren und Glukose an der Energiebereitstellung gibt. Bei reiner Verstoffwechslung von Fettsäuren beträgt der RQ 0,7, je größer der Anteil an Glukose wird, desto stärker nähert sich der RQ dem Wert 1,0. Bei steigender Belastung weichen der RER und der RQ jedoch immer weiter voneinander ab, da durch die vermehrte Laktatproduktion zusätzliches CO₂ gebildet und abgeatmet wird. So kann der RER sogar auf Werte > 1 ansteigen. Da der RER unabhängig vom Trainingszustand oder der erbrachten Leistung des Patienten den Zustand der metabolischen Ausbelastung anzeigt, eignet sich dieser Wert sehr gut als Kriterium für die Ausbelastung.

1.5.5 VE/VCO₂ Slope

Der VE/VCO₂ Slope reflektiert den Anstieg der Ventilation (VE) als Reaktion auf die vermehrte Kohlenstoffdioxidabgabe und spiegelt die Atemökonomie im Hinblick auf die Abgabe von Kohlenstoffdioxid wieder. Sie gibt an wie viel Liter ventiliert werden müssen, um einen Liter CO₂ abzugeben. In Ruhe liegt VE/VCO₂ Slope bei gesunden Männern um die 50, bei Frauen ist er noch etwas höher (46). Dieser hohe Wert lässt sich durch den verhältnismäßig großen Anteil des Totraumvolumens am Atemzugvolumen bei geringer VE erklären. Steigt mit zunehmender Belastung die VE durch Erhöhung des Tidalvolumens (VT), wird der Anteil des konstant bleibenden Totraumvolumens an der ventilierten Luft kleiner, die Atmung wird ökonomischer. Erst bei erschöpfender Belastung und zunehmender Laktatbildung steigt die VE stärker an als die VCO₂, sodass es wieder zu einer Erhöhung des VE/VCO₂ Slopes kommt. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz führen zwei Faktoren zum Anstieg des VE/VCO₂ Slopes: Zum einen kommt es durch eine Erschöpfung der Atemmuskulatur (zum Beispiel durch eine schlechte Perfusion der Muskulatur bei verringertem Herzzeitvolumen (HZV) oder durch eine Zyanose) zu einer Abnahme des Tidalvolumens. Damit steigt der Anteil der Totraumventilation. Zum anderen führt das verringerte HZV durch die schlechte Perfusion zu einer vermehrten Laktatbildung und somit zu einer verstärkten CO₂-Bildung im Körper. Das CO₂ führt über einen verstärkten Atemtrieb zu einer Tachypnoe und damit ebenfalls zu einer Erhöhung der funktionellen Totraumventilation. Besonders bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz wurde gezeigt, dass der VE/VCO₂ Slope von prognostischer Bedeutung in Hinblick auf Hospitalisierung, Dekompensation, kardiale Ischämie und Überleben ist. (47, 48)

1.5.6 Herzfrequenz (HF) und Herzfrequenzreserve (Heart Rate Reserve, HRR)

Die Herzfrequenz wird aus dem EKG abgelesen und liegt in Ruhe bei gesunden Erwachsenen zwischen 60 und 80 Schläge/Minute. Sie steigt physiologischerweise mit zunehmender Belastung an und sollte bei symptomlimitierter Ausbelastung bis auf den individuellen Maximalwert ansteigen. Die maximale Herzfrequenz ist lediglich vom Alter, nicht aber von Geschlecht oder Trainingszustand abhängig. Allerdings kann sie durch Medikamente wie zum Beispiel β -Blocker oder durch Herzerkrankungen vermindert sein. Sie lässt sich anhand folgender Formel abschätzen: $HF_{max} = 220 - \text{Alter (in Jahren)}$ (49) Da die individuelle maximale Herzfrequenz von diesem Referenzwert allerdings in beide Richtungen abweichen kann, ist das Erreichen der HF_{max} kein Abbruchkriterium.

Die Herzfrequenzreserve gibt an, wie stark die Herzfrequenz unter Belastung gesteigert werden kann. Bei mangelnder Steigerung der Herzfrequenz unter Belastung spricht man von chronotroper Inkompetenz. Berechnet wird die Herzfrequenzreserve als Differenz zwischen Maximaler Herzfrequenz und Ruheherzfrequenz. (50) Zur Beurteilung, ob eine chronotrope Insuffizienz vorliegt, werden in der Literatur verschiedene Parameter genutzt. Wilkoff et. al. führten den chronotropen Index ($[\text{maximale Herzfrequenz} - \text{Ruheherzfrequenz}] / [220 - \text{Alter} - \text{Ruheherzfrequenz}]$) ein, in dem sie durch die Untersuchung gesunder Probanden auf dem Laufband ein mathematisches Modell entwickelten, um die normale kardiale, chronotrope Reaktion auf Belastung zu beschreiben. (51) Angelehnt an diese Berechnungen definierten Diller et. al. einen chronotropen Index $< 0,8$ als chronotrope Inkompetenz. (50) Eine weitere häufig verwendete Definition für chronotrope Insuffizienz ist das Nicht-Erreichen von 85% des altersabhängigen Referenzwertes für die maximale Herzfrequenz. (52) Bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern wurde gezeigt, dass das Vorliegen einer chronotropen Inkompetenz ein Risikofaktor für Hospitalisierung und Mortalität darstellt und mit einer niedrigeren VO_2max einhergeht (4, 50, 53).

1.5.7 Blutdruck (RR)

Neben dem Blutdruck in Ruhe spielt insbesondere auch der Blutdruck unter Belastung eine wichtige Rolle. Für den Ruhezustand gelten bei Erwachsenen im Allgemeinen Werte bis 140 mmHg systolisch oder 90 mmHg diastolisch als normal (54). Bei den Kindern wird der Blutdruck anhand der altersabhängigen Perzentilkurven beurteilt (55). Ein normwertiger

Blutdruck liegt unterhalb der 90. Perzentile vor. Zwischen 90. Und 95. Perzentile spricht man von hochnormalem Blutdruck. Hypertonie Grad I ist als systolischer Blutdruck zwischen der 95. und der 99. Perzentile plus 5mmHG definiert. Höhere Werte klassifizieren die Hypertonie Grad II. (56)

Um das Vorliegen einer Belastungshypertonie feststellen zu können, sind von Alter und Belastung abhängige Referenzwerte notwendig. Anhand folgender Formel lässt sich ein oberer Grenzwert (OGW) für den systolischen Blutdruck abhängig vom Alter und der erbrachten ergometrischen Leistung errechnen:

$$\text{OGW RR}_{\text{sys}}: 111,2 + 0,334 * \text{Leistung (W)} + 0,31 * \text{Alter (Jahre)} + 2 * 17,9 \quad (57)$$

Liegt der tatsächlich gemessene systolische Blutdruck über diesem oberen Grenzwert, kann von einer Belastungshypertonie ausgegangen werden. Als krankhaft ist aber auch der ausbleibende Blutdruckanstieg oder ein Abfall des Blutdrucks während der Belastung zu betrachten. Dies kann Anzeichen für eine myokardiale Belastungsinsuffizienz sein und zählt zu den Abbruchkriterien der Spiroergometrie.

1.5.8 Sauerstoffpuls (O₂P)

Der Sauerstoffpuls errechnet sich aus dem Quotienten von VO₂ und HF und wird in ml/Herzschlag angegeben. Anhand des O₂P können Rückschlüsse auf das Schlagvolumen des Herzens gezogen werden (58). Ein verminderter O₂P kann durch eine schlechte Oxygenierung, niedrige Hämoglobinwerte und intrakardiale Rechts-Links-Shunts zurückzuführen sein (59). Bei Patienten mit eingeschränkter Auswurfleistung des Herzens kommt es unter steigender Belastung zu einer frühen Plateaubildung mit resultierendem erniedrigten maximalen O₂P (60). Dabei ist zu beachten, dass die Einnahme von Beta-Blockern durch die Reduktion der maximalen Herzfrequenz zu einem erhöhten O₂P führt (61).

Bei gesunden Menschen liegt der mittlere maximale O₂P bei Belastung im Alter zwischen 20 und 29 Jahren bei Männern bei 20,8 ml/Herzschlag und bei Frauen bei 13,6 ml/Herzschlag (62).

Mit Hilfe der von Arena et. al. publizierten Formel lassen sich von Alter und Geschlecht abhängige Normwerte für den maximalen O₂P berechnen:

Max.O₂P (ml/Herzschlag) = 23.2-0.09 (Alter) - 6.6 (Geschlecht);

(weiblich = 1; männlich = 0) (62).

1.5.9 Leistung (P)

Die mechanische Leistung, die auf dem Ergometer erbracht wird, wird in Watt (W) gemessen. Sie ist ein wichtiges Ergebnis der Spiroergometrie, da anhand der erbrachten Leistung Rückschlüsse auf die körperliche Belastbarkeit im Alltag oder Berufsleben gezogen werden können.

1.6 Ventilationsstörungen

Ventilationsstörungen können in restriktive, obstruktive und gemischte Ventilationsstörungen mit restriktiven und obstruktiven Anteilen unterteilt werden. Da restriktive Ventilationsstörungen ein unabhängiger Risikofaktor für Morbidität und Mortalität bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern sind (32), ist es ein Ziel dieser Arbeit, restriktive Ventilationsstörungen bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern näher zu betrachten.

Auch wenn restriktive Ventilationsstörungen nur sicher mithilfe einer Bodyplethysmografie diagnostiziert werden können, kann bei verminderter Vitalkapazität und gleichzeitig normalem Tiffeneau-Index von einer restriktiven Störung ausgegangen werden (63), zumal das differenzialdiagnostisch in Frage kommende Lungenemphysem im Kindes- und jungen Erwachsenenalter eine Seltenheit ist.

1.7 Ziel der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist:

1. Deskriptive Analyse der Patientenpopulation in Bezug auf Diagnosen, Alter, Geschlecht, Gewicht, Körperlänge und BMI sowie der Vergleich dieser mit der gesunden Allgemeinbevölkerung
2. Die Erfassung und Analyse der kardiopulmonalen Belastbarkeit anhand der spiroergometrischen Daten der Patienten mit angeborenen Herzfehlern aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin.
3. Die Erfassung und Darstellung der Lungenfunktion von Patienten mit Angeborenen Herzfehlern am Deutschen Herzzentrum Berlin.
4. Die Untersuchung der kardiopulmonalen Belastbarkeit und der Lungenfunktion auf mögliche Einflussfaktoren:
 - 4.1. Alter, Geschlecht, Gewicht, Körperlänge und BMI als Einflussfaktoren
 - 4.2. Diagnose als Einflussfaktor
 - 4.3. Schwere des Herzfehlers als Einflussfaktor
 - 4.4. Anzahl stattgehabter Thorakotomien als Einflussfaktor
5. Der Vergleich der Ergebnisse der körperlichen Belastbarkeit mit veröffentlichten Daten bei Patienten mit AHF.

2 Methoden

2.1 Patienten und Diagnosen

Im Zeitraum zwischen November 2012 und Januar 2017 wurden im Deutschen Herzzentrum 607 Spiroergometrien bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern zur routinemäßigen Kontrolle ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit durchgeführt. Ausgewertet wurde stets die aktuellste, vollständige Untersuchung eines Patienten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit erworbenen Herzfehlern, beispielsweise Klappenvitien auf Grund einer Endokarditis. Ebenfalls nicht berücksichtigt wurden Patienten mit Kardiomyopathien.

Zur weiteren Charakterisierung der Patienten wurden die entsprechenden Krankenakten des Deutschen Herzzentrums Berlin insbesondere im Hinblick auf zugrundeliegende Diagnosen und Therapien studiert. Anhand dieser Daten wurden die Patienten in Diagnosegruppen eingeteilt.

Tabelle 1 Einteilung der Diagnosegruppen

Klappenvitien	Stenosen und Insuffizienzen der Aorten-, Pulmonal-, Mitralklappen und Trikuspidalklappen sowie Klappendysplasien (ausgeschlossen sind Klappenatresien, die mit einer ventrikulären Hypoplasie einhergehen)
Einfache Shuntvitien	Vorhofseptumdefekt (ASD), Ventrikelseptumdefekt (VSD), Persistierender Ductus Arteriosus (PDA), Partielle Lungenvenenfehleitmündung (PAPVC),
Aortenisthmusstenose (ISTA)	Patienten mit Aortenisthmusstenosen
TGA ASO	Patienten mit Transposition der großen Arterien nach arterieller Switch-Operation
Ebstein	Patienten mit Ebstein-Anomalie, sowohl nativ als auch nach Trikuspidalklappenrekonstruktion
Komplexe Shuntvitien	Atrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD), Double Outlet Right Ventricle (DORV), Totale Lungenvenenfehleitmündung (TAPVC), Truncus Arteriosus Communis (TAC)
Systemischer rechter Ventrikel (RV)	TGA mit atrialem Switch nach Mustard/Senning, kongenital korrigierte Transposition (ccTGA)

Fallot-ähnliche Morphologien (TOF)	Fallot Tetralogie, Pulmonalatresie mit VSD, DORV mit Pulmonalstenose
Fontan	Patienten mit univentrikulärer Anatomie nach kompletter Kreislaufftrennung (z.B. nach Totaler Cavopulmonaler Anastomose)
Komplexe, zyanotische Vitien	Patienten, die aufgrund ihrer Anatomie oder ihrer chirurgischen Intervention nicht den o.g. Kategorien zuzuordnen sind (z.B. nicht korrigierte univentrikuläre Anatomien, pulmonale Hypertonie)

Zusätzlich erfolgte orientiert an der Arbeit von Pfitzer et. al. (1) eine Einteilung der Herzfehler in leichte, mittelschwere und schwere Herzfehler.

Tabelle 2 Einteilung nach der Schwere der Herzfehler, angelehnt an Pfitzer et. al. (1)

Leichte Herzfehler	Vorhofseptumdefekt Ventrikelseptumdefekt Persistierendes Foramen Ovale Pulmonalklappenstenosen/ -insuffizienzen Mitralklappenstenosen/ -insuffizienzen Trikuspidalklappenstenosen/ -insuffizienzen Andere
Mittelschwere Herzfehler	Aortenklappenstenosen/ -insuffizienzen Aortenisthmusstenose Fallot Tetralogie Ebsteinanomalie Partielle Lungenvenenfehleimündung Andere
Schwere Herzfehler	Transposition der großen Arterien Kongenital korrigierte Transposition Atrioventrikulärer Septumdefekt Trikuspidalatresie Totale Lungenvenenfehleimündung Univentrikuläre Herzfehler Unterbrochener Aortenbogen Koronarerterienanomalie

2.2 Spiroergometrie

Im DHZB wird der Großteil der Spiroergometrien auf einem Fahrradergometer (eBike PC, Firmware Version 3.0, General Electric Healthcare) durchgeführt. Dabei wurde ein computerbasiertes Messsystem (Case™ Exercise Testing System mit Upgrade Kit Case ES; Version 6.6; General Electric Healthcare; incl. PowerCube®-Ergo; Ganshorn Medizin Electronic) verwendet, das für jeden einzelnen Atemzug das Gasvolumen und die Atemgaskonzentrationen misst und die oben beschriebenen Parameter der Spiroergometrie ableitet bzw. berechnet. Bei retardierten Patienten und Kindern, die den gewünschten Ablauf der Ergometrie nicht erfüllen können, sowie bei Patienten mit Herzschrittmacher mit Bewegungssensor kam teilweise eine Laufbandergometrie zum Einsatz.

Die gewonnenen Daten wurden in der systemeigenen Software Cardisoft (Version 6.7.3, General Electric Healthcare) erfasst und von dort manuell in eine Excel-Tabelle (Excel 2016) übertragen. Zeitgleich erfolgte die Blutdruckmessung mittels EKG getriggelter akustischer Messung sowie die kontinuierliche Messung der Sauerstoffsättigung (MasimoSet® Rad-8 sowie SunTech® Tango+ StressBP). Zusätzlich wurde ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm (KISSTM Multilead, General Electric Healthcare) abgeleitet und die Herzfrequenz ermittelt.

Das Ziel der Untersuchung besteht darin, möglichst detaillierte Informationen über die pathophysiologischen Zusammenhänge des Patienten, seine körperliche Leistungsfähigkeit und ihre Limitationen zu erhalten. Um eine gute Reproduzierbarkeit zu gewährleisten, laufen alle Untersuchungen nach festgelegten Untersuchungsprotokollen ab. Zur Auswahl eines geeigneten Untersuchungsprotokolls erfolgte vor Beginn der Untersuchung eine gründliche Anamnese hinsichtlich körperlicher Leistungsfähigkeit im Alltag, sportlicher Betätigung sowie Medikamenteneinnahme und Rauchgewohnheiten. Anhand dieser Daten wurde dann die zu erwartende maximale Belastung abgeschätzt. Bei Kindern wurde das passende Untersuchungsprotokoll mit Hilfe des DGPK Protokolls (64) anhand des Körpergewichts ausgewählt (Tabelle 1) und nach zu erwartender Belastbarkeit davon ausgehend individuell niedriger oder höher gewählt.

Tabelle 3 Auswahl des Untersuchungsprotokolls bei Kindern

Körpergewicht des Patienten in kg	Leistung in Watt zu Beginn der Untersuchung	Steigerung der Leistung in Watt, alle 2 Minuten	Ausbelastung nach 10 Minuten in Watt
20	10	10	60
30	15	15	90
40	20	20	120

Bei normal belastbaren erwachsenen Patienten liegt die zu erwartende maximale Leistung bei einem Zielwert von 3 Watt je Kilogramm Körpergewicht. Die Ausbelastung sollte nach ungefähr 8-12 Minuten erreicht werden (41). Im DHZB werden zur Untersuchung erwachsener bzw. jugendlicher Patienten Untersuchungsprotokolle verwendet, die sich an den Empfehlungen der American Thoracic Society und der American Heart Association bezüglich Spiroergometrien orientieren (45, 65). Die Auswahl des entsprechenden Protokolls (Tabelle 2) erfolgte anhand des Körpergewichts, der Belastbarkeit im Alltag und eventuell vorliegenden Ergebnissen aus Voruntersuchungen. Die Steigerung der Belastung erfolgte hierbei kontinuierlich und nicht stufenweise.

Tabelle 4: Wahl des Untersuchungsprotokolls bei Erwachsenen

Untersuchungsprotokoll	Leistung in Watt zu Beginn der Untersuchung	Steigerung der Leistung in Watt, alle 2 Minuten	Ausbelastung nach 10 Minuten in Watt
WHO 25	25	25	150
WHO 50	50	25	175
WHO 75	75	25	200

Vor Beginn der Ergometrie wurde eine Spirometrie zur Messung der Lungenfunktion durchgeführt. Anschließend erfolgte die ergometrische Untersuchung in 4 Phasen.

Phase 1 – Ruhephase

Der Patient sitzt für zwei Minuten ruhig, ohne zu treten auf dem Ergometer. Während dieser Zeit wird der Ruhepuls, der Blutdruck und die Sauerstoffsättigung in Ruhe gemessen.

Phase 2 – Leichte Belastung

Der Patient tritt für zwei Minuten lediglich mit sehr geringer Belastung von circa 6-10 Watt. Diese Phase bietet dem Patienten die Möglichkeit, sich mit der Bewegung auf dem Fahrradergometer vertraut zu machen.

Phase 3 – Belastungsphase

In dieser Phase läuft das zuvor ausgewählte Untersuchungsprotokoll ab. Der Patient wird angehalten, eine Umdrehungsrate von 60-70 Umdrehungen/min zu halten. Es werden fortwährend Puls, Blutdruck und Sauerstoffsättigung gemessen, sowie ein EKG abgeleitet. Diese Phase endet, wenn der Patient erschöpft ist und aufhören möchte, es zum Auftreten unten genannter Abbruchkriterien kommt oder der Patient ausbelastet ist (siehe Auswertung).

Absolute Abbruchkriterien:

- Erschöpfung und Wunsch des Patienten, die Untersuchung zu beenden
- Schwindel, Ataxie, Präsynkope
- Zeichen der Minderperfusion (Blässe, Zyanose)
- Moderate oder schwere Angina Pectoris
- Abfall des systolischen Blutdrucks um mehr als 10 mmHg im Vergleich zum Ruhewert
- Anhaltende Ventrikuläre Tachykardie (>30s)
- ST-Hebung (>1.0 mm) in Ableitungen ohne Q-Wellen (nicht V1 oder aVR)

Relative Abbruchkriterien:

- Erschöpfung, Dyspnoe, Giemen, Muskelkrämpfe, Beinschmerzen
- Zunehmende Angina
- Systolischer Blutdruck > 250 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck >125 mmHg
- Progredienter Abfall der Herzfrequenz
- Arrhythmie: polymorphe ventrikuläre Extrasystolen, Triplets, Supraventrikuläre Tachykardien, AV-Block II°/III°, Bradyarrhythmie
- ST-Strecken oder QRS-Veränderungen: ST Senkung >2 mm (horizontal oder deszendierend) oder deutliche QRS-Achsendrehung
- neuer Schenkelblock

Phase 4 – Erholungsphase

Nach Ende der Belastung tritt der Patient weitere 3 Minuten mit geringer Belastung von 6-25 Watt. Es werden erneut Puls, Blutdruck und Sauerstoffsättigung gemessen.

Auswertung

Als Referenzwerte für die Spiroergometrie und die Spirometrie wurden die Sollwerte von Wasserman und Jones verwendet. Zur Berechnung des Lower Limits of Normal für die VC und die FEV₁ wurden zusätzlich die neuen, von der Global Lung Initiative publizierten Referenzwerte verwendet.

In die Auswertung der spiroergometrischen Parameter, wie zum Beispiel VO₂max, VE/VCO₂ Slope und maximale Leistung in Watt (W), wurden ausschließlich die Daten der ausbelasteten Patienten miteinbezogen. In der Analyse der Lungenfunktion mittels Spirometrie wurden alle vollständigen Untersuchungen berücksichtigt, unabhängig davon, ob die später stattgefundene Spiroergometrie zur Ausbelastung geführt hat. Als vorrangiges Kriterium der Ausbelastung wurde der RER verwendet. Kinder, die einen RER $\geq 1,0$ erreicht haben, gelten als ausbelastet, erwachsene Patienten müssen mindestens einen RER von 1,1 erreichen.

Weitere Ausbelastungskriterien sind:

- Workload Soll (Watt) wurde erreicht
- Herzfrequenz über 165/min bei Kindern
- Herzfrequenz > 85% des Solls bei Erwachsenen
- $VO_2\text{max}$ Soll wurde erreicht.

Für den VE/VC_{O_2} Slope erstellten wir mit Hilfe der von Habedank et. al. publizierten Formeln zur Berechnung eines altersabhängigen, geschlechtsspezifischen Referenzwertes Normwerte für die Patienten (46). Da von Kleber et. al. gezeigt wurde, dass der VE/VC_{O_2} Slope bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ein sehr guter prognostischer Parameter ist, orientierten wir uns an dieser Arbeit und legten 130% des Referenzwertes als Grenze fest (66). Ein Überschreiten dieser Grenze spricht für eine schwerwiegende Störung der Atemeffizienz.

2.3 Spirometrie

Abbildung 2 verdeutlicht die angewandte Vorgehensweise zur Einteilung in restriktive und obstruktive Ventilationsstörungen, wobei obstruktive Ventilationsstörungen nicht näher betrachtet wurden.

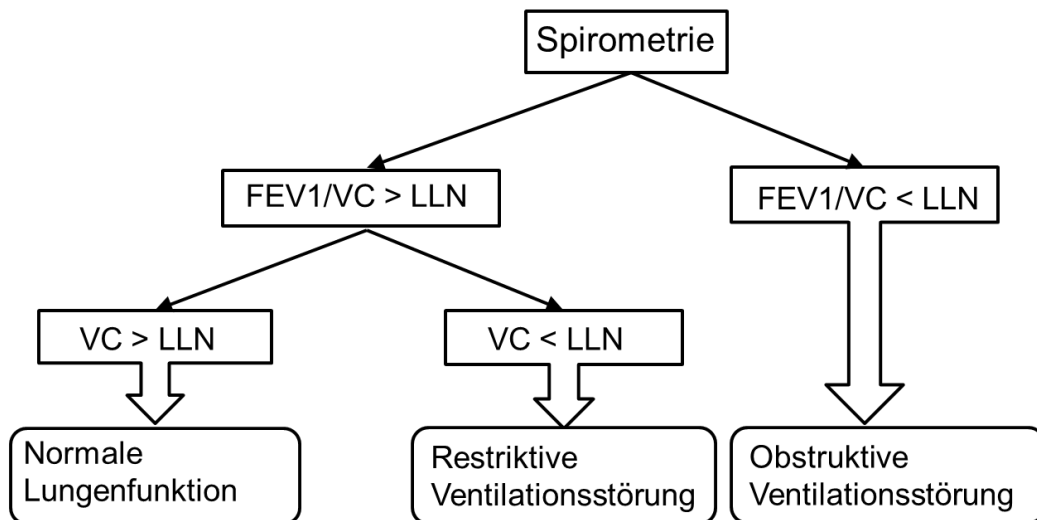


Abbildung 2 Einteilung der Ventilationsstörungen

Als Referenzwerte wurden die 2012 von der Global Lung Initiative publizierten spirometrischen Referenzwerte verwendet (67), die mit Hilfe der in SPSS importierten Referenzgleichungen berechnet wurden.

2.4 Statistische Analyse

Die Daten der Spiroergometrien sowie die aus den Patientenakten gewonnenen Informationen wurden mit Hilfe Microsoft Office Excel 2016 für Windows 10 in einer Tabelle zusammengetragen. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit IBM SPSS Statistics 25 für Windows (IBM Corp, veröffentlicht 2017, Armonk, NY, USA) ebenso die Erstellung von Grafiken.

Die Daten wurden mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung überprüft. Bei normalverteilten Daten wurde der t-Test nach Student sowie die einfaktorielle Varianzanalyse angewendet, um die Mittelwerte der verschiedenen Stichproben zu vergleichen. Konnte keine Normalverteilung der Daten angenommen werden, wurden die Stichproben mittels nicht parametrischer Test wie dem U-Test nach Mann und Whitney und dem H-Test nach Kruskal und Wallis auf signifikante Unterschiede geprüft. Um zwei abhängige, nicht normalverteilte Stichproben auf signifikante Unterschiede zu testen, wurde der Wilcoxon-Test verwendet. Als signifikant wurde jeweils eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ angenommen. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit $p \leq 0,001$ wird als höchst signifikant bezeichnet.

Die Untersuchung auf Einflussfaktoren erfolgte mittels univariater und multivariater Varianzanalyse. Der Einfluss metrisch skaliert Variablen wurde mit Hilfe von Kovarianzanalysen untersucht. Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten erfolgte bei den nicht normalverteilten Daten nach Spearman und Kendall.

Der Vergleich mit publizierten Daten erfolgte mit Hilfe der Bestimmung des 95%-Konfidenzintervalls (95%-CI) für das arithmetische Mittel. Lagen sowohl Angaben zu Mittelwert, Standardabweichung und Stichprobengröße vor, wurden die 95%-CIs für die beiden zu vergleichenden Mittelwerte, das 95%-CI für die Mittelwertsdifferenz sowie mittels t-Test für unabhängige Stichproben der korrespondierende p-Wert ermittelt, um über das Vorliegen signifikanter Unterschiede zwischen den Stichproben zu entscheiden. Bei Vergleichen eigener Daten mit solchen aus dem Mikrozensus (68), wie etwa bei den

Körpermaßen, wurde mit Hilfe des im Qualitätsbericht des statistischen Bundesamtes (69) angegebenen Standardfehlers ebenfalls das 95%-CI der Mittelwerte beider Stichproben berechnet (t-Test konnten hier wegen fehlender Angaben zur Fallzahl für die Teilstichproben des Mikrozensus nicht berechnet werden).

Überschneiden sich die Konfidenzintervalle der untersuchten Stichproben nicht, kann von einem auf dem Niveau von $\alpha=0,01$ statistisch signifikanten Unterschied ausgegangen werden (70). Um bei überlappenden Konfidenzintervallen zu überprüfen, ob dennoch ein auf dem 5%-Niveau signifikanter Unterschied besteht, wurde die Methode von Goldstein & Healy (64) verwendet. Hiernach ist die Differenz zwischen zwei arithmetischen Mitteln mit $\alpha=0,05$ signifikant von Null verschieden, wenn zwei um diese Mittelwerte geschlagene 83%-CIs einander nicht überlappen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenpopulation

3.1.1 Alter, Geschlecht und Diagnosen

Im Zeitraum zwischen November 2012 und Januar 2017 wurden bei 595 Patienten mit angeborenen Herzfehlern im Alter von 6 bis 69 Jahren (mean $28,3 \pm 13,8$ Jahre) Spiroergometrien durchgeführt. 52,8% der Patienten sind männlich, das heißt das Verhältnis von Männern zu Frauen beträgt 1,12. Dabei unterscheidet sich der Anteil der Männer zwischen den einzelnen Diagnosegruppen deutlich. In den Gruppen TGA ASO, ISTA und systemischen rechten Ventrikel ist der Anteil an männlichen Patienten besonders hoch (Tabelle 5).

Tabelle 5 Alter und Geschlechterverteilung in den Diagnosegruppen

	Anzahl (n)	Alter (mean)	Anteil männlich in %
TGA ASO	18	18,4	77,8
Fontan	54	21,1	50,0
TOF	117	26,3	53,8
ISTA	35	27,9	68,6
Klappenvitien	104	28,0	60,6
Komplexe Shuntvitien	86	28,5	39,2
Einfache Shuntvitien	74	31,3	41,9
systemischer RV	53	32,6	68,3
komplex zyanotische Vitien	7	33,7	57,1
Ebstein	47	35,9	34,0

150 Patienten sind jünger als 18 Jahre. Abbildung 3 zeigt die Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Altersgruppen. Bei den über 18-jährigen bilden die 25- bis 34-jährigen den größten Anteil. Die jüngste Patientengruppe sind die Patienten mit TGA nach Arterieller Switch Operation (ASO) (18,4 Jahre) und die älteste Gruppe sind die Patienten mit Ebstein Anomalie (35,9 Jahre) (Tabelle 5).

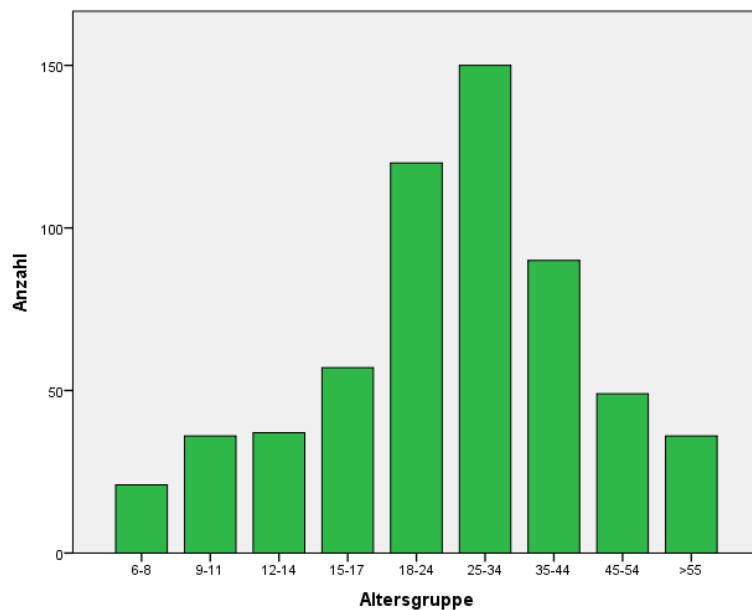


Abbildung 3 Altersverteilung der Patienten

Abbildung 4 zeigt die Verteilung der Patienten auf die unterschiedlichen Diagnosegruppen. Den größten Anteil bilden die Patienten mit Fallot Tetralogie, Klappenvitien und anderen nicht zyanotischen Herzfehlern.

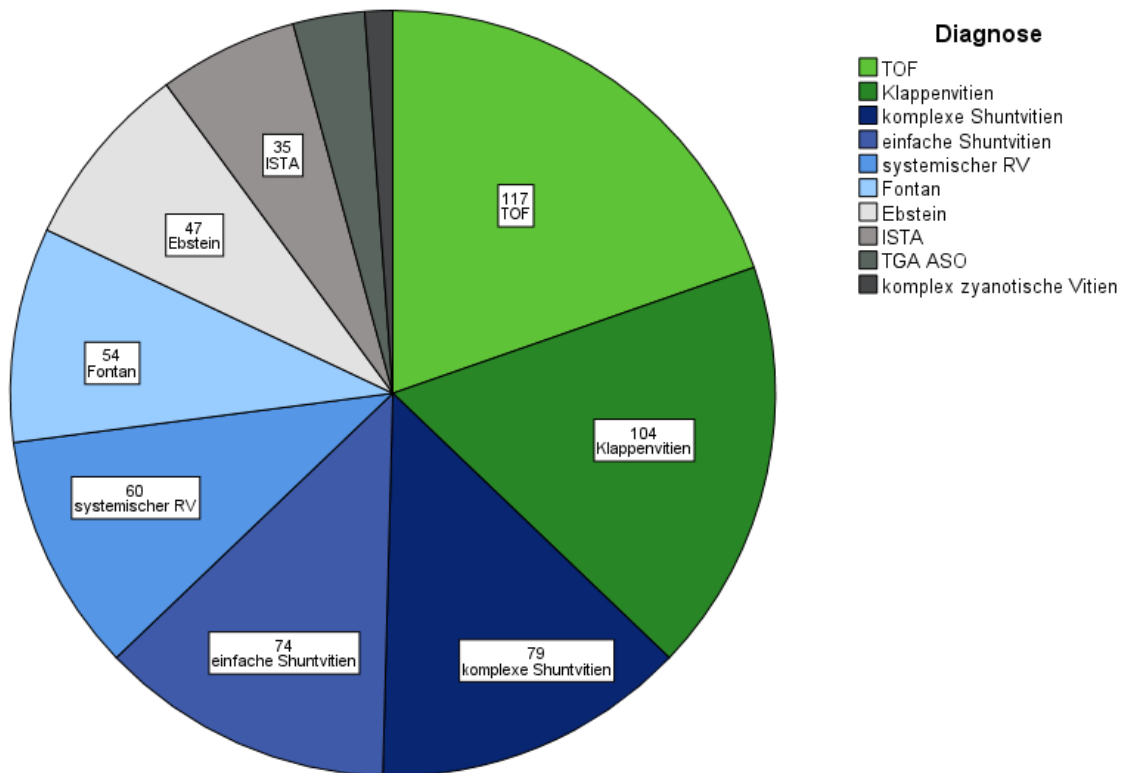


Abbildung 4 Verteilung auf die Diagnosegruppen

3.1.2 Schwere der Herzfehler

16,1% der Patienten weisen einen leichten und 30,8% einen schweren Herzfehler auf. Der größte Anteil fällt in die Gruppe der mittelschweren Herzfehler (53,1%, Tabelle 6). Dabei unterscheiden sich Kinder und Erwachsene signifikant im Hinblick auf die Schwere der Herzfehler: Kinder sind häufiger von schweren Herzfehlern betroffen, wohingegen die Erwachsenen häufiger mittelschwere Herzfehler aufweisen ($p=0,002$). Dabei gibt es bei den Kindern keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern, bei den Erwachsenen hingegen gibt es einen signifikanten Unterschied bei der Schwere der Herzfehler zwischen den

Geschlechtern ($p=0,019$). Männer sind häufiger von schweren Herzfehlern betroffen (32,8% vs. 22,2%) und Frauen weisen häufiger einen leichten Herzfehler auf (18,4% vs. 11,8%).

Tabelle 6 Schwere der Herzfehler bei Kindern und Erwachsenen

	Gesamt (n=595)	Erwachsene (n=445)	Kinder (n=150)
Leichte Herzfehler	16,1 %	14,8%	20,0%
Mittelschwere Herzfehler	53,1%	57,3%	40,7%
Schwere Herzfehler	30,8%	27,9%	39,3%

3.1.3 Körpergröße und Gewicht

Die mittlere Körpergröße liegt bei den Frauen bei 163,9 cm (95%-CI 162,8-165,0 cm) und bei den Männern 177,7 cm (95%-CI 176,7-178,7 cm). Damit sind die Frauen signifikant kleiner als der Durchschnitt in Deutschland (95%-CI Frauen 165,3-166,7 m) (68). Bei den Männern zeigt sich hingegen kein signifikanter Unterschied der Körpergröße im Vergleich zu den Daten aus dem Mikrozensus 2017 (95%-CI Männer 178,3-179,1 m) (68). Bei den Kindern zeigen 8% einen Kleinwuchs und 2,7% einen Hochwuchs (definiert durch Körpergröße unterhalb der 3. bzw. oberhalb der 97. Perzentile, Abbildung 5). Insgesamt liegen 65,3% der Kinder unterhalb der 50. Perzentile für die Körpergröße. Damit sind auch die Kinder mit AHF etwas kleiner als gesunde Kinder in Deutschland (71).

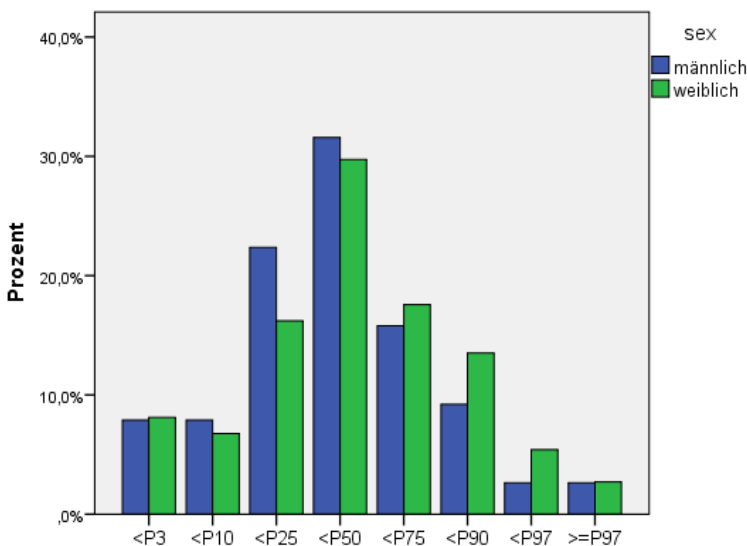


Abbildung 5 Körpergröße Kinder, dargestellt in Perzentilbereichen

Einhergehend mit der geringeren Körpergröße weisen unsere Patienten auch ein niedrigeres Gewicht als der Durchschnittsbürger auf. So wiegen Männer im Schnitt nur 78,9 kg (95%-CI 76,8-80,9 kg) statt 85,0 kg (95%-CI 84,7-85,4 kg) und Frauen 63,9 kg (95%-CI 62,0-65,8 kg) statt 68,7 kg (95%-CI 68,4-69,0 kg). Der durchschnittliche BMI beträgt bei den Frauen 23,8 kg/m² (95%-CI 23,1-24,4 kg/m²) und bei den Männern 24,9 kg/m² (95%-CI 24,3-25,5 kg/m²). Damit haben sowohl Männer als auch Frauen einen etwas geringeren BMI als die Durchschnittsbevölkerung (BMI Frauen 95%-CI 25,0-25,2 kg/m²; BMI Männer 95%-CI 26,6-26,8 kg/m²)(68). 59,4% der Frauen und 46,2% der Männer weisen laut BMI Normalgewicht auf. Abbildung 6 zeigt die Gewichtsverteilung bei den Erwachsenen im Detail.

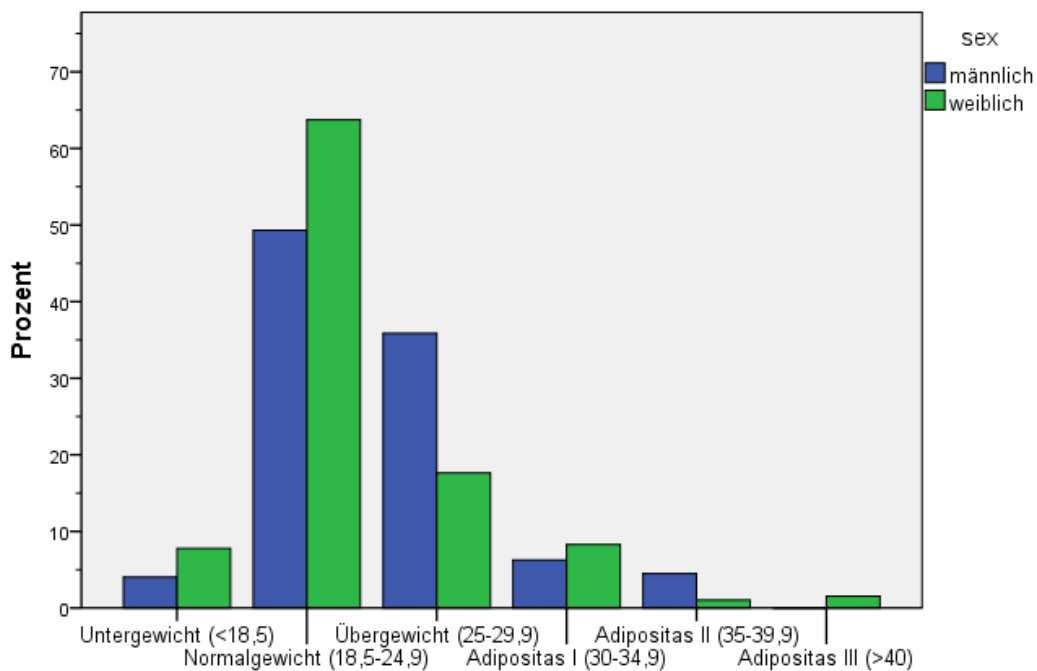


Abbildung 6 Gewichtsverteilung Erwachsene

Entsprechend des geringeren BMIs der Patienten mit AHF im Vergleich zur gesunden Allgemeinbevölkerung weisen sowohl Männer als auch Frauen häufiger Unter- und Normalgewicht und seltener Übergewicht und Adipositas auf als der bundesdeutsche Durchschnitt (Tabelle 7).

Tabelle 7 Vergleich der Gewichtsverteilung unserer Patienten mit dem deutschen Durchschnitt (68), relative Häufigkeit in Prozent

	Männer		Frauen	
	Eigene Daten	Durchschnitt in D	Eigene Daten	Durchschnitt in D
Untergewicht (<18,5)	4	0,8	7,8	3,3
Normalgewicht (18,5-25)	49,3	37,2	63,7	53,6
Übergewicht (25-30)	35,9	44,0	17,6	28,5
Adipositas I+II (30-40)	10,8	17,0	9,3	13,4
Adipositas III (>40)	0	1,1	1,6	1,2

Bei den Kindern wurde das Gewicht anhand der alters- und größenabhängigen Perzentilen für den BMI beurteilt (71). Als normalgewichtig gelten dabei Kinder, die zwischen der 10. und 90. Perzentile liegen. Bei unseren Patienten trifft das auf 68,7% zu. 5,3% der Patienten weisen starkes Untergewicht (<3.Perzentile) und 7,3% weisen Adipositas (>97. Perzentile) auf.

Hier lassen sich im Vergleich zu gesunden Kindern Unterschiede feststellen. Laut des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KIGGS) weisen 78% der Kinder in Deutschland Normalgewicht auf (72). Sowohl Unter- als auch Übergewicht tritt bei unseren minderjährigen Patienten häufiger als im bundesdeutschen Durchschnitt auf. Insgesamt 13,3% weisen Untergewicht oder starkes Untergewicht auf und 18% sind übergewichtig oder adipös. In der KIGGS-Studie waren 7% der Kinder von Untergewicht oder schwerem Untergewicht betroffen und 15% von Übergewicht und Adipositas.

Dabei unterscheidet sich der Anteil von Kindern mit Unter- bzw. Übergewicht je nach Schwere des zugrundeliegenden Herzfehlers. Die meisten Patienten mit Normalgewicht sind in der Gruppe der einfachen Herzfehler zu finden. Die Patienten mit mittelschweren Herzfehlern scheinen besonders von Übergewicht und Adipositas betroffen zu sein, während Untergewicht am häufigsten bei Patienten mit schweren Herzfehlern aufzutreten scheint (Tabelle 8).

Tabelle 8 relative Häufigkeit von Über- und Untergewicht je nach Schwere der Herzfehler bei Kindern, Angabe in Prozent

	Einfache Herzfehler	Mittelschwere Herzfehler	Schwere Herzfehler
Schweres Untergewicht	3,3	3,3	8,5
Untergewicht	10,0	6,6	8,5
Normalgewicht	76,7	65,6	67,8
Übergewicht	6,7	14,8	8,5
Adipositas	3,3	9,8	6,8

Mit steigendem Alter kommt es bei den Patienten zu einer Zunahme des BMIs ($r=0,4$; $p<0,01$, Abbildung 7). Einen ähnlichen Anstieg findet man auch in der Durchschnittbevölkerung.

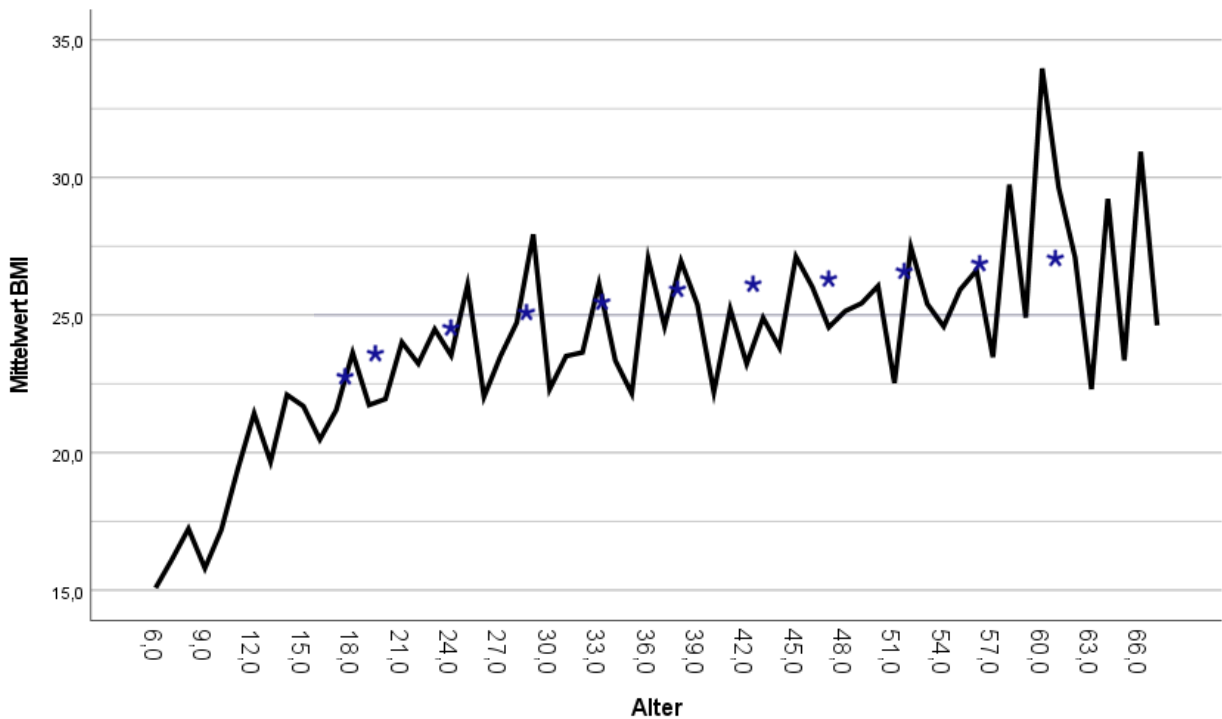


Abbildung 7 BMI in Abhängigkeit vom Alter für die Patienten aus dem DHZB (durchgezogene Linie) und die deutsche Bevölkerung (*), Daten aus dem Mikrozensus 2017 (68)

3.2 Kardiopulmonale Belastbarkeit

Nach Ausschluss aller nicht ausbelasteter Patienten verbleiben 554 Patienten. Dabei ist der Anteil nicht ausbelasteter Patienten in den Diagnosegruppen unterschiedlich. Während alle Patienten mit TGA ASO die Ausbelastung erreicht haben, haben in der Gruppe der ISTA 11,8% und in der Gruppe der komplex, zyanotischen Vitien sogar 14,3% der Patienten die Untersuchung vor Erreichen der Ausbelastung abgebrochen.

In der Tabelle 9 sind die spiroergometrischen Daten der Patienten dargestellt.

Tabelle 9 Spiroergometrische Basisdaten

	Gesamtanzahl	Ausbelastung	Alter	VO ₂ max [ml/min/kg]	VE/VCO ₂ slope	max Watt in % vom Soll
		Anteil nicht ausbelasteter Patienten in %	Mittelwert ± Standardabweichung	Mittelwert ± Standardabweichung	Mittelwert ± Standardabweichung	Mittelwert ± Standardabweichung
Klappenvitien	104	2,9%	28,0 ± 15,0	28,2 ± 8,4	25,9 ± 4,4	82,4 ± 26,3
TGA ASO	18	0,0%	18,4 ± 5,1	31,8 ± 6,6	24,4 ± 4,4	79,1 ± 16,8
Einfache Shuntvitien	74	6,8%	31,3 ± 15,9	26,1 ± 7,3	27,4 ± 5,6	83,8 ± 24,4
ISTA	35	11,8%	27,9 ± 12,3	29,6 ± 6,3	26,0 ± 4,3	90,2 ± 28,0
Ebstein	47	8,5%	35,9 ± 18,1	21,7 ± 6,6	30,1 ± 7,3	82,7 ± 31,9
Komplexe Shuntvitien	79	9,4%	28,5 ± 12,4	24,6 ± 7,9	28,1 ± 7,2	82,4 ± 35,0
systemischer RV	60	3,8%	32,1 ± 11,6	22,8 ± 5,6	27,6 ± 6,7	79,4 ± 28,3
TOF	117	2,6%	26,3 ± 11,3	25,5 ± 7,8	27,1 ± 6,4	74,9 ± 24,6
Fontan	54	9,4%	21,1 ± 10,4	24,4 ± 6,4	33,6 ± 11,5	75,0 ± 38,8
komplex zyanotische	7	14,3%	33,7 ± 16,0	19,4 ± 5,3	34,1 ± 9,9	68,3 ± 43,7

3.2.1 VO₂max

Die ausbelasteten Patienten erreichen im Median eine VO₂max von 25,6 ml/min/kg. Bezogen auf den jeweiligen individuellen Referenzwert für die VO₂max erreichen die Patienten 70,7% ihres Sollwertes.

3.2.1.1 Schwere der körperlichen Beeinträchtigung

Anhand der relativen VO₂max -Werte kann auch die Schwere der körperlichen Beeinträchtigung eingeteilt werden. Relative VO₂max -Werte über 90% sprechen dabei für eine normale Belastbarkeit, unterhalb von 50% kann von einer schweren Beeinträchtigung ausgegangen werden (2). Im untersuchten Kollektiv wiesen 45,7% der Patienten eine VO₂max zwischen 60% und 80% auf, was einer leichten körperlichen Beeinträchtigung entspricht (Abbildung 8).

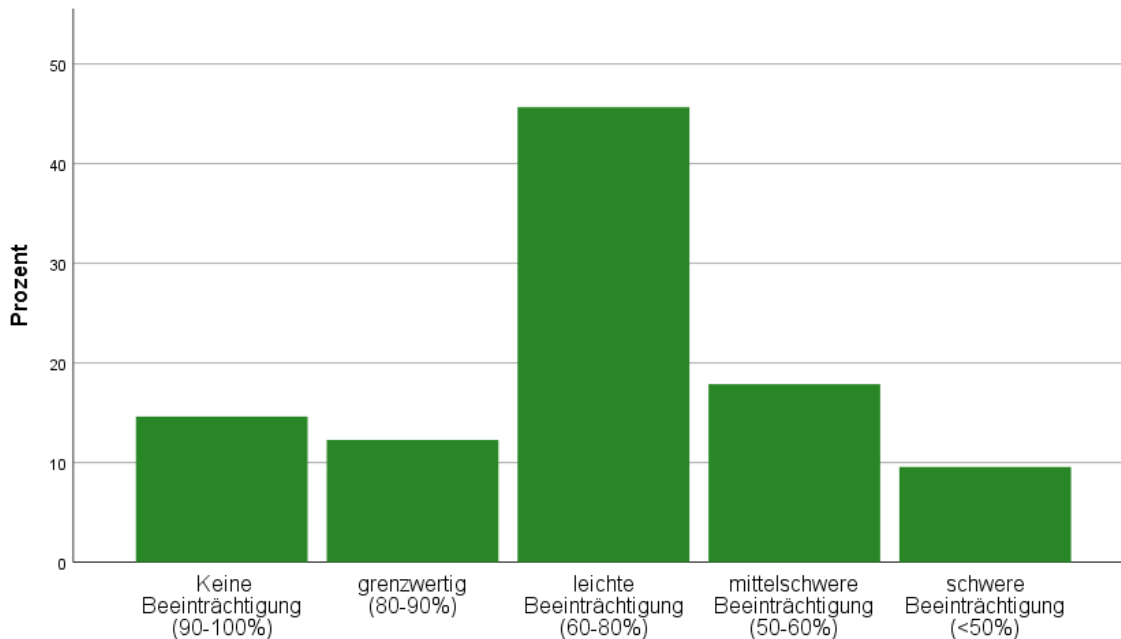


Abbildung 8 Schwere der körperlichen Beeinträchtigung

3.2.1.2 Einfluss der Diagnose auf die $VO_2\text{max}$

Sowohl die $VO_2\text{max}$ als auch die relative $VO_2\text{max}$ in %/Soll unterscheiden sich signifikant zwischen den Diagnosegruppen ($p=0,000$).

In der Abbildung 9 ist die relative $VO_2\text{max}$ detailliert für alle Gruppen mit mindestens 30 Patienten als Histogramm dargestellt. Die senkrechten Linien geben die 10., 25., 50., 75. und 90. Perzentile an. Angelehnt an Kempny et. al. wurde anhand der relativen $VO_2\text{max}$ die Schwere der Beeinträchtigung angegeben (2). Am wenigsten beeinträchtigt sind hier die Patienten mit einfachen Herzfehlern wie einem ASD oder VSD, Patienten mit Klappenvitien und ISTA. Patienten mit Ebstein, ToF und Fontanzirkulation weisen die niedrigsten relativen $VO_2\text{max}$ Werte auf. Bei den Fontanpatienten weist knapp ein Viertel eine schwere Beeinträchtigung auf, bei den Patienten mit TGA nach Arterieller Switch-Operation hingegen erfüllt kein Patient diese Kriterien.

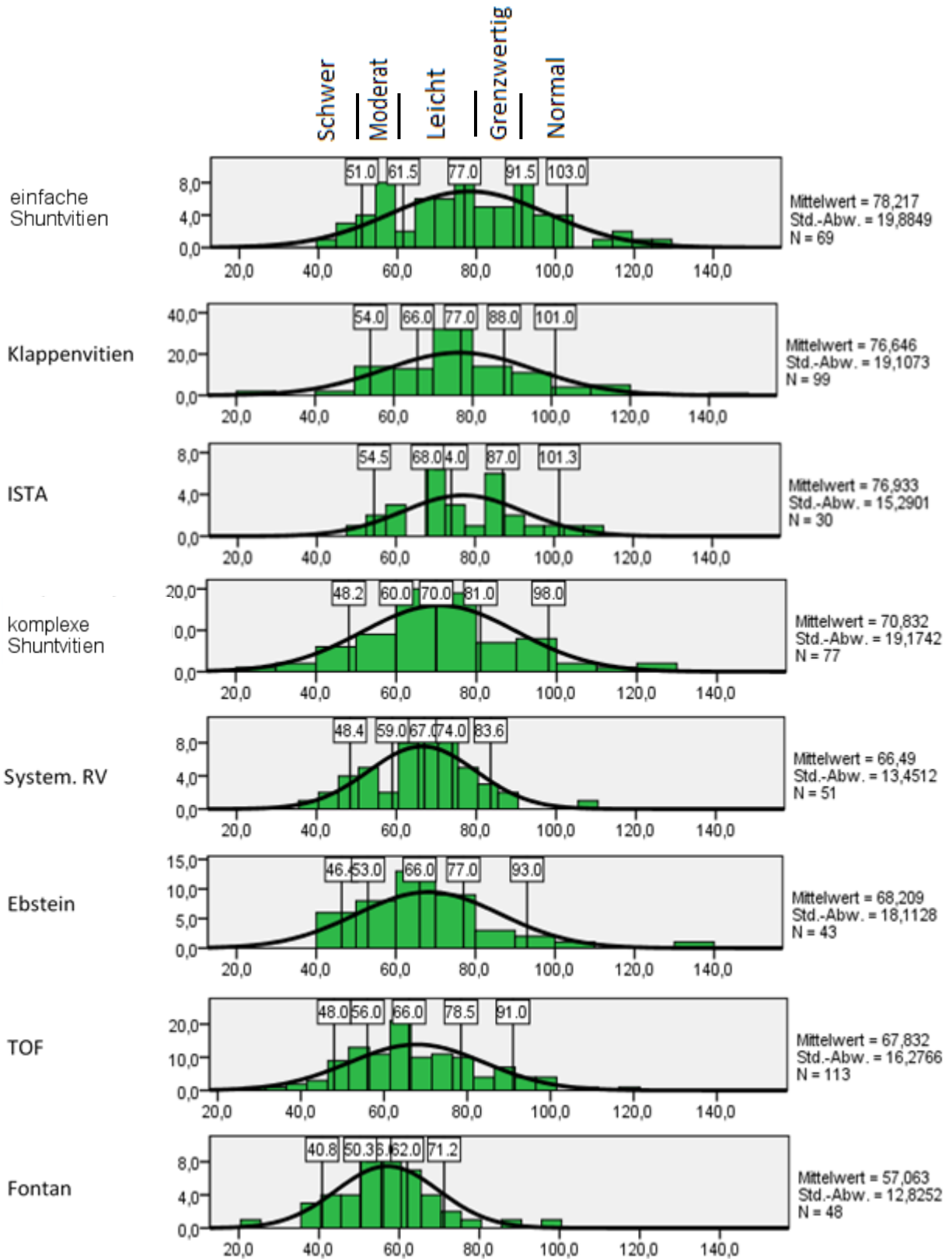


Abbildung 9 Relative VO₂max in %/Soll in Abhängigkeit von der Diagnose.

3.2.1.3 Einfluss des Geschlechts auf die VO₂max

Auch das Geschlecht hat einen signifikanten Einfluss auf die VO₂max (mean m= 26,8 ml/min/kg; w= 22,9 ml/min/kg, p<0,001), dieser zeigt sich auch schon im Kindesalter. Bei den Patienten bis einschließlich 18 Jahre liegt die VO₂max im Median bei den Jungen bei 30,1ml/min/kg und bei den Mädchen bei 26,8 ml/min/kg (p=0,01).

In der Tabelle 10 sind die Daten für Alter, VO₂max in Relation zum individuellen Referenzwert und VE/VCO₂ Slope getrennt nach Geschlecht und Diagnosen dargestellt. In der Gruppe der systemischen rechten Ventrikel zeigen Frauen signifikant höhere Werte der VO₂max in Relation zum individuellen Referenzwert als Männer. In allen übrigen Diagnosegruppen gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern.

Tabelle 10 Vergleich von Alter, VO₂max in Relation zum individuellen Referenzwert und VE/VCO₂ Slope zwischen den Geschlechtern

	Alter			VO ₂ max			VE/VCO ₂ Slope		
	männlich	weiblich	p-Wert	männlich	weiblich	p-Wert	männlich	weiblich	p-Wert
Klappenvitien	26,7 ± 14,8	30,0 ± 15,2	0,26	74,2 ± 19,0	78,1 ± 20,3	0,323	25,1 ± 4,4	27,7 ± 6,6	0,030*
TGA ASO	18,1 ± 5,1	19,8 ± 5,6	0,59	73,6 ± 11,0	86,5 ± 14,4	0,090	24,1 ± 3,6	25,5 ± 7,1	0,832
Einfache Shuntvitien	32,7 ± 17,0	30,2 ± 15,1	0,50	71,6 ± 20,9	80,2 ± 20,4	0,083	25,7 ± 3,5	28,8 ± 6,2	0,012*
ISTA	27,6 ± 12,3	28,5 ± 12,9	0,80	72,1 ± 12,8	80,8 ± 19,6	0,136	25,4 ± 4,9	28,5 ± 4,6	0,055
Ebstein	37,4 ± 15,9	35,1 ± 19,4	0,65	64,4 ± 11,3	69,2 ± 20,3	0,396	27,3 ± 6,7	31,3 ± 7,0	0,041*
Kompl. Shuntvitien	26,5 ± 11,6	29,8 ± 12,9	0,36	66,1 ± 22,2	71,9 ± 20,0	0,242	29,6 ± 10,8	28,9 ± 6,9	0,479
systemischer RV	32,1 ± 11,8	32,1 ± 11,5	0,85	62,7 ± 13,8	72,8 ± 9,3	0,006*	27,7 ± 5,7	27,4 ± 8,5	0,793
TOF	25,8 ± 11,0	26,9 ± 11,6	0,67	64,9 ± 17,2	70,15 ± 15,2	0,075	26,2 ± 5,6	28,2 ± 7,0	0,016*
Fontan	23,0 ± 9,8	19,3 ± 10,9	0,11	57,6 ± 12,2	54,4 ± 13,7	0,375	31,7 ± 6,2	35,9 ± 14,7	0,323
komplex zyanotische	36,5 ± 17,8	30,0 ± 16,0	0,86	51,5 ± 13,7	56,7 ± 14,5	0,700	35,4 ± 12,1	39,9 ± 15,1	0,480

Alter ist in Jahren angegeben, VO₂max in % von individuellen Referenzwert, VE/VCO₂ Slope ohne Einheit. *P<0,05.

Allerdings unterscheidet sich die Schwere der körperlichen Beeinträchtigung, abgeleitet von der relativen VO₂max, zwischen den Geschlechtern. Obwohl Männer im Mittel höhere Absolutwerte für die VO₂max erreichen, weisen sie signifikant seltener eine uneingeschränkte Belastbarkeit als Frauen auf. Dafür sind sie häufiger von einer mittelschweren Beeinträchtigung betroffen (Abbildung 10, p=0,009).

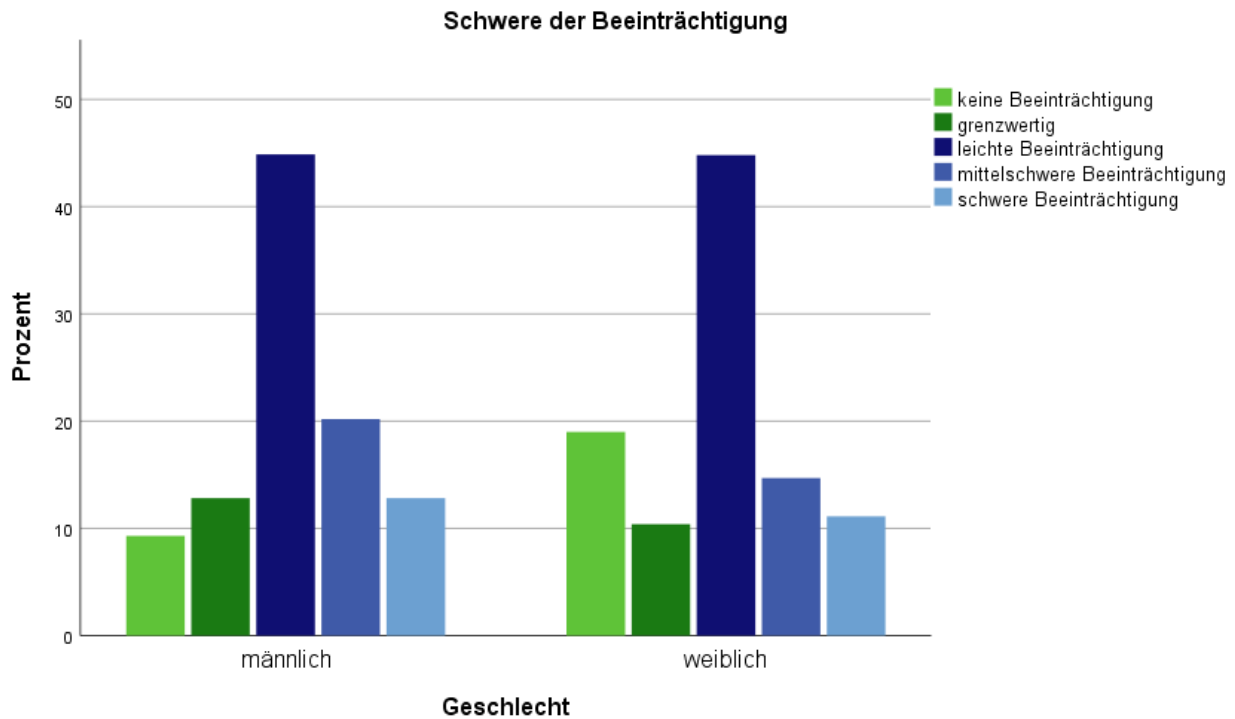


Abbildung 10: Schwere der Beeinträchtigung in Abhängigkeit vom Geschlecht. Keine Beeinträchtigung: VO₂max > 90%/Soll. Grenzwertig: VO₂max 80-90%/Soll. Leichte Beeinträchtigung: VO₂max 60-80%/Soll. Mittelschwere Beeinträchtigung: VO₂max 50-60%/Soll. Schwere Beeinträchtigung VO₂max <50%/Soll.

3.2.1.4 Einfluss des Alters auf die VO₂max

Es zeigt sich eine geringe, aber signifikante negative Korrelation zwischen dem Alter und der VO₂max ($r=-0,45$, $p<0,001$). Das bedeutet, dass die VO₂max mit zunehmendem Alter sinkt Abbildung 11.

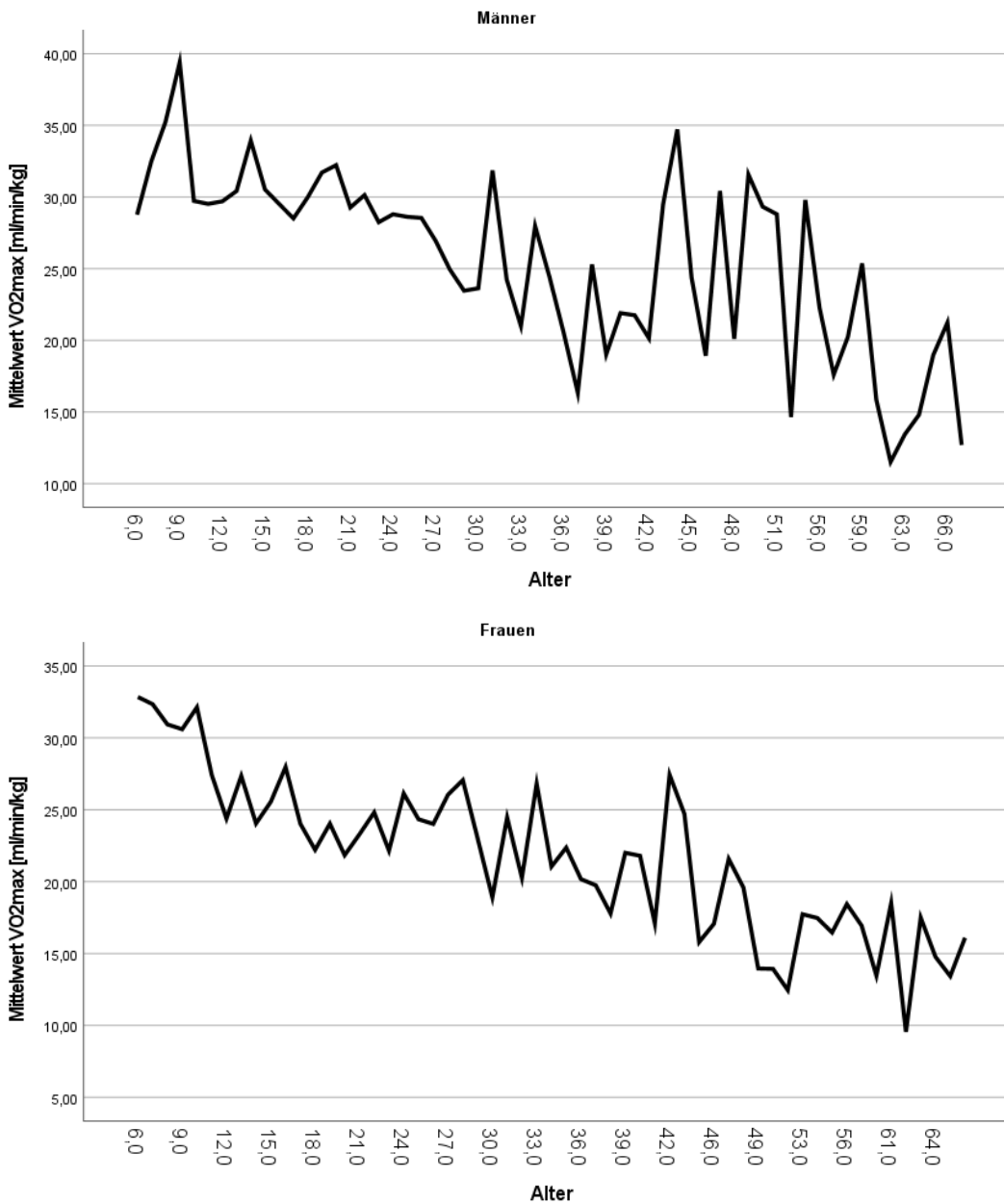


Abbildung 11 Mittlere VO₂max in Abhängigkeit vom Alter für Männer und Frauen

3.2.1.5 Einfluss des BMIs auf die VO₂max

Bei den erwachsenen Patienten korreliert die VO₂max signifikant mit dem BMI ($r=-0,28$, $p=0,000$), Patienten mit einem höheren BMI weisen demnach eine geringere VO₂max auf. Gleichzeitig weisen die untergewichtigen Erwachsenen den höchsten Anteil an Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit auf. 45,8% der Patienten mit einem BMI < 18,5 weisen eine VO₂max unterhalb von 50% ihres individuellen Sollwertes auf. Sowohl zu hohe als auch sehr niedrige BMI-Werte gehen also mit einer Verschlechterung der körperlichen Leistungsfähigkeit einher. Dieser Zusammenhang wird auch in Abbildung 12 deutlich.

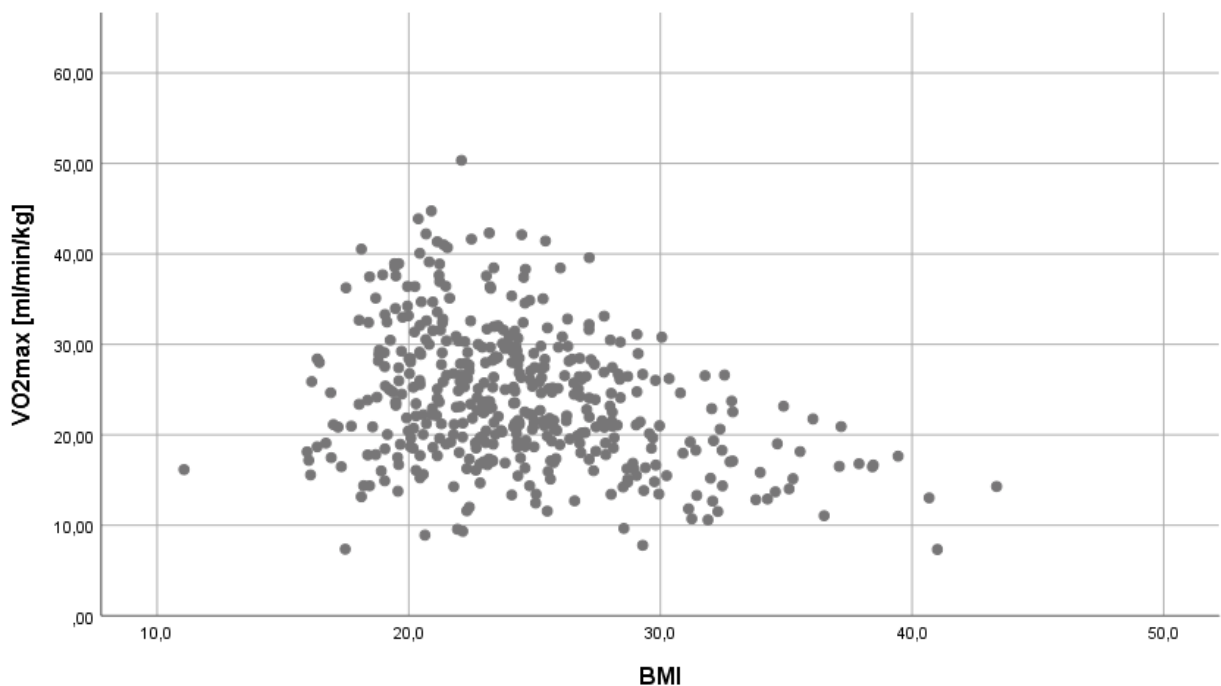


Abbildung 12 Korrelation vom BMI und VO₂max für alle Patienten > 18 Jahre

Bei den Kindern ist die negative Korrelation von BMI und VO₂max sogar noch etwas stärker ausgeprägt ($r=-0,37$, $p=0,000$). Bei Kindern scheint das Untergewicht hingegen keinen negativen Effekt auf die VO₂max zu haben.

3.2.2 Herzfrequenz und chronotrope Insuffizienz

In Ruhe liegt die Herzfrequenz bei 88 Schläge/ Minute (mean=88,0; SD=15,6). Bei maximaler Belastung erreichen die Patienten eine Herzfrequenz von 162 Schläge/ Minute (mean=162,0; SD=25,1). Das entspricht im Mittel 82,1% ihres individuellen Referenzwertes für die maximale Herzfrequenz.

Zwischen den Diagnosegruppen zeigen sich teils signifikante Unterschiede im Hinblick auf die Herzfrequenz. Patienten mit Fontankreislauf erreichen im Mittel 75% ihres Sollwertes für die maximale Herzfrequenz. Sie unterscheiden sich darin signifikant von den Patienten mit ISTA (mean=86%; p=0,030) und einfachen Shuntvitien (mean=86%; p=0,005).

Die Herzfrequenzreserve liegt im Median bei 71 Schlägen pro Minute. 52,3% der ausbelasteten Patienten erreichen 85% ihres altersspezifischen Referenzwertes für die maximale Herzfrequenz nicht und weisen damit eine chronotrope Insuffizienz auf.

Betrachtet man die chronotrope Insuffizienz mittels chronotropem Index $< 0,8$, weisen sogar 69,9% der Patienten eine unzureichende Steigerung der Herzfrequenz unter Belastung auf.

3.2.3 Maximaler Sauerstoffpuls

Der maximale Sauerstoffpuls als Indikator für das Schlagvolumen des Herzens beträgt bei den Männern im Mittel 12,4 ml, bei den Frauen 8,8 ml ($p < 0,01$). Im Mittel erreichen die Patienten 67,4% ihres Referenzwertes für den maximalen Sauerstoffpuls.

Der maximale Sauerstoffpuls für die verschiedenen Diagnosegruppen ist in Abbildung 13 dargestellt.

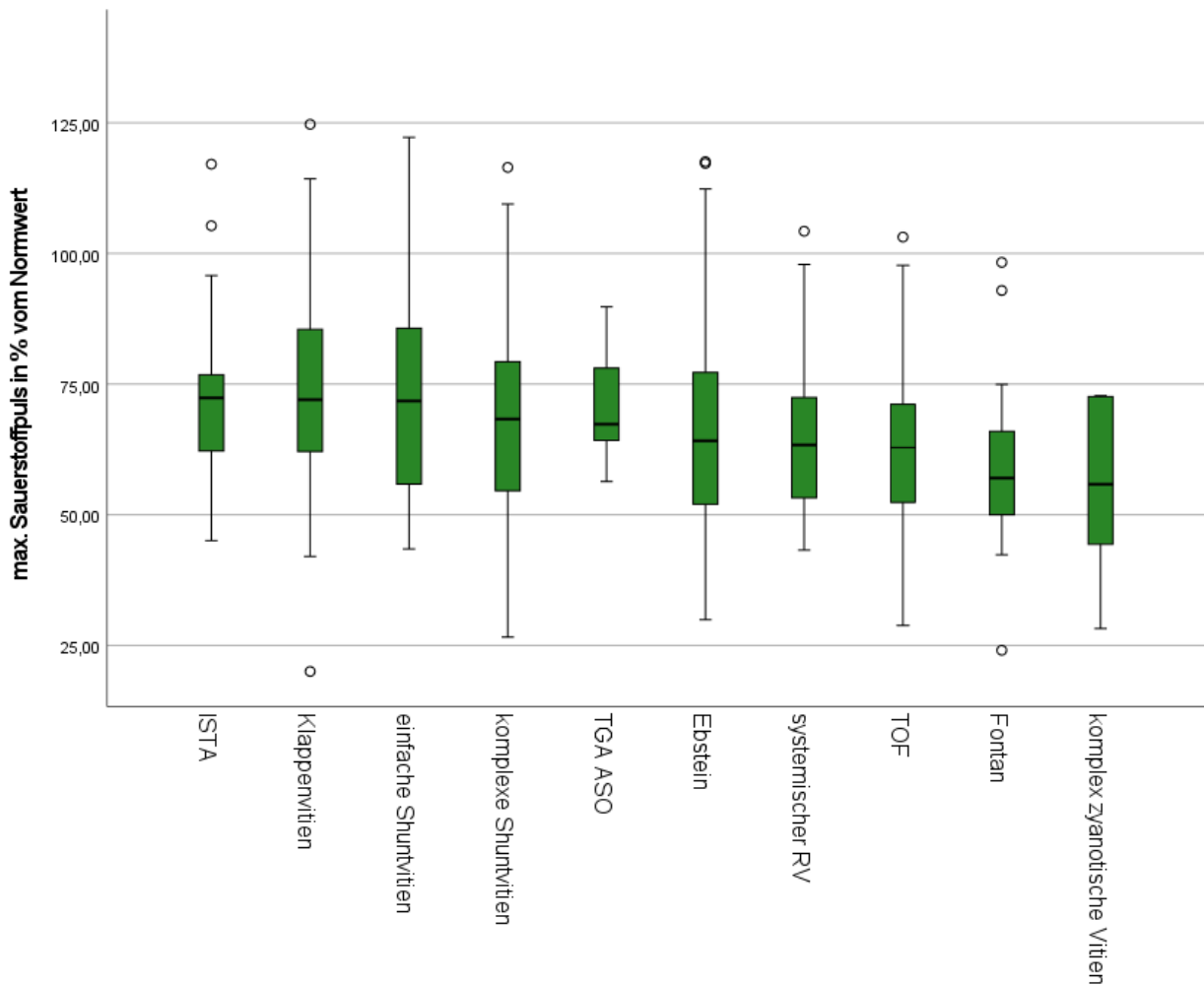


Abbildung 13 Maximaler Sauerstoffpuls in Abhängigkeit von der Diagnose

3.2.4 Blutdruck

3.2.4.1 Blutdruck in Ruhe

In Ruhe weisen die erwachsenen Patienten einen systolischen Blutdruck von 122 mmHg auf (mean=122 mmHg; SD=18,0). Bei den Kindern beträgt der Blutdruck in Ruhe 116 mmHg (mean=116 mmHg; SD=14,6). Dabei sind Kinder signifikant häufiger von arterieller Hypertonie betroffen: 15,6% der Erwachsenen und 24,6% der Kinder weisen in Ruhe hypertone Blutdruckwerte auf (p=0,017).

Insgesamt liegt bei 64,9% der Kinder ein normaler und bei 10,1% der Kinder ein hochnormaler Blutdruck vor. 18,9% der Patienten, also ungefähr ein Fünftel hat eine Hypertonie ersten Grades und 6,1% der Kinder eine Hypertonie zweiten Grades (Abbildung 14).

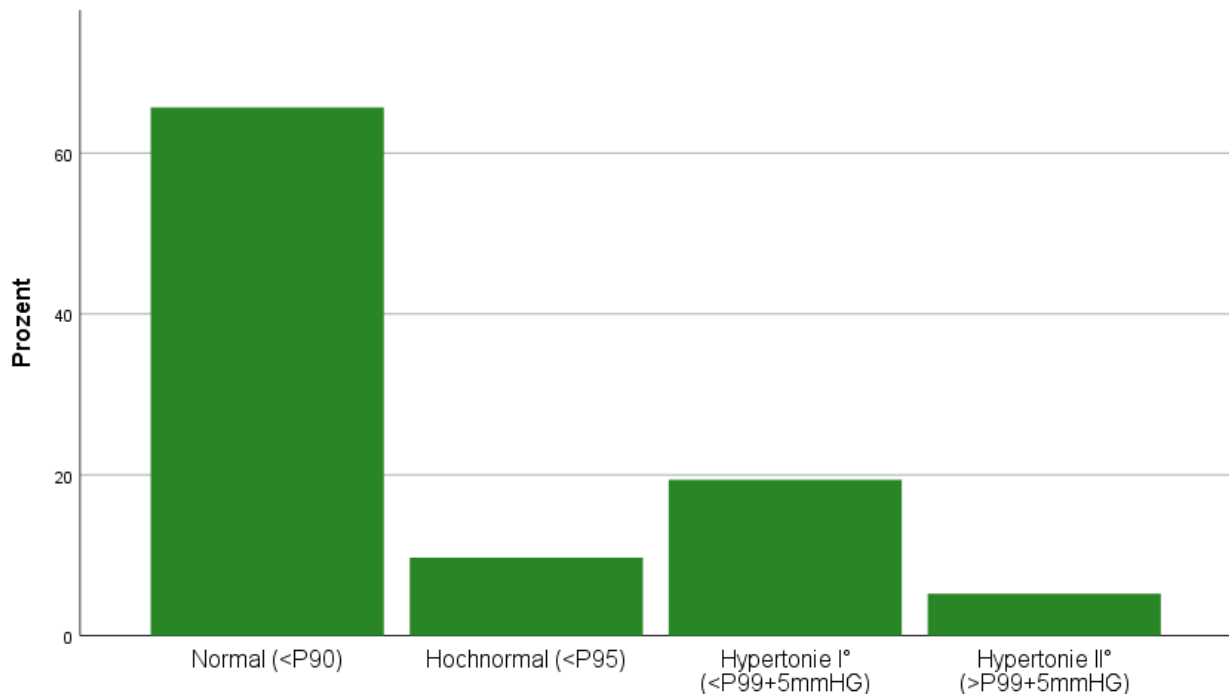


Abbildung 14 Hypertonie bei Kindern

Die Blutdruckwerte in Ruhe unterscheiden sich zwischen den einzelnen Gruppen nur geringfügig und reichen von 111 mmHg bei Fontan-Patienten bis zu 131 mmHg im Median bei Patienten mit ISTA. Dabei unterscheiden sich die Patienten mit ISTA signifikant von den Patienten mit Fontan und systemischem rechten Ventrikel ($p < 0,05$).

Abbildung 15 zeigt den Anteil von Patienten mit arterieller Hypertonie in Ruhe für die Diagnosegruppen. Diese unterscheiden sich signifikant ($p = 0,034$).

Bei den Erwachsenen findet man den größten Anteil hypertoner Patienten in der Gruppe der Aortenisthmusstenosen. Hier zeigen 32% der Patienten Blutdruckwerte von mindestens 140mmHg. In der Gruppe der Fontanpatienten hingegen zeigt kein Patient erhöhte Blutdruckwerte.

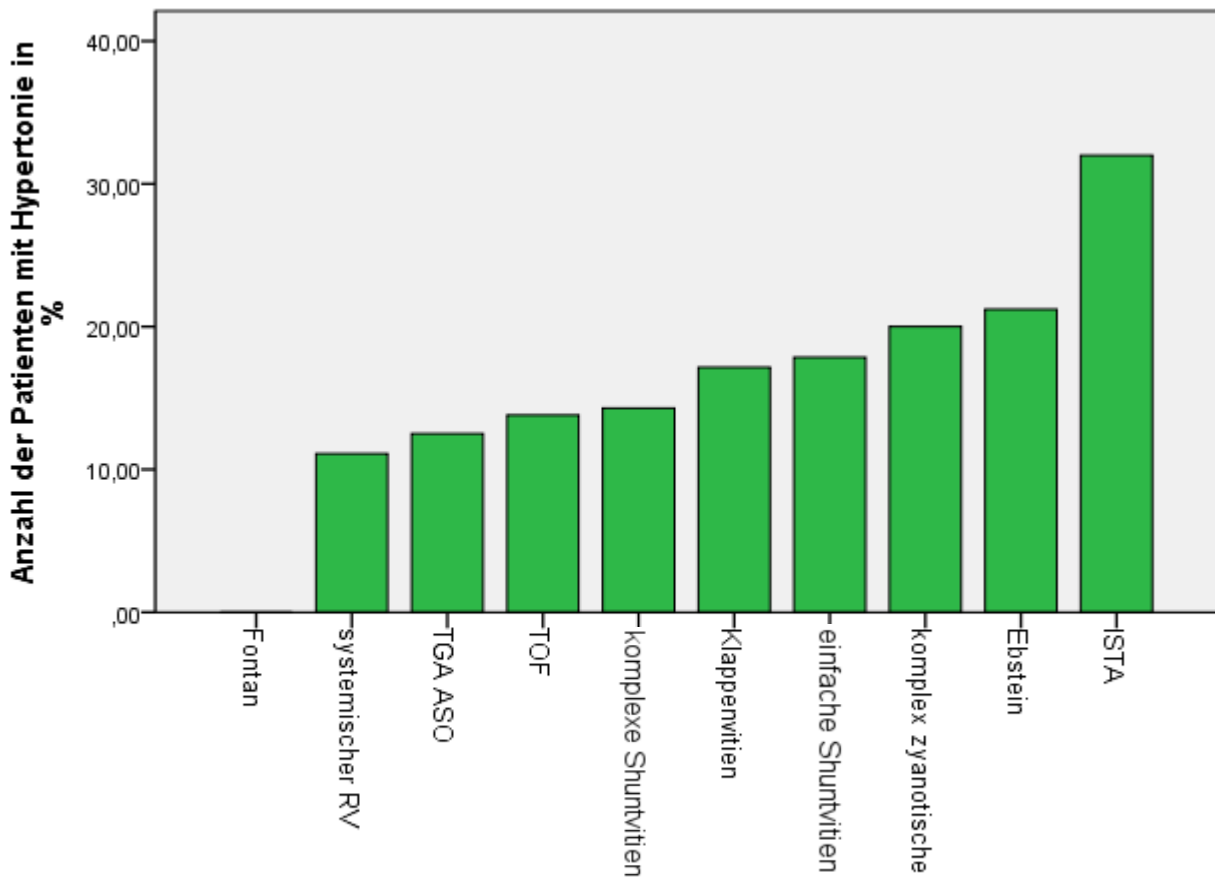


Abbildung 15 Prozentsatz der Patienten mit Hypertonie in Ruhe

In Tabelle 11 ist der Blutdruck bei Kindern für alle Gruppen mit mindestens 5 Patienten dargestellt. Dabei zeigt die Gruppe der Klappenitien den höchsten Anteil an Patienten mit normalem Blutdruck (77,4%), Patienten mit ISTA den höchsten Anteil an Patienten mit Hypertonie 1. oder 2. Grades. Die Unterschiede sind auf Grund der geringen Gruppengrößen jedoch nicht signifikant ($p=0,096$).

Tabelle 11 Blutdruck bei Kindern

	Klappen- vitien	TGA ASO	Ebstein	Komplexe Shuntvitien	TOF	Fontan	Einfache Shuntvitien	ISTA
	N=31	N=10	N=10	N=19	N=25	N=22	N=17	N=8
Normal (<P90)	77,4%	60,0%	70,0%	63,2%	72,0%	59,1%	58,8%	37,5%
Hochnormal (<P95)	6,5%	0,0%	20,0%	10,5%	8,0%	13,6%	11,8%	0,0%
Hypertonie I° (<P99+5mmHG)	16,1%	20,0%	10,0%	21,1%	8,0%	18,2%	29,4%	50,0%
Hypertonie II° (>P99+5mmHG)	0,0%	20,0%	0,0%	5,3%	12,0%	9,1%	0,0%	12,5%

3.2.4.2 Blutdruck bei Belastung

Bei maximaler Belastung liegt der mittlere systolische Blutdruck bei den Erwachsenen bei 162 mmHg (mean=162,0; SD=31,2) und bei den Kindern bei 144 mmHg (mean=144 mmHg; SD=28,4).

7,0 % der Erwachsenen und 6,2% der Kinder zeigen eine Belastungshypertonie, das heißt der Blutdruck bei maximaler Belastung überschreitet ihren individuellen, von Leistung und Alter abhängigen oberen Grenzwert. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,733$).

Signifikante Unterschiede zeigen sich hinsichtlich des Blutdrucks bei maximaler Belastung zwischen den Patienten der unterschiedlichen Diagnosegruppen ($p<0,001$). Die medianen Werte reichen hier von 140 mmHg bei Fontan-Patienten bis zu 186 mmHg bei Patienten mit Aortenisthmusstenose. Dabei unterscheiden sich die Patienten mit ISTA signifikant von allen anderen Patientengruppen ($p<0,05$). Abbildung 16 Blutdruck in Ruhe und bei Belastung in mmHg verdeutlicht den unterschiedlich stark ausgeprägten Blutdruckanstieg in den einzelnen Gruppen. Besonders bei den Blutdruckwerten bei maximaler Belastung wird eine große Diskrepanz der einzelnen Werte auch innerhalb der Gruppen deutlich und lässt weitere entscheidende Einflussfaktoren auf den Blutdruck vermuten.

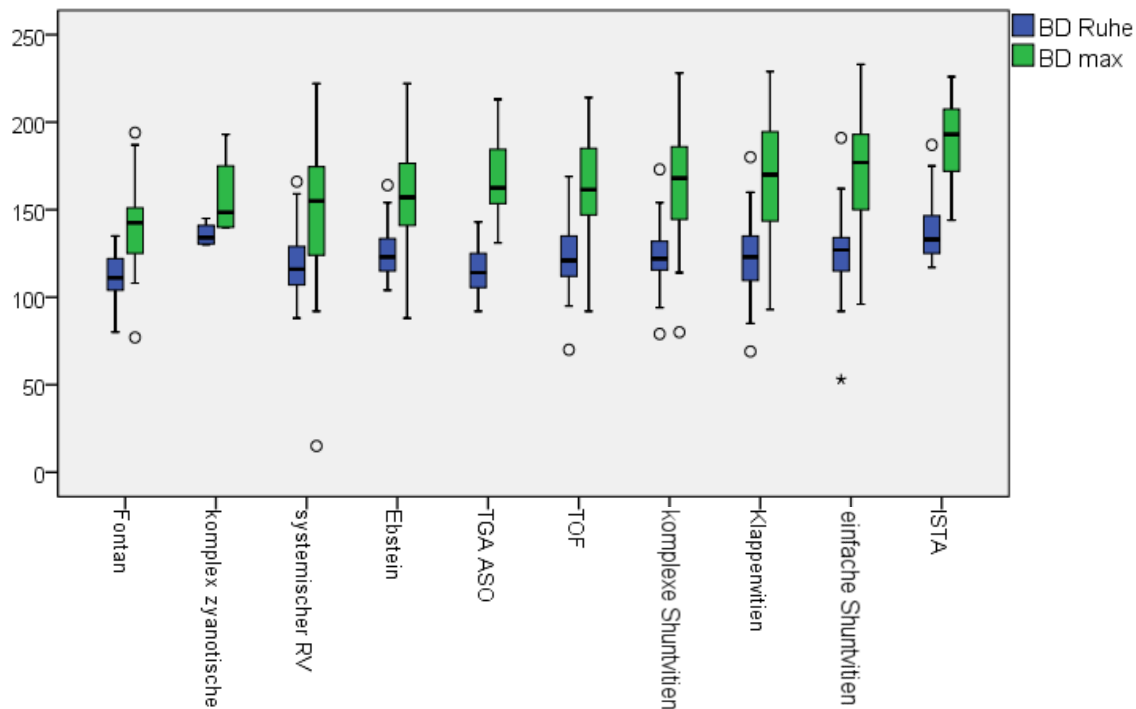


Abbildung 16 Blutdruck in Ruhe und bei Belastung in mmHg

Als ebenfalls signifikant stellt sich der Unterschied in der Häufigkeit der Belastungshypertonie dar ($p=0,049$). Während bei den erwachsenen Patienten mit Aortenisthmusstenose circa ein Fünftel eine Belastungshypertonie aufweisen, zeigt keiner der Fontan-Patienten bei maximaler Belastung Blutdrücke, die den oberen Grenzwert überschreiten.

Bei 7,9% der Erwachsenen und 4,5% der Kinder kam es im Gegensatz dazu unter Belastung zu keinem Blutdruckanstieg oder sogar einem Blutdruckabfall. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,181$).

Besonders bei Patienten mit komplex, zyanotischen Vitien (16,7%), systemischen RV (15,5%) und Ebstein (14,0%) kam es zu keinem Blutdruckanstieg oder sogar zu einem Blutdruckabfall unter Belastung. Diese Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen sind allerdings nicht signifikant ($p=0,069$).

3.2.5 Leistung

Im Mittel erreichen die Patienten 1,99 Watt/kg bei maximaler Belastung. Das entspricht 80% ihres alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwertes für die Leistung (mean=75,0; SD=28,5%). 57,1% der Patienten erreichten 80% ihres Referenzwertes für die maximale Leistung nicht.

Für die maximal erreichte Leistung je kg Körpergewicht lässt sich ein signifikanter Einfluss der Diagnose zeigen ($p=0,03$), der auch bestehen bleibt, wenn die $VO_2\text{max}$ als Kontrollvariable verwendet wird. Der Einfluss der Diagnose auf die erbrachte Leistung hängt also nicht allein von der erbrachten $VO_2\text{max}$ ab.

Dabei reichen die Mittelwerte für die erbrachte Leistung in Relation zum individuellen Referenzwert von 90,2% (ISTA) bis 68,3% (komplex zyanotische Vitien). Diese Unterschiede zwischen den Patientengruppen sind signifikant ($p=0,005$).

Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen der Herzfrequenzreserve und der Leistung in Watt/kg ($r=0,42$; $p<0,01$). Patienten mit einer höheren HRR erbringen in der Spiroergometrie eine höhere Leistung.

Die erbrachte Leistung wird auch vom Geschlecht signifikant beeinflusst (mean m=2,1 Watt/kg; w=1,7 Watt/kg, $p=0,000$), dieser Einfluss zeigt sich jedoch vorrangig im Erwachsenenalter. Bei den Patienten unter 18 Jahren zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

Außerdem zeigt sich ein Zusammenhang zwischen dem Alter und der maximal erreichten Leistung je kg Körpergewicht ($r=-0,27$, $p=0,000$). Das bedeutet, dass die maximal erreichte Leistung mit zunehmendem Alter sinkt. Der Einfluss des Alters auf die Leistung kann allerdings allein auf die mit dem Alter sinkende $VO_2\text{max}$ zurückgeführt werden, ein direkter Einfluss des Alters auf die Leistung besteht nicht ($p=0,12$).

3.3 Respiratorische Funktionalität

3.3.1 Atemeffizienz - VE/VCO₂ Slope

Der VE/VCO₂ Slope als Maß für die Atemeffizienz liegt im Median bei 26,7. Dabei weisen 16,1% der Patienten einen VE/VCO₂ Slope über 130% des Normwertes auf und zeigen somit eine schwerwiegende Störung der Atemeffizienz.

VE/VCO₂ Slope unterscheidet sich signifikant zwischen den Diagnosegruppen (p=0,000). Hierbei reichen die Mediane für die einzelnen Diagnosegruppen von 23,6 bei Patienten mit TGA ASO bis 32,4 bei Patienten mit Fontankreislauf.

Während bei den Patienten mit einfachen Herzfehlern, ISTA, Klappenvitien, komplexen Shuntvitien und TGA ASO nur circa 10% einen Slope über 130% ihres individuellen Referenzwertes aufweisen, sind bei den Fontan-Patienten fast die Hälfte von einer schwerwiegenden Störung der Atemeffizienz betroffen (Abbildung 17).

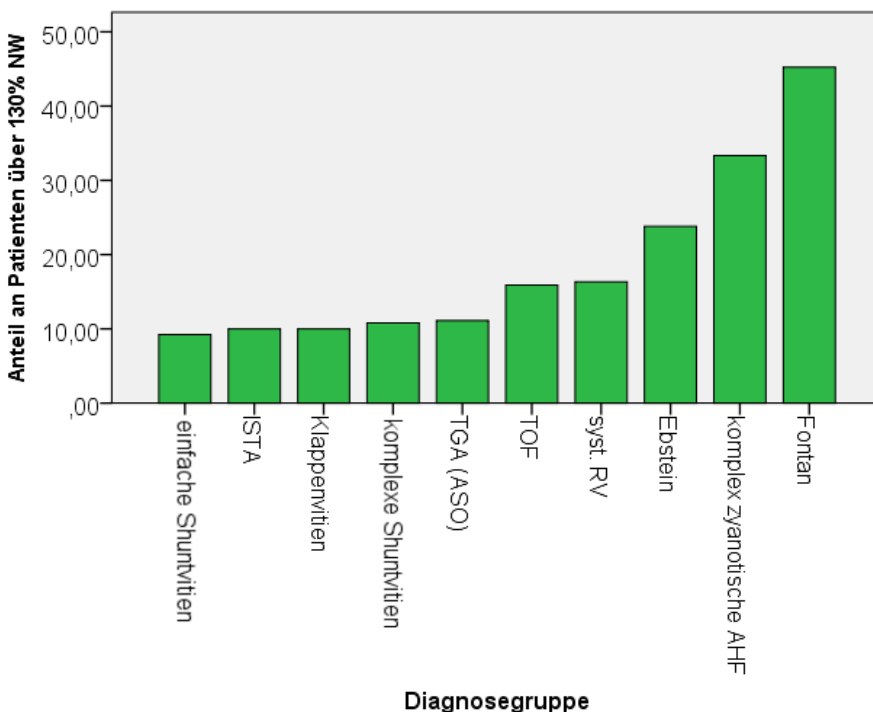


Abbildung 17 Anteil an Patienten mit VE/VCO₂ Slope > 130% des Normwertes

Zusätzlich wird der VE/VCO₂ Slope signifikant vom Geschlecht beeinflusst (mean m=25,8; w=28,0, p=0,000).

Außerdem gibt es eine signifikante negative Korrelation zwischen dem VE/VCO₂ Slope und der VO₂max (r=-0,4; p<0,01). Patienten mit hohem VE/VCO₂ Slope weisen demnach niedrigere VO₂max-Werte auf.

3.3.2 Sauerstoffsättigung

Die mittlere Sauerstoffsättigung beträgt in Ruhe 95,9% und bei Belastung 92,9%. Dieser Abfall der Sauerstoffsättigung unter Belastung ist höchst signifikant (p<0,001).

Die Sauerstoffsättigung in Ruhe und unter Belastung unterscheidet sich ebenfalls signifikant zwischen den Diagnosegruppen (p<0,001). Dabei reichen die Werte in Ruhe von 97,1% bei Patienten mit einfachen Shuntvitien bis hin zu 90,4% bei Patienten mit komplex zyanotischen Herzfehlern (Tabelle 12). Bei Belastung liegt die Sauerstoffsättigung zwischen 95,5% bei Patienten mit Aortenisthmusstenose und 82,2% bei komplex zyanotischen Vitien. Sowohl in Ruhe als auch bei Belastung weisen die Patienten mit Fontan und komplex zyanotischen Vitien signifikant niedrigere Werte für die Sauerstoffsättigung auf als die übrigen Diagnosegruppen. Lediglich die Patienten mit komplex zyanotischen Vitien zeigen auf Grund der kleinen Gruppengröße keinen signifikanten Unterschied der Sauerstoffsättigung in Ruhe und bei maximaler Belastung. Bei den übrigen Patienten kommt bei maximaler Belastung zu einem signifikanten Abfall der Sättigung (p<0,05; siehe auch Tabelle 12).

Tabelle 12 Sauerstoffsättigung in Ruhe und bei maximaler Belastung

	Sauerstoffsättigung in Ruhe	Sauerstoffsättigung bei Belastung	p-Wert
Klappenvitien	96,6 ± 2,3	94,9 ± 3,2	<0,000*
TGA ASO	96,8 ± 1,6	95,1 ± 2,5	0,024*
Einfache Shuntvitien	97,1 ± 1,9	94,3 ± 4,7	<0,001*
ISTA	97,2 ± 1,3	95,5 ± 2,4	0,002*
Ebstein	96,4 ± 2,5	91,8 ± 8,6	0,003*
Komplexe Shuntvitien	96,0 ± 3,5	92,6 ± 8,2	0,003*
systemischer RV	96,0 ± 2,0	93,5 ± 4,2	0,001*
TOF	96,5 ± 3,1	92,1 ± 8,6	<0,001*
Fontan	90,6 ± 4,8	87,5 ± 6,3	0,013*
komplex zyanotische Vitien	90,4 ± 6,6	82,2 ± 13,7	0,313

*signifikant mit $P < 0,05$.

3.3.3 Restriktive Ventilationsstörungen

43,2% der Patienten weisen eine Vitalkapazität unterhalb der 5. Perzentile bei gleichzeitig normalem Tiffeneau-Index auf, sodass bei diesen Patienten von einer restriktiven Ventilationsstörung (RVS) ausgegangen werden kann. Im Mittel erreichten die Patienten 80,1% ihres individuellen Referenzwertes für die Vitalkapazität.

Betrachtet man die Schwere der RVS zeigen 77,4% aller betroffenen Patienten lediglich eine leichte restriktive Ventilationsstörung, definiert als relative VC größer als 60%. Circa ein Fünftel der Patienten mit RVS sind von einer mittelschweren und nur 4,3% von einer schweren Form (rel. VC < 40%) betroffen.

Der Anteil restriktiver Ventilationsstörungen unterscheidet sich in den Diagnosegruppen deutlich ($p=0,000$). Am häufigsten sind Patienten mit Fontanzirkulation (66,7%) und Fallotscher Tetralogie (54,9%) betroffen. Die Gruppe der TGA ASO (22,2%) und der Klappenvitien (24,2%) weisen den geringsten Anteil an restriktiven Störungen auf.

Tabelle 13 stellt die Schwere der Ventilationsstörungen für die einzelnen Diagnosegruppen dar. Auch hier zeigen sich signifikante Unterschiede ($p=0,000$). Es wird ersichtlich, dass die

Patienten mit TGA ASO nicht nur den geringsten Anteil an RVS aufweisen, sondern auch lediglich von der leichten Form betroffen sind. Den höchsten Anteil schwerer RVS findet man bei den Fontan-Patienten.

Tabelle 13 Schwere der restriktiven Ventilationsstörungen

	Schwere der RVS			
	leicht (VC>60%)	mittelschwer (VC=40-60%)	schwer (VC<40%)	keine RVS
Klappenvitien	19,2%	4,0%	1,0%	75,8%
TGA ASO	23,5%	0,0%	0,0%	76,5%
Ebstein	29,5%	6,8%	0,0%	63,6%
Komplexe Shuntvitien	42,2%	7,2%	0,0%	50,6%
systemischer RV	34,6%	5,8%	3,8%	55,8%
TOF	37,7%	14,9%	2,6%	44,7%
Fontan	51,0%	15,7%	5,9%	27,5%
komplex zyanotische Vitien	42,9%	14,3%	0,0%	42,9%
Einfache Shuntvitien	31,0%	5,6%	2,8%	60,6%
ISTA	47,1%	2,9%	0,0%	50,0%

3.4 Schwere der Herzfehler als Einflussfaktor auf die Leistungsfähigkeit und Lungenfunktion

3.4.1 Schwere der Herzfehler und VO₂max

Für die verwendete Einteilung nach Schwere des Herzfehlers lässt sich ein signifikanter Zusammenhang mit der relativen VO₂max zeigen ($p < 0,001$).

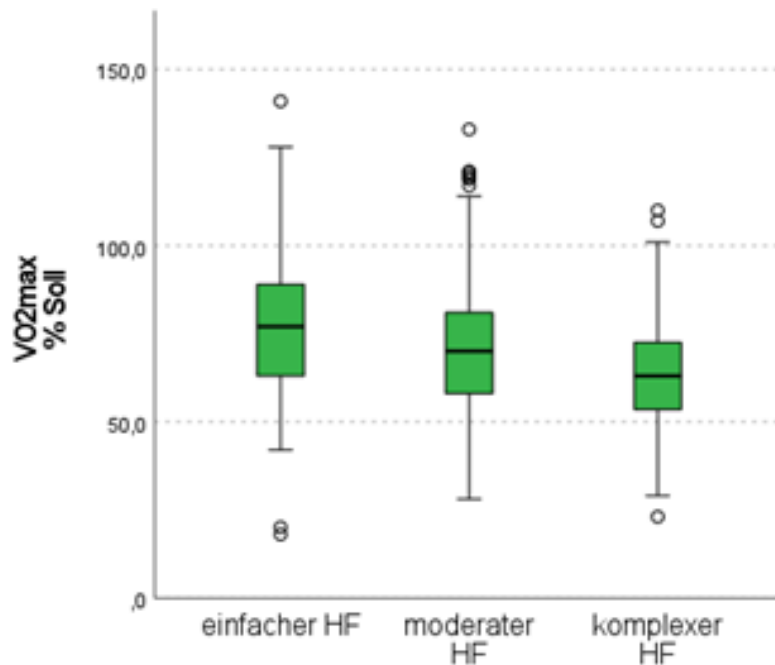


Abbildung 18 relative VO₂max nach Schwere des Herzfehlers

Dabei korreliert die Schwere des Herzfehlers signifikant mit der relativen VO₂max ($p < 0,001$).

3.4.2 Schwere des Herzfehlers und chronotrope Insuffizienz

Für die verwendete Einteilung nach Schwere der Herzfehler besteht eine signifikante Korrelation mit dem Auftreten einer chronotropen Insuffizienz bei den Patienten. Sowohl für den Schwellenwert von 85% des individuellen Referenzwertes als Marker für chronotrope Insuffizienz als auch für den chronotropen Index lässt sich eine signifikante Korrelation mit der Schwere des Herzfehlers zeigen ($r = -0,14$; $p = 0,001$ bzw. $r = -0,15$; $P < 0,001$).

3.4.3 Schwere des Herzfehlers und Blutdruck

Es besteht eine geringe Korrelation zwischen Schwere des Herzfehlers und Blutdruck bei maximaler Belastung ($r=-0,16$, $p<0,001$). Patienten mit schwereren Herzfehlern weisen niedrigere maximale Blutdruckwerte auf.

Außerdem lässt sich ein signifikanter Unterschied für den Blutdruckabfall bei Belastung und die Schwere des Herzfehlers feststellen. Bei Patienten mit schweren Herzfehlern tritt signifikant häufiger ein mangelnder Blutdruckanstieg oder ein Blutdruckabfall bei Belastung auf ($r=0,12$; $p=0,004$). Für die Belastungshypertonie besteht kein Zusammenhang mit der Schwere des Herzfehlers.

3.4.4 Schwere des Herzfehlers und Leistung

Es besteht eine signifikante, wenn auch nur sehr gering ausgeprägte Korrelation der erbrachten Leistung in Relation zum individuellen Referenzwert und der Schwere des Herzfehlers ($r= -0,11$; $p=0,007$). Patienten mit schwereren Herzfehlern erreichen niedrigere Werte für die Leistung in Bezug auf ihren individuellen Referenzwert.

3.4.5 Schwere des Herzfehlers und VE/VCO₂ Slope

Im Hinblick auf den VE/VCO₂ Slope besteht ein signifikanter Zusammenhang mit der Schwere des Herzfehlers ($r=0,14$; $p=0,002$). Patienten mit schweren Herzfehlern weisen einen signifikant höheren Slope auf, als die Patienten mit leichten und moderaten Herzfehlern ($p= 0,006$). Zwischen Patienten mit leichten und moderaten Herzfehlern besteht hinsichtlich des Slopes allerdings kein signifikanter Unterschied. Die Schwere des Herzfehlers korreliert mit der Anzahl der Patienten, die in der jeweiligen Gruppe eine schwerwiegende Störung der Atemeffizienz (VE/VCO₂ Slope oberhalb der 130% ihres Referenzwertes) aufweisen ($r=0,14$; $p=0,001$).

3.4.6 Schwere des Herzfehlers und Sauerstoffsättigung

Es besteht eine geringe, signifikante Korrelation zwischen Sauerstoffsättigung und Schwere des Herzfehlers. Patienten mit schwereren Herzfehlern weisen signifikant niedrigere Werte für die Sauerstoffsättigung sowohl in Ruhe ($r=-0,32$; $p<0,001$) als auch bei Belastung auf ($r=-0,25$; $p<0,001$).

3.4.7 Schwere des Herzfehlers und Lungenfunktion

Es besteht eine Korrelation zwischen Schwere des Herzfehlers und dem Anteil von Patienten, die eine restriktive Ventilationsstörung aufweisen ($r=0,14$, $p<0,001$). 42,0% der Patienten mit leichten Herzfehlern haben eine restriktive Ventilationsstörung, bei den Patienten mit schweren Herzfehlern sind 64,1% davon betroffen (Tabelle 14).

Tabelle 14 Lungenfunktionsergebnisse entsprechend der Schwere des Herzfehlers

	Anteil restriktiver Ventilationsstörungen	Relative Vitalkapazität (Mittelwert)
Einfache Herzfehler	42,0%	86,8%
Moderate Herzfehler	52,7 %	79,9%
Schwere Herzfehler	64,1 %	76,8%

Dabei korreliert die Schwere des Herzfehlers auch mit der prozentual erreichten Vitalkapazität ($r=-0,18$, $p<0,001$, Abbildung 19).

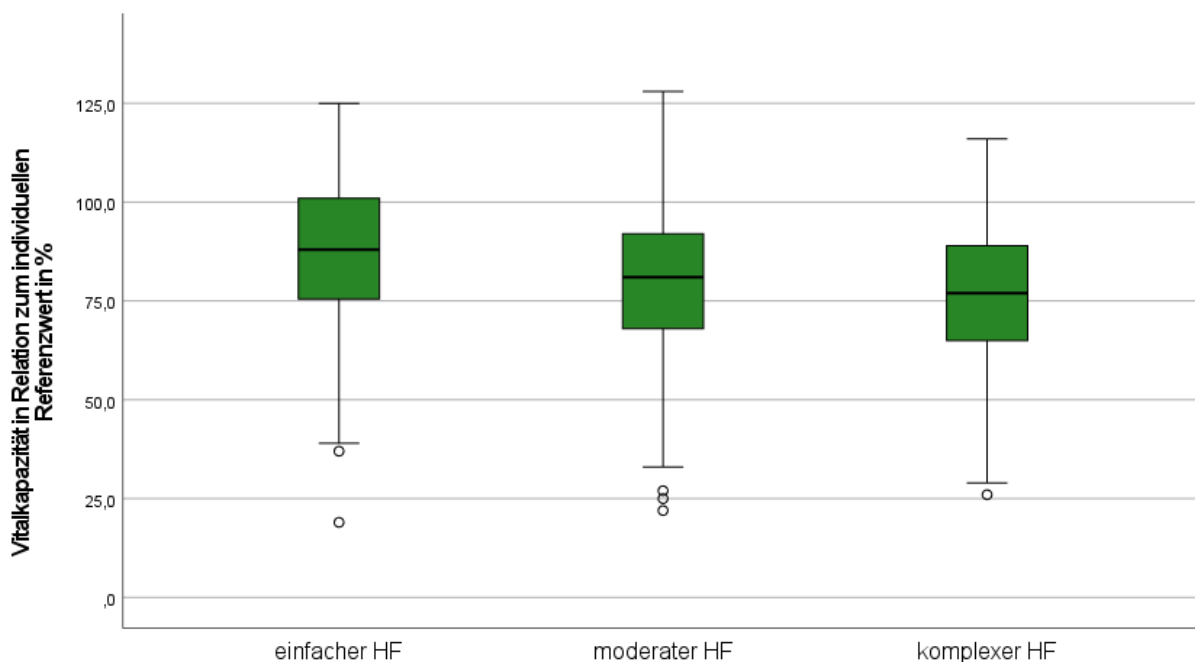


Abbildung 19 Relative Vitalkapazität, dargestellt je nach Schwere des Herzfehlers

3.5 Anzahl der Thorakotomien als Einflussfaktor auf die Leistungsfähigkeit und Lungenfunktion

3.5.1 Anzahl der Thorakotomien und VO₂max

Die relative VO₂max korreliert signifikant mit der Anzahl bei dem Patienten durchgeführter Thorakotomien ($r=-0,33$; $p<0,001$, Abbildung 20). Dabei erreichen Patienten, die noch nie thorakotomiert wurden, die höchsten mittleren Werte von 79,8%. Die Patienten, die bereits sechs Mal thorakotomiert wurden, erreichten im Mittel nur noch 54,3% ihres individuellen Referenzwertes.

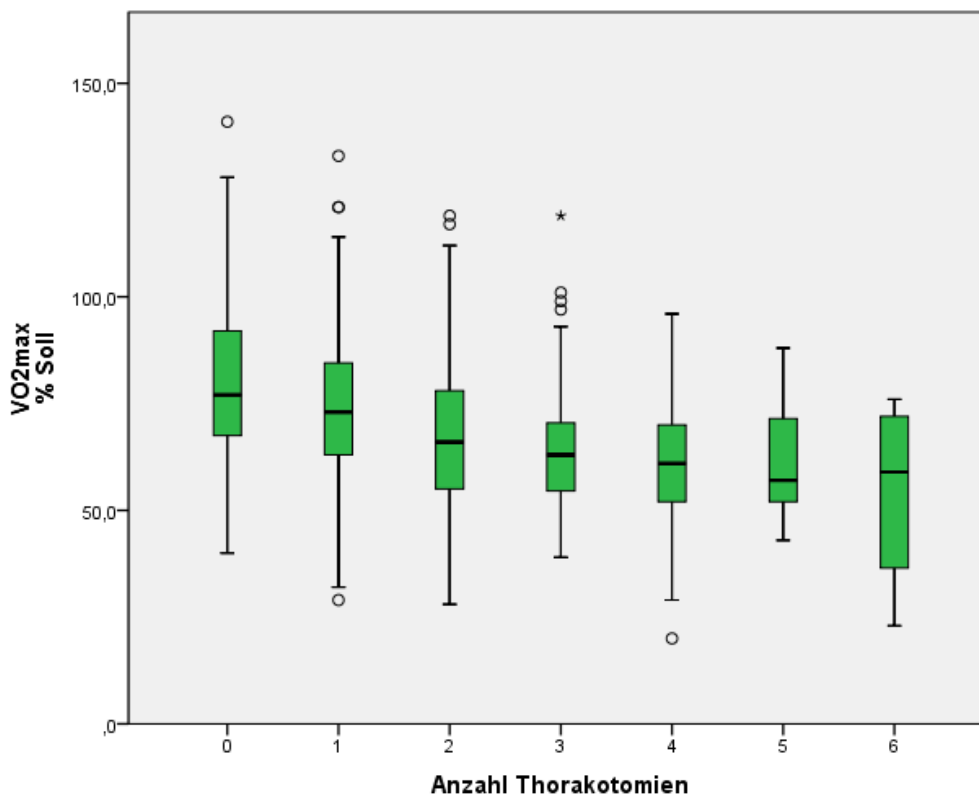


Abbildung 20 Relative VO₂max in Abhängigkeit von der Anzahl stattgefundener Thorakotomien

3.5.2 Anzahl der Thorakotomie und chronotrope Insuffizienz

Einen Zusammenhang findet man auch zwischen Anzahl stattgefundener Thorakotomien und erreichter maximaler Herzfrequenz in Relation zum altersabhängigen Referenzwert.

Hier zeigt sich eine Abnahme der maximalen Herzfrequenz mit Zunahme der durchgeführten Thorakotomien ($r=-0,32$; $p<0,001$). So erreichen Patienten, die nicht thorakotomiert wurden, im Mittel 88,9% ihres Referenzwertes, die Patienten mit 6 Thorakotomien in der Vergangenheit nur noch 75,3%.

Dieser Zusammenhang wird auch bei der Betrachtung der Anzahl von Patienten mit bestehender chronotroper Insuffizienz deutlich. Mit steigender Anzahl erfolgter Thorakotomien steigt auch die Anzahl der Patienten, die eine chronotrope Insuffizienz aufweisen ($r=-0,32$; $p<0,001$).

3.5.3 Anzahl der Thorakotomien und Blutdruck

Es lässt sich eine sehr geringe, wenn auch hoch signifikante Korrelation zwischen Anzahl der stattgefundenen Thorakotomien und dem maximalen Blutdruck bei Belastung zeigen ($r=-0,15$; $p=0,002$). Mit steigender Anzahl erfolgter Thorakotomien sinkt der Blutdruck bei maximaler Belastung. Für das Auftreten eines Blutdruckabfalls bei Belastung besteht kein Zusammenhang mit der Anzahl erfolgter Thorakotomien ($p=0,52$) und auch zwischen Belastungshypertonie und Thorakotomien besteht kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,62$).

3.5.4 Anzahl der Thorakotomien und Leistung

Es besteht eine gering ausgeprägte, hoch signifikante Korrelation zwischen Anzahl erfolgter Thorakotomien und relativer Leistung ($r=-0,15$; $p<0,001$). Patienten mit häufigeren Thorakotomien erreichen etwas niedrigere Werte für die Leistung im Bezug zum individuellen Referenzwert.

3.5.5 Anzahl der Thorakotomien und VE/VECO₂ Slope

Betrachtet man den Zusammenhang zwischen Anzahl der Thorakotomien und dem VE/VCO₂ Slope, lässt sich hier nur eine sehr geringe Korrelation feststellen ($r=0,11$; $p<0,05$). Für die Häufigkeit des Vorliegens einer schwerwiegenden Störung der Atemeffizienz (VE/VCO₂ Slope > 130% des Referenzwertes) lässt sich kein signifikanter Zusammenhang mit der Anzahl der erfolgten Thorakotomien zeigen ($p=0,09$).

3.5.6 Anzahl der Thorakotomien und Sauerstoffsättigung

Es zeigt sich eine sehr geringe Korrelation zwischen Anzahl der Thorakotomien und der Sauerstoffsättigung in Ruhe ($r=-0,19$; $p<0,001$) und bei Belastung ($r=-0,18$; $P<0,01$).

3.5.7 Anzahl der Thorakotomien und Lungenfunktion

Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen Anzahl erfolgter Thorakotomien und erreichter prozentualer Vitalkapazität ($r=-0,4$; $p<0,001$, Abbildung 21).

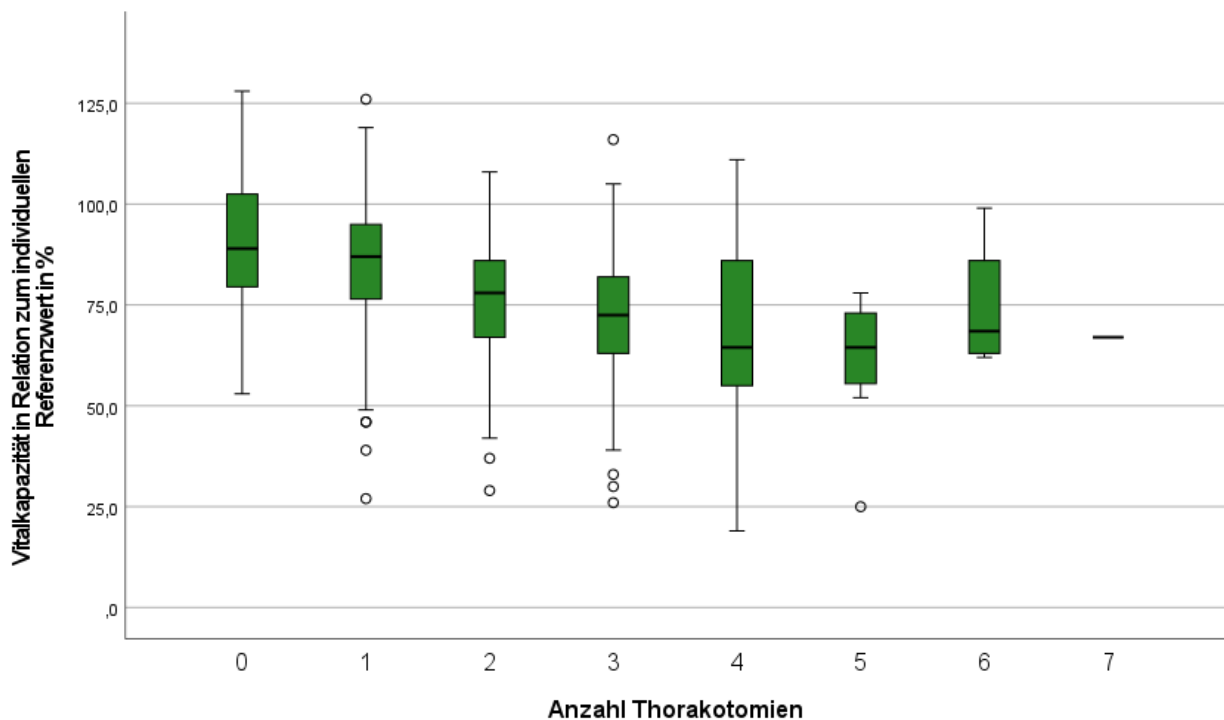


Abbildung 21 Relative Vitalkapazität nach Anzahl erfolgter Thorakotomien

Auch für das Auftreten einer restriktiven Ventilationsstörung und der Anzahl der Thorakotomien besteht ein signifikanter Zusammenhang ($r=0,35$; $p<0,001$, Abbildung 22).

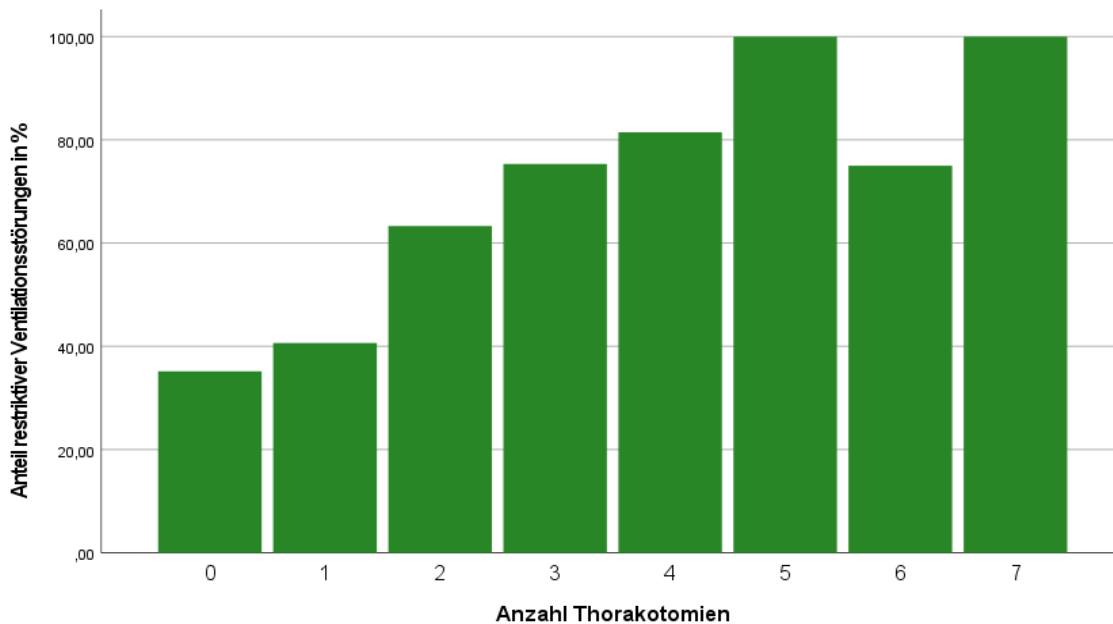


Abbildung 22 Anteil restriktiver Ventilationsstörungen nach Anzahl der erfolgten Thorakotomien

3.6 Vergleich der Daten aus dem DHZB mit international publizierten Daten (2)

Zur besseren Vergleichbarkeit mit den Daten von Kempny et. al. wurden die zum Teil in Diagnosegruppen zusammengefassten Diagnosen einzeln dargestellt. Da für einige Diagnosen in der Publikation keine Daten verfügbar sind, verbleiben 428 Patienten, die mit den 2129 Patienten aus dem Royal Brompton Hospital (RBH) aus London verglichen werden. Dabei scheinen unsere Patienten in fast allen Diagnosegruppen jünger zu sein, ein Test auf Signifikanz war auf Grund der fehlenden Angaben zur Standardabweichung nicht möglich. Lediglich in der Gruppe der komplexen Vitien und bei den Patienten mit TGA operiert nach Senning/ Mustard ist das mittlere Alter unserer Patienten etwas höher. Der Anteil der männlichen Patienten unterscheidet sich nur geringfügig (55,8% vs 54,8%). Anzahl, Alter und Geschlecht sind vergleichend für das RBH und das DHZB in Tabelle 15 detailliert für die verschiedenen Diagnosen dargestellt.

Im Hinblick auf die VO_2max zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientenpopulationen (Tabelle 16).

Beim Vergleich des VE/VCO₂ Slope zeigen unsere Patienten in 9 von 11 Diagnosegruppen signifikant niedrigere Werte als die Patienten von Kempny. Bei den Patienten mit ASD ist diese Tendenz ebenfalls zu erkennen, aufgrund der geringen Patientenzahl ist dieser Unterschied allerdings nicht signifikant. Lediglich bei den Fontan-Patienten zeigen sich ähnliche VE/VCO₂ Slope-Werte.

Tabelle 15 Anzahl, Alter und Geschlecht der Patienten aus dem RBH (2) und dem DHZB

	Anzahl (n)		Alter		Geschlecht (männlich in %)	
	RBH	DHZB	RBH	DHZB	RBH	DHZB
Klappenvitien	401	96	35,9	28.2	54,4%	61,5%
TGA ASO	46	18	21,6	18.4	78,3%	77,8%
Ebstein	102	39	38,2	36.4	52,0%	38,5%
TOF	568	110	32,3	25.7	55,7%	51,8%
Fontan	321	39	21,0	19.8	56,6%	48,7%
komplex zyanotische	85	5	31,7	36.2	52,9%	60,0%
VSD	117	36	37,6	31.1	53,8%	47,2%
ASD	128	8	44,8	36.8	37,5%	25,0%
ISTA	119	29	30,3	28.7	63,0%	69,0%
ccTGA	68	19	36,0	30.8	52,9%	68,4%
TGA (Senning/Mustard)	98	29	31,3	32.4	55,1%	69,0%

Tabelle 16 Vergleich VO₂max (Mittelwert + Standardabweichung) zwischen den Daten aus dem RBH (2) und dem DHZB

	VO ₂ max [ml/min/kg]			
	RBH	DHZB	95%-CI der Mittelwertsdifferenz	p-Wert
Klappenvitien	26,3 ± 9,9	28.2 ± 8,5	[-0,25; 4,01]	0,083
TGA ASO	31,9 ± 9,2	31.8 ± 6,6	[-5,09; 4,81]	0,956
Ebstein	21,7 ± 7,9	21.7 ± 6,8	[-2,73; 2,73]	0,998
TOF	25,2 ± 8,5	25.5 ± 7,9	[-1,38; 2,01]	0,715
Fontan	22,8 ± 7,4	24.2 ± 6,8	[-0,69; 3,80]	0,174
komplex zyanotische	15,7 ± 5,9	17.9 ± 4,2	[-1,28; 8,67]	0,144
VSD	23,5 ± 9,3	26.5 ± 7,3	[-0,26; 6,45]	0,071
ASD	22,4 ± 8,4	20.6 ± 7,2	[-7,83; 4,27]	0,561
ISTA	27,8 ± 9,9	29.8 ± 6,3	[-1,97; 5,58]	0,345
ccTGA	21,1 ± 7,9	24.3 ± 5,5	[-1,10; 6,36]	0,165
TGA (Senning/Mustard)	24,9 ± 7,5	22.3 ± 5,8	[-5,29; 0,11]	0,060

Tabelle 17 Vergleich des VE/VCO₂ Slopes zwischen dem RBH (2) und dem DHZB

	VE/VCO ₂ slope			
	RBH	DHZB	95%-CI der Mittelwertsdifferenz	p-Wert
Klappenvitien	32,6 ± 10,9	25.8 ± 4,5	[-8,99; -4,48]	<0,001*
TGA ASO	29,8 ± 4,7	24.4 ± 4,4	[-8,03; -2,82]	<0,001*
Ebstein	34,9 ± 10,1	30.3 ± 7,6	[-8,20; -1,43]	0,006*
TOF	31,7 ± 8,9	27.0 ± 6,5	[-6,35; -2,86]	<0,001*
Fontan	34,4 ± 10,1	34.2 ± 12,5	[-3,90; 2,38]	0.636
komplex zyanotische	52,0 ± 19,5	35.7 ± 10,1	[-34,06; -1,78]	0,030*
VSD	34,1 ± 11,1	28.0 ± 6,3	[-9,94; -2,23]	0,002*
ASD	33,7 ± 10,8	28.5 ± 3,7	[-13,35; 2,98]	0,211
ISTA	30,2 ± 8,2	26.1 ± 4,3	[-7,25; -1,10]	0,008*
ccTGA	35,3 ± 13,8	26.2 ± 7,4	[-14,18; -1,34]	0,018*
TGA (Senning/Mustard)	33,5 ± 10,6	27.0 ± 4,9	[-9,50; -2,23]	0,002*

4 Diskussion

Jedes Jahr kommen in Deutschland circa 6000 Kinder mit angeborenem Herzfehler zur Welt (73). Insgesamt leben ungefähr 300.000 Menschen mit einem angeborenen Herzfehler in Deutschland (17), davon sind zur Zeit etwa 50.000 Patienten im Nationalen Register für angeborene Herzfehler erfasst. Zwar unterstützt das Kompetenznetz für Angeborene Herzfehler die Einführung der Spiroergometrie als Standardmethode zur Untersuchung der Belastbarkeit von Patienten mit AHF, doch noch längst nicht alle Patienten werden tatsächlich spiroergometrisch untersucht und die Daten zentral erfasst. So gibt es zwar Daten aus den USA, England und anderen Ländern, doch Arbeiten aus Deutschland gibt es zu diesem Thema bisher wenig (34, 74-76).

Mit der Untersuchung und Auswertung der 595 Patienten aus unserem Zentrum erreicht diese Arbeit zwar nicht die Fallzahlen von Kempny (2) oder Inuzuka et. al. (43), ist aber bisher eine der größten Studien in Deutschland, die die körperliche Leistungsfähigkeit bei Patienten mit AHF im Allgemeinen mittels Spiroergometrie untersucht.

4.1 Patientenpopulation

In unserem Patientenkollektiv beträgt das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten 1,12, es gibt also etwas mehr männliche als weibliche Patienten. Auch wenn in der PAN-Studie, die die Prävalenz angeborener Herzfehler in Deutschland untersucht hat, eine m/f Ratio von 0,88 gezeigt wurde, es insgesamt also mehr weibliche als männliche Patienten gibt, stimmt das Geschlechterverhältnis sowohl in der Gruppe der schweren als auch in der Gruppe der leichten Herzfehler mit den Ergebnissen der PAN-Studie überein (77). Bei den schweren Herzfehlern (z.B. TOF, TGA, univentrikuläre Herzfehler...) beträgt die m/f Ratio im untersuchten Kollektiv 1,44. In der PAN-Studie wurde für diese Gruppe fast übereinstimmend eine m/f Ratio von 1,41 gezeigt. In der Gruppe der leichten Herzfehler (z.B. VSD, ASD, PDA...) hingegen sind Frauen häufiger vertreten. In dieser Gruppe stimmt das Verhältnis von männlichen und weiblichen Patienten unserer Untersuchung (m/f Ratio 0,81) ebenfalls beinahe mit dem der PAN-Studie überein (m/f Ratio 0,75) (77). Da besonders die schweren Herzfehler eine engmaschigere Nachsorge mit regelmäßigen Spiroergometrien

benötigen, ist die insgesamt erhöhte Anzahl männlicher Patienten in unserem Kollektiv gut zu erklären. Somit passen Ergebnisse sehr gut zur deutschlandweiten Verteilung.

Das mittlere Alter unseres Kollektivs beträgt 28 Jahre und circa 25% unserer Patienten sind jünger als 18 Jahre. Damit unterscheidet sich die Altersverteilung von den Werten, die vom Kompetenznetz für Angeborene Herzfehler anhand des Nationalen Registers für AHF geschätzt wurden. Sie gehen davon aus, dass sich in den Jahren 2015-2019 die Anzahl der erwachsenen Patienten an die der Kinder mit AHF angeglichen hat und es erst anschließend zu einem weiteren Anstieg des Anteils erwachsener Patienten kommt. Der geringere Anteil an Kindern lässt sich zum Teil dadurch erklären, dass in unserer Untersuchung die Kinder unter 6 Jahren fehlen, da sie nicht in der Lage sind, eine Spiroergometrie zu absolvieren.

Die Diagnosegruppen zeigen große Unterschiede bezüglich des Alters. Besonders die Patienten mit TGA ASO und Fontan-Zirkulation sind signifikant jünger als die übrigen Patienten. Diese Differenzen zwischen den Diagnosegruppen, lassen sich durch die unterschiedlich alten Operationstechniken erklären. So wurden die ersten Fontan-Operationen 1971 von Francois Fontan durchgeführt (78). Die erste Arterielle Switch Operation vollzog Adib Jatene im Jahre 1975 und seit Anfang der 90er Jahre gilt diese als Standardverfahren zur Behandlung der d-TGA. Damit zählen diese beiden zu den jüngeren Operationstechniken. Im Gegensatz dazu wurde die erste Blalock-Taussig-Anastomose, die zum Beispiel in der Therapie der Fallot Tetralogie eine entscheidende Rolle spielt, bereits 1944 durchgeführt.

Betrachtet man die Verteilung der Patienten auf die Diagnosegruppen, entspricht das nicht der tatsächlichen Häufigkeit dieser Herzfehler in der Bevölkerung. In unserer Untersuchung wies knapp ein Fünftel der Patienten eine Fallot'sche Tetralogie auf. Die zweithäufigsten Fehlbildungen waren Klappenvitien mit 17,5% und 14,5% der Patienten zeigten komplexe Shuntvitien. Die einfachen Shuntvitien wie VSD, ASD, PFO und PDA machen nur 12,4% aller Diagnosen aus. In der allgemeinen Bevölkerung ist der VSD allerdings der häufigste Herzfehler und macht allein etwa die Hälfte aller angeborenen Herzfehler aus. Der ASD ist mit 17% der zweithäufigste Herzfehler in Deutschland. Im Gegensatz dazu weisen nur 2,5% der Patienten mit AHF eine Fallot Tetralogie auf (79).

Laut aktueller Leitlinie zur Behandlung erwachsener Patienten mit angeborenen Herzfehlern (80) sind nach erfolgreicher Korrektur des ASD bis zum 25. Lebensjahr ohne Restdefekt, bei Sinusrhythmus mit normaler AV-Überleitung, normaler Herzgröße und -funktion sowie regelrechter Klappenfunktion keine weiteren regelhaften Nachkontrollen mehr notwendig. Dabei umfassen Nachsorgeuntersuchungen vor allem Anamnese, Echokardiografie und Elektrokardiogramm (EKG), um eventuell bestehende residuelle Shunts oder Arrhythmien zu detektieren, nicht zwangsläufig aber auch eine Spiroergometrie. Bei anderen Diagnosen, wie zum Beispiel bei Z.n. Totaler Cavopulmonaler Anastomose werden jährlich Nachkontrollen inklusive Belastungsuntersuchung wie Spiroergometrie empfohlen. Dies erklärt die Unterrepräsentation der einfachen Herzfehler in unserer Untersuchung.

4.2 Vergleich anthropometrischer Daten mit gesunder Allgemeinbevölkerung

Sowohl Frauen als auch die Kinder liegen mit ihrer Körpergröße etwas unter dem deutschen Durchschnitt. Bei den Männern war der Unterschied nicht signifikant. Bei den Kindern lässt sich auch ein erhöhter Anteil von Patienten mit Kleinwuchs zeigen (8% vs. 3%). Dies stimmt mit den Untersuchungen von Poryo et. al. überein, die ergaben, dass vor allem Kinder mit mittelschweren bis schweren Herzfehlern kleiner sind als gesunde Kinder und auch kein Aufholwachstum zeigen (81).

Außerdem weisen unsere Patienten auch ein niedrigeres Durchschnittsgewicht als der Durchschnittsbürger auf. Auch der BMI ist bei den erwachsenen Patienten signifikant niedriger als im bundesdeutschen Durchschnitt und es treten seltener Übergewicht und Adipositas auf.

Bei den Kindern lassen sich bei der Gewichtsverteilung im Vergleich zum Durchschnitt ebenfalls Unterschiede feststellen. Sowohl Übergewicht und Adipositas als auch Untergewicht und schweres Untergewicht treten bei den untersuchten Kindern häufiger auf als im bundesdeutschen Durchschnitt (72). Dabei scheint Übergewicht und Adipositas besonders stark in der Gruppe der mittelschweren Herzfehler aufzutreten, wohingegen Untergewicht besonders häufig in der Gruppe der schweren Herzfehler auftritt. Möglicherweise führt bei Patienten mit mittelschweren Herzfehlern die eingeschränkte körperliche Belastbarkeit zu weniger sportlicher Aktivität und damit zu Übergewicht und

Adipositas. Besonders in der Gruppe der schweren Herzfehler scheint die Schwere der Erkrankung besonders häufig zu Untergewicht zu führen. Dies kann auf die Herzinsuffizienz und den damit erhöhten Energieverbrauch zurückzuführen sein. Ständige Erschöpfung führt nicht nur bei Säuglingen zu Trinkunlust und Trinkschwäche, auch bei den älteren Patienten kann daraus eine Appetitlosigkeit resultieren. Zusätzlich kann die Nährstoffresorption im Darm durch die Herzinsuffizienz gestört sein, was zu einer weiteren Zunahme des Untergewichtes führen kann.

Dass chronische Erkrankungen bei Kindern zu Wachstumsstörungen führen können und somit auch im Erwachsenenalter eine geringere Körpergröße daraus resultieren kann, ist lange bekannt. Dies wird vor allem auf eine Störung der GH-IGF-1-Achse, Mangelernährung und chronische Entzündung zurückgeführt (82). Costello et. Al. zeigten für Patienten mit AHF im Alter zwischen 0 und 3 Jahren einen deutlich höheren Anteil von Kleinwuchs und Untergewicht (83). In ihrer Untersuchung lagen 16,21% der Patienten im Hinblick auf die Körpergröße und 12,81% im Hinblick auf den BMI mehr als 2 Standardabweichungen (entsprechend der Perzentile 2,28) unterhalb der altersspezifischen Referenzwerte.

Dabei führt ein steigender BMI anders als bei gesunden Menschen, bei denen Übergewicht und Adipositas zu einer höheren Mortalität gegenüber der normalgewichtigen Bevölkerung führt, zu einer geringeren Mortalität (84). Dieser Effekt tritt besonders deutlich in der Gruppe der symptomatischen Patienten mit komplexen kardialen Defekten in Erscheinung und ist am ehesten auf die kardiale Kachexie zurückzuführen. Es konnte auch gezeigt werden, dass in dieser Gruppe ein Gewichtsverlust mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (84). Dies passt gut zu dem erhöhten Anteil untergewichtiger Patienten in der Gruppe der schweren Herzfehler bei den Patienten aus dem DHZB.

Trotzdem sollte ein Auftreten von Adipositas bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern möglichst vermieden werden, da Deen et. al. für Patienten mit angeborenen Herzfehlern ein erhöhtes Risiko für ein metabolisches Syndrom zeigten (85). Außerdem konnten im Hinblick auf das perioperative Outcome für Herzoperationen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit AHF sowohl für Unter- als auch für Übergewicht negative Effekte nachgewiesen werden (86).

Dies verdeutlicht einmal mehr die große Bedeutung der richtigen Ernährungsberatung bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern, um sowohl einer möglichen kardialen Kachexie bei

chronischer Herzinsuffizienz als auch starkem Übergewicht vorzubeugen. Zusätzlich sollte großer Wert auf eine richtige Beratung im Hinblick auf Bewegung im Alltag sowie sportliche Betätigung gelegt werden (87), da dies nicht nur einen positiven Effekt auf das Körpergewicht (88) sondern auch auf die kardiorespiratorische Fitness und Lebensqualität hat (89, 90).

4.3 Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit

4.3.1 Einfluss der Schwere des Herzfehlers auf die VO₂max

Wie erwartet zeigt sich ein Abfall der VO₂max mit zunehmender Schwere des Herzfehlers. Doch auch die Patienten mit korrigierten, einfachen Herzfehlern erreichen keine normale körperliche Belastbarkeit. Trotzdem beinhalten die Nachsorgeempfehlungen für einige einfache Herzfehler, wie z.B. ASD und PDA keine regelmäßigen Kontrollen im Erwachsenenalter nach erfolgreicher operativer Versorgung, bei anderen Herzfehlern, wie z.B. beim VSD werden Nachsorgeuntersuchungen im 5-Jahresintervall empfohlen, wobei besonders auf möglicherweise aufgetretene Rhythmusstörungen wie AV-Block geachtet werden soll (80). Eine Spiroergometrie wird dabei nicht explizit gefordert. Dabei zeigen beispielsweise auch Patienten mit korrigiertem VSD niedrigere VO₂max-Werte als Gesunde (26±5 versus 32±8 ml/min/kg) (91). Der Unterschied besteht bereits bei jungen Patienten und nimmt mit steigendem Alter weiter zu (91). Da bereits mehrfach gezeigt wurde, dass die persönliche Einschätzung der körperlichen Fitness häufig überschätzt wird und nicht unbedingt mit der objektiv gemessenen körperlichen Leistungsfähigkeit übereinstimmt (92, 93), verdeutlicht dies die Bedeutung der Spiroergometrie im Rahmen der regelmäßigen Nachsorge von Patienten mit angeborenen Herzfehlern.

4.3.2 Einfluss der Diagnose auf VO₂max

Übereinstimmend mit bereits veröffentlichten Publikationen, die die körperliche Leistungsfähigkeit von Patienten mit angeborenen Herzfehlern untersuchten, zeigt sich auch in dieser Untersuchung der Patienten des DHZB die beste körperliche Leistungsfähigkeit bei den Patienten mit korrigierten, einfachen Shuntvitien, Klappenvitien, TGA ASO und ISTA. Dies zeigt sich unter anderem bei der Betrachtung der absoluten und relativen VO₂max-Werte, der Leistung und dem jeweiligen Anteil ausbelasteter Patienten. So erreichen die

Patienten mit TGA ASO beispielsweise die höchste absolute VO_2max , weisen den geringsten Anteil nicht ausbelasteter Patienten auf und sind im Schnitt die jüngsten Patienten. Die Patienten mit ISTA erreichen die besten relativen Werte für die Leistung (90,2% ihres Referenzwertes) und die zweitbeste relative VO_2max . Die höchsten relativen VO_2max Werte zeigt die Gruppe der einfachen Shuntvitien mit im Mittel 78,2% ihres Referenzwertes für die VO_2max . Bei Betrachtung der erbrachten Wattzahl in Relation zum Referenzwert erreichen die Patienten im Schnitt 83,8% und liegen damit hinter den Patienten mit ISTA. Gleichzeitig weisen sie mit 2,9% einen sehr geringeren Anteil nicht ausbelasteter Patienten auf. In dieser Patientengruppe gibt es mit circa 30% auch den größten Anteil an Patienten, die eine relative VO_2max über 90% aufweisen und damit als normal belastbar gelten. Den zweitgrößten Anteil normal belastbarer Patienten gibt es in der Gruppe der Klappenvitien. Hier zeigen 22,9% der Patienten eine relative VO_2max über 90%.

Betrachtet man nun alle diese Parameter der körperlichen Leistungsfähigkeit zusammen lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit ISTA, TGA ASO, Klappenvitien und einfachen Herzfehlern feststellen. Im Vergleich mit den übrigen Diagnosegruppen jedoch wird deutlich, dass diese Patienten die geringsten Einschränkungen hinsichtlich ihrer Leistungsfähigkeit aufweisen.

Auch in der Untersuchung von Kempny et. al. (2) wiesen die Patienten mit TGA ASO die höchsten absoluten VO_2max -Werte auf, gefolgt von den Patienten mit Klappenvitien, ASD und VSD. In der Arbeit von Buys et. al. (3), in der Patienten mit ISTA, TOF, dextro-Transposition der großen Arterien (dTGA) und univentrikulären Herzen untersucht wurden, zeigten die Patienten mit ISTA die höchsten relativen VO_2max -Werte (80%), gefolgt von TOF (74%), dTGA (64%) und univentrikulären Herzen (55%). Trojnarska et. al. (6) zeigten ebenso wie Diller et. al. (4) die höchsten VO_2max -Werte für die Patienten mit ISTA (mean 26,8 bzw. 28,7 ml/kg/min), TOF (24,9 bzw. 25,5 ml/kg/min) und ASD (Trojnarska 24,6 ml/kg/min) bzw. VSD (Diller 23,4 ml/kg/min) und zeigten damit ganz ähnliche VO_2max -Werte für diese Gruppen wie bei unseren untersuchten Patienten (ISTA 29,6ml/kg/min; TOF 25,5 ml/kg/min; einfache Shuntvitien inklusive VSD und ASD 26,1 ml/kg/min). Lediglich bei den Patienten mit Klappenvitien weisen Dillers Patienten signifikant niedrigere VO_2max -Werte auf als die Patienten vom DHZB ($22,7 \pm 7,6$ vs. $28,2 \pm 8,4$; $p=0,006$). Die niedrigsten VO_2max -Werte

erreichten bei Diller et. al. die Patienten mit ccTGA (18,6 ml/kg/min), komplexen Anatomien (14,6 ml/kg/min) und Eisenmenger (11,5 ml/kg/min). Bei Trojnarska et. al. zeigten die Patienten mit Fontan (19,5 ml/kg/min), komplex zyanotischen Vitien (15,9 ml/kg/min) und Eisenmenger (12,8 ml/kg/min) die schlechtesten VO₂max-Werte.

Bei den Patienten aus dem DHZB zeigten zusammenfassend die Patienten mit Ebstein (VO₂max 21,7±6,6 ml/kg/min), komplex zyanotischen Herzfehlern (19,4±5,3 ml/kg/min), Fontan (24,4±6,4 ml/kg/min) und systemischen rechten Ventrikel (22,8±5,6 ml/kg/min) die schlechteste körperliche Belastbarkeit. Die mittlere relative VO₂max der Fontanpatienten liegt mit 56,2% signifikant unter den Werten, die Patienten mit Klappenvitien, TGA, TOF, ISTA, einfachen und komplexen Shuntvitien erreicht haben (p<0,05). Sie zeigen abgesehen von den nicht korrigierten, komplex zyanotischen Vitien auch den höchsten Anteil schwer beeinträchtigter Patienten (relative VO₂max unterhalb 50%). Der Anteil nicht ausbelasteter Patienten ist in der Gruppe der komplex zyanotischen (14,3%), ISTA (11,8%) und Fontan (9,4%) am höchsten. Dabei weisen die Fontan-Patienten des DHZB mit durchschnittlich 24,4 ml/kg/min höhere VO₂max-Werte auf als in vielen Publikationen (Diller et. al. 19,8 ml/kg/min; p=0,002; Trojnarska et. al. 19,5 ml/kg/min; p=0,047). In der Publikation von Zajac et. al. (28), die 14 Fontanpatienten im Alter von 5-17 Jahren untersuchten, zeigte sich sogar nur eine VO₂max von 14,4 ml/kg/min (p<0,001). Lediglich zur Publikation von Kempny et. al. zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die VO₂max-Werte bei den Fontan-Patienten (22,8 ml/kg/min, p=0,174). Unterschiedliche Untersuchungsprotokolle und möglicherweise nicht ausgeschlossene nicht ausbelastete Patienten könnten zu einer Abweichung der Ergebnisse beigetragen haben.

4.3.3 Einfluss des Alters auf die VO₂max

Dass die VO₂max mit dem Alter sinkt, ist allgemein bekannt (94, 95). Während die absolute VO₂max bei den Mädchen bis zur Pubertät, bei den Jungen sogar noch darüber hinaus steigt, bleibt die VO₂max bezogen auf das Körpergewicht bis zu diesem Zeitpunkt stabil (96). Bei Menschen mit hauptsächlich sitzender Tätigkeit kommt es dann etwa in der zweiten bis dritten Lebensdekade zu einem fortschreitenden Abfall der VO₂max (97). Dabei beträgt der Abfall der VO₂max bei normaler körperlicher Aktivität etwa 10% pro Jahrzehnt (94, 98, 99).

Für Sportler konnte ein geringerer Abfall der VO_2max von nur etwa 5-7% pro Jahrzehnt gezeigt werden, solange das körperliche Training fortgeführt wird (100-104).

Die Abnahme der VO_2max bei den untersuchten Patienten aus dem DHZB beginnt nicht erst ab dem zweiten oder dritten Lebensjahrzehnt, sondern schon seit der Kindheit zeigt sich ein kontinuierlicher Abfall der VO_2max . Als Gründe für diesen vorzeitigen Abfall der VO_2max kommen verschiedene Aspekte in Frage. Bei gesunden Menschen wird die Abnahme der VO_2max mit dem Alter vor allem auf sinkende maximale Herzfrequenz, ein vermindertes Schlagvolumen, ein schlechterer Trainingszustand und eine höhere Körperfettmasse zurückgeführt (105). Dabei kommt es unabhängig vom Trainingszustand zu einem Abfall der maximalen Herzfrequenz um circa 3-5% pro Jahrzehnt (101, 104, 106). Die Abnahme der fettfreien Körpermasse trägt laut Rosen et. al. zu 35% zum altersabhängigen VO_2max -Abfall bei (107).

Dass es bei den Patienten mit angeborenen Herzfehlern zu einem früheren Abfall der VO_2max kommt, kann zum einen auf die maximale Herzfrequenz zurückgeführt werden. Mehr als die Hälfte der untersuchten Patienten wiesen eine chronotrope Insuffizienz auf. Dies kann durch den Herzfehler selbst, aber auch durch am Herzen durchgeführte Operationen oder durch Medikamente, wie beispielsweise beta-Blocker verursacht sein.

Auch der maximale Sauerstoffpuls als Anhalt für das Schlagvolumen ist bei unseren Patienten erniedrigt. Im Mittel erreichen sie nur etwa 67% ihres Normwertes für die maximale Sauerstoffaufnahme. Dabei weisen Patienten mit komplex zyanotischen Vitien und Fontanpatienten die niedrigsten maximalen Sauerstoffpulswerte auf. Dies kann durch eine tatsächlich verminderte Auswurfleistung des Herzens bedingt sein, aber auch ein bestehender Rechts-Links-Shunts führt zu erniedrigten Werten für den maximalen Sauerstoffpuls.

Dass Patienten mit AHF häufig einen weniger aktiven Lebensstil führen und weniger Sport betreiben, wurde in vielen Untersuchungen belegt (108-110). Auch dies kann also zu einem vorzeitigen Abfall der VO_2max führen.

Insgesamt weisen die untersuchten Patienten zwar keine erhöhten BMI-Werte im Vergleich zur Normalbevölkerung auf, aber gerade in der Gruppe der mittelschweren Herzfehler

konnte ein erhöhter Anteil übergewichtiger und adipöser Patienten gezeigt werden. Außerdem konnte ein BMI-Anstieg mit steigendem Alter gezeigt werden. Da nachgewiesen werden konnte, dass der Abfall der $VO_2\text{max}$ mit dem Alter reduziert werden kann (111, 112), wenn es nicht zu einer Zunahme des Körperfettanteils kommt, scheint die Vermeidung von Übergewicht und Adipositas bei Patienten mit AHF von besonderer Bedeutung.

Es ist anzunehmen, dass die sinkende maximale Herzfrequenz und das erniedrigte Schlagvolumen in geringem Maße durch bessere Operationstechniken und angepasste medikamentöse Therapien verbessert werden können. Besonders wichtig scheint aber ein regelmäßiges körperliches Training und die Vermeidung eines erhöhten Körperfettanteils, um den Abfall der ohnehin reduzierten $VO_2\text{max}$ mit dem Alter zu verlangsamen und damit die kardiorespiratorische Fitness und Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

4.4 Auswertung des Blutdrucks

Mit einem Blutdruck von 123,6 mmHg unterscheiden sich unsere Patienten im Mittel nicht von der gesunden Bevölkerung in Deutschland, die einen mittleren systolischen Blutdruck von 124,1 mmHg aufweist (113). Die einzelnen Gruppen unterscheiden sich zum Teil jedoch signifikant davon. So zeigen Patienten mit Fontan, TGA ASO und systemischen RV signifikant niedrigere Blutdrücke ($p < 0,001$) als die entsprechende Altersgruppe der durchschnittlichen Bevölkerung. Patienten mit ISTA hingegen zeigen signifikant höhere systolische Ruheblutdruckwerte. Dabei spielen pathophysiologisch vor allem Re-Stenosen, paradoxe Hypertonie und späte Hypertonie im Langzeitverlauf eine Rolle (114).

Circa 15% unserer erwachsenen Patienten und 25% der Kinder zeigen hypertone Blutdruckwerte ($p < 0,05$). Da es sich hier lediglich um Einzelmessungen vor der Spiroergometrie handelt, können diese Messungen nur Tendenzen aufzeigen, das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie allerdings nicht sicher bestätigen. So fordert die Leitlinie für Hypertonie im Kindes- und Jugendalter zur Diagnosestellung einer arteriellen Hypertonie 3 Einzelmessungen sowie eine ambulante 24h-Blutdruckmessung (115). Es ist also nicht auszuschließen, dass ein gewisser Anteil der Patienten, die vor der Untersuchung erhöhte Blutdrücke zeigten, in einer ambulanten Messung normwertige Blutdrücke hätten.

Da außerdem die Medikation der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht erhoben und ausgewertet wurde, ist es nicht möglich zu unterscheiden, ob es sich um eine medikamentös nicht behandelte oder trotz antihypertensiver Therapie bestehende Hypertonie handelt. Des Weiteren erlaubt unsere Untersuchung keine Rückschlüsse darauf, wie viele der Patienten lediglich auf Grund antihypertensiver Medikamente einen normwertigen Blutdruck aufweisen. So zeigen beispielsweise 32% unserer erwachsenen Patienten mit Aortenisthmusstenose hypertone Blutdruckwerte in Ruhe. Es ist allerdings davon auszugehen, dass ein weiterer Teil der Patienten eine medikamentös eingestellte Hypertonie aufweist. So zeigte zum Beispiel die Untersuchung von Hager et. al. (38) aus dem Deutschen Herzzentrum München, dass 23% der Patienten mit ISTA im Langzeit-Follow up eine arterielle Hypertonie ohne medikamentöse Therapie aufweisen, weitere 25% der Patienten wurden bereits antihypertensiv behandelt. Doch auch trotz der Antihypertensiva zeigten nur 63% dieser Patienten normale Blutdruckwerte. Insgesamt zeigten übereinstimmend mit unseren Ergebnissen auch in dieser Untersuchung 32% der Patienten mit ISTA eine arterielle Hypertonie. Andere Untersuchungen ergaben sogar einen Anteil von 37,5% (36) bzw. 45% (116) Patienten mit arterieller Hypertonie bei Aortenisthmusstenose.

Wie bei den erwachsenen Patienten ist auch bei den Kindern mit ISTA der größte Anteil von Patienten mit Hypertonie festzustellen. Hier zeigen 5 von 8 Kindern (62,5%) eine Hypertonie ersten oder zweiten Grades. Das ist ein deutlich höherer Anteil als in der Untersuchung von Tong et. al. (117) Hier zeigten postoperativ 31,7% der Patienten Blutdrücke über der 95. Perzentile und im späteren Follow-up nur noch 20% der Patienten. Auf Grund der geringen Anzahl von Kindern mit ISTA in unserer Untersuchung ist dieses Ergebnis nur bedingt verwertbar.

Auch in den übrigen Gruppen ähnelt sich die Verteilung der Hypertonie bei Kindern und Erwachsenen. Lediglich bei den Patienten mit Fontan-Kreislauf zeigen sich signifikante Unterschiede: Während bei den Erwachsenen kein Patient aus der Fontan-Gruppe eine Ruhehypertonie aufwies, sind bei den Kindern circa ein Viertel von einer Hypertonie ersten oder zweiten Grades betroffen ($p < 0,05$). Da auf Grund des univentrikulären Kreislaufs und der lediglich passiven Durchblutung des Lungenkreislaufs die Vorlastreserve nicht

ausreichend ist und das Herzzeitvolumen reduziert ist, muss der Gefäßtonus gesteigert werden, um die Organperfusion aufrecht zu erhalten. Insbesondere bei Stress kommt es dann schnell zu einem Blutdruckanstieg. Da eine Hypertonie auf Dauer einen zusätzlichen Belastungsfaktor für den Univentrikel darstellt, werden Fontanpatienten im Laufe der Zeit meist medikamentös antihypertensiv behandelt. Zusätzlich kommt es im Laufe der Zeit zu einer abnehmenden Wirksamkeit dieser gegenregulatorischen Mechanismen, auch bedingt durch eine verminderte Kontraktilität und diastolische Relaxation des Univentrikels (118).

Neben dem Ruheblutdruck ist vor allem die Belastungshypertonie und ein ausbleibender Blutdruckanstieg oder ein Blutdruckabfall unter Belastung von besonderer prognostischer Bedeutung. Gilt bei gesunden Menschen eine Belastungshypertonie als Indikator für die spätere Entwicklung einer arteriellen Hypertonie (119, 120), geht ein Blutdruckabfall mit einer Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse einher (121). Es ist daher sinnvoll, die Patienten, die in der Spiroergometrie auffällige Blutdrücke unter Belastung gezeigt haben, engmaschig zu kontrollieren.

4.5 Auswertung der Lungenfunktion

Rund 55% unserer Patienten zeigten eine normale Lungenfunktion. Dieser Prozentsatz deckt sich mit den Ergebnissen von Alonso-Gonzalez et. al. (122). Deren Untersuchung von 1188 erwachsenen Patienten mit angeborenen Herzfehlern ergab eine normale Lungenfunktion bei 53% der Patienten. Allerdings zeigen unsere Patienten deutlich häufiger eine leichte RVS (34,8% vs. 17%) und weniger häufig eine moderate bis schwere Form dieser (10,1% vs. 30%).

Da eine restriktive Ventilationsstörung ein unabhängiger Prädiktor für eine eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit ist (32), zeigt sich bei der Verteilung der restriktiven Ventilationsstörungen innerhalb der Patienten mit AHF in weiten Teilen ein ähnliches Bild wie bei der körperlichen Leistungsfähigkeit. So ist bei den Patienten mit Klappenvitien und TGA ASO der geringste Anteil restriktiver Ventilationsstörungen zu finden, einhergehend mit dem niedrigsten mittleren VE/VCO₂-Slope als Maß der Atemeffizienz, sowie dem geringsten Anteil von Patienten, die ihren oberen Grenzwert für den VE/VCO₂-Slope überschreiten. Im Gegensatz dazu weisen Patienten mit Fontan und komplex zyanotischen Herzfehlern nicht nur den höchsten Anteil restriktiver Ventilationsstörungen auf, diese Patienten sind auch

häufiger von einer schweren Ausprägung dieser betroffen. Auffällig ist hier, dass die Patienten mit ISTA trotz ihres im Vergleich mit den anderen Gruppen erhöhten Anteils restriktiver Ventilationsstörungen von circa 50% eine gute körperliche Leistungsfähigkeit erreichen. Den stärksten Zusammenhang mit Häufigkeit und Schwere der RVS gibt es mit der Anzahl stattgefundener Thorakotomien. Auch Hawkins et. al. konnten zeigen, dass der Anteil der Patienten, die eine RVS aufweisen, mit jeder zusätzlich stattgefundenen Thorakotomie steigt (105).

Zur genaueren Untersuchung auf die Einflussfaktoren der Lungenfunktion bei angeborenen Herzfehlern, müsste auch die Häufigkeit und Dauer von mechanischer Beatmung in der Vergangenheit erfasst werden, da dies neben der Anzahl der Thorakotomien ein weiterer, sehr wichtiger Einflussfaktor für die Lungenfunktion im späteren Verlauf darstellt.

4.6 Vergleich unserer Daten mit publizierten Referenzwerten (2)

Da Untersuchungen auf dem Laufband circa 5-10% höhere Werte für die VO_2max ergeben als Untersuchungen auf dem Fahrrad (123, 124), war zu erwarten, dass unsere Patienten niedrigere Werte zeigen als die Patienten von Kempny et. al. (2). Diese Erwartung hat sich allerdings nicht bestätigt. Es zeigten sich im Gegensatz sogar in 6 von 11 verglichenen Gruppen (Klappenvitien, TOF, Fontan, komplex zyanotischen Vitien, VSD, ISTA) in der Tendenz höhere Werte der VO_2max , auch wenn diese auf Grund der zum Teil sehr kleinen Patientenanzahl aus dem DHZB nicht signifikant sind. Bei den Patienten mit Ebstein, ccTGA und atrial korrigierter TGA ist die mittlere VO_2max gleich und lediglich bei TGA ASO und ASD zeigten sich leicht verringerte VO_2max -Werte bei den Patienten aus dem DHZB, jedoch sind auch diese nicht signifikant. Dies könnte zum einen daran liegen, dass die Patienten tatsächlich körperlich besser belastbar sind als das von Kempny untersuchte Kollektiv. Eine weitere Erklärung hierfür könnte sein, dass bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern kein signifikanter Unterschied zwischen Spiroergometrie auf dem Laufband und Spiroergometrie auf dem Fahrrad besteht. Bei Gesunden entsteht dieser Unterschied durch den Abbruch der Belastung auf dem Fahrradergometer durch Ermüdung der Oberschenkelmuskulatur vor Erreichen der kardiopulmonalen Ausbelastung. Insbesondere Kinder brechen die Belastung auf dem Fahrrad häufig vor Erreichen der kardialen Ausbelastung auf Grund einer Ermüdung

der Muskulatur ab (125). Im Vergleich zur Laufbandergometrie wird auf dem Fahrrad eine relativ isolierte Muskelgruppe beansprucht, was zur Folge hat, dass schneller anaerobe Prozesse der Energiebereitstellung einsetzen und es somit schon bei geringerer Leistung zu einem Laktatanstieg kommt, der am Ende zu einem vorzeitigen Abbruch der Belastung führt (126). Bei eingeschränkter kardialer Belastbarkeit wäre es denkbar, dass dieser Effekt in den Hintergrund tritt und somit auch die Unterschiede zwischen Laufband- und Fahrradspiroergometrie weniger deutlich ausfallen.

Beim Vergleich des VE/VCO₂ Slope zeigen unsere Patienten in 8 von 11 Gruppen signifikant niedrigere Werte als die Patienten von Kempny. Bei den Patienten mit ASD und komplex zyanotischen Vitien ist diese Tendenz ebenfalls zu erkennen, aufgrund der geringen Patientenanzahl ist dieser Unterschied allerdings nicht signifikant. Lediglich bei den Fontan-Patienten zeigen sich ähnliche VE/VCO₂ Slope-Werte. Diese deutlichen Unterschiede bezüglich des Slopes in Zusammenhang mit den übereinstimmenden VO₂max Werten trotz Fahrradergometrie scheinen auf eine bessere körperliche Belastbarkeit bei den Patienten aus dem DHZB hinzuweisen. Dies könnte auch auf den späteren Untersuchungszeitraum und die mit der Zeit verbesserten Therapiemethoden zurückzuführen sein, da die von Kempny et. al. retrospektiv ausgewerteten Spiroergometrien im Zeitraum zwischen 1999 und 2011 durchgeführt wurden, unsere Auswertung schließt lediglich Spiroergometrien zwischen 2012 und 2017 ein.

4.7 Vergleich der Schwere des Herzfehlers und der Anzahl der Thorakotomien als Einflussfaktor auf die körperliche Leistungsfähigkeit und Lungenfunktion

Sowohl für die Einteilung nach Schwere des Herzfehlers (nach Pfitzer et. al., (1)) als auch für die Anzahl durchgeführter Thorakotomien lässt sich ein Zusammenhang mit den verschiedenen Parametern der körperlichen Leistungsfähigkeit zeigen.

Dabei unterscheidet sich die Stärke der Korrelation für VO₂max, Blutdruck, Leistung, Sauerstoffsättigung und VE/VCO₂-Slope nicht zwischen Schwere des Herzfehlers und Anzahl der Thorakotomien.

Für die chronotrope Insuffizienz besteht eine etwas stärkere Korrelation mit der Anzahl der Thorakotomien als mit der Schwere des Herzfehlers, ebenso für die relative Vitalkapazität und den Anteil von Patienten mit restriktiven Ventilationsstörungen.

Insgesamt scheint die Anzahl erfolgter Thorakotomien also besonders gut mit dem chronotropen Index als Marker für chronotrope Insuffizienz und der Vitalkapazität bzw. den restriktiven Ventilationsstörungen zu korrelieren.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass je nach Diagnose und damit Schwere des zugrundeliegenden Herzfehlers eine unterschiedliche Anzahl von Operationen notwendig ist. Das bedeutet, dass Patienten mit häufigen Thorakotomien in der Regel auch eine schwerere Diagnose aufweisen, als Patienten mit wenig Thorakotomien. Eine vollkommen unabhängige Betrachtung beider Faktoren ist also nicht möglich. Da es allerdings auch innerhalb einer Diagnosegruppe sehr große Differenzen im Hinblick auf die Leistungsfähigkeit gibt, die auf eine unterschiedliche Anatomie, Komplikationen in der Vergangenheit und Komorbiditäten zurückzuführen sein können, bietet die Anzahl erfolgter Thorakotomien einen zusätzlichen Indikator, um Patienten mit abweichender Schwere der Erkrankung innerhalb einer Diagnosegruppe zu detektieren. Dies zeigt, dass die Anzahl der erfolgten Thorakotomien neben der zugrundeliegenden Diagnose einen weiteren wertvollen Marker für die körperliche Belastungsfähigkeit von Patienten mit angeborenen Herzfehlern darstellt.

4.8 Limitationen

Trotz der relativ großen Single-Center-Querschnittstudie mit circa 600 Patienten ist wegen der Heterogenität der Diagnosen der Anteil der Patienten in manchen Gruppen gering. Für diese Gruppen, wie zum Beispiel die komplex zyanotischen Vitien und die TGA nach arterieller Switch-Operation, sind die Ergebnisse nicht so aussagekräftig und signifikant wie in multizentrischen Studien, die sehr viele Patienten einer Diagnose zusammenfassen. Allerdings konnte durch die Querschnittstudie an einem großen Tertiärzentrum im kurzen Zeitraum zwischen 2012 und 2017 eine einheitliche Methodik der Untersuchung gewährleistet werden. Durch das retrospektive Studiendesign ergab sich in manchen Aspekten eine Limitation der Datenerhebung, da manche Informationen zu den Patienten aus archivierten Arztbriefen erhoben werden mussten.

Die Beurteilung der Lungenfunktion erfolgte lediglich anhand der im Rahmen der Spiroergometrie erhobenen spirometrischen Daten, es erfolgten jedoch keine Bodyplethysmographien bei den Patienten. Lediglich mittels Bodyplethysmographie ist das Vorliegen einer restriktiven Ventilationsstörung sicher zu beurteilen.

4.9 Ausblick

Die Erhebung altersbezogener, diagnosespezifischer Referenzdaten für Patienten mit angeborenen Herzfehlern ist von großer Bedeutung, insbesondere auch für die Versorgung der erwachsenen Patienten mit AHF. Solche Referenzwerte ermöglichen den Vergleich des einzelnen Patienten mit longitudinalen, diagnosespezifischen Parametern. So können frühzeitig abweichende Entwicklungen erkannt und therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden. Außerdem bieten solche Referenzwerte auch eine Orientierung für den Patienten selbst, ermöglichen sie einen Vergleich mit ähnlich Erkrankten anstatt mit Gesunden. Dadurch kann die Diskriminierung chronisch Herzkranker vermieden werden.

Für die Erstellung von diagnosespezifischen Referenzdaten für Patienten mit angeborenen Herzfehlern braucht es eine prospektive Studie mit ausreichenden Patientenzahlen in jeder Altersgruppe. Die großen Fortschritte im Hinblick auf chirurgisch und kardiologisch einheitliche Behandlungsstrategien in den letzten 20-30 Jahren führte zu verbesserten Therapieerfolgen, zu einer verringerten Mortalität und damit zu einer größeren Anzahl erwachsener AHF-Patienten, sodass in allen Altersgruppen ausreichend Patienten zur Erhebung von Referenzwerten verfügbar sind. Durch die zunehmende Standardisierung in der Versorgung der Patienten mit AHF national und international könnte dies mit einheitlicher Untersuchungsmethode auch multizentrisch erfolgen. Dabei hat die durchgeführte Untersuchung gezeigt, dass die im DHZB erhobenen $VO_2\text{max}$ -Werte gut mit den bereits publizierten Daten übereinstimmen.

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Auswertung der am DHZB bei Patienten mit AHF durchgeführten Spiroergometrien, um den Gesundheitszustand der Patienten zu erfassen. Dazu wurden neben den Parametern der körperlichen Belastbarkeit und Lungenfunktion auch die anthropometrischen Daten erhoben und mit der gesunden Allgemeinbevölkerung verglichen.

Zusätzlich erfolgte der Vergleich mit bereits publizierten Daten zur körperlichen Belastbarkeit und Lungenfunktion von Patienten mit AHF.

Es zeigte sich sowohl bei den Kindern als auch bei den Erwachsenen ein geringeres Körpergewicht und bei Frauen und Kindern auch eine geringere Körpergröße. Während sich bei den Erwachsenen im Hinblick auf den BMI und die Häufigkeit von Über- und Untergewicht keine Unterschiede zeigten, waren die Kinder häufiger von Unter- und Übergewicht betroffen. Dabei zeigte sich Übergewicht vor allem bei den Kindern mit mittelschweren Herzfehlern und Untergewicht vor allem bei Kindern mit schweren Herzfehlern.

Wie erwartet zeigt sich im untersuchten Patientenkollektiv im Vergleich zur gesunden Bevölkerung eine erniedrigte VO_2max als Parameter für eingeschränkte körperliche Belastbarkeit. Dies konnte unter anderem auf einen erhöhten Anteil von Patienten mit chronotroper Insuffizienz und einem verminderten Sauerstoffpuls als Ausdruck für ein erniedrigtes Schlagvolumen zurückgeführt werden. Dabei unterscheidet sich die VO_2max deutlich je nach zugrundeliegender Diagnose. Patienten mit Herzfehlern, die nach Korrektur meist nahezu normale hämodynamische Verhältnisse aufweisen, sind dabei am wenigsten beeinträchtigt (TGA ASO, Klappenvitien, ISTA, einfache Shuntvitien). Mit zunehmender Schwere des Herzfehlers sinkt die körperliche Belastbarkeit. Die schlechteste körperliche Belastbarkeit zeigen Patienten mit Ebstein-Anomalie, Fontanpatienten, Patienten mit systemischem rechtem Ventrikel und Patienten mit komplex zyanotischen Herzfehlern.

Im Hinblick auf die Lungenfunktion zeigten über 40% der Patienten eine restriktive Ventilationsstörung. Dabei waren Patienten mit Fallot Tetralogie und Fontankreislauf am häufigsten, Patienten mit TGA nach arterieller Switch-Operation und Klappenvitien am seltensten von restriktiven Ventilationsstörungen betroffen. Wie angenommen konnte ein Zusammenhang zwischen Häufigkeit der Thorakotomien und Auftreten restriktiver Ventilationsstörungen gezeigt werden.

Beim Vergleich unserer Daten mit den von Kempny et. al. publizierten Daten (2) spiroergometrischer Untersuchungen von Patienten mit angeborenen Herzfehlern, zeigten sich anders als erwartet keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der VO_2max . Da die Daten von Kempny et. al. mittels Laufbandergometrie ermittelt wurden und die VO_2max bei

Untersuchung auf dem Laufband etwa 10% höher als bei Untersuchungen auf dem Fahrrad ist, wurden niedrigere Werte erwartet, die wahrscheinlich auf Grund unterschiedlicher Methodik nicht nachweisbar waren.

Um in Zukunft die körperliche Leistungsfähigkeit von Patienten mit angeborenen Herzfehlern nicht nur mit der gesunden Bevölkerung vergleichen zu können, müssen weitere diagnose- und altersabhängige Referenzwerte auch für die Fahrradspiroergometrie erhoben werden. Um national und international vergleichbare Referenzwerte zu erhalten, sollten diese multizentrisch und prospektiv nach festgelegten Untersuchungsprotokollen und mit vergleichbarer technischer Ausstattung hinsichtlich Ergometer und Messtechnik erhoben werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Pfitzer C, Helm PC, Ferentzi H, Rosenthal LM, Bauer UMM, Berger F, Schmitt KRL. Changing prevalence of severe congenital heart disease: Results from the National Register for Congenital Heart Defects in Germany. *Congenital heart disease*. 2017;12(6):787-93.
2. Kempny A, Dimopoulos K, Uebing A, Mocerri P, Swan L, Gatzoulis MA, Diller GP. Reference values for exercise limitations among adults with congenital heart disease. Relation to activities of daily life--single centre experience and review of published data. *Eur Heart J*. 2012;33(11):1386-96.
3. Buys R, Cornelissen V, Van De Bruaene A, Stevens A, Coeckelberghs E, Onkelinx S, Thomaes T, Delecluse C, Budts W, Vanhees L. Measures of exercise capacity in adults with congenital heart disease. *International journal of cardiology*. 2011;153(1):26-30.
4. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Li W, Babu-Narayan SV, Broberg CS, Johansson B, Bouzas B, Mullen MJ, Poole-Wilson PA, Francis DP, Gatzoulis MA. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation*. 2005;112(6):828-35.
5. Fredriksen PM, Veldtman G, Hechter S, Therrien J, Chen A, Warsi MA, Freeman M, Liu P, Siu S, Thaulow E, Webb G. Aerobic capacity in adults with various congenital heart diseases. *The American journal of cardiology*. 2001;87(3):310-4.
6. Trojnarska O, Gwizdala A, Katarzynski S, Katarzynska A, Szyszka A, Lanocha M, Grajek S, Kramer L. Evaluation of exercise capacity with cardiopulmonary exercise test and B-type natriuretic peptide in adults with congenital heart disease. *Cardiology journal*. 2009;16(2):133-41.
7. Miyamara M, Honda Y. Oxygen intake and cardiac output during maximal treadmill and bicycle exercise. *Journal of Applied Physiology*. 1972;32(2):185-8.
8. Kapitel 5: Herz-Kreislauf-System. 2017. In: *Kurzlehrbuch Embryologie* [Internet]. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 3., aktualisierte Auflage. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0037-145684>.
9. Källén B. *Epidemiology of human congenital malformations*. Cham :: Springer; 2014.
10. Loffredo CA, Wilson PD, Ferencz C. Maternal diabetes: an independent risk factor for major cardiovascular malformations with increased mortality of affected infants. *Teratology*. 2001;64(2):98-106.
11. Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA, Botto LD, Moore CA. Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics*. 2003;111(5 Pt 2):1152-8.
12. Lee LJ, Lupo PJ. Maternal smoking during pregnancy and the risk of congenital heart defects in offspring: a systematic review and metaanalysis. *Pediatric cardiology*. 2013;34(2):398-407.
13. Zhang D, Cui H, Zhang L, Huang Y, Zhu J, Li X. Is maternal smoking during pregnancy associated with an increased risk of congenital heart defects among offspring? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2017;30(6):645-57.
14. Dolk H, Loane M, Garne E. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation*. 2011;123(8):841-9.
15. Garne E. Congenital heart defects -- occurrence, surgery and prognosis in a Danish County. *Scandinavian cardiovascular journal : SCJ*. 2004;38(6):357-62.
16. Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Advances in experimental medicine and biology*. 2010;686:349-64.

17. Bauer U, Niggemeyer E, Vigl M, Lange PE. Angeborene Herzfehler – Epidemiologie, Langzeitverlauf und Lebensqualität. *Die Medizinische Welt – aus der Wissenschaft in die Praxis*. 2006;57(4):171-5.
18. Davies MK, Hollman A. History of cardiac surgery. *Heart (British Cardiac Society)*. 2002;87(6):509.
19. Gott VL. And it happened during our lifetime. *The Annals of thoracic surgery*. 1993;55(5):1057-64.
20. Fou AA, John H, Gibbon. The first 20 years of the heart-lung machine. *Texas Heart Institute journal / from the Texas Heart Institute of St Luke's Episcopal Hospital, Texas Children's Hospital*. 1997;24(1):1-8.
21. Macmahon B, McKeown T, Record RG. The incidence and life expectation of children with congenital heart disease. *British heart journal*. 1953;15(2):121-9.
22. Best KE, Rankin J. Long-Term Survival of Individuals Born With Congenital Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. 2016;5(6).
23. Gilboa S, Salemi J, Nembhard W, E Fixler D, Correa A. Mortality Resulting From Congenital Heart Disease Among Children and Adults in the United States, 1999 to 20062010. 2254-63 p.
24. Moons P, Bovijn L, Budts W, Belmans A, Gewillig M. Temporal trends in survival to adulthood among patients born with congenital heart disease from 1970 to 1992 in Belgium. *Circulation*. 2010;122(22):2264-72.
25. Kaemmerer H, Hess J. [Adult patients with congenital heart abnormalities: present and future]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2005;130(3):97-101.
26. Marelli A, Mackie A, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital Heart Disease in the General Population: Changing Prevalence and Age Distribution2007. 163-72 p.
27. van Beek E, Binkhorst M, de Hoog M, de Groot P, van Dijk A, Schokking M, Hopman M. Exercise performance and activity level in children with transposition of the great arteries treated by the arterial switch operation. *The American journal of cardiology*. 2010;105(3):398-403.
28. Zajac A, Tomkiewicz L, Podolec P, Tracz W, Malec E. Cardiorespiratory response to exercise in children after modified fontan operation. *Scandinavian cardiovascular journal : SCJ*. 2002;36(2):80-5.
29. Wessel HU, Paul MH. Exercise studies in tetralogy of Fallot: a review. *Pediatric cardiology*. 1999;20(1):39-47; discussion 8.
30. Buys R, Budts W, Reybrouck T, Gewillig M, Vanhees L. Serial exercise testing in children, adolescents and young adults with Senning repair for transposition of the great arteries. *BMC cardiovascular disorders*. 2012;12:88.
31. Hechter SJ, Webb G, Fredriksen PM, Benson L, Merchant N, Freeman M, Veldtman G, Warsi MA, Siu S, Liu P. Cardiopulmonary exercise performance in adult survivors of the Mustard procedure. *Cardiology in the young*. 2001;11(4):407-14.
32. Ginde S, Bartz PJ, Hill GD, Danduran MJ, Biller J, Sowinski J, Tweddell JS, Earing MG. Restrictive lung disease is an independent predictor of exercise intolerance in the adult with congenital heart disease. *Congenital heart disease*. 2013;8(3):246-54.
33. Diller GP, Inuzuka R, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Lioudakis E, Borgia F, Lockhart CJ, Prapa M, Lammers AE, Swan L, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Detrimental impact of socioeconomic status on exercise capacity in adults with congenital heart disease. *International journal of cardiology*. 2013;165(1):80-6.
34. Dubowy KO, Bernitzki S, Peter B. Objektive Belastbarkeit von Patienten mit angeborenen Herzfehlern. *Die Medizinische Welt – aus der Wissenschaft in die Praxis*. 2006;57(4):158-63.
35. Bambul Heck P, Pabst von Ohain J, Kaemmerer H, Ewert P, Hager A. Arterial Hypertension after Coarctation-Repair in Long-term Follow-up (CoAFU): Predictive Value of Clinical Variables. *International journal of cardiology*. 2017.
36. Bocelli A, Favilli S, Pollini I, Bini RM, Ballo P, Chiappa E, Zuppiroli A. Prevalence and long-term predictors of left ventricular hypertrophy, late hypertension, and hypertensive response to exercise after successful aortic coarctation repair. *Pediatric cardiology*. 2013;34(3):620-9.

37. Hager A, Kanz S, Kaemmerer H, Hess J. Exercise capacity and exercise hypertension after surgical repair of isolated aortic coarctation. *The American journal of cardiology*. 2008;101(12):1777-80.
38. Hager A, Kanz S, Kaemmerer H, Schreiber C, Hess J. Coarctation Long-term Assessment (COALA): significance of arterial hypertension in a cohort of 404 patients up to 27 years after surgical repair of isolated coarctation of the aorta, even in the absence of restenosis and prosthetic material. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2007;134(3):738-45.
39. Kirsch K, Gunga, H.-C. Leistungsphysiologie In: Klinker R, Pape, H.-C., Silbernagel, St. , editor. *Physiologie Stuttgart*: Georg Thieme Verlag 2005. p. 589-610.
40. Keul J. Energy metabolism of human muscle : with 27 tables / J. Keul, E. Doll and D. Keppeler. Doll E, Keppeler D, editors. Basel München [u.a.]1972. X, 313 S. : graph. Darst. p.
41. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, Forman D, Franklin B, Guazzi M, Gulati M, Keteyian SJ, Lavie CJ, Macko R, Mancini D, Milani RV. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(2):191-225.
42. Ehlert N, Hess J, Hager A. Shifts in exercise capacity are not reported adequately in patients with congenital heart disease. *Congenital heart disease*. 2012;7(5):448-54.
43. Inuzuka R, Diller GP, Borgia F, Benson L, Tay EL, Alonso-Gonzalez R, Silva M, Charalambides M, Swan L, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Comprehensive use of cardiopulmonary exercise testing identifies adults with congenital heart disease at increased mortality risk in the medium term. *Circulation*. 2012;125(2):250-9.
44. Toma N, Bicescu G, Enache R, Dragoi R, Cinteza M. Cardiopulmonary exercise testing in differential diagnosis of dyspnea. *Mædica*. 2010;5(3):214-8.
45. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;167(2):211-77.
46. Habedank D, Reindl I, Vietzke G, Bauer U, Sperfeld A, Glaser S, Wernecke KD, Kleber FX. Ventilatory efficiency and exercise tolerance in 101 healthy volunteers. *European journal of applied physiology and occupational physiology*. 1998;77(5):421-6.
47. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, Guazzi M. The ventilatory classification system effectively predicts hospitalization in patients with heart failure. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*. 2008;28(3):195-8.
48. Dimopoulos K. Abnormal Ventilatory Response to Exercise in Adults with Congenital Heart Disease Relates to Cyanosis and predicts Survival. *Circulation*. 2006(113):2796-802.
49. Wonisch M BR, Klicpera M, Laimer H, Marko C PR, Schmid P, Schwann H. Praxisleitlinien Ergometrie. *J Kardiol* 2008;15:3-17.
50. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Uebing A, Broberg CS, Babu-Narayan S, Bayne S, Poole-Wilson PA, Sutton R, Francis DP, Gatzoulis MA. Heart rate response during exercise predicts survival in adults with congenital heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(6):1250-6.
51. WILKOFF BL, COREY J, BLACKBURN G. A Mathematical Model of the Cardiac Chronotropic Response to Exercise. *Journal of Electrophysiology*. 1989;3(3):176-80.
52. Lauer MS, Okin PM, Larson MG, Evans JC, Levy D. Impaired Heart Rate Response to Graded Exercise. *Circulation*. 1996;93(8):1520-6.
53. Norozi K, Wessel A, Alpers V, Arnhold JO, Binder L, Geyer S, Zoega M, Buchhorn R. Chronotropic incompetence in adolescents and adults with congenital heart disease after cardiac surgery. *Journal of cardiac failure*. 2007;13(4):263-8.
54. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A,

Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Ryden L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-219.

55. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Rosario AS, Dortschy R, Kurth B-M. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Robert Koch-Institut; 2013.
56. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, Kuznetsova T, Laurent S, Mancia G, Morales-Olivas F, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Stergiou G, Wuhl E, Zanchetti A. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension.* 2009;27(9):1719-42.
57. Heck H RR, Hollmann W. Normwerte des Blutdrucks bei der Fahrradergometrie. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin.* 1984;35:243-9.
58. Whipp BJ, Higgenbotham MB, Cobb FC. Estimating exercise stroke volume from asymptotic oxygen pulse in humans. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985).* 1996;81(6):2674-9.
59. 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. *J Kardiol* 2003;10(9):383-90.
60. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ, Casaburi R. Principles of exercise testing and interpretation. . 2nd ed. ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1994.
61. Wonisch M, Hofmann P, Fruhwald FM, Hoedl R, Schwabberger G, Pokan R, von Duvillard SP, Klein W. Effect of beta(1)-selective adrenergic blockade on maximal blood lactate steady state in healthy men. *European journal of applied physiology.* 2002;87(1):66-71.
62. Arena R, Myers J, Harber M, Wisloff U, Stensvold D, Kaminsky LA. Peak oxygen pulse responses during maximal cardiopulmonary exercise testing: Reference standards from FRIEND (Fitness Registry and the Importance of Exercise: an International Database). *International journal of cardiology.* 2020;301:180-2.
63. C.-P. Criée XB, D. Berdel, D. Bösch, M. Gappa, P. Haidl, K. Husemann, R.A. Jörres, H.-J. Kabitz, P. Kardos, D. Köhler, H. Magnussen, R. Merget, H. Mitfessel, D. Nowak, U. Ochmann, W. Schürmann, H.-J. Smith, S. Sorichter, T. Voshaar, H. Worth. S2k-Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie. 2015.
64. Dubowy K. Arbeitsanweisung. Durchführung von Belastungsuntersuchungen 2007.
65. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, O'Reilly MG, Winters WL, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Journal of the American College of Cardiology.* 2002;40(8):1531-40.

66. Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD, Bauer U, Opitz C, Wensel R, Sperfeld A, Glaser S. Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact. *Circulation*. 2000;101(24):2803-9.
67. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, Enright PL, Hankinson JL, Ip MS, Zheng J, Stocks J. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *The European respiratory journal*. 2012;40(6):1324-43.
68. Bundesamt S. Mikrozensus- Fragen zur Gesundheit- Körpermaße 2017. 2017.
69. (Destatis) SB. Qualitätsbericht Mikrozensus 2017. 2018.
70. Cumming G, Finch S. Inference by eye: confidence intervals and how to read pictures of data. *The American psychologist*. 2005;60(2):170-80.
71. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Gellert F, Geiß HC, Hesse V, Hippel Av, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, Menner K, Müller G, Müller JM, Niemann-Pilatus A, Remer T, Schaefer F, Wittchen H-U, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A, Hebebrand J. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift für Kinderheilkunde*. 2001;149:807 - 18.
72. Kurth BSR, A. Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsbl*. 2007;50:736.
73. Helm PC, Koerten MA, Abdul-Khaliq H, Baumgartner H, Kececioglu D, Bauer UM. Representativeness of the German National Register for Congenital Heart Defects: a clinically oriented analysis. *Cardiology in the young*. 2016;26(5):921-6.
74. Hager A, Hess J. Comparison of health related quality of life with cardiopulmonary exercise testing in adolescents and adults with congenital heart disease. *Heart (British Cardiac Society)*. 2005;91(4):517-20.
75. Mueller GC, Sarikouch S, Beerbaum P, Hager A, Dubowy KO, Peters B, Mir TS. Health-related quality of life compared with cardiopulmonary exercise testing at the midterm follow-up visit after tetralogy of Fallot repair: a study of the German competence network for congenital heart defects. *Pediatric cardiology*. 2013;34(5):1081-7.
76. Dubowy KO, Baden W, Bernitzki S, Peters B. A practical and transferable new protocol for treadmill testing of children and adults. *Cardiology in the young*. 2008;18(6):615-23.
77. 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). *Klinische Padiatrie*. 2010;222(5):321-6.
78. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax*. 1971;26(3):240-8.
79. Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, Sax U, Olchvary J, Peters B, Bauer U, Hense HW. Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany : a study of the Competence Network for Congenital Heart Defects. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2011;100(12):1111-7.
80. Baumgartner H, De Backer J. The ESC Clinical Practice Guidelines for the Management of Adult Congenital Heart Disease 2020. *Eur Heart J*. 2020;41(43):4153-4.
81. Poryo M, Paes LA, Pickardt T, Bauer UMM, Meyer S, Wagenpfeil S, Abdul-Khaliq H. Somatic Development in Children with Congenital Heart Defects. *The Journal of pediatrics*. 2018;192:136-43.e4.
82. Patel L. Wachstum und chronische Erkrankungen. *Annales Nestlé (Deutsche Ausg)*. 2007;65(3):131-8.
83. Costello CL, Gellatly M, Daniel J, Justo RN, Weir K. Growth Restriction in Infants and Young Children with Congenital Heart Disease. *Congenital heart disease*. 2015;10(5):447-56.
84. Brida M, Dimopoulos K, Kempny A, Liodakis E, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Uebing A, Baumgartner H, Gatzoulis MA, Diller GP. Body mass index in adult congenital heart disease. *Heart (British Cardiac Society)*. 2017;103(16):1250-7.

85. Deen JF, Krieger EV, Slee AE, Arslan A, Arterburn D, Stout KK, Portman MA. Metabolic Syndrome in Adults With Congenital Heart Disease. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. 2016;5(2).
86. O'Byrne ML, Kim S, Hornik CP, Yerokun BA, Matsouaka RA, Jacobs JP, Jacobs ML, Jonas RA. Effect of Obesity and Underweight Status on Perioperative Outcomes of Congenital Heart Operations in Children, Adolescents, and Young Adults: An Analysis of Data From the Society of Thoracic Surgeons Database. *Circulation*. 2017;136(8):704-18.
87. Longmuir PE, Brothers JA, Ferranti S, Hayman LL, Hare GFV, Matherne GP, Davis CK, Joy EA, McCrindle BW. Promotion of Physical Activity for Children and Adults With Congenital Heart Disease. *Circulation*. 2013;127(21):2147-59.
88. O'Byrne ML, McBride MG, Paridon S, Goldmuntz E. Association of Habitual Activity and Body Mass Index in Survivors of Congenital Heart Surgery: A Study of Children and Adolescents With Tetralogy of Fallot, Transposition of the Great Arteries, and Fontan Palliation. *World journal for pediatric & congenital heart surgery*. 2018;9(2):177-84.
89. Williams CA, Wadey C, Pielles G, Stuart G, Taylor RS, Long L. Physical activity interventions for people with congenital heart disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2020;10:Cd013400.
90. Morrison ML, Sands AJ, McCusker CG, McKeown PP, McMahan M, Gordon J, Grant B, Craig BG, Casey FA. Exercise training improves activity in adolescents with congenital heart disease. *Heart (British Cardiac Society)*. 2013;99(15):1122-8.
91. Maagaard M, Eckerström F, Boutrup N, Hjortdal VE. Functional Capacity Past Age 40 in Patients With Congenital Ventricular Septal Defects. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. 2020;9(19):e015956.
92. Gratz A, Hess J, Hager A. Self-estimated physical functioning poorly predicts actual exercise capacity in adolescents and adults with congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2009;30(4):497-504.
93. Woile JM, Dirks S, Danne F, Berger F, Ovroutski S. Mismatch between self-estimated and objectively assessed exercise capacity in patients with congenital heart disease varies in regard to complexity of cardiac defects. *Cardiology in the young*. 2021;31(1):77-83.
94. Robinson S. Experimental studies of physical fitness in relation to age. *Arbeitsphysiologie*. 1938;10(3):251-323.
95. Bortz W, Bortz WM, 2nd. How fast do we age? Exercise performance over time as a biomarker. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 1996;51(5):M223-5.
96. Pettersen SA, Fredriksen PM. [How to scale aerobic capacity in children and adolescents?]. *Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række*. 2003;123(22):3203-5.
97. Hawkins S, Wiswell R. Rate and mechanism of maximal oxygen consumption decline with aging: implications for exercise training. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2003;33(12):877-88.
98. Astrand I. Aerobic work capacity in men and women with special reference to age. *Acta physiologica Scandinavica Supplementum*. 1960;49(169):1-92.
99. Hossack KF, Bruce RA. Maximal cardiac function in sedentary normal men and women: comparison of age-related changes. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*. 1982;53(4):799-804.
100. Shephard RJ. World standards of cardiorespiratory performance. *Archives of environmental health*. 1966;13(5):664-72.
101. Heath GW, Hagberg JM, Ehsani AA, Holloszy JO. A physiological comparison of young and older endurance athletes. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*. 1981;51(3):634-40.
102. Pollock ML, Miller HS, Jr., Wilmore J. Physiological characteristics of champion American track athletes 40 to 75 years of age. *Journal of gerontology*. 1974;29(6):645-9.

103. Fuchi T, Iwaoka K, Higuchi M, Kobayashi S. Cardiovascular changes associated with decreased aerobic capacity and aging in long-distance runners. *European journal of applied physiology and occupational physiology*. 1989;58(8):884-9.
104. Trappe SW, Costill DL, Vukovich MD, Jones J, Melham T. Aging among elite distance runners: a 22-yr longitudinal study. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1996;80(1):285-90.
105. Hawkins SMM, Taylor AL, Sillau SH, Mitchell MB, Rausch CM. Restrictive lung function in pediatric patients with structural congenital heart disease. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 148(1):207-11.
106. Marti B, Howald H. Long-term effects of physical training on aerobic capacity: controlled study of former elite athletes. *Journal of Applied Physiology*. 1990;69(4):1451-9.
107. Rosen MJ, Sorkin JD, Goldberg AP, Hagberg JM, Katzell LI. Predictors of age-associated decline in maximal aerobic capacity: a comparison of four statistical models. *Journal of Applied Physiology*. 1998;84(6):2163-70.
108. Takken T, Giardini A, Reybrouck T, Gewillig M, Hövels-Gürich H, Longmuir P, McCrindle B, Paridon S, Hager A. Recommendations for physical activity, recreation sport, and exercise training in paediatric patients with congenital heart disease: a report from the Exercise, Basic & Translational Research Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the European Congenital Heart and Lung Exercise Group, and the Association for European Paediatric Cardiology. *European journal of preventive cardiology*. 2012;19(5):1034-65.
109. Buys R, Budts W, Delecluse C, Vanhees L. Exercise capacity, physical activity, and obesity in adults with repaired aortic coarctation. *The Journal of cardiovascular nursing*. 2013;28(1):66-73.
110. Buys R, Budts W, Delecluse C, Vanhees L. Determinants of physical activity in young adults with tetralogy of Fallot. *Cardiology in the young*. 2014;24(1):20-6.
111. Toth MJ, Gardner AW, Ades PA, Poehlman ET. Contribution of body composition and physical activity to age-related decline in peak VO₂ in men and women. *Journal of Applied Physiology*. 1994;77(2):647-52.
112. Hawkins SA, Marcell TJ, Victoria Jaque S, Wiswell RA. A longitudinal assessment of change in VO₂max and maximal heart rate in master athletes. *Medicine and science in sports and exercise*. 2001;33(10):1744-50.
113. Neuhauser H, Thamm M, Ellert U. [Blood pressure in Germany 2008-2011: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):795-801.
114. Hager A. Hypertension in aortic coarctation. *Minerva cardioangiologica*. 2009;57(6):733-42.
115. Hager AW, E.; Bönner, G.; Hulpke-Wette, M.; Läer, S.; Weil, J. Arterielle Hypertonie im Kindes- und Jugendalter. *AWMF online*. 2013.
116. Buys R, Van De Bruaene A, Muller J, Hager A, Khambadkone S, Giardini A, Cornelissen V, Budts W, Vanhees L. Usefulness of cardiopulmonary exercise testing to predict the development of arterial hypertension in adult patients with repaired isolated coarctation of the aorta. *International journal of cardiology*. 2013;168(3):2037-41.
117. Tong F, Li ZQ, Li L, Chong M, Zhu YB, Su JW, Liu YL. The follow-up surgical results of coarctation of the aorta procedures in a cohort of Chinese children from a single institution. *Heart, lung & circulation*. 2014;23(4):339-46.
118. Schmitt B, Steendijk P, Ovroutski S, Lunze K, Rahmzadeh P, Maarouf N, Ewert P, Berger F, Kuehne T. Pulmonary vascular resistance, collateral flow, and ventricular function in patients with a Fontan circulation at rest and during dobutamine stress. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2010;3(5):623-31.
119. Singh JP, Larson MG, Manolio TA, O'Donnell CJ, Lauer M, Evans JC, Levy D. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension. *The Framingham heart study*. *Circulation*. 1999;99(14):1831-6.

120. Filipovsky J, Ducimetiere P, Safar ME. Prognostic significance of exercise blood pressure and heart rate in middle-aged men. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 1992;20(3):333-9.
121. Dubach P, Froelicher VF, Klein J, Oakes D, Grover-McKay M, Friis R. Exercise-induced hypotension in a male population. Criteria, causes, and prognosis. *Circulation*. 1988;78(6):1380-7.
122. Alonso-Gonzalez R, Borgia F, Diller GP, Inuzuka R, Kempny A, Martinez-Naharro A, Tutarel O, Marino P, Wustmann K, Charalambides M, Silva M, Swan L, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Abnormal lung function in adults with congenital heart disease: prevalence, relation to cardiac anatomy, and association with survival. *Circulation*. 2013;127(8):882-90.
123. Hollmann W SH, Predel H, Tagarakis C. Spiroergometrie : kardiopulmonale Leistungsdiagnostik des Gesunden und Kranken. Stuttgart: Schattauer; 2006. 289 p.
124. Miliareisis C, Beker S, Gewitz M. Cardiopulmonary stress testing in children and adults with congenital heart disease. *Cardiology in review*. 2014;22(6):275-8.
125. Calzolari A, Pastore E. Exercise testing as a rehabilitative/training tool. *Pediatric cardiology*. 1999;20(1):85-7; discussion 8.
126. Schuh AB, G.; Entleutner, V.; Senn, E. . Unterschiede im Leistungsverhalten von Gesunden zwischen Fahrrad- und Laufbandergometrie. *Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin*. 1993;3(2):33-7.

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anne-Marie Oesemann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Körperliche Leistungsfähigkeit und Lungenfunktion von Patienten mit angeborenen Herzfehlern“ 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

8 Lebenslauf

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

9 Danksagung

Ich danke ganz besonders Prof. Stanislav Ovroutski für die Überlassung des Themas und die Betreuung dieser Arbeit. Vielen Dank für all die guten und wichtigen Anregungen, die Korrekturen und die Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Außerdem danke ich Dr. Stefan Dirks für die Unterstützung bei der Einarbeitung und Datenerhebung, für die Beantwortung unzähliger Fragen und die Korrekturen der Arbeit. Vielen Dank auch an Prof. Dr. Felix Berger für die Ermöglichung dieser Studie.

Ein ganz besonderer Dank geht außerdem an Dr. Andreas Völp für seine unglaublich hilfreichen Beratungen zu allen statistischen Fragen.

Mein größter Dank geht an meine Familie, an meine Eltern Moni und Steffen und an meine Geschwister Lena, Frieda und Jonah. Vielen Dank für eure unermüdliche und liebevolle Unterstützung.

Und genauso gilt mein Dank auch Dominik, der mich begleitet und mich stets motiviert hat, die Arbeit zu vollenden.