

**TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

Deutsches Herzzentrum München

Klinik für Kinderkardiologie und angeborenen Herzfehler

(Direktor: Prof. Dr. P. Ewert)

**Beitrag zur Problematik  
nicht-kardialer Comorbiditäten  
bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern**

**Eckart Hartmut Heinrich Werner Lummert**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin  
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation 1. Prof. Dr. Dr. H. Kaemmerer  
2. Prof. Dr. P. Ewert

Die Dissertation wurde am 10.08.2015 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 06.04.2016 angenommen.

## **WIDMUNG**

Die Dissertation möchte ich meinen Eltern, Dres. med. Lieselotte und Hartmut Lummert, in Dankbarkeit widmen. Sie haben mich immer liebevoll begleitet und unterstützt. Sie selbst haben den Beruf des Arztes so intensiv gelebt, dass meine eigene berufliche Tätigkeit als Allgemeinmediziner bis heute durch sie geprägt ist.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Einleitung und Fragestellung .....	1
1.2 Ziele und Fragestellung der vorliegenden Studie .....	7
<b>2 Patienten und Methodik.....</b>	<b>8</b>
2.1 Studiendesign.....	8
2.2 Patienten: Ein- und Ausschlusskriterien .....	8
2.3 Datenerfassung.....	8
2.4 Patienten-Klassifizierung.....	9
2.5 Einverständnis, Datenschutz .....	11
2.6 Statistische Analyse .....	11
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>12</b>
3.1 Patienten.....	12
3.2 Hauptdiagnosen .....	13
3.3 Zuordnung zu Funktions-Klassen nach Perloff .....	17
3.4 Zuordnung zu Klassen des “ACC severity code” .....	18
3.5 Nicht-kardiale Comorbiditäten .....	19
3.6 Pharmakotherapie .....	22
3.6.1 Primär kardiovaskulär wirksame Substanzen .....	22
3.6.2 Pharmaka zur Behandlung der Co-Morbiditäten. ....	25
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>28</b>
4.1 Klinische Relevanz der Studie.....	28
4.1.1 Pulmonologie .....	31
4.1.2 Nephrologie.....	32
4.1.3 Hepatologie, Gastroenterologie.....	33
4.1.4 Neurologie und Psychiatrie .....	34
4.1.5 Angiologie.....	36

---

4.1.6 Skelett / Orthopädie.....	37
4.1.7 Stoffwechselerkrankungen und Störungen des Hormonhaushaltes .....	37
4.1.8 Hämatologische Probleme .....	38
4.1.9 Tumorerkrankungen.....	38
4.1.10 Geburtshilfe / Gynäkologie .....	38
4.1.11 Pharmakotherapie bei AHF .....	39
4.2 Gesundheitspolitische Relevanz der Studie.....	41
<b>5 Schlussfolgerung und Ausblick .....</b>	<b>45</b>
<b>6 Studienbeschränkung .....</b>	<b>47</b>
<b>7 Zusammenfassung/Summary .....</b>	<b>48</b>
<b>8 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>50</b>
<b>9 Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>55</b>
<b>10 Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>56</b>
<b>11 Lebenslauf .....</b>	<b>57</b>
<b>12 Selbständigkeitserklärung .....</b>	<b>58</b>
<b>13 Danksagung.....</b>	<b>59</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
ACC	American College of Cardiology
ACHD	Adult Congenital Heart Disease
AHA	American Heart Association
AHF	Angeborener Herzfehler
CC-TGA	kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien
CT	Computertomographie
DHM	Deutsches Herzzentrum München
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
DORV-TGA	Double outlet right ventricle mit Transposition der großen Arterien
EMAH	Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCO	Northwestern Comprehensive Center on Obesity
NYHA	New York Heart Association
PAH	pulmonal-arterielle Hypertonie
RV	Rechter Ventrikel
TGA	Transposition der großen Arterien
VSD	Ventrikelseptumdefekt
ZVD	zentraler Venendruck

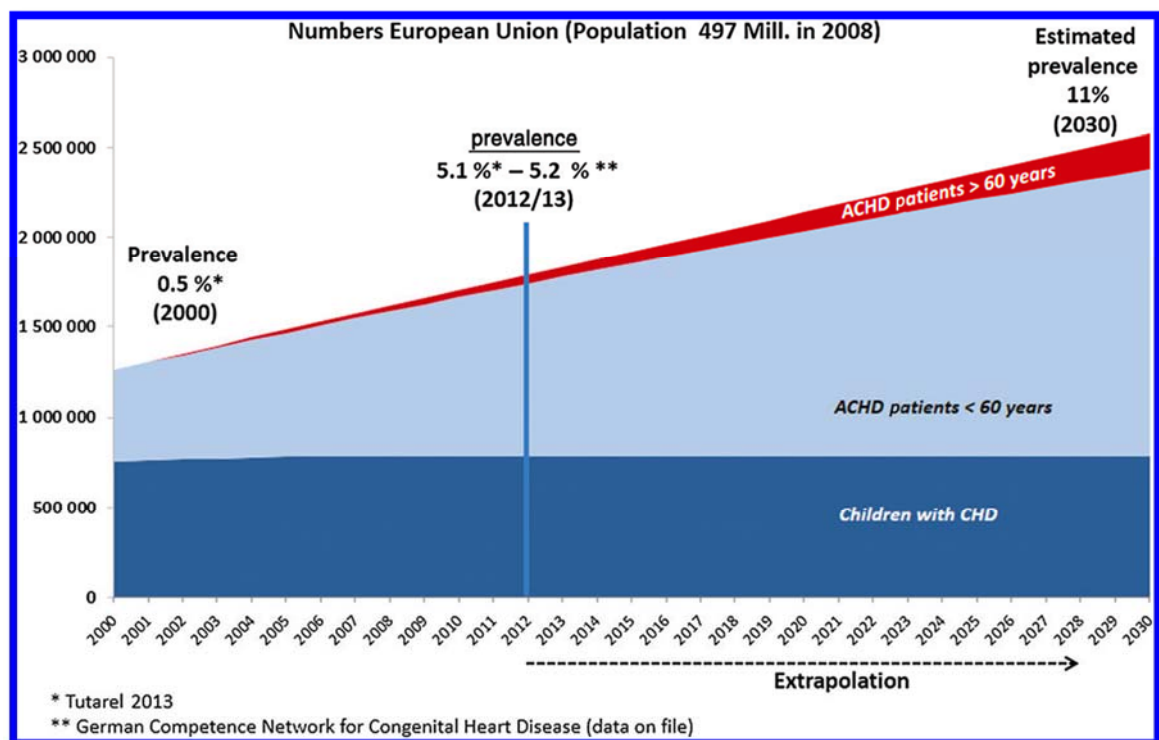
# 1 Einleitung

## 1.1 Einleitung und Fragestellung

Angeborene Herzfehler und Anomalien der großen Gefäße sind die häufigsten isolierten Organanomalien, von denen etwa jedes 100ste Kind betroffen wird. Neuere Schätzungen gehen davon aus, dass etwa 5,2 - 7,1 von 1000 Neugeborenen betroffen sind (Wren und O'Sullivan 2001, Schoetzau et al. 1997). Demzufolge werden in Deutschland pro Jahr etwa 6.000 Kinder mit AHF geboren (Schmaltz et al. 2008).

Der Schweregrad der AHF reicht von einfachen (55 %) bis zu mittelschwereren und komplexen (45 %) Formen (Schmaltz und Bauer 2013).

Die Zahl von **Erwachsenen** mit angeborenen Herzfehlern (EMAH) in Deutschland wird derzeit auf fast 300.000 geschätzt (Schmaltz und Bauer 2013). Damit leben in Deutschland mehr Erwachsene als Kinder mit angeborenen Herzfehlern. Ähnliches gilt auch für Europa. Aktuelle Daten zeigen, dass hier derzeit ca. 2.3 Millionen EMAH leben, wobei sich die Zahl der pädiatrischen Patienten nur auf ca. 1.9 Millionen beläuft. Dieser Trend wird zunehmen (Abb. 1) (Baumgartner 2014).



**Abb. 1:** Alters- und Häufigkeitsverteilung von Patienten mit angeborenen Herzfehlern in Europa (aus: Baumgartner 2014)

Fast alle diese Patienten benötigen während ihres gesamten Lebens ärztliche Betreuung. Aufgabe des Hausarztes und Allgemeinarztes muss es sein, potentielle Risiken der AHF zu kennen und betroffene Patienten zu einer regelmäßigen Vor- bzw. Nachsorge in spezialisierten Einrichtungen anzuhalten. Überdies müssen alle anderen Fachdisziplinen der Medizin darauf vorbereitet werden, solche Patienten künftig vermehrt betreuen zu müssen. Dies ist aber nur möglich, wenn die jeweiligen Fachvertreter den bestehenden Herzfehler verstehen (Kaemmerer et al. 2014).

Die Prognose der Patienten mit AHF war nicht immer so gut. Noch bis etwa 1940 verstarben etwa 80 % der Kinder mit relevanten AHF innerhalb der ersten Lebensjahre. Diese ungünstige Situation änderte sich erst ab 1938, als erstmals eine angeborene Gefäßanomalie (offener Ductus Botalli) erfolgreich chirurgisch verschlossen wurde (Kaemmerer et al. 2004).

In den Folgejahren und Jahrzehnten kamen weitere operative Verfahren hinzu. Waren es erst Palliativ-Eingriffe, so handelt es sich später um Korrekturen oder Reparaturen.

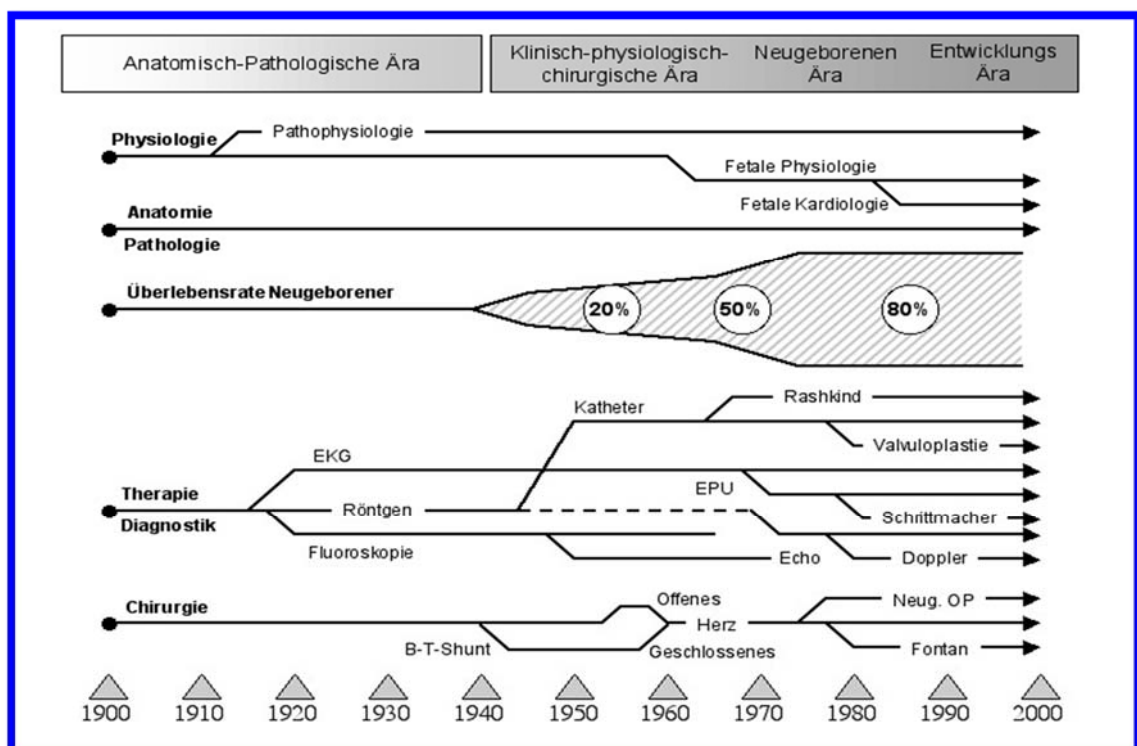
Meilensteine sind die Reparatur der Aortenisthmusstenose (1944/45), die Anlage aorto-pulmonaler Shunts (Blalock-Taussig-Shunt 1945) bei zyanotischen Herzfehlern oder die Reparatur einfacher AHF und später auch komplexer Herzfehler. Zu letzteren zählt die Fallot'sche Tetralogie (W. Lillehei 1954), die Transposition der großen Gefäße (Vorhofumkehr-Operation durch A. Senning 1958 und W. Mustard 1963; arterielle Switch-Operation durch A.D. Jatene 1975 und M.H. Yacoub 1976) oder univentrikuläre Herzen (F. Fontan 1968).

Neben operativen wurden auch vielfältige interventionelle Verfahren zur Behandlung von AHF entwickelt. Hierzu gehören die Dilatation mit und ohne Stentversorgung bei Stenosen an Herzklappen, Lungenarterie und Aorta sowie der Verschluss von Herz- und Gefäßanomalien (z.B. Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekt, Aortenisthmusstenosen, offener Ductus Botalli). Seit einigen Jahren ist bei AHF auch der Ersatz insuffizienter oder stenotischer Herzklappen (z.B. Melody- oder Sapien-Klappe in Pulmonal- oder Tricuspidalposition; Katheterklappen bei Aortenklappenstenose) möglich (Butera et al. 2015).

Mittlerweile sind nahezu alle angeborenen Herzfehler einer chirurgischen und oder operativen Behandlung zugänglich.

Neben der Herzchirurgie und der kongenitalen Kardiologie haben sich aber auch andere Zweige der Medizin, wie z.B. Anästhesie, Intensivmedizin, Pharmakotherapie usw., so entwickelt, dass die Patienten mit AHF hiervon enorm profitieren.

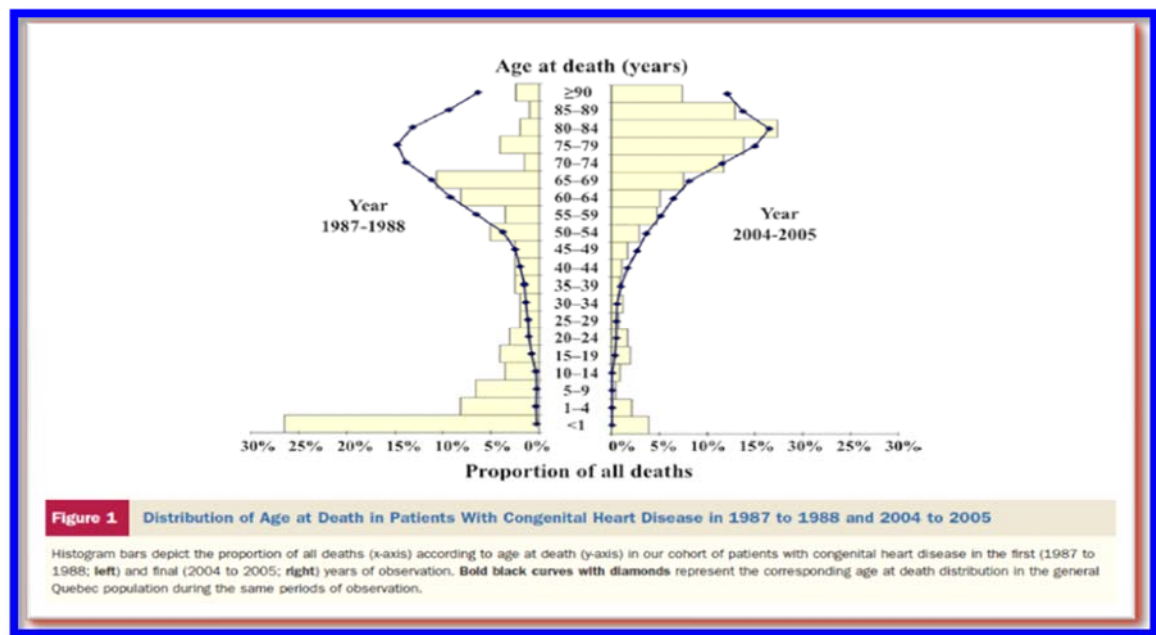
Abhängig vom Geburtsjahrgang erreichen durch die genannten Fortschritte inzwischen mehr als 90 % der Betroffenen das Erwachsenenalter (Abb. 2) (Neill und Clark 1995, Schmaltz et al. 2013).



**Abb. 2:** Die historische Entwicklung der kongenitalen Kardiologie im 20. Jahrhundert (mod. aus: Neill und Clark 1995, *The Developing Heart. A "History" of Pediatric Cardiology*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht)

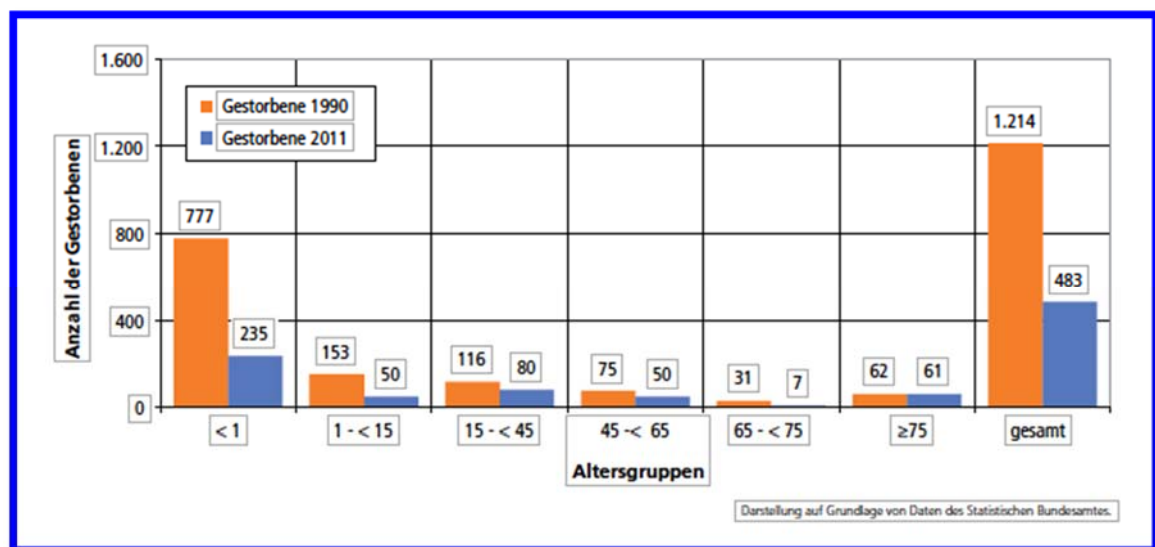
Eine 2010 publizierte, populationsbasierte kanadische Studie konnte eine Entwicklungstendenz in der Mortalität von Patienten mit angeborenen Herzfehlern aufdecken (Abb. 3). Die Sterblichkeit bei Kindern mit AHF nimmt hiernach ab und die Zahl der Todesfälle bewegt sich zum höheren Erwachsenenalter hin (Khairy et al. 2010).





**Abb. 3:** Zeitliches Auftreten von Todesfällen bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern (aus: Khairy et al., Changing Mortality in Congenital Heart Disease, 2010)

Aktuelle Daten belegen auch in Deutschland für den Zeitraum zwischen 1990 und 2011 bei AHF in allen Altersgruppen eine Abnahme der Mortalitätsrate um 60 % (Abb. 4) (Anonym: Der Deutsche Herzbericht 2013).



**Abb. 4:** Entwicklung der Mortalitätsrate für Patienten mit angeborenen Herzfehlern in Deutschland zwischen 1990 und 2011 (aus: Deutsche Herzstiftung (Herausgeber), Deutscher Herzbericht 2013 (25. Bericht), Frankfurt a. M., Dez. 2013)

Abhängig vom Spontanverlauf bzw. von der vorgenommenen Behandlung kann man Patienten mit angeborenen Herzfehlern in Gruppen einteilen. In der ersten Gruppe sind native Patienten ohne spezifische Behandlungsmaßnahmen, solche mit Fehlbildungen, die keine Operation oder Intervention benötigten, solche bei denen die OP-Indikation übersehen wurde und letztlich inoperable Fehlbildungen. Die zweite, größere Gruppe stellen die operierten oder interventionell behandelten Patienten dar (Kaemmerer et al. 2014).

Leider sind die wenigsten Patienten mit AHF nach chirurgischen und interventionellen Behandlungen geheilt. Bei fast allen besteht das Risiko von Rest- und Folgezuständen sowie Komplikationen (Perloff und Warnes 2001).

Restzustände sind dabei anatomische- oder hämodynamische Störungen, die schon vor dem Eingriff bestanden und meist von Natur aus mit dem Herzfehler verbunden sind. Sie sind unabhängig vom durchgeführten Eingriff und nicht Folge eines technischen Fehlers. Sie haben oft zum Zeitpunkt des Eingriffes schon bestanden und sind dabei nicht angegangen worden. Beispiele sind in Tab. 1 aufgeführt.

Folgezustände einer Behandlung resultieren demgegenüber aus dem spezifisch durchgeführten Eingriffes. Sie können ebenfalls u. a. elektrophysiologische, valvuläre-, oder ventrikuläre Veränderungen betreffen (Perloff und Warnes 2001). Anders als bei den Komplikationen, sind die Folgezustände nicht vermeidbar (Warnes 2005).

Wegen dieser potentiellen Rest- und Folgezustände benötigen nahezu alle Patienten mit einem nativen oder interventionell- bzw. chirurgisch behandelten AHF eine lebenslange Nachsorge, deren Intervalle von der Art des Herzfehlers, dem klinischen Zustand sowie dem durchgeführten Eingriff bestimmt wird (Hess et al. 2011).

Mit zunehmendem Alter ergeben sich erhebliche Konsequenzen für die klinische Versorgung dieser EMAH (**E**rwachsenen **mit** angeborenen **H**erzfehlern), da naturgemäß künftig mit immer mehr Comorbiditäten in diesem Patientenkollektiv gerechnet werden muss. Dementsprechend werden die Betroffenen immer öfter auf die Hilfe verschiedenster, nicht-kardiologischer Fachdisziplinen angewiesen sein.

Dies ist problematisch, da die Vielfalt und Komplexität angeborener Herzfehler sehr groß ist und das Management nicht selten von der etablierten Versorgung anderer Herzerkrankungen abweicht.

**Tab. 1:** Typische Rest- und Folgezustände nach chirurgischer oder interventioneller Behandlung eines angeborenen Herzfehlers (Kaemmerer und Hess 2009)

<b>Herzfehler</b>	<b>Restzustand</b>	<b>Folgezustand</b>
<b>Pulmonal- / Aortenklappenstenose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Restgradient</li> <li>• Ventrikel-Dysfunktion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klappeninsuffizienz</li> </ul>
<b>Aortenisthmusstenose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rest-Stenose</li> <li>• arterieller Hypertonus</li> <li>• bicuspidale Aortenklappe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Re-Stenose</li> <li>• Aortenaneurysma</li> <li>• Schäden der A. subclavia sinistra</li> </ul>
<b>Vorhofseptumdefekt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rest-Shunt</li> <li>• Ventrikel-Dysfunktion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postkardiotomie-Syndrom</li> <li>• Rhythmusstörungen</li> </ul>
<b>Ventrikelseptumdefekt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rest-Shunt</li> <li>• pulmonale Hypertonie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rhythmusstörungen</li> <li>• Block-Bildungen</li> <li>• Trikuspidalinsuffizienz</li> </ul>
<b>Fallot'sche Tetralogie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Restgradient</li> <li>• Restdefekte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pulmonalinsuffizienz</li> <li>• Aneurysma des rechtsventrikulären Ausflusstraktes</li> <li>• Rhythmusstörungen</li> <li>• Block-Bildungen</li> </ul>
<b>Komplette Transposition der großen Gefäße nach Vorhofumkehr</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RV als Systemventrikel/ Ventrikel-Dysfunktion</li> <li>• Insuffizienz der System-AV-Klappe</li> <li>• RV-Ausflusstraktobstruktion</li> <li>• Rest-Shunt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Systemvenöse Baffle-Obstruktion</li> <li>• Pulmonalvenöse Baffle-Obstruktion</li> <li>• Rhythmusstörungen</li> </ul>
<b>Zustand nach Conduit-Interposition</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rest-Shunt</li> <li>• Ventrikel-Dysfunktion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verkalkungen</li> <li>• Degeneration</li> </ul>
<b>Zustand nach Fontan-Operation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rest-Shunt</li> <li>• Ventrikel-Dysfunktion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obstruktionen</li> <li>• Thromben</li> <li>• Eiweißverlustsyndrom</li> </ul>

## **1.2 Ziele und Fragestellung der vorliegenden Studie**

Die vorliegende Studie wurde konzipiert, um Art und Häufigkeit nicht-kardialer Comorbiditäten und erworbener Erkrankungen bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH) zu untersuchen.

Ziel ist es, hierdurch die Grundlage für eine verbesserte Patientenversorgung sowie die Voraussetzungen für die Schaffung von Zentren, Schwerpunktkliniken und –praxen sowie für die Ausbildung qualifizierter EMAH-Spezialisten zu optimieren.

Der Grundcharakter dieser Querschnittsstudie ist somit primär deskriptiv.

Die erhobenen Daten sollen eine Bewertung der Ist-Situation ermöglichen und eine Evidenzbasis für zukünftige Interventionen in dieser relativ neuen Patientengruppe schaffen.

## **2 Patienten und Methodik**

### **2.1 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine klinisch ausgerichtete, Querschnittstudie.

An der Studie haben sich folgende Klinik, Institutionen und Mitarbeiter maßgeblich beteiligt:

- Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler, Deutsches Herzzentrum München (Dir.: Prof Dr. P. Ewert), Klinik an der Technischen Universität München: Ambulanzärzte der Klinik, Prof. Dr. Dr. H. Kaemmerer (Schwerpunkt Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern), Frau Dr. S. Mebus (Ärztin für Kinderkardiologie), Frau C. Pujol (Ärztin für Kardiologie), Herr PD Dr. A. Eicken (Arzt für Kinderkardiologie) sowie Frau Dipl. Biologin A. Engelhardt
- Herr Dr. M. Vigl, Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Potsdam-Rehbrücke (DIfE), Abt. Epidemiologie
- Dr. S.-L. Braun, Komm. Direktor des Institut für Laboratoriumsmedizin, Deutsches Herzzentrum München, Klinik an der Technischen Universität München
- Kompetenznetz Angeborene Herzfehler, Berlin, (Geschäftsführerin: Fr. Dr. U. Bauer)

### **2.2 Patienten: Ein- und Ausschlusskriterien**

Insgesamt wurden 821 Erwachsene mit angeborenem Herzfehler konsekutiv eingeschlossen, die sich in der Ambulanz des tertiären Versorgungszentren für Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern ("Deutsches Herzzentrum München") vorstellten.

Einschlusskriterien waren das Vorliegen eines angeborenen Herzfehlers, Alter  $\geq 18$  Jahre und die schriftliche Zustimmung. Ausschlusskriterien waren die Verweigerung der Zustimmung sowie eine fehlende kognitive Kompetenz.

### **2.3 Datenerfassung**

Die Informationen wurden an Hand der Krankenakten erhoben. Ein entsprechender Erhebungsbogen wurde in Kooperation mit dem behandelnden Arzt ausgefüllt.

Erfasst wurden hierin die kardialen Diagnosen, die durchgeführten interventionellen und chirurgischen Behandlungsmaßnahmen, der klinische Status sowie alle aus der

Vorgeschichte bekannten und dokumentierten nicht-kardialen Erkrankungen sowie die aktuelle Medikation.

## 2.4 Patienten-Klassifizierung

Auf der Anamnese und der klinischen Beurteilung des behandelnden Arztes beruhend wurden die Patienten einer von vier Funktionsklassen zugeordnet (Perloff et al. 2008, Tab. 2). Diese Einteilung wurde von J.K. Perloff, Los Angeles, in Anklang an die NYHA-Klassifikation für Herzinsuffizienz spezifisch für Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern entwickelt und für die Studie leicht modifiziert.

Für die statistische Auswertung wurden Patienten der Funktionsklasse I und II einer gemeinsamen Funktionsklasse I/II und zugeordnet, in der sich somit alle asymptomatischen oder gering symptomatischen Patienten befinden. Symptomatischen Patienten, bei denen erhebliche Einschränkungen aller alltäglichen Tätigkeiten vorlagen, finden sich in Funktionsklasse III und IV.

**Tab. 2:** Funktionelle Klassifizierung der angeborenen Herzfehler, modif. nach Perloff et al. (2008)

<b>Funktionsklasse I</b>	<b>Funktionsklasse II</b>	<b>Funktionsklasse III</b>	<b>Funktionsklasse IV</b>
Keine Einschränkung bei Tätigkeiten des Alltagslebens	Leichte Einschränkung bei Tätigkeiten des Alltagslebens	Erhebliche Einschränkung bei Tätigkeiten des Alltagslebens	Erhebliche Einschränkung bei Tätigkeiten des Alltagslebens
Keine Symptome	Intermittierend auftretende Symptome	Erhebliche Symptomatik	Erhebliche Symptomatik
Vollständige Arbeitsfähigkeit erhalten	Arbeitsfähigkeit erhalten	Arbeitsunfähigkeit	Arbeitsunfähigkeit
Keine Beeinträchtigung des Alltagslebens	Beeinträchtigung des Alltagslebens aufgrund der Beschwerden	Beeinträchtigung aller Lebensaktivitäten	Extreme Beeinträchtigung sämtlicher Aktivitäten
			Pflegebedürftigkeit

Zur weiteren Analyse wurden die Patienten zudem einem Krankheitsschweregrad zugeordnet (Tab. 3). Diese Zuordnung folgt der Empfehlung des American College of Cardiology und erlaubt es, angeborene Herzfehler einem von drei Schweregraden (einfach, mittelschwer, schwer) zuzuweisen (Warnes et al. 2001).

**Tab. 3:** Schweregrad-Einteilung der angeborenen Herzfehler gemäß Vorgaben des American College of Cardiology (Warnes et al. 2001)

Einfach	Mittelschwer	Schwer
<p><b>Native Herzfehler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Isolierte angeborene Anomalien der Aortenklappe</li> <li>• Isolierte angeborene Anomalien der Mitralklappe (außer: Parachute-Mitralklappe, Mitralklappen-Cleft)</li> <li>• Offenes Foramen ovale oder kleiner Vorhofseptumdefekt.</li> <li>• Kleiner Ventrikelseptumdefekt</li> <li>• Milde Pulmonalstenose</li> </ul> <p><b>Reparierte angeborene Herzfehler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ductus arteriosus Botalli, verschlossen</li> <li>• Vorhofseptumdefekt vom Secundum-Typ oder Sinus venosus Typ, verschlossen und ohne relevante Residuen</li> <li>• Ventrikelseptumdefekt, verschlossen und ohne relevante Residuen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aorto-linksventrikuläre Fisteln</li> <li>• Lungenvenenfehlöffnung, partiell oder total</li> <li>• Atrio-ventrikulärer Septumdefekt (partiell oder komplett)</li> <li>• Aortenisthmusstenose</li> <li>• Ebstein'sche Anomalie</li> <li>• Rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion, signifikant</li> <li>• Vorhofseptumdefekt vom Primum-Typ</li> <li>• Offener Ductus arteriosus Botalli</li> <li>• Pulmonalklappeninsuffizienz (mittel- oder hochgradig)</li> <li>• Pulmonalklappenstenose (mittel- oder hochgradig)</li> <li>• Sinus-Valsalva-Fistel /- Aneurysma</li> <li>• Vorhofseptumdefekt vom Secundum-Typ oder Sinus venosus Typ</li> <li>• Sub- oder supra-avalvuläre Aortenstenose (außer HOCM)</li> <li>• Fallot'sche Tetralogie</li> <li>• Ventrikelseptumdefekt mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ "Absent valve"</li> <li>○ Aortenklappeninsuffizienz</li> <li>○ Aortenisthmusstenose</li> <li>○ Mitralklappendefekt</li> <li>○ Rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion</li> <li>○ Straddling der Tricuspidal-/Mitralklappe</li> <li>○ Subaortenstenose</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conduits, klappentragend oder nicht-klappentragend</li> </ul> <p><b>Zyanotische angeborene Herzfehler (alle)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Double-outlet-Ventrikel</li> <li>• Eisenmenger-Syndrom</li> <li>• Fontan-Operation</li> <li>• Mitralatresie</li> <li>• Univentrikuläres Herz</li> <li>• Pulmonalatresie (alle Formen)</li> <li>• "Pulmonary vascular obstructive defects"</li> <li>• Transposition der großen Arterien</li> <li>• Tricuspidalatresie</li> <li>• Truncus arteriosus/hemi-truncus</li> <li>• Andere, bislang nicht aufgeführte Anomalien der AV- oder VA-Verbindung</li> </ul>

## **2.5 Einverständnis, Datenschutz**

Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommissionen der TU-München überprüft und genehmigt.

Alle eingeschlossenen Patienten wurden im Rahmen eines Aufklärungsgespräches oder durch eine schriftliche Information über die geplante Untersuchung detailliert informiert. Das Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung wurde von den Patienten schriftlich gegeben.

Die Teilnahme oder Nicht-Teilnahme an dieser Studie hat in keiner Weise einen Einfluss auf die medizinische Versorgung der Patientinnen.

Datenerhebung und -verarbeitung erfolgten unter Beachtung der jeweiligen Bundes- und Landesdatenschutzgesetze.

Alle statistischen Analysen wurden anonymisiert und nicht personenbezogen durchgeführt.

## **2.6 Statistische Analyse**

Zur statistischen Auswertung der Analysedaten wurden die Mittelwerte als arithmetische Mittel ( $\bar{X}$ ) und die Streuung als Standardabweichung ( $s$ ) der Stichprobenumfänge ( $n$ ) sowie der Median berechnet.



## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patienten

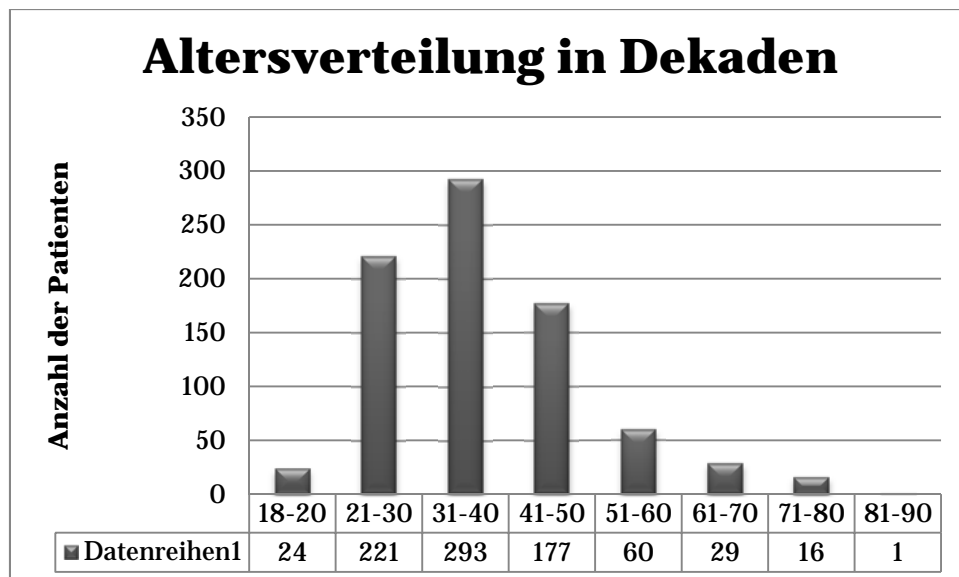
In die vorliegende Studie wurden **821 konsekutive Erwachsene mit angeborenem Herzfehler** eingeschlossen. Als „Erwachsene“ wurden auch solche Patienten gewertet, die zwar das numerische Alter von 18 noch nicht erreicht hatten, aber eine entsprechende Reife besaßen. Letzteres traf für 13 Patienten zu.

Hinsichtlich der **Geschlechtsverteilung** handelte es sich im Gesamtkollektiv in 56,4 % um Frauen, in 43,6 % um Männer.

Das **Alter der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt** lag im Median bei 34,8 Jahren (Spannweite: 15,5 bis 80 Jahre; im Mittel  $37,3 \pm 11,6$  Jahre). Die meisten Patienten befanden sich in ihrem dritten, vierten und fünften Lebensjahrzehnt ( $n = 691$ ; 84,2 %).

24 Patienten (2,9 %) waren jünger als 20 Jahre, 106 älter als 50 Jahre (12,9 %) (Abb. 5).

Wesentliche Basisdaten zu den Studienteilnehmern und die Diagnosen sind in Tab. 4 enthalten.



**Abb. 5:** Altersmäßige Verteilung der an der Studie teilnehmenden Patienten ( $n = 821$ )

**Tab. 4:** Basisdaten der Studienteilnehmer

			<b>Fehlend</b>
<b>Alter</b>		16 – 80 Jahre	0
<b>Geschlecht</b> n (%)	<b>Frauen</b> <b>Männer</b>	463 (56) 358 (44)	0
<b>Zyanose-Status</b> n (%)	<b>Primär azyanotisch</b> <b>Primär zyanotisch</b>	752 (91,6) 69 (8,4)	0
<b>Funktionsklasse nach Perloff</b> n (%)	<b>I / II</b> <b>III</b> <b>IV</b>	730 (89) 91 (11) 0 (0)	0
<b>Schweregrad des Vitiums</b> n (%)			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ACC-Klassifikation (nach Warnes) (n = 720)</b></li> </ul>	<b>einfach</b> <b>mittel</b> <b>schwer</b>	137 (19) 381 (53) 202 (28)	0
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sonstige Herzfehler (n = 101)</b></li> </ul>	<b>einfach</b> <b>schwer</b>	30 (30) 70 (70)	

### 3.2 Hauptdiagnosen

Die Herzfehler konnten sechs **Hauptgruppen zugeordnet** werden (Tab. 5).

**Komplexe Anomalien** lagen bei 168 Patienten vor. Hierzu wurden **diskordante atrio-ventrikuläre oder ventrikulo-arterielle Verbindungen** (n = 110: inclus. TGA (n = 77), CC-TGA (n = 77), DORV-TGA (n = 8)), **univentrikuläre Herzen** (n = 41: inclus. univentrikuläres Herz (n = 23), Tricuspidalatresie (n = 17), Mitralatresie (n = 1)), **Pulmonalatresie mit intaktem Septum** (n = 9) und der **Truncus arteriosus communis** (n = 8) gezählt.

**Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes, der Aortenklappe und der Aorta** hatten 159 Patienten in Form von Aortenklappenveränderungen (n = 65), einer

Aortenstenose (sub- und supra-valvulär) (n = 12), eines unterbrochenen Aortenbogens (n = 3) sowie einer Aortenisthmusstenose (n = 79).

**Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes, der Pulmonalklappe und der Pulmonalarterie** hatten 158 Patienten. Hierzu gehören eine Fallot'sche Tetralogie (n = 89), ein Double outlet right ventricle vom Fallot-Typ (n = 14), eine Pulmonalatresie mit VSD (n = 22) oder Pulmonalklappen- und Pulmonalarterienveränderungen (n = 33).

**Prätricuspidale Shunts** fanden sich bei 92 Patienten in Form eines Vorhofseptumdefektes (n = 41), eines offenen Foramen ovale (n = 29), eines partiellen AV-Septumdefektes (n = 16), einer partiellen Lungenvenenfehlöffnung (n = 4) sowie einer totalen Lungenvenenfehlöffnung (n = 2).

**Posttricuspidale Shunts** bestanden bei ebenfalls 92 Patienten. Im Einzelnen handelte es sich um Ventrikelseptumdefekte (n = 57), AV-Septumdefekte (n = 26), einen Ductus Botalli persistens (n = 8) sowie ein Aorto-pulmonales Fenster (n = 1).

Darüber hinaus fanden sich in der **nicht klassifizierbaren Gruppe ("sonstige")** weitere 77 Patienten, deren Anomalien in den üblichen Klassifizierungsschemata nicht abgebildet werden. Die genauere Bezeichnung der Anomalien ist in Tab. 6 aufgeführt.

Insgesamt 94 Patienten hatten eine **syndromale Erkrankung**, wobei das **Marfan-Syndrom** mit 67 Patienten den größten Anteil ausmachte.

Die 25 übrigen Syndrome waren eine Trisomie 21 (n = 22), ein Ehlers-Danlos-Syndrom (n = 2), ein Noonan-Syndrom (n = 1), ein Turner-Syndrom (n = 1) oder ein Williams-Beuren-Syndrom (n = 1).

Überschneidungen sind bei den Syndromen mit Vitien aus den Gruppen 1 – 5 möglich.

Unterteilt man die Herzfehler in Gruppen mit **azyantischen oder zyantischen Herzfehlern**, so befinden sich 91,6 % (n = 752) der Patienten bei den **azyantischen** und 8,4 % (n = 69) bei den **zyantischen Herzfehlern** (definiert als transcutan gemessene Sauerstoffsättigung < 92 %).

Tab. 5: Hauptdiagnosen (in Gruppen)

<b>Angeborener Herzfehler</b>	<b>Anzahl (%) der Patienten</b>
<b>Komplexe Anomalien</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diskordante Verbindungen</li> <li>• Univentrikuläres Herz</li> <li>• Pulmonalatresie mit intaktem Septum</li> <li>• Truncus arteriosus communis</li> </ul>	<b>168 (20,5)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 110 (13,4)</li> <li>○ 41 (5,0)</li> <li>○ 9 (1,1)</li> <li>○ 8 (1,0)</li> </ul>
<b>Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes, der Aortenklappe und der Aorta</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aortenklappenveränderungen</li> <li>• Aortenstenosen (sub- und supralvalvulär)</li> <li>• Unterbrochener Aortenbogen</li> <li>• Aortenisthmusstenose</li> </ul>	<b>159 (19,4)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 65 (7,9)</li> <li>○ 12 (1,5)</li> <li>○ 3 (0,4)</li> <li>○ 79 (9,6)</li> </ul>
<b>Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fallot´sche Tetralogie</li> <li>• Double outlet right ventricle vom Fallot-Typ</li> <li>• Pulmonalatresie mit VSD</li> <li>• Pulmonalklappen- und Pulmonalarterienveränderungen</li> </ul>	<b>158 (19,2)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 89 (10,8)</li> <li>○ 14 (1,7)</li> <li>○ 22 (2,7)</li> <li>○ 33 (4,0)</li> </ul>
<b>“Prae-tricuspidale Shunts”</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorhofseptumdefekt</li> <li>• offenes Foramen ovale</li> <li>• partieller AV-Septumdefekt</li> <li>• partielle Lungenvenenfehlöffnung</li> <li>• totale Lungenvenenfehlöffnung</li> </ul>	<b>92 (11,2)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 41 (5,0)</li> <li>○ 29 (3,5)</li> <li>○ 16 (1,9)</li> <li>○ 4 (0,5)</li> <li>○ 2 (0,2)</li> </ul>
<b>“Post-tricuspidale Shunts”</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ventrikelseptumdefekt</li> <li>• AV-Septumdefekt</li> <li>• Ductus Botalli persistens</li> <li>• Aorto-pulmonalen Fensters</li> </ul>	<b>92 (11,2)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 57 (6,9)</li> <li>○ 26 (3,2)</li> <li>○ 8 (1,0)</li> <li>○ 1 (0,1)</li> </ul>
<b>Syndromale Erkrankungen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Marfan-Syndrom</li> <li>• Andere Syndrome*</li> </ul>	<b>94 (11,4)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 67 (8,2)</li> <li>○ 27 (3,3)</li> </ul>
<b>Sonstige**</b>	<b>77 (8,2)</b>
<b>Gesamt</b>	<b>821</b>

\* Syndrome: Trisomie 21 (n =22), Ehlers-Danlos-Syndrom (n =2), Noonan-Syndrom (n =1), Turner-Syndrom (n =1), Williams-Beuren-Syndrom (n =1)

\*\* Sonstige Anomalien/Vitien: Aortenanomalien (Aneurysmata / Ektasien / Kinking) (10), Ebstein´sche Anomalie (38), Mitralklappenprolaps/-insuffizienz (17), congenitale Form einer Kardiomyopathie / Non-compaction Myocard (11), M. Rendu-Osler (1)

Von den 821 Patienten waren 180 Patienten (21,9 %) **nativ**, d.h., sie hatten keinen chirurgischen oder interventionellen kardialen Eingriff bis zum aktuellen Untersuchungszeitpunkt benötigt (Tab. 6).

**Herzoperationen** im Sinne einer Reparatur oder als Palliation wegen des angeborenen Herzfehlers sind bei 579 Patienten (70,5 %) erfolgt.

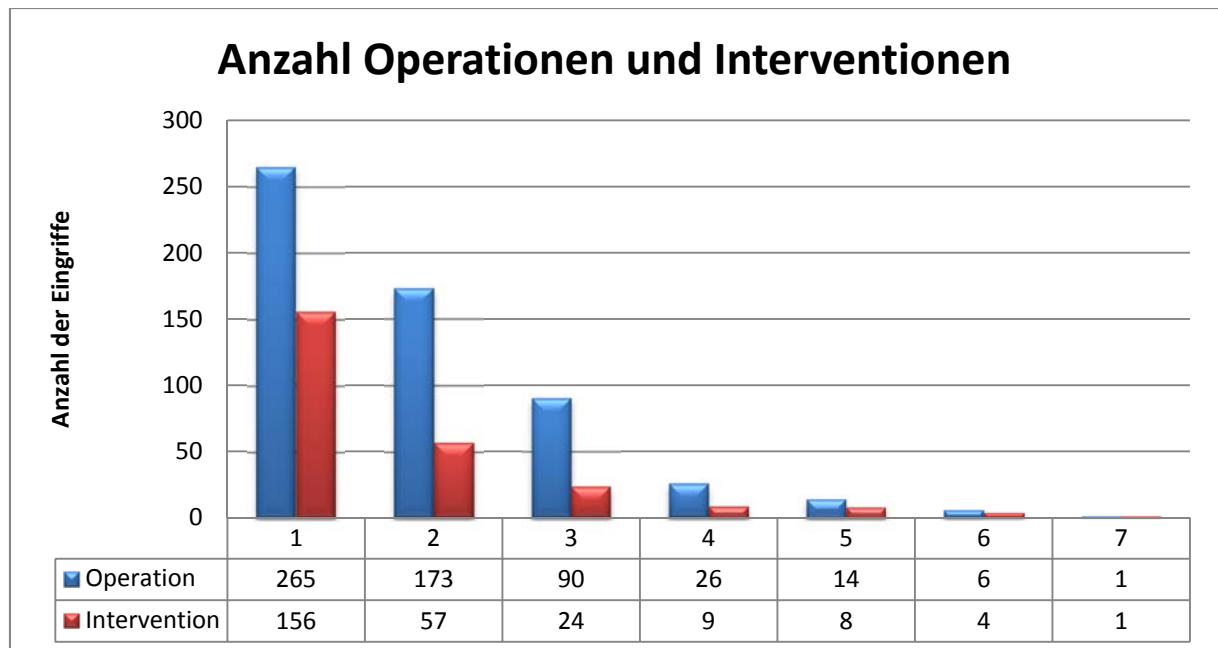
Bei 265/579 Patienten (45,8 %) wurde lediglich **eine einzige Operation** vorgenommen. Bei 310/579 Patienten (37,8 %) waren bis zu sechs **Re-Operationen** im Verlaufe des bisherigen Lebens erforderlich (Tab. 6; Abb. 6). Somit benötigte mehr als die Hälfte der (53,5 %; 310 von 579) operierten Patienten eine Re-Operation.

Eine **interventionelle Behandlung** des angeborenen Herzfehlers wurde bei 259/821 Patienten (31,7 %) durchgeführt. Ballon-Atrioseptostomien wegen einer TGA wurden dabei nicht als Intervention gelistet.

Bei 156/821 Patienten (19,0 %) wurde lediglich **eine einzige Intervention** vorgenommen. Insgesamt 103/259 Patienten (39,8 %) benötigten bis zu sechs **weitere Interventionen** im Verlaufe (Tab. 6). Insgesamt 66,0 % (103 von 156) der interventionell behandelten Patienten brauchten also eine Re-Intervention.

**Tab. 6:** Behandlungsstatus der eingeschlossenen 821 Patienten

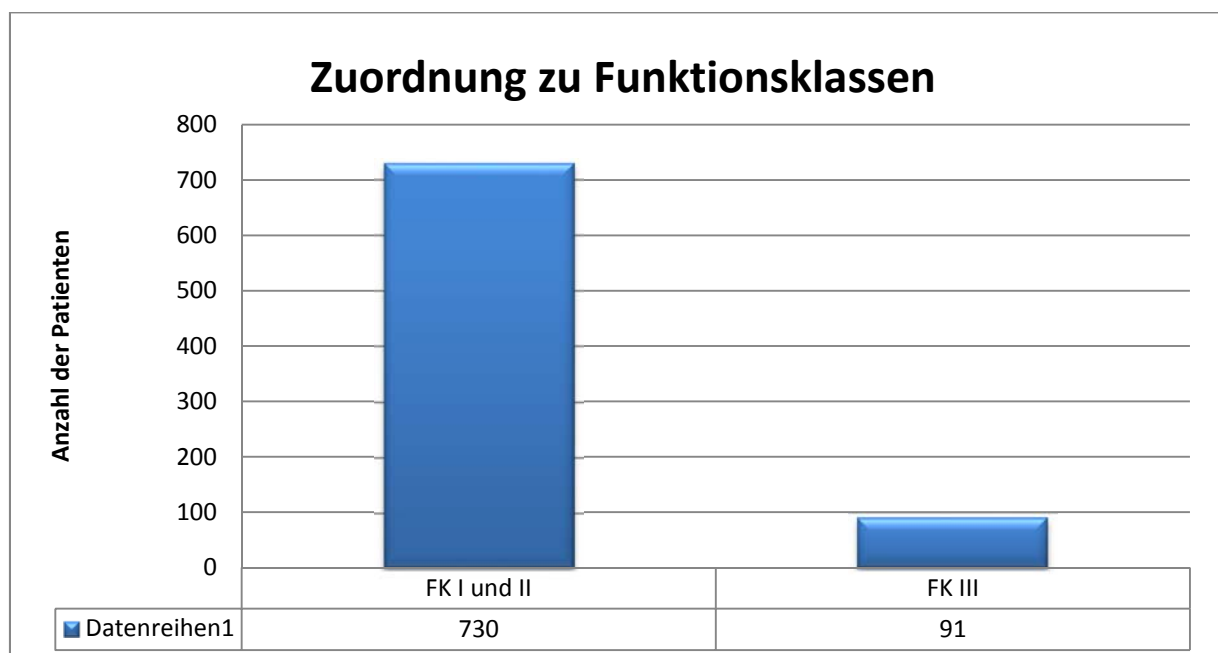
<b>Behandlungsstatus</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Kein Eingriff</b>	<b>180 von 821</b>	<b>21,9</b>
<b>Operative Eingriffe und/oder Interventionen</b>	<b>641 von 821</b>	<b>78,1</b>
<b>Operative Eingriffe</b>	<b>579 von 821</b>	<b>70,5</b>
<i>Re-Operation (<math>\geq 1</math>)</i>	<i>310 von 579</i>	<i>53,5</i>
<b>Interventionen</b>	<b>259 von 821</b>	<b>31,5</b>
<i>Re-Intervention (<math>\geq 1</math>)</i>	<i>103 von 259</i>	<i>39,8</i>
<b>Gesamt</b>	<b>821*</b>	



**Abb. 6:** Zahl der Operationen und Re-Operationen der eingeschlossenen 821 Patienten

### 3.3 Zuordnung zu Funktions-Klassen nach Perloff

Unter Berücksichtigung der Anamnese und der klinischen Daten befanden sich 730 der 821 Patienten (88,9 %) in der gemeinsamen Funktionsklasse I/II, 91 Patienten (11,1 %) in der Funktionsklasse III und keiner in Funktionsklasse IV (Abb. 7).



**Abb. 7:** Zuordnung von 821 Patienten zu Funktionsklassen nach Perloff et al. 2008

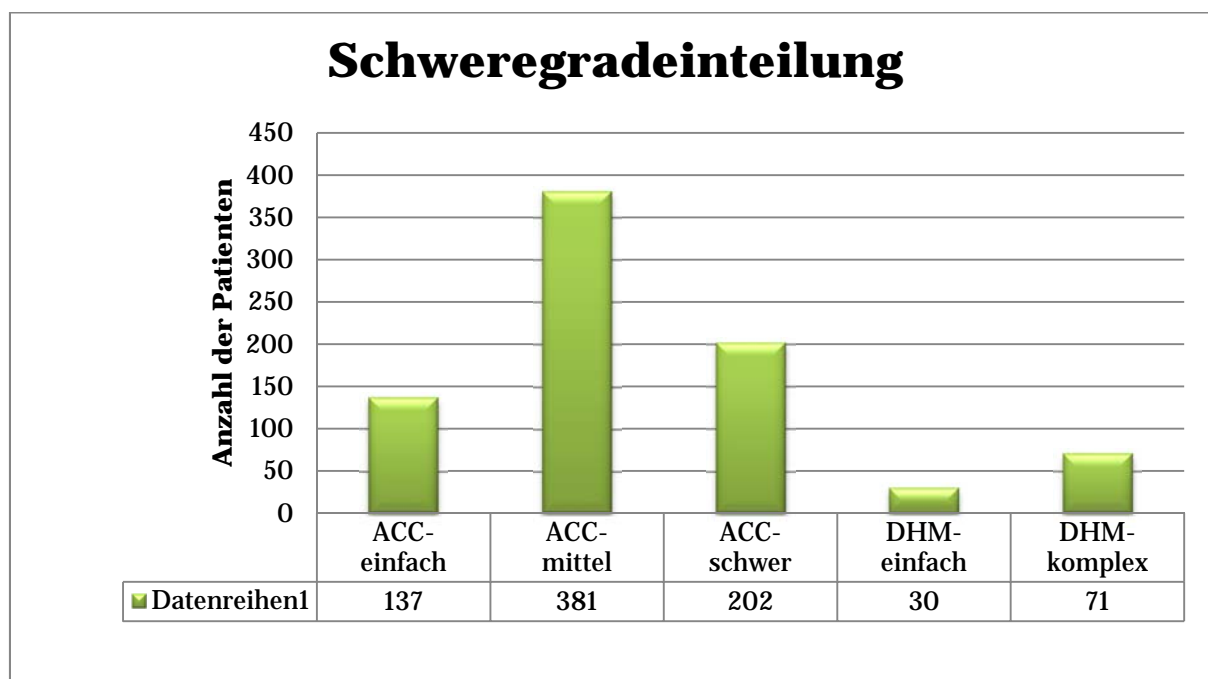
### 3.4 Zuordnung zu Klassen des “ACC severity code”

In Abhängigkeit von der Art des AHF erfolgte für die gängigen Herzfehler die Zuordnung zu den Schweregraden „leicht“, „mittelschwer“ und „schwer“ gemäß der Klassifikation des American College of Cardiology (Warnes et al. 2001).

Für die dort nicht aufgeführten, zumeist seltenen Vitien, erfolgte die Zuordnung nach eigener klinischer Erfahrung.

Unter Berücksichtigung von Anamnese und klinischen Daten konnten 720 der 821 Patienten (87,7 %) **nach Warnes** klassifiziert werden, wobei sich 137/720 Patienten (19 %) in der leichten, 381/720 in der mittelschweren (53 %) und 202/720 (28 %) in der Gruppe der schweren Vitien befanden (Abb. 8).

**Nach eigener Erfahrung (DHM)** wurden weitere 101/821 Patienten (12,3 %) mit seltener vorkommenden Herzfehlern in einfache (n = 30/101; 29,7 %) oder komplexe Vitien unterteilt (n = 71/101; 70,3 %)



**Abb. 8:** Zuordnung von 720 der 821 Patienten zu einem Schweregrad (einfach, mittelschwer, schwer) in Abhängigkeit vom Typ des angeborenen Herzfehlers gemäß den Empfehlungen des American College of Cardiology (Warnes et al. 2001) sowie von 101 der 821 Patienten mit selteneren Anomalien zu einem Schweregrad (einfach, schwer) in Abhängigkeit vom Typ des angeborenen Herzfehlers gemäß eigener klinischer Erfahrung (DHM)

### 3.5 Nicht-kardiale Comorbiditäten

Sämtliche nicht-kardiale Erkrankungen, die von erfahrenen Kardiologen als so relevant eingestuft wurden, dass sie in die Krankenakte bzw. die vorhandenen Arztbriefe Eingang gefunden haben, wurden dokumentiert.

Bei insgesamt 782 der eingeschlossenen 821 Patienten fanden sich in 95 % relevante bzw. schwerwiegende Comorbiditäten.

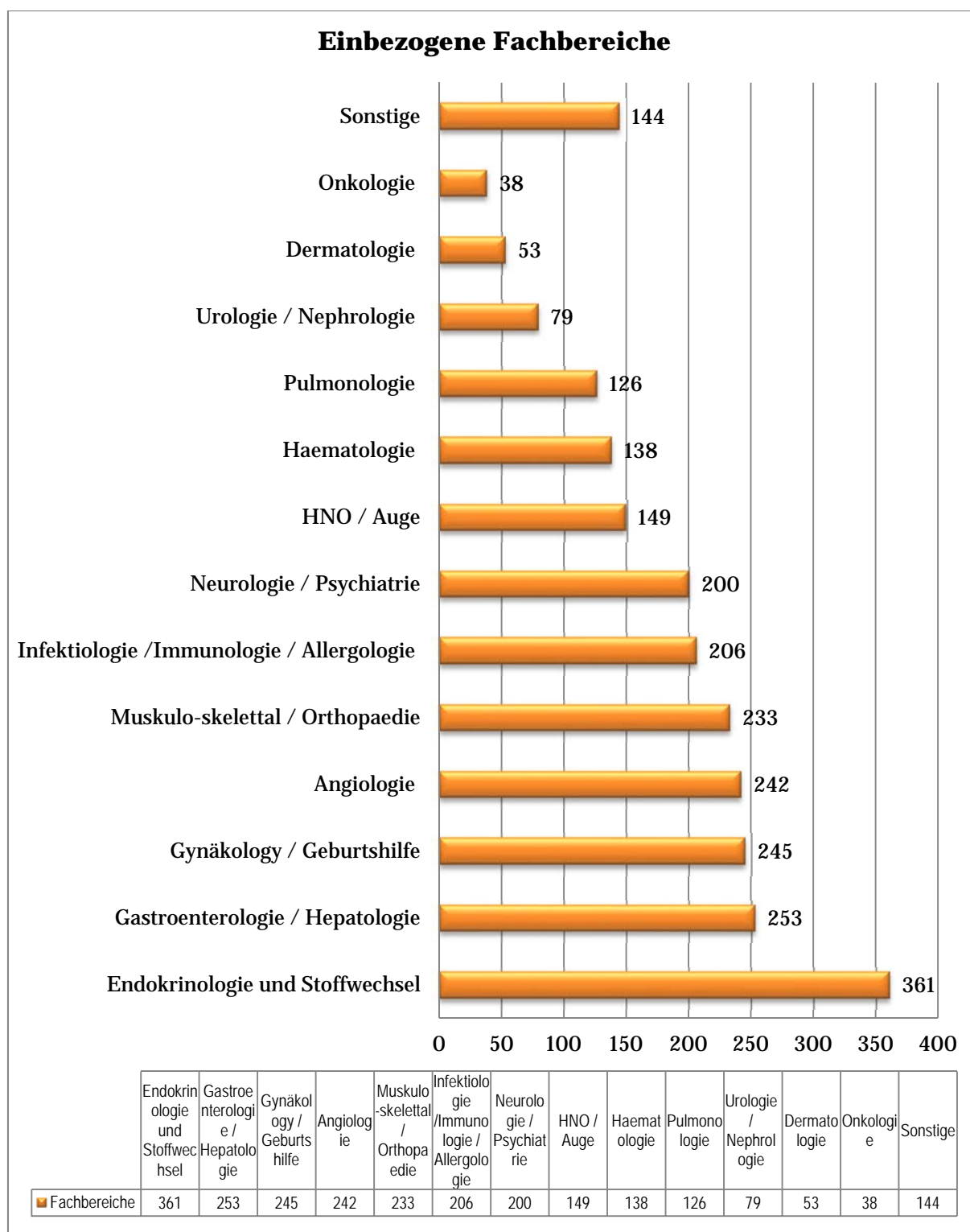
Die Erkrankungen konnten 16 Fachbereichen zugeordnet werden.

Im Einzelnen handelte es sich, in absteigender Häufigkeit, um Krankheitsbilder aus den Bereichen Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen (n = 361), Gastroenterologie und Hepatologie (n = 253), Gynäkologie und Geburtshilfe (n = 245), Angiologie (n = 242), Muskulo-skelettale Erkrankungen und Orthopädie / Traumatologie (n = 233), Neurologie und Psychiatrie (n = 200), Infektiologie / Immunologie / Allergologie (n = 206), HNO und Ophthalmologie (n = 149), Hämatologie (n = 138), Pulmonologie / Pleuraerkrankungen (n = 126), Urologie/Nephrologie (n = 79), Dermatologie (n = 53), Onkologie (n = 38) sowie andere (n = 144).

Viele Patienten wiesen mehr als seine Zusatzproblematik auf.

Tab. 7 und Abb. 9 gibt einen Überblick über die Häufigkeit der hier gefundenen Comorbiditäten.





**Abb. 9:** Zuordnung von 782 dokumentierten Comorbiditäten zu medizinischen Fachbereichen in der Versorgung der eingeschlossenen 821 Patienten mit angeborenen Herzfehlern

**Tab. 7:** Zuordnung von dokumentierten Comorbiditäten der eingeschlossenen 821 Patienten mit angeborenen Herzfehlern zu medizinischen Fachbereichen

<b>Fachbereiche</b>	<b>n</b>	<b>Erkrankungen</b>	<b>n</b>
Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen	361	Schilddrüse	170
		Stoffwechsel	151
		Diabetes mellitus	23
Gastroenterologie und Hepatologie	253	Gastro-intestinal	99
		Leber	99
		Gallenwege	51
		Pancreas	4
Gynäkologie und Geburtshilfe	245	Gynäkologie	49
		Geburtshilfe	183
		Brusterkrankungen	13
Angiologie	242	Art. Hypertonus	135
		Arterien	24
		Venen	78
Muskulo-skelettale Erkrankungen und Orthopädie/Traumatologie	233	Muskulo-skelettal / Orthopädie/	187
		Traumatologie	46
Infektiologie / Immunologie / Allergologie	206	Infektiologie	121
		Allergie	85
Neurologie und Psychiatrie	200	Neurologie	148
		Psychiatrie	52
HNO und Ophthalmologie	149	HNO	96
		Auge	53
Hämatologie	138	Erythrozyten	40
		Gerinnung / Thrombozyten	40
		Eisenmangel	36
Pulmonologie /Pleuraerkrankungen	126	Lunge	112
		Pleura	6
		Diaphragma	8
Urologie/Nephrologie	79	Niere	55
		Urogenital	24
Dermatologie	53		53
Onkologie	38	Malignome (Colon, Hoden, Prostata, Cervix, Schilddrüse)	9
		Sonstige	29
Zahn-, Mund-Kiefer-Erkrankungen	7		7
Rheumatologie	6		6
Sonstige	131		131

## 3.6 Pharmakotherapie

Unter einer chronischen Pharmakotherapie standen 609 (74 %) der erfassten 821 Kranken.

### 3.6.1 Primär kardiovaskulär wirksame Substanzen

Dabei handelte es sich einerseits um primär kardiovaskulär wirksame Substanzen, andererseits um Pharmaka zur Behandlung der Co-Morbiditäten (Tab. 8 und 9).

In der Gruppe der **primär kardiovaskulär wirksamen Substanzen** sind die **Diuretika** in Form von Schleifendiuretika (Furosemid, Torasemid) (263-mal vertreten), Thiaziden (Hydrochlorothiazid) sowie Aldosteronantagonisten am weitesten verbreitet. Die Anwendungsbereiche sind vorwiegend Herzinsuffizienz, Störungen der Ventrikelfunktion und arterielle Hypertonie. Dabei ist die kombinierte Anwendung von Saluretica und Aldosteronantagonisten in diesem Kollektiv als Dauermedikation fast regelhaft.

**Betablocker** (263-mal vertreten) sind in ähnlicher Häufigkeit wie die Diuretika vertreten. Anwendung finden nur modernere, kardioselektive Betablocker, wobei der Einsatzbereich vorzugsweise die Herzinsuffizienz, Ventrikelfunktionsstörungen, Herzrhythmusstörungen sowie die arterielle Hypertonie umfasst.

**ACE-Hemmer und AT2-Blocker** (163-mal vertreten) ebenfalls zur Behandlung von Herzinsuffizienz, von Ventrikelfunktionsstörungen sowie einer arteriellen Hypertonie eingesetzt. In dieser Gruppe sind die AT-Blocker (47-mal vertreten) deutlich seltener vertreten als die ACE-Hemmer (116-mal vertreten).

Auffallend ist der sehr hohe Anteil von **gerinnungshemmender Substanzen** (247-mal vertreten), insbesondere aus der Gruppe der oralen **Antikoagulantien** (180-mal vertreten) und **Thrombozytenaggregationshemmer** (62-mal vertreten) zur Behandlung oder Prophylaxe bei thromb-embolischen Ereignissen in diesem Patientenkollektiv (cerebrovaskuläre Ereignisse, supraventrikuläre Arrhythmien, Kardioversion, Herzklappenersatz, spezielle chirurgische Therapieverfahren (Blalock-Taussig-Shunt, Fontan-Zirkulation, Conduits), Eisenmenger Syndrom, Zyanose, Stents, „closure devices“, Schrittmachersonden).

Die übrigen **kardiovaskulär wirksamen Pharmaka** (z.B. Digitalis-Glykoside bei Herzinsuffizienz, Langzeit-Verordnung von Antiarrhythmika) werden relativ selten verordnet.

**Tab. 8:** Zusammenstellung der primär kardiovaskulär wirksamen Pharmaka nach Hauptgruppen

<b>Primär kardiovaskulär wirksame Arzneimittel</b>	<b>n</b>
Orale Antikoagulation	179
Thrombozytenaggregationshemmer	62
Heparin	5
DOAK	1
ACE-Hemmer	116
AT2-Blocker	47
Betablocker	263
Ca-Antagonist	16
Digitalis-Glykoside	43
Antihypertensiva	10
Aldosteron-Antagonisten	121
Diuretika	142
Antiarrhythmika	39
PAH-Medikation	44
Sonstige	7

**Tab. 9:** Zusammenstellung der primär kardiovaskulär wirksamen Pharmaka nach Haupt- und Untergruppen

<b>Arzneimittel in Kardio-vaskulär</b>	<b>Untergruppe</b>	<b>n</b>
<b>Orale Antikoagulation</b>		<b>179</b>
	Coumadin	58
	Phenprocoumon (Marcumar®)	121
<b>Thrombozytenaggregationshemmer</b>		<b>62</b>
	ASS	57
	Clopidogrel	4
	Dipyridamol	1
<b>Heparine</b>		<b>5</b>
	Heparin-NMH	5
<b>DOAK</b>		<b>1</b>
	Rivaroxaban	1
<b>ACE-Hemmer</b>		<b>116</b>
	Benazepril	1
	Captopril	6
	Cilazapril	1
	Enalapril	17
	Lisinopril	3
	Ramipril	88

<b>AT-Blocker</b>		<b>47</b>
	Candesartan	15
	Irbesartan	1
	Losartan	16
	Olmesartan	9
	Telmisartan	6
<b>Betablocker</b>		<b>263</b>
	Atenolol	1
	Bisoprolol	163
	Carvedilol	5
	Metoprolol	61
	Nebivolol	33
<b>Ca-Antagonisten</b>		<b>16</b>
	Amlodipin	6
	Lercarnidipin	4
	Diltiazem	2
	Verapamil	4
<b>Digitalis-Glykoside</b>		<b>43</b>
	Digitalis	43
<b>Antihypertensiva</b>		<b>10</b>
	Lonolox	1
	Minoxidil	2
	Nepresol	1
	Rasilez	4
	Sonstige Antihypertensiva	2
<b>Aldosteron-Antagonisten</b>		<b>121</b>
	Aldosteronantagonisten	121
<b>Diuretika</b>		<b>142</b>
	Thiazid-HCT	80
	Furosemid	10
	Torasemid	50
	Sonstiges-Diamox	1
	Sonstiges	1
<b>Antiarrhythmika</b>		<b>39</b>
	Flecainid	1
	Propafenon	2
	Amiodaron	28
	Sotalol	2
	Dronedaron	4
	Ivabradin	2

<b>PAH-Medikation</b>		<b>44</b>
	Bosentan	18
	Sildenafil	24
	Tadalafil	1
	Beraprost	1
<b>Sonstige</b>		<b>7</b>
	Antianginosa- Corangin, Nicorandil	4
	Rheologica (Trental)	2
	Kreislauf (Homviotensin)	1

### 3.6.2 Pharmaka zur Behandlung der Co-Morbiditäten.

In der Gruppe der **primär NICHT-kardiovaskulär wirksamen Substanzen** (Tab. 10 und 11) werden am häufigsten **Schilddrüsenhormone** (141-mal vertreten) bei Hypothyreose verordnet.

Bei den Stoffwechselerkrankungen steht im untersuchten Kollektiv die Pharmakotherapie bei **Hyperlipidaemie** (46-mal vertreten), **Hyperurikaemie** (34-mal vertreten) sowie bei **Diabetes mellitus** (19-mal vertreten) im Vordergrund.

Im Bereich der Gynäkologie und Geburtshilfe resultieren die Verordnungen fast ausschließlich aus **Kontrazeptiva** (80-mal vertreten).

Auffallend ist der hohe Anteil von Medikamentenverordnungen aus dem Bereich **Psychiatrie und Neurologie**. In der **Psychiatrie** Antidepressiva (dabei 58-mal vertreten), Benzodiazepine und Neuroleptika in 65 Fällen verordnet. In der **Neurologie** umfasste die Medikation vorzugsweise Antiepileptika (30-mal vertreten).

Bei den **anderen**, deutlich seltener zur Anwendung kommenden Pharmaka, fällt eine Häufung auf von Eisen (39-mal vertreten) und Folsäure (27-mal vertreten) bei Patienten mit reaktiver Erythrocytose sowie Kalium und Magnesium (79-mal vertreten) als additive Therapie bei Herzrhythmusstörungen.

**Tab. 10:** Zusammenstellung der primär zur Behandlung der Comorbiditäten eingesetzten Pharmaka nach Hauptgruppen

Arzneimittel-Verordnungen (primär nicht-kardial)	n
Endokrinologie, Stoffwechsel	327
Gynäkologie/Geburtshilfe	84
Wasser-Elektrolyte – Säure-Basen-Haushalt-Nephrologie	79
Psychiatrie	65
Gastroenterologie	40
Hämatologie	39
Pulmonologie	36
Neurologie	33
Analgetika, Antiphlogistika	24
Urologie	8
Ophthalmologie	5
Infektionen	4
Immunsuppressiva	2
Sonstige	7

**Tab. 11:** Zusammenstellung der primär zur Behandlung der Comorbiditäten eingesetzten Pharmaka nach Haupt- und Untergruppen

Arzneimittel in	Untergruppe	n
<b>Endokrinologie, Stoffwechsel</b>		327
	Schilddrüsenhormone/	141
	Schilddrüsenmedikamente, sonstige	22
	Corticoide	10
	Antidiabetika	19
	Lipidsenker	46
	Uricostatica	34
	Vitamine (B, D)	17
	Folsäure	27
	Calzium	8
	CA-Stoffwechselregulator (Protelos)	1
	Parathormon Antagonist (Mimpara)	1
	Sexualhormon -Testosteron	1
<b>Gynäkologie/Geburtshilfe</b>		84
	Kontrazeptiva	80
	Sonstige Gynaekologica (Lafam, Zimizifugab, Gynvital)	3
	Clonaram (Östrogen/Gestagen)	1

<b>Wasser-Elektrolyte – Säure-Basen-Haushalt-Nephrologie</b>		79
	Magnesium	39
	Kalium	30
	Tromcardin	9
	Bica Norm	1
<b>Psychiatrie</b>		65
	Antidepressiva	58
	Benzodiazepine	5
	Neuroleptika	2
<b>Gastroenterologie</b>		40
	Antacida/Magenschutz	36
	Verdauungsenzyme	2
	Silymarin (Mariendistel)	2
<b>Hämatologie</b>		39
	Eisen	39
<b>Pulmonologie</b>		36
	Bronchodilatoren	19
	Cortison DA	16
	Expectorans	1
<b>Neurologie</b>		33
	Antiepileptika	30
	Antiparkinson - Bromocriptin	2
	Migräne Imigran	1
<b>Analgetika, Antiphlogistika</b>		24
	Analgetika/Antirheumatika	24
<b>Urologie</b>		8
	Urospasmolytika	5
	Prostata - Finastarid	2
	Cystorenal	1
<b>Ophthalmologie</b>		5
	Augentropfen	3
	Glaukom	2
<b>Infektionen</b>		4
	Virostatika	2
	HIV-Atripla	1
	Quenzyl (Malaria)	1
<b>Immunsuppressiva</b>		2
	Immunsuppressiva - Cellcept, Sandimmun	2
<b>Sonstige</b>		7
	Zink	1
	Antihistaminika Betahistidin	3
	Tebonin (Ginkgo)	2



## 4 Diskussion

### 4.1 Klinische Relevanz der Studie

Unter **Comorbidität** versteht man eine oder mehrere eigenständige, zusätzlich zu einer definierten Grunderkrankung (Indexerkrankung) auftretende Begleiterkrankungen. Sie können kausal mit der Grunderkrankung zusammenhängen, aber auch unabhängig von der Grunderkrankung auftreten.

Comorbiditäten sind von immenser Bedeutung, da sie nicht selten den Verlauf einer Herzerkrankung potentiell komplizieren oder eine Progression der Erkrankung herbeiführen (Blozik et al. 2014, Gilboa et al. 2010).

Auch bei der Behandlung einer Erkrankung ist es von Bedeutung, das Vorliegen anderer Erkrankungen zu berücksichtigen, da diese den Behandlungserfolg bzw. das Gesamtüberleben mitbestimmen können.

Diesen Tatsachen wird im Zusammenhang mit AHF noch zu wenig Bedeutung beigemessen. Ein Grund hierfür ist sicherlich, dass es bislang kaum umfassendere Daten zu dieser Thematik gibt.

Die **vorliegende Untersuchung** liefert erstmals „**Real Life Data**“ über Comorbiditäten bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH), wie sie in einem spezialisierten Zentrum in der Routinearbeit dokumentiert werden.

In die **vorliegende Untersuchung** wurden alle Comorbiditäten aufgenommen, die erheblichen Einfluss auf Symptomatik, Schweregrad und Prognose der Herzerkrankung haben können und als so bedeutsam angesehen wurden, dass sie in den Arztbrief aufgenommenen wurden.

Typische Beispiele hierfür sind Auswirkungen von Leber- oder Nierenerkrankungen auf die Pharmakotherapie bei Patienten mit AHF. Darüber hinaus können z.B. Zwerchfell- bzw. Skelettanomalien, Lungenfunktionsparameter oder Druckverhältnisse im Lungenkreislauf (pulmonale Hypertonie) negativ beeinflussen.

**Anlass zu der Studie** gab die Beobachtung, dass in der klinischen Praxis die Bedeutung von AHF von Kollegen mitbehandelnder Fachdisziplinen vielfach verkannt wird. Die dort bestehende Unkenntnis kann zu einer Unterbewertung, aber auch zu einer Überschätzung der klinischen Relevanz führen.

Beispiel für eine Überschätzung war, dass einer gesunden jungen Frau nach langjährigem, komplikationslosem Verlauf, nach operativem Verschluss eines Vorhofseptumdefektes, der ohne Residuen war, während ihrer Schwangerschaft zu einer Sectio caesarea geraten wurde, um das „Herz zu schonen“.

Demgegenüber wurde ein schwerstkranker Patient mit unkorrigiertem, zyanotischem Vitium weitgehend kritiklos einem großen operativen Eingriff an der Wirbelsäule unterzogen, ohne dass Operateur oder Anästhesist sich mit dem behandelnden EMAH-Zentrum in Verbindung setzten, um ein gemeinsames Vorgehen zu planen.

Hierbei handelt es sich zunächst um Einzelfälle. Die Gesamtbedeutung dieser Thematik ergibt sich aber aus der Tatsache, dass die Prävalenz angeborener Herzfehlern (AHF) in der allgemeinen Bevölkerung zwischen 2000 und 2010 um mehr als 57 % gestiegen ist (Marelli et al. 2014). Zudem nahm in diesem Zeitraum der Anteil der Erwachsenen mit AHF um das 5-fache zu (Marelli et al. 2014). 2010 waren 66 % der Patienten mit AHF älter als 18 Jahre (Marelli et al. 2014).

In Deutschland leben momentan, diesem weltweiten Trend entsprechend, mehr Erwachsene als Kinder mit angeborenen Herzfehlern.

Todesfälle ereignen sich bei AHF in 76 % im Erwachsenenalter (Gilboa et al. 2010). Betroffen von dieser Tatsache ist auch die Klinik-Mortalität für herzchirurgische Eingriffe bei AHF, die bei Erwachsenen nicht nur von der Komplexität der Verfahren, sondern auch von Comorbiditäten bestimmt wird (Kogon und Oster 2014, van Gameren-2010, Hörer et al. 2012).

Bei allen Fortschritten hinsichtlich Überlebensraten und Lebensqualität der Betroffenen ist zu beachten, dass Patienten mit AHF in den meisten Fällen NICHT geheilt sind, sondern fast ausnahmslos chronisch herzkrank sind, da **anatomische und funktionelle Rest- und Folgezustände** bestehen. Da sich nicht nur der Schweregrad des Herzfehlers ändern kann, sondern auch Rückwirkungen des Herzfehlers auf den Gesamtorganismus und Comorbiditäten mit zunehmendem Alter der Patienten zu erwarten sind, die den Krankheitsverlauf mitbestimmen bedürfen alle EMAH bis ins hohe Erwachsenenalter einer **kontinuierlichen Nachsorge**.

Die Bedeutung dieser ständigen Betreuung wird durch die hohe **Hospitalisierungsrate** bei diesem Patientenkollektiv deutlich (Kaemmerer et al. 2008; Billett et al. 2008; Engelfriet et al. 2005). Kaemmerer et al (2008) publizierten eine Multicenter-Studie über **Krankenseinweisungen** bei über 1000 EMAH in fünf EMAH-spezialisierte Zentren

während eines Jahres. In mehr als 200 Fällen war die Aufnahme ungeplant und notfallmäßig, wobei Komplikationen des Herz-Kreislauf-Systems der häufigste Aufnahmegrund war. In 25 % der Fälle lagen aber nicht-kardiale Probleme vor, in denen eine Kooperation mit einer oder mehreren nicht-kardiologischen Fachdisziplinen erforderlich war. Hierzu gehörten insbes. die Bereiche Neurologie, Augenheilkunde, HNO, Gynäkologie, Psychiatrie, Radiologie, Dermatologie und Orthopädie. Vergleichbare Daten liefert eine große niederländische Studie von 2010 (Verheugt et al. 2010).

In der **vorliegenden Studie** wurde erstmals in einem großen Kollektiv von mehr als 800 konsekutiven EMAH, Männer (44 %) und Frauen (56 %), im Alter zwischen 16 und 80 Jahren (median 34,8 Jahre), die in unserem hochspezialisierten EMAH-Zentrum vorstellig wurden, der Frage nach dem Vorkommen von **Comorbiditäten** nachgegangen.

Das in die Studie eingeschlossene Patientenkollektiv beinhaltet nahezu alle AHF in nativer (22 %) oder operativ bzw. interventionell behandelter Form (78 %). Zudem wiesen viele Patienten ein Syndrom (n = 115), vorzugsweise das Marfan-Syndrom (n = 67) auf.

Insgesamt waren mittelschwere und schwere Formen (80 %) der AHF überproportional häufig vertreten. Trotz dieser Häufung befanden sich mit 89 % die meisten Patienten in einer niedrigen Funktionsklasse (n. Perloff), was für die gute Qualität der medizinischen Versorgung spricht.

**Comorbiditäten** waren bei etwa 95 % der untersuchten Patienten (n = 782/821) zu verzeichnen. Sie betrafen, in absteigender Häufigkeit, Krankheitsbilder aus den Bereichen Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen (n = 361), Gastroenterologie und Hepatologie (n = 253), Gynäkologie und Geburtshilfe (n = 245), Angiologie (n = 242), muskulo-skelettale Erkrankungen und Orthopädie/Traumatologie (n = 233), Neurologie und Psychiatrie (n = 200), Infektiologie /Immunologie / Allergologie (n = 206), HNO und Ophthalmologie (n = 149), Hämatologie (n = 138), Pulmonologie /Pleuraerkrankungen (n = 126), Urologie/Nephrologie (n = 79), Dermatologie (n = 53), Onkologie (n = 38) sowie andere (n = 144). Viele Patienten wiesen mehr als seine Zusatzproblematik auf.

Art und Häufigkeit der Comorbiditäten entspricht **nicht** dem, was sich in der Literatur zu Comorbiditäten bei EMAH findet.

Die Literaturhinweise erstrecken sich meist auf die Fachbereiche Pulmonologie, Nephrologie, Hepatologie, Neurologie und Psychiatrie sowie Angiologie (Cohen et al. 2013).

#### 4.1.1 Pulmonologie

Diverse Studien konnten zeigen, dass bei EMAH vielfach Lungenfunktionsstörungen vorhanden sind (Pianosi et al. 2009). In erster Linie handelt es sich dabei um restriktive Lungenfunktionsstörungen, deren tatsächliche Prävalenz allerdings unbekannt ist (Rigolin et al. 1997). In einer Untersuchung von Ginde et al. (2012) waren am häufigsten Patienten mit Fontan-Operation (89 %), Fallot-Tetralogie (76 %), Pulmonalklappenstenosen (60 %) oder Aortenisthmusstenosen-Repair (42 %) betroffen (Ginde et al. 2012).

Pleuro-pulmonale Erkrankungen waren auch in der vorliegenden Studie bei etwa 15 % (n = 126) der Fälle vorhanden, wobei Lungenbeteiligungen (n = 112) wesentlich häufiger waren als Pleura- (n = 6) und Zwerchfellbeteiligungen (n = 8).

Die Ursachen pleuro-pulmonaler Erkrankungen dürften multifaktoriell sein und im Zusammenhang mit Alteration 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 stehen (Cohen et al. 2013).

Ein weiterer Grund könnte die Hämodynamik des ursprünglichen Vitiums sein, die zu Entwicklungsstörungen der Lunge führt. Beispiel hierfür wäre die Unterdurchblutung der Lunge bei Fallot'scher Tetralogie oder bei Pulmonalstenose.

Auch eine Pharmakotherapie, z.B. mit Amiodaron (Cordarex®), kann Rückwirkungen auf die Lungenfunktion haben (Schwaiblmair et al. 2010).

Von Patienten mit erworbenen Herzfehlern ist bekannt, dass sich derartige Lungenfunktionsstörungen negativ auf deren Morbidität und Mortalität auswirken können (Sin et al. 2005). Es steht daher zu befürchten, dass Ähnliches auch für EMAH gilt. Alonso-Gonzalez et al. (2013) konnten in diesem Zusammenhang nachweisen, dass eine mittel- bis höhergradig eingeschränkte Lungenfunktion einen unabhängigen Prädiktor für das Überleben von EMAH darstellt (Alonso-Gonzalez et al. 2013).

Eine pulmonalvaskuläre Erkrankung bzw. eine pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH), kommt bei schätzungsweise 10 % der Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern vor

(Gorenflo et al. 2014) und kann die Lebensqualität und Lebensdauer negativ beeinflussen. Nach Daten des landesweiten niederländischen CONCOR-Registers (CONgenital COR vitia) über Erwachsenen mit AHF, lag die Prävalenz der PAH in einem Kollektiv von 5970 Patienten bei 4,2 %.

Bei 1 % der Betroffenen bestand eine durch Widerstandserhöhung im pulmonalen Kreislauf bedingte Shunt-Umkehr mit Zyanose (Engelfried et al. 2007). Diese als Eisenmenger-Syndrom bezeichnete, schwerste Form einer PAH bei AHF kompliziert in vielen Fällen den Spontanverlauf eines AHF mit relevantem primärem Links-Rechts-Shunt (Kaemmerer et al. 2013).

In der vorliegenden Arbeit wird die pulmonalvaskuläre Erkrankung nicht als eigene Entität oder Comorbidität berücksichtigt, da sie in direktem Zusammenhang mit dem Vitium steht und als Teil des AHF präexistent ist.

#### **4.1.2 Nephrologie**

Nierenfunktionsstörungen sind bei EMAH ebenfalls weit verbreitet. Bei 9952 englischen EMAH gab es im Vergleich zu Kontrollpersonen eine deutlich höhere Prävalenz chronischer Nierenerkrankung (Billett et al. 2007).

Dimopoulos et al. zeigten in einer Studie bei der Hälfte der Erwachsenen mit AHF eine Nierendysfunktion. Gegenüber der Allgemeinbevölkerung findet sich eine Nierenfunktionsstörung bei EMAH 18-mal häufiger bei nicht-zyanotischen und 35-mal häufiger bei zyanotischen Patienten (Dimopoulos et al. 2008).

Nierenfunktionsstörungen sind bei komplexen AHF, insbesondere bei zyanotischen Vitien, qualitativ und quantitativ besonders ausgeprägt (Dimopoulos et al. 2008).

Bei EMAH mit systemventrikulärer Dysfunktion entwickeln sich Nierenfunktionsstörungen bei niedrigem Herzzeitvolumen mit eingeschränkter Nierendurchblutung und im Rahmen von Störungen im Natriumhaushalt, bei Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, Volumenbelastungen, einer arterielle Hypertonie und einer Anämie (Cohen et al. 2013, Dimopoulos et al. 2008, Singh 2008). Auch ein erhöhter Venendruck, z. B. bei Patienten mit Fontan-Zirkulation, kann mit Nierenfunktionsstörungen einhergehen (Damman et al. 2009).

Liegt eine Zyanose vor, so kann die Nierenfunktion durch eine chronische Hypoxie und Ischämie sowie durch eine erhöhte Blutviskosität im Rahmen der reaktiven Erythrocytose geschädigt werden, die wiederum Nierenperfusion und Filtration beeinträchtigt (Cohen et al. 2013, Dimopoulos et al. 2008).

Andere Risikofaktoren für Nierenfunktionsstörungen bei EMAH sind u.a. Herzoperationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, steigendes Alter oder der Gebrauch nephrotoxischer Substanzen (z. B. Furosemid, Gentamycin uam.). Nierenfunktionsstörungen bei EMAH sind prognostisch ungünstig, da bei Vorliegen einer eingeschränkten Nierenfunktion das Mortalitätsrisiko höher ist als bei normaler Nierenfunktion, wobei insbes. Pat. mit komplexen AHF, Eisenmenger-Syndrom, Fontan-Operation oder Klappenerkrankungen betroffen sind (Dimopoulos et al. 2008).

In der vorliegenden Untersuchung waren Nierenfunktionsstörungen in den Nebendiagnosen relativ selten aufgeführt (6,7 %; 55 von 821). Dies hängt möglicherweise damit zusammen, dass nur solche Störungen der renalen Funktionsparameter Eingang in die Diagnosen gefunden haben, die therapie relevant waren. Sicherlich wäre es wichtig, künftig auch schon gering ausgeprägte laborchemische Deviationen zumindest aktenkundig zu machen und auf die Notwendigkeit einer nephrologischen Abklärung und von Verlaufskontrollen hinzuweisen.

#### 4.1.3 Hepatologie, Gastroenterologie

Zu **gastrointestinalen Erkrankungen** oder **Pancreaserkrankungen** bei EMAH findet man in der Literatur kaum spezifische Daten.

Das ist bemerkenswert, da in der vorliegenden Untersuchung Hinweise auf Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes recht häufig (12%; 99 von 821) waren. Pancreas-Erkrankungen kamen allerdings nur sehr selten vor (n = 4).

Fälle von **Leber-** (12%; 99 von 821) und **Gallenwegserkrankungen** (6,2 %; 51 von 821;) waren zahlreich. Dies entspricht den Angaben der Literatur, in der bei korrigierten und nicht-korrigierten AHF Leberfunktionsstörungen meist im Zusammenhang mit Leberstauung, Leberfibrose oder Leberzirrhose beschrieben werden.

Entscheidende Pathomechanismen für die Entstehung von Leberfunktionsstörungen bei AHF sind Druckerhöhungen im Bereich der Hohlvenen mit Leberstauung, eine verminderte Herzleistung mit niedrigem Herzzeitvolumen und konsekutiver Hypoxämie der Leberzellen, sowie durch Transfusionen oder hepatotoxische Medikamente (Asrani et al. 2012).

Beachtung finden muss aber auch die erhöhte Prävalenz der **Hepatitis-C** gerade bei EMAH, die in einer Ära operiert wurden, bevor Blutbankprodukte routinemäßig auf

Hepatitis untersucht wurden. Betroffen sind vor allem Patienten mit komplexen AHF und solche, die mehrfach operiert wurden (Wang et al. 2007).

Gehäuft findet sich Beschreibung von Leberveränderungen bei Patienten mit univentrikulärem Herzen, insbes. nach Fontan-Operation (Kaulitz et al. 2014). Demgegenüber beschreibt Kügel (2014) Leberveränderungen in Form von Leberstauung, Leberfibrose oder Leberzirrhose nicht nur nach Fontan-Operation, sondern bei EMAH auch nach Vorhofumkehroperation (nach Mustard oder Senning) wegen einer kompletten Transposition der großen Gefäße, sowie bei Patienten mit schwerer pulmonalerterieller Hypertonie und Rechtsherzbelastung im Rahmen eines Eisenmenger-Syndroms (Kügel 2014).

Wichtig erscheint der Hinweis, dass sich auch bei EMAH auf dem Boden einer Leberzirrhose ein hepatocelluläres Karzinom entwickeln kann (Ghaferi und Hutchins 2005). Lebererkrankungen können zudem auch zu Gerinnungsstörungen und Immunglobulin-Mangelsyndromen führen.

Obwohl inzwischen bekannt ist, dass Lebererkrankungen erhebliche Auswirkungen auf die Morbidität und Mortalität bei verschiedenen Krankheitsbildern haben können, sind die Auswirkungen einer Leberbeteiligung auf die Langzeitprognose bei EMAH noch nicht gut definiert.

Die Bedeutung von **Gallenwegserkrankungen** bei EMAH wird nicht selten unterschätzt. Häufig übersehen wird dabei, dass zyanotische Patienten mit AHF auch schon im jüngeren Erwachsenenalter zu Gallensteinen neigen. Bei ihnen entwickelt sich aufgrund des erhöhten Erythrozyten-turnovers bei sekundärer Erythrozytose eine Hyperbilirubinämie. Die erhöhten Konzentrationen von unkonjugiertem Bilirubin in der Galle lassen das Risiko für das Auftreten von Gallensteinen und nachfolgenden Cholecystitiden steigen. Letztere können im Rahmen einer Septikaemie sogar zur lebensbedrohlichen Komplikationen (z.B. Endokarditis) führen (Kaemmerer et al. 2011).

#### **4.1.4 Neurologie und Psychiatrie**

Neurologischen Problemen kommt bei AHF und insbesondere bei EMAH ebenfalls eine zentrale Bedeutung zu.

Hoffman et al (2010) zeigten anhand einer retrospektiven Analyse einer kombinierten Kanadisch-Europäischen Datenbank, dass 2% von 23.153 EMAH ein oder mehrere Schlaganfälle erlebt hatten. Damit liegt die Häufigkeit cerebrovaskulärer Insulte bei EMAH

10- bis 100-fach höher als in der normalen Bevölkerung (Hoffmann et al. 2010). Betroffen waren insbesondere zyanotische Patienten, bei denen 23 % (50 von 215) einen Schlaganfälle erlitten hatten. Neurologische Langzeit-Behinderungen blieben bei 25% der Betroffenen bestehen (Hoffmann et al. 2010).

Ursache ist vielfach eine systemische Embolie bei Rechts-Links-Shunt oder gekreuztem Shunt.

In diesem Zusammenhang kommt sog. paradoxen Embolien bei offenen For. ovale eine zunehmende Bedeutung zu (Carroll et al. 2013).

Obwohl Erkrankungen des psychiatrischen Formenkreises die psychosoziale und kognitive Entwicklung von EMAH erheblich beeinflussen, ist die Auswirkung auf Lebensqualität, Prognose und Mortalität nicht gut untersucht.

Studien deuten darauf hin, dass die Prävalenz psychiatrischer Störungen bei EMAH höher ist als in der Allgemeinbevölkerung (20 %), aber oft übersehen wird (Marino et al. 2012, Kovacs et al. 2009, Bromberg et al. 2003, Horner et al. 2000).

Psychosoziale und kognitive Störungen stehen bei EMAH möglicherweise im Zusammenhang mit biologischen und umweltbedingten Schädigungen in der Kindheit.

Bei den betroffenen Patienten kann es durch die kontinuierliche medizinische Nachsorge, häufige Krankenhauseinweisungen, die Notwendigkeit einer langfristigen Medikamenteneinnahme oder invasiver medizinische Eingriffe zu seelischen Belastungen kommen, die Krankheitswert haben (Cohen et al. 2013).

Besonders bei genetischen Erkrankungen und Syndromen, bei denen es durch einen begleitenden AHF zu einer Beeinträchtigung des cerebralen Blutflusses oder zu zyanosebedingten Schäden gekommen ist, können körperliche, kognitive und psychische Narben im Erwachsenenalter persistieren (Marino et al. 2012).

Auch medizinische und chirurgische Behandlungen der zugrundeliegenden AHF sind in der Lage, die psychosoziale und kognitive Entwicklung negativ zu beeinflussen (Bellinger et al. 2003). Im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe mit hypothermem Kreislaufstillstand kann es zu globalen cerebralen Ischämien oder Embolien ins Zentralnervensystem kommen, die Entwicklungsverzögerungen zur Folge haben (Shillingford und Wernovsky 2004).

Von erworbenen Herzerkrankungen ist bekannt, dass Depressionen den kardiovaskulären Gesundheitszustand, das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und die Letalität erhöhen (van Melle et al. 2004). Bei depressiven Patienten mit Herzinsuffizienz, die versäumen,



ihren Lebensstil zu verbessern und sich nicht an vorgegebene Medikationen halten, steigt das Risiko wiederkehrender kardialer Ereignisse und die Letalität (Lane et al. 2005).

Diese Fakten sollten auch für das Management von EMAH vermehrt Berücksichtigung finden, zumal die vorliegende Untersuchung zeigt, dass diese Probleme nicht selten sind: neuropsychiatrisch: 24 % (200 von 821, davon neurologisch 18 % (148 von 821) und psychiatrisch 6,3 % (52 von 821)).

Zudem sollte berücksichtigt werden, dass viele dieser Patienten auf die chronische Einnahme von Medikamenten angewiesen sind, die negative Auswirkungen auf die myokardiale Funktion haben können oder zu Rhythmusstörungen (z. B. erworbenes Long-QT-Syndrom) prädestinieren.

Die Bedeutung der Pharmakotherapie kommt auch in der vorliegenden Studie zum Ausdruck, die einen relativ hohen Anteil von Medikamentenverordnungen aus dem Bereich Psychiatrie mit Antidepressiva und aus dem Bereich Neurologie mit Antiepileptika dokumentiert.

#### **4.1.5 Angiologie**

Wie auch die vorliegende Untersuchung zeigt, haben EMAH ein erhöhtes Risiko für Komplikationen im Bereich der peripheren venösen und arteriellen Gefäße. Im vorliegenden Kollektiv fanden sich relevante Gefäßveränderungen bei 12,4 % (102 von 821; davon arteriell 2,9 % (24 von 821) und venös 9,5 % (78 von 821)). In der Literatur ist die wirkliche Prävalenz solcher Veränderungen nicht beschrieben.

Besonders gefährdet erscheinen Patienten nach vorausgegangenen multiplen vaskulären Manipulationen, wie z.B. Herzkatheterisierungen oder Kanülierungen für die Herzchirurgie.

Ursächlich können Funktionsstörungen systemischer Venenklappen bei hohem Venendruck oder endotheliale Dysfunktionen sein.

Eine Veneninsuffizienz kann sich insbesondere bei Patienten mit hohem ZVD und chronisch venöser Stauung entwickeln, wie man sie nach Fontan-Operation, Vorhofumkehr-Operation mit inferiorer Baffle-Stenose oder rigidem Baffle-Material sowie bei Trikuspidalklappen-Anomalien (z.B. Morbus Ebstein) findet. Valente wies darauf hin, dass eine ungünstige periphere Hämodynamik auch bei anderen AHF gefunden werden kann (Valente et al. 2010).

Daher ist weitere Forschung notwendig, um das Auftreten und die Auswirkung peripherer vaskulärer Komplikationen bei EMAH besser einschätzen zu können.

#### 4.1.6 Skelett / Orthopädie

In der vorliegenden Untersuchung haben EMAH eine Vielzahl muskulo-skelettaler bzw. orthopädischer Probleme. Im vorliegenden Kollektiv fanden sich solche Veränderungen bei 22,8 % (187 von 821).

Deformitäten der Wirbelsäule und konsekutiv im Bereich des Thorax-Skelettes finden sich bei EMAH insbesondere nach Sternotomie oder Thorakotomien. Herrera-Soto et al (2007) fanden nach thoraxchirurgischen Eingriffen bei 34% der Patienten eine Skoliose, Kyphose oder beides. Die Prävalenz war 10-fach höher als die der idiopathischen Skoliose.

Es wird allerdings vermutet, dass die Entwicklung einer Skoliose multifaktoriell bedingt ist und weniger auf das chirurgische Vorgehen zurückgeführt werden kann.

Zu beachten ist das hohe Aufkommen von Skelettanomalien bei Patienten mit Syndromen wie z.B. dem Marfan-Syndrom. In unserem Kollektiv von 67 Marfan-Patienten hatten 52,2 % (35 von 67) orthopädische Probleme.

#### 4.1.7 Stoffwechselerkrankungen und Störungen des Hormonhaushaltes

Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus, Hyperlipidaemie, Hyperurikaemie) und Störungen des Hormonhaushaltes (insbes. Schilddrüsenfunktionsstörungen) nahmen in der vorliegenden Untersuchung einen unerwartet großen Umfang an. Bei insgesamt 35 % (290 von 821) fanden sich eine oder mehrere endokrine oder metabolische Deviationen. Fälle von Schilddrüsenfunktionsstörungen fanden sich 170 mal (20,7 %; 170 von 821), metabolische Erkrankungen (z.B. Hyperurikämie, Hyperlipidaemie) 151 mal (18,4 %; 151 von 821) und ein Diabetes mellitus 23 mal (2,8 %; 23 von 821).

Bislang wurden Stoffwechselerkrankungen und Störungen des Hormonhaushaltes nur als ein Randphänomen im Zusammenhang mit AHF beschrieben worden und ursächlich am ehesten dem höheren Alter der Patienten angelastet.

Bei 9952 englischen EMAH beschreibt Billett et al. (2007) im Vergleich zu Kontrollpersonen eine deutlich Prävalenz von **Diabetes mellitus** (2,6 %) (Billett et al. 2007). Dies würde der bei uns gefundenen Prävalenz entsprechen. Dem gegenüber fanden Rodriguez et al in der nationalen Krankenhausaufnahmestatistik der USA bei Patienten mit Septumdefekten in 18 % einen Diabetes mellitus (Rodriguez et al. 2011)!

Die Bedeutung dieser Stoffwechselstörung kommt auch in der Art und dem Umfang der Pharmakotherapie zum Ausdruck.

Die relative Häufung der **Hyperurikaemie** in diesem Patientenkollektiv geht dabei am ehesten zu Lasten erhöhter Harnsäurewerte bei zyanotischen Herzfehlern. Dabei sollte allerdings beachtet werden, dass dies eher Ausdruck einer Nierenfunktionsstörung ist und weniger Hinweis auf eine genuine Gicht.

**Schilddrüsenfunktionsstörungen** finden sich, wie auch in der vorliegenden Studie zu erkennen ist, auch bei AHF gehäuft. Dies reflektiert die Tatsache, dass eine Schilddrüsenunterfunktion in der deutschen Normalbevölkerung zu den häufigsten hormonellen Erkrankungen gehört, von der 0,25 - 1 Prozent der Bevölkerung betroffen sind und deren Häufigkeit mit dem Alter zunimmt.

Erwähnenswert ist die in der vorliegenden Studie hohe Zahl von Schilddrüsenfunktionsstörungen bei Patienten, die wegen Rhythmusstörungen mit Amiodaron behandelt wurden (36 %; 10 von 28) sowie bei Patienten mit Trisomie 21 (86 % 19 von 22).

#### **4.1.8 Hämatologische Probleme**

Hämatologische Probleme betreffen vorzugsweise die Erythrocyten und Thrombozyten bei zyanotischen Patienten und im Rahmen des Eisenmangel-Syndroms. Zumeist finden sich bei diesen Krankheitsbildern Störungen im Sinne einer reaktiven Erythrocytose oder eine relative Anämie bei Eisenmangel und/oder Hinweisen auf einen Folsäuremangel (Kaemmerer et al. 2011).

Dies erkennt man auch an der relativ hohen Verordnungszahl von Eisen- und Folsäurepräparaten wegen Eisen- und Folsäuremangelsituationen in Folge eines hohen Zellumsatzes bei einer reaktiven Erthrocytose.

#### **4.1.9 Tumorerkrankungen**

Tumorerkrankungen fanden sich im hier untersuchten Patientenkollektiv relativ selten (4,6 %; 38 von 821). Malignome in Form von Colon- Hoden-, Prostata-, Cervix- oder Schilddrüsen-Tumoren hatten 1,1 % (9 von 821). In der Literatur gibt es auch nur vereinzelte Hinweise auf Malignome bei EMAH (z.B. Leberzell-Ca bei Fontan-Patienten).

#### **4.1.10 Geburtshilfe / Gynäkologie**

Die Zahl der Frauen, die aufgrund guter Lebensqualität trotz ihres AHF und trotz erfolgter Korrekturingriffe schwanger werden wollen, ist in den letzten Jahren stark gestiegen. Da

rheumatische Herzerkrankungen rückläufig sind, haben die meisten Frauen, die während der Schwangerschaft ein kardiales Problem entwickeln, einen AHF.

Dies erklärt die mit 245 von 821 Fällen (29,8 %) hohe Zahl der in der vorliegenden Studie aufgeführten Patientinnen mit gynäkologischen (7,6 %; 62 von 821) bzw. geburtshilflichen Problemen oder Schwangerschaften (22,3 %; 183 von 821).

Fast alle Schwangere mit AHF haben ein zumindest etwas erhöhtes Risiko für kardiale, geburtshilfliche und/oder fetale Komplikationen (Drenthen et al. 2007). Während sich bei insgesamt 0,2 – 4% aller Schwangerschaften kardiovaskuläre Komplikationen entwickeln, ist dies bei AHF in 11 – 20% der Fall (Kaemmerer et al. 1999).

Das mütterliche und fetale Risikoprofil hängt insbesondere von der Art des Herzfehlers, dem Kompensationsstatus bzw. dem funktionellen Ergebnis einer operativen oder interventionellen Behandlung ab. Da jedes Vitium spezifische Risiken hat, denen man in der Betreuung spezifisch Rechnung tragen muss, ist gerade bei diesen Frauen ein klares Konzept zur Führung von Schwangerschaft und Puerperiums unabdingbar (Rao und Ginns 2014). Kardiologen, Geburtshelfer und Anästhesisten müssen sich genau bewusst sein, welche Risiken für Mutter, Fötus und Neugeborene bestehen.

Infolgedessen ist eine multidisziplinäre Schwangerenbetreuung erforderlich, die den schwangerschaftsphysiologischen Veränderungen und deren Auswirkung auf die Grunderkrankung gerecht wird (Gohlke-Bärwolf und Kaemmerer 2010).

Ganz wichtig ist bei Frauen mit angeborenen Herzfehlern auch das Problem der Empfängnisverhütung. Dies traf in der aktuellen Studie bei immerhin mindestens 80 Patientinnen zu. Für die Verordnung dieser Präparate ist es von besonderer Bedeutung, das Krankheitsbild mit seinen Risiken sowie die Auswirkungen einer hormonellen Therapie auf den Patienten sowie Interaktionen mit parallel verordneten Pharmaka zu kennen.

#### **4.1.11 Pharmakotherapie bei AHF**

Ein ganz wichtiger Punkt in der Patientenversorgung betrifft, wie sich auch in den vorliegenden Daten erkennen lässt, die **spezielle Pharmakotherapie mit primär kardiovaskulär wirksamen Substanzen**. Hierzu zählen insbesondere Diuretica, **Betablocker, ACE-Hemmer und AT2-Blocker, gerinnungshemmende Substanzen in Form von Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern**, Digitalis-Glykoside und/oder Antiarrhythmika.

Zu beachten ist dabei, dass viele dieser verordneten Medikamente teils erhebliche Nebenwirkungen haben und Organschäden (z.B. Lungenfunktionsstörungen,

Schilddrüsenfunktionsstörungen, Cornea-Ablagerungen) verursachen können. Typisches Beispiel hierfür ist Amiodaron, das bei therapierefraktären Herzrhythmusstörungen, insbes. beim Vorliegen einer Ventrikelfunktionsstörung zum Einsatz kommt.

Darüber hinaus sind einige Aspekte erwähnenswert, die für Patienten mit angeborenem Herzfehler spezifisch sind und sich in der Studie dokumentieren ließen.

**Diuretika** werden bei AHF meist in Form von Schleifendiuretika (Furosemid, Torasemid), Thiaziden sowie Aldosteronantagonisten am häufigsten wegen Herzinsuffizienz, Störungen der Ventrikelfunktion und arterieller Hypertonie verordnet. Dabei ist die kombinierte Anwendung von Saluretika und Aldosteronantagonisten in diesem Kollektiv die Regel.

**ACE-Hemmer und AT2-Blocker** werden ebenfalls zur Behandlung einer Herzinsuffizienz, einer Ventrikelfunktionsstörung sowie einer arteriellen Hypertonie eingesetzt. Gegenüber Patientenkollektiven mit erworbenen Herzerkrankungen erscheinen diese Verordnungszahlen relativ niedrig. Dies kann erklärt u.a. dadurch erklärt werden, dass die Evidenz bezüglich der Wirksamkeit dieser Präparate bei AHF gering ist. Demgegenüber besteht sogar die Lehrmeinung, dass diese Medikamentengruppen bei Patienten mit morphologisch rechtem Systemventrikel wenig Wirkung zeigen.

Auffallend ist der sehr hohe Anteil von **gerinnungshemmenden Substanzen** aus der Gruppe der oralen **Antikoagulantien** oder **Thrombozytenaggregationshemmer** (62-mal vertreten). Dies reflektiert das hohe Risiko für thrombo-embolische Ereignisse in diesem Patientenkollektiv. Eingesetzt werden die Präparate zur Behandlung oder zur Prophylaxe im Rahmen von cerebrovaskulären Ereignissen, supraventrikulären Arrhythmien, Kardioversionen, bei mechanischem oder biologischem Herzklappenersatz, bei speziellen chirurgischen Therapieverfahren (Blalock-Taussig-Shunt, Fontan-Zirkulation, Conduits), beim Eisenmangel Syndrom, bei Zyanose, nach Implantation von Stents, „closure devices“ oder Schrittmachersonden.

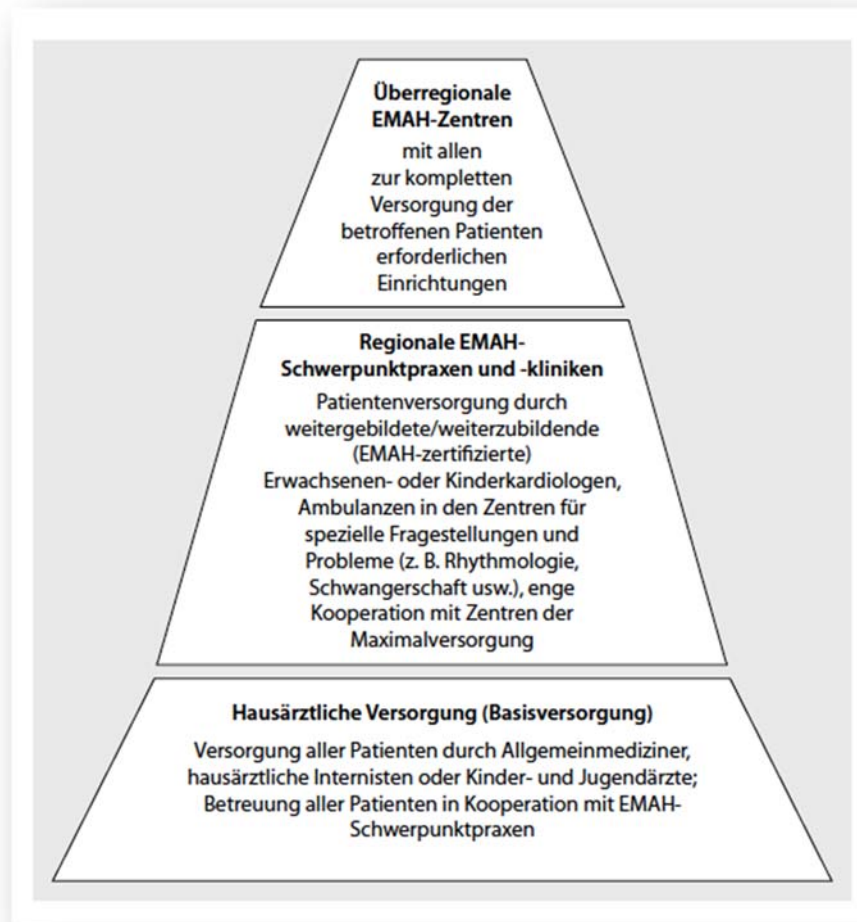
Die übrigen **kardiovaskulär wirksamen Pharmaka** werden deutlich seltener verordnet. Dies entspricht auch Trends in anderen Bereichen der Kardiologie, wo z.B. Digitalis-Glykoside bei der Herzinsuffizienz immer seltener zum Einsatz kommen. Ähnliches gilt für die Langzeit-Verordnung von Antiarrhythmika, auf die in Folge immer effektiver werdender elektrophysiologischen Behandlungsmaßnahmen immer häufiger verzichtet werden kann.

Weitere Aspekte der Pharmakotherapie wurden schon im Zusammenhang mit der Bedeutung der Comorbiditäten besprochen.

## 4.2 Gesundheitspolitische Relevanz der Studie

Da in nahezu allen Ländern erhebliche **Versorgungslücken** für EMAH bestehen, wurde dieser Tatsache in Deutschland als einem der ersten Länder der Welt systematisch entgegengewirkt. So wurden zur Verbesserung der EMAH-Versorgung vor wenigen Jahren unter Federführung der deutschen Fachgesellschaften für Kardiologie, Kinderkardiologie und Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie **„Empfehlungen für die integrierte interdisziplinäre Versorgung von Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH)“** und **„Empfehlungen für Erwachsenen- und Kinderkardiologen zum Erwerb der Zusatz-Qualifikation „Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern“ (EMAH)“** erarbeitet (Kaemmerer und Breithardt 2006) (Hess et al. 2007) (Schmaltz et al. 2008). Diese Empfehlungen haben die Grundlage für eine flächendeckende, bedarfsgerechte EMAH-Versorgung geschaffen, nach der in Deutschland EMAH in Abhängigkeit von Art, Schweregrad und Stadium ihres Herzfehlers innerhalb eines **dreistufigen Versorgungssystems** betreut werden sollen.

Nach diesem Konzept sollte die **Patientenversorgung in 3 Stufen** erfolgen (Abb. 10) (Kaemmerer et al. 2014). Die 1. Versorgungsstufe beinhaltet die hausärztliche Versorgung (Basisversorgung) durch spezifisch informierte Allgemeinmediziner und hausärztliche Internisten, die 2. Stufe die spezielle kardiologische Versorgung durch ausgebildete, auszubildende und EMAH-zertifizierte Erwachsenenkardiologen oder Kinderkardiologen in Schwerpunktpraxis oder regionalen EMAH-Kliniken. Für die Maximalversorgung (3. Stufe) wurden überregionale Zentren mit speziellen Kenntnissen und Erfahrungen in der Behandlung komplexer, schwerwiegender und seltener angeborener Herzfehler benannt (Kaemmerer und Breithardt 2006, Hess et al. 2007).



**Abb. 10:** Schema einer 3-stufigen EMAH-Versorgung in Deutschland (Kaemmerer und Breithardt 2006)

In der Grundlagen-Publikation „Empfehlungen für Erwachsenen- und Kinderkardiologen zum Erwerb der Zusatz-Qualifikation „Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern“ (EMAH)“ wird schon klar zum Ausdruck gebracht, dass zum Erwerb der Zusatzqualifikation „EMAH“ neben einer rein kardial bezogenen Versorgung auch **Begleiterkrankungen** einen wichtigen Raum einnehmen müssen. Daher wurde in die Weiterbildungsinhalte für den EMAH-Spezialisten aufgenommen, dass der Weiterzubildende nicht nur die einzelnen Herzfehlern kennen muss, sondern darüber hinaus auch besondere Kenntnisse und Erfahrungen im Umgang mit Begleiterkrankungen nachzuweisen hat, die über den Umfang der Grundweiterbildung im Schwerpunkt Kardiologie oder Kinderkardiologie hinausgehen (Hess et al. 2007). Explicit wird hier allerdings nur auf „Internistische Begleiterkrankungen“ verwiesen.

In den „Empfehlungen zur Qualitätsverbesserung der interdisziplinären Versorgung von Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH)“ erhalten die **Comorbiditäten** einen breiten Raum (Kaemmerer und Breithardt 2006). So wird klar zum Ausdruck gebracht, dass zumindest auf Ebene der „überregionalen EMAH-Zentren“ eine enge Kooperation mit Spezialisten anderer Fachdisziplinen existieren muss (Tab. 1), die in die Patientenversorgung (Konsiliardienste) zu integrieren sind. Deziert aufgeführt wird dabei die Kooperation mit den Bereichen Innere Medizin (insbesondere: Pneumologie, Hämatologie, Nephrologie, Gastroenterologie, Endokrinologie, Rheumatologie), Chirurgie, Radiologie (MRT; CT), Nuklearmedizin, Gynäkologie und Geburtshilfe, Neonatologie, Humangenetik, Neurologie, Orthopädie, Ophthalmologie, HNO, Zahn-/Mund-/Kieferklinik, Psychologie/Psychosomatik, Pathologie, Mikrobiologie/Infektiologie, Rehabilitationsmedizin sowie Arbeits-/Sport-/Sozialmedizin. Die Notwendigkeit, Comorbiditäten Beachtung einzuräumen und die Kooperation mit anderen Fachdisziplinen so stark zu betonen, entsprang der klinischen Erfahrung des Expertenteams, ohne dass es hierzu zum damaligen Zeitpunkt schon Daten gegeben hätte. Den erwähnten Empfehlungen der deutschen Fachgesellschaften für Kardiologie, Kinderkardiologie und Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie folgend, haben bis 2015 in Deutschland mehr als 250 Kardiologen und Kinderkardiologen die Zusatzbezeichnung EMAH erwerben können und 14 überregionale und 1 regionales EMAH-Zentrum wurden zertifiziert (Kaemmerer et al. 2014).

Kritisch anzumerken ist allerdings, dass sich die EMAH-Zentren bezüglich der Zahl der betreuten Patienten und der vorhandenen spezifischen Erfahrung erheblich unterscheiden, obwohl dies weder für Patienten noch für Zuweiser aus der Bezeichnung zu entnehmen ist. Von einigen zertifizierten EMAH-Zentren werden nur kleine Patientenzahlen überblickt und die dort tätigen Kardiologen und Kinderkardiologen können nicht immer über eine sehr große EMAH-Erfahrung verfügen (Kaemmerer et al. 2014).

Dies ist problematisch, da dementsprechend auch Kollegen anderer, nicht-kardiologischer Arbeitsbereiche lange Zeit benötigen werden, um ausreichend Erfahrung in der Beurteilung und Behandlung von Comorbiditäten bei EMAH zu erwerben.

Trotz aller Bemühungen muss man feststellen, dass momentan der Anteil von EMAH, die an einem Zentrum oder bei zertifizierten EMAH-Kardiologen behandelt wird, noch gering ist. Nach Schätzungen dürfen in der Bundesrepublik mehrere zehntausend EMAH nicht in entsprechend qualifizierter Überwachung oder Behandlung stehen. Genaue Zahlen sind



hierzu momentan nicht bekannt. Es stimmt aber mit Berichten aus den USA überein, nach denen von den rund 1,3 Millionen EMAH, die in den Vereinigten Staaten leben, nur ein kleiner Prozentsatz in Behandlung durch spezialisierte Einrichtungen steht, die den „Guidelines for the Management of Adult Congenital Heart Disease (ACHD)“ des „American College of Cardiology (ACC)“ von 2008 entsprechen (Fernandes et al. 2013). Somit besteht ein erheblicher Bedarf, die nicht regelhaft erfassten EMAH an eine entsprechend erfahrene Institution anzubinden, um dort nicht nur nach relevanten Rest- und Folgezuständen der einzelnen AHF zu suchen, sondern auch ein Screening auf relevante Comorbiditäten durchzuführen.

## 5 Schlussfolgerung und Ausblick

Die vorliegende Studie enthält erstmals umfangreichere „Real Life Data“ über die Versorgung von EMAH an einem hochspezialisierten Zentrum, die klar erkennen lassen, dass Comorbiditäten und extrakardiale Komplikationen bei EMAH häufig sind und ein zunehmendes Problem darstellen werden.

Diese Comorbiditäten sind oftmals direkte Folge des ursprünglichen AHF oder stehen im Zusammenhang mit dem Spontanverlauf des Herzfehlers bzw. mit den ergriffenen interventionellen oder operativen Behandlungsmaßnahmen.

Es ist schon jetzt klar, dass chronische Herzerkrankungen, zu denen die AHF ja gehören, niemals isoliert auftreten, sondern immer Auswirkungen auf andere Organsysteme haben. Umgekehrt wird aber auch der natürliche Verlauf des AHF stets von Störungen oder Erkrankungen anderer Organsysteme mitbestimmt.

Solche erworbenen Zusatzerkrankungen beeinflussen nicht nur die Lebensqualität eines Patienten, sondern möglicherweise auch seine Prognose entscheidend.

Dies wird auch in einer Publikation von Afilalo et al. betont, in der 2011 erstmals sogar den Begriff „Geriatric congenital heart disease“ verwendet wird. Afilalo et al. berichten über 3239 kanadische Patienten im Alter über 65 Jahre, die über 15 Jahre nachverfolgt wurden. Die Mortalität wurde in diesem Kollektiv weniger durch den zugrundeliegenden Herzfehler als durch Begleiterkrankungen (wie Demenz, Nieren- und gastrointestinale Krankheiten) bestimmt.

Oft bleiben Comorbiditäten für den Patienten und die betreuenden Ärzte zunächst unbemerkt, zumindest, wenn nicht gezielt danach gesucht wird.

Für das Management der Comorbiditäten ist es von zentraler Bedeutung, zu beachten, in welcher Form sie den Herzfehler beeinflussen. Darüber hinaus ist zu beachten, welche Einflüsse der zugrundeliegende Herzfehler auf die Entstehung und den Verlauf der Comorbidität ausübt.

Die vorliegende Arbeit dient somit als Grundlage für weitergehende Forschungsarbeiten. Diesen bleibt es überlassen, die engeren Zusammenhänge zwischen den erfassten Comorbiditäten und einzelnen Vitiengruppen bzw. Herzfehlern, dem Behandlungsstatus, der Funktionsklasse, dem Schweregrad des Vitiums, dem Zyanosestatus, dem Alter bei Nachuntersuchung, dem Geschlecht des Patienten usw. aufzudecken.

Derzeit gibt es noch keine festen Leitlinien für die Identifizierung und das Management dieser Comorbiditäten bei EMAH.

Möglicherweise kann die vorliegende Studie dazu beitragen, das Patientenmanagement zu verbessern, Screening-Protokolle zu entwickeln und einen multidisziplinären Ansatz für Diagnostik und Behandlung von Comorbiditäten bei EMAH zu finden, um damit auch die Prognose der Betroffenen weiter zu verbessern.

## 6 Studienbeschränkung

Die Studie wurde an einem Zentrum der Maximalversorgung für Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern durchgeführt. Dadurch entspricht die Verteilung der Patientinnen in Hinblick auf Art und Schwere des zugrundeliegenden Herzfehlers nicht dem typischen Patientengut, das von einem Hausarzt, einem Internisten oder einem Kardiologen gesehen wird.

Die Prävalenz komplexer Anomalien in diesen Institutionen ist wahrscheinlich wesentlich höher als in regionalen Krankenhäusern oder auch in regulären kardiologischen Abteilungen.

Die vorliegende Studie hat zudem Limitationen, da es sich um eine retrospektive Untersuchung handelt und keine Kontrollgruppe existiert.

Die vorgestellten Daten stammen von Patienten, die in Deutschland leben. Eine Verallgemeinerung der Schlussfolgerungen und Übertragung der gewonnenen Erkenntnisse auf Patienten, die in anderen Ländern oder in anderen Kulturkreisen leben, ist problematisch. Weitere Studien sind diesbezüglich erforderlich.

## 7 Zusammenfassung

Angeborene Herzfehler können durch nicht-kardiale Begleiterkrankungen kompliziert werden, die den Spontanverlauf des Krankheitsbildes bei behandelten und unbehandelten Patienten verändern oder gar verschlimmern.

Ziel dieser Studie war es, bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler Art, Häufigkeit und Management signifikanten nicht-kardialen Erkrankungen zu evaluieren.

In der kardiologischen Ambulanz eines tertiären Zentrums für Erwachsene mit angeborenem Herzfehler (Deutsches Herzzentrum München) wurden 821 konsekutive Erwachsene mit angeborenem Herzfehler identifiziert und nach deren schriftlicher Einwilligung in die Studie zur Erfassung von Comorbiditäten eingeschlossen.

Die eingeschlossenen Patienten (Alter: 18-79 Jahre, 56% weiblich) repräsentieren alle Arten und Schweregrade (nach der Perloff- und der ACC / AHA-Klassifikation) azyanotischer und zyanotischer Vitien.

Mehr als 10% hatten eine genetische oder syndromale Erkrankung.

Begleiterkrankungen und medizinische Probleme wurden bei den meisten Patienten diagnostiziert. Ein erheblicher Anteil der Erwachsenen mit AHF hat erhebliche nicht-kardiale Begleiterkrankungen, die den natürlichen Verlauf der Krankheit, die Prognose, die Behandlungsstrategien und die anstehenden Gesundheitskosten gravierend beeinflussen können.

Nicht-kardiale Begleiterkrankungen stammten überwiegend aus den medizinischen Fachbereichen Endokrinologie / Stoffwechselerkrankungen, Gastroenterologie / Hepatologie, Gynäkologie / Geburtshilfe, Angiologie, Orthopädie, Neurologie/Psychiatrie und andere.

Mindestens 74% aller Patienten standen unter einer chronischen kardialen und/oder nicht-kardialen Medikation.

Aus der Untersuchung geht hervor, dass zur Verbesserung der Langzeitversorgung der Betroffenen, und um deren organspezifische Besonderheiten zu verstehen, eine enge Zusammenarbeit zwischen Kardiologen und Spezialisten anderer Fachbereiche entscheidend ist.

Die derzeitige Praxis der kardiologischen und sonstigen medizinischen Versorgung von Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler wird auf Grund der erhobenen Studiendaten kritisch diskutiert und hinterfragt.

## Summary

Congenital heart disease (CHD) may be complicated by noncardiac comorbidities, which modify or aggravate the natural, the postoperative or the postinterventional course of the disorder.

The aim of this study was to evaluate type and frequency and management of significant noncardiac illnesses in adults with CHD.

In a tertiary care center for CHD (Deutsches Herzzentrum München / German Heart Center Munich) 821 consecutive ADULTS, admitted to the outpatient clinic were identified and evaluated for significant acquired comorbidities after having given written informed consent.

The patients included (age: range 18 - 79 ys; 56 % female) represent all types and severity grades (according to the Perloff- and the ACC/AHA-classification) of acyanotic and cyanotic CHD.

More than 10 % had a genetic or syndromic disorder.

Associated comorbidities and medical problems were diagnosed in most patients and a considerable proportion of adults with CHD has significant noncardiac comorbidities, which may profoundly influence the natural course of the disease, the prognosis, the treatment strategies and the upcoming health related costs.

NCCO mainly stemmed from the field of endocrinology/metabolic disease, gastroenterology/hepatology, gynecology/obstetrics, angiology, orthopaedics, neurology/psychiatry and others.

At least 74 % of all patients were on a chronic cardiac and/or non-cardiac medication.

In consequence, in order to understand all organ-specific aspects and to improve thus the long-term care for these patients close collaboration between congenital cardiologists and other subspecialties is crucial.

The current practice of cardiological and other medical care of adults with CHD is critically discussed and scrutinized.

## 8 Literaturverzeichnis

- Afilalo J, Therrien J, Pilote L, Ionescu-Ittu R, Martucci G, Marelli AJ. **Geriatric congenital heart disease: burden of disease and predictors of mortality.** J Am Coll Cardiol 2011;58:1509–1515
- Alonso-Gonzalez R, Borgia F, Diller GP, et al. **Abnormal lung function in adults with congenital heart disease: prevalence, relation to cardiac anatomy and association with survival.** Circulation 2013;127:882–890
- Asrani SK, Asrani NS, Freese DK, et al. **Congenital heart disease and the liver.** Hepatology 2012;56:1160–1169
- Baumgartner H. **An important attempt to improve the outcome of congenital heart disease in Europe.** Eur Heart J 2014;35:674-675
- Bellinger DC, Wypij D, duPlessis AJ, Rappaport LA, Jonas RA, Wernovsky G, Newburger JW. **Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: the Boston Circulatory Arrest Trial.** J Thorac Cardiovasc Surg 2003;126:1385-1396
- Billett J, Cowie MR, Gatzoulis MA, et al. **Comorbidity, health care utilisation and process of care measures in patients with congenital heart disease in the UK: cross-sectional population-based study with case control analysis.** Heart 2007;94:1194–1199
- 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;94:342-348
- Blozik E, Dubben HH, Wagner HO, Scherer M. **Comorbidity in medical guidelines: comparison of the current state, epidemiologic models and expert opinion.** Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes 2014;108:219-228
- Bromberg JJ<sup>1</sup>, Beasley PJ, D'Angelo EJ, Landzberg M, DeMaso DR. **Depression and anxiety in adults with congenital heart disease: a pilot study.** Heart Lung 2003;32:105-110
- Butera G, Chessa M, Eicken A, Thomson J. **Cardiac Catheterization for Congenital Heart Disease: From Fetal Life to Adulthood.** Springer-Verlag, 2015
- Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, Marks DS, Tirschwell DL, RESPECT Investigators. **Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke.** N Engl J Med 2013;368:1092-1100
- Cohen SB, Ginde S, Bartz PJ, Earing MG. **Extracardiac complications in adults with congenital heart disease.** Congenit Heart Dis 2013;8:370-380
- Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. **Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease.** J Am Coll Cardiol 2009;53:582–588
- Deutsche Herzstiftung (Hg.), **Deutscher Herzbericht 2013** (25. Bericht), Frankfurt a. M., 2013

- Dimopoulos K, Diller GP, Koltsida E, et al. **Prevalence, predictors, and prognostic value of renal dysfunction in adults with congenital heart disease.** *Circulation* 2008;117:2320–2328
- Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, et al. **Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review.** *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2303–2311
- Engelfriet P, Boersma E, Oechslin E, 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;26:2325–2333
- Engelfriet PM, Duffels MG, Möller T, Boersma E, Tijssen JG, Thaulow E, Gatzoulis MA, Mulder BJ. **Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease.** *Heart* 2007;93:682–687
- Fernandes SM, Pearson DD, Rzeszut A, Mitchell SJ, Landzberg MJ, Martin GR; American College of Cardiology, Adult Congenital Heart Disease Working Group, Adult Congenital Cardiac Care Associate Research Network. **Adult congenital heart disease incidence and consultation: a survey of general adult cardiologists.** *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1303–1304
- 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;129:1348–1352
- Gilboa SM, Salemi JL, Nembhard WN, Fixler DE, Correa A. **Mortality resulting from congenital heart disease among children and adults in the united states, 1999 to 2006.** *Circulation* 2010;122:2254–2263
- Ginde S, Bartz PJ, Hill GD, et al. **Restrictive lung disease is an independent predictor of exercise intolerance in the adult with congenital heart disease.** *Congenit Heart Dis* 2013;8:246–254
- Gohlke-Bärwolf C, Kaemmerer H. **Kardiologische Betreuung in der Schwangerschaft.** *Kardiologie* 2010;4:329–340
- Gorenflo M, Apitz C, Miera O, Stiller B, Schranz D, Berger F, Hager A, Kaemmerer H. **Pulmonary hypertension / pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease and therapy of pulmonary arterial hypertension in children.** *Dtsch Med Wochenschr.* 2014;139 Suppl 4:166–170
- 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* 2007;32:1998–2004
- Hess J, Bauer U, de Haan F, Flesh J, Gohlke-Bärwolf C, Hagl S, et al. **Recommendations for adult and paediatric cardiologists on obtaining additional qualification in "Adults with Congenital Heart Disease" (ACHD).** *Int J Cardiol* 2011;149:186–191
- Hess J, Bauer Ulrike B, de Haan F, et al. **Empfehlungen für Erwachsenen- und Kinderkardiologen zum Erwerb der Zusatz-Qualifikation „Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern“ (EMAH)** *Clin Res Cardiol* 2007;Suppl 2:19–26



- Hoffmann A, Chockalingam P, Balint OH et al. **Cerebrovascular accidents in adult patients with congenital heart disease.** Heart 2010;96:1223–1226
- Hörer J, Vogt M, Wottke M, Cleuziou J, Kasnar-Samprec J, Lange R, Schreiber C. **Evaluation of the aristotle complexity models in adult patients with congenital heart disease.** Eur J Cardiothorac Surg 2013;43:128-134
- Horner T, Liberthson R, Jellinek MS. **Psychosocial profile of adults with complex congenital heart disease.** Mayo Clin Proc 2000;75:31-36
- Kaemmerer H, Bauer U, Pensl U, et al. **Management of emergencies in adults with congenital cardiac disease.** Am J Cardiol 2008;101:521-525
- Kaemmerer H, Breithardt G. **Recommendations for the quality improvement of interdisciplinary care of adults with congenital heart anomalies.** Clin Res Cardiol 2006;95 Suppl 4:76-84.
- Kaemmerer H, Gorenflo M, Hoeper M, Huscher D, Ewert P, Pittrow D. **Pulmonary arterial hypertension in patients with congenital heart disease: current issues and health care situation.** Dtsch Med Wochenschr. 2013;138:1247-52
- Kaemmerer H, Hess J. **Congenital heart disease. Transition from adolescence to adulthood.** Internist (Berl) 2009;50:1221-1222, 1224-1227
- Kaemmerer H, Lummert E, Engelhardt A, Ewert P. **Angeborene Herzfehler: Zur Nachsorge ermutigen.** Der Hausarzt 2014;17:38-41
- Kaemmerer H, Meisner H, Hess J, Perloff JK. **Surgical treatment of patent ductus arteriosus: a new historical perspective.** Am J Cardiol 2004;94:1153-1154
- Kaemmerer H, Niwa K, Hess J. **Das Eisenmenger-Syndrom - vom Symptom zu Diagnose und Therapie.** UNI-MED, 1. Auflage. 2011; ISBN 978-3-8374-2177-4
- Kaemmerer H, Schneider KTM, Niesert S, Hess J. **Schwangerschaft bei Frauen mit angeborenen Herzfehlern.** Gynäkologe 1999;32:377-385
- Kaulitz R, Haber P, Sturm E, Schäfer J, Hofbeck M. **Serial evaluation of hepatic function profile after Fontan operation.** Herz. 2014 Feb;39:98-104
- Khairy P, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Abrahamowicz M, Pilote L, Marelli AJ. **Changing mortality in congenital heart disease.** J Am Coll Cardiol 2010;56:1149-1157
- Kogon B, Oster M. **Assessing surgical risk for adults with congenital heart disease: Are pediatric scoring systems appropriate?** J Thorac Cardiovasc Surg 2014;147:666-671
- Kovacs AH, Saidi AS, Kuhl EA, Sears SF, Silversides C, Harrison JL, Ong L, Colman J, Oechslin E, Nolan RP. **Depression and anxiety in adult congenital heart disease: predictors and prevalence.** Int J Cardiol 2009;137:158-164
- Kügel JM. **Hepatische Veränderungen bei Adoleszenten und Erwachsenen mit komplexen angeborenen Herzfehlern.** Inaugural-Dissertation, München, 2014
- Lane DA, Chong AY, Lip GY. **Psychological interventions for depression in heart failure.** Cochrane Database Syst Rev 2005;(1):CD003329
- Marelli AJ, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Guo L, Dendukuri N, Kaouache M. **Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010.** Circulation 2014;130:749-756

- Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, Peacock G, Gerdes M, Gaynor JW, Mussatto KA, Uzark K, Goldberg CS, Johnson WH Jr, Li J, Smith SE, Bellinger DC, Mahle WT; American Heart Association Congenital Heart Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular Nursing, and Stroke Council. **Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and management: a scientific statement from the American Heart Association.** *Circulation* 2012;126:1143-1172
- Neill CA, Clark EB. **The Developing Heart. A "History" of Pediatric Cardiology.** Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1995
- Perloff JK, Child JS, Aboulhson J. **Congenital heart disease in adults.** 3<sup>rd</sup> ed. WB Saunders, Philadelphia; 2008.
- Perloff JK, Warnes CA. **Challenges posed by adults with repaired congenital heart disease.** *Circulation* 2001;103:2637-2643
- Pianosi PT, Johnson JN, Turchetta A, Johnson BD. **Pulmonary function and ventilatory limitation to exercise in congenital heart disease.** *Congenit Heart Dis.* 2009;4:2-11
- Rao S, Ginns JN. **Adult congenital heart disease and pregnancy.** *Semin Perinatol* 2014;38:260-272
- Rigolin VH, Li JS, Hanson MW, et al. **Role of right ventricular and pulmonary functional abnormalities in limiting exercise capacity in adults with congenital heart disease.** *Am J Cardiol* 1997;80:315-322
- Rodriguez FH, Moodie DS, Parekh DR et al. **Outcomes of hospitalization in adults in the United States with atrial septal defect, ventricular septal defect, and atrioventricular septal defect.** *Am J Cardiol* 2011;108:290-293
- Schmaltz AA, Bauer U, Baumgartner H, et al. **Medical guideline for the treatment of adults with congenital heart abnormalities of the German-Austrian-Swiss Cardiology Specialty Society.** *Clin Res Cardiol* 2008;97:194-214
- Schmaltz AA, Bauer U. **Adults with congenital heart disease: treatment and medical problems.** *Herz* 2013;38:639-651
- Schoetzau A, van Santen F, Sauer U, Irl C. **Kardiovaskuläre Fehlbildungen in Bayern 1984 - 1991.** *Z Kardiol* 1997;86:496-504
- Schwaiblmair M, Berghaus T, Haeckel T, Wagner T, von Scheidt W. **Amiodarone-induced pulmonary toxicity: an under-recognized and severe adverse effect?** *Clin Res Cardiol* 2010;99:693-700
- Shillingford AJ, Wernovsky G. **Academic performance and behavioral difficulties after neonatal and infant heart surgery.** *Pediatr Clin North Am.* 2004;51:1625-1639
- Sin DD, Wu L, Man SF. **The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature.** *Chest* 2005;127:1952-1959
- Singh MN. **Care of the adult with congenital heart disease.** *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2008;10:505-515

- Valente AM, Bhatt AB, Cook S, et al. **The CALF (Congenital Heart Disease in Adults Lower Extremity Systemic Venous Health in Fontan Patients) study.** *J Am Coll Cardiol* 2010;56:144–150
- van Gameren M, Putman LM, Takkenberg JJ, Bogers AJ. **Risk stratification for adult congenital heart surgery.** *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;39:490-494
- van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA, et al. **Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis.** *Psychosom Med* 2004;66:814–822
- Verheugt CL, Uiterwaal CS, van der Velde ET, Meijboom FJ, Pieper PG, Sieswerda GT, Plokker HW, Grobbee DE, Mulder BJ. **The emerging burden of hospital admissions of adults with congenital heart disease.** *Heart* 2010;96:872-878
- Wang A, Book WM, McConnell M, et al. **Prevalence of hepatitis C infection in adult patients who underwent congenital heart surgery prior to screening in 1992.** *Am J Cardiol* 2007;100:1307–1309
- Warnes CA, Liberthson R, Danielson GK, Dore A, Harris L, Hoffman JIE, et al. **Proceedings of the 32nd Bethesda Conference: Care of the adult with congenital heart disease. Task Force 1: The Changing Profile of Congenital Heart Disease in Adult Life.** *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1161-1198
- Warnes CA. **The adult with congenital heart disease: born to be bad?** *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1-8
- Wren C, O'Sullivan JJ. **Survival with congenital heart disease and need for follow up in adult life.** *Heart* 2001;85:438-443

## 9 Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Typische Rest- und Folgezustände nach chirurgischer oder interventioneller Behandlung eines angeborenen Herzfehlers (Kaemmerer und Hess 2009)
- Tab. 2: Funktionelle Klassifizierung der angeborenen Herzfehler, modif. nach Perloff et al. 2008
- Tab. 3: Schweregrad-Einteilung der angeborenen Herzfehler gemäß Vorgaben des American College of Cardiology (Warnes et al. 2001)
- Tab. 4: Basisdaten der Studienteilnehmer
- Tab. 5: Hauptdiagnosen (in Gruppen)
- Tab. 6: Behandlungsstatus der eingeschlossenen 821 Patienten
- Tab. 7: Zuordnung von dokumentierten Comorbiditäten der eingeschlossenen 821 Patienten mit angeborenen Herzfehlern zu medizinischen Fachbereichen
- Tab. 8: Zusammenstellung der primär kardiovaskulär wirksamen Pharmaka nach Hauptgruppen
- Tab. 9: Zusammenstellung der primär kardiovaskulär wirksamen Pharmaka nach Haupt- und Untergruppen
- Tab. 10: Zusammenstellung der primär zur Behandlung der Comorbiditäten eingesetzten Pharmaka nach Hauptgruppen
- Tab. 11: Zusammenstellung der primär zur Behandlung der Comorbiditäten eingesetzten Pharmaka nach Haupt- und Untergruppen

## 10 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Alters- und Häufigkeitsverteilung von Patienten mit angeborenen Herzfehlern in Europa (aus: Baumgartner 2014)

Abb. 2: Die historische Entwicklung der kongenitalen Kardiologie im 20. Jahrhundert (mod. aus: Neill und Clark 1995, *The Developing Heart. A "History" of Pediatric Cardiology*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht)

Abb. 3: Zeitliches Auftreten von Todesfällen bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern (aus: Khairy et al. 2010, *Changing Mortality in Congenital Heart Disease*)

Abb. 4: Entwicklung der Mortalitätsrate für Patienten mit angeborenen Herzfehlern in Deutschland zwischen 1990 und 2011 (aus: Deutsche Herzstiftung (Herausgeber), *Deutscher Herzbericht 2013 (25. Bericht)*, Frankfurt a. M., Dez. 2013)

Abb. 5: Altersmäßige Verteilung der an der Studie teilnehmenden Patienten (n = 821)

Abb. 6: Zahl der Operationen und Re-Operationen der eingeschlossenen 821 Patienten

Abb. 7: Zuordnung von 821 Patientinnen zu Funktionsklassen nach Perloff et al. 2008

Abb. 8: Zuordnung von 720 der 821 Patienten zu einem Schweregrad (einfach, mittelschwer, schwer) in Abhängigkeit vom Typ des angeborenen Herzfehlers gemäß den Empfehlungen des American College of Cardiology (Warnes et al. 2001) sowie von 101 der 821 Patienten mit selteneren Anomalien zu einem Schweregrad (einfach, schwer) in Abhängigkeit vom Typ des angeborenen Herzfehlers gemäß eigener klinischer Erfahrung (DHM)

Abb. 9: Zuordnung von 782 dokumentierten Comorbiditäten zu medizinischen Fachbereichen in der Versorgung der eingeschlossenen 821 Patienten mit angeborenen Herzfehlern

Abb. 10: Schema einer 3-stufigen EMAH-Versorgung in Deutschland (Kaemmerer und Breithardt 2006)

## 11 Lebenslauf

Name:	Eckart Lummert	
Geboren:	15. August 1969 in Villingen	
Anschrift:	Windmühlenstr. 6 31311 Uetze-Hänigsen	
Eltern:	Dr. Lieselotte Lummert, Hausärztin i.R. Dr. Hartmut Lummert, Hausarzt i.R.	
Familie:	Ehefrau:	Katja Lummert, Apothekerin
	Kinder:	Antje Lummert, geb. 28.08.2000 Frauke Lummert, geb. 13.08.2002 Meike Lummert, geb. 28.04.2006
Schulbildung	1976 – 1980	Grund- und Hauptschule Hänigsen
	1980 – 1982	Orientierungsstufe Uetze
	1982	Beginn der Gymnasialzeit im Schulzentrum Uetze, die
	1990	mit dem Abitur in Buldern abgeschlossen wird.
Studium	1990 – 1999	Studium der Medizin an der Medizinischen Hochschule Hannover, MHH
Tätigkeiten	01.02.2000 – 31.07.2001	Medizinische Klinik des Kreiskrankenhauses Lehrte
	01.08.2001	Approbation als Arzt
	01.09.2001 – 28.02.2002	Weiterbildungsassistent in der chirurgischen- belegärztlichen Praxis Dres. Meier zu Eissen und Metge, Mendelssohnstr. 26, in Hannover
	01.03.2002 – 28.02.2003	Weiterbildungsassistent in allgemeinärztlicher Gemeinschaftspraxis Dres. L. u. H. Lummert, Heiko Kracke
	05.03.2003	Facharzt für Allgemeinmedizin / Allgemeinarzt
	10.03.2003	Zulassung als Facharzt für Allgemeinmedizin in Gemeinschaftspraxis mit Heiko Kracke

## **12 Selbständigkeitserklärung**

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

### **Beitrag zur Problematik nicht-kardialer Comorbiditäten bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern**

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 Herrn Prof Dr. med. Dr. med. vet. H. Kaemmerer

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 Medizinischen 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.

Zudem sind Auszüge der vorliegenden Dissertation vorab veröffentlicht worden:

- Lummert E., Hauser M., Vigl M., Pujol C., Braun S., Zachoval R., Fischereder M., Engelhardt A., Mebus S., Eicken A., Ewert P., Kaemmerer H. Noncardiac Comorbidities of Congenital Heart Disease in Adults. The American Journal of Cardiology, March 13e16, 2014

München, ..... 2015

.....  
Unterschrift

## 13 Danksagung

An dieser Stelle sage ich Herrn Prof. Dr. Dr. H. Kaemmerer, Schwerpunkt Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern an der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler, Deutsches Herzzentrum München, herzlichen Dank für die Überlassung des Themas, die persönliche Betreuung, seine Ratschläge bei der Auswertung der Daten und für die kritische Durchsicht der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. P. Ewert, Direktor der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler, Deutsches Herzzentrum München, gilt mein Dank, für die Genehmigung, die Studie an der von ihm geleiteten Klinik durchzuführen.

Herrn Dr. med. M. Vigl, Deutsches Institut für Ernährungsforschung, Potsdam-Rehbrücke (DIfE), Abt. Epidemiologie, danke ich ganz besonders für seine kompetente und engagierte Hilfe bei der Auswertung der Arbeit. Insbesondere bei der statistischen Datenbearbeitung und der Befundinterpretation hat er einen wesentlichen Beitrag geleistet.

Herrn PD Dr. med. M. Hauser, München, danke ich sehr für seine fachkundige Beratung bei der Befundinterpretation und Abfassung des Manuskriptes.

Den ärztlichen Mitarbeitern aller Institutionen und insbes. Frau Dipl.-Biologin A. Engelhardt, Deutsches Herzzentrum München, danke ich für die großartige und immer freundliche Unterstützung bei der Datenzusammenstellung und -auswertung.

Allen beteiligten Schwestern, insbesondere Frau M. Frysch, sowie den anderen Mitarbeitern der Klinik und Ambulanz sowie dem Kompetenznetz Angeborene Herzfehler, Berlin, danke ich für ihre tatkräftige Unterstützung.