



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Fakultät für Sport- und Gesundheitswissenschaften
Lehrstuhl für präventive Pädiatrie

Atem-Training bei Kindern und Jugendlichen mit univentrikulärem Herzen nach palliativer TCPC-Operation

Rhoia Clara Neidenbach

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Sport- und Gesundheitswissenschaften der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Philosophie (Dr. phil.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:

Prof. Dr. Joachim Hermsdörfer

Prüfende/-r der Dissertation:

1. Prof. Dr. Renate Oberhoffer
2. Prof. Dr. Dr. Harald Kaemmerer

Die Dissertation wurde am 31.05.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Sport- und Gesundheitswissenschaften am 07.12.2017 angenommen.

Diese Dissertation widme ich meiner Familie und meinen Freunden.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung	4
2 Das univentrikuläre Herz	7
2.1 Pathophysiologie bei univentrikulären Herzen	8
2.2 Die chirurgische Behandlung univentrikulärer Herzen	10
2.3 Die Hämodynamik bei Fontan-Zirkulation	15
2.4 Mortalität und Komplikationen nach Fontan-Operation	17
2.5 Herzrhythmusstörungen nach Fontan-Operation	17
2.6 Herzinsuffizienz nach Fontan-Operation	18
2.7 Thromboembolien nach Fontan-Operation	18
2.8 Leberveränderungen nach Fontan-Operation	19
2.9 Zyanose nach Fontan-Operation	20
2.10 Lungengefäßwiderstand nach Fontan-Operation	21
2.11 Eiweißverlust-Enteropathie (Protein-Losing Enteropathy, PLE) und plastische Bronchitis nach Fontan-Operation	21
3 Methodik	23
3.1 Patienten und Methodik	23
3.2 Studiendesign	24
3.3 Einverständnis, Datenschutz	24
3.4 Datenerfassung	25
3.5 Untersuchungsablauf: klinische sowie klinisch- technische Untersuchungen	25
3.6 Spiroergometrie	28
3.7 Laborparameter	32
3.8 Stichprobengröße und Fallzahlplanung	33
3.9 Statistische Auswertung	33
4 Atemtraining bei UVH nach TCPC Operation	35
5 Ergebnisse	37
5.1 Hauptdiagnosen	39
5.2 Behandlungsstatus	39
5.3 Klinischer Status zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses	40
5.4 Pharmakotherapie	43
5.5 Laborchemische Untersuchungen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses	44

5.6	Ergebnisse der Spiroergometrie bei Studieneinschluss.....	45
5.7	Klinischer Status bei Studienende.....	45
5.8	Laborchemische Untersuchungen im Beobachtungszeitraum zwischen Studienbeginn und Studienende.....	47
5.9	Spiroergometrische Untersuchungsdaten im Beobachtungszeitraum zwischen Studienbeginn und Studienende.....	48
6	Diskussion.....	48
6.1	Die Fontan-Operation als palliative Behandlung bei univentrikulären Herzen.....	50
6.2	Mortalität nach modifizierter Fontan-Operation.....	51
6.3	Klinische Aspekte nach modifizierter Fontan-Operation.....	53
6.4	Leistungsfähigkeit nach modifizierter Fontan-Operation.....	54
6.5	Präventiv- rehabilitatorische Maßnahmen bei Fontan-Zirkulation.....	58
6.6	Ergebnisse der Studie zur Auswirkung des Atemtrainings bei Patienten nach TCPC Operation, klinische Relevanz.....	61
6.7	Schlussfolgerung und Ausblick.....	62
7	Studienbeschränkung.....	63
8	Zusammenfassung.....	64
9	Summary.....	66
10	Tabellenverzeichnis.....	67
11	Abbildungsverzeichnis.....	68
12	Lebenslauf.....	70
13	Selbstständigkeitserklärung.....	71
14	Danksagung.....	72
15	Anhang.....	73
16	Literaturverzeichnis.....	86

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADHS	Attention Deficit Hyperactivity Disorder- Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AHF	Angeborener Herzfehler
ALT	Alanin- Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AS	Aortenstenose
AST	Aspartat–Aminotransferase
AV-Klappe	Atrioventrikuläre Klappe
AVS	Aortic Valve Stenosis–Aortenklappenstenose
AVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt
BAV	Bicuspid Aortic Valve – Bikuspidale Aortenklappe
BP	Blood Pressure
ccTGA	Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries – Kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien
CoA	Coarctation of the Aorta – Aortenisthmusstenose
DILV	Double Inlet Left Ventricle
DORV	Double Outlet Right Ventricle
EKG	Elektrokardiogramm
FEV ₁	Forciertes Expiratorisches Volumen
GOT	Glutamat–Oxalacetat–Transaminase
GPT	Glutamat–Pyruvat–Transaminase
GGT	Gamma–Glutamyl–Transferase
HLH	Hypoplastisches Linksherz
HR	Heart Rate
HRR	Heart Rate Reserve
IART	Intraatriale Reentry–Tachykardie
LA	Left Atrium – Linker Vorhof
MVV	Maximales Minutenvolumen
PA	Pulmonalatriesie
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus
PS	Pulmonalstenose
PLE	Protein-Losing Enteropathy – Eiweißverlust-Enteropathie
RPA	Rechte Pulmonalarterie
sog.	Sogenannte
SPO ₂	pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
SVT	Supraventrikuläre Tachyarrythmie
TA	Tricuspidalatresie
Tab.	Tabelle
TAC	Truncus Arteriosus Communis
TAPVC	Total Anomalous Pulmonary Venous Connection – Totale Lungenfehlmündung
TCPC	Total Cavopulmonary Connection–Totale Cavopulmonale Anastomose
TGA	Transposition der großen Arterien
TOF	Fallot'sche Tetralogie
u.a.	Unter anderem
UVH	Univentrikuläres Herz
VCS	Vena Cava Superior
VO ₂	Sauerstoffaufnahme
VC	Vital Capacity – Vitalkapazität
VCS	Vena Cava Superior
VSD	Ventrikel Septum Defekt
WR	Wiederholungsrate

1 Einleitung

Angeborene Herzfehler (AHF) sind heutzutage die am häufigsten vorkommenden Organfehlbildungen (1). Durch die Verbesserung der medizinischen Versorgung steigt die Zahl der überlebenden Kinder mit AHF stetig an.

Die Erfolge der medizinischen Versorgung der Patienten mit AHF, vor allem basierend auf den Fortschritten aus der Herzchirurgie, spiegeln sich deutlich in der steigenden Überlebensrate (siehe Abb. 2) und einer sinkenden Sterbeziffer (Mortalität) wieder. Seit 2013 hat die Mortalität mit 0.6 einen sehr niedrigen Wert erreicht (siehe Abb. 1) (2).

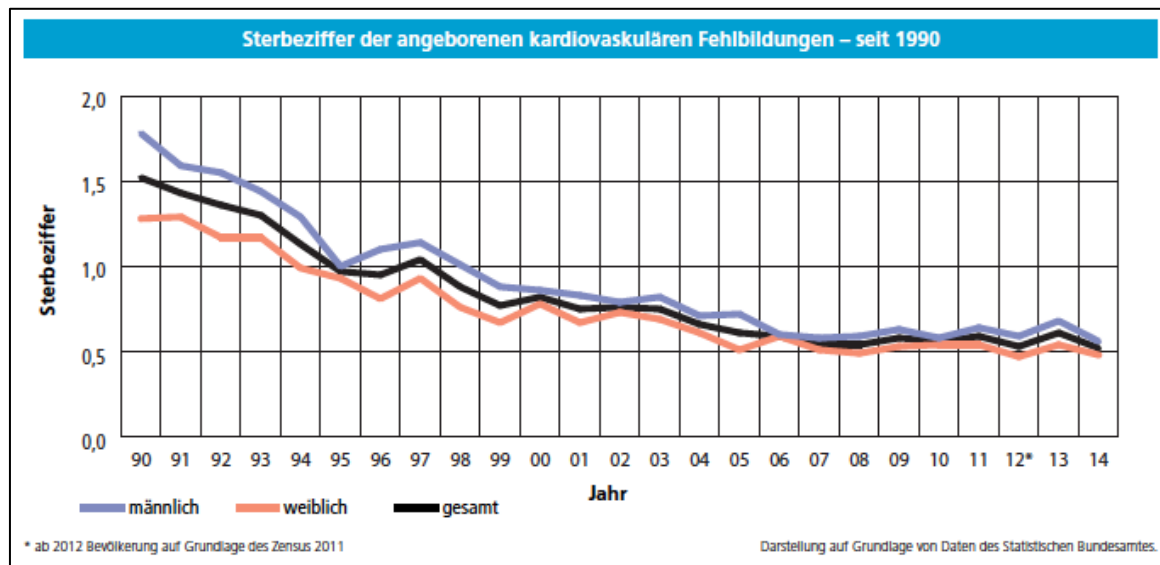


Abbildung 1: Entwicklung der Mortalität von AHF in Deutschland nach Geschlecht von 1990 bis 2014 (2)

In einer retrospektiven Erhebung aus dem süddeutschen Raum wurden die Lebendgeborenen der Geburtsjahrgänge 1984-1991 mit Wohnsitz in Bayern aufgezeichnet. Unter den über 950.000 Lebendgeborenen wurden innerhalb des achtjährigen Beobachtungszeitraumes 7020 Kinder mit AHF erfasst. Dies entspricht einer Prävalenz von 7.1 pro 1000 Lebendgeborenen Kindern mit AHF (3).

Auf Grund der Entwicklung in der pädiatrischen Herzchirurgie, der pädiatrischen und kongenitalen Kardiologie sowie der Anästhesie und Intensivmedizin (siehe Abb. 3) hat sich in den letzten Jahrzehnten eine neue Patientengruppe entwickelt: die der Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH) (4, 5). In Deutschland ist die Überlebensrate mittlerweile so hoch, dass mit einer Zahl von etwa 203.000- 304.000 EMAH gerechnet wird (6). Derzeit leben schätzungsweise 2.3 Millionen EMAH und 1.9 Millionen Kinder mit AHF in Europa (7).

Moons et al. zeigen Daten aus einem Kollektiv von Patienten mit AHF (n= 7497), die zwischen 1970 und 1992 geboren wurden, in dem 88.6% das 18te Lebensjahr erreichten. Die Überlebensrate bei einfachem AHF lag bei 98.0%, bei moderaten AHF bei 90.0% und bei komplexen AHF bei 56.4% (Einteilung der Schweregrade von AHF, siehe Tabelle 1) (8).

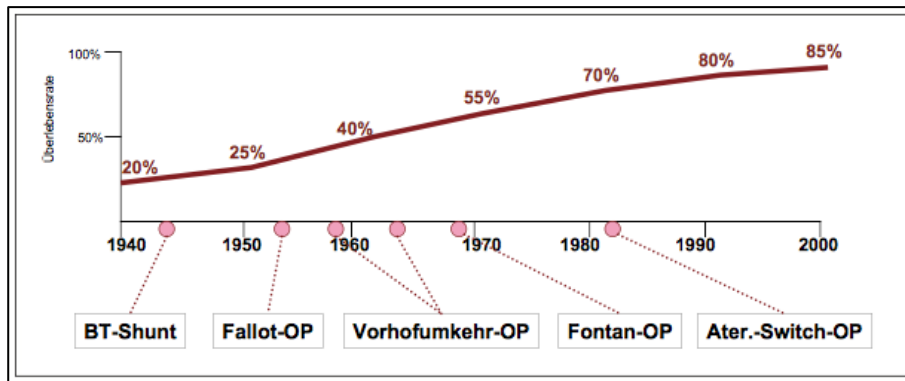


Abbildung 2: Überlebensrate von Patienten mit AHF in Verbindung mit der herzchirurgischen Entwicklung. Darstellung der Prognoseverbesserung zwischen 1940 und 2000 (BT: Blalock-Taussig) (9)

Das Spektrum der AHF umfasst die Gruppe zyanotischer Herzfehler, mit den wichtigsten Hauptvertretern: Fallot'sche Tetralogie (TOF), Transposition der großen Arterien (TGA), Truncus Arteriosus Communis (TAC), totale Lungenvenenfehlmündung (e TAPVC), Pulmonal-Atresie (PA), Tricuspidalatresie (TA) sowie univentrikuläre Herzen (UVH) (10).

Die zweite große Gruppe beinhaltet azyanotische AHF, zu denen Veränderungen der Herzklappen und die der großen Gefäße zählen, sowie Kurzschlussverbindungen (Shunts) zwischen den Vorhöfen, Herzkammern und den großen Gefäßen (Aorta, Pulmonalarterie, System- und Lungenvenen) (11). Die Einteilung der häufigsten AHF in die einzelnen Schweregrade nach Warnes et al. sind in Tabelle 1 verzeichnet.

Tabelle 1: Einteilung der AHF in die Schweregrade Einfache, Moderate und Komplexe AHF von Warnes et al. (12)

Simple	Moderate	Great Complexity
<p>Native defects:</p> <ul style="list-style-type: none"> Isolated congenital aortic valve defect Isolated congenital mitral valve defect (e.g. except parachute valve, cleft leaflet) Isolated patent foramen ovale or small atrial septal defect. Isolated small ventricular septal defect (no associated lesions) Mild pulmonic stenosis <p>Repaired conditions:</p> <ul style="list-style-type: none"> Previously ligated or occluded ductus arteriosus Repaired secundum or sinus venosus atrial septal defect without residua Repaired ventricular septal defect without residua 	<ul style="list-style-type: none"> Aorto-left ventricular fistulae Anomalous pulmonary venous drainage, partial or total Atrioventricular canal defects (partial or complete) Coarctation of the aorta Ebstein's anomaly Infundibular right ventricular outflow obstruction of significance Ostium primum atrial septal defect Patent ductus arteriosus (not closed) Pulmonary valve regurgitation (moderate or severe) Pulmonic valve stenosis (moderate or severe) Sinus of Vasalva fistula/ aneurysm Sinus venosus atrial septal defect Subvalvar or supraalvar aortic stenosis (except HOCM) Tetralogy of Fallot Ventricular septal defect with: <ul style="list-style-type: none"> Absent valve or valves Aortic regurgitation Coarctation of aorta Mitral defect Right ventricular outflow tract obstruction Straddling tricuspid/ mitral valve Subaortic stenosis 	<ul style="list-style-type: none"> Conduits, valved or non valved Cyanotic congenital heart (all forms) Double-outlet ventricle Eisenmenger syndrome Fontan procedure Mitral atresia Single ventricle (also called: double inlet or outlet, common or primitive) Pulmonary atresia (all forms) Pulmonary vascular obstructive defects Transpositions of the great arteries Tricuspid atresia Truncus arteriosus/ hemitruncus Other abnormalities of atrioventricular or ventriculoarterial connection not included above

Bei fast allen Patienten mit AHF ist, trotz primär erfolgreicher Behandlung, eine fachärztliche Betreuung unabdingbar. Es können Restzustände bestehen, wie verbleibende anatomische sowie hämodynamische Störungen, oder Folgezustände aus spezifisch durchgeführten Eingriffen, die eine spezielle und kontinuierliche Nachsorge erfordern (7, 13). Diese Aussage trifft ganz besonders auf Patienten mit komplexen AHF im Sinne eines univentrikulären Herzens zu.

Postoperativ ist bei Patienten mit AHF eine regelmäßige Überwachung im Langzeitverlauf entscheidend. Zu den Basisuntersuchungsverfahren zählen die klinische Beurteilung des Vitiums, ein regelmäßig durchgeführtes EKG zur Verlaufskontrolle, ein 24-Stunden EKG zur Evaluation von Rhythmusstörungen im Langzeitverlauf, sowie einer Leistungsdiagnostik mittels Spiroergometrie, zur Objektivierung der Leistungsfähigkeit um frühzeitig auf Verschlechterungen hinweisen zu können und um rechtzeitig eine geeignete Therapie einleiten zu können (14).

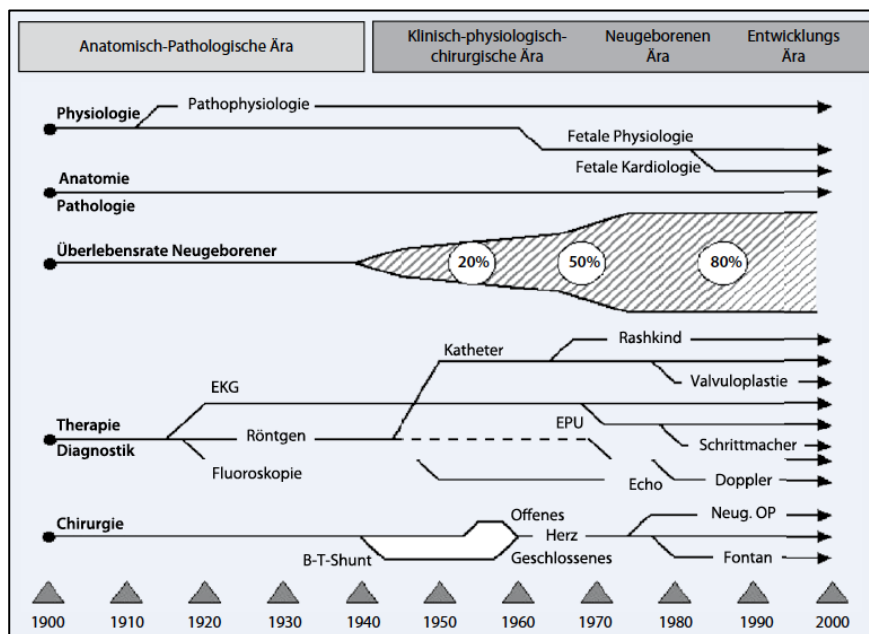


Abbildung 3: Die Entwicklung der kongenitalen Kardiologie von 1900 bis 2000. (modifiziert aus: „The developing heart. A „History“ of Pediatric Cardiology“ von Neill und Clark 1995; Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (5))

2 Das univentrikuläre Herz

Das univentrikuläre Herz (kurz UVH) umfasst eine Gruppe von sehr heterogenen, komplexen, AHF, die anatomisch über nur einen Ventrikel verfügen (Double Inlet Left Ventricle, Trikuspidalatresie, Hypoplastisches Linksherzsyndrom). Unter einem funktionell univentrikulären Herzen versteht man zusätzlich AHF, bei denen eine biventrikuläre Korrektur anatomisch nicht möglich erscheint (z.B. unbalancierte Ventrikel; „straddelnde“, hypoplastische oder schon im Säuglingsalter sehr insuffiziente AV-Klappen; große Ventrikelseptumdefekte) (15).

In den meisten Fällen liegt neben einem dominanten Ventrikel ein zweiter, jedoch kleiner oder rudimentär angelegter Ventrikel vor. Selten ist bei diesen Patienten tatsächlich nur ein Ventrikel angelegt. Bei einem dominanten Ventrikel wird das Vitium einem morphologisch-linken oder morphologisch-rechten Ventrikel zugeordnet. Ist eine Zuordnung nicht möglich, dann wird dieser Ventrikel als „undeterminiert“ bezeichnet. Verbunden mit dieser Anomalie auf Kammerebene sind oftmals zusätzliche Gefäßfehlstellungen (Transpositionen, Malpositionen) sowie Anomalien, Stenosen oder Atresien der atrioventrikulären (AV-) Klappen (Trikuspidal-, Mitralatresie) oder seltene andere Herzfehler (z.B. Heterotaxie-Syndrome) (16).

Die ersten Beschreibungen der UVH gehen bis in das späte 18. Jahrhundert zurück (siehe Abb. 4) (17). Andere frühe Beschreibungen eines singulären Ventrikels stammen von Holmes (1829), die eines Double Inlet Left Ventricle von Peacock (1855) und die eines „single ventricle“ von van Praagh (1964) (18).

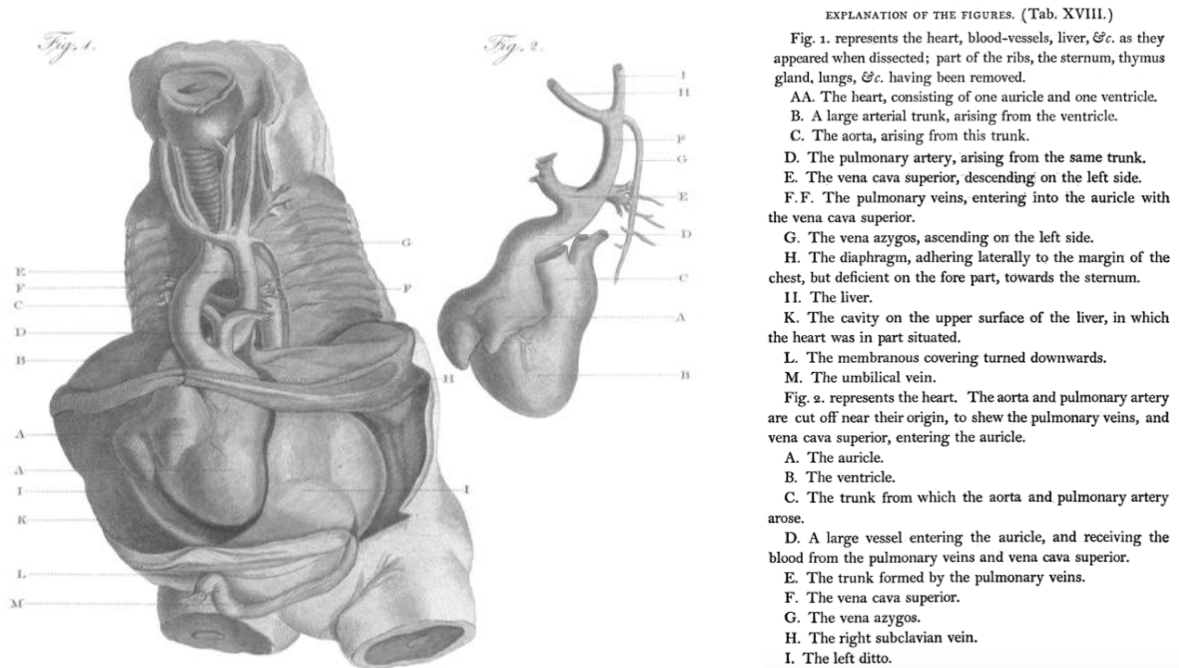


Abbildung 4: Die erste Darstellung eines Einkammerherzen des Chirurgen James Wilson publiziert im Jahr 1738 unter dem Titel: „A Description of a Very Unusual Formation of the Human Heart“ (17)

Eine einheitliche Nomenklatur oder Klassifikation von UVH gibt es nicht. Es gibt zahlreiche, heutzutage teils schon veraltete Bezeichnungen wie: „single ventricle“, „cor trilobulare biatriatum“, „common ventricle“ oder „Holmes heart“. Die Kontroverse beruht auf der Heterogenität dieser AHF. Zusammenfassend wird heutzutage nicht selten „einfach“ von einem UVH gesprochen, wenn eine bi-ventrikuläre Korrektur eines Vitiums nicht möglich ist (19).

Das univentrikuläre Herz kommt bei etwa 2% aller Patienten mit AHF vor (20). In historischen Studien lag die Häufigkeit bei Autopsien bei 1-3% (21). Es sind Einzelfälle bekannt, bei denen dank ausgeglichener Hämodynamik ein Überleben bis ins hohe Erwachsenenalter möglich war. Vor Einführung operativer Verfahren jedoch betrug die 15-Jahres-Überlebensrate nur etwa 50% (22). Bei Neugeborenen ist diese Prognose nicht vorhersehbar, weshalb heute alle Kinder mit diesen Diagnosen frühzeitig auf eine Palliation nach dem Fontan-Prinzip vorbereitet werden (14). Die Prognose ist abhängig vom Schweregrad des AHF, der jeweiligen Ventrikelmorphe und dem Bestehen etwaiger Begleitaneomalien (23).

Auf Grund der großen Heterogenität dieser AHF ist eine genaue Diagnostik mittels Darstellung des Herzfehlers, der Begleitfehlbildungen sowie der korrekten Beurteilung der Hämodynamik ein essentielles Ziel um sich über eine Einschätzung der Prognose zu äußern und eine Therapie zu planen. Im weiteren Text wird trotz der großen Heterogenität dieser AHF univentrikuläres- und funktionell univentrikuläres Herz gemeinsam als UVH abgekürzt.

2.1 Pathophysiologie bei univentrikulärem Herzen

Bei einem UVH kommt es auf Vorhof- oder Ventrikelebene zu einer ausgeprägten Vermischung des systemvenösen und des pulmonalvenösen Zuflusses. Der singuläre Ventrikel versorgt sowohl den pulmonalen als auch den systemischen Kreislauf (siehe Abb. 5 und Abb. 6) (15). Der große und kleine Blutkreislauf sind nicht mehr seriell, sondern parallelgeschaltet (24). Durch die Parallelschaltung von System- und Lungenkreislauf ergibt sich eine erhebliche Volumenbelastung des Systemventrikels. Die Hämodynamik wird durch begleitende Anomalien beeinflusst (15).

Das Verhältnis von Lungen- und Systemdurchblutung bestimmt das klinische Bild. Bei einem Neugeborenen mit einem UVH bewirkt der natürliche, spontane Verschluss des Ductus Arteriosus bei der ductus-abhängigen Lungendurchblutung eine schwere Hypoxämie, Zyanose und Azidose. Bei ductus-abhängigem Systemkreislauf erleiden Neugeborene einen kardiogenen Schock, da das Herz das nötige Herzzeitvolumen nicht aufbringen kann (15). Häufig ist schon in den ersten Tagen oder Wochen nach Geburt ein palliativer, chirurgischer Eingriff nötig.

Gleich zu Beginn der Diagnostik liegt ein besonderes Augenmerk auf der Verteilung des Herzzeitvolumens. Bei einer hochgradigen Pulmonalstenose oder einer Subpulmonalstenose verändert sich die Hämodynamik insofern, als der Lungenkreislauf ein geringeres Volumen fördert als der Systemkreislauf ($Q_{\text{Pulmonalkreislauf}} < Q_{\text{Systemkreislauf}}$; $Q = \text{Herzminutenvolumen}$). Ist dies der Fall, so entwickelt sich eine deutliche Zyanose. Ist die Lungendurchblutung jedoch deutlich erhöht und sich $Q_{\text{Pulmonalkreislauf}} > Q_{\text{Systemkreislauf}}$ ergibt, so entwickelt sich eine Herzinsuffizienz (15).

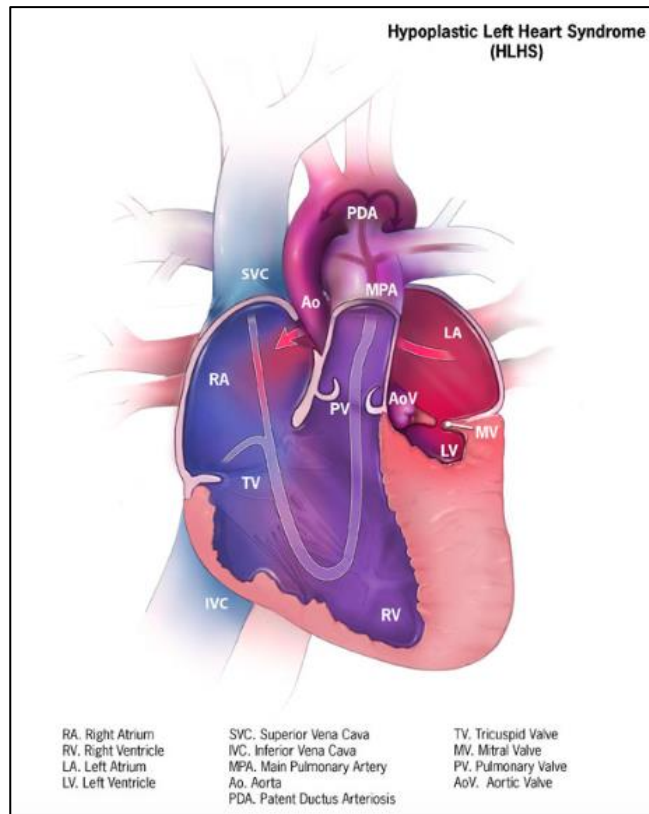


Abbildung 5: Darstellung einer ausgeprägten Vermischung des systemvenösen und pulmonalvenösen Blutes bei einem HLHS (25)

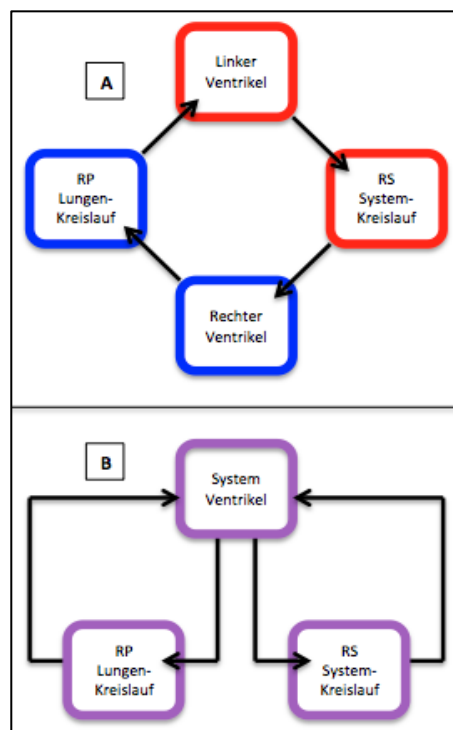


Abbildung 6: A: Schema des normalen, in Serie geschalteten System- und Lungenkreislauf, B: Schema des bei Patienten mit UVH parallel geschalteten System- und Lungenkreislaufes, versorgt durch den Systemventrikel (Rp = Lungenwiderstand; Rs = Systemwiderstand); Modifiziert nach (24)

2.2 Die chirurgische Behandlung univentrikulärer Herzfehler

Die Fontan-Operation gilt als Meilenstein in der chirurgischen Behandlung von Patienten mit UVH, die sich nicht für eine biventrikuläre Korrektur eignen. Ziel ist es, das zentralvenöse Blut direkt in den Lungenkreislauf zu leiten, einer Zyanose entgegenzuwirken und einer Volumenbelastung des Systemventrikels vorzubeugen (26). Mitte des 20. Jahrhunderts berichten Glenn et al. über den palliativen Eingriff einer End- zu- End Anastomose der Vena Cava Superior (VCS) und der rechten Pulmonalarterie (RPA) (27).

Francis Marie Fontan und Eugène Baudet, führten erstmals 1968 die erste komplette Trennung von System- und Lungenkreislauf an einer 12-jährigen Patientin mit Trikuspidalatresie (TA) und Pulmonalstenose durch. In diesem Eingriff wurden eine Glenn-Anastomose und eine Direktanastomose des rechten Vorhofohrs mit dem proximalen Ende der durchtrennten rechten Pulmonalarterie angelegt (siehe Abb. 9) (28, 29). Die zentrale Pulmonalarterie wurde ligiert, der Vorhofseptumdefekt verschlossen und eine Homograftklappe in die Öffnung der unteren Hohlvene implantiert. Sie beschrieben diese chirurgischen Interventionen 1971, 30 Monate später als technisch einfachen Eingriff, indiziert bei Kindern, die sich trotz AHF gut entwickeln konnten und keine pulmonale Hypertonie entwickelten (28).

“This procedure is not an anatomical correction, which would require the creation of a right ventricle, but a procedure of physiological pulmonary blood flow restoration, with suppression of right and left blood mixing.”(28)

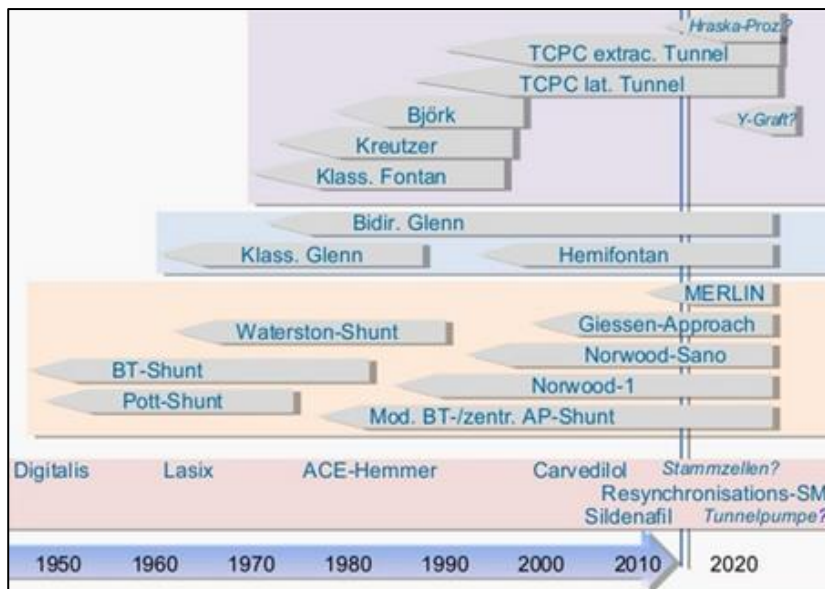


Abbildung 7: Zeitliche Entwicklung der Therapieoptionen bei UVH (30)

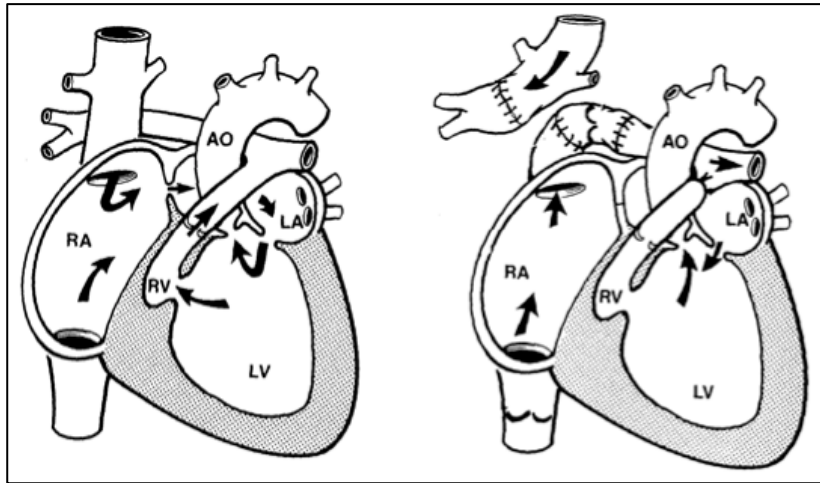


Abbildung 8: Original Fontan-Operation: Schema der ersten kompletten Trennung des Systems und des Lungenkreislaufs durch F. Fontan und E. Baudet; AO: Aorta, RA: re. Atrium, RV: re. Ventrikel, LV: linker Ventrikel, LA: li. Atrium (28)

Von 1968 bis 1971 wurden 43 Patienten mit einer TA palliativ nach Fontan's Methode an dem Hôpital Cardiologique du Haut Lévêque, l'Université de Bordeaux und der University Hospital of Leiden operiert. Der Großteil (n=32) überlebte zumindest ein Jahr.

In den nachfolgenden Jahren, wurde die Original Fontan-Operation (siehe Abb. 8) vielfältig modifiziert, um die Operationsergebnisse und die Überlebensraten zu verbessern (siehe Abb. 7):

- Innerhalb der Kreuzer-Modifikation erfolgt eine atrio-pulmonale Anastomose, wobei die patienteneigene Pulmonalklappe als Verbindungsrohr (Conduit) zwischen dem rechten Vorhof und der Pulmonalarterie dient. Auf eine Glenn Anastomose sowie auf eine Klappe in der unteren Hohlvene wird in dieser Methode verzichtet (siehe Abb. 9) (31).
- Die Björk-Modifikation beinhaltet bei Patienten mit normaler Pulmonalklappe eine Direktanastomose des rechten Vorhofs mit dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt mit mittels Perikard flicken (siehe Abb. 10) (31).
- Bei der Modifikation nach Lins wird eine direkte atrio-pulmonale Anastomose angelegt (siehe Abb. 11) (31).
- Eine weitere Modifikation stellt die klappenlose totale cavopulmonale Anastomose unter Verwendung eines lateralen intra-atrialen Baffles dar, die erst von der Mayo-Clinic, später in modifizierter Form von de Leval als totale cavopulmonale Connection (TCPC) für die Verbindung zwischen der unteren und oberen Hohlvene gewählt wurde (32, 33). Ziel dieser auch technisch leichter durchführbaren Modifikation war eine Reduktion die postoperativen Arrhythmien, die Verminderung intra-atrialer Turbulenzen und Thromben sowie die Optimierung der hämodynamischen Verhältnisse (siehe Abb. 13).
- Ein weiterer Schritt war die extrakardiale Implantation einer Rohrprothese von der unteren Hohlvene zur Pulmonalarterie und damit der Verzicht auf die Verwendung von Vorhofgewebe zur Konstruktion des cavopulmonalen Tunnels (siehe Abb. 12) (34).

Die angewandten chirurgischen Maßnahmen richten sich nach dem zu Grunde liegenden UVH.

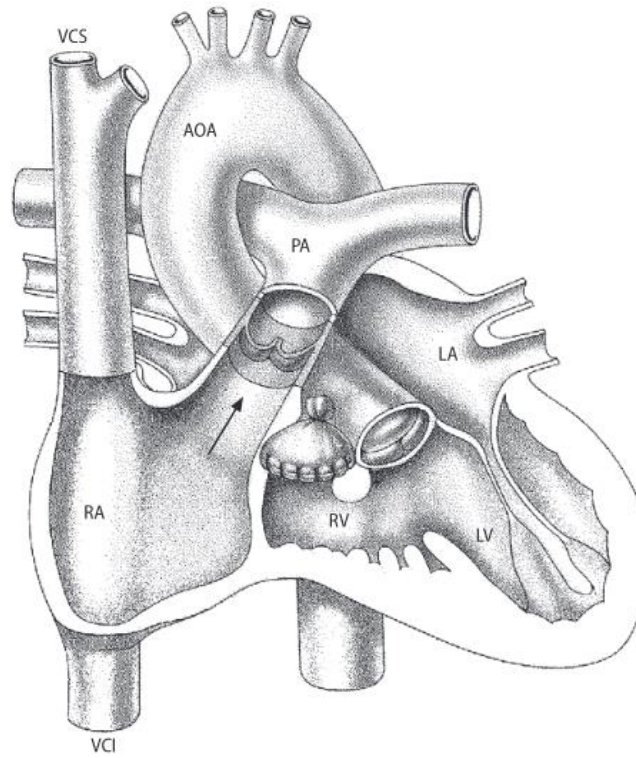


Abbildung 9: Atriopulmonale Anastomose nach Kreuzter et al. (1973); AOA: Aorta ascendens, LA: linkes Atrium, LV: linker Ventrikel, PA: Pulmonalarterie, RA: rechtes Atrium, RV: rechter Ventrikel, VCI: V. cava inferior, VCS: V. cava superior (31)

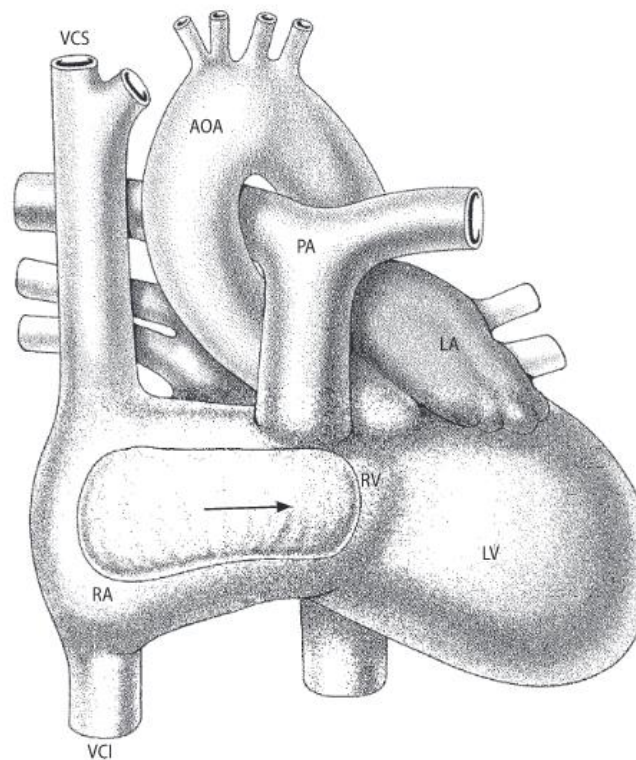


Abbildung 10: Direktanastomose des rechten Vorhofs mit dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt unter Zuhilfenahme eines Perikard Flickens nach Björk et al. bei Patienten mit normaler Pulmonalklappe (1979); AOA: Aorta ascendens, LA: li. Atrium, LV: li. Ventrikel, PA: Pulmonalarterie, RA: re. Atrium, RVOT: rechtsventrikulärer Ausflusstrakt, VCI: V. cava inferior, VCS: V. cava superior (31)

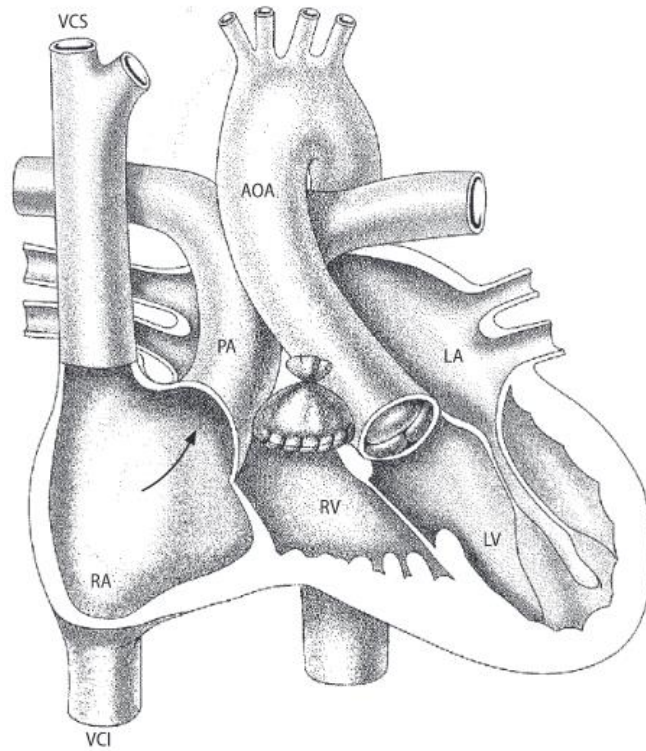


Abbildung 11: Direkte atriopulmonale Anastomose nach Lins et al. (1981); AOA: Aorta ascendens, LA: li. Atrium, LV: li. Ventrikel, PA: Pulmonalarterie, RA: re. Atrium, RV: re. Ventrikel, VCI: V. cava inferior, VCS: V. cava superior (31)

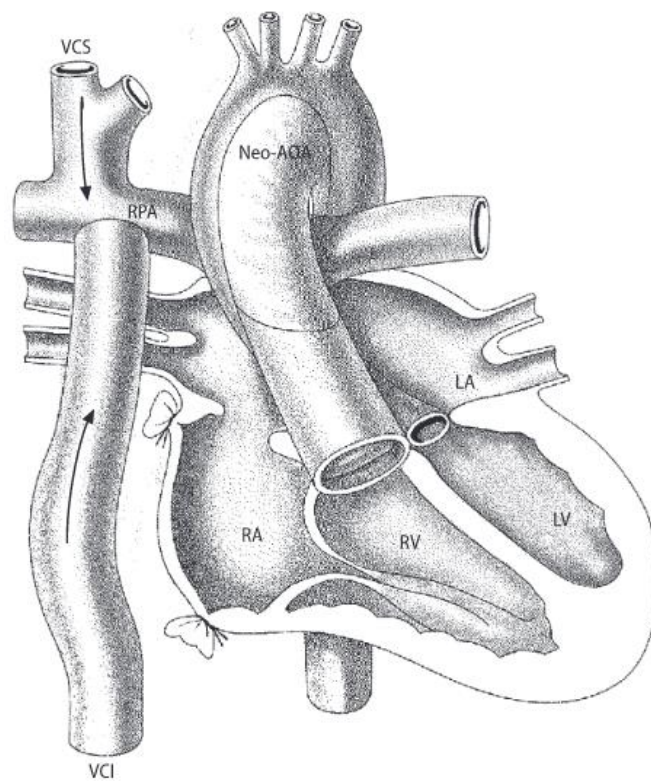


Abbildung 12: Extrakardiale cavopulmonale Konnektion; NEO-AO: Neo-aorta, LA: linkes Atrium, LV: linker Ventrikel, RA: rechtes Atrium, RPA: rechte Pulmonalarterie, RV: rechter Ventrikel, VCI: V. cava inferior, VCS: V. cava superior (31)

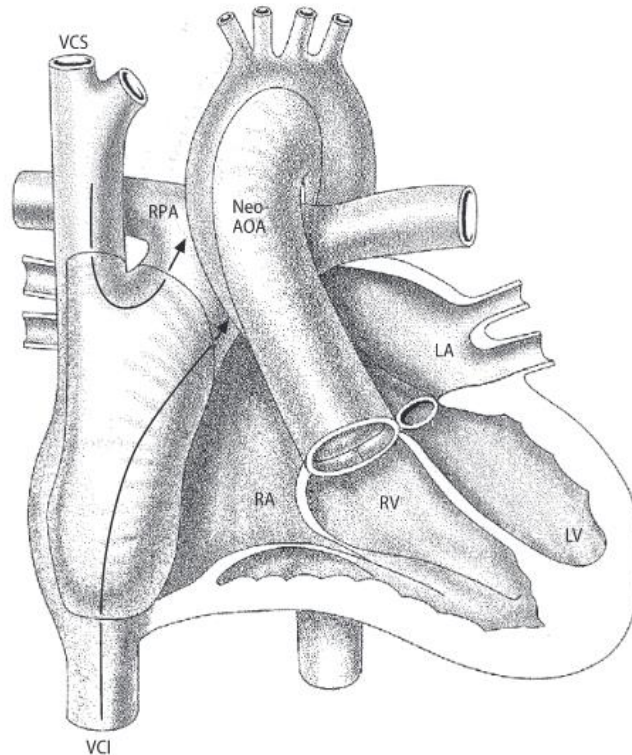


Abbildung 13: Intrakardiale totale cavopulmonale Konnektion (lateraler Tunnel); Neo- AO: Neoaorta, LA: linkes Atrium, LV: linker Ventrikel, RA: rechtes Atrium, RPA: rechte Pulmonalarterie, RV: rechter Ventrikel, VCI: V. cava inferior, VCS: V. cava superior (31)

Die Fontan-Operation ist bei UVH, bei denen eine Zweikammerkorrektur nicht möglich ist, inzwischen die am häufigsten angewandte Operationsmethode. Das Prinzip der Fontan-Operation beinhaltet eine Trennung des System- und Lungenkreislaufs mit Volumenentlastung des Systemventrikels. Weitere Ziele sind u.a. die Aufhebung der Zyanose und eine Verbesserung der Hämodynamik (15). Dabei erfolgt die Umstellung auf die sog. Fontan-Zirkulation in der Regel in zwei Schritten, wodurch die Mortalität des Eingriffs erheblich reduziert werden konnte.

Im ersten Schritt wird das Blut der Vena cava superior durch eine bidirektionale cavopulmonale (Glenn-)Anastomose oder durch die sog. Hemi-Fontan-Operation in die Lunge und das Blut aus der Vena cava inferior über einen Vorhofseptumdefekt in den Systemkreislauf geleitet. Der zweite Schritt im Alter von etwa drei bis sechs Monaten beinhaltet die Entfernung des Pulmonalarterien-Bandings sowie einer Glenn- oder Hemi-Fontan-Operation. Der dritte Schritt, im Alter von etwa 36-48 Monaten, ist die Komplettierung der Fontan-Zirkulation entweder durch Anlage eines intra-atrialen Tunnels oder durch Insertion eines extrakardialen Conduit von der unteren Hohlvene zur Pulmonalarterie.

Eine Sondersituation betrifft Patienten mit einem hypoplastischen Linksherz (HLH). Dabei handelt es sich um ein Fehlbildungssyndrom, das mit einer Hypoplasie des linken Ventrikels, kritischen Stenosen bzw. Atresien der Mitralklappe und/ oder Aortenklappe sowie einer Hypoplasie der Aorta ascendens und des Aortenbogens einhergeht. Bei dieser Situation ist das linke Herz nicht in der Lage, ein ausreichendes Herzzeitvolumen zu pumpen. Die chirurgische Standardtherapie bei HLH ist eine Palliation nach dem Norwood-Prinzip. Dieses Vorgehen

umfasst insgesamt drei Operationen und endet mit der kompletten Kreislauftrennung nach dem Fontan-Prinzip (siehe Abb.14).

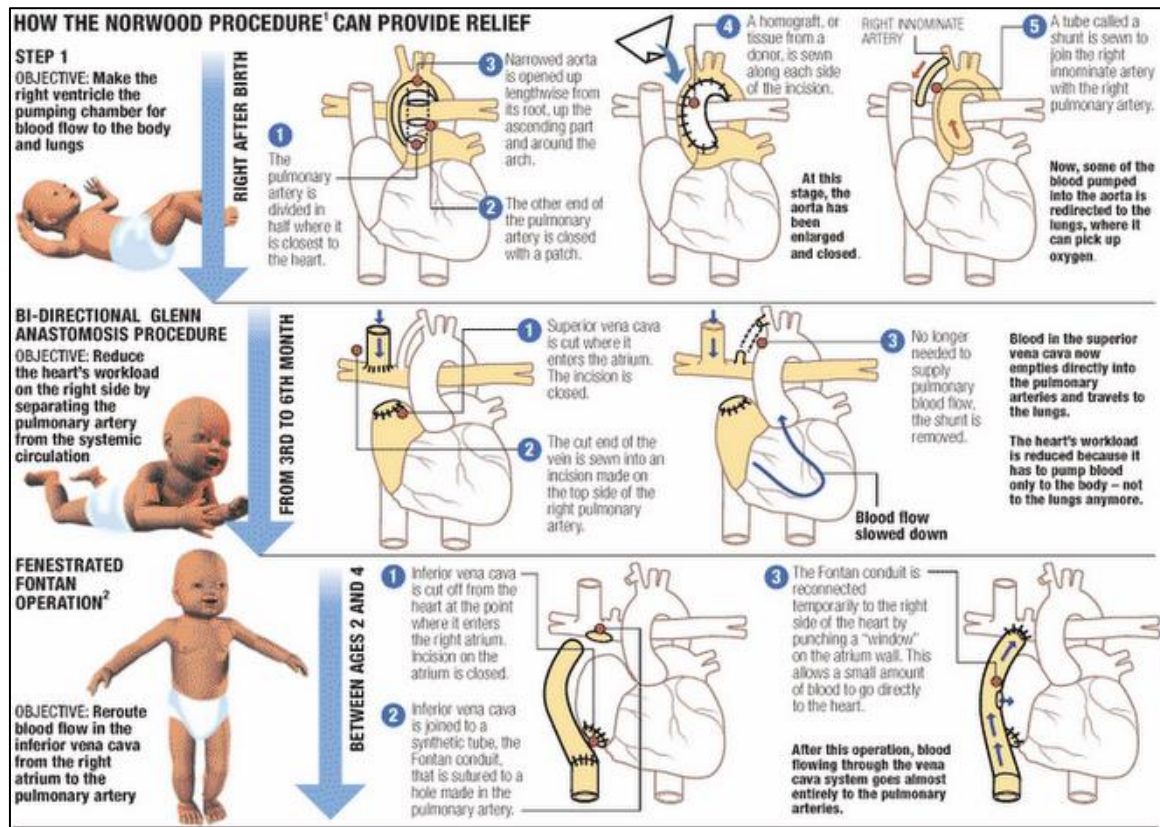


Abbildung 14: Stufenweise chirurgische Versorgung bei hypoplastischem Linksherz-Syndrom (35)

2.3 Die Hämodynamik bei Fontan-Zirkulation

Das Verständnis der hämodynamischen Verhältnisse bei Fontan-Zirkulation ist Grundvoraussetzung, um postoperativ bestehende Kreislaufverhältnisse und die daraus resultierenden Probleme sowie Leistungslimitationen der Betroffenen zu verstehen und zu bewerten (36-38).

Bei der Fontan-Zirkulation sind System- und Lungenkreislauf ohne einen dazwischenliegenden subpulmonalen Ventrikel in Serie geschaltet (siehe Abb. 15). Bei der TCPC wird somit das systemvenöse Blut aus der Vena cava inferior durch einen intraatrialen Tunnel und über die distale Vena cava superior, die an die rechte Arteria pulmonalis anastomosiert, in das Lungengefäßbett geleitet. Da kein treibender, subpulmonaler Ventrikel zwischen Hohlvenen und Pulmonalarterie liegt, muss das gesamte systemvenöse Blut passiv in das Pulmonalarteriensystem fließen.

In den Hohlvenen und im extrakardialen Tunnel ist der venöse Druck an das höhere Niveau des pulmonalarteriellen Stromgebietes angeglichen und erhöht. Der pulsatile Fluss der Pulmonalarterien geht verloren. Treibende Kraft für die Perfusion des Lungenkreislaufes ist der

transpulmonale Gradient von wenigen mmHg, gemessen als Differenz zwischen dem erhöhten zentralvenösen Druck und dem linksatrialen Druck.

Diese „passive“ pulmonale Perfusion wird einerseits durch die diastolische Saugkraft des Systemventrikels, andererseits durch den intrathorakalen Sog während der Inspiration unterstützt.

Das Ausmaß der Lungenperfusion bzw. der Lungengefäßwiderstand bestimmen ganz wesentlich die Vorlast des Systemventrikels und das Herzzeitvolumen. Jede Behinderung der Lungenperfusion kann die präexistente systemvenöse Hypertonie verstärken und ebenso wie eine Verminderung der Vorlast zu einer Funktionsstörung des Systemventrikels führen (16).

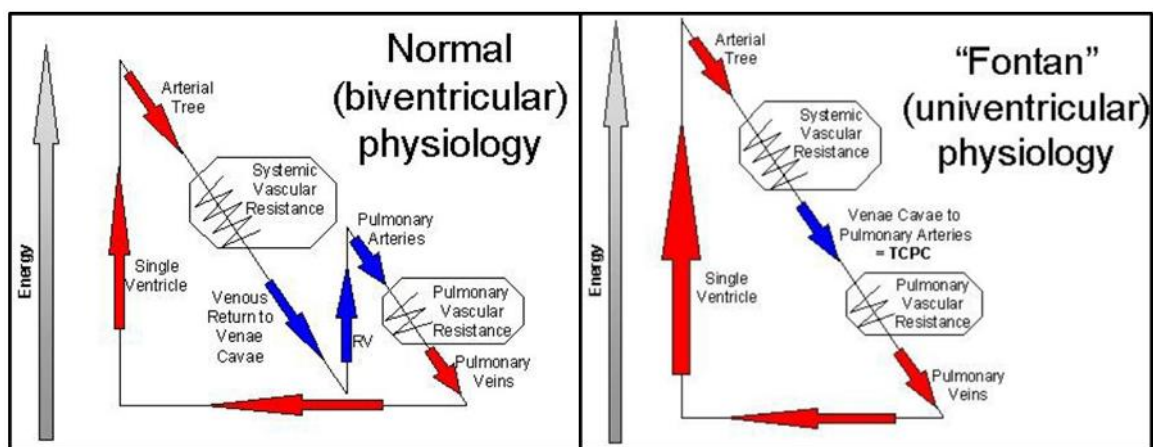


Abbildung 15: Gegenüberstellung der Fluss- und Widerstandsverhältnisse bei normaler Zirkulation (oben) sowie bei Fontan-Zirkulation (unten); bei der Fontan-Zirkulation sind System- und Lungenkreislauf ohne einen dazwischen liegenden subpulmonalen Ventrikel in Serie geschaltet (39)

2.4 Mortalität und Komplikationen nach Fontan-Operation

Die Mortalität im Langzeitverlauf ist erheblich. Zu den wichtigsten Komplikationen gehören Herzrhythmusstörungen, Thrombembolien, Dysfunktion des Systemventrikels, AV-Klappeninsuffizienzen, Leberfunktionsstörungen, zunehmende Zyanose durch veno-venöse Kollateralen zwischen dem system- und pulmonalvenösen Stromgebiet, die Eiweißverlust-Enteropathie und die seltene plastische Bronchitis (37).

Eine mögliche Komplikation ist das „Late-Fontan-Failure“, ein progredientes chronisches Low-Cardiac-Output-Syndrom mit Zeichen einer massiven venösen Hypertonie, dem häufig als Ursache eine Dysfunktion des Systemventrikels, eine schwere AV-Klappeninsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen oder eine Zunahme des pulmonalarteriellen Gefäßwiderstandes durch rezidivierende Mikroembolien oder pulmonaler Dysfunktion des Endothels zu Grunde liegt (40).

2.5 Herzrhythmusstörungen nach Fontan-Operation

Bei Kindern mit funktionellem UVH wird das Myokard schon in der Zeitspanne bis zur Fontan-Operation schwerwiegenden Schädigungen ausgesetzt. Die Schäden entstehen entweder durch einen chronisch reduzierten Sauerstoffgehalt im arteriellen Blut bei reduzierter Lungenperfusion, durch eine chronische Volumenbelastung des Systemventrikels bei Vitien mit vermehrtem pulmonalem Blutfluss bzw. nach Anlage eines großen aorto-pulmonalen Shunts oder durch vermehrte Druckbelastung bei linksventrikulärer Ausflussbahnostruktion. Aber auch nach Fontan-Operation kommt es durch Herzrhythmusstörungen zu einer erheblichen Morbidität. Bei diesen Arrhythmien handelt es sich häufig um supraventrikuläre Tachyarrhythmien (SVT) (insbesondere fokale Tachykardien oder AV-Knoten-Reentry-Tachykardien) (41).

Ursache der Arrhythmien sind ausgedehnte chirurgische Manipulationen und Narbenbildungen im rechten Vorhof, intraoperative Schädigungen des Sinusknotens oder seiner Gefäße, sowie der chronisch erhöhte zentralvenöse Druck Fontan-Bereich. Die Angaben über die Häufigkeit von Arrhythmien nach Fontan-Operation werden zum Teil von der gewählten Operationsmethode und dem Operationszeitpunkt sowie der Länge des Beobachtungszeitraumes beeinflusst.

Die in der Literatur beschriebene Inzidenz der Arrhythmien variiert erheblich (40). Nach atrio-pulmonaler Fontan-Operation entwickeln innerhalb von 10 Jahren 50%, nach 26 Jahren 100% der Patienten intraatriale Reentry-Tachykardien (IART) (42, 43). Für Patienten, die mit einem lateralen Tunnel und cavopulmonaler Verbindung oder mit extrakardialer Fontan-Operation (TCPC) operiert wurden, wurde ein geringeres Risiko für IART postuliert (44).

In anderen großen Kollektiven mit unterschiedlichen Arten der Fontan-Operation fand sich bei atrio-pulmonaler Konnektion nach 15 Jahren 61% der Patienten ohne SVT, gegenüber 87% bei lateralem Tunnel. Nach extrakardialer Tunnel wurde über einen Zeitraum von zehn Jahren bei keinem Patienten eine SVT beobachtet (45, 46).

Im Gegensatz dazu hat in einer aktuellen Untersuchung eines weiteren Kollektivs die Operationstechnik die Arrhythmie-Inzidenz nicht beeinflusst, sondern lediglich das Alter zum Zeitpunkt der Operation (47).

In der jüngst publizierten Mayo-Clinic-Studie hatten im Langzeitverlauf 44% der Patienten neu aufgetretene Arrhythmien. Freiheit von Rhythmusstörungen fand sich nach 10, 20, und 30 Jahren bei 71%, 42%, bzw. 24% (48). Gegenüber atrialen Arrhythmien sind ventrikuläre Arrhythmien bei Fontan-Patienten seltener und meist Ausdruck einer schlechter werdenden Ventrikelfunktion.

2.6 Herzinsuffizienz nach Fontan-Operation

Ziel der Fontan-Operation ist es, durch Volumenentlastung eine Hypertrophie und Dilatation des Systemventrikels zu beheben. Nach der Operation muss allerdings der Systemventrikel die Zirkulation in System- und Lungen-Kreislauf sicherstellen. Dabei führt der höhere Energiebedarf sowie die höhere Nachlast und die begrenzte Vorlast dazu, dass der singuläre Ventrikel weniger effizient arbeitet (49). Als Folge hiervon und von präoperativ entstandenen Schädigungen kann es im längeren Verlauf zu einer diastolischen und systolischen Herzinsuffizienz kommen (19). Eine Herzinsuffizienz tritt bei bis zu 40% der Fälle nach Fontan-Operation auf und ist ein Risikofaktor für Todesfälle bei Fontan-Patienten und findet sich insbesondere bei Patienten mit univentrikulären Herzen und morphologisch rechtem Systemventrikel (50).

2.7 Thrombembolien nach Fontan-Operation

Thromben und thrombotische Ereignisse treten bei bis zu 33% aller Fontan-Patienten auf. Viele Patienten sind dabei bis zum Auftreten von klinisch fassbaren Embolien völlig asymptomatisch (51, 52). Die Inzidenz von Thrombenbildungen wird sicher unterschätzt. Sie werden nicht selten erst im Rahmen einer gezielten transoesophagealen Echokardiographie bemerkt, weil sie sich der klinischen Diagnostik entziehen und auch beim transthorakalen Ultraschall meist nicht darstellbar sind (52). Schwere thrombembolische Komplikationen sind nicht selten und im Langzeitverlauf nach Fontan-Operation eine häufige Todesursache (40).

Die Pathogenese der Thrombembolien bei Fontan-Patienten ist weitgehend ungeklärt und wahrscheinlich multifaktoriell. Es wird ein Zusammenhang mit dem erhöhten Venendruck, mit niedrigen Flussgeschwindigkeiten, dem nicht-pulsatilen Fluss innerhalb der Fontan-Zirkulation sowie vergrößerten Vorhofanteilen oder Obstruktionen im Bereich der Fontan-Anastomosen diskutiert (52). Weitere Faktoren sind atriale Arrhythmien sowie Gerinnungsstörungen und Hyperkoagulationszustände. Zu letzteren gehören ein Protein-C- oder Protein-S-Mangel, ein Mangel an Antithrombin III, Faktor II und X, sowie eine gestörte Thrombozytenfunktion (19). Derartige Störungen im Gerinnungssystem werden in Zusammenhang mit Funktionsstörungen der Leber und einem Eiweißverlust-Syndrom gestellt, die sich bei vielen Fontan-Patienten finden (19, 53). Zudem entstehen Thromben auch innerhalb der chirurgisch angelegten Verbindungen

zwischen Hohlvenen und Lungenarterien, in den Systemventrikeln oder in Anteilen einer ligierten Lungenarterie (52).

Die Risikofaktoren für thromboembolische Komplikationen sind nicht eindeutig abgegrenzt. Diskutiert wird ein Zusammenhang zwischen Thromboembolien und Faktoren wie Alter, Art des Eingriffes, low-output-Situation, Arrhythmien, Erythrocytose bei Zyanose oder Fenestration. Solche offene Fenestrationen oder persistierende intra- oder extrakardiale Kommunikationen können zu paradoxen Embolie und zu zerebralen Insulten führen. Von besonderer Bedeutung für den Langzeitverlauf können rezidivierende Mikroembolien in das Lungenstrombett führen. Dies kann eine Ursache für die Entwicklung einer obstruktiven pulmonalvaskulären Erkrankung und für ein „late-Fontan-Failure“ sein (16).

2.8 Leberveränderungen nach Fontan-Operation

Leberveränderungen gehören zu den typischen Langzeitfolgen nach Fontan-Operation (54-56, 57). Durch den erhöhten zentralvenösen Druck sowie systolische und diastolische Funktionsstörungen des Herzens nach Fontan-Operation kommt es zur passiven Leberstauung mit Hepatomegalie, Dilatation der Lebersinusoiden und Umbau der Leberinnenstruktur. Histologisches Korrelat sind Leberfibrose oder Leberzirrhose (siehe Abb. 16) (55, 58-61). Zudem können ein für die Fontan-Hämodynamik typisches niedriges Herzzeitvolumen sowie ein Rechts-Links-Shunt (z.B. bei fenestriertem Fontan) zu einer Hypoxämie des Leberparenchyms mit konsekutiver Leberfunktionsstörung führen (54, 60, 62). Derartige Veränderungen sind nach Fontan-Operation bei Erwachsenen ausgeprägter als bei Kindern (63). Wichtig ist zudem, dass nach Fontan-Operation in der Literatur inzwischen auch Fälle eines hepatozellulären Karzinoms auf dem Boden einer Leberzirrhose beschrieben wurden (58).

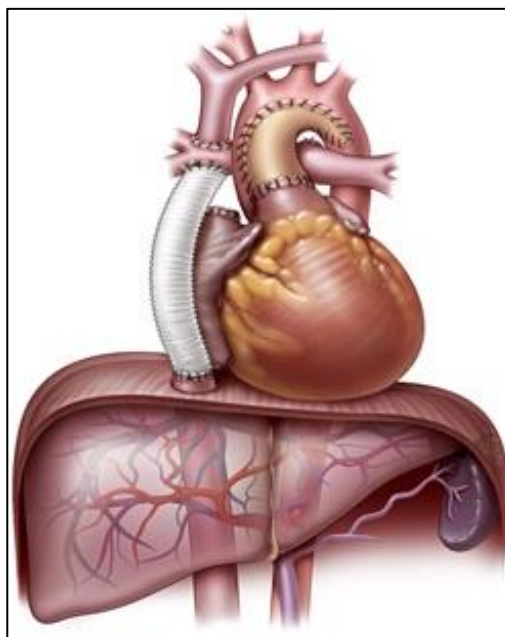


Abbildung 16: Leberveränderungen nach Fontan-Operation (64)

2.9 Zyanose nach Fontan-Operation

Die meisten Patienten mit Fontan-Zirkulation haben eine normale, oder nahezu normale Sauerstoffsättigung. Bis zu 40% der Fontan-Patienten weisen allerdings eine zumindest geringe arterielle Hypoxämie und Zyanose auf (16). Eine Ursache hierfür kann die Einmündung des Koronarsinus in den funktionell (pulmonalvenösen) linken Vorhof (LA) sein. Auch die Anlage eines Fensters bei der Fontan-Operation oder von der Hohlvene ausgehende Leckagen mit Verbindung zur Systemzirkulation können hierzu beitragen (19). Zudem können sich bei chronisch erhöhtem Zentralvenendruck vorbestehende venöse Verbindungen zwischen system- und pulmonalvenösem Stromgebiet eröffnen und zu großen veno-venösen Kollateralen entwickeln, die durch den Rechts-Links-Shunt zu einer progredienten Zyanose führen (siehe Abb. 17) (19). Zudem sind auch intrapulmonale arteriovenöse Fisteln bei Fontan-Patienten mit einer Inzidenz von bis zu 25% nachweisbar (65, 66).

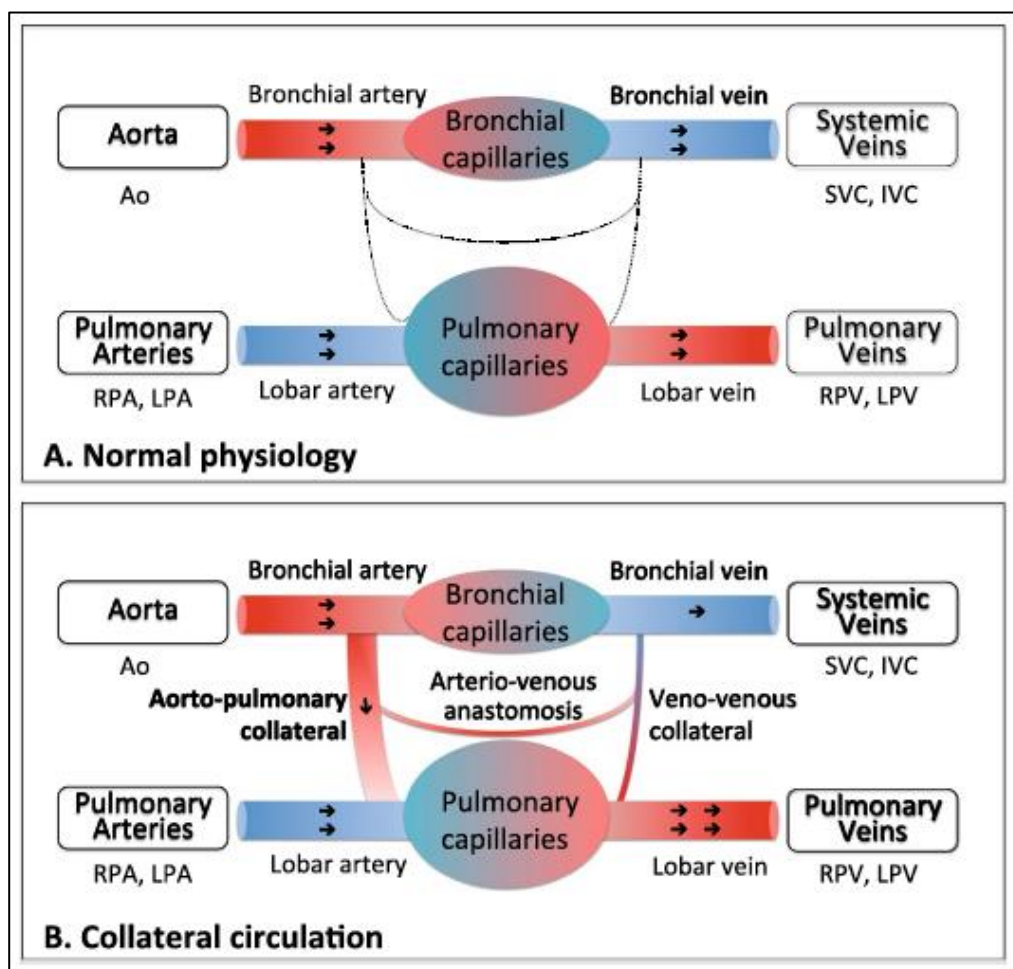


Abbildung 17: Schema von System- und Lungenkreislauf sowie potentielle Kollateralkreisläufe (67):

- A) Normale Physiologie: Kurzschlussverbindungen sind ausgebildet, aber nicht durchlässig
 B) Kollateral-Kreislauf mit Kurzschlussverbindungen zwischen System- und Lungenkreislauf
 Potentielle Shunts:
 1) Aorto-pulmonale Kollateralen zwischen Bronchial-Arterie und Lungenarterie
 2) Veno-venöse Kollateralen zwischen Bronchial-Venen und Lungenvenen
 3) Arterio-venöse Shunts zwischen Bronchial-Arterie und Bronchial-Vene

2.10 Lungengefäßwiderstand nach Fontan-Operation

Im Langzeitverlauf nach Fontan-Operation entwickelt sich bei einigen Patienten ein Anstieg des Lungengefäßwiderstandes. Die Ursachen hierfür sind multifaktoriell (16). Bei einem Teil der Patienten finden sich erhöhte Spiegel Endothelin-1-Spiegel als Hinweis auf eine endotheliale Dysfunktion. Verantwortlich hierfür könnte die Freisetzung vasoaktiver Substanzen als Reaktion auf eine nicht-pulsatile Lungengefäßperfusion sein (68, 69, 70).

Weitere Ursachen für den Anstieg des Lungengefäßwiderstandes im Langzeitverlauf sind systemvenöse Mikro-Embolien aus dem venösen System oder eine pulmonale lymphatische Dysfunktion. Steigt der pulmonale Gefäßwiderstand chronisch an, so kann hieraus eine deutliche systemvenöse Hypertonie, eine Eiweißverlust-Enteropathie oder ein „Rückwärtsversagen“ des Fontan-Kreislaufs resultieren (16, 71).

2.11 Eiweißverlust-Enteropathie (Protein-Losing Enteropathy, PLE) und plastische Bronchitis nach Fontan-Operation

Der Eiweißverlust nach Fontan-Operation ist eine seltene, schwerwiegende Erkrankung mit Proteinverlust über den Darm (Protein-Losing Enteropathy, PLE) oder über die Lunge (Bronchitis plastica). Die Eiweißverlust-Enteropathie wurde erstmals 1980 bei Patienten mit Fontan-Operation bei Trikuspidalatresie beschrieben (72). Sie tritt Wochen bis 20 Jahre (im Mittel sieben Jahre) nach einer Fontan-Operation auf und ist eine häufige Ursache der Spätmortalität (73, 74 75). Die Prävalenz von PLE nach Fontan-Operation liegt zwischen 2,5% und 12,7% und wird in einer Multicenter-Studie von Mertens et al. mit 3,8% angegeben (76, 73). Das kumulative Risiko 10 Jahre nach Fontan-Operation ein PLE zu entwickeln, wird mit 13,4% angegeben (77).

Der genaue Pathomechanismus ist nicht bekannt. Die Ursachen sind multifaktoriell (Abb.18). Beteiligt ist u.a. ein Druckanstieg im rechten Vorhof, der den systemvenösen Fluss zum rechten Herzen behindert und zu einem Rückstau von Blut in die Hohlvenen und im Pfortader Kreislauf führt (78). Diese Druckerhöhung im Bereich der abdominalen Venen kann zu einer intestinalen Stauung, zu einer Störung der lymphatischen Zirkulation und zu einem intestinalen Eiweißverlust führen. Hinzukommen als potentielle Ursachen diastolische Funktionsstörungen bei univentrikulären Herzen mit low cardiac output, Ischämien im Mesenterialgefäßbereich, Infektionen und Entzündungsreaktionen (77, 79, 80).

Klinisch manifestiert sich die Erkrankung mit Pleura- und Perikard-Ergüssen, Aszites, peripheren Ödemen, chronischer Diarrhoe, Thrombembolien und eingeschränkter Immunkompetenz.

Laborchemisch findet sich häufig eine Hypoproteinämie, die Serumproteine und Gamma-Globuline sind stark erniedrigt, es besteht eine Lymphozytopenie und die Ausscheidung von Alpha-1-Antitrypsin im Stuhl ist erhöht (73). Die fünf-Jahresüberlebensrate bei PLE liegt nach Diagnosestellung zwischen 46% und 59% (73, 77).

In seltenen Fällen kann es zur Ausbildung einer membranösen Bronchitis kommen („plastic bronchitis“). Durch Sekretion von Proteinen durch die Bronchialschleimhaut entstehen sogenannte „casts“, die zu einer Obstruktion der Bronchien führen.

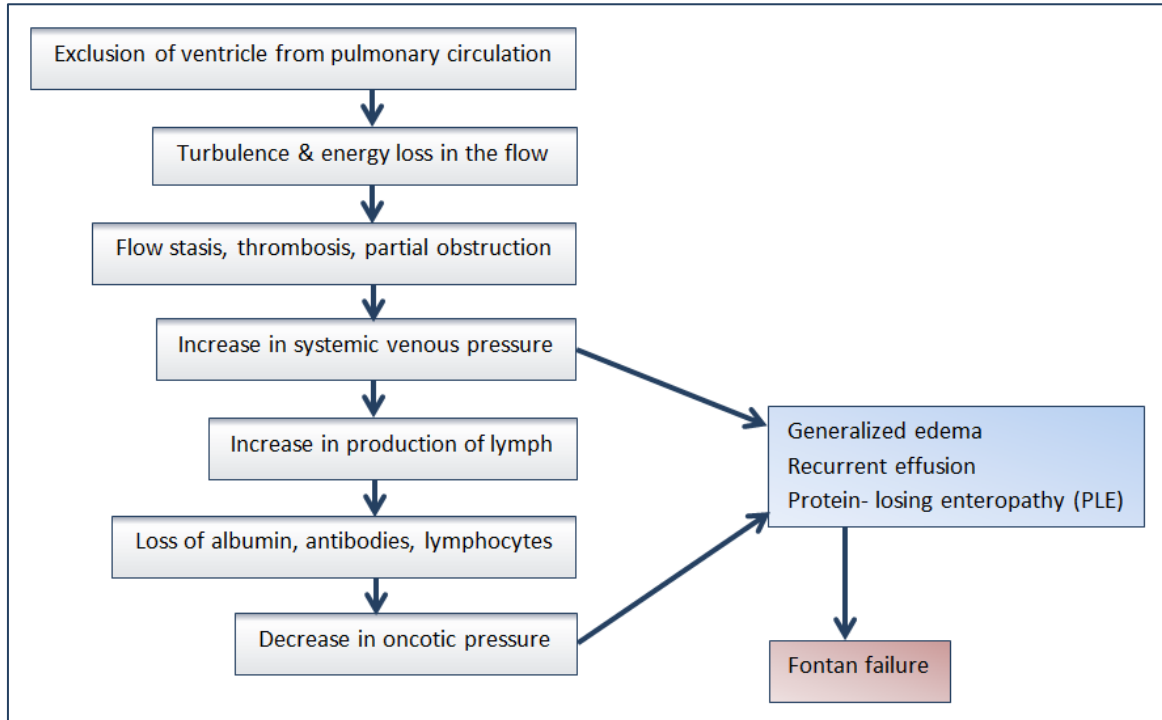


Abbildung 18: Pathophysiologie des Eiweißverlustsyndroms beim „Failing Fontan“; Modifiziert nach (81)

3 Methodik

Die vorliegende Studie wurde konzipiert, um die Leistungsfähigkeit bei Kindern und Jugendlichen mit univentrikulärem Herzen nach modifizierter Fontan-Operation (TCPC) zu beurteilen. Die erhobenen Daten sollen eine Bewertung der Ist-Situation ermöglichen und eine Evidenzbasis für Interventionen in dieser relativ neuen Patientengruppe schaffen. Ziel ist es, basierend auf den erhobenen Daten die Grundlage für eine verbesserte Patientenversorgung zu schaffen, indem für die Betroffenen ein spezielles Trainingsprogramm erstellt wird.

Primäres Studienziel:

Verbessert sich nach einem 6-monatigen häuslichen Atemtraining unter telefonischer Supervision die körperliche Leistungsfähigkeit bei Kindern und Jugendlichen nach einer TCPC Operation bei univentrikulärem Herzen?

Abhängige Variablen:

- Lungenfunktion: Vitalkapazität (VC), Forcierte Vitalkapazität (FVC), Ein-Sekundenkapazität (FEV1), FEV1/FVC.
- Leistung und Ausdauer: VO₂peak, VO₂peakre, maximale Leistung (Watt)

Kontrolle von Störvariablen:

Alle Patienten werden durch eine stratifizierte Randomisierung, bereitgestellt durch das Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München, einer von zwei Gruppen zugeordnet. Die Basisuntersuchungen wurden nur einmal durchgeführt, damit die deutschland- und österreichweit rekrutierten Patienten für die Untersuchung am selben Tag an- und wieder abreisen konnten. Die Patienten absolvierten die Spiroergometrie zum Teil zum wiederholten Male und waren mit dem Testverfahren vertraut. Die Lungenfunktionsmessungen und die Testung der Leistungsfähigkeit wurden von einem erfahrenen Tester vorgenommen, der standardisiert anleitete und die Probanden zu maximaler und präziser Ausführung der Aufgaben motivierte.

3.1 Patienten und Methodik

Insgesamt wurden 40 Kinder und Jugendliche nach modifizierter Fontan-Operation (TCPC) bei morphologisch oder funktionell univentrikulärem Herzen in die Studie eingeschlossen, die in regelmäßiger Verlaufskontrolle durch die Ambulanz der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler des tertiären Versorgungszentrums für angeborene Herzfehler ("Deutsches Herzzentrum München") stehen.

Einschlusskriterien waren das Vorliegen eines univentrikulären Herzens nach TCPC Operation im Alter zwischen 8 und ≤ 17 Jahren und die schriftliche Zustimmung der/des Erziehungsberechtigten und das Einverständnis des betreuenden Arztes.

Ausschlusskriterien waren die Verweigerung der Zustimmung sowie eine fehlende kognitive Kompetenz, keine vom Arzt erteilte Sporttauglichkeit, Medikamentenänderung in den letzten drei Monaten, eine Herzkatheter Untersuchung in den letzten sechs Monaten, eine Herzoperation in den letzten zwölf Monaten oder ein in naher Zukunft geplanter Eingriff.

3.2 Studiendesign

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine randomisierte, nicht-verblindete Studie. Die Probanden wurden randomisiert der Trainings- oder Kontrollgruppe zugeordnet (stratifizierte Randomisierung). An der Studie haben sich folgende Mitarbeiter der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler am Deutsches Herzzentrum München (Direktor: Prof. Dr. P. Ewert), Klinik an der Technischen Universität München, maßgeblich beteiligt:

- Leitung der klinischen Prüfung: OA Prof. Dr. A. Hager
- Studienkoordination: R.C. Neidenbach, M.Sc.
- Untersuchende Ambulanzärzte der Klinik:
 - OA PD Dr. N. Nagdyman (Ärztin für Kinderkardiologie)
 - OA Prof. Dr. A. Hager (Arzt für Kinderkardiologie)
- Wissenschaftliche und klinische Supervision:
- OA Prof. Dr. R. Oberhoffer (Ärztin für Kinderkardiologie)
- Supervision der statistischen Auswertung:
 - OA Prof. Dr. A. Hager, Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler, Deutsches Herzzentrum München
 - Dr. rer. nat. L. Pieper, Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie-Fachrichtung Psychologie, Fakultät Mathematik und Naturwissenschaften, Technische Universität Dresden
- Kooperation zu Dr. F. Stöcker, Kooperation zu Dr. B. Ruf

Alle Untersuchungsmethoden sind etabliert und werden regelmäßig zur Verlaufskontrolle dieser Patienten angewendet. Das Atemtraining mit inspiratorischem Widerstand ist fester Bestandteil einer pneumologischen Rehabilitationsmaßnahme. Da keine Testung neuer Medikamente oder Therapieverfahren erfolgte, fällt diese Studie nicht unter das Arzneimittelgesetz (AMG) oder das Medizinproduktgesetz (MPG). Die Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München erhob am 18.2.2014 keine Einwände gegen das geplante wissenschaftliche Projekt mit der Projektnummer 52/14.

3.3 Einverständnis, Datenschutz

Alle eingeschlossenen Patienten und Eltern wurden im Rahmen eines Aufklärungsgesprächs und durch eine schriftliche Information über die geplante Untersuchung detailliert informiert. Das Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung wurde von den Patienten und deren Erziehungsberechtigten schriftlich gegeben (siehe Anhang IV-VII). Die Teilnahme oder Nicht-

Teilnahme an dieser Studie hatte in keiner Weise einen Einfluss auf die medizinische Versorgung der Patienten. Die Patientendaten wurden im Rahmen der Untersuchung erhoben.

Alle statistischen Analysen wurden pseudonymisiert und nicht personenbezogen durchgeführt. Die Einwilligung zur Speicherung der pseudonymisierten Daten der wissenschaftlichen Auswertung und pseudonymisierten Veröffentlichung wurde nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung schriftlich eingeholt (siehe Anlage VII). Datenerhebung und -Verarbeitung erfolgten unter Beachtung der jeweiligen Bundes- und Landesdatenschutzgesetze.

Auf eine Versicherung wurde verzichtet, da nur etablierte Untersuchungen eingesetzt wurden, die bei jeder ambulanten Untersuchung durchgeführt werden könnten.

3.4 Datenerfassung

Die klinisch relevanten Informationen wurden an Hand der Krankenakten in Kooperation mit dem behandelnden Arzt erhoben. Erfasst wurden kardiale Diagnosen, die durchgeführten interventionellen und chirurgischen Behandlungsmaßnahmen, der klinische Status, krankheitsrelevante Laborparameter sowie alle aus der Vorgeschichte bekannten und dokumentierten nicht-kardialen Erkrankungen sowie die aktuelle Medikation.

3.5 Untersuchungsablauf: klinische sowie klinisch-technische Untersuchungen

Es wurden konsekutiv Patienten untersucht, die sich in der Ambulanz für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler des Deutschen Herzzentrums in München vorstellten. Alle Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, wurden per Post über die Studie informiert. Nach telefonischer und in Folge persönlicher Aufklärung und Einwilligung wurden innerhalb von 13 Monaten alle 40 Patienten in die Studie aufgenommen (siehe Abb. 19).

Die jungen Teilnehmer erhielten in der Ambulanz für angeborene Herzfehler eine klinische Basisuntersuchung, welche sich von einer sonstigen Routineuntersuchung nicht unterscheidet. Diese umfasste anamnestische Angaben, wie Einteilung in eine der Funktionsklassen, Messung der Sauerstoffsättigung in Ruhe, Blutdruck-Messungen, sowie die Messung der aktuellen Größe und des Gewichtes.

Als technische Zusatzuntersuchungen erfolgten ein Ruhe-EKG, eine Echokardiographie, eine Laboruntersuchung (u.a. zur Bestimmung von Hämoglobin-, Serum-Eiweiß-, Serum-NT-pro-BNP-, Leberenzyme- und CA-125 Werten), eine Lungenfunktionsuntersuchung sowie eine Spiroergometrie.

Nach der Basisuntersuchung wurden die Patienten mittels stratifizierter Randomisierung einer Trainings- bzw. Kontrollgruppe zugeteilt (siehe Abb. 19). Diejenigen Patienten, die in die Trainingsgruppe eingeteilt wurden, begannen gleich nach der Basisuntersuchung mit dem Atemtraining. Sie erhielten im Anschluss an die Basisuntersuchung das Atemtrainingsgerät „Powerbreathe®“ der Firma HAB International Southam UK (Anhang II).

Eine wissenschaftliche Mitarbeiterin hat das Training von der Klinik aus telefonisch überprüft und stand für anstehende Fragen und zur Aufrechterhaltung der Motivation zur Verfügung. Am Ende der 6 Monate wurden alle Studienteilnehmer nachuntersucht. Auf der Anamnese und der klinischen Beurteilung des behandelnden Arztes beruhend wurden die Patienten einer von vier **Funktionsklassen** zugeordnet (Tab. 2).

Tabelle 2: Funktionelle Klassifizierung der Fontan Patienten

Funktionsklasse I	Funktionsklasse II	Funktionsklasse III	Funktionsklasse IV
Keine Einschränkung bei Tätigkeiten des Alltagslebens	Keine oder leichte Einschränkung bei Tätigkeiten des Alltagslebens	Erhebliche Einschränkung bei Tätigkeiten des Alltagslebens	Erhebliche Einschränkung bei Tätigkeiten des Alltagslebens
Keine Symptome	Keine oder nur intermittierend auftretende Symptome	Erhebliche Symptomatik	Erhebliche Symptomatik
Keine spezifische Medikation	Spezifische Medikation	Oedeme/Dekompensationszeichen trotz Medikation	„Failing Fontan“
			Pflegebedürftigkeit

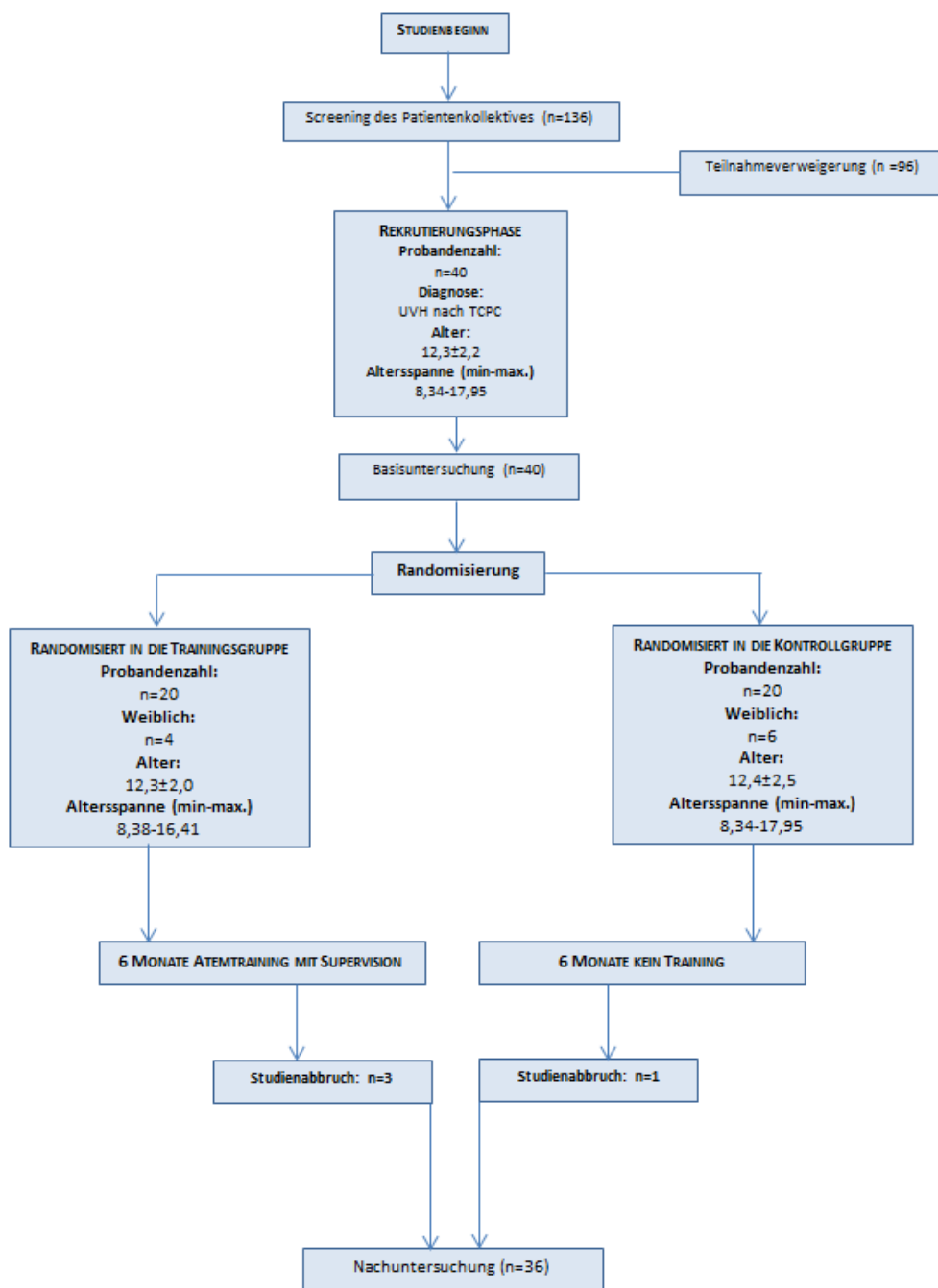


Abbildung 19: Schematische Darstellung des Studienablaufes

3.6 Spiroergometrie

Die im Sitzen durchgeführte Spiroergometrie wurde nach einer abgeschlossenen Lungenfunktionsprüfung mit einer Leerphase zur Überwachung und zum Eingewöhnen mit 0 Watt über 3 Minuten begonnen.

Es folgte ein 3-minütiges Aufwärmen mit Treten bei eingestellten 0 Watt und anschließendem rampenförmigen Lastanstieg mit 5, 10, 15, 20 oder 30 W/min bis zur Ausbelastung. Hieran schloss sich eine 3-Minuten-Nachbelastung bei 5-30 Watt und weitere 2-Minuten Nachüberwachung im ruhigen Sitzen an. Während der gesamten Untersuchung erfolgte eine kontinuierliche 12-Kanal-EKG-Registrierung sowie die Messung von SpO₂, Atemzugvolumen, Atemfrequenz, endtidalem O₂ bzw. CO₂, O₂-Aufnahme sowie die CO₂-Abgabe bei jedem Atemzug. Blutdruck-Messung wurden alle 2 Minuten – vor, während sowie nach Belastung – statt. Vorzeitig beendet wurde die Fahrrad-Spiroergometrie bei Auftreten einer der Abbruchkriterien, entsprechend der Richtlinien (138).

Symptome:

- Schwindel, Angina-pectoris, Dyspnoe
- allgemeine Erschöpfung, Schmerzen der unteren Extremitäten
- EKG Veränderungen wie pathologische ST-Strecken Senkungen (>-0.2mV) oder Hebungen, neu auftretendes Vorhofflimmern, Herzrhythmusstörungen oder Frequenzabfall unter Belastung
- pathologische Blutdrucksenkung trotz steigender Belastung
- pathologischer Blutdruckerhöhung auf >250mmHG systolisch

Alle Probanden wurden bei Ausbleiben der vorzeitigen Abbruchkriterien dazu motiviert, an die persönliche Leistungsgrenze zu gehen und aufgefordert, auftretende Beschwerden umgehend zu kommunizieren.

Die Spiroergometrie ist gegenwärtig der Goldstandard zur nicht-invasiven Beurteilung des Zusammenspiels von Herz, Kreislauf, Atmung und Stoffwechsel. Die Bewertung der ventilatorischen und kardiovaskulären Funktionen sowie des Gasaustausches lässt im Rahmen einer Belastungsuntersuchung mit kontinuierlich ansteigender muskulärer Belastung eine Unterscheidung zwischen kardialen und pulmonalen oder anderen Ursachen einer Leistungsintoleranz zu (siehe Abb. 20) (82). Neben der qualitativen differentialdiagnostischen Ursachenabklärung bei Limitation der Leistungsbreite ist eine klare Quantifizierung möglich. Zudem sind Erfolge und therapeutische Effekte einer Trainingsmaßnahme zu objektivieren (77).

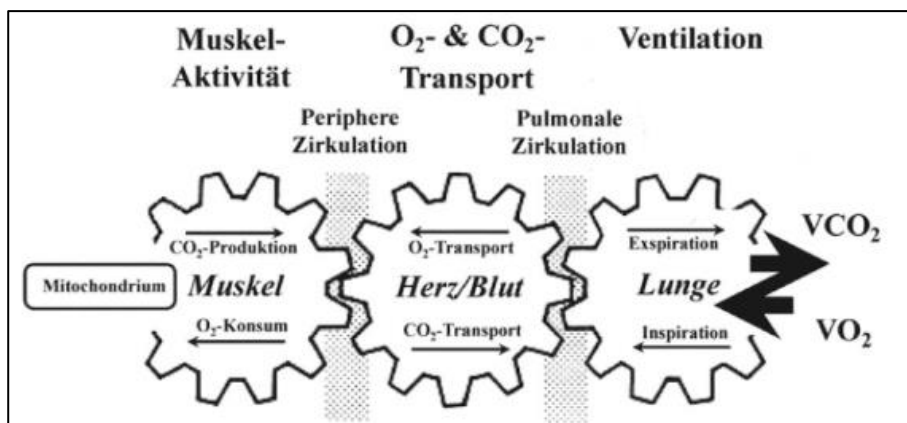


Abbildung 20: Schematische Darstellung des Zusammenhangs zwischen physischer Leistungsfähigkeit und die Interaktion von Lunge, Herz und peripherer Muskulatur (82)

Zu Beginn der Spiroergometrie erfolgt eine spirometrische Untersuchung mit Bestimmung der Lungenfunktion in Ruhe. Die hierbei erfassten statischen und dynamischen Lungenvolumina erlauben eine globale Aussage zur Störung der Ventilation. Die Spirometrie beantwortet dabei die Frage nach dem Vorliegen einer restriktiven oder obstruktiven Auffälligkeit.

Die statischen Volumina umfassen Atem-Zug-Volumen, inspiratorische und expiratorische Reservevolumen, Vitalkapazität, Totale-Lungen-Kapazität sowie das Residual-Volumen. Das dynamische Lungenvolumen wird als Ein-Sekunden-Kapazität (FEV_1 = forced-expiratory-volume) ausgedrückt.

Eine restriktive Ventilationsstörung ist gekennzeichnet durch eine Einschränkung der gemessenen Vitalkapazität (Ist-VC) gegenüber dem Sollwert (Soll-VC) und wird in Prozent der Soll-VC ausgedrückt. Im Bereich von 100–80% besteht keine Restriktion. Werte von 80–70% entsprechen einer leichten, 70–50% einer mittelgradigen, und <50% einer hochgradigen Einschränkung. Eine obstruktive Ventilationsstörung ist durch eine Verminderung der Ein-Sekundenkapazität charakterisiert. Zur Quantifizierung wird der prozentuale Anteil von FEV_1 an der gemessenen Ist-VC herangezogen und als relative Ein-Sekunden-Kapazität bezeichnet (FEV_1 in % der VC). Die relative Ein-Sekunden-Kapazität bis zu 70% ist nicht eingeschränkt. Ein Wert von 70–60% weist auf eine leichte Einschränkung, ein Wert von 60–50% auf eine mittelgradige und ein Wert <50% auf eine hochgradige Einschränkung hin.

Die Atemreserve beschreibt die Differenz zwischen maximal möglicher Ventilation (MVV) und der im Rahmen der Belastung erreichten Ventilation (VE_{max}). Da die Ventilation bei Belastung meist nicht leistungslimitierend ist, sollte bei Belastungsende eine hohe Atemreserve von mehr als 20% des individuellen maximalen Sollwertes (MVV) vorhanden sein.

Bei der Spiroergometrie werden unter Belastung auf dem Fahrrad-Ergometer Atemzug für Atemzug (breath by breath) O_2 -Aufnahme, CO_2 -Abgabe, Atemminutenvolumen, geleistete Arbeit (in Watt) sowie die Herzfrequenz gemessen. Aus den gemessenen Parametern lassen sich Sekundärparameter errechnen und in der sog. „9-Felder-Grafik“ nach Wassermann darstellen (siehe Abb. 21). Die Spiroergometrie erfolgte mittels Vmax von SensorMedics (Vmax 29, SensorMedics, D-97204 Hochberg/Deutschland).

In dieser Darstellung werden Ventilation (Grafik 1, 5 und 9), kardiopulmonale Aspekte (Grafik 1, 2 und 3), Gasaustausch (Grafik 4, 6 und 7), Metabolismus (Grafik 8) sowie die anaerobe Schwelle (Grafik 3, 4 und 7) abgebildet.

Besonders wichtige, in der vorliegenden Untersuchung verwendeten Variablen und Parameter werden im Folgenden beschrieben (83):

Herzfrequenz und Herzfrequenzreserve unter Belastung:

Die Herzfrequenz (heart rate, HR) steigt mit zunehmender Belastung normalerweise kontinuierlich und etwa linear an. Die maximal mögliche Herzfrequenz (HR_{peakpred}) ist altersabhängig und kann abgeschätzt werden:

$$HR_{\text{peakpred}} = 220 - \text{Alter}$$

Die Herzfrequenzreserve (heart rate reserve, HRR) beschreibt die Differenz von geschätzter maximaler Herzfrequenz und tatsächlich erreichter maximaler Herzfrequenz (HR_{peak}).

$$HRR = HR_{\text{peak pred}} - HR_{\text{peak}}$$

Beim Gesunden sollte die HRR beim Belastungsmaximum annähernd 0 betragen.

Blutdruck unter Belastung:

Unter Belastungsbedingungen steigt der systolische Blutdruck (blood pressure, BP) normalerweise progredient mit Zunahme der VO_2 (Sauerstoffaufnahme), während der diastolische Blutdruck relativ konstant bleibt.

Die Blutdruckmessung erfolgte mittels („Tango“, SunTech Medical, Inc., NC, USA“) alle zwei Minuten. Wegen der problematischen diastolischen BP Messung unter Belastung wurde nur der systolische BP in die Auswertung einbezogen.

Arterielle Sauerstoffsättigung unter Belastung:

Die Messung der Sauerstoffsättigung erfolgte über einen an der Stirn der Probanden fixierten Sensor mittels Pulsoximeter (Nonin Medical Sensor 7.500, Inc., MN, USA).

Maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_{2\text{ peak}}$):

Die maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_{2\text{ peak}}$) in ml/kg Körpergewicht pro Minute ist der entscheidende Parameter zur Bewertung der kardiorespiratorischen Gesundheit sowie zur Schweregradeinteilung einer reduzierten körperlichen Leistungsfähigkeit.

Die bei Belastungs-Ende erreichte O_2 -Aufnahme wird als $VO_{2\text{ peak}}$ bezeichnet und zur Beurteilung des Leistungsniveaus in Relation zum kollektiven Sollwert $VO_{2\text{ pred}}$ gesetzt.

Die am Ende des Plateaus bei Belastungsabbruch messbare O_2 -Aufnahme wird als $VO_{2\text{ max}}$ bezeichnet.

3.7 Laborparameter

Eine breite Palette klinisch-chemischer Befunde wurde im Rahmen der klinisch erforderlichen Blutentnahmen erhoben (siehe Tabelle 3). In keinem Fall erfolgte die Blutentnahme alleine zur Ermittlung der Studienparameter.

In einem breit angelegten Laborprofil fanden insbesondere folgende Laborparameter Beachtung: Haemoglobin, Natrium, Gesamteiweiss, Albumin, Cholinesterase, GPT, γ -GT, AP sowie NTproBNP.

Tabelle 3: Laborwerte, die in dieser Studie untersucht wurden; ALT: Alanin-Aminotransferase, AP: Alkalische Phosphatase, AST: Aspartat-Aminotransferase, GGT: γ -Glutamyl-Transferase, GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase

Laborparameter	Maßeinheit	Aussage im Zusammenhang mit der Studie
Haemoglobin	g/dl	↓ Ausschluss/ Nachweis einer Anaemie ↓ Blut-Verdünnung, z.B. bei Lebercirrhose ↑ Reaktive Erythrocytose bei Zyanose
Natrium	mmol/l	Störungen des Wasserhaushaltes: ↑ Wassermangel, Wasserverluste ↓ zu große Wasseraufnahme ↓ zu geringe Wasserausscheidung ↓ Oedemerkrankung
Gesamteiweiss	g/dl	↑ Lebercirrhose ↓ Eiweißverlust im Darm (Exsudative Enteropathie)
Albumin	g/dl	↓ Leberschäden (z.B. bei Hepatitis, Lebercirrhose) ↓ Eiweißverlust im Darm (Exsudative Enteropathie) ↓ Third-space-Problem bei Oedemen, Ascites
Cholinesterase	U/l	Erkennung von Leberschäden ↑ Eiweißverlust im Darm (Exsudative Enteropathie) ↑ Fettleber ↓ Leberschäden (z.B. bei Hepatitis, Leberzirrhose)
GOT (AST) und GPT (ALT)	U/l	Erkennung von Leberschäden ↑ Erkrankungen der Leber und Gallenwege
γ -GT	U/l	Empfindlicher Indikator einer Erkrankung der Leber, der Gallenwege und des Alkoholismus ↑ Erkrankungen der Leber und Gallenwege
AP	U/l	Indikator einer Erkrankung der Leber und der Gallenwege ↑ Erkrankungen der Leber und Gallenwege Cave: bei Kindern höhere Werte
NTproBNP	ng/ml	Beurteilung der Schwere einer Herzinsuffizienz (rechts und links) ↑ Herzinsuffizienz

Methodisch erwähnenswerte Besonderheiten bestehen insbesondere für die Bewertung der natriuretischen Peptide. NT-pro-BNP ist ein kardialer Marker zur Herzinsuffizienz-Diagnostik. Die Serum-BNP-Spiegel korrelieren im Normalfall mit links- und rechtsventrikulärem Druck und Volumen und damit indirekt mit der ventrikulären Funktion.

Aufgrund eines hohen negativ-prädiktiven Wertes ist ein niedriger NT-pro-BNP-Wert zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz geeignet. Abhängig vom jeweiligen Bestimmungsverfahren machen beim Erwachsenen Werte unter 125 µg/ml eine Herzinsuffizienz unwahrscheinlich, Werte über 125 µg/ml können auf das Vorhandensein oder die Entwicklung einer kardialen Dysfunktion hinweisen.

NT-pro-BNP-Werte sind zudem als Indikatoren für die Entwicklung einer Ventrikelfunktionsstörung geeignet. Einschränkend ist zu bemerken, dass die Werte abhängig von äußeren Faktoren wie Alter und Nierenfunktion beeinflusst werden können.

Tabelle 4: Normwerte für NT-pro-BNP in Abhängigkeit vom Alter (Labor des Deutschen Herzzentrums München)

Alter (Jahre)	Normbereich (ng/l)
0-3	320-600
4-6	190-600
7-9	145-500
10-14	360-600
15-16	200-500
>17	männlich>100; weiblich>170

3.8 Stichprobengröße und Fallzahlplanung

Bei einer Trainingsstudie von Patienten mit einem AHF wurde ein Anstieg der VO_{2peak} von $2,14 \pm 2,83$ ml/kg/min in der Trainingsgruppe sowie $0,35 \pm 4,2$ ml/kg/min in der Kontrollgruppe gemessen. Wenn man die Standardabweichung aus dieser Studie zu Grunde legt und bei den Verbesserungen der Hämodynamik mit einem Anstieg von 3ml/kg/min rechnet, erhält man bei einem $p < 0,05$ und einer Power von $> 80\%$ eine Fallzahl von 16 Patienten je Randomisierungsgruppe. Bei einer Drop-out Rate von 10-20% ist somit der Einschluss von 20 Patienten pro Gruppe notwendig.

3.9 Statistische Auswertung

Zur Charakterisierung der Stichproben wurden die Parameter deskriptiv gegenübergestellt (n =Anzahl, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung). Zum Vergleich der beiden Gruppen (Kontrollgruppe vs. Trainingsgruppe) wurden zunächst innerhalb der Gruppen die Veränderungen vom Startzeitpunkt zur Enduntersuchung verzeichnet. Diese Differenzbeträge sind in Tabelle 10 ersichtlich.

Nachdem die Voraussetzungen für parametrische Tests anhand des Kolmogorow-Smirnow-Test (Normalverteilung) und Levene-Tests (Varianzhomogenität) überprüft wurden, konnten die Gruppen mit Hilfe von zweiseitigen t-tests für unabhängige Stichproben gegenübergestellt werden.

Für alle Analysen wurde SPSS 22.0.0 (SPSS Inc., IBM Company, Chicago Illinois/USA) verwendet, und die Ergebnisse wurden anhand von Excel-Graphiken veranschaulicht. Ein Signifikanzniveau kleiner 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

4 Atemtraining bei UVH nach TCPC Operation

Das Atemtraining mit inspiratorischem Widerstand ist in der pneumologischen Rehabilitation schon lange etabliert. Diese Art von Widerstandstraining wird vor allem eingesetzt um die Zwerchfellmuskulatur gezielt zu stärken, bei richtiger Technik auch die Atemhilfsmuskulatur.

Bei TCPC-Patienten besteht die Besonderheit, dass wegen des Vorhandenseins nur einer funktionierenden Herzkammer die Lungendurchblutung passiv erfolgt. Tiefe Inspiration unterstützt diesen Vorgang und wird mit der Trainingsgruppe explizit eingeübt.

In dieser Studie wurde ein Produkt der Firma GAIAM verwendet, das unter dem Namen „POWERbreathe medic®“ bekannt ist. Im Training mit Powerbreathe verspürt der Patient einen Widerstand bei der Inspiration. Bei der Expiration wird kein Widerstand bemerkt, die Brust- und Atemmuskulatur kann in dieser Zeit entspannen, es soll auf natürliche Art expiriert werden (siehe Anhang II: Kurzanleitung Powerbreathe Medic (Benutzerhandbuch)).

Ab dem 3. Lebensjahr können Kinder mit diesem Gerät arbeiten, jedoch sollte es bis zum 16. Lebensjahr unter Anleitung eines Erwachsenen angewendet werden.

Gerät und Technik wurde dem Patienten jeweils in der Ambulanz für angeborene Herzfehler vorgestellt (siehe auch Anhang I: Beschreibung des Atemtrainings für Patienten). Anschließend wurde die Durchführung einige Male praktisch geübt, bevor das Training selbstständig zu Hause durchgeführt werden durfte.

Kontraindikationen:

- Spontanpneumothorax: auch in der Vergangenheit, da das Risiko eines Wiederauftretens erhöht ist
- Trauma-induzierter Pneumothorax: hier muss das völlige Ausheilen gegeben sein und das Einverständnis des Arztes vorliegen
- Schmerzen bei Inspiration
- Akuter Infekt: das Training muss solange abgewartet bzw. unterbrochen werden, bis eine Sportfreigabe durch einen Arzt erfolgt ist
- Fremde Powerbreathe-Geräte: dies gilt auch für Familienmitglieder

Die Intensität des Trainings wird durch einen qualifizierten Therapeuten an das Niveau des Patienten individuell angepasst. Eine vorausgegangene physiotherapeutische Befundung umfasste eine Haltungs- und Leistungsanalyse (Anhang III: Befunderhebungsbogen).

Die Trainingsstufen des Powerbreathe sind einstellbar und reichen von Stufe 1 bis Stufe 10. Sie müssen nach Anpassung für jeden Patienten gut zu bewältigen sein. Patienten, die eine Ventilationsstörung haben, empfinden das Training auf niedrigster Stufe (Stufe 1) schon als hoch anspruchsvoll. Diesen Patienten wird empfohlen erst ohne den Atemtrainer die verschiedenen Atemtechniken (siehe Anlage 1) zu üben, und dann gezielt und mit Supervision, z.B. durch Familienangehörige, die Durchführung, Zahl der Wiederholungen und Intensität (Stufe) anzupassen.

Zu allererst allerdings wird an dieser Stelle der aufrechte Sitz instruiert, da dieser die Voraussetzung für eine ergonomische Körperhaltung während des Trainings ist und der optimalen Belastung der oberen und unteren Extremität entspricht. Die drei Atemmethoden sind leicht durchführbar und durch genaue verbale Instruktion und taktile Unterstützung schnell erlernt. Wichtig ist dabei die Rücksichtnahme auf die individuelle Atemtechnik.

Am Ende der Instruktionen wird noch die Intensität wie folgt festgelegt: Zu Beginn des Atemtrainings starten alle Patienten auf Stufe 1 und es wird instruiert, 30 Atemzüge ohne Schwindelgefühl oder Hustenreiz anzustreben. Ziel ist die Verbesserung schneller und tiefer Atemzüge gegen den durch den Powerbreathe adaptierten Druckwiderstand. Dies sollte allerdings nicht mit einem starken Miteinbezug der Brustatmung einhergehen. Die Zwerchfell- und Flankenatmung wird angeleitet und dann einige Male mit einem Therapeuten geübt. In den darauffolgenden 6 Monaten wird täglich trainiert. Wenn auf der eingestellten Stufe die erzielte Wiederholungsrate (WR=30) erreicht wird, kann der Widerstand entweder um $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{3}{4}$ oder um eine ganze Umdrehung erhöht werden. Das Training kann zweimal täglich, morgens und abends, durchgeführt werden. Patienten sollen nicht über das Aufwärmen (siehe Anlage 1) sowie im Anschluss über die erreichte WR mit adaptiertem Widerstand hinausgehen da sonst Gefahr einer Überlastung besteht.

5 Ergebnisse

In diese Studie wurden 40 Kinder und Jugendliche, mit UVH nach modifizierter Fontan-Operation (TCPC), eingeschlossen. Die Basisdaten der eingeschlossenen Patienten sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Bezüglich der Geschlechtsverteilung handelte es sich im Gesamtkollektiv in 25% der Fälle um Mädchen und in 75% um Jungen (siehe Tab. 5). Das Alter zum Zeitpunkt der TCPC lag zwischen 17 und 55 Monaten (im Mittel bei $27,5 \pm 9,6$ Monaten) (siehe Abb. 22). Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses betrug das Alter der Patienten im Mittel $12,3 \pm 2,2$ Jahre (Spannweite 8,34-17,95 Jahre). Vier Patienten (10%) waren jünger als zehn Jahre, 36 waren älter als zehn Jahre (90%) (Abb. 23). Daraus errechnet sich zwischen Fontan-Komplettierung und Studieneinschluss ein mittleres Intervall von $10,0 \pm 2,0$ Jahren (Spannweite: 6,6-14,5 Jahre).

Zwischen Kontroll- und Trainingsgruppe fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Geschlechtsverteilung, Alter bei der TCPC, Alter bei der Eingangsuntersuchung, dem zeitlichen Intervall zwischen TCPC und Eingangsuntersuchung sowie dem für Kinder und Jugendliche alters- und geschlechtsadaptierten Body-Maß-Index. In beiden Untersuchungsgruppen fanden sich Patienten mit einer Ruhe-Sauerstoffsättigung unter 90%. Ihr Anteil lag in der Trainingsgruppe signifikant höher.

Tabelle 5: Basisdaten der Studienteilnehmer

		Gesamt	Gruppe I (Training)	Gruppe II (Kontrolle)	p
Geschlecht n (%)	Mädchen	10 (25%)	4 (20%)	6 (30%)	0,478
	Jungen	30 (75%)	16 (80%)	14 (14%)	
Alter bei Studienbeginn	Jahre	$12,3 \pm 2,2$	$12,4 \pm 1,9$	$12,6 \pm 2,4$	0,806
		Range: 8,34-17,95	Range: 10,0-16,4	Range: 8,9-17,9	
Alter bei TCPC	Monate	$27,5 \pm 9,6$	$27,6 \pm 10,3$	$28,4 \pm 9,8$	0,806
		Range: 17-55	Range: 17-55	Range: 18-54	
BMI bei Studienbeginn		$18,2 \pm 3,0$	$18,13 \pm 3,2$	$18,2 \pm 2,8$	0,927
O2-Sat<90%	(n/%)	10 (25%)	7 (35%)	3 (15%)	0,001*

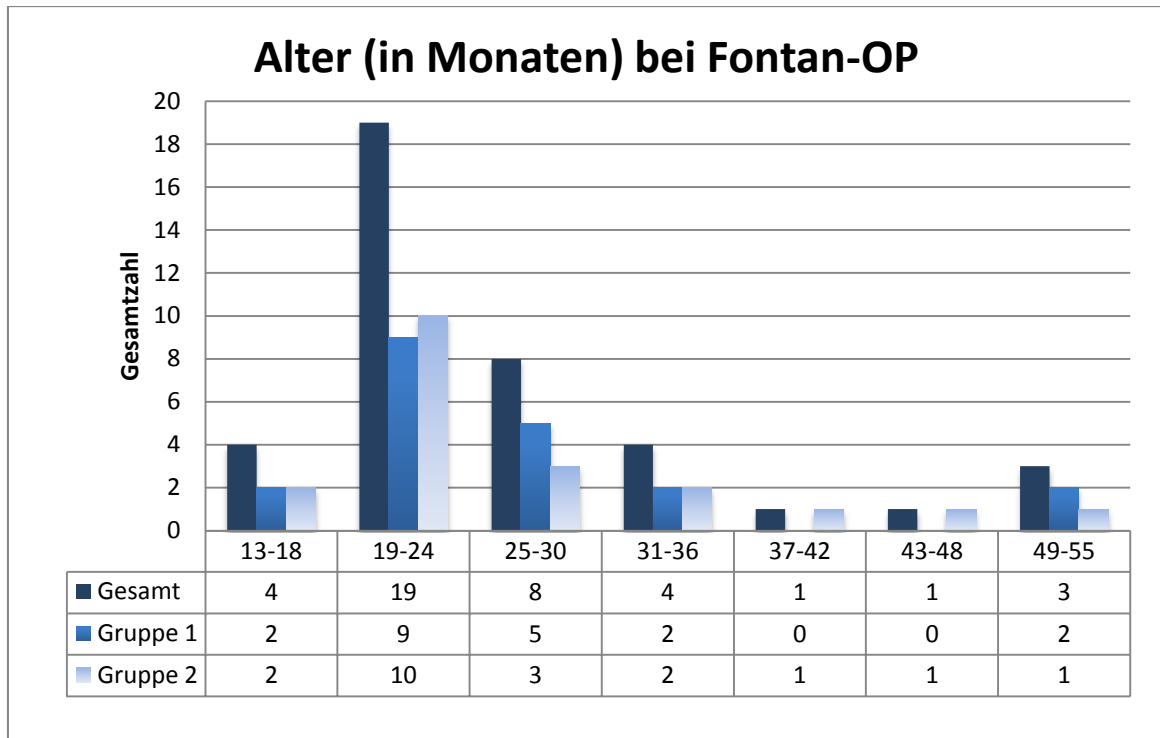


Abbildung 22: Altersmäßige Verteilung (in Monaten) der an der Studie teilnehmenden Patienten (n=40) zum Zeitpunkt der Fontan-Operation; Gruppe 1= Trainingsgruppe, Gruppe 2= Kontrollgruppe

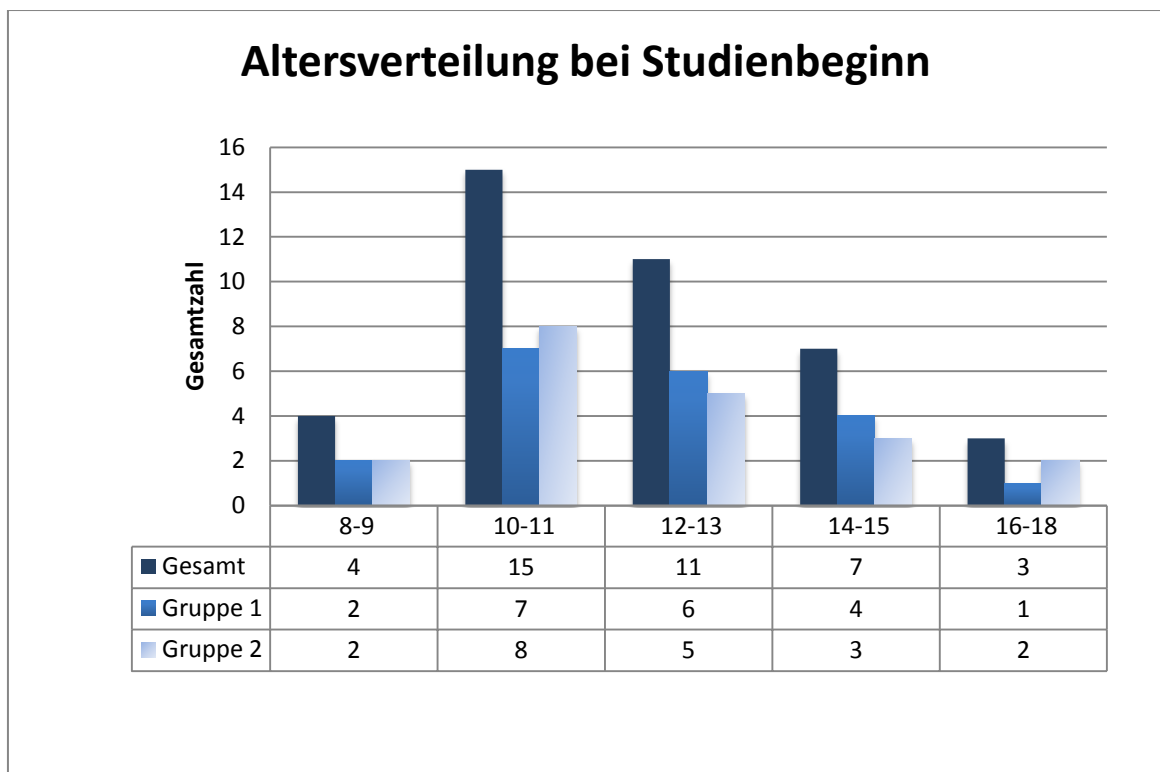


Abbildung 23: Altersmäßige Verteilung (in Jahren) der an der Studie teilnehmenden Patienten (n=40); Gruppe 1= Trainingsgruppe, Gruppe 2= Kontrollgruppe

5.1 Hauptdiagnosen

Die 40 Patienten mit univentrikulärer Zirkulation nach Fontan-Operation konnten sechs Hauptgruppen zugeordnet werden (siehe Tab. 7):

- Hypoplastisches Linksherzsyndrom (n=14)
- Transpositionen/ Malpositionen/ Double outlet right ventricle (n=7), (komplette Transposition (n=4), DORV-TGA (n=3))
- Univentrikuläre Herzen (n=6) (inklusive: Double inlet left ventricle (n=4), Single ventricle (n=1), kongenital korrigierte Transposition (n=1))
- Tricuspidalatresie (n=6)
- Heterotaxiesyndrome (n=4)
- Pulmonalatresie mit intaktem Septum (n=3)
-

5.2 Behandlungsstatus

Die 40 Patienten mit TCPC waren in der überwiegenden Zahl (n=37) mit einem extrakardialen Conduit versorgt worden (siehe Tab. 7). Lediglich in drei Fällen wurde die laterale Tunneltechnik verwendet (Abb. 24, B). Während der Operation wurde bei zwei Patienten eine Fenestrierung angelegt.

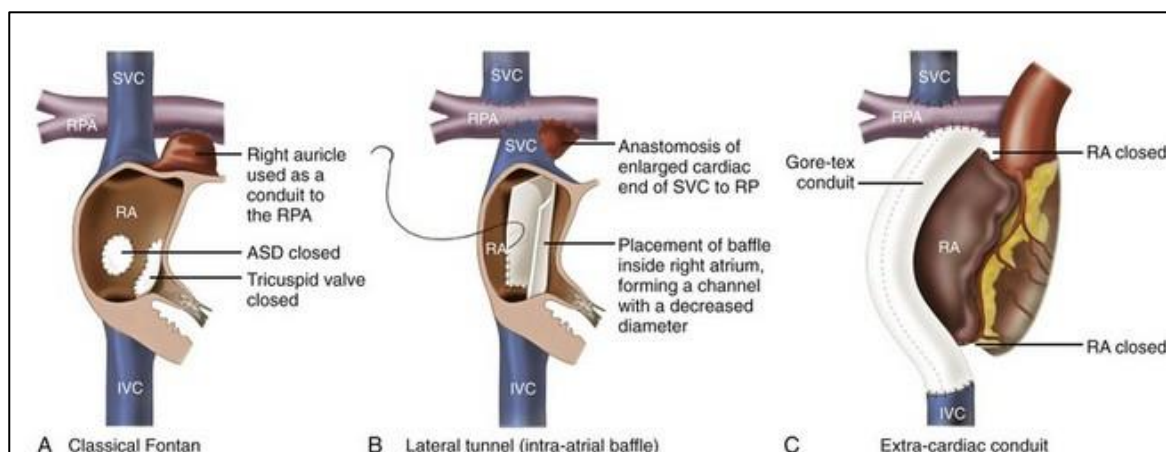
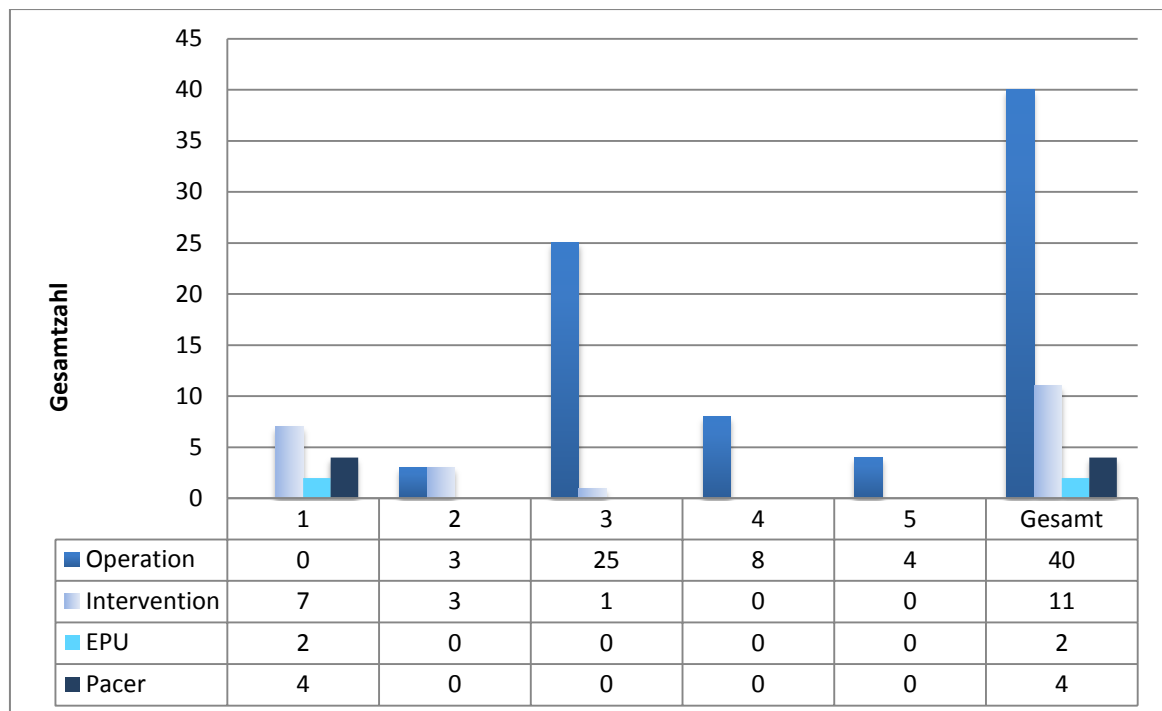


Abbildung 24: Schematische Gegenüberstellung der in der Studie verwendeten Fontan-Modifikationen (B: laterale Tunneltechnik; C: extrakardialer Conduit) im Vergleich zur klassischen, modifizierten Fontan-Operation (A) (45)

Bei drei von 40 Patienten (7,5%) wurden zwei Operationen vorgenommen. Bei 25 (62,5%) Patienten waren drei, bei acht (20%) waren vier und bei vier (10%) fünf Herzoperationen im Verlaufe des bisherigen Lebens erforderlich. Eine interventionelle Behandlung im Rahmen des AHF hat bei 11/40 Patienten (27,5%) stattgefunden. Bei sieben Patienten (17,5%) wurde lediglich eine einzige Intervention vorgenommen, während vier Patienten (10%) bis zu drei Interventionen im Verlaufe benötigten (siehe Tab. 6).

Weitere zwei Patienten (5%) erhielten wegen Arrhythmien eine elektrophysiologische Behandlung, vier (10%) Patienten wurden mit einem Schrittmacher versorgt.

Tabelle 6: Zahl der durchgeführten Operationen, Interventionen, elektrophysiologischen Untersuchungen (EPU) und Schrittmacherimplantationen (Pacer) bei den eingeschlossenen 40 Patienten



5.3 Klinischer Status zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses

Unter Berücksichtigung der Anamnese und der klinischen Daten befanden sich alle 40 inkludierten Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in einem guten funktionellen Zustand und zwar innerhalb einer definierten Funktionsklasse II (Tab. 7). Dies bedeutet, dass die Patienten unter der gewählten Behandlung und Medikation aktuell keine Dekompensationszeichen aufwiesen und/ oder der Gruppe „Failing Fontan“ zugeordnet werden mussten.

Oedeme, Ergüsse, einen Chylothorax, Ascites oder ein manifestes Eiweißverlust-Syndrom wies keiner der Patienten auf. Lediglich ein Patient hatte im Krankheitsverlauf Hinweise auf eine Bronchitis plastica. In zwei Fällen waren eine Zwerchfellparese, in drei Fällen Stenosierungen im Bereich der Lungengefäße und in sechs Fällen aorto-pulmonale Kollateralen bzw. Fisteln vorhanden. Drei Patienten waren auffällig mit einem Kleinwuchs, einer Asplenie oder einem Situs inversus totalis.

Als relevante Comorbiditäten zu bemerken waren ein ADHS (n=2), eine Aortenektasie (n=1), eine Epilepsie (n=4), eine Hypothyreose (n=2), eine Hemiparese (n=2), einen Hypertonus sowie kognitive Einschränkungen (n=1) (siehe Tab. 7). Seitens des Herzrhythmus befanden sich die meisten Patienten im Sinusrhythmus (n=25/62,5%). Ein ektopter Vorhofrhythmus bestand in sieben (17,5%), ein Knotenrhythmus in zwei (5%), eine einfache AV-Dissoziation in zwei (5%) und

ein Schrittmacherrhythmus in vier Fällen (10%). Bei der transthorakalen echokardiographischen Untersuchung war die systolische Ventrikelfunktion in fünf Fällen (12,5%) mehr als vitientypisch oder mehr als geringgradig eingeschränkt. Sieben Patienten (17,5%) hatten eine mehr als geringgradige AV-Klappeninsuffizienz, die aber konservativ zu führen war. Bei jeweils vier Patienten (10%) waren die untere Hohlvene und/oder die Lebervenen erweitert. Thromben fanden sich bei der transthorakalen Beschallung nicht (siehe Tab. 7).

Tabelle 7: Genaue Auflistung der Herzfehler, Anzahl an Interventionen, und Einteilung in die Funktionsklassen in Trainings- und Kontrollgruppe *Kleinwuchs, Asplenie, Situs inversus totalis ** ADHS (n=2), Aortenektasie, Epilepsie (n=4), Hypothyreose (n=2), Hemiparese (n=2), Hypertonus, kognitive Einschränkungen *** Jodid, L-Thyroxin (n=2), Antiphlogistica (n=2), Medikinet

		Gesamt	Trainingsgruppe	Kontrollgruppe
Univentrikuläre Herzen nach TCPC	Hypoplastisches Linksherzsyndrom	14	6	8
	Transpositionen/ Malpositionen/ Double outlet right ventricle	7	5	2
	Univentrikuläre Herzen	6	3	3
	Tricuspidalatresie	6	3	3
	Heterotaxie-Syndrome	4	1	3
	Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum	3	2	1
Morphe des Systemventrikels	Morphologisch linker Ventrikel	18	9	9
	Morphologisch rechter Ventrikel	21	10	11
	Morphologisch undeterminierter Ventrikel	1	-	1
TCPC-Typ	Conduit extracardial	37	19	18
	Lateraler Tunnel	3	1	2
Fenestrierung	Ja	2	1	1
Herzoperationen	2 Herzoperationen	3	2	1
	3 Herzoperationen	25	14	11
	4 Herzoperationen	8	2	6
	5 Herzoperationen	4	2	2
Interventionen	Interventionen (gesamt):	11	6	5
	1 Intervention	7	3	4
	2 Interventionen	3	2	1
	3 Interventionen	1	1	0
Elektrophysiologie	Elektrophysiologie	2	1	1
	1 Elektrophysiologie	2	1	1
Fontan-Funktionsklasse	I: Unbeeinträchtigt, keine Medikation	-	-	-

		Gesamt	Trainingsgruppe	Kontrollgruppe
Fontan-Funktionsklasse	II: Unbeeinträchtigt, mit Medikation	40	20	20
	III: Oedeme, mit Medikation	-	-	-
	IV: „Failing Fontan“	-	-	-
Klinik	Oedeme/ Ergüsse/Ascites	-	-	-
	Eiweißverlustsyndrom (PLE)/ Bronchitis plastica	1	-	1
	Chylothorax	-	-	-
	Zwerchfellparese bekannt	2	1	1
	Lungengefäße mit Stenose	3	1	2
	Kollateralen	4	3	1
	Fisteln	2	1	1
	Syndrom*	3	2	1
Comorbiditäten**	13	3	10	
Rhythmus	Sinusrhythmus	25	11	14
	Vorhoffrhythmus, ektop	7	4	3
	Junktionaler Rhythmus	2	1	1
	AV-Dissoziation	2	2	-
	Schrittmacher	4	2	2
Echo n (%)	Hohlvenen gestaut	4	3	1
	Lebervenen gestaut	4	2	2
	Ventrikelfunktion reduziert	5	2	3
	AV-Insuffizienz	7	4	3
	Thromben	-	-	-
Medikation	Antikoagulation oral	40	19	21
	ACE-Hemmer/ AT-Blocker	6	2	4
	Betablocker	1	1	-
	Diuretika	4	2	2
	Digitalis	2	1	1
	Pulmonalvasoaktive Medikation (Sildenafil)	1	-	1
	Sonstige***	6	2	4

5.4 Pharmakotherapie

Alle eingeschlossenen Patienten standen unter einer chronischen Pharmakotherapie (siehe Abb. 25). Dabei handelte es sich vorwiegend um orale Antikoagulantien sowie um primär kardiovaskulär wirksame Substanzen, selten um Pharmaka zur Behandlung von Co-Morbiditäten.

Auffallend ist der sehr hohe Anteil von gerinnungshemmenden Substanzen (40-mal vertreten) zur Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse, die alle zur Gruppe der oralen Antikoagulantien vom Typ der Vitamin-K-Antagonisten gehören. Dies entspricht dem Standard der Patientenbetreuung am Deutschen Herzzentrum München, bei dem alle Fontan-Patienten oral antikoaguliert werden, falls keine Kontraindikationen bestehen und die Patienten in die Behandlung einwilligen. In der Gruppe der primär kardiovaskulär wirksamen Substanzen waren ACE-Hemmer fünfmal, Diuretika fünfmal, Digitalisglycoside zweimal und Betablocker einmal vertreten. Eine pulmonal-vasoaktive, pulmonal-antiproliferative Behandlung mit einem PDE-5-Inhibitor (Sildenafil) erhielt nur ein Patient.

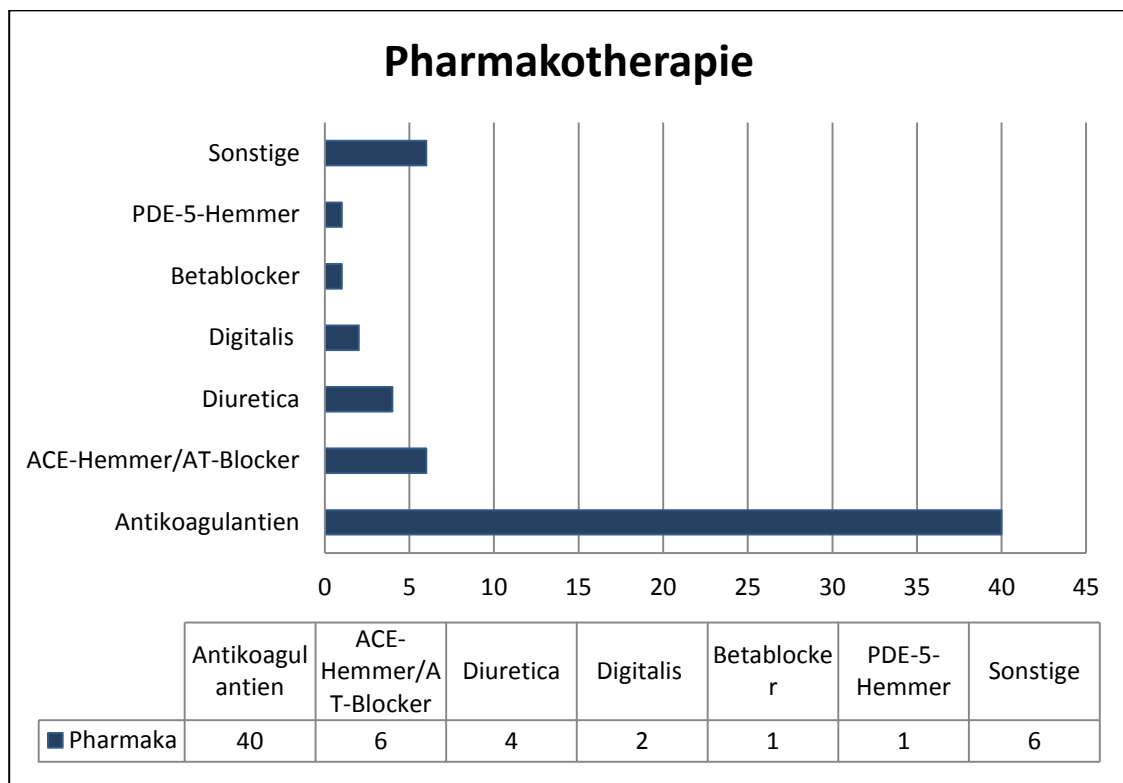


Abbildung 25: Pharmakotherapie der inkludierten Fontan-Patienten (sonstige: Jodid, L-Thyroxin (n=2), Antiphlogistica (n=2), Methylphenidathydrochlorid (bei ADHS))

5.5 Laborchemische Untersuchungen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses

Ausgangswerte der Laborparameter im Gesamtkollektiv sowie innerhalb der Trainings- und Kontrollgruppe sind in Tabelle 8 dargestellt. Bei Subanalyse aller einzelnen Patienten fand sich bei sämtlichen Patienten ein pathologisches Labormuster, das sich meist auf die bestehende Therapie, sowie auf eine Leberschädigung zurückführen lässt.

Bei allen Patienten fanden sich Hinweise auf einen Leberparenchymschaden. Sie hatten erhöhte Serum-Werte der GOT, GPT, des Bilirubins oder der cholestaseanzeigenden Enzyme (GGT). Die Veränderungen waren allerdings überwiegend geringgradig. Von den insgesamt sieben Betroffenen befanden sich vier in der Therapiegruppe und drei in der Kontrollgruppe.

Tabelle 8: Ausgangswerte der Laborparameter im Gesamtkollektiv sowie innerhalb der Trainings- und Kontrollgruppe

Labor Ergebnisse der Basisuntersuchung (Mittelwert ± SD)				
Mittelwert±SD	Kontrollgruppe	Trainingsgruppe	Gesamt	p Wert
HB (g/dl)	15,32±1,25	14,83±0,97	15,07±1,13	0,178
Na (mmol/l)	139,2±1,82	138,35±1,93	138,78±1,9	0,160
Kreatinin	0,65±0,14	0,65±0,11	0,65±0,13	0,980
Gesamteiweiß (g/dl)	7,1±1,5	6,96±0,92	7,03±1,23	0,720
Albumin (%; Elektrophorese)	47,3±3,19	46,76±2,18	47,03±2,71	0,528
NT pro BNP	200,24±306,41	143,25±186,77	171,74±252,12	0,482
γGT	60,99±22,92	55,6±26,41	58,29±24,56	0,494
Ca (mmol/l)	2,43±0,09	2,39±0,06	2,41±0,08	0,061
GOT	37,56±5,84	36,24±10,41	36,9±12,74	0,625
GPT (U/l)	29,24±9,1	31,75±15,72	30,49±12,74	0,540
Bilirubin	0,77±0,49	0,96±0,66	0,87±0,58	0,291

Die Hb-Werte ließen in allen Fällen eine Anämie ausschließen. Signifikant überhöhte Hb-Werte im Sinne einer sekundären Erythrocytose bei arterieller Sauerstoffuntersättigung fanden sich nicht. Bei den Serum-Elektrolyten fanden sich in keinem Fall therapierelevante Veränderungen.

Das Gesamteiweiß war lediglich bei einem Patienten als Hinweis auf ein Eiweißverlust-Syndrom erniedrigt. NTproBNP-Werte lagen, mit Ausnahme von drei, bei fast allen Patienten im Referenzbereich. Dies kann darauf hindeuten, dass bei gestörter Fontan-Zirkulation die pathologischen Veränderungen mehr im Bereich der verminderten Vorlast als im Bereich einer myokardialen Insuffizienz angesiedelt sind. Da alle Patienten unter einer oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten standen, war der INR-Wert nicht als Parameter einer Leberfunktionsstörung zu verwenden.

5.6 Ergebnisse der Spiroergometrie bei Studieneinschluss

Ausgangswerte der spiroergometrischen Untersuchungen im Gesamtkollektiv sowie innerhalb der Trainings- und Kontrollgruppe sind in Tabelle 9 dargestellt.

In den Basisuntersuchungen fanden sich in der Lungenfunktion überwiegend Normwerte für die FVC, die FVC% pred, die FEV1, sowie die FEV1%pred, die sowie die FEV1/FVC und die FEV1/FVC % pred. Dabei zeigen die Daten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Trainings- und Kontrollgruppe (vgl. Tabelle 9). Die Leistungsfähigkeit, gemessen an der maximal erreichten Wattzahl unterschied sich zwischen Kontroll- und Trainingsgruppe nicht signifikant.

Besonders hervorzuheben ist, dass die Patienten in der Lage waren, unter Belastungsbedingungen den Blutdruck adäquat zu steigern. Hinweise auf einen unzureichenden Frequenzanstieg im Sinne einer chronotropen Insuffizienz fanden sich nicht.

Wie schon erwähnt, hatten in beiden Untersuchungsgruppen einzelne Patienten eine Ruhe-Sauerstoffsättigung unter 90%. Ihr Anteil lag in der Trainingsgruppe signifikant höher (Trainingsgruppe n=7; Kontrollgruppe n=3).

5.7 Klinischer Status bei Studienende

Im gewählten Studienzeitraum waren alle Patienten mit Ausnahme eines Teilnehmers der Trainingsgruppe klinisch stabil. Eine Änderung der Medikation war nicht erforderlich.

In dem einen Fall ist es während dieser Zeit zu einer kardialen Dekompensation und somit zum Studienabbruch gekommen. Nach Aortenklappenersatz war der Patient stabil und heute geht es ihm wieder sehr gut. Dieses schwerwiegende unerwünschte Ereignis wurde der Ethikkommission mitgeteilt. Kein Patient ist im Beobachtungszeitraum verstorben. Weitere drei Patienten haben die Studie abgebrochen. Insgesamt betraf dies in der Kontrollgruppe einen und in der Trainingsgruppe drei Patienten.

Tabelle 9: Ausgangswerte der Laborparameter im Gesamtkollektiv sowie innerhalb der Trainings- und Kontrollgruppe

Spiroergometrie Ergebnisse der Basisuntersuchung (Mittelwert \pm SD)				
	Gesamt	Trainingsgruppe	Kontrollgruppe	p Value
Wmax	117,78 \pm 47,05	123,89 \pm 46,36	111,33 \pm 48,23	0,425
HF Ruhe	83,4 \pm 12,94	84,3 \pm 12,98	82,5 \pm 13,17	0,666
HFmax	170 \pm 18,8	171,95 \pm 17,37	168,05 \pm 20,39	0,519
RR Ruhe	112,55 \pm 13,16	114,6 \pm 13,09	110,5 \pm 13,23	0,331
RR max Belastung	157,75 \pm 24,72	163,45 \pm 27,07	152,05 \pm 21,29	0,147
SpO2 Ruhewert	92,6% \pm 4,20%	91,5% \pm 4,90%	93,7% \pm 3,30%	0,102
SpO2 max Belastung	87% \pm 5,60%	87,1% \pm 5,30%	87% \pm 6,00%	0,977
FVC	2,44 \pm 0,77	2,58 \pm 0,75	2,3 \pm 0,79	0,251
FVC%pred	80,5% \pm 14,80%	81,8% \pm 15,10%	79,3% \pm 14,80%	0,59
FEV1	2,17 \pm 0,7	2,25 \pm 0,67	2,1 \pm 0,73	0,488
FEV1%pred	82,3% \pm 15,20%	81,8% \pm 13,5%	82,8% \pm 17,10%	0,836
FEV1/FVC	89,31 \pm 6,86	87,26 \pm 7,13	91,36 \pm 6,07	0,057
FEV1/FVC%pred	102,8% \pm 8,00%	100,6% \pm 8,00%	105% \pm 7,40%	0,077
VO2 Max	34,36 \pm 6,46	35,74 \pm 6,89	32,98 \pm 5,84	0,179
VO2 % des Referenzwert	79,8% \pm 15,50%	79,5% \pm 17,10%	80,1% \pm 14,30%	0,898
VEpeak	60,98 \pm 23,29	64,66 \pm 22,41	57,3 \pm 24,15	0,324
Vt peak	1,24 \pm 0,53	1,35 \pm 0,57	1,12 \pm 0,46	0,186
VE Co2 slope	32,22 \pm 3,8	32,05 \pm 3,75	32,4 \pm 3,95	0,772
RQ max	1,15 \pm 0,07	1,16 \pm 0,09	1,15 \pm 0,06	0,659
Breathing Reserve (BR)	16,2 \pm 16,38	13,7 \pm 16,17	18,7 \pm 16,62	0,341

5.8 Laborchemische Untersuchungen im Beobachtungszeitraum zwischen Studienbeginn und Studienende

Die Laborparameter innerhalb der Trainings- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt des Untersuchungsbeginnes und des Studienendes sind in Tabelle 10 dargestellt, ebenso der Unterschied zwischen der Trainings- und Kontrollgruppe.

Statistisch gesehen, fanden sich Unterschiede lediglich bei den Serum-Transaminasen, bei denen die Serum-GOT im Verlauf in der Kontrollgruppe signifikant niedriger gemessen wurde. Klinisch relevant sind diese Veränderungen allerdings nicht.

Tabelle 10: Laborparameter innerhalb der Trainings- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt des Untersuchungsbeginnes, zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

Labor - Ergebnisse der Kontrollgruppe				Labor - Ergebnisse der Trainingsgruppe				p Value
Mittelwert ± SD	Basis	Ende	Differenz	Mittelwert ± SD	Basis	Ende	Differenz	
HB (g/dl)	15,32 ± 1,25	15,14 ± 1,09	- 0,18 ± 0,89	HB (g/dl)	14,83 ± 0,97	15,14 ± 1,1	0,3 ± 8,1	0,110
Na (mmol/l)	139,2 ± 1,82	139,61 ± 1,46	0,28 ± 2,42	Na (mmol/l)	138,35 ± 1,93	138,31 ± 1,66	-0,19 ± 2,34	0,574
Kreatinin	0,65 ± 0,14	0,68 ± 0,12	0,01 ± 0,13	Kreatinin	0,65 ± 0,11	0,65 ± 0,1	0,01 ± 0,05	0,850
Gesamteiweiß (g/dl)	7,1 ± 1,5	6,95 ± 1,6	-0,1 ± 2,32	Gesamteiweiß (g/dl)	6,96 ± 0,92	7,09 ± 0,48	0,2 ± 1,08	0,645
Albumin (%)	47,3 ± 3,19	45,91 ± 2,29	-1,64 ± 2,50	Albumin (%)	46,76 ± 2,18	45,56 ± 2,18	-1,18 ± 3,34	0,643
γGT	60,99 ± 22,92	66,73 ± 30,89	4,21 ± 16,50	γGT	55,6 ± 26,41	49,5 ± 26,24	-2,76 ± 14,52	0,203
Ca (mmol/l)	2,43 ± 0,09	2,44 ± 0,07	0,01 ± 0,1	Ca (mmol/l)	2,39 ± 0,06	2,4 ± 0,07	0,01 ± 0,09	0,899
GOT	37,56 ± 5,84	33,62 ± 6,07	-4,37 ± 4,90	GOT	36,24 ± 10,41	35,17 ± 11,27	1,15 ± 8,73	0,028*
GPT (U/l)	29,24 ± 9,1	29,66 ± 7,98	-0,32 ± 7,05	GPT (U/l)	31,75 ± 15,72	27,8 ± 10,57	-0,17 ± 5,71	0,947
Bilirubin	0,77 ± 0,49	0,73 ± 0,35	-0,08 ± 0,25	Bilirubin	0,96 ± 0,66	0,9 ± 0,88	0,02 ± 0,39	0,353

5.9 Spiroergometrische Untersuchungsdaten im Beobachtungszeitraum zwischen Studienbeginn und Studienende

Die Daten der spiroergometrischen Untersuchungen innerhalb der Trainings- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt des Untersuchungsbeginnes und des Studienendes sind in Tabelle 11 dargestellt, ebenso der Unterschied zwischen der Trainings- und Kontrollgruppe.

Leistungsfähigkeit:

In der Trainingsgruppe lässt sich erkennen, dass innerhalb des Beobachtungszeitraumes nach dem Atemtraining die körperliche Leistungsfähigkeit, ausgedrückt als erreichte Wattzahl, im Mittel um 14%, von 123 auf 140 Watt, ansteigt. In der Kontrollgruppe war ebenfalls ein Leistungsanstieg zu verzeichnen, welche im Mittel nur um 6,5% von 111 auf 119 Watt anstieg. Vergleicht man Trainings- und Kontrollgruppe miteinander, so war der Unterschied statistisch nicht signifikant ($p=0,113$).

Forcierte Vitalkapazität:

Nachdem Atemtraining stieg in der Trainingsgruppe die Forcierte Vitalkapazität (FVC) von $2,58\pm 0,75$ auf $2,84\pm 0,75$ Liter (+10%). In der Kontrollgruppe war ebenfalls ein Anstieg um 11% zu verzeichnen, von $2,3\pm 0,79$ auf $2,57\pm 0,87$ Liter (+11%). Vergleicht man Trainings- und Kontrollgruppe miteinander, so war der Unterschied statistisch nicht signifikant ($p=0,946$).

VO₂peak:

Die VO₂peak war in der Trainingsgruppe nach dem Atemtraining von $35,7\pm 6,9$ auf $36,8\pm 7,7$ ml/kg/min gestiegen (+3,0%). In der Kontrollgruppe war ebenfalls ein Anstieg um 11% vorhanden, von $33,0\pm 5,8$ auf $33,9\pm 6,4$ ml/kg/min (+2,7%). Vergleicht man Trainings- und Kontrollgruppe miteinander, so war der Unterschied statistisch nicht zu sichern ($p=0,893$).

Sauerstoffsättigung:

Schon unter Ruhebedingungen fanden sich in beiden Untersuchungsgruppen Patienten mit einer Ruhe-Sauerstoffsättigung unter 90% (Trainingsgruppe $n=7$; Kontrollgruppe $n=3$). Erwartungsgemäß fiel die Sättigung in beiden Kollektiven unter Belastungsbedingungen weiter ab, in der Trainingsgruppe in sieben, in der Kontrollgruppe in drei Fällen.

In der Trainingsgruppe lag die Sauerstoffsättigung in Ruhe am Ende des Untersuchungszeitraumes immerhin um drei Prozent höher als zu Beginn. Des Weiteren fällt auf, dass in der Trainingsgruppe die mittlere Sauerstoffsättigung unter Belastungsbedingungen nicht mehr unter 90% fällt. Diese Beobachtung ist durchaus von klinischer Relevanz.

Tabelle 11: Ergebnisse der spirometrischen Untersuchungen innerhalb der Trainings- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt des Untersuchungsbeginnes, des Studienendes und der Unterschied zwischen der Trainings- und Kontrollgruppe.

Ergebnisse der Kontrollgruppe				Ergebnisse der Trainingsgruppe				p Value
Mittelwert±SD		Basis	Ende	Differenz	Basis	Ende	Differenz	
FVC	L	2,3±0,79	2,57±0,87	0,22±0,31	2,58±0,75	2,84±0,75	0,21±0,16	0,946
	% Pred	79,3%±14,80%	82,6%±15,40%	2,71±9,79	81,8%±15,10%	83,7%±15,80%	1,55±5,40	0,669
FEV1	L	2,1±0,73	2,28±0,78	0,14±0,30	2,25±0,67	2,45±0,71	0,17±0,20	0,707
	% Pred	82,8%±17,10%	84,1%±16,10%	0,71±11,36	81,8%±13,5%	83,2%±16,10%	1,18±6,85	0,884
FEV1/FVC	%	91,36±6,07	89,3±7,18	-1,9±6,20	87,26±7,13	86,13±9,41	-0,81±6,29	0,576
	% Pred	105%±7,40%	102,82%±8,41%	-2,07±7,27	100,6%±8,00%	99,35%±10,75%	-0,92±7,29	0,639
VEpeak		57,3±24,15	63,83±23,03	5,22±12,15	64,66±22,41	67,29±15,98	2,73±14,16	0,574
Watt	Max	111,33±48,23	118,5±49,17	7,17±13,36	123,89±46,36	140,44±42,54	14,19±11,55	0,113
Herzfrequenz	Ruhe	82,5±13,17	83,37±14,81	0,74±10,47	84,3±12,98	82,59±13,3	-1,00±7,66	0,578
	Max	168,05±20,39	170,11±15,74	2,84±14,47	171,95±17,37	171±11,83	0±6,95	0,452
SpO2	Ruhe	93,7%±3,30%	94,1%±2,40%	0,17±2,92	91,5%±4,90%	94,4%±4,00%	3,31±4,09	0,014*
	Max	87%±6,00%	89,1%±6,50%	1,84±7,96	87,1%±5,30%	91%±3,40%	4,63±4,54	0,225
VO ₂	Peak	32,98±5,84	33,93±6,35	0,83±3,91	35,74±6,89	36,76±7,84	1,05±5,76	0,893
	% Pred	80,1%±14,30%	81,88%±16,38%	1,90±7,96	79,5%±17,10%	78,97%±17,12%	0,88±13,19	0,793
VE Co2 slope		32,4±3,95	32,04±2,89	-0,43±3,35	32,05±3,75	31,43±3,5	0,36±1,74	0,936
RQ max		1,15±0,06	1,14±0,07	0,00±0,07	1,16±0,09	1,13±0,07	0,03±0,07	0,298
Atemreserve		18,7±16,62	15,68±18,43	-3,21±17,91	13,7±16,17	16,35±17,12	1,76±17,70	0,409
RR	Ruhe	110,5±13,23	114,63±14,77	4,37±13,76	114,6±13,09	110,53±12	-2,82±7,76	0,066
	Max	152,05±21,29	157,21±19,54	6,79±27,27	163,45±27,07	165,29±27,44	5,94±14,55	0,91
Vtpeak		1,12±0,46	1,24±0,44	0,09±0,13	1,35±0,57	1,5±0,61	0,13±0,19	0,443

6 Diskussion

Oberstes Ziel der medizinischen Versorgung chronisch herzkranker Patienten muss es sein, durch geeignete präventive und rehabilitative Maßnahmen das subjektive Wohlbefinden sowie Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit zu fördern, um hierdurch nach Möglichkeit Morbidität und Mortalität der Erkrankungen günstig zu beeinflussen.

In der vorliegenden Studie konnte erstmals in einem vergleichsweise großen, kontemporären Kollektiv von 40 konsekutiven Patienten im Alter zwischen 8 und 17 Jahren (Mädchen 25%) mit Fontan-Zirkulation (TCPC) bei univentrikulärem Herzen, die in unserem hochspezialisierten Zentrum über viele Jahre geführt werden, der Frage nach dem Effekt eines Atem-Trainings nachgegangen werden. Die Ergebnisse der Studie lassen erkennen, dass von einem Atemtraining ein Mehrwert erzielt werden kann und, dass diese Maßnahme somit eine sinnvolle Erweiterung von Präventions- und Rehabilitationsmaßnahmen darstellt.

6.1 Die Fontan-Operation als palliative Behandlung univentrikulärer Herzen

Seit Einführung der Fontan-Operation im Jahre 1968, bei der erstmals eine komplette Trennung des System- und des Lungenkreislaufs vorgenommen wurde, haben weltweit viele tausend Patienten mit morphologisch oder funktionell univentrikulärem Herzen, bei denen aus anatomischen Gründen eine bi-ventrikuläre Korrektur nicht möglich war, eine derartigen Eingriff erhalten (19). Die ursprüngliche Operationstechnik wurde in den Folgejahren vielfältig verändert und weiterentwickelt. Wichtige Modifikationen sind die Fontan-Kreutzer-Operation, die Fontan-Björk-Operation, die Lins-Modifikation, die Kawashima-Operation, die Anlage extrakardialer Conduits, die laterale Tunneltechnik sowie die totale cavopulmonale Connection (TCPC) nach de Leval (33) (siehe Abb. 26). Nach diesem Eingriff sind System- und Lungenkreislauf ohne einen dazwischenliegenden subpulmonalen Ventrikel in Serie geschaltet. Da kein treibender, subpulmonaler Ventrikel zwischen Hohlvenen und Pulmonalarterien liegt, muss das gesamte systemvenöse Blut passiv ins Pulmonalarteriensystem fließen.

In der vorliegenden Studie handelt es sich um ein recht heterogenes Patientenkollektiv mit verschiedensten zugrundeliegenden Herzfehlern. Insgesamt ließen sich diese sechs verschiedenen Gruppen zuordnen. Im Einzelnen bestand ein Hypoplastisches Linksherz (n=14), eine Transposition/Malposition/Double outlet right ventricle (n=7), eine Form des univentrikulären Herzens (n=6), eine Tricuspidalatresie (n=6), ein Heterotaxiesyndrom (n=4) sowie eine Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum (n=3).

Gegenüber anderen Studien war zur Behandlung ein weitgehend einheitliches operatives Vorgehen gewählt worden. Mit Ausnahme von drei Fällen, in denen die sog. laterale Tunneltechnik Anwendung fand, hatten alle Patienten einen extrakardialen Conduit erhalten.

Nur in zwei Fällen war intraoperativ eine Fenestrierung vorgenommen worden. Dieses Vorgehen unterscheidet sich von dem in vielen anderen Zentren, in denen nicht selten eine Fenestrierung vorgenommen wird.

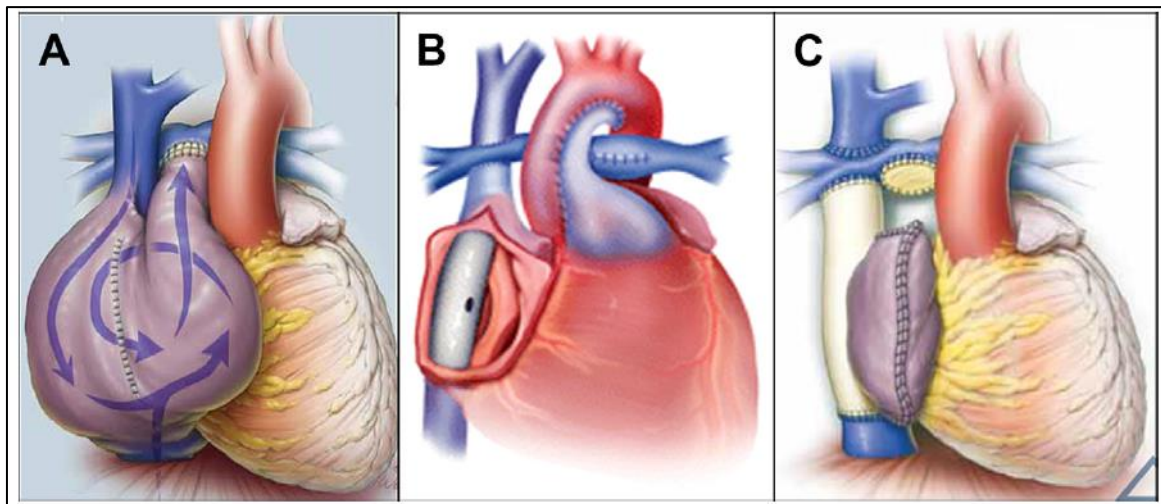


Abbildung 26: Modifikationen der Fontan-Operation (84); A: Atrio-pulmonale Anastomose. B: Totale cavopulmonale Anastomose mit lateralem Tunnel mit Fenestrierung. C: Extrakardialer Conduit zwischen IVC und RPA sowie bidirektionale Glenn Operation

6.2 Mortalität nach modifizierter Fontan-Operation

Durch die Fortschritte der kongenitalen Kardiologie und Kinderherzchirurgie liegt gegenwärtig die Frühletalität nach Fontan-Operation unter 5%.

In großen Nachbeobachtungsstudien lag die Spätletalität 10, 15 und 25 Jahren Langzeitverlauf nach Fontan-Operation bei etwa 10, 20 und 30% (85, 86). Dementsprechend wird die postoperative Überlebensdauer bei Fontan-Patienten derzeit in größeren Serien mit etwa 30 bis 40 Jahren angegeben und dies trotz aller Limitationen, die bei den Betroffenen bestehen (87-89).

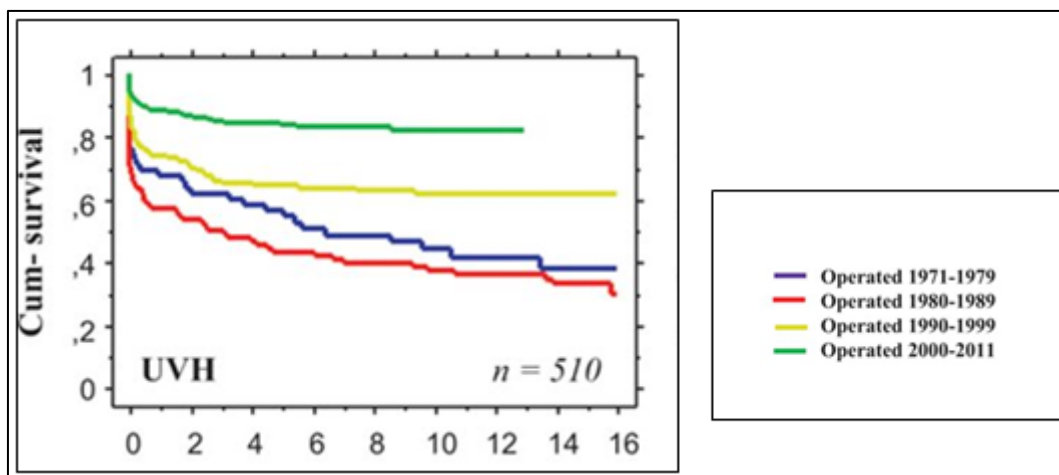


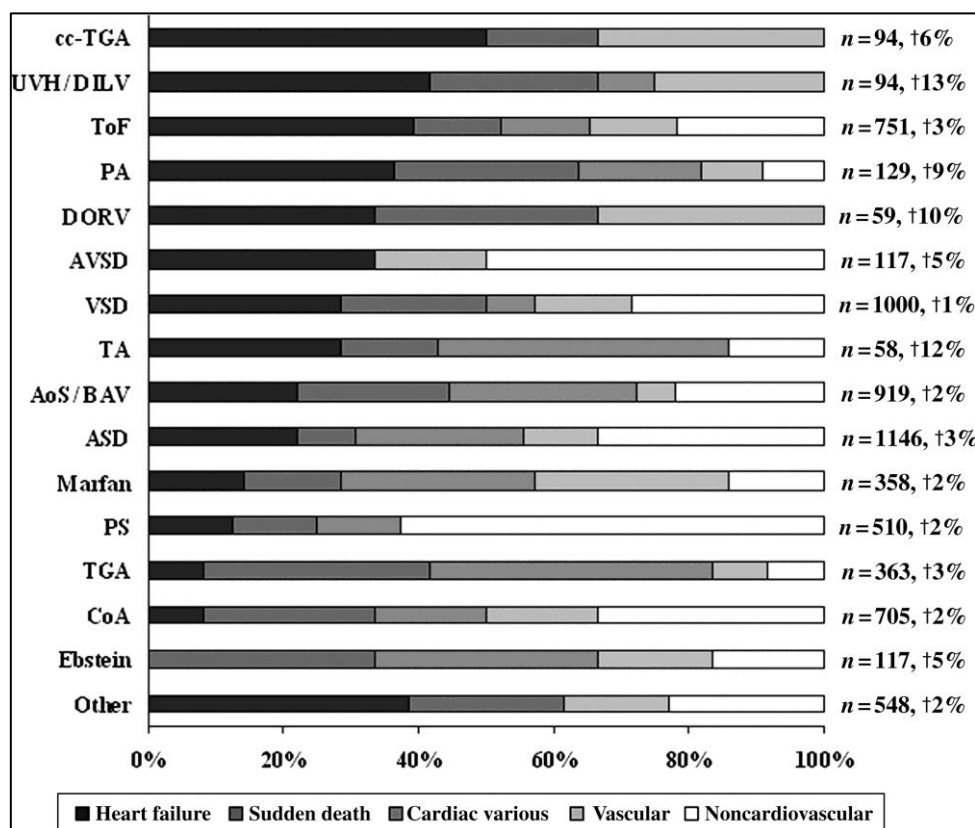
Abbildung 27: Kumulatives postoperatives Überleben bis 16 Jahren oder Ende des Follow-up bei Patienten mit univentrikulärem Herzen in Norwegen im Vergleich verschiedener Zeiträume 1971-1989 versus 1980-1989-1990 versus 1999-1999 versus 2000-2011 (90)

Häufige kardiale Ursachen für spätpostoperative Todesfälle sind maligne Arrhythmien, ventrikuläre Funktionsstörungen, ein ansteigender pulmonalarterieller Gefäßwiderstand sowie

nicht-kardiale Ursachen wie beispielsweise Leber- und Niereninsuffizienz, Blutungen, Eiweißverlust-Enteropathie und Tumore (40, 48, 91).

Eine niederländische Studie zeigt anhand der Daten eines nationalen Registers die Ursache sowie die prozentuale Verteilung kardialer und nicht-kardialer Todesfälle bei AHF, die auch Patienten mit univentrikulären Herzen einschließt (siehe Tab. 12) (92). In einer kürzlich publizierten Studie der Mayo-Clinic, die den Langzeit-Verlauf von 1.052 Patienten untersuchte, lag die 10-, 20-, und 30-Jahres-Überlebensrate nach Fontan-Operation bei 74%, 61%, und 43% (48).

Tabelle 12: Daten eines nationalen niederländischen Registers für angeborene Herzfehler (ConCor) mit Darstellung der Ursachen sowie die prozentuale Verteilung von 197 Herztodesfällen (92)



(ccTGA: congenitally corrected transposition of the great arteries; PA, pulmonary atresia associated with ventricular septal defect; UVH/DILV, univentricular heart/double inlet left ventricle; AVSD, atrioventricular septal defect; ToF, tetralogy of Fallot; ASD, atrial septal defect; DORV, double outlet right ventricle; AoS/BAV, aortic stenosis/bicuspid aortic valve; PS, pulmonary stenosis; TA, tricuspid atresia; TGA, transposition of the great arteries; CoA, aortic coarctation; VSD, ventricular septal defect; Ebstein, Ebstein's anomaly; Marfan, Marfan syndrome. Other defects comprise defects without or less than three deaths [patent arterial duct (†n=3), common arterial trunk (†n=2), left ventricular outflow tract obstruction (†n=2), mitral valvar prolapse (†n=2), anomalous pulmonary venous connections (†n=1), aortic regurgitation (†n=1), aortopulmonary window (†n=1), and atrial situs inversus (†n=1)]

Eine prospektive, 40 Jahre umfassende Studie aus Norwegen zeigt die Überlebensrate von Patienten mit univentrikulären Herzen, die zwischen 1971 und 2011 operiert wurden, in

Abhängigkeit vom Operationszeitpunkt (siehe Abb. 27) (90). Darin hatten Patienten, die ab 2000 operiert wurden, die beste Prognose.

In die letztgenannte Periode fallen auch die Patienten, die in die aktuelle Studie eingeschlossen wurden und die alle im eigenen Zentrum operiert wurden. Ihr Alter lag bei der Fontan-Komplettierung im Mittel bei $27,5 \pm 9,6$ Monaten und das anschließende Intervall bis zum Studieneinschluss lag immerhin bei 6,6-14,5 Jahren, im Mittel bei $10,0 \pm 2,0$ Jahren. Dementsprechend war das mittlere Alter der untersuchten Patienten mit $12,3 \pm 2,2$ Jahren recht jung. Bei allen Fortschritten der modernen Medizin und sinkender Letalität sind die Patienten nach Fontan-Operation durch diesen Eingriff nicht geheilt, sondern ausnahmslos chronisch herzkrank, da vielfältige anatomische und funktionelle Rest- und Folgezustände bestehen.

Die Morbidität im Langzeitverlauf nach Fontan-Operation wird vorzugsweise durch Herzrhythmusstörungen, Thrombembolien, Dysfunktion des Systemventrikels, AV-Klappeninsuffizienz, Leberfunktionsstörungen, zunehmende Zyanose durch veno-venöse Kollateralen zwischen dem system- und pulmonalvenösen Stromgebiet, eine Eiweißverlust-Enteropathie und eine plastische Bronchitis bestimmt (40).

Was für ein großes Problem trotz sinkender Letalität die Morbidität bei diesem Patientenkollektiv bereitet, wird durch eine hohe Hospitalisierungsrate deutlich (93, 94). Konsequenz hieraus ist, dass diese Patienten einer ständigen Nachsorge bedürfen, um die Auswirkungen bestehender Residuen und möglicherweise auftretender Komplikationen primärprophylaktisch abzuwenden, oder so früh wie möglich zu erkennen und zu behandeln (5).

6.3 Klinische Aspekte nach modifizierter Fontan-Operation

Klinisch manifestieren sich bei Fontan-Patienten Rest- und Folgezustände sowie Komplikationen häufig durch typische Herzinsuffizienz-Symptome wie Belastungsintoleranz, Dyspnoe und Müdigkeit. Zur genauen Erfassung der zu Grunde liegenden pathologischen Veränderungen sind regelmäßige Verlaufskontrollen erforderlich. Art, Umfang und Häufigkeit der hierfür erforderlichen Untersuchungen müssen in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf individuell festgelegt werden (95). Sie umfassen neben der klinischen Basisuntersuchung zumindest ein EKG, ein 24-Stunden-EKG zur Evaluation von Rhythmusstörungen sowie eine Echokardiographie.

Der klinische Status der in die aktuelle Studie inkludierten Patienten war überdurchschnittlich gut. Alle befanden sich in einer definierten Funktionsklasse II, und unter der gewählten Behandlung und Medikation hatte kein Patient Ödeme, Ergüsse, einen Chylothorax, Ascites oder ein manifestes Eiweißverlust-Syndrom. Keiner musste als „Failing Fontan“ eingestuft werden. Diese klinische Einstufung war mit den Befunden der Ultraschalluntersuchung kompatibel, bei der die systolische Ventrikelfunktion nur in fünf Fällen (12,5%) mehr als geringgradig eingeschränkt war. Auch hatten nur sieben Patienten (17,5%) eine mehr als geringgradige AV-Klappeninsuffizienz.

Diese Befundkonstellation ist bei einem direkten Vergleich mit anderen Studienergebnissen wesentlich. Pathologische Laborparameter sind wichtige ergänzende Indikatoren für eine

sekundäre Organbeeinträchtigung nach modifizierter Fontan-Operation. So weist, nach Ausschluss anderer Ursachen, eine erhöhte gamma-GT auf einen erhöhten zentralvenösen Druck, ein erniedrigtes Gesamteiweiß oder Serum-Albumin auf eine Eiweißverlust-Enteropathie, und ein überhöhtes BNP oder NT-pro BNP auf eine myokardiale Insuffizienz hin (15).

In der aktuellen Studie fanden sich bei sämtlichen Studienteilnehmern auffällige Labormuster. Alle Patienten zeigten als Hinweis auf eine Leberbelastung erhöhte Serum-Werte der GOT, GPT, des Bilirubins oder der cholestase-anzeigenden Enzyme (GGT), die allerdings fast alle geringgradig waren. Die statistisch auffälligen Schwankungen im Bereich der Serum-GOT, die im Verlauf in der Kontrollgruppe signifikant niedriger gemessen wurden, sind klinisch irrelevant. Das Gesamteiweiß war lediglich bei einem Patienten als Hinweis auf einen milden Eiweißverlust erniedrigt.

Entsprechend der guten klinischen und echokardiographischen Befunde war das NTproBNP, das als Hinweis auf eine eingeschränkte systolische oder diastolische Ventrikelfunktion gilt, mit Ausnahme von drei Patienten im Referenzbereich. Bemerkenswert ist, dass entsprechend unserer eigenen Klinikstandards und anders als in vielen anderen Zentren, alle Patienten mit Fontan-Zirkulation auf ein orales Antikoagulationsregime mit Vitamin-K-Antagonisten eingestellt sind.

6.4 Leistungsfähigkeit nach modifizierter Fontan-Operation

Gegenüber der präoperativen Situation profitieren Patienten mit univentrikulärem Herzen insbesondere hinsichtlich ihrer körperlichen Belastbarkeit und Belastungsdauer von einer Fontan-Operation (96, 97).

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie weisen allerdings einschränkend darauf hin, dass die körperliche Leistungsfähigkeit bei Kindern und Jugendlichen nach TCPC-Operation im Allgemeinen nur bei 50-60% der Gleichaltrigen liegt. Sie soll zudem mit zunehmenden Alter überproportional bei gleichem Aktivitätsverhalten und uneingeschränkter Lebensqualität sinken (15, 98). Auch Giardini et al. zeigen, dass nach Fontan-Operation mit einer progredienten Verschlechterung der körperlichen Leistungsfähigkeit gerechnet werden muss (99, 100, 101).

Im Vergleich mit anderen AHF liegen Patienten nach Fontan-Operation hinsichtlich ihrer Leistungsfähigkeit (ausgedrückt als VO_{2peak}). zumindest im Adoleszenten- und Erwachsenenalter, im unteren Mittelfeld (siehe Abb. 28) (102).

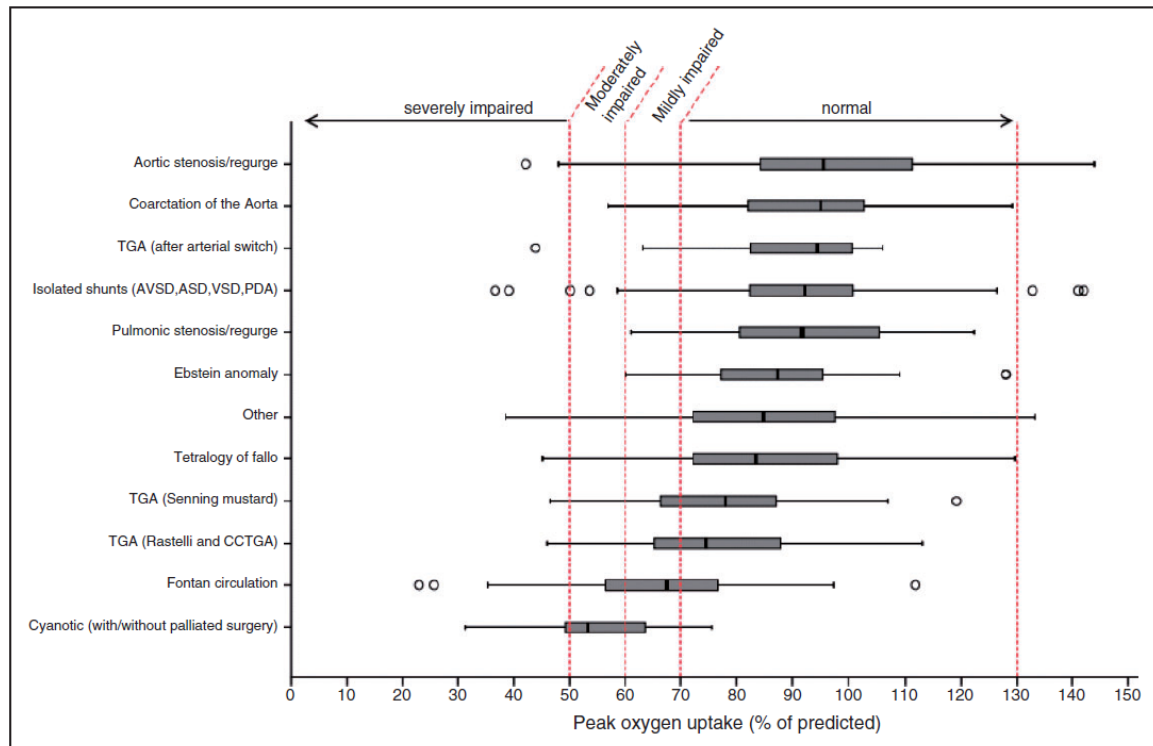


Abbildung 28: Leistungsfähigkeit von Patienten mit verschiedenen Formen eines angeborenen Herzfehlers, ausgedrückt als peakVO₂ (102) ASD: Vorhofseptumdefekt; AVSD: Atrioventrikulärer Septumdefekt; ccTGA: Congenital korrigierte TGA; PDA: offener Ductus Botalli; TGA: Transposition der großen Gefäße; VSD: Ventrikelseptumdefekt.

Derartige Limitationen stellten sich im hier untersuchten Patientenkollektiv in dieser Form nicht dar. Die inkludierten Patienten hatten insgesamt eine gute Leistungsbreite (im Mittel 118 ± 47 Watt) und schnitten mit einer mittleren VO_{2peak} von $34,4 \pm 6,6$ ml/kg/min schon unter Ausgangsbedingungen vergleichsweise sehr gut ab.

Als Prädiktoren für eine Verschlechterung der körperlichen Leistungsbreite gelten der Zeitraum seit der Fontan-Operation, ein morphologisch rechter Systemventrikel, der enddiastolische Ventrikeldruck sowie die Sauerstoffsättigung vor der Fontan-Operation (103). Nach Literaturangaben sind von körperlichen Limitationen möglicherweise Patienten mit einem morphologisch rechten Systemventrikel mehr betroffen als die mit einem morphologisch linken Systemventrikel (104). Diese Aussage bezüglich der Bedeutung eines morphologisch rechten Systemventrikels kann zumindest an Hand der vorliegenden Studiendaten nicht bestätigt werden. Obwohl etwas mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Patienten einen morphologisch rechten Systemventrikel hatte, fielen bei ihnen keine relevanten Unterschiede zu Patienten mit morphologisch linkem Systemventrikel auf.

Die Ursachen für eine eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit nach TCPC sind multifaktoriell (105-108). Häufig besteht ursächlich eine kardiale Dysfunktion bei diastolischer und/oder systolischer Herzinsuffizienz sowie eine chronotrope Insuffizienz (109). Diese Faktoren lagen im untersuchten Studienkollektiv in dieser Form kaum vor. Die Tatsache, dass im hier untersuchten Kollektiv nur einzelne Patienten ($n=5$; 12,5%) eine mehr als gering-gradige bzw. vitien-typische Einschränkung der Ventrikelfunktion im Echo zeigten, erklärt möglicherweise das

gute Befinden und die gute Leistungsbreite der Studienteilnehmer. Bemerkenswert ist zudem, dass alle Patienten in der Lage waren, unter Belastungsbedingungen den Blutdruck adäquat zu steigern und in keinem Fall Hinweise auf eine belastungsinduzierte, chronotrope Insuffizienz bestanden.

Der zentrale Mechanismus für die Belastungseinschränkung nach Fontan-Operation dürfte der fehlende Pumpventrikel für den Lungenkreislauf sein. Hieraus resultiert ein Unvermögen, den Lungenfluss adäquat zu steigern (109). Als Folge der chronisch reduzierten Vorlast (preload) ist der Körper dann, insbesondere unter Belastungsbedingungen, nicht in der Lage, das Schlagvolumen in dem erforderlichen Ausmaß zu steigern (101, 110, 111). In einigen Fällen kann auch eine arterielle Sauerstoffuntersättigung in Folge eines intrakardialen oder extrakardialen, intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts zu den Leistungsbeeinträchtigungen führen (101).

In der aktuellen Studie hatten immerhin zehn Patienten (25%) schon unter Ruhebedingungen eine Sauerstoffsättigung unter 90%. In sechs Fällen waren aorto-pulmonale Kollateralen bzw. Fisteln vorhanden, die dies ursächlich bedingen können. Möglicherweise lässt sich durch ihr Vorhandensein der klinisch relevante, positive Effekt des körperlichen Trainings auf die Sauerstoffsättigung erklären, da in der Trainingsgruppe die Sauerstoffsättigung am Ende des Untersuchungszeitraumes immerhin um drei Prozent ($p=,014$) höher lag als vor dem Training und in der Trainingsgruppe die mittlere Sauerstoffsättigung unter Belastungsbedingungen nicht mehr unter 90% fiel.

Die in der Literatur beschriebenen zentralen kardiovaskulären Beeinträchtigungen erklären allerdings nur bei etwa 50% der Patienten die bestehenden Einschränkungen (109). Weitere wesentliche Limitierungen entstehen extrakardial und resultieren aus einem abnormen kardiorespiratorischen Verhalten und pathologischen Lungenfunktionsparametern (z.B. reduzierte Vitalkapazität). Im Rahmen der Studie fand sich bei keinem Patienten eine restriktive oder obstruktive Ventilationsstörung. In zwei Fällen eine Zwerchfellparese. Lungenfunktionsstörungen werden in der Literatur im Zusammenhang mit einer Vielzahl verschiedener AHF beschrieben (112).

In einer Multicenter Studie aus der Klinik für Kinderkardiologie und AHF des Deutschen Herzzentrums München und dem „Department of Women’s and Children’s Health, Pediatric Cardiology, University of Padua“ (Callegari et al.–noch nicht veröffentlicht) konnte auch an einem Kollektiv von 232 TCPC-Patienten gezeigt werden, dass deren $FEV_{1,mean}$ und die VC_{mean} deutlich reduziert ist. Insgesamt 59,5% der Patienten hatten eine restriktive, keiner eine obstruktive Ventilationsstörung. Diese Befunde wurden mit Zwerchfellparesen, Skoliose, Anzahl operativer Eingriffe und einem niedrigen BMI in Zusammenhang gebracht. Leistungsfähigkeit und Lebensqualität wurden von diesen Lungenfunktionsstörungen stark beeinträchtigt.

Eine Zwerchfellparese schränkt die Lungenfunktion um etwa 25% ein, ein Defizit, welches auf Grund der reduzierten Muskelkraft und einem instabilen Brustkorb nach zahlreichen operativen Eingriffen bei TCPC-Patienten nicht durch die Atemhilfsmuskulatur kompensiert werden kann. Auch Ventilationsstörungen können sich negativ auf die Morbidität und Mortalität von AHF auswirken und stellen einen unabhängigen Prädiktor für das Überleben der Patienten dar (113). Ginde et al. zeigten, dass hiervon vor allem Patienten nach Fontan-Operation (89%) sowie

nach operativer Behandlung bei Fallot-Tetralogie (76%), Pulmonalklappenstenosen (60%) oder Aortenisthmusstenosen (42%) betroffen sind (114).

Derartige Lungenfunktionsstörungen sind bei Patienten mit AHF wahrscheinlich auf Verletzungen des Lungenparenchyms, des Zwerchfells oder der Pleura, Brustwandveränderungen, neuromuskulären Erkrankungen der Atemmuskulatur, Wirbelsäulenveränderungen (Kyphose, Skoliose) und/oder Skelettveränderungen nach ein- oder mehrfacher Sternotomie bzw. Thorakotomie zurückgeführt (115, 116). Letztlich kann auch die Hämodynamik des ursprünglichen Vitiums zu Entwicklungsstörungen der Lunge führen. Unklar ist derzeit noch, welchen Stellenwert die Entwicklung einer obstruktiven pulmonalvaskulären Erkrankung bei Patienten mit Fontan-Zirkulation hat (71).

Bei Belastung beschreiben Opocher et al. nach TCPC eine signifikant reduzierte kardio-pulmonale Anpassungsfähigkeit (117). Auch Brassard et al. betonen die Bedeutung der Lungenfunktion bei Fontan-Patienten, deren Vital- sowie Ein-Sekunden-Kapazität häufig im Vergleich zu Gesunden reduziert ist (118). Solche pulmonalen Funktionseinschränkungen stehen nicht selten im Zusammenhang mit einer Zwerchfellparese im Gefolge des operativen Eingriffs oder einer allgemeinen Schwäche der Atemmuskulatur. Die im Rahmen der Initialen Lungenfunktionsuntersuchung erhobenen Werte ließen demgegenüber im Gesamtkollektiv der Studienteilnehmer unter Ausgangsbedingungen in keinem Fall ein restriktives oder obstruktives Flussmuster erkennen. Andere periphere Faktoren wirken sich aggravierend auf eine reduzierte kardio-pulmonale Anpassung aus, so vor allem eine Skelettmuskel-Dysfunktion bei gestörter Muskeldurchblutung und eine Hypotrophie der Muskulatur (108, 118). Zudem zeigen bis zu 25% der Fontan-Patienten eine deutliche Reduktion ihrer Muskelmasse und eine hiermit assoziierte eingeschränkte aerobe Leistungsfähigkeit und Skelettmuskeldysfunktion (119, 120). Einen Zusammenhang zwischen Störungen im Bereich der Skelettmuskulatur und einer verringerten Leistungsfähigkeit vermuten auch andere Autoren (95, 98, 99, 117).

Additive soziale und psychologische Aspekte, welche die Leistungsbreite und Leistungsbereitschaft von Fontan-Patienten negativ beeinflussen können, sind ebenfalls von Bedeutung. Sie stehen nicht selten in Zusammenhang mit der persönlichen Einstellung und mit Ängsten der Patienten sowie mit einer negativen Beeinflussung durch einen über protektiven Erziehungsstil der Eltern (121, 122).

6.5 Präventiv-rehabilitatorische Maßnahmen bei Fontan-Zirkulation

Ganz allgemein zielt jegliche medizinische Prävention darauf ab, gesundheitliche Schädigungen möglichst zu vermeiden, das Risiko einer Erkrankung zu verringern und einen ungünstigen Langzeitverlauf abzumildern oder hinauszuzögern. Je nach Zeitpunkt ihres Einsatzes lassen sich derartige präventive Maßnahmen der primären, der sekundären oder der tertiären Prävention zuordnen. Die primäre Prävention soll nach Möglichkeit die Entstehung von Krankheiten verhindern. Eine sekundäre Prävention beinhaltet Maßnahmen zur Früherkennung von Erkrankungen und der Möglichkeit einer rechtzeitigen Behandlung. Sie wendet sich gezielt an Personen mit Risikofaktoren, aber ohne bisher daraus resultierende Erkrankung. Die tertiäre Prävention, die teilweise mit der Rehabilitation identisch ist, soll Krankheitsfolgen mildern, ein Krankheitsrezidiv vermeiden und eine Verschlimmerung der Erkrankung verhindern. Dabei finden verschiedene Maßnahmen Anwendung, die vorrangig einer Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Fitness zum Ziel machen.

Für Fontan-Patienten existieren allerdings bislang kaum detaillierten Empfehlungen. Primäre Prävention könnte in diesem Zusammenhang bedeuten, die Entstehung eines AHF zu verhindern. Ob dies mit geeigneten Maßnahmen, z.B. durch den Einsatz von Folsäure während der Schwangerschaft, möglich ist, ist Gegenstand vieler Diskussionen. Eine sekundäre Prävention sowie die tertiäre Prävention bekommen auch für Patienten nach TCPC-Operation zunehmende Bedeutung, da diese mittlerweile ein hohes Erwachsenenalter erreichen können. Im Rahmen von Früherkennungsmaßnahmen sollten Rest- und Folgezustände der Vitienbehandlung rechtzeitig aufgedeckt werden so dass zeitgerecht eine adäquate Behandlung eingeleitet werden kann. Dies betrifft zudem und besonders das Auftreten von Komorbiditäten, die den Spontanverlauf der Herzfehler gravierend verschlechtern können. Es existieren Daten, welche verdeutlichen, dass Maßnahmen wie gesunde Ernährung, Stressbewältigung oder sportliche Aktivitäten durchaus in der Lage sind, zu einem verbesserten Krankheitsverlauf zu führen. Wegen der genannten gesundheitlichen und psychischen Probleme sowie den Leistungslimitationen bei der körperlichen Belastung nach Fontan-Operation ist es wichtig, bei den Betroffenen frühzeitig protektiv einzugreifen und durch präventive und/ oder rehabilitative Maßnahmen den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen. Obwohl erste Ansätze hierzu in der Literatur beschrieben wurden, wird dies nur an wenigen Stellen praktisch umgesetzt. Auch bei den Studienpatienten sind im Vorfeld dieser Untersuchung keinerlei derartige Schritte eingeleitet worden.

Die Literatur zu Rehabilitationsmaßnahmen bei Patienten nach Fontan-Operation wurde von Sutherland et al. (2015) zusammengestellt. Die Autoren konnten zwischen 1971 und September 2014 Daten zu insgesamt 201 Patienten identifizieren (siehe Tab. 13) (119). Auf Grund der vorliegenden Daten entsteht der Eindruck, dass sich die Verbesserung der Leistungsfähigkeit und der kardiopulmonalen Funktionsfähigkeit positiv auf Langzeitverläufe auswirken kann. Voraussetzung ist allerdings ein ordnungsgemäßes, kontrolliert durchgeführtes, individuell angepasstes Training (95, 98, 99, 117). Brassard et al. betonten allerdings, dass es bei Fontan Patienten bisher zwar Studien zur Leistungsfähigkeit gibt. Es gibt jedoch kaum welche, die sich mit peripheren Faktoren - wie beispielsweise der Skelettmuskulatur - beschäftigt haben (118,

123). Bisher konnten zudem bei TCPC-Patienten die Effekte eines individuell angepassten Trainings ebenfalls noch nicht eindeutig gezeigt werden.

In der Prävention lässt sich die Verhaltensprävention von der Verhältnisprävention abgrenzen. Bei der Verhältnisprävention (strukturelle Prävention) will Einfluss auf Gesundheit bzw. Krankheit genommen werden, indem Veränderungen der Lebensbedingungen der Menschen angestrebt werden (Arbeit, Familie, Freizeit oder auch Umweltbedingungen), um diese möglichst risikoarm zu gestalten. Gerade bei Patienten nach TCPC Operation aber ist die Verhaltensprävention, die sich auf ein individuelles Gesundheitsverhalten bezieht, von großer Bedeutung. Hierzu gehört die Stärkung der Gesundheitskompetenz, der Abbau von Risikofaktoren wie Fehl- oder Mangelernährung, Rauchen und übermäßiger Alkoholkonsum. Ein weiterer wesentlicher Bestandteil ist das Vermeiden von Bewegungsmangel und die Förderung der körperlichen Aktivitäten zur Steigerung der Belastungsbreite.

Tabelle 13: Literaturrecherche modifiziert nach Sutherland (2015) zu Rehabilitationsmaßnahmen bei Patienten nach Fontan-Operation (119)

Autor	Jahr	Gesamtzahl	Patienten (Fontan)	Alter im Gesamtkollektiv Jahre: min-max mean
Longmuir (124)	2013	61	61	6–11 9,1
Brassard (123)	2006	9	9	11–26 16±5
Cordina (125)	2013	16	16	32–4
Minamisawa (126)	2001	13	13	13–25 19±4
Opocher (117)	2005	10	10	7–12 8,7±0,6
McCall (127)	2001	1	1	18
Lichtman (128)	2008	1	1	28
Balfour (129)	1991	16	2	13,5–19,8 16,3±9
Dua (130)	2010	61	3	18–63
Fredriksen (131)	2000	129	6	10–16
Martinez-Quintana (132)	2010	8	4	19–38 27,8±7,9
Moalla (133)	2006	18	4	12–15
Moalla (134)	2012	18	4	12–15 13±1,4
Moalla (135)	2005	17	4	12–14
Morrison (136)	2013	143	13	12–20 15,6±2,3
Rhodes (137)	2005	19	11	8–16 11,9±2,1
Rhodes (121)	2006	33	25	8–16 11,9±2,2
Ruttenberg (138)	1983	24	2	7–18 12,9±3,5
Singh (139)	2006	29	24	16±1,8
Müller (140)	2013	14	1	4–6,1 4,7±0,6
McBride (141)	2007	20	4	13,6±3,2
Tomassoni (142)	1990	12	2	4,5–15 8,5±3,69
GESAMT			201	

6.6 Ergebnisse der Studie zur Auswirkung des Atemtrainings bei Patienten nach TCPC-Operationen, klinische Relevanz

In der vorliegenden Studie konnten erstmals in einem großen Kollektiv von 40 konsekutiven Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 8 und ≤ 17 Jahren (Mädchen: $n=25\%$) mit Fontan-Zirkulation (TCPC) bei UVH, die Effekte eines zu Hause durchgeführten Atem-Trainings untersucht werden. Ziel des Atemtrainings war es, über die Stärkung der Atemmuskulatur eine Verbesserung der Lungenfunktion sowie der peripheren Sauerstoffversorgung zu erzielen, um damit die körperliche Leistungsfähigkeit zu steigern.

In der Trainingsgruppe lässt sich erkennen, dass innerhalb des Beobachtungszeitraumes nach dem Atemtraining die körperliche Leistungsfähigkeit im Mittel um 14% von 123 auf 140 Watt ansteigt. In der Kontrollgruppe war ebenfalls ein Leistungsanstieg von 6,5%, (von 111 auf 119 Watt) zu verzeichnen. Nach dem Atemtraining stieg in der Trainingsgruppe die Vitalkapazität (FVC) von $2,58 \pm 0,75$ auf $2,84 \pm 0,75$ Liter (+10%), in der Kontrollgruppe um 11% (von $2,3 \pm 0,79$ auf $2,57 \pm 0,87$ Liter). Die $VO_{2\text{peak}}$ ist in der Trainingsgruppe nach dem Atemtraining nur um 3% (von $35,7 \pm 6,9$ auf $36,8 \pm 7,7$ ml/kg/min), in der Kontrollgruppe um 2,7% von $33,0 \pm 5,8$ auf $33,9 \pm 6,4$ ml/kg/min.

Bezüglich der Sauerstoffsättigung in Ruhe ließ sich feststellen, dass diese im Untersuchungszeitraum in beiden Gruppen anstieg. In der Trainingsgruppe lag der Sättigungsanstieg am Ende des Untersuchungszeitraumes immerhin bei 3% ($p=,014$).

In beiden Untersuchungsgruppen fanden sich schon unter Ruhebedingungen Patienten mit einer Ruhe-Sauerstoffsättigung unter 90% (Trainingsgruppe $n=7$; Kontrollgruppe $n=3$). In beiden Kollektiven fiel die Sättigung unter Belastungsbedingungen ab, in der Trainingsgruppe in sieben, in der Kontrollgruppe in drei Fällen. Von klinischer Relevanz ist in diesem Zusammenhang, dass in der Trainingsgruppe die mittlere Sauerstoffsättigung unter Belastungsbedingungen nicht mehr unter 90% fällt. Eine klinische Relevanz lassen die Ergebnisse der Studie erkennen, da tendenziell durchaus von einem Atemtraining ein Mehrwert zu erwarten ist.

Ein positiver, statistisch signifikanter Effekt findet sich hinsichtlich der Sauerstoffsättigung in Ruhe, die in der Trainingsgruppe der Sättigungsanstieg am Ende des Untersuchungszeitraumes signifikant höher lag als in der Kontrollgruppe (vgl. Tabelle 11). Darüber hinaus fällt in der Trainingsgruppe die mittlere Sauerstoffsättigung unter Belastungsbedingungen nicht mehr unter 90%. Dies bedeutet eine bessere Organperfusion und möglicherweise auch ein geringeres Risiko von system-arteriellen Embolien im Rahmen eines Rechts-Links-Shunts.

Darüber hinaus lässt sich nach dem Atemtraining tendenziell eine Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit im Mittel um 14% ein Anstieg der Vitalkapazität um 10% sowie der $VO_{2\text{peak}}$ um 3% erkennen. Nach Adjustierung der Ausgangswerte der jeweiligen Parameter konnte zwischen Trainings- und Kontrollgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden. Wenngleich nicht alle gewonnenen Daten statistisch signifikant sind, können sie dennoch als klinisch relevant erachtet werden und möglicherweise kann die vorliegende Studie zu einem multidisziplinären Ansatz für das Management bei Fontan Patienten beitragen.

6.7 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Zahl der Patienten die mit UVH eine modifizierte Fontan-Operation erhalten, steigt kontinuierlich an. Leider sind die Patienten nach dem operativen Eingriff nicht geheilt, sondern chronisch herzkrank und Morbidität und Mortalität sind wegen vielfältiger anatomischer und funktioneller Rest- und Folgezustände erheblich. Erschwerend kommt hinzu, dass diese Patienten teils erhebliche Einschränkungen im Bereich der körperlichen Leistungsfähigkeit aufweisen. Aus diesem Grund müssen alle Anstrengungen unternommen werden, die kardiale und kardiopulmonale Situation mit allen verfügbaren Behandlungsoptionen zu stabilisieren.

Derzeit gibt es noch keine festen Leitlinien für Inhalt, Umfang, Dauer, Kontrolle und die konkrete Durchführung medizinischer Rehabilitationsprogramme bei Patienten mit UVH nach modifizierter Fontan-Operation. Es existieren jedoch schon Forschungsergebnisse, die belegen, dass diese Patienten von der Teilnahme an gezielten Trainingsprogrammen zur körperlichen Fitness profitieren. Diese Programme sind in der Lage, die Muskelkraft und körperliche Belastbarkeit der Betroffenen zu steigern, was wiederum zu einer Steigerung des subjektiven Wohlbefindens und der Lebensqualität führt.

Die aktuellen Studienergebnisse legen nahe, dass es sinnvoll ist, ein zusätzliches, gezieltes Atemtraining in das Trainingsprogramm in die Rehabilitationsmaßnahmen zu integrieren, um die Leistung und vielleicht auch die Prognose der Betroffenen weiter zu verbessern. Weitere Studien sind sicherlich erforderlich, um die Effektivität dieser prophylaktischen Maßnahmen weiter verbessern zu können und den Langzeiteffekt zu dokumentieren.

Möglicherweise kann die vorliegende Studie dazu beitragen, einen multidisziplinären Ansatz für das Patientenmanagement zu finden und Präventions- und Rehabilitations-Protokolle zu entwickeln, um damit auch die Prognose der Betroffenen weiter zu verbessern. Die vorliegende Arbeit dient somit als Grundlage für weitergehende Forschungsarbeiten, denen es überlassen bleibt, die engeren Zusammenhänge zwischen dem zu Grunde liegenden Herzfehler, dem Behandlungsstatus, der Funktionsklasse, dem Schweregrad des Vitiums, dem Zyanose-Status, dem Alter bei Nachuntersuchung, dem Geschlecht des Patienten usw. aufzudecken.

7 Studienbeschränkung

Die Studie wurde an einem Zentrum der Maximalversorgung für Patienten mit AHF durchgeführt. Dadurch entspricht die Verteilung der Patienten in Hinblick auf Art und Schwere des zugrundeliegenden Herzfehlers nicht dem typischen Patientengut, das von einem (kongenitalen) Kardiologen gesehen wird.

Die vorliegende Studie hat zudem Limitationen, da es sich um ein zeitlich begrenztes Trainingsprogramm handelt, das zudem auf die aktive Mitarbeit der Patienten angewiesen ist. Möglicherweise ist der Trainings- und Beobachtungszeitraum zu kurz, insbesondere um auf Langzeiteffekte schließen zu können. Zudem handelt es sich um ein Kollektiv junger und klinisch stabiler Patienten, die eine gute Belastbarkeit hatten. Es ist denkbar, dass Patienten mit einer schlechteren Ausgangsposition mehr von einem derartigen Training profitiert hätten. Auch lässt sich der potentielle Mehrwert für ältere Patienten oder solcher, die mit einer anderen Modifikation der Fontan-Operation behandelt wurden, nicht abschätzen.

Die vorgestellten Daten stammen von Patienten, die in Deutschland, Österreich sowie Südtirol leben. Eine Verallgemeinerung der Schlussfolgerungen und Übertragung der gewonnenen Erkenntnisse auf Patienten, die in anderen Ländern oder in anderen Kulturkreisen leben, ist problematisch.

8 Zusammenfassung

Seit Einführung der Fontan-Operation im Jahre 1968 haben weltweit viele tausend Patienten mit morphologisch oder funktionell UVH, einen derartigen Eingriff erhalten. Gegenüber der präoperativen Situation profitieren Patienten mit UVH insbesondere hinsichtlich ihrer körperlichen Belastbarkeit und Belastungsdauer von einer Fontan-Operation. Trotz aller Fortschritte der modernen Medizin und sinkender Letalität sind die Patienten nach Fontan-Operation durch diesen Eingriff allerdings nicht geheilt, sondern ausnahmslos chronisch herzkrank, da vielfältige anatomische und funktionelle Rest- und Folgezustände bestehen.

Aus diversen Studien ist bekannt, dass die körperliche Leistungsfähigkeit von Fontan-/ TCPC-Patienten nur bei 50-60% Gleichaltriger liegt. Wegen Leistungslimitationen bei der körperlichen Belastung der bekannten gesundheitlichen und psychischen Probleme nach Fontan-Operation ist es wichtig, bei den Betroffenen frühzeitig protektiv einzugreifen und durch präventive und/oder rehabilitative Maßnahmen den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, da sich auf Grund der vorliegenden Daten eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit und der kardiopulmonalen Funktionsfähigkeit positiv auf die Langzeitverläufe auswirken kann.

Ob auch ein spezielles Atemtraining bei Patienten nach TCPC-Operation die Leistungsbreite und das Befinden der Patienten verbessern kann, ist bislang nicht untersucht worden.

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit den Auswirkungen eines zu Hause durchgeführten Atemtrainings, welches das Ziel hat, über die Stärkung der Atemmuskulatur eine Verbesserung der Lungenfunktion sowie der peripheren Sauerstoffversorgung zu erzielen, um damit die körperliche Leistungsfähigkeit zu steigern.

In der vorliegenden randomisierten Studie konnte erstmals in einem vergleichsweise großen Kollektiv von 40 konsekutiven Patienten im Alter zwischen 8 und ≤ 17 Jahren (Mädchen: $n=25\%$) mit Fontan-Zirkulation (TCPC) bei UVH, der Frage nach dem Effekt eines Atem-Trainings nachgegangen werden.

In der Trainingsgruppe lässt sich erkennen, dass innerhalb des Beobachtungszeitraumes nach dem Atemtraining die körperliche Leistungsfähigkeit im Mittel um 14% von 123 auf 140 Watt ansteigt. In der Kontrollgruppe war ebenfalls ein Leistungsanstieg von 6,5%, (von 111 auf 119 Watt) zu verzeichnen. Nach dem Atemtraining stieg in der Trainingsgruppe die Vitalkapazität (FVC) von $2,58 \pm 0,75$ auf $2,84 \pm 0,75$ Liter (+10%), in der Kontrollgruppe um 11% (von $2,3 \pm 0,79$ auf $2,57 \pm 0,87$ Liter). Die VO_2 peak ist in der Trainingsgruppe nach dem Atemtraining nur um 3,0% (von $35,7 \pm 6,9$ auf $36,8 \pm 7,7$ ml/kg/min), in der Kontrollgruppe um 2,7%) von $33,0 \pm 5,8$ auf $33,9 \pm 6,4$ ml/kg/min.

Ein positiver, statistisch signifikanter Effekt findet sich hinsichtlich der Sauerstoffsättigung in Ruhe, die in der Trainingsgruppe der Sättigungsanstieg am Ende des Untersuchungszeitraumes signifikant höher lag als in der Kontrollgruppe. Darüber hinaus fällt in der Trainingsgruppe die mittlere Sauerstoffsättigung unter Belastungsbedingungen nicht mehr unter 90%. Dies bedeutet eine bessere Organperfusion und möglicherweise auch ein geringeres Risiko von system-arteriellen Embolien im Rahmen eines Rechts-Links-Shunts.

Darüber hinaus lässt sich nach dem Atemtraining tendenziell eine Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit im Mittel um 14%, ein Anstieg der Vitalkapazität um 10% sowie der $VO_{2_{peak}}$ um 3% erkennen.

Nach Adjustierung der Ausgangswerte der jeweiligen Parameter konnte zwischen Trainings- und Kontrollgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden. Wenngleich nicht alle gewonnenen Daten statistisch signifikant sind, können sie dennoch klinisch relevant sein und möglicherweise kann die vorliegende Studie zu einem multidisziplinären Ansatz für das Management von Fontan Patienten beitragen. Weitere Studien sind sicherlich erforderlich, um die Effektivität dieser prophylaktischen Maßnahmen zu verbessern und den Langzeiteffekt zu dokumentieren.

9 Summary

Since the introduction of the Fontan operation in 1968, worldwide many thousands of patients with a morphologically or functionally univentricular heart have received a total cavopulmonary connection (TCPC).

Compared to the preoperative situation, patients with a univentricular heart after Fontan operation have experienced the benefit in regard to their physical capacity. Despite all advances of modern medicine and the declining mortality in this population, patients after Fontan operation are not cured. From various studies, it is known that the physical performance of Fontan-/ TCPC patients has declined to 50-60% of their peers. Because of exercise limitations as well as health and psychological problems, it is important to intervene early in preventive and/or rehabilitative care. Based on current data, exercise training can improve performance as well as cardiopulmonary function and an improvement can be expected for the long-term course.

Whether or not a breathing training can also improve exercise performance after TCPC operation has not been tested yet. The present study deals with the impact of a home respiratory training, aiming to strengthen respiratory muscles, improve lung function and the peripheral oxygen supply, in order to increase physical performance. For the very first time, in a relatively large cohort of 40 consecutive patients with a Fontan circulation (TCPC), aging 8 to 17 years (female 25%), the effects of respiratory training on lung capacity and exercise performance were measured. In the training group, physical performance increased on average by 14%, from 123 to 140 watts after a respiratory training. In the control group exercise performance increased only 6.5% (from 111 to 119 watts). After respiratory training, in the training group there was a 10% increase in the forced vital capacity (FVC) from 2.58 ± 0.75 to 2.84 ± 0.75 liters, in the control group an 11% increase (from 2.3 ± 0.79 to 2.57 ± 0.87 liters). In the training group $VO_{2\text{peak}}$ increased after respiratory training by 3.0% (from 35.7 ± 6.9 to 36.8 ± 7.7 ml/kg/min), in the control group by 2.7% of 33.0 ± 5.8 to 33.9 ± 6.4 ml/kg/min.

A positive, statistically significant effect was found in oxygen saturation at rest. At the end of the study period the oxygen saturation at rest was significantly higher in the exercise group compared to the control group ($p < 0.014$). In addition, the mean oxygen saturation during exercise did not decrease below 90% in the training group. This might be due to a better organ perfusion and may possibly reduce the risk of a systemic-arterial embolism as part of a right-left shunt. Moreover, after the six month period of respiratory training, physical performance increased by an average of 14%, vital capacity by 10% and $VO_{2\text{peak}}$ increased by only 3%. A statistically significant difference could, however, not be found after adjustment of the output values of the parameters between training and control groups. The results of this study show that benefits from a breathing training can be expected. Even if some data are not statistically significant, they may still be clinically relevant and may contribute to a multidisciplinary approach in patient care. Breathing training should therefore be an additional target and integrated into the training program to improve the prognosis of patients with TCPC.

Further studies are certainly needed in order to improve the effectiveness of prophylactic measures and to document long-term effects.

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der AHF in die Schweregrade Einfache, Moderate und Komplexe AHF von Warnes et al. (12)	5
Tabelle 2: Funktionelle Klassifizierung der Fontan Patienten.....	26
Tabelle 3: Laborwerte, die in dieser Studie untersucht wurden; ALT: Alanin-Aminotransferase, AP: Alkalische Phosphatase, AST: Aspartat-Aminotransferase, GGT: γ -Glutamyl-Transferase, GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase	32
Tabelle 4: Normwerte für NT-pro-BNP in Abhängigkeit vom Alter (Labor des Deutschen Herzzentrums München)	33
Tabelle 5: Basisdaten der Studienteilnehmer	37
Tabelle 6: Zahl der durchgeführten Operationen, Interventionen, elektrophysiologischen Untersuchungen (EPU) und Schrittmacherimplantationen (Pacer) bei den eingeschlossenen 40 Patienten.....	40
Tabelle 7: Genaue Auflistung der Herzfehler, Anzahl an Interventionen, und Einteilung in die Funktionsklassen in Trainings- und Kontrollgruppe *Kleinwuchs, Asplenie, Situs inversus totalis ** ADHS (n=2), Aortenektasie, Epilepsie (n=4), Hypothyreose (n=2), Hemiparese (n=2), Hypertonus, kognitive Einschränkungen *** Jodid, L-Thyroxin (n=2), Antiphlogistica (n=2), Medikinet	41
Tabelle 8: Ausgangswerte der Laborparameter im Gesamtkollektiv sowie innerhalb der Trainings- und Kontrollgruppe	44
Tabelle 9: Ausgangswerte der Laborparameter im Gesamtkollektiv sowie innerhalb der Trainings- und Kontrollgruppe	46
Tabelle 10: Laborparameter <u>innerhalb</u> der Trainings- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt des Untersuchungsbeginnes, zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung.....	47
Tabelle 11: Ergebnisse der spiroergometrischen Untersuchungen <u>innerhalb</u> der Trainings- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt des Untersuchungsbeginnes, des Studienendes und der Unterschied <u>zwischen</u> der Trainings- und Kontrollgruppe.	49
Tabelle 12: Daten eines nationalen niederländischen Registers für angeborene Herzfehler (ConCor) mit Darstellung der Ursachen sowie die prozentuale Verteilung von 197 Herztodesfällen (92).....	52
Tabelle 13: Literaturrecherche modifiziert nach Sutherland (2015) zu Rehabilitationsmaßnahmen bei Patienten nach Fontan-Operation (119)	60

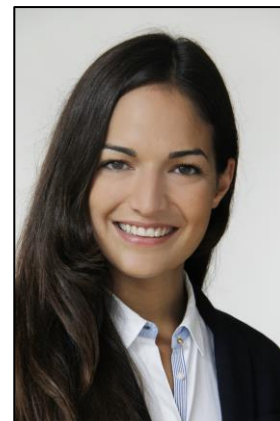
11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entwicklung der Mortalität von AHF in Deutschland nach Geschlecht von 1990 bis 2014 (2)	4
Abbildung 2: Überlebensrate von Patienten mit AHF in Verbindung mit der herzchirurgischen Entwicklung. Darstellung der Prognoseverbesserung zwischen 1940 und 2000 (BT: Blalock-Taussig) (9).....	5
Abbildung 3: Die Entwicklung der kongenitalen Kardiologie von 1900 bis 2000. (modifiziert aus „The developing heart. A „History“ of Pediatric Cardiology“ von Neill und Clark 1995; Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (5))	6
Abbildung 4: Die erste Darstellung eines Einkammerherzen des Chirurgen James Wilson publiziert im Jahr 1738 unter dem Titel: „A Description of a Very Unusual Formation of the Human Heart“ (17)	7
Abbildung 5: Darstellung einer ausgeprägten Vermischung des systemvenösen und pulmonalvenösen Blutes bei einem HLHS (25)	9
Abbildung 6: A: Schema des normalen, in Serie geschalteten System- und Lungenkreislauf, B: Schema des bei Patienten mit UVH parallel geschalteten System- und Lungenkreislaufes, versorgt durch den Systemventrikel (Rp = Lungenwiderstand; Rs = Systemwiderstand); Modifiziert nach (24).....	9
Abbildung 7: Zeitliche Entwicklung der Therapieoptionen bei UVH (30)	10
Abbildung 8: Original Fontan-Operation: Schema der ersten kompletten Trennung des Systems und des Lungenkreislaufs durch F. Fontan und E. Baudet; AO: Aorta, RA: re. Atrium, RV: re. Ventrikel, LV: linker Ventrikel, LA: li. Atrium (28).....	11
Abbildung 9: Atriopulmonale Anastomose nach Kreuzer et al. (1973); AOA: Aorta ascendens, LA: linkes Atrium, LV: linker Ventrikel, PA: Pulmonalarterie, RA: rechtes Atrium, RV: rechter Ventrikel, VCI: V. cava inferior, VCS: V. cava superior (31)	12
Abbildung 10: Direktanastomose des rechten Vorhofs mit dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt unter Zuhilfenahme eines Perikard Flickens nach Björk et al. bei Patienten mit normaler Pulmonalklappe (1979); AOA: Aorta ascendens, LA: li. Atrium, LV: li. Ventrikel, PA: Pulmonalarterie, RA: re. Atrium, RVOT: rechtsventrikulärer Ausflusstrakt, VCI: V. cava inferior, VCS: V. cava superior (31).....	12
Abbildung 11: Direkte atriopulmonale Anastomose nach Lins et al. (1981); AOA: Aorta ascendens, LA: li. Atrium, LV: li. Ventrikel, PA: Pulmonalarterie, RA: re. Atrium, RV: re. Ventrikel, VCI: V. cava inferior, VCS: V. cava superior (31)	13
Abbildung 12: Extrakardiale cavopulmonale Konnektion; NEO-AO: Neo-aorta, LA: linkes Atrium, LV: linker Ventrikel, RA: rechtes Atrium, RPA: rechte Pulmonalarterie, RV: rechter Ventrikel, VCI: V. cava inferior, VCS: V. cava superior (31)	13
Abbildung 13: Intrakardiale totale cavopulmonale Konnektion (lateraler Tunnel); Neo- AO: Neoaorta, LA: linkes Atrium, LV: linker Ventrikel, RA: rechtes Atrium, RPA: rechte Pulmonalarterie, RV: rechter Ventrikel, VCI: V. cava inferior, VCS: V. cava superior (31)	14
Abbildung 14: Stufenweise chirurgische Versorgung bei hypoplastischem Linksherz-Syndrom (35)15	
Abbildung 15: Gegenüberstellung der Fluss- und Widerstandsverhältnisse bei normaler Zirkulation (oben) sowie bei Fontan-Zirkulation (unten); bei der Fontan-Zirkulation	

sind System- und Lungenkreislauf ohne einen dazwischen liegenden subpulmonalen Ventrikel in Serie geschaltet (39)	16
Abbildung 16: Leberveränderungen nach Fontan-Operation (64)	19
Abbildung 17: Schema von System- und Lungenkreislauf sowie potentielle Kollateralkreisläufe(67)	20
Abbildung 18: Pathophysiologie des Eiweißverlustsyndroms beim „Failing Fontan“; Modifiziert nach (81).....	22
Abbildung 19: Schematische Darstellung des Studienablaufes	27
Abbildung 20: Schematische Darstellung des Zusammenhangs zwischen physischer Leistungsfähigkeit und die Interaktion von Lunge, Herz und peripherer Muskulatur (82)	29
Abbildung 21: Beispiel für die Darstellung der gemessenen Parameter und berechneten Sekundärparameter und in einer „9-Felder-Grafik“ nach Wassermann	31
Abbildung 22: Altersmäßige Verteilung (in Monaten) der an der Studie teilnehmenden Patienten (n=40) zum Zeitpunkt der Fontan-Operation; Gruppe 1= Trainingsgruppe, Gruppe 2= Kontrollgruppe	38
Abbildung 23: Altersmäßige Verteilung (in Jahren) der an der Studie teilnehmenden Patienten (n=40); Gruppe 1= Trainingsgruppe, Gruppe 2= Kontrollgruppe.....	38
Abbildung 24: Schematische Gegenüberstellung der in der Studie verwendeten Fontan-Modifikationen (B: laterale Tunneltechnik; C: extrakardialer Conduit) im Vergleich zur klassischen, modifizierten Fontan-Operation (A)	39
Abbildung 25: Pharmakotherapie der inkludierten Fontan-Patienten (sonstige: Jodid, L-Thyroxin (n=2), Antiphlogistica (n=2), Methylphenidathydrochlorid (bei ADHS)).....	43
Abbildung 26: Modifikationen der Fontan-Operation (84); A: Atrio-pulmonale Anastomose. B: Totale cavopulmonale Anastomose mit lateralem Tunnel mit Fenestrierung. C: Extrakardialer Conduit zwischen IVC und RPA sowie bidirektionale Glenn Operation	51
Abbildung 27: Kumulatives postoperatives Überleben bis 16 Jahren oder Ende des Follow-up bei Patienten mit univentrikulärem Herzen in Norwegen im Vergleich verschiedener Zeiträume 1971-1989 versus 1980-1989-1990 versus 1999-1999 versus 2000-2011 (90)	51
Abbildung 28: Leistungsfähigkeit von Patienten mit verschiedenen Formen eines angeborenen Herzfehlers, ausgedrückt als peakVO2 (102) ASD: Vorhofseptumdefekt; AVSD: Atrioventrikulärer Septumdefekt; ccTGA: Congenital korrigierte TGA; PDA: offener Ductus Botalli; TGA: Transposition der großen Gefäße; VSD: Ventrikelseptumdefekt.	55

12 Lebenslauf

Name: Rhoia Clara Neidenbach, M.Sc.
 Arbeitsadresse: Deutsches Herzzentrum München
 Klinik für Kinderkardiologie &
 angeborene Herzfehler
 Lazarettstr. 36, 80636 München
 Telefonnummer: +49 89 1218-3012
 FAX: +49 89 1218-3013
 E-Mail: neidenbach@dhm.mhn.de



Ausbildung:

1996-2004 Gymnasium der Stiftung Theresianische Akademie Wien, Reifeprüfung
 2004-2008 Medizinische Universität Wien: Studium der Zahnmedizin, N 203
 2008-2011 FH Salzburg-University of applied Sciences: B.Sc. Physiotherapie
 07.2011 Abschluss zum Bachelor of Science, Note 1.0
 2011-2013 Technische Universität München:
 Masterstudium: Bewegung und Gesundheit: Diagnostik, Prävention &
 Intervention in der Lebensspanne, M.Sc.
 11.2013 Abschluss zum Master of Science, Note: 2.0
 Seit 11.2013 Technischen Universität München- Graduate School: Promotionsstudium
 zum Doktor der Philosophie (Dr. Phil.)

Bisherige Arbeitserfahrung:

04.-09.2012 Chirurgische Klinik München Bogenhausen:
 Physiotherapeutin in der Adipositas-, Unfall- und Wirbelsäulen Chirurgie,
 Orthopädie, Gynäkologie sowie Urologie. Intensivstation und stationärer
 Dienst
 04.-07.2013 Technische Universität München, Klinikum Bogenhausen:
 Wissenschaftliche Assistentin unter der Leitung von Prof. Dr. J.
 Hermsdörfer am Lehrstuhl für Bewegungswissenschaften
 04.-11.2013 Technische Universität München, Lehrstuhl für präventive Pädiatrie
 Standpunkt Deutsches Herzzentrum München: Datenerhebung und
 Verfassung der Masterthesis
 Seit 11.2013 Technische Universität München, Lehrstuhl für präventive Pädiatrie
 Beginn des Promotionsstudiums am Standpunkt Deutsches Herzzentrum
 München. Doktormutter: Prof. Dr. Renate Oberhoffer
 Seit 01.2016 Deutsches Herzzentrum München:
 bis heute Projektleitung: „Klärung der Versorgungssituation von Erwachsenen mit
 angeborenen Herzfehlern (EMAH)“

Rhoia Neidenbach, M.Sc.

München, am 20.02.2017

13 Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre, dass ich die der Technischen Universität München zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:


**Atem-Training
bei Kindern und Jugendlichen
mit univentrikulärem Herzen
nach palliativer TCPC-Operation**

an der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler des Deutschen Herzzentrums München des Freistaats Bayern, Klinik an der Technischen Universität München (Direktor: Univ.-Prof. Dr. P. Ewert) unter Betreuung von Frau Prof. Dr. Renate Oberhoffer ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch diese oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Teile der vorliegenden Dissertation wurden auf nationalen und internationalen wissenschaftlichen Kongressen vorgestellt.

München, Februar 2017



.....

Unterschrift

14 Danksagung

Mein besonderer Dank geht an meine Familie und an meine engen Freunde, die mir in der Zeit der Promotion treu und tatkräftig zur Seite standen.

Herzlichster Dank geht an meine Doktormutter und Supervisor Frau Prof. Dr. R. Oberhoffer, die mich mit Rat und Tat helfend begleitet hat.

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. P. Ewert, Direktor der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler für die Möglichkeit, die Studie in der von ihm geleiteten Klinik durchführen zu können.

Weiterer Dank geht an die Leitung der Ambulanz: Frau PD Dr. N. Nagdyman, die mir in der Studienzeit als Mentorin und Studienärztin zur Seite stand und Herrn Prof. Dr. A. Hager, der als Studienarzt und Koordinator diese Studie mit großem Engagement vorangetrieben hat.

Besonderer Dank geht auch an die Stiftung KinderHerz Deutschland gGmbH. Mittels finanzieller Förderung und großem Engagement stand die Geschäftsführerin Frau S. Paul tatkräftig hinter diesem Projekt.

Weiterer Dank geht an Kinderherz, Verein für Herzkranken Kinder für die Wertschätzung dieses Projektes und die Möglichkeit die Daten international zu präsentieren.

Zuletzt möchte ich mich noch bei allen Krankenschwestern und Mitarbeitern des Deutschen Herzzentrums München sowie den Kolleginnen im Spiroergometrie-Labor für die gute Zusammenarbeit bedanken.

15 Anhang

Klinik für Kinderkardiologie und
angeborene Herzfehler
Direktor: Prof. Dr. med. P. Ewert

Deutsches Herzzentrum München
des Freistaates Bayern



Deutsches Herzzentrum München Lazarettstraße 36 80636 München

Telefon (089) 1218-3005 Telefax (089) 1218-3030

Atemtraining bei Kindern und Jugendlichen nach TCPC Operationen

Dieses Informationsblatt soll dir eine Hilfe sein das Atemtraining erfolgreich durchführen zu können.

Das Atemtraining verbessert die Sauerstoffzufuhr in deinem Körper, die allgemeine Kraft und Ausdauer der Atemmuskulatur. Wir gehen davon aus, dass sich deine Leistungsfähigkeit mit einem regelmäßigen, also täglichen Atemtraining verbessern kann.

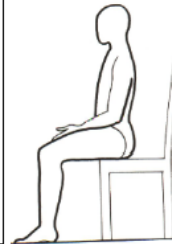
Bitte beachte folgende Schritte zu Beginn deines Trainings!

Zu Beginn eines jeden Atemtrainings solltest du immer deine **Körperhaltung** kontrollieren. Die allgemeine Beweglichkeit, die Beweglichkeit deines Brustkorbes und deine Körperwahrnehmung können sich dadurch verbessern.

Dafür hier eine Anleitung für den aufrechten Sitz.

Der aufrechte Sitz:

Setze dich auf den vorderen Teil deines Stuhls. Die Füße stehen hüftbreit nebeneinander auf dem Boden. Du solltest deine beiden Sitzbeinhöcker in der Hüfte auf dem Stuhl spüren und gleichmäßig das Gewicht auf diese verteilen. Lege nun deine rechte Hand auf dein Herz und deine linke Hand auf deinen Bauchnabel. Wenn du dich nach vorne beugst dann nähern sich deine Hände an, wenn du dich aufrichtest dann entfernen sich deine Hände voneinander. Wenn du aufrecht sitzt, sind deine Hände weit voneinander entfernt und du sitzt dennoch entspannt aber eben aufrecht auf deinem Stuhl. Versuche beim Atemtraining immer im aufrechten Sitz zu bleiben.



Aufwärmen: Stelle deinen Atemtrainer auf Stufe 1 bzw. eine Stufe niedriger ein als deine derzeitige Trainingsstufe (trainierst du auf Stufe Nr.4 dann ist deine Aufwärmstufe Nr. 2-3). Atme 20-mal tief und lange, aber ohne dich anzustrengen durch deinen Atemtrainer ein. Falls dir schwindlig wird oder du husten musst, lege eine kurze Pause ein.

Trainiere täglich: zu Beginn führe bitte die Übungen durch, die wir dir in unserer Ambulanz vorgezeigt haben. Zur Erinnerung:

Brustatmung: Sie erfolgt durch die Erweiterung des Brustkorbes durch Anheben der Rippen mit der äußeren Zwischenrippenmuskulatur. Der obere Bereich deines Brustkorbes wird angehoben.

Bauchatmung: Die Bauchatmung wird auch Zwerchfellatmung genannt. Das ist eine normale, ruhige Atmungsform. Lege eine Hand auf deinen Bauch und spüre, wie bei der Einatmung sich deine Bauchdecke nach außen bewegt. Lasse die Ausatmung passiv ablaufen, das heißt ohne entspannt und ohne Druck. Am Ende der Ausatmung kannst du die Bauchdecke in Richtung Wirbelsäule einziehen, aber dies bitte nur in der aufrechten Haltung.

Klinik für Kinderkardiologie und
angeborene Herzfehler
Direktor: Prof. Dr. med. P. Ewert

Deutsches Herzzentrum München
des Freistaates Bayern



Deutsches Herzzentrum München Lazarettstraße 36 80636 München

Telefon (089) 1218-3005 Telefax (089) 1218-3030

Flankenatmung: Lege deine Hände seitlich an deine Rippen und atme bewusst, langsam und fließend in deine Hände ein und aus.

Atemtraining: Beginne mit Widerstand Stufe Nr. 1. Versuch die ersten 30 Trainingsatemzüge durchzuführen. Ein **Trainingsatemzug** unterscheidet sich von einem normalen Atemzug. **Versuche so schnell und so tief du kannst einzuatmen.** Atme langsam durch den Mund aus, bis deine Lungen wieder leer sind. **Versuche die Muskeln deiner Schultern und deiner Brust zu entspannen.**

! Versuche stets die Flankenatmung und die Bauchatmung durchzuführen. Zur Erinnerung: Die Brustatmung kannst du schon im Schlaf!

Ist Stufe 1 von Beginn an zu einfach für dich, erhöhe den Widerstand auf Nr. 2. Bleibe solange auf der Stufe bis du **30 Atemzüge**

1. ohne Pause
2. ohne dass dir schwindlig wird
3. ohne dass du husten musst

durchführen kannst. Hast du diesen Punkt erreicht, bleibe eine Woche bei dieser Stufe, dann erhöhe den Widerstand auf die nächste Stufe.

- Fazit: trainiere 1-2 mal täglich, 30 Wiederholungen = 30 Trainingsatemzüge
- Widerstand regelmäßig erhöhen
- Schwierigkeitsstufe: so anstrengend wie möglich, ohne dass es unangenehm für dich ist.

Reinigung: Bitte reinige deinen Atemtrainer regelmäßig mit warmen Wasser und einem milden flüssigen Spülmittel. Danach einfach von der Luft trocknen lassen.

Wenn du Fragen hast, dann melde dich bitte bei mir:

Rhoia Neidenbach
+49 89 1218 3009
neidenbach@dhm.mhn.de

Viel Freude mit deinem Atemtraining!!

PD Dr. med. Alfred Hager
Oberarzt der Klinik
Leiter der Ambulanz

Rhoia Neidenbach, M.Sc.
wissenschaftliche Mitarbeiterin
Funktionsdiagnostik

Erste Schritte mit POWERbreathe

Abbildung 1: Einstellung des POWERbreathe
Nehmen Sie das POWERbreathe, Griffabdeckung und Nasenklemme aus der Verpackung heraus. Halten Sie das POWERbreathe aufrecht und üben Sie die Einstellung des Trainingsniveaus: drehen Sie den Belastungsregler im Uhrzeigersinn, um das Trainingsniveau zu erhöhen; drehen Sie den Regler gegen den Uhrzeigersinn, um das Trainingsniveau zu vermindern. Sie werden bemerken, dass auf der Seite des POWERbreathe eine nummerierte Skala zu sehen ist, an der Sie sich bei der Auswahl des Trainingsniveaus orientieren können. **Hinweis:** Spannen Sie den Belastungsregler nicht über das Niveau 9 hinaus, da der Mechanismus sonst beschädigt werden kann.

Abbildung 2: Niveau 1:
Stellen Sie das POWERbreathe jetzt auf das Niveau 1 ein. Auf diesem Niveau sollte die Spitze des Pfeils auf dem Belastungsregler die Spitze des Pfeils auf dem Belastungsregler mit dem unteren Rand der Skala abschließen.

Abbildung 3: Anbringen der Griffabdeckung
Schieben Sie die Griffabdeckung auf das POWERbreathe, bis die Skala und der Belastungsregler bedeckt sind. **Hinweis:** Achten Sie immer darauf, dass die Griffabdeckung sich in der richtigen Position befindet, bevor Sie durch das POWERbreathe atmen, da nur dann der Mechanismus korrekt funktioniert.

Abbildung 4: POWERbreathe in den Mund nehmen
Achten Sie darauf, dass Sie aufrecht sitzen bzw. stehen und sich entspannt fühlen.
Halten Sie das POWERbreathe an der Griffabdeckung fest, nehmen Sie das Mundstück in den Mund, so dass Ihre Lippen den äußeren Rand bedecken und so eine Dichtung bilden.

Abbildung 5: Einatmen durch das POWERbreathe
Atmen Sie so weit, wie Sie können, aus. Atmen Sie dann schnell und kräftig durch den Mund ein. Atmen Sie so viel Luft ein, wie Sie können, und so schnell Sie können. Strecken Sie dabei den Rücken und dehnen Sie den Brustkorb.

Abbildung 6: Ausatmen durch das POWERbreathe
Atmen Sie dann langsam und passiv durch den Mund aus, bis Ihre Lungen leer sind, und entspannen Sie dabei die Muskeln in Ihrer Brust und Ihren Schultern. Machen Sie eine Pause, bis Sie spüren, dass Sie wieder atmen müssen.
Wiederholen Sie diese Übung, bis Sie sich beim Atmen durch das POWERbreathe wohl fühlen. **Hinweis:** Keuchen Sie nicht – wenn Sie sich benommen fühlen, verlangsamen Sie die Atmung und machen Sie eine Pause am Ende Ihrer Ausatmung.

30 | www.powerbreathe.com

www.powerbreathe.com | 31

Anhang II: Kurzanleitung Powerbreathe Medic (Benutzerhandbuch)

Klinik für Kinderkardiologie und
angeborene Herzfehler

Direktor: Prof. Dr. med. P. Ewert

Deutsches Herzzentrum München
des Freistaates Bayern
– Klinik an der Technischen Universität München –



Prof. Dr. med. P. Ewert - Lazarettstraße 36 - 80636 München

Atemtraining mit TCPC- Befundbogen

Patientenaufkleber
inkl. Geburtsdatum

Alter: _____ Größe: _____ Gewicht: _____

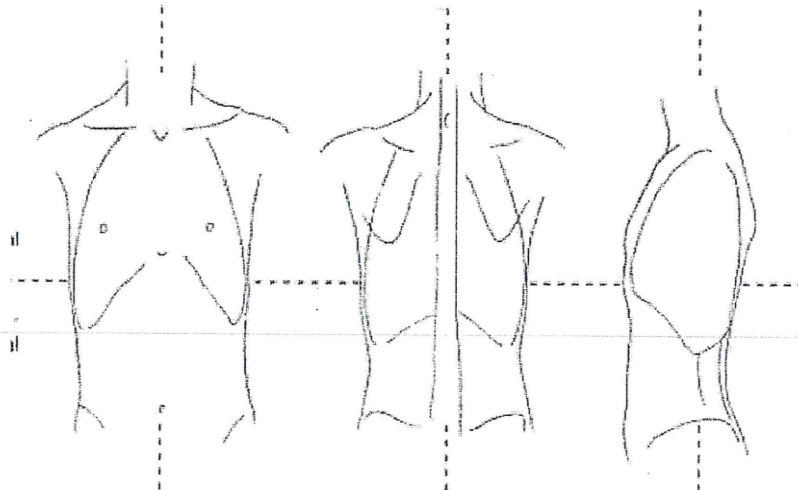
Telefonnummer: _____ Erreichbar wann?: _____

Diagnose/OP: _____

Hautfaldendicke in mm: _____

Sport/Woche (h/w): _____ Schulsport: ja nein Vereins-sport: ja nein

Anmerkung (Sportart): _____



Postanschrift: Lazarettstraße 36, 80636 München, Telefon (089) 1218-0, Telefax (089) 1218-3013, e-Mail: Prof.Ewert@dhm.mhn.de


U+G Mallingerstraße   Lothstraße

Klinik für Kinderkardiologie und
angeborene Herzfehler

Direktor: Prof. Dr. med. P. Ewert

Deutsches Herzzentrum München
des Freistaates Bayern
– Klinik an der Technischen Universität München –



 Prof. Dr. med. P. Ewert · Lazarettstraße 36 · 80636 München

Information für Jugendliche (13-17 Jahre)

zur Studie

Atemtraining bei Kindern und Jugendlichen mit univentrikulärem Herzen nach TCPC-Operation

Liebe Patientin, lieber Patient,

wir bitten dich um die Teilnahme an der Studie Atemtraining bei Kindern und Jugendlichen mit univentrikulären Herzen nach TCPC Operation und möchten dir in dieser Information erklären, was diese Teilnahme bedeutet und welche Verbesserungen wir uns für dich erwarten.

Du hast einen angeborenen Herzfehler, der zuletzt mit einer TCPC Operation behandelt werden konnte. TCPC steht für den Ausdruck: „Totale Cavopulmonale Anastomose“, ein Eingriff der dir hier genauer erklärt wird.

Ein gesundes Herz verfügt über zwei Herzkammern. Die linke Herzkammer pumpt sauerstoffreiches Blut in die Körperschlagader und die rechte Herzkammer das verbrauchte sauerstoffarme Blut in die Lunge.

Du besitzt, wie manch andere Kinder und Jugendliche auch, nur eine funktionsfähige Herzkammer, ein sogenanntes univentrikuläres Herz. In diesem univentrikulären Herz wird sowohl die Körper- als auch die Lungenschlagader aus derselben Kammer versorgt. Dadurch vermischt sich sauerstoffarmes und sauerstoffreiches Blut.

Im Kleinkindalter wurde bei dir mit einer sogenannten TCPC Operation ein Fontan Kreislauf erstellt. Es war wichtig, früh deinen Blutfluss zu normalisieren. Nach dieser Operation konnte dein Körper mehr Sauerstoff aufnehmen. Dadurch geht es dir heute relativ gut.

Jetzt versuchen wir eine weitere Verbesserung deines Allgemeinzustandes, deiner Leistungsfähigkeit und deiner Lebensqualität zu erreichen.

Postanschrift: Lazarettstraße 36, 80636 München, Telefon (089) 1218-0, Telefax (089) 1218-3013, e-Mail: Prof.Ewert@dhm.mhn.de



Maillingerstraße



Lothstraße

Anhang IV: Aufklärungsbogen für Jugendliche (13-17 Jahre)

Zweck der klinischen Studie

Deine körperliche Leistungsfähigkeit ist im Vergleich zu Herzgesunden Kindern wahrscheinlich reduziert. Das liegt daran, dass deine Lunge ohne Unterstützung einer eigenen Herzkammer durchblutet wird. Die Muskelpumpe in den Venen und die Muskulatur spielen hier eine besonders wichtige Rolle.

Deshalb gehen wir davon aus, dass du mit einem Atemtraining, das du zu Hause durchführen kannst, deine Leistungsfähigkeit und deine Lebensqualität steigern kannst. Dadurch, dass diese Therapie noch nicht über längere Zeit gemacht wurde, möchten wir das an dir und noch vielen anderen Kindern und Jugendlichen testen, um herauszufinden, ob wir richtig liegen.

Ablauf der Studie- Was muss ich machen?

Basisuntersuchung: Im Rahmen eines Termins in unserer Ambulanz werden verschiedene Routineuntersuchungen an einem Tag durchgeführt. Diese umfassen ein EKG, eine normale körperliche Untersuchung und eine Echokardiographie sowie eine Blutentnahme. Danach wirst du einen Fragebogen zur Lebensqualität ausfüllen und eine Belastungsuntersuchung auf dem Fahrrad machen. Bei dieser Fahrraduntersuchung messen wir auch den Sauerstoffgehalt in deinem Blut mit einer aufgeklebten Sonde auf deiner Muskulatur vom Oberkörper.

Nach dieser Basisuntersuchung wirst du dann per Zufall in eine von zwei Gruppen eingeteilt. Wenn du gleich in die „Trainingsgruppe“ kommst, beginnst du gleich nach der Basisuntersuchung mit dem Training. Wenn du erst in Gruppe 2 kommst, dann beginnt dein Training erst 6 Monate nach der Basisuntersuchung.

Wie kann ich trainieren?

Wir werden dir dein Atemtrainingsgerät in unserer Ambulanz genau zeigen. Es wird dir sicher nicht sehr schwer fallen denn wir werden das Gerät ganz genau auf dich einstellen und mit dir das Training mehrmals üben.

Am Anfang wirst du zu Hause 2-mal am Tag für 15 Minuten trainieren. Dann werden wir gemeinsam versuchen, das Gerät immer an deine Kraft anzupassen. Wir gehen davon aus, dass wir dein Gerät einmal in der Woche anpassen werden und du mit der Zeit sogar länger als 15 Minuten das Atemtraining machen kannst. Das Ziel ist es, dass du nach einem halben Jahr regelmäßig 2-mal am Tag für 30 Minuten deine Atemmuskeln mit deinem Atemtrainer trainierst. Keine Sorge, zum anpassen deines Atemtrainers musst du nicht extra zu uns in die Ambulanz kommen, wir werden das ganz einfach am Telefon zusammen machen.

Risiken und Nebenwirkungen (ggf. auch Nutzen für den Patienten)

Es werden nur Untersuchungen gemacht, die in unserer Ambulanz regelmäßig stattfinden.

Bitte gib uns Bescheid welche Medikamente du in den letzten 3 Monaten bekommen hast und ob sich da was verändert hat. Wir wollen außerdem wissen ob du vor kurzem eine Herzkatheteruntersuchung hattest, oder bald eine Operation für dich ansteht.

Wenn du mal erkältet bist oder starken Husten hast vergiss bitte nicht, dass du deinen Atemtrainer mit niemand anderem teilst. Es besteht nämlich Ansteckungsgefahr.

Die Studie ändert deine übrige Therapie nicht!

Wir hoffen, bzw. rechnen damit, dass sich durch das Atemtraining deine Gesamtleistungsfähigkeit und vielleicht auf deine Lebensqualität verbessern wird.


Am Ende der Studie kannst du den Atemtrainer behalten. Wir hoffen sogar dass du ihn fleißig weiter nützen wirst.


Vertraulichkeit

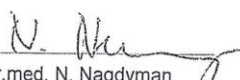
Die ärztliche Schweigepflicht bleibt gewahrt. Alle Daten werden ausschließlich anonym ausgewertet und veröffentlicht. Die Bestimmungen des Datenschutzes werden eingehalten.


Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig.

Vielen Dank, dass du an dieser Studie teilnimmst! Für Fragen stehen wir dir jederzeit zur Verfügung.


R. Neidenbach, M.Sc.
Studienleitung
Funktionsdiagnostik/ Kinderambulanz


Prof. Dr. med. P. Ewert
Direktor der Klinik für angeborene
Herzfehler/ Kinderkardiologie


PD. Dr. med. N. Nagdyman
Oberärztin der Ambulanz für angeborenen
Herzfehler/Kinderkardiologie



PD. Dr. med. A. Hager
Oberarzt der Klinik
Leiter der Funktionsdiagnostik

Klinik für Kinderkardiologie und
angeborene Herzfehler

Direktor: Prof. Dr. med. P. Ewert

Deutsches Herzzentrum München
des Freistaates Bayern
– Klinik an der Technischen Universität München –



 Prof. Dr. med. P. Ewert · Lazarettstraße 36 · 80636 München

Information für Kinder (8-12Jahre)

zur Studie

Atemtraining bei Kindern und Jugendlichen mit univentrikulärem Herzen

nach TCPC-Operation

Liebe Patientin, lieber Patient,

wir bitten dich um die Teilnahme an der Studie „Atemtraining“ und möchten dir erklären, warum wir dieses Training mit dir machen möchten.

Du hast einen angeborenen Herzfehler, an dem du als kleines Kind operiert wurdest. Deine Ärzte untersuchen dich regelmäßig und versuchen deine Behandlung immer wieder zu verbessern, so dass es dir in der Zukunft genauso gut geht wie heute. Aus diesem Grund möchten wir mit dir ein Training machen, natürlich nur wenn du das auch willst, dass du jeden Tag zu Hause machen kannst.

Bevor du bei der Atemtraining Studie mitmachen kannst müssen wir einige Untersuchungen machen, von denen du die meisten sicher schon kennst:

Zum Beispiel das EKG, eine Blutabnahme oder einen Ultraschall. Jedes mal liefern die Geräte Messwerte und Bilder von Deinem Herzen die wir in Nachuntersuchungen vergleichen können.

Für die Atemtraining Studie brauchen wir zusätzlich auch eine Belastungsuntersuchung. Wir werden messen, wie lange du Fahrradfahren kannst, bevor du müde wirst. Dazu möchten wir untersuchen wie gut deine Muskeln durchblutet werden. Das sind alles wichtige Informationen, die uns dabei weiterhelfen, eine optimale Therapie und ein Training für dich zu gestalten.

Nachdem du diese Untersuchungen bei uns gemacht hast, wirst du in eine Gruppe eingeteilt. Du kommst entweder gleich in die Trainingsgruppe oder erst in einem halben Jahr. Das entscheiden nicht wir sondern das wird der Computer per Zufall entscheiden. Wenn du gleich in die

Postanschrift: Lazarettstraße 36, 80636 München, Telefon (089) 1218-0, Telefax (089) 1218-3013, e-Mail: Prof.Ewert@dhm.mhn.de

 Maillingerstraße   Lothstraße

Anhang V: Aufklärungsbogen für Kinder (8-12 Jahre)

Trainingsgruppe kommst, dann wirst du ab sofort mit dem Atemtraining anfangen können. Und das geht so:

Wie mache ich das Atemtraining?

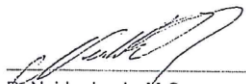
In unserer Ambulanz bekommst du ein Atemtrainingsgerät, das dann ab sofort dir gehört. Bitte achte darauf, dass nur du das Gerät benützt, also teile es bitte nicht mit Freunden, Geschwistern oder deinen Eltern, selbst wenn sie es ausprobieren möchten.


Wir werden dir genau zeigen, wie du das Training machen sollst, aber hier ein paar Punkte für dich zur Erinnerung:

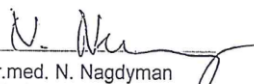
- Trainiere 2-mal am Tag!
- Am Anfang dauert das Training 15 Minuten!
- Du wirst mit der Zeit immer besser, also müssen wir wöchentlich deinen Atemtrainer an dich anpassen!
- Zum Anpassen musst du nicht extra zu uns in die Klinik kommen, wir machen das mit dir zusammen am Telefon!

Wir werden deine Informationen an niemanden weitergeben, und du kannst uns immer anrufen falls du Fragen hast!

Vielen Dank, dass du an dieser Studie teilnimmst!


R. Neidenbach, M.Sc.
Studienleitung
Funktionsdiagnostik/ Kinderambulanz


Prof. Dr. med. P. Ewert
Direktor der Klinik für angeborene
Herzfehler/ Kinderkardiologie


PD. Dr. med. N. Nagdyman
Oberärztin der Ambulanz für angeborenen
Herzfehler/ Kinderkardiologie



PD. Dr. med. A. Hager
Oberarzt der Klinik
Leiter der Funktionsdiagnostik

Klinik für Kinderkardiologie und
angeborene Herzfehler

Direktor: Prof. Dr. med. P. Ewert

Deutsches Herzzentrum München
des Freistaates Bayern
– Klinik an der Technischen Universität München –



 Prof. Dr. med. P. Ewert - Lazarettstraße 36 - 80636 München

INFORMATION FÜR ELTERN

zur Studie

Atemtraining bei Kindern und Jugendlichen mit univentrikulärem Herzen

nach TCPC-Operation

Sehr geehrte Eltern!

Ihr Kind hat einen angeborenen Herzfehler, der zuletzt mit einer TCPC Operation behandelt werden konnte. TCPC steht für den Ausdruck: „Totale Cavopulmonale Anastomose“, ein Eingriff der Ihnen in Folge näher erklärt wird. Ein normales, gesundes Herz verfügt über zwei Herzkammern. Die linke Herzkammer pumpt sauerstoffreiches Blut in die Körperschlagader und die rechte Herzkammer das verbrauchte sauerstoffarme Blut in die Lunge.

Es gibt Patienten, die wegen ihres Herzfehlers nur eine funktionsfähige Herzkammer besitzen, ein sogenanntes univentrikuläres Herz. In diesem univentrikulären Herz wird sowohl die Körper- als auch die Lungenschlagader aus derselben Kammer versorgt. Dadurch vermischt sich sauerstoffarmes und sauerstoffreiches Blut. Die gesamte Sauerstoffsättigung im Körper wird in Folge geringer. Im Säuglings- und Kleinkindalter kann man nach 1-2 Voroperationen mit der sogenannten TCPC Operation einen Fontan Kreislauf erstellen. Ziel ist die Normalisierung der Blutströmung zu einem möglichst frühen Zeitpunkt. Mit Hilfe dieser Operation wird gewährleistet, dass das sauerstoffarme Blut zuerst in der Lunge mit Sauerstoff angereichert wird bevor es zurück zum Herzen gelangen und in Folge den Körper mit Sauerstoff versorgen kann. Ein direkter Anschluss der Hohlvene an die Lungenschlagader ermöglicht den Transport des sauerstoffarmen Blutes aus dem Körper zur Lunge. Somit steigt nach dieser Operation die gesamte Sauerstoffsättigung im Körper. Diese Korrektur wird als palliative Operation bezeichnet, da zwar eine funktionelle Wiederherstellung des Lungen- und Herzkreislaufes hergestellt wird, jedoch die Herzkammer zur Unterstützung des Lungenkreislaufes fehlt. Ergebnisse zeigen, dass die Lebenserwartung durch diese operativen Maßnahmen deutlich gestiegen ist. Auf Grund dieser Tatsache wendet sich das Augenmerk der Forschung nun auf die Verbesserung des Allgemeinzustandes, der Leistungsfähigkeit sowie der Lebensqualität Ihres Kindes.

Postanschrift: Lazarettstraße 36, 80636 München, Telefon (089) 1218-0, Telefax (089) 1218-3013, e-Mail: Prof.Ewert@dhm.mhn.de

 Mallinierstraße   39 Lothstraße

Zweck der klinischen Studie

Trotz guter Ergebnisse in Bezug auf die Lebenserwartung zeigen viele Kinder und Jugendliche mit Fontan-Kreislauf eine verminderte körperliche Leistungsfähigkeit. Dies ist darauf zurückzuführen, dass (im Vergleich zu einem gesunden Herzen) in einem Fontan Kreislauf die Lungendurchblutung ohne Unterstützung einer Herzkammer stattfindet. Die Muskelpumpe in den Venen sowie die Atemmuskulatur spielen hier eine besonders wichtige Rolle. In diesem Projekt sollen die Auswirkungen eines zu Hause durchführbaren Atemtrainings auf den Allgemeinzustand, die Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität untersucht werden. Das Ziel ist, dass in Zukunft alle Kinder und Jugendliche nach TCPC Operationen individuell angepasste Trainingspläne erhalten können, mit speziellem Augenmerk auf die Verbesserung der Atemmuskulatur um gute Ergebnisse hinsichtlich Leistungsfähigkeit, Allgemeinzustand und Lebensqualität erzielen zu können.

Ablauf der Studie

Basisuntersuchung: Im Rahmen eines Termins in unserer Ambulanz werden verschiedene Routineuntersuchungen an einem Tag durchgeführt. Diese umfassen ein EKG, eine normale körperliche Untersuchung und eine Echokardiographie sowie eine Blutentnahme. In Folge wird Ihr Kind einen Fragebogen zur Lebensqualität ausfüllen und macht anschließend eine Belastungsuntersuchung auf dem Fahrrad, einschließlich einer Messung des Sauerstoffgehaltes mit einer aufgeklebten Sonde am Brustmuskel.

Nach dieser sogenannten Basisuntersuchung wird Ihr Kind per Zufall in eine von zwei Gruppen eingeteilt. In der ersten Gruppe eingeteilt, der sogenannte „Trainingsgruppe“, beginnt man gleich nach der Basisuntersuchung mit dem Training. In der Gruppe 2 zugeteilt, beginnt das Training erst 6 Monate nach der Basisuntersuchung.

Training: In unserer Ambulanz wird Ihrem Kind, gerne mit Ihrer Anwesenheit ein Atemtrainingsgerät vorgestellt. Dies stärkt die Atemmuskulatur und wird individuell angepasst. Ziel ist es die Muskulatur des Brustkorbs sowie das Zwerchfell zu stärken, vor allem für die Einatmung, um gute Sauerstoffversorgung zu gewährleisten. Dieses Training wird dann zu Hause 2-mal am Tag für 15 Minuten durchgeführt. Eine Ansprechpartnerin unserer Klinik steht Ihnen in dieser Zeit dauernd zu Verfügung und wird Sie telefonisch unterstützen. Es wird mit einer Gesamtstudiendauer von eineinhalb Jahr gerechnet. In diesem Zeitraum finden insgesamt 3 Untersuchungen statt sowie am Ende der Studie eine Abschlussuntersuchung.

Risiken und Nebenwirkungen (ggf. auch Nutzen für den Patienten)

Es werden nur etablierte Untersuchungen angewandt, die in unserer Ambulanz bzw. bei einem stationären Aufenthalt regelmäßig stattfinden. Ihr Kind kann an dieser Studie nicht teilnehmen, wenn in den letzten 3 Monaten eine Medikamentenänderung durchgeführt wurde. Ebenfalls sollte in den letzten 6 Monaten keine Herzkatheteruntersuchung gemacht worden sein und der letzte operative Eingriff mindestens ein Jahr zurückliegen. Falls in näherer Zukunft ein geplanter operativer Eingriff in Aussicht ist, teilen Sie uns das bitte mit. Teilen Sie uns bitte ebenfalls mit, wenn Ihr Kind unter einer Erkältung sowie einer Atemwegsinfektion leidet. In diesem Fall werden Sie ersucht das vollständige Abklingen der Symptome abzuwarten, bevor das Training fortgeführt wird. Wir empfehlen ebenfalls, Ihren Atemtrainer nicht mit anderen Personen zu teilen, da Infektionen übertragen werden können. Die Studie gibt keinerlei Therapierichtlinien außerhalb des Trainings vor. Wir hoffen, bzw. rechnen damit, dass sich durch das Atemtraining und die dadurch verbesserte Lungenfunktion die Herzkreislauffunktion Ihres Kindes verbessert. Damit dürfte sich auch Ihre Gesamtleistungsfähigkeit und vielleicht auf die Lebensqualität verbessern. Den Atemtrainer können Sie nach der Studie behalten. Wir hoffen sogar, dass er zu Hause fleißig weiter benützt wird.


Vertraulichkeit


Die ärztliche Schweigepflicht bleibt gewahrt. Alle Daten werden ausschließlich anonym ausgewertet und veröffentlicht. Die Bestimmungen des Datenschutzes werden eingehalten.


Freiwilligkeit

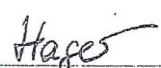
Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie können Ihre Zusage jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne, dass Sie Nachteile befürchten müssen, zurückziehen.

Vielen Dank, dass Sie an der Studie teilnehmen! Für Rückfragen stehen wir gerne zur Verfügung.


R. Neidenbach, M.Sc.
Studienleitung
Funktionsdiagnostik/ Kinderambulanz


PD. Dr.med. N. Nagdyman
Oberärztin der Ambulanz für angeborenen
Herzfehler/Kinderkardiologie


Prof. Dr.med. P. Ewert
Direktor der Klinik für angeborene
Herzfehler/ Kinderkardiologie


PD. Dr. med. A. Hager
Oberarzt der Klinik
Leiter der Funktionsdiagnostik

EINVERSTÄNDISERKLÄRUNG

zur Studie

Atemtraining bei Kindern und Jugendlichen mit univentrikulären Herzen nach palliativer TCPC-Operation

Ich wurde über das Ziel und den Zweck dieser Untersuchung und die praktische Durchführung aufgeklärt. Ich habe die Patienteninformationen erhalten, gelesen und verstanden. Mir wurden alle offenen Fragen beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, über die Teilnahme nachzudenken. Eine Kopie dieser Einverständniserklärung erhalte ich nach Unterzeichnung.

Ich bin damit einverstanden, dass die im Rahmen der Untersuchung erhobenen Daten aufgezeichnet, wissenschaftlich ausgewertet und archiviert werden. Ich stimme ihrer Veröffentlichung unter der Voraussetzung zu, dass jeder Bezug zur Person unkenntlich gemacht wurde. Ich weiß, dass die Speicherung und Verarbeitung der Daten den Bestimmungen des Datenschutzgesetzes unterliegen. Ich bin damit einverstanden, dass unter Umständen die Aufzeichnungen über die Studie überprüft werden.

Mir ist bekannt, dass ich die Teilnahme an dieser Untersuchung jederzeit ohne Nachteile und ohne Angabe von Gründen mit sofortiger Wirkung zurückziehen kann.

Ich stimme freiwillig der Teilnahme an dieser Studie zu und werde den Pflichten innerhalb der Studie nachkommen.

Patient:

Name des Patienten in Druckbuchstaben

Unterschrift

Datum

Ggf. Inhaber des Sorgerechts:

Name des Sorgerechthinhabers in Druckbuchstaben

Unterschrift

Datum

Name des Sorgerechthinhabers in Druckbuchstaben

Unterschrift

Datum

Grundsätzlich sind die Unterschriften beider Sorgerechthinhaber notwendig. Liegt nur die Unterschrift eines Sorgerechthinhabers vor, versichert dieser gleichzeitig, dass dieser im Einverständnis des anderen handelt oder das alleinige Sorgerecht hat.

16 Literaturverzeichnis

1. Wren C, O'Sullivan JJ. Survival with congenital heart disease and need for follow up in adult life. *Heart*. 2001;85(4):438-43.
2. Deutsche Herzstiftung eV. Deutscher Herzbericht 2015. Frankfurt 2016.
3. Schoetzau A, van Santen F, Sauer U, Irl C. Kardiovaskuläre Fehlbildungen in Bayern 1984 - 1991. *Z Kardiol*. 1997;86:496-504.
4. Diller GP, Breithardt G, Baumgartner H. Congenital heart defects in adulthood. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(26):452-9.
5. Kaemmerer H, Hess J. [Congenital heart disease. Transition from adolescence to adulthood]. *Internist (Berl)*. 2009;50(10):1221-2, 4-7.
6. Schmaltz AA, Bauer UM. [Adults with congenital heart disease: treatment and medical problems]. *Herz*. 2013;38(6):639-51; quiz 52-4.
7. Baumgartner H, Budts W, Chessa M, Deanfield J, Eicken A, Holm J, et al. Recommendations for organization of care for adults with congenital heart disease and for training in the subspecialty of 'Grown-up Congenital Heart Disease' in Europe: a position paper of the Working Group on Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2014;35(11):686-90.
8. 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.
9. Eyermann R. Angeborene Herzfehler: Klinische und psychosoziale Probleme in der Langzeitbetreuung. *TMJ*. 2009;4:15-7.
10. Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. Congenital heart disease in adults. First of two parts. *N Engl J Med*. 2000;342(4):256-63.
11. Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. Congenital heart disease in adults. Second of two parts. *N Engl J Med*. 2000;342(5):334-42.
12. Warnes CA, Liberthson R, Danielson GK, Dore A, Harris L, Hoffman JI, et al. Task force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(5):1170-5.
13. Perloff JK, Warnes CA. Challenges posed by adults with repaired congenital heart disease. *Circulation*. 2001;103(21):2637-43.
14. Hager AO, S. Cesnjevar, R. . Leitlinien Pädiatrische Kardiologie: Univentrikuläres Herz. DGPK. Online Quelle: www.kinderkardiologie.org Zugriff am 15.01.2016.
15. Hager A, Ovroutski S, Cesnjevar R. Leitlinien Pädiatrische Kardiologie: Univentrikuläres Herz. In: Weil J, editor. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in der Pädiatrische Kardiologie. Urban und Fischer: Elsevier; 2016. p. 273-88.
16. Rehak T, Gamillscheg A. Die Fontan-Operation als definitive Palliation bei funktionell univentrikulären Herzen. *J Kardiol* 2012;19(11-12):324-31.
17. Wilson J. A description of a very unusual formation of the human heart. *Phil Trans B*. 1798:332.
18. Perloffm JK, Marelli AJ. Perloff's Clinical recognition of congenital heart disease. Philadelphia: Elsevier, Saunders 2012.
19. Khairy P, Poirier N, Mercier LA. Univentricular heart. *Circulation*. 2007;115(6):800-12.
20. Kreutzer E, Kreutzer J, Kreutzer G. Univentricular Heart. In: Moller J, Hoffman J, editors. Pediatric cardiovascular Medicine. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 469-98.
21. Schumacher G, Hess J, Bühlmeyer K. Klinische Kinderkardiologie: Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler. Heidelberg: Springer; 2008.
22. Kuroczynski W. Entwicklung der Fontan Prozedur als Behandlungskonzept für Kinder mit angeborenen Herzfehlern *Herz*. 2007;32:241-7.

23. Moodie DS, Ritter DG, Tajik AH, McGoon DC, Danielson GK, O'Fallon WM. Long-term follow-up after palliative operation for univentricular heart. *Am J Cardiol.* 1984;53(11):1648-51.
24. Nagel B, Maier R, Gasser S, Mair J. Pathophysiologie und Diagnostik komplexer angeborener Herzfehler *Austrian Journal of Cardiology.* 2015;22(3-4):63-9.
25. Wikiwand. Hypoplastisches Linksherz-Syndrom 2013 [cited 2017 20.02.2017]. Available from: http://www.wikiwand.com/de/Hypoplastisches_Linksherz-Syndrom.
26. Herold G. *Innere Medizin Köln: Herold* 2017.
27. Glenn WW. Circulatory bypass of the right side of the heart. IV. Shunt between superior vena cava and distal right pulmonary artery; report of clinical application. *N Engl J Med.* 1958;259(3):117-20.
28. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax.* 1971;26(3):240-8.
29. Castaneda AR. From Glenn to Fontan. A continuing evolution. *Circulation.* 1992;86(5 Suppl):II80-4.
30. Th. B-B. Spätfolgen nach Fontan/TCPC 2012 [cited 2017 20.02.2017]. Available from: <https://de.slideshare.net/thomasborthbruhns/fontantcpc>.
31. Lange R, Hörer J. Funktionell singulärer Ventrikel und die Fontan-Operation. *Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen.* Berlin: Springer; 2010. p. 331-63.
32. Puga FJ, Chiavarelli M, Hagler DJ. Modifications of the Fontan operation applicable to patients with left atrioventricular valve atresia or single atrioventricular valve. *Circulation.* 1987;76(3 Pt 2):III53-60.
33. de Leval MR, Kilner P, Gewillig M, Bull C. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96(5):682-95.
34. Marcelletti C, Corno A, Giannico S, Marino B. Inferior vena cava-pulmonary artery extracardiac conduit. A new form of right heart bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;100(2):228-32.
35. DiCarlo C. Norwood Operation Photos Online2009 [cited 2017 20.02.2017]. Available from: <http://dicarlofamilyupdates.blogspot.de/2009/11/norwood-operation-photos.html>.
36. Gewillig M, Brown SC, Eyskens B, Heying R, Ganame J, Budts W, et al. The Fontan circulation: who controls cardiac output? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;10(3):428-33.
37. Gewillig M, Brown SC, Heying R, Eyskens B, Ganame J, Boshoff DE, et al. Volume load paradox while preparing for the Fontan: not too much for the ventricle, not too little for the lungs. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;10(2):262-5.
38. Gewillig M, Brown SC. The Fontan circulation after 45 years: update in physiology. *Heart.* 2016;102(14):1081-6.
39. Degiovanni J, Grech V. Cardiac catheter assessment of congenital heart disease prior to total cavopulmonary connection. *Images Paediatr Cardiol.* 2005;7(4):10-27.
40. Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE, Jr., Triedman JK, Walsh EP, Lock JE, et al. Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. *Circulation.* 2008;117(1):85-92.
41. Ernst S, Yen Ho S, McCarthy K. [Arrhythmia in adults with congenital heart defects : Atrial tachycardia]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2016;27(2):122-30.
42. Durongpisitkul K, Porter CJ, Cetta F, Offord KP, Slezak JM, Puga FJ, et al. Predictors of early- and late-onset supraventricular tachyarrhythmias after Fontan operation. *Circulation.* 1998;98(11):1099-107.

43. Fishberger SB, Wernovsky G, Gentles TL, Gauvreau K, Burnett J, Mayer JE, Jr., et al. Factors that influence the development of atrial flutter after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;113(1):80-6.
44. Wasmer K, Kobe J, Diller G, Eckardt L. [Arrhythmia in adults with congenital heart defects : Incidence, substrates, and mechanisms]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2016;27(2):75-80.
45. d'Udekem Y, Iyengar AJ, Cochrane AD, Grigg LE, Ramsay JM, Wheaton GR, et al. The Fontan procedure: contemporary techniques have improved long-term outcomes. *Circulation.* 2007;116(11 Suppl):I157-64.
46. d'Udekem Y, Iyengar AJ, Galati JC, Forsdick V, Weintraub RG, Wheaton GR, et al. Redefining expectations of long-term survival after the Fontan procedure: twenty-five years of follow-up from the entire population of Australia and New Zealand. *Circulation.* 2014;130(11 Suppl 1):S32-8.
47. Quinton E, Nightingale P, Hudsmith L, Thorne S, Marshall H, Clift P, et al. Prevalence of atrial tachyarrhythmia in adults after Fontan operation. *Heart.* 2015;101(20):1672-7.
48. Pundi KN, Johnson JN, Dearani JA, Pundi KN, Li Z, Hinck CA, et al. 40-Year Follow-Up After the Fontan Operation: Long-Term Outcomes of 1,052 Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(15):1700-10.
49. Gewillig M. The Fontan circulation. *Heart.* 2005;91(6):839-46.
50. Piran S, Veldtman G, Siu S, Webb GD, Liu PP. Heart failure and ventricular dysfunction in patients with single or systemic right ventricles. *Circulation.* 2002;105(10):1189-94.
51. Fyfe DA, Kline CH, Sade RM, Gillette PC. Transesophageal echocardiography detects thrombus formation not identified by transthoracic echocardiography after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18(7):1733-7.
52. Balling G, Vogt M, Kaemmerer H, Eicken A, Meisner H, Hess J. Intracardiac thrombus formation after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119(4 Pt 1):745-52.
53. Aboulhosn J, Child JS. The adult with a Fontan operation. *Curr Cardiol Rep.* 2007;9(4):331-5.
54. Camposilvan S, Milanese O, Stellin G, Pettenazzo A, Zancan L, D'Antiga L. Liver and cardiac function in the long term after Fontan operation. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(1):177-82.
55. Friedrich-Rust M, Koch C, Rentzsch A, Sarrazin C, Schwarz P, Herrmann E, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis in patients with Fontan circulation using transient elastography and biochemical fibrosis markers. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(3):560-7.
56. van Nieuwenhuizen RC, Peters M, Lubbers LJ, Trip MD, Tijssen JG, Mulder BJ. Abnormalities in liver function and coagulation profile following the Fontan procedure. *Heart.* 1999;82(1):40-6.
57. Kiesewetter CH, Sheron N, Vettukattill JJ, Hacking N, Stedman B, Millward-Sadler H, et al. Hepatic changes in the failing Fontan circulation. *Heart.* 2007;93(5):579-84.
58. Ghaferi AA, Hutchins GM. Progression of liver pathology in patients undergoing the Fontan procedure: Chronic passive congestion, cardiac cirrhosis, hepatic adenoma, and hepatocellular carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(6):1348-52.
59. Sherlock S. The liver in heart failure; relation of anatomical, functional, and circulatory changes. *Br Heart J.* 1951;13(3):273-93.
60. Alvarez AM, Mukherjee D. Liver abnormalities in cardiac diseases and heart failure. *Int J Angiol.* 2011;20(3):135-42.
61. Allan CK. Intensive care of the adult patient with congenital heart disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2011;53(4):274-80.

62. Takano H, Matsuda H, Kadoba K, Kawata H, Sawa Y, Shimazaki Y, et al. Monitoring of hepatic venous oxygen saturation for predicting acute liver dysfunction after Fontan operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108(4):700-8.
63. Hebson CL, McCabe NM, Elder RW, Mahle WT, McConnell M, Kogon BE, et al. Hemodynamic phenotype of the failing Fontan in an adult population. *Am J Cardiol.* 2013;112(12):1943-7.
64. Healthcare I. Liver Tests Online: Intermountain Healthcare - Pediatrics [cited 2017 22.08.2016]. Available from: <https://intermountainhealthcare.org/services/pediatrics/services/heart-and-vascular-care/single-ventricle/liver-tests/>.
65. Shah MJ, Rychik J, Fogel MA, Murphy JD, Jacobs ML. Pulmonary AV malformations after superior cavopulmonary connection: resolution after inclusion of hepatic veins in the pulmonary circulation. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(4):960-3.
66. Weber HS. Incidence and predictors for the development of significant supradiaphragmatic decompressing venous collateral channels following creation of Fontan physiology. *Cardiol Young.* 2001;11(3):289-94.
67. Valverde I, Nordmeyer S, Uribe S, Greil G, Berger F, Kuehne T, et al. Systemic-to-pulmonary collateral flow in patients with palliated univentricular heart physiology: measurement using cardiovascular magnetic resonance 4D velocity acquisition. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14:25.
68. Binotto MA, Maeda NY, Lopes AA. Altered endothelial function following the Fontan procedure. *Cardiol Young.* 2008;18(1):70-4.
69. Mahle WT, Todd K, Fyfe DA. Endothelial function following the Fontan operation. *Am J Cardiol.* 2003;91(10):1286-8.
70. Derk G, Houser L, Miner P, Williams R, Moriarty J, Finn P, et al. Efficacy of endothelin blockade in adults with Fontan physiology. *Congenit Heart Dis.* 2015;10(1):E11-6.
71. AboulHosn JA, Shavelle DM, Castellon Y, Criley JM, Plunkett M, Pelikan P, et al. Fontan operation and the single ventricle. *Congenit Heart Dis.* 2007;2(1):2-11.
72. Crupi G, Locatelli G, Tiraboschi R, Villani M, De Tommasi M, Parenzan L. Protein-losing enteropathy after Fontan operation for tricuspid atresia (imperforate tricuspid valve). *Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;28(5):359-63.
73. Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, Somerville J, Gewillig M. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study. PLE study group. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115(5):1063-73.
74. Powell AJ, Gauvreau K, Jenkins KJ, Blume ED, Mayer JE, Lock JE. Perioperative risk factors for development of protein-losing enteropathy following a Fontan procedure. *Am J Cardiol.* 2001;88(10):1206-9.
75. Driscoll DJ. Long-term results of the Fontan operation. *Pediatr Cardiol.* 2007;28(6):438-42.
76. Kaulitz R, Luhmer I, Bergmann F, Rodeck B, Hausdorf G. Sequelae after modified Fontan operation: postoperative haemodynamic data and organ function. *Heart.* 1997;78(2):154-9.
77. Feldt RH, Driscoll DJ, Offord KP, Cha RH, Perrault J, Schaff HV, et al. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112(3):672-80.
78. Hess J, Kruijzinga K, Bijleveld CM, Hardjowijono R, Eygelaar A. Protein-losing enteropathy after Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984;88(4):606-9.
79. Rychik J, Gui-Yang S. Relation of mesenteric vascular resistance after Fontan operation and protein-losing enteropathy. *Am J Cardiol.* 2002;90(6):672-4.

80. Silvilairat S, Cabalka AK, Cetta F, Grogan M, Hagler DJ, O'Leary PW. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: associations and predictors of clinical outcome. *Congenit Heart Dis.* 2008;3(4):262-8.
81. Mehta N. Failing Fontan 2014 [20.02.2017]. Available from: <https://de.slideshare.net/drniharmehta/failing-fontans-by-nihar-mehta>.
82. Löllgen H, Erdmann E, Gitt AK. Ergometrie: Belastungsuntersuchungen in Klinik und Praxis. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag 2010. p. XXII, 483.
83. Rassouli F, Thurnheer R. Spirometrie - Indikation, Durchführung und Interpretation. *Schweizerisches Medizin-Forum.* 2015;15:315-21.
84. Mossad EB, Motta P, Vener DF. Anesthetic considerations for adults undergoing fontan conversion surgery. *Anesthesiol Clin.* 2013;31(2):405-19.
85. Driscoll DJ, Offord KP, Feldt RH, Schaff HV, Puga FJ, Danielson GK. Five- to fifteen-year follow-up after Fontan operation. *Circulation.* 1992;85(2):469-96.
86. Gentles TL, Mayer JE, Jr., Gauvreau K, Newburger JW, Lock JE, Kupferschmid JP, et al. Fontan operation in five hundred consecutive patients: factors influencing early and late outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;114(3):376-91.
87. Hosein RB, Clarke AJ, McGuirk SP, Griselli M, Stumper O, De Giovanni JV, et al. Factors influencing early and late outcome following the Fontan procedure in the current era. The 'Two Commandments'? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(3):344-52; discussion 53.
88. Gentles TL, Gauvreau K, Mayer JE, Jr., Fishberger SB, Burnett J, Colan SD, et al. Functional outcome after the Fontan operation: factors influencing late morbidity. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;114(3):392-403; discussion 4-5.
89. d'Udekem Y, Cheung MM, Setyapranata S, Iyengar AJ, Kelly P, Buckland N, et al. How good is a good Fontan? Quality of life and exercise capacity of Fontans without arrhythmias. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(6):1961-9.
90. Erikssen G, Liestol K, Seem E, Birkeland S, Saatvedt KJ, Hoel TN, et al. Achievements in congenital heart defect surgery: a prospective, 40-year study of 7038 patients. *Circulation.* 2015;131(4):337-46; discussion 46.
91. Ovroutski S. Langzeitergebnisse nach modifizierter Fontan-Operation. *Der Kardiologe.* 2011;5:344-53.
92. Verheugt CL, Uiterwaal CS, van der Velde ET, Meijboom FJ, Pieper PG, van Dijk AP, et al. Mortality in adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2010;31(10):1220-9.
93. Billett J, Majeed A, Gatzoulis M, Cowie M. Trends in hospital admissions, in-hospital case fatality and population mortality from congenital heart disease in England, 1994 to 2004. *Heart.* 2008;94(3):342-8.
94. Engelfriet P, Boersma E, Oechslin E, Tijssen J, Gatzoulis MA, Thilen U, et al. The spectrum of adult congenital heart disease in Europe: morbidity and mortality in a 5 year follow-up period. *The Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. Eur Heart J.* 2005;26(21):2325-33.
95. Takken T, Giardini A, Reybrouck T, Gewillig M, Hovels-Gurich HH, Longmuir PE, et al. 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. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19(5):1034-65.
96. Driscoll DJ, Danielson GK, Puga FJ, Schaff HV, Heise CT, Staats BA. Exercise tolerance and cardiorespiratory response to exercise after the Fontan operation for tricuspid atresia or functional single ventricle. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7(5):1087-94.

97. Zellers TM, Driscoll DJ, Mottram CD, Puga FJ, Schaff HV, Danielson GK. Exercise tolerance and cardiorespiratory response to exercise before and after the Fontan operation. *Mayo Clin Proc.* 1989;64(12):1489-97.
98. Muller J, Christov F, Schreiber C, Hess J, Hager A. Exercise capacity, quality of life, and daily activity in the long-term follow-up of patients with univentricular heart and total cavopulmonary connection. *Eur Heart J.* 2009;30(23):2915-20.
99. Giardini A, Hager A, Pace Napoleone C, Picchio FM. Natural history of exercise capacity after the Fontan operation: a longitudinal study. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(3):818-21.
100. Anderson PA, Sleeper LA, Mahony L, Colan SD, Atz AM, Breitbart RE, et al. Contemporary outcomes after the Fontan procedure: a Pediatric Heart Network multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(2):85-98.
101. Paridon SM, Mitchell PD, Colan SD, Williams RV, Blaufox A, Li JS, et al. A cross-sectional study of exercise performance during the first 2 decades of life after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(2):99-107.
102. Muller J, Hess J, Hager A. Sense of coherence, rather than exercise capacity, is the stronger predictor to obtain health-related quality of life in adults with congenital heart disease. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21(8):949-55.
103. Anderson PA, Breitbart RE, McCrindle BW, Sleeper LA, Atz AM, Hsu DT, et al. The Fontan patient: inconsistencies in medication therapy across seven pediatric heart network centers. *Pediatr Cardiol.* 2010;31(8):1219-28.
104. Ohuchi H, Yasuda K, Hasegawa S, Miyazaki A, Takamuro M, Yamada O, et al. Influence of ventricular morphology on aerobic exercise capacity in patients after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(7):1967-74.
105. Chatzis AC, Giannopoulos NM, Tsoutsinos AI, Chrysostomidis G, Panagiotou C, Zavaropoulos P, et al. Successful surgical correction of congenital heart disease in adults: seven years' experience. *Hellenic J Cardiol.* 2005;46(2):128-34.
106. Zajac A, Tomkiewicz L, Podolec P, Tracz W, Malec E. Cardiorespiratory response to exercise in children after modified fontan operation. *Scand Cardiovasc J.* 2002;36(2):80-5.
107. Senzaki H, Masutani S, Ishido H, Taketazu M, Kobayashi T, Sasaki N, et al. Cardiac rest and reserve function in patients with Fontan circulation. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(12):2528-35.
108. Durongpisitkul K, Driscoll DJ, Mahoney DW, Wollan PC, Mottram CD, Puga FJ, et al. Cardiorespiratory response to exercise after modified Fontan operation: determinants of performance. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(4):785-90.
109. Goldberg DJ, Avitabile CM, McBride MG, Paridon SM. Exercise capacity in the Fontan circulation. *Cardiol Young.* 2013;23(6):824-30.
110. Takken T, Tacken MH, Blank AC, Hulzebos EH, Strengers JL, Helder PJ. Exercise limitation in patients with Fontan circulation: a review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2007;8(10):775-81.
111. Stromvall Larsson E, Eriksson BO. Haemodynamic adaptation during exercise in fontan patients at a long-term follow-up. *Scand Cardiovasc J.* 2003;37(2):107-12.
112. Pianosi PT, Johnson JN, Turchetta A, Johnson BD. Pulmonary function and ventilatory limitation to exercise in congenital heart disease. *Congenit Heart Dis.* 2009;4(1):2-11.
113. Alonso-Gonzalez R, Borgia F, Diller GP, Inuzuka R, Kempny A, Martinez-Naharro A, et al. Abnormal lung function in adults with congenital heart disease: prevalence, relation to cardiac anatomy, and association with survival. *Circulation.* 2013;127(8):882-90.
114. Ginde S, Bartz PJ, Hill GD, Danduran MJ, Biller J, Sowinski J, et al. Restrictive lung disease is an independent predictor of exercise intolerance in the adult with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis.* 2013;8(3):246-54.

115. Cohen SB, Ginde S, Bartz PJ, Earing MG. Extracardiac complications in adults with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis.* 2013;8(5):370-80.
116. Herrera-Soto JA, Vander Have KL, Barry-Lane P, Myers JL. Retrospective study on the development of spinal deformities following sternotomy for congenital heart disease. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007;32(18):1998-2004.
117. Opocher F, Varnier M, Sanders SP, Tosoni A, Zaccaria M, Stellin G, et al. Effects of aerobic exercise training in children after the Fontan operation. *Am J Cardiol.* 2005;95(1):150-2.
118. Brassard P, Bedard E, Jobin J, Rodes-Cabau J, Poirier P. Exercise capacity and impact of exercise training in patients after a Fontan procedure: a review. *Can J Cardiol.* 2006;22(6):489-95.
119. Sutherland N, Jones B, d'Udekem Y. Should We Recommend Exercise after the Fontan Procedure? *Heart Lung Circ.* 2015;24(8):753-68.
120. McCrindle BW, Williams RV, Mital S, Clark BJ, Russell JL, Klein G, et al. Physical activity levels in children and adolescents are reduced after the Fontan procedure, independent of exercise capacity, and are associated with lower perceived general health. *Arch Dis Child.* 2007;92(6):509-14.
121. Rhodes J, Curran TJ, Camil L, Rabideau N, Fulton DR, Gauthier NS, et al. Sustained effects of cardiac rehabilitation in children with serious congenital heart disease. *Pediatrics.* 2006;118(3):e586-93.
122. Ong L, Nolan RP, Irvine J, Kovacs AH. Parental overprotection and heart-focused anxiety in adults with congenital heart disease. *Int J Behav Med.* 2011;18(3):260-7.
123. Brassard P, Poirier P, Martin J, Noel M, Nadreau E, Houde C, et al. Impact of exercise training on muscle function and ergoreflex in Fontan patients: a pilot study. *Int J Cardiol.* 2006;107(1):85-94.
124. Longmuir PE, Tyrrell PN, Corey M, Faulkner G, Russell JL, McCrindle BW. Home-based rehabilitation enhances daily physical activity and motor skill in children who have undergone the Fontan procedure. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(5):1130-51.
125. Cordina RL, O'Meagher S, Karmali A, Rae CL, Liess C, Kemp GJ, et al. Resistance training improves cardiac output, exercise capacity and tolerance to positive airway pressure in Fontan physiology. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):780-8.
126. Minamisawa S, Nakazawa M, Momma K, Imai Y, Satomi G. Effect of aerobic training on exercise performance in patients after the Fontan operation. *Am J Cardiol.* 2001;88(6):695-8.
127. McCall R, Humphrey R. Exercise training in a young adult late after a fontan procedure to repair single ventricle physiology. *J Cardiopulm Rehabil.* 2001;21(4):227-30.
128. Lichtman SW, Caravano M, Schneyman M, Howell B, King ML. Successful outpatient cardiac rehabilitation in an adult patient post-surgical repair for tricuspid valve atresia and hypoplastic right ventricle: a case study. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2008;28(1):48-51.
129. Balfour IC, Drimmer AM, Nouri S, Pennington DG, Hemkens CL, Harvey LL. Pediatric cardiac rehabilitation. *Am J Dis Child.* 1991;145(6):627-30.
130. Dua JS, Cooper AR, Fox KR, Graham Stuart A. Exercise training in adults with congenital heart disease: feasibility and benefits. *Int J Cardiol.* 2010;138(2):196-205.
131. Fredriksen PM, Kahrs N, Blaasvaer S, Sigurdson E, Gundersen O, Roeksund O, et al. Effect of physical training in children and adolescents with congenital heart disease. *Cardiol Young.* 2000;10(2):107-14.
132. Martinez-Quintana E, Miranda-Calderin G, Ugarte-Lopetegui A, Rodriguez-Gonzalez F. Rehabilitation program in adult congenital heart disease patients with pulmonary hypertension. *Congenit Heart Dis.* 2010;5(1):44-50.

133. Moalla W, Maingourd Y, Gauthier R, Cahalin LP, Tabka Z, Ahmaidi S. Effect of exercise training on respiratory muscle oxygenation in children with congenital heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13(4):604-11.
134. Moalla W, Elloumi M, Chamari K, Dupont G, Maingourd Y, Tabka Z, et al. Training effects on peripheral muscle oxygenation and performance in children with congenital heart diseases. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2012;37(4):621-30.
135. Moalla W, Gauthier R, Maingourd Y, Ahmaidi S. Six-minute walking test to assess exercise tolerance and cardiorespiratory responses during training program in children with congenital heart disease. *Int J Sports Med.* 2005;26(9):756-62.
136. Morrison ML, Sands AJ, McCusker CG, McKeown PP, McMahan M, Gordon J, et al. Exercise training improves activity in adolescents with congenital heart disease. *Heart.* 2013;99(15):1122-8.
137. Rhodes J, Curran TJ, Camil L, Rabideau N, Fulton DR, Gauthier NS, et al. Impact of cardiac rehabilitation on the exercise function of children with serious congenital heart disease. *Pediatrics.* 2005;116(6):1339-45.
138. Ruttenberg HD, Adams TD, Orsmond GS, Conlee RK, Fisher AG. Effects of exercise training on aerobic fitness in children after open heart surgery. *Pediatr Cardiol.* 1983;4(1):19-24.
139. Singh TP, Curran TJ, Rhodes J. Cardiac rehabilitation improves heart rate recovery following peak exercise in children with repaired congenital heart disease. *Pediatr Cardiol.* 2007;28(4):276-9.
140. Muller J, Pringsheim M, Engelhardt A, Meixner J, Halle M, Oberhoffer R, et al. Motor training of sixty minutes once per week improves motor ability in children with congenital heart disease and retarded motor development: a pilot study. *Cardiol Young.* 2013;23(5):717-21.
141. McBride MG, Binder TJ, Paridon SM. Safety and feasibility of inpatient exercise training in pediatric heart failure: a preliminary report. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2007;27(4):219-22.
142. Tomassoni TL, Galioto F, Vaccaro P. Effect of exercise training on exercise tolerance and cardiac output in children after repair of congenital heart disease. *Sports Training, Medicine and Rehabilitation.* 1990;2:57-62.