

Technische Universität München  
Fakultät für Sport- und Gesundheitswissenschaften  
Lehrstuhl für Präventive Pädiatrie

## **Präventives Screening von Kindern und Jugendlichen mit angeborenem Herzfehler**

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sportmotorik und  
kardiovaskuläre Gesundheit

Barbara Anna Maria Reiner, M.Sc.

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

**Doktors der Philosophie (Dr. phil.)**

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Beckmann  
Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. Renate Oberhoffer-Fritz  
2. Prof. Dr. Jochen Weil  
3. Prof. Guido Pieles, Ph.D.

Die Dissertation wurde am 31.10.2019 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Sport und Gesundheits-  
wissenschaften am 05.10.2020 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

Summary .....	I
Zusammenfassung .....	III
1. Hintergrund .....	1
2. Ziele der Dissertation.....	1
3. Theorie und aktueller Forschungsstand.....	4
3.1. Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	4
3.2. Gesundheitsbezogene Lebensqualität herzkranker Kinder und Jugendlicher ...	5
3.3. Sportmotorische Fähigkeiten .....	6
3.4. Sportmotorische Fähigkeiten von Kindern und Jugendlichen mit CHD .....	7
3.5. Definition und Entstehung von Atherosklerose .....	9
3.6. Atherosklerose bei Kindern und Jugendlichen.....	10
3.7. Atherosklerose bei jungen Patient_Innen mit CHD .....	11
4. Studiendesign .....	12
4.1. Stichprobe .....	12
4.2. Methoden .....	13
4.2.1. Evaluation gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	14
4.2.2. Evaluation Sportmotorik und Leistungsfähigkeit .....	15
4.2.3. Evaluation Gefäßgesundheit .....	18
4.2.4. Datenauswertung .....	20
5. Publikationen.....	21
5.1. Zusammenfassung der Studie zur HRQoL .....	22
5.2. Zusammenfassung der Studie über Fontan-Patient_Innen.....	28
5.3. Zusammenfassung zusätzlicher Sportmotorik-Ergebnisse .....	34
5.4. Zusammenfassung der Studie über cIMT bei jungen CHD- Patient_Innen .....	37
5.5. Eigenanteil an den Studien.....	45
6. Diskussion.....	46
6.1. Lebensqualität.....	46
6.2. Sportmotorik bei jungen CHD-Patient_Innen .....	48
6.3. cIMT bei herzkranken Kindern und Jugendlichen .....	50
6.4. cIMT – eine geeignete Methode zur Früherkennung von Atherosklerose? .....	52
6.5. Einfluss der Schwere des Herzfehlers auf HRQoL, Sportmotorik und cIMT .....	54
7. Limitationen.....	54
8. Ausblick.....	55
Referenzen .....	56
Abkürzungsverzeichnis .....	60
Tabellenverzeichnis .....	61
Abbildungsverzeichnis .....	62
Erlaubnis zur Einbindung der Veröffentlichungen in die Dissertation.....	63

# Summary

Advances in diagnosis and treatment options have increased survival in children with congenital heart disease (CHD) substantially. Therefore, long-term outcome and health-related quality of life (HRQoL) become more and more relevant in medical aftercare. The aim of this dissertation was to determine the status quo in terms of quality of life (self-assessment), the development of sport motor skills and arterial vascular health in this patient population. Furthermore, the study aimed to identify diagnostic subgroups that require special attention in aftercare.

Children and adolescents (aged 7-17 years) who were undergoing their regular outpatient visit at the Department of Paediatric Cardiology and Congenital Heart Defects at the German Heart Centre in Munich were encouraged to participate. The project started in July 2014 with a pilot study evaluating the HRQoL and the sport motor skills of children and adolescents with CHD. From May 2015 to June 2017 additional parameters of vascular health were collected.

We determined HRQoL of 514 patients (191 female) by self-assessment with the KINDL® questionnaire. It was shown that the patients achieved equally good or statistically significant better values than healthy controls (CHD =  $78.6 \pm 9.8$ , controls =  $75.6 \pm 10.1$ ;  $p < 0.001$ ). Another key finding is that neither the type nor severity of heart defect had any impact on the consistently good outcome in quality of life. As previously shown in other studies on healthy subjects, the HRQoL of diseased adolescents is lower than in diseased children ( $r = -0,113$ ;  $p = 0,010$ ).

Sport motor skills were tested by five simple tests based on the Fitnessgram®. These strength and flexibility tests showed that CHD patients performed lower (24<sup>th</sup> percentile for the calculated total sport motor score;  $p < 0.001$ ) than healthy controls. Further, the severity of the heart defect had an impact on the test results. Patients with moderate ( $p = 0,015$ ) or complex CHD had significant lower motor performance values than participants with simple CHD. Subjects with a univentricular heart (Fontan) were also tested for their exercise capacity by cardiopulmonary exercise testing and demonstrated significant deficits in comparison to the norm (77.7% of predicted  $VO_{2peak}$ ;  $p < 0.001$ ). Consequently, all children and adolescents with CHD should be advised to be more active, especially patients with more complex heart defects.

Intima-media thickness of the common carotid artery (cIMT) was measured to determine vascular health and to identify high-risk-groups for vascular impairments. A comparison of the cIMT values of 385 patients with 86 controls showed that on average the diseased subjects had increased cIMT values. In a more detailed analysis, especially patients

with aortic coarctation (cIMT =  $0.487 \pm 0,037$ mm) or transposition of the great arteries (cIMT =  $0.487 \pm 0.038$ mm) had significant higher cIMT values in comparison to the controls (cIMT =  $0.449 \pm 0.039$ mm;  $p < 0.001$ ) and are therefore considered to have an elevated cardiovascular risk. Patients with other heart defects had no increased cIMT. The values of the central blood pressure correlated with the thickness of the intima-media and should be controlled routinely.

Since first signs of atherosclerosis are present in specific diagnostic subgroups an early screening is reasonable, to detect children and adolescents in risk for abnormal vascular structure.

# Zusammenfassung

Kinder und Jugendliche mit angeborenem Herzfehler (congenital heart disease, CHD) werden aufgrund verbesserter Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten immer älter. Durch diese Entwicklung treten Langzeitfolgen sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life, HRQoL) der Patient\_Innen in den Fokus. Ziel dieser Dissertation ist es, den Status quo in Bezug auf Lebensqualität (Selbsteinschätzung), die Entwicklung sportmotorischer Fähigkeiten und der arteriellen Gefäßgesundheit zu ermitteln und dabei Diagnosegruppen zu identifizieren, die spezieller Aufmerksamkeit in der Nachsorge bedürfen.

Dafür wurden Kinder und Jugendliche im Alter von 7-17 Jahren, die zwecks eines routinemäßigen Kontrolltermins in die Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie des Deutschen Herzzentrums München kamen, zur Teilnahme ermutigt. Das Projekt startete im Juli 2014 mit einer Pilotstudie zur Evaluation der Lebensqualität und Sportmotorik von Kindern und Jugendlichen mit angeborenem Herzfehler. Im Zeitraum von Mai 2015 bis Juni 2017 wurden zusätzlich Parameter der arteriellen Gefäßgesundheit erhoben.

Mit dem KINDL® Fragebogen wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität von 514 Patient\_Innen (191 weiblich) durch Selbstauskunft ermittelt. Es zeigte sich, dass die Herzkranken ebenso gute bzw. teils statistisch signifikant bessere Werte erzielten als eine gesunde Referenzgruppe (CHD =  $78,6 \pm 9,8$ ; Kontrollgruppe =  $75,6 \pm 10,1$ ;  $p < 0,001$ ). Ein weiteres zentrales Ergebnis war, dass weder die Art, noch der Schweregrad des Herzfehlers einen Einfluss auf die durchweg guten Ergebnisse der HRQoL hatten. Wie in anderen Studien bei Gesunden nachgewiesen wurde, war auch bei den CHD-Patient\_Innen die HRQoL von Jugendlichen geringer als bei Kindern ( $r = -0,113$ ;  $p = 0,010$ ).

Zur Überprüfung der Sportmotorik wurden fünf einfache Tests in Anlehnung an die Testbatterie des Fitnessgram® durchgeführt. Diese Kraft- und Beweglichkeitsübungen haben gezeigt, dass die herzkranken Kinder (z-Wert des Motorik-Gesamtwerts  $\hat{=} 24$ . Perzentile) durchschnittlich schlechter abschnitten als die gesunde Referenzgruppe ( $p < 0,001$ ). Der Schweregrad des Herzfehlers hatte dabei zudem signifikanten Einfluss auf die Testergebnisse. Patient\_Innen mit moderatem ( $p = 0,015$ ) oder komplexem Herzfehler ( $p = 0,001$ ) zeigten eine motorisch signifikant schlechtere Leistung als Proband\_Innen mit leichtem Herzfehler.

Bei Testteilnehmer\_Innen mit univentrikulärem Herzen (Fontan-Operation) wurde zudem die Ausdauerleistungsfähigkeit mit Hilfe einer Spiroergometrie erhoben.

Hier zeigten sich erhebliche Defizite im Bezug zur Norm (77,7% der zu erwartenden maximalen Sauerstoffaufnahme;  $p < 0,001$ ). Folglich sollten alle Kinder und Jugendlichen mit CHD aufgefordert werden aktiver zu sein, insbesondere Patient\_Innen mit komplexeren Herzfehlern.

Zur Bestimmung der arteriellen Gefäßgesundheit und zur Identifizierung von Hoch-Risiko-Gruppen für weitere Gefäßerkrankungen wurde die Intima-Media Dicke der Arteria carotis communis (cIMT) gemessen. Bei einem Vergleich der cIMT-Werte von 385 CHD-Patient\_Innen mit Gesunden ( $n=86$ ) zeigte sich, dass die Herzkranken im Schnitt höhere cIMT-Werte aufwiesen als die Referenzgruppe. Insbesondere Kinder und Jugendlichen mit Aortenisthmusstenose ( $cIMT = 0,0487 \pm 0,037\text{mm}$ ) und Transposition der großen Gefäße ( $cIMT = 0,487 \pm 0,038\text{mm}$ ) hatten signifikant dickere Gefäßwände als Gesunde ( $cIMT = 0,449 \pm 0,039$ ;  $p < 0,001$ ), weshalb ihr kardiovaskuläres Risiko als erhöht einzustufen ist. Patient\_Innen anderer Diagnosesubgruppen zeigten keine erhöhten Werte in der cIMT. Der zentrale Blutdruck korrelierte mit der gemessenen Dicke der Intima-Media und sollte daher routinemäßig kontrolliert werden.

Schlussfolgernd ist ein frühes Screening der Kinder und Jugendlichen mit CHD angebracht, da sie bereits erste Anzeichen einer Atherosklerose aufgezeigt haben und so abnormale Gefäßveränderungen frühzeitig erkannt werden können.

# 1. Hintergrund

Derzeit kommen global jährlich etwa 1,35 Millionen Neugeborene mit einem angeborenem Herzfehler (congenital heart disease, CHD) auf die Welt.<sup>1</sup> Die Prävalenz von CHD in Deutschland beträgt 1,08%. Diese Organfehlbildung stellt den häufigsten Geburtsfehler in Deutschland dar.<sup>2,3</sup> Dabei wird unter dieser Diagnose eine strukturelle Anomalie des Herzens bzw. der intrathorakalen großen Gefäße, kombiniert mit tatsächlichen oder potentiell signifikanten funktionellen Auswirkungen, verstanden.<sup>4</sup> Laut PAN-Studie<sup>2</sup> (Prävalenz angeborener Herzfehler bei Neugeborenen in Deutschland) ist die Verteilung des Schweregrads, eingeteilt nach internationalen Richtlinien<sup>5</sup>, wie folgt: 60,6% leichte, 27,4% mittelschwere und 12% schwere Herzfehler (HF).

Durch effektive Operationen und Therapien sowie ein gutes Krankheitsmanagement ist die Überlebensrate von Patient\_Innen mit CHD deutlich gestiegen.<sup>6,7</sup> Dennoch sind viele Operationen nur palliativ und nicht kurativ, was zu einer steigenden Zahl von jungen, chronisch kranken Erwachsenen führt,<sup>6,8</sup> welche spezielle Bedürfnisse in der Nachsorge haben. Insbesondere die wachsende Anzahl an Patient\_Innen mit komplexen Herzfehlern stellt eine große Herausforderung dar.<sup>8</sup>

Da die Patient\_Innen nun länger leben, ist anzunehmen, dass das Risiko von altersassoziierten Krankheiten, wie die Veränderung von Gefäßen oder Krebs, steigt.<sup>7</sup> Diese Entwicklung führt zu einem Umdenken in der Betreuung von Kindern mit CHD, weil nicht länger einzig die Lebenserhaltung von Bedeutung ist. Die funktionelle Gesundheit, eine gute Lebensqualität sowie die Senkung des Leidensdrucks sind von wachsendem Interesse.<sup>9</sup>

## 2. Ziele der Dissertation

Primäres Ziel dieser Arbeit ist die Identifikation von diagnostischen Subgruppen bei Kindern und Jugendlichen mit angeborenem Herzfehler, die bereits in jungen Jahren Gefäßveränderungen, motorische Defizite und/oder eine reduzierte Lebensqualität aufweisen. Durch die frühe Diagnostik soll es in Zukunft möglich sein, gefährdete Patient\_Innen rechtzeitig zu erkennen, zu fördern und gezielte präventive Angebote zu generieren. Die lebenslangen Konsequenzen, ausgehend von anatomischen oder funktionellen Einschränkungen – entweder durch den Herzfehler an sich, oder aber auch durch die lebensrettenden und daher zwingend notwendigen Operationen und Therapien – sind bisher nicht ausreichend bekannt. Durch die steigende Lebenserwartung von Patient\_Innen mit angeborenem Herzfehler<sup>6,7</sup> muss die entsprechende Nachsorge ausgeweitet

werden. Neben der Lebensrettung müssen nun verstärkt auch Ansätze zur Steigerung der Lebensqualität beachtet werden. Hierfür ist es von zentraler Bedeutung, den Status quo der Patient\_Innen zu kennen, Vergleiche zu Gesunden ziehen zu können und Hoch-Risiko-Gruppen für Langzeitfolgen zu identifizieren.

**Studie I: „Quality of life in young people with congenital heart disease is better than expected“<sup>10</sup>**

Ziel dieser Studie war zunächst, einen Einblick in die Selbsteinschätzung von Kindern mit angeborenem Herzfehler bezüglich ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erhalten. Neben einer Gegenüberstellung der Lebensqualität von gesunden und herzkranken Kindern unter Berücksichtigung des Alters und Geschlechts sollten auch Vergleiche zwischen einzelnen Diagnosegruppen der Herzpatient\_Innen gezogen werden.

**Das Besondere dieser Studie:** Hervorzuheben ist die hohe Patient\_Innenzahl, auf deren Aussagen sich die Ergebnisse stützen. Durch die hohe Fallzahl konnten verschiedene Herzfehlergruppen gebildet werden, so dass die Proband\_Innen gesondert nach Herzfehlerart begutachtet werden konnten. Dabei wurde ein besonderes Augenmerk auf Kinder mit komplexen Herzfehlern gelegt – bei bisher veröffentlichten Studien sind meist Kinder mit leichten oder moderaten Herzfehlern betrachtet worden. Kinder mit komplexem Herzfehler (wie etwa einem univentrikulären Herzen) sind nur selten befragt worden.

Außerdem konnten die Ergebnisse mit aktuellen Daten von gesunden Gleichaltrigen verglichen werden, die von 2011 - 2013 vom Lehrstuhl für Präventive Pädiatrie (TUM) erhoben wurden.

**Studie II: “Functional outcome in contemporary children with total cavopulmonary connection – Health related fitness, exercise capacity and health-related quality of life”<sup>11</sup>**

In dieser Studie liegt das Augenmerk auf jungen Patient\_Innen mit univentrikulärem Herzen nach einer Fontan-Operation bzw. einer totalen cavopulmonalen Anastomose (TCPC-Operation). Nach dieser palliativen Operation muss mit funktionellen Einschränkungen gerechnet werden. Ziel dieser Studie war, den Status quo der Patient\_Innen-Gruppe hinsichtlich der körperlichen Leistungsfähigkeit und Lebensqualität zu ermitteln.

**Das Neue bei dieser Studie:** Es gibt kaum Daten bezüglich der Sportmotorik, insbesondere nicht für die Krafftähigkeit und Beweglichkeit bei Fontan-Patient\_Innen. Bisher

konnten meist auch nur kleinere Stichproben mit diesem komplexen Herzfehler untersucht werden. Eine Einordnung dieser Patient\_Innen und ein Vergleich zu herzgesunden Kindern soll helfen, Kindern, Eltern, Lehrer\_Innen und medizinischem Personal einen besseren Einblick in die funktionellen Auswirkungen von etwaigen Aktivitätsrestriktionen aufzuzeigen. Die Ergebnisse können dazu beitragen, Kinder ausfindig zu machen, die einer individuellen Sportberatung und ggf. Therapie bedürfen, um Langzeitschäden und Folgeerkrankungen zu lindern. Die Evaluation der Lebensqualität hilft bei der Einordnung der Ergebnisse und kann bei der Entscheidung über zukünftige Therapien unterstützen.

### **Studie III: Carotid intima-media thickness in children and adolescents with congenital heart disease<sup>12</sup>**

Der Fokus dieser Studie lag in der Früherkennung von auffälligen Werten der Intima-Media Dicke der Arteria carotis communis (cIMT) bei Kindern und Jugendlichen mit angeborenem Herzfehler. Dabei sollten zum einen spezielle Hoch-Risiko-Patient\_Innen für erste Anzeichen einer frühen Atherosklerose identifiziert werden. Zum anderen sollten Risikofaktoren gefunden werden, die bei dieser jungen Patient\_Innengruppe mit abnormalen cIMT-Werten in Verbindung stehen.

**Das Alleinstellungsmerkmal dieser Studie:** Nach unserem Kenntnisstand ist dies die erste Studie, die aufgrund der hohen Fallzahlen einen direkten Vergleich (mit identischer Methodik) der einzelnen Herzfehlergruppen untereinander und mit Gesunden ermöglicht. Dank der vielen Teilnehmer\_Innen, konnten nicht nur gesunde Kinder und Jugendliche mit gleichaltrigen Herzpatient\_Innen verglichen werden, sondern auch die Gefäßgesundheit von Kindern und Jugendlichen mit verschiedenen Herzfehlern genauer untersucht und unterschieden werden.

Eine weitere Stärke dieser Studie ist der Vergleich zu einer eigens erhobenen gesunden Referenzgruppe. Da hier das gleiche Ultraschallprotokoll und Testmaterial verwendet wurden und zudem die Untersuchungen auch von der Doktorandin selbst durchgeführt wurden, ist mit keiner Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen. Dies war eine wesentliche Anforderung bei der Konzipierung der vorliegenden Studie, insbesondere seit der Veröffentlichung von Liao et al., da die Ergebnisse dort darauf hindeuten, dass es keine übertragbaren und generalisierbaren cIMT-Normdaten gibt.<sup>13</sup>

### 3. Theorie und aktueller Forschungsstand

Im Folgenden wird das zugrundeliegende Verständnis von Gesundheit, gesundheitsbezogener Lebensqualität, Sportmotorik und arterieller Gefäßgesundheit operationalisiert und der aktuelle Forschungsstand zu diesen Themen, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen mit angeborenem Herzfehler, dargestellt.

#### 3.1. Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Lebensqualität ist nur schwer exakt zu definieren. Über den Begriff und dessen Messbarkeit wird viel diskutiert und so entstanden über die Jahre hinweg zahlreiche Versuche, dieses Konstrukt zu operationalisieren. Eine große Schwierigkeit liegt darin, dass die Lebensqualität keine direkt messbare Größe ist und auch nicht direkt (oder nur schwer) beobachtet werden kann und somit Interpretationsspielraum bleibt.<sup>14</sup> Radoschewski<sup>15</sup> schlussfolgert:

*„Lebensqualität steht für die Gesamtheit der spezifischen und charakteristischen, miteinander verbundenen und sich wechselseitig beeinflussenden Eigenschaften menschlicher Existenz. Über Struktur und Ausprägung dieser Eigenschaften und ihre Zusammenhänge ist sie operationalisierbar, messbar und bewertbar. Lebensqualität (QoL) oder auch nur gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) sind als theoretische Konstrukte so komplex und multidimensional, dass es a priori nicht möglich ist, sie empirisch erschöpfend zu beschreiben und zu analysieren.“*

Die Autoren schlussfolgern, dass es nicht nur ein Maß für die QoL bzw. die HRQoL für alle Untersuchungszwecke gibt.<sup>15</sup> Es ist jedoch festzuhalten, dass, auch wenn der Begriff im Detail unterschiedlich definiert werden kann, dennoch über die zugrundeliegenden Dimensionen ein Konsens gefunden wurde. Als zentrale Bestandteile vorherrschender Definitionen werden die körperliche Verfassung, das psychische Befinden, die sozialen Beziehungen und funktionale Kompetenz gesehen.<sup>16</sup> Da es keine allgemein anerkannte Definition von (gesundheitsbezogener) Lebensqualität gibt, ist vor einer Untersuchung stets der zugrundeliegende Begriff zu definieren.

In dieser Arbeit wird nicht über die allgemeine Lebensqualität gesprochen, sondern über die spezifischere und nochmal abgrenzbare „gesundheitsbezogene Lebensqualität“.

Für diese Dissertation und die hierbei entstandenen Publikationen wird stets der Ge-sundheitsbegriff, wie von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert, zugrunde gelegt:

*„Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity.“<sup>17</sup>*

1993 definierte die WHO Lebensqualität wie folgt:

*“Quality of life is defined as an individual's perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns. It is a broad ranging concept affected in a complex way by the person's physical health, psychological state, level of independence, social relationships, and their relationship to salient features of their environment.“<sup>18</sup>*

Aufbauend auf diesem Verständnis von Gesundheit und Lebensqualität kann man das multidimensionale Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität operationalisieren. Dabei werden neben dem Gesundheitszustand auch physische, psychische und soziale Einflussfaktoren berücksichtigt. Außerdem wird die subjektive Sicht und Bewertung der Personen hervorgehoben. Hays<sup>19</sup> definierte die gesundheitsbezogene Lebensqualität wie folgt:

*„Health-related quality of life (HRQOL) refers to how well a person functions in their life and his or her perceived wellbeing in physical, mental, and social domains of health“.*

Dies steht im Einklang mit der Definition von Costello et al.<sup>20</sup>:

*“Health-related quality of life (HRQOL) may be defined as the influence of a specific illness, medical therapy, or health services policy on the ability of patients to both function in and derive personal satisfaction from various physical, psychological and social life contexts“.*

### 3.2. Gesundheitsbezogene Lebensqualität herzkranker Kinder und Jugendlicher

Die Erfassung der HRQoL kann im Klinikalltag bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen in mehreren Bereichen hilfreich sein. So können die Ergebnisse zum einen dazu verwendet werden, die (Gesundheits)bedürfnisse der jungen Patient\_Innen besser zu verstehen und zum anderen kann man so nicht nur die Arzt-Pati-

enten-Beziehung besser evaluieren, sondern durch das Erfahren der subjektiven Wahrnehmung der Patient\_Innen die Entscheidungsfindung für eine geeignete Therapie erleichtern.<sup>9</sup> Die Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit angeborenen Herzfehlern wurde schon in einigen Studien erfasst. Jedoch ist, aufgrund von methodischen Unterschieden in der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bisher keine generelle Aussage möglich. Die Vergleichbarkeit der Studien ist aufgrund der Verwendung verschiedener Messinstrumente, Untersuchung heterogener Gruppen, kleiner Patient\_Innengruppen oder des Fehlens geeigneter Kontrollgruppen oftmals schwer. Folglich gibt es einerseits Studienergebnisse, die von einer sehr guten bzw. nicht beeinträchtigten Lebensqualität von herzkranken Patient\_Innen berichten,<sup>21-24</sup> aber andererseits auch Studien, die eine von der Krankheit beeinträchtigte Lebensqualität gefunden haben.<sup>25-27</sup> Wichtig für die Aussagekraft einer Studie ist daher die Auswahl eines für die jeweilige Zielgruppe und Fragestellung geeigneten Fragebogens, die Unterteilung der Patient\_Innen in homogene Diagnosegruppen und die Wahl einer geeigneten gesunden Kontrollgruppe.

### 3.3. Sportmotorische Fähigkeiten

Diese Arbeit thematisiert die motorischen Fähigkeiten von jungen Patient\_Innen mit CHD. Zum besseren Verständnis werden hier zunächst die Begrifflichkeiten erläutert. Bös<sup>28,29</sup> definierte die motorischen Fähigkeiten als

*„die Gesamtheit der Strukturen und Funktionen, die für den Erwerb und das Zustandekommen von sportbezogenen Bewegungshandlungen verantwortlich sind. Auf einer ersten Ebene differenziert man motorische Fähigkeiten in konditionelle (energetische) und koordinative (informationsorientierte) Fähigkeiten. Auf weiteren Unterscheidungsebenen differenziert man in die auch als Grundeigenschaften bezeichneten motorischen Fähigkeiten Kraft, Ausdauer, Schnelligkeit, Beweglichkeit und Koordination.“<sup>29</sup>*

Zur Quantifizierung der motorischen Fähigkeiten wurden sportmotorische Tests durchgeführt.

*„Sportmotorische Tests (...) sind Bewegungsaufgaben, bei denen Probanden aufgefordert werden, das im Sinne der Aufgabenstellung bestmögliche Ergebnis (maximum performance) zu erzielen.“<sup>30</sup>*

### 3.4. Sportmotorische Fähigkeiten von Kindern und Jugendlichen mit CHD

Nachdem die Überlebensrate von Patient\_Innen mit angeborenem Herzfehler deutlich gestiegen ist, können und müssen die (Langzeit)Auswirkungen der strukturellen Herzfehler, Operationen und Therapien besser studiert werden.

Bjarnason-Wehrens et al.<sup>31</sup> zeichneten einen typischen Entwicklungsverlauf für CHD-Patient\_Innen auf und veranschaulichten, dass die Ängste der Eltern und eine mangelhafte Aufklärung über die Möglichkeiten und Bedeutung einer regelmäßigen körperlichen Aktivität zur Überbehütung und einer reduzierten Leistungsfähigkeit führen können. Eine Überbehütung kann ferner zur sozialen Isolation und zu einer geringeren gesellschaftlichen Teilhabe und folglich einer mangelnden Wahrnehmungsleistung und motorischen Entwicklung der jungen Patient\_Innen führen. Durch eine regelmäßige Teilnahme an psychomotorischen Trainingseinheiten würde sich nicht nur die körperliche Aktivität verbessern, sondern auch die motorische Leistungsfähigkeit, der Aktionsradius sowie die psychische und soziale Entwicklung.

Eine Überbehütung durch die Eltern<sup>32-34</sup> sowie die körperliche Leistungsfähigkeit<sup>35, 36</sup> und Entwicklung<sup>31, 37, 38</sup> der Kinder wurden bereits mehrfach untersucht. Die Aussagen bezüglich der motorischen Entwicklung und körperlichen Leistungsfähigkeit sind jedoch, ähnlich wie der Kenntnisstand zu HRQoL, heterogen und in manchen Fällen noch nicht gut genug erforscht.

Aus Mangel an passenden Studien bezüglich körperlicher Aktivität von Kindern mit CHD, orientieren sich die bisherigen Empfehlungen für CHD-Patient\_Innen an den Vorgaben für gesunde Kinder und Jugendliche.<sup>39</sup> Ausgenommen von den Empfehlungen für einen aktiven Lebensstil sind generell nur sehr wenige Diagnosegruppen, wie etwa Patient\_Innen mit Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, Restobstruktionen, Lungengefäßerkrankungen, Aortenstenosen oder eine niedrige systemische Ventrikelfunktion.<sup>39, 40</sup> Für die meisten Patient\_Innen sollte ein aktiver Lebensstil befürwortet werden, da Bewegung für die Entwicklung der Kinder und deren Gesundheitszustand eine wichtige Rolle spielen kann. Hierbei muss betont werden, dass die Empfehlungen sich auf moderate Intensitäten beziehen und nicht auf hoch intensive Aktivitäten (wie gezieltes Fitnesstraining bzw. Wettkampfsport).<sup>39</sup> Insbesondere Kontaktsportarten sind für einige Diagnosegruppen (z.B. Fontanpatient\_Innen) nicht zu empfehlen.<sup>40</sup> Für intensiveres Training sollten CHD-Patient\_Innen Rücksprache mit Fachleuten halten, die die gesamte Krankheitsgeschichte und Therapie kennen und zum Beispiel die Ergebnisse einer Spiroergometrie in die Entscheidung mit einbeziehen können.<sup>39, 41</sup> Im Statement der „Ame-

merican Heart Association“ wird für Kinder mit CHD eine körperliche Aktivität von mindestens 60min/Tag empfohlen. Zudem sollte dreimal in der Woche zeitweise intensiver trainiert und Kraftübungen durchgeführt werden. Unabhängig von den Richtlinien für ein aktives Leben wird geraten, die Zeit mit sitzenden Tätigkeiten zu minimieren.<sup>39</sup> Es hat sich gezeigt, dass Erwachsene, die zwar das tägliche minimale Aktivitätsniveau erreichen, aber gleichzeitig lange Phasen inaktiv sind, weiterhin ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen haben.<sup>42, 43</sup> Ähnliches wurde auch bei Kindern nachgewiesen: Lange sitzende Tätigkeiten (z.B. Fernsehen, Computerspielen) zeigten sich unabhängig von der körperlichen Aktivität als Risikofaktor für die Gesundheit.<sup>44-46</sup>

Ko et al.<sup>47</sup> veröffentlichten 2018 die Ergebnisse einer Studie mit 4028 befragten Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler zu ihrem Gesundheitszustand und körperlichen Aktivitäten. Dabei erreichten nur 30% der Befragten das empfohlene Aktivitätsminimum.

Voss et al.<sup>48</sup> untersuchten mittels Akzelerometer (Beschleunigungsmesser) die körperliche Aktivität von 90 Patient\_Innen mit angeborenem Herzfehler im Alter von 8-19 Jahren in Kanada. Zentrales Ergebnis dieser Studie war, dass Kinder mit angeborenem Herzfehler ein vergleichbares Aktivitätslevel wie eine gesunde Referenzgruppe aus Kanada zeigten. 8% der CHD-Patient\_Innen (versus 7% der Gesunden) erreichten die Empfehlung von 60min Bewegung mit moderater bis höherer Intensität pro Tag. Der Median der CHD-Gruppe lag bei 49min/Tag (versus 50min/Tag bei Gesunden). Der Schweregrad des Herzfehlers zeigte keinen Unterschied in der täglichen körperlichen Aktivität. Die Autorengruppe wies jedoch auf das allgemein sehr geringe Aktivitätsniveau bei Gesunden und CHD-Patient\_Innen hin.

Ferner konnte gezeigt werden, dass körperlich aktive Patient\_Innen ihren Gesundheitszustand besser bewerteten als Inaktive. Dieser Zusammenhang von körperlicher Aktivität und dem Gesundheitszustand kann nicht nur durch subjektive Einschätzungen, sondern auch objektiv messbare Parameter bestätigt werden. Myers et al.<sup>49</sup> zeigten, dass die körperliche Leistungsfähigkeit ein starker Prädiktor für das Sterberisiko – bei Gesunden, aber auch bei Männern mit diagnostizierter kardiovaskulärer Erkrankung - ist. Dieser Zusammenhang ist bei gesunden Menschen schon in zahlreichen Studien beobachtet worden.<sup>50-52</sup> Diller et al.<sup>53</sup> berichteten sowohl eine reduzierte maximale Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2peak}$ ) bei CHD-Patient\_Innen als auch die Bedeutung der  $VO_{2peak}$  als prognostischen Faktor für zukünftige Krankenhausaufenthalte und Mortalität im Folgejahr.

Swan et al. stellten fest, dass viele Patient\_Innen zu wenig Beratung zu sportlichen Aktivitäten erhalten hatten und so die einen zu viel, andere deutlich zu wenig Sport im Vergleich zu den Empfehlungen für sie ausübten.<sup>54</sup> Zentrales Ergebnis einer weiteren Untersuchung von herzkranken Kindern war, dass 65% der Befragten nicht wussten,

wie viel Sport für sie gut ist und ob sie bestimmte Sportarten meiden müssen.<sup>55</sup> In einem Positionspapier von Hirth et al.<sup>41</sup> wurde festgehalten, dass präpubertäre Kinder keine Sportrestriktionen benötigen, jedoch im Jugend- und Erwachsenenalter einer teils ausgedehnten Diagnostik bedürfen, um herauszufinden, bis zu welchem Ausmaß die Patient\_Innen belastbar sind und ob sie einen leistungsorientierten Sport ohne Risiko ausführen können. In dem Positionspapier werden generelle Empfehlungen (von keine Limitationen bis nur leichte dynamische Bewegungen) für Patient\_Innen mit unterschiedlichen Herzfehlertypen gegeben.

Mit steigender Lebenserwartung sollte die präventive Diagnostik und Behandlung von möglichen motorischen Defiziten ein wichtiger Bestandteil in der Betreuung von herzkranken Kindern und Jugendlichen sein.<sup>31</sup> Ein Sportverbot führt bei Kindern nicht nur zu einer schlechteren Motorik, sondern hat auch einen erheblichen Einfluss auf deren Lebensqualität.<sup>31, 56</sup> So kann allgemein die Teilnahme an sportlichen Aktivitäten vor Depression und Suizidgedanken bei Jugendlichen schützen<sup>57</sup> und eine emotionale sowie psychosoziale Entwicklung der Kinder fördern.<sup>58</sup>

Zu den motorischen Fähigkeiten von Kindern und Jugendlichen mit CHD gibt es bisher nur wenige Studien.<sup>59</sup> Bjarnason-Wehrens et al.<sup>59</sup> zeigten, dass diese Patient\_Innen-Gruppe Defizite in der motorischen Entwicklung hat – und dies unabhängig davon, ob ein Kind operiert werden musste oder nicht. Stieh et al.<sup>60</sup> beobachteten hingegen normale Werte für die Fein- und Grobmotorik azyanotischer Patient\_Innen im Vergleich zu den nachgewiesenen eingeschränkten Fähigkeiten der zyanotischen Kinder. Den Unterschied hierfür sahen sie unter anderem in der lang andauernden Hypoxämie in der frühen Kindheit. Beide Studien<sup>59, 60</sup> kamen zu dem Ergebnis, dass Kinder mit offener Herzoperation eine im Schnitt schlechtere motorische Leistung vorweisen als CHD-Patient\_Innen, die keine Operation benötigten. Eine weitere Studie untermauerte die Defizite der motorischen Entwicklung bzw. Gesamtkörperkoordination und zeigte gleichzeitig, wie wirksam und wichtig ein gezieltes Bewegungsprogramm sein kann.<sup>61</sup>

Die Bedeutung von Bewegung ist sehr hoch, da Bewegungsmangel nicht nur die körperliche Leistungsfähigkeit senkt, sondern auch die emotionalen, psychosozialen und kognitiven Fähigkeiten negativ beeinflussen kann.<sup>61, 62</sup> Der Einfluss von Bewegung wirkt sich direkt positiv auf die Entwicklung des Kindes aus, ist zusätzlich aber auch deshalb bedeutsam, weil inaktive Kinder auch zu inaktiven Erwachsenen werden.<sup>45, 63-65</sup>

### 3.5. Definition und Entstehung von Atherosklerose

Unter dem Begriff „Arteriosklerose“ werden verschiedene Gefäßerkrankungen zusammengefasst, die sich durch fibröse Umbauprozesse der Gefäßwände auszeichnen.<sup>66</sup>

Die Arteriosklerose ist eine Systemerkrankung und kann in einer koronaren Herzerkrankung, einer Arteriosklerose der Halsschlagader inkl. Schlaganfall bzw. transitorischen ischämischen Attacken oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit münden.<sup>67</sup> Die Atherosklerose wird häufig als Synonym für die Arteriosklerose genutzt, was jedoch nicht ganz richtig ist. Die Atherosklerose ist die häufigste Unterform der Arteriosklerose, schließt dabei aber z.B. die Mönckebergsche verkalkende Mediasklerose nicht mit ein.<sup>66</sup> Während die Arteriosklerose die Verhärtung der Arterienwand unabhängig von der Genese bezeichnet, definiert die WHO Atherosklerose als eine variable Kombination von Veränderungen der Intima. Durch eine chronische Entzündungsreaktion der Arterienwand werden Leukozyten angehäuft, ortsständige Gefäßzellen aktiviert und es bilden sich proinflammatorische Zytokine.<sup>66, 68</sup>

Es gibt verschiedene Modelle, die asymptotische Patient\_Innen aufgrund der individuell vorliegenden Risikofaktoren einer Gruppe mit geringem, moderatem oder hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen zuordnen. Verschiedene Studien haben nun aber gezeigt, dass es hier häufig zu einer Fehlklassifizierung des Risikos kommt.<sup>69, 70</sup> Problematisch ist, dass bei vielen Modellen, z.B. beim Risikoscore nach Framingham, eine Einteilung aufgrund des Vorhandenseins von traditionellen Risikofaktoren vorgenommen wird. Dadurch können Personen mit z.B. sehr hohem und sehr geringem Risiko für einen Herzinfarkt oder Schlaganfall identifiziert werden. Prozentual ereignen sich die meisten Herzinfarkte aber in der Gruppe mit mittlerem Risiko – in dieser Gruppe ist v.a. bei jungen Erwachsenen die Vorhersagekraft durch Risikofaktoren gering.<sup>71, 72</sup> Eine gute Methode zur Messung des kardiovaskulären Risikos würde demzufolge die direkte Betrachtung und Einschätzung von Plaques darstellen. Da der pathogenetische Prozess schon vor der Manifestation der Krankheit beginnt und dennoch bei Kindern das Vorliegen von Plaques selten ist, stellt die Messung der carotid Intima-Media Dicke (cIMT) als subklinischer Marker eine sinnvolle Ergänzung zum Plaquescreening dar.<sup>73</sup>

### 3.6. Atherosklerose bei Kindern und Jugendlichen

Zahlreiche Studien haben sich mit der Suche nach prognostisch ungünstigen Faktoren für Atherosklerose und der Frage, wann diese Krankheit ihren Anfang nimmt, beschäftigt. Autopsiestudien bewiesen, dass die ersten Anzeichen bereits in jungen Jahren sichtbar sind. Enos et al. fanden beispielsweise bei den Autopsien von 300 jungen Soldaten (soweit bekannt, war das Durchschnittsalter 22,1 Jahre) sogenannte „fatty streaks“ (arteriosklerotische Gefäßveränderungen; makroskopisch sichtbare Lipidablagerungen). Insgesamt zeigten sich bei 77,3% der untersuchten Herzen Anzeichen einer koronaren Atherosklerose.<sup>74</sup> Nicht nur Autopsien sondern z.B. auch die Untersuchungen

von Herztransplantierten bekräftigen die Theorie, dass „fatty streaks“ bereits im Kindesalter existieren, die sich dann im Jugend- und Erwachsenenalter zu fibrösen Plaques entwickeln können<sup>75</sup>, bzw. sich kardiovaskuläre Erkrankungen manifestieren. Traditionelle Risikofaktoren, die eine frühe atherosklerotische Gefäßveränderung begünstigen, sind z.B. Übergewicht<sup>76</sup>, Dyslipidämie<sup>77</sup>, Diabetes mellitus<sup>78</sup>, Bluthochdruck<sup>79</sup> und Rauchen<sup>77</sup>.

### 3.7. Atherosklerose bei jungen Patient\_Innen mit CHD

Patient\_Innen mit CHD zählen zu einer Hochrisiko-Gruppe für frühe Atherosklerose und obwohl nur wenige Patient\_Innen schon in Kindheitstagen Symptome zeigen, können erste Anzeichen einer Gefäßerkrankung bereits existieren. Normalerweise ist der Fortschritt der Erkrankung langsam und Auswirkungen zeigen sich erst im späteren Erwachsenenalter, aber manche chronische Erkrankungen sind mit kardiovaskulären Ereignissen im Kindesalter bzw. frühem Erwachsenenalter assoziiert. Für diese Gruppen ist es von enormer Bedeutung, das Risiko zu senken und zusätzlichen chronischen Erkrankungen vorzubeugen. Bis heute gibt es noch nicht viele Erkenntnisse bzgl. kardiovaskulärer Erkrankungen und der Entwicklung von Atherosklerose bei Kindern mit angeborenem Herzfehler.<sup>80</sup>

Früher war der Fokus der Spezialisten auf die Lebensrettung gerichtet, aber heutzutage wurde die Bedeutung eines ganzheitlichen, multifokalen Therapieansatzes erkannt.

Alle traditionellen Risikofaktoren spielen auch für Patient\_Innen mit CHD eine wichtige Rolle – und manche davon sind für die Erkrankten von besonderer Bedeutung. Beispielsweise ist die Wahrscheinlichkeit für einen bewegungsarmen Lebensstil bei diesen Patient\_Innen höher als bei gesunden Gleichaltrigen.<sup>81, 82</sup> Zusätzlich zu den traditionellen Risikofaktoren gibt es spezielle Effekte, die ein Fortschreiten der Atherosklerose begünstigen können, wie z.B. Auswirkungen des Herzfehlers an sich, oder die Folgen von notwendigen Operationen und Therapien.<sup>81, 83-85</sup>

So hat sich zum Beispiel gezeigt, dass Patient\_Innen mit einer Isthmusstenose der Aorta trotz erfolgreicher Operation ein hohes Risiko für eine abnormale Gefäßfunktion aufweisen<sup>83, 84</sup> und dies kann wiederum zu einer langfristigen, systemischen Hypertonie führen.<sup>80</sup> Die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit ist die häufigste Todesursache in dieser Diagnosegruppe.<sup>83, 84</sup> Bei Patient\_Innen mit Anomalien der Koronararterien wurden bereits Auffälligkeiten des Blutflusses (z.B. nach arteriellem Switch) nachgewiesen. Diese Abweichungen können zu einer frühen Entwicklung von Atherosklerose und langfristig auch zu kardiovaskulären Ereignissen führen.<sup>80, 86</sup>

## 4. Studiendesign

Im folgenden Kapitel werden die Proband\_Innen und Methoden der Gesamtstudie vorgestellt. Dabei wird auf die jeweiligen Besonderheiten der drei Hauptthemen Lebensqualität, Sportmotorik und kardiovaskuläre Gefäßgesundheit eingegangen.

### 4.1. Stichprobe

Alle Patient\_Innen wurden während eines Routinetermins in der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie des Deutschen Herzzentrums Münchens rekrutiert. Kinder und Jugendliche im Alter von 7-17 Jahren wurden in der Ambulanz der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie des Deutschen Herzzentrums München ausführlich über die Hintergründe und den Sinn der Studie informiert sowie gefragt, ob sie an dem etwa 20-minütigen Programm teilnehmen möchten. Vor der Teilnahme wurde eine schriftliche Einwilligung jedes Kindes/Jugendlichen sowie eines Erziehungsberechtigten eingeholt. Alle Untersuchungen wurden von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der TU München genehmigt (Projektnummer: 314/14). Anhand der Arztberichte wurde für jede Person der zugrundeliegende Herzfehler notiert und zudem eine Zuordnung des Schweregrads des Herzfehlers (leicht, mittel, komplex) nach Warnes et al.<sup>87</sup> vorgenommen.

Für die spätere Auswertung wurden alle Patient\_Innen, die neben einer chronischen Herzerkrankung eine weitere schwerwiegende Krankheit, Syndrome oder mentale/psychomotorische Retardierung hatten, ausgeschlossen. Außerdem gab es für die einzelnen Studien jeweils noch zusätzliche Ausschlusskriterien.

**Studie 1 „Quality of life in young people with congenital heart disease is better than expected“:** In diese Studie wurden ausschließlich deutschsprachige Patient\_Innen eingeschlossen, die selbstständig und ohne Hilfe der Eltern den Fragebogen in deutscher Sprache ausfüllen konnten.

**Studie 2: “Functional outcome in contemporary children with total cavopulmonary connection – Health-related physical fitness, exercise capacity and health-related quality of life”:** Hier wurden alle Proband\_Innen mit Kontraindikation für körperliche Aktivität ausgeschlossen. Diese waren wie folgt: Verletzungen des Bewegungsapparats, akute Infekte oder Operationen, die weniger als 3 Monate zurücklagen. Bei Patient\_Innen mit eingebauten Herzschrittmachern oder Defibrillatoren wurde jeweils individuell entschieden, welche Tests durchgeführt werden konnten.

**Studie 3 „Carotid Intima-Media Thickness in Children and Adolescents with Congenital Heart Disease“:** In dieser Studie wurden Kinder und Jugendliche mit und ohne Herzfehler untersucht. Für den Vergleich der cIMT zwischen verschiedenen Herzfehlerarten wurden nur Patient\_Innen mit folgenden Diagnosen berücksichtigt: 1) Aortenstenose, 2) Aortenisthmusstenose (coarctation of the aorta, CoA), 3) Atrialseptaldefekt, Ventrikelseptumdefekt/ Atrioventrikulärerseptumdefekt, 4) Transposition der großen Gefäße (Transposition of the great arteries, TGA), 5) Fallot'sche Tetralogie, 6) Univentrikuläres Herz.

Die Datenerhebung startete zunächst im Juli 2014 mit einem Pilotprojekt von Studierenden – sie händigten die ersten KINDL® Fragebögen an wartende Patient\_Innen in der Ambulanz aus und boten vor Ort auch die ersten Fitnesstests an. Ab Mai 2015 wurde die Studie durch die „Fördergemeinschaft deutsche Kinderherzzentren e.V.“ finanziell unterstützt und das hier vorgestellte Dissertationsprojekt begann. Dafür wurde das Untersuchungsprogramm erweitert und es wurden zusätzlich Parameter der Gefäßgesundheit erfasst. Im ersten Artikel wird über die Ergebnisse der Datenauswertung von 514 Patient\_Innen, die bis Mai 2017 an der Befragung teilgenommen haben, berichtet. Der zweite Artikel beschäftigt sich ausschließlich mit Patient\_Innen mit univentrikulären Herzen nach TCPC (n=87). Das Manuskript zur arteriellen Gefäßgesundheit (Artikel 3) schließt 385 Patient\_Innen ein, die bis einschließlich Juni 2017 am Deutschen Herzzentrum untersucht wurden. Für die Kontrollgruppe wurden im Dezember 2016 insgesamt 86 gesunde Kinder und Jugendliche aus dem Münchner Umland rekrutiert. Bei der Kontrollgruppe wurden folgende Parameter erhoben: Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und cIMT.

## 4.2. Methoden

Nachdem die Patient\_Innen in der Ambulanz angesprochen wurden und eingewilligt hatten an der Studie teilzunehmen, füllten die Kinder und Jugendlichen zunächst die für ihre Altersstudie passende Version des KINDL® zur Evaluation der HRQoL aus (Ergebnisse siehe Artikel I). Im Anschluss wurde mit Hilfe einer Ultraschalluntersuchung die cIMT gemessen, bevor mittels Mobil-O-Graph® der zentrale Blutdruck und die Pulswellengeschwindigkeit bestimmt wurden (Ergebnisse siehe Artikel III). Zum Abschluss wurden die Kinder gebeten, ihre Leistungsfähigkeit anhand der ausgewählten sportmotorischen Tests unter Beweis zu stellen (Ergebnisse siehe Artikel II für TCPC Patient\_Innen sowie zusätzlicher Abstract).

#### 4.2.1. Evaluation gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der KINDL® Fragebogen ist ein psychometrisch geprüfetes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen. Originär wurden die Fragen auf deutsch konzipiert und mittlerweile in 27 Sprachen übersetzt. Die 24 Items lassen sich sechs Subkategorien zuteilen: Körperliches Wohlbefinden, Emotionales Wohlbefinden, Selbstwert, Wohlbefinden in der Familie, Wohlbefinden in Bezug auf Freunde/Gleichaltrige, Schulisches Wohlbefinden. Der KINDL® wurde zum Beispiel sowohl in der BELLA Studie<sup>88, 89</sup>, der Gabriel Studie<sup>90</sup> als auch in der KIGGS Studie<sup>91</sup> eingesetzt. Basierend auf den Daten der KiGGS Studie wurden Normwerte für den KINDL® veröffentlicht. Da der Lehrstuhl für Präventive Pädiatrie jedoch selbst zahlreiche Studien und Befragungen mit diesem Messinstrument an gesunden Kindern und Jugendlichen durchgeführt hat, wurden diese Daten als Referenz herangezogen. Die Referenzdaten wurden 2011-2013 im Rahmen der Studie „Catch the (Pulse)Wave“ von dem Team rund um Dr. Julia Elmenhorst und Dr. Tobias Giegerich erhoben und sind somit zeitlich nahe an der Befragung der herzkranken Kinder, welche im Juli 2014 begann. Die Daten einer gesunden Teilstichprobe wurden 2016 bereits von Meyer et al. veröffentlicht.<sup>92</sup>

Der Fragebogen ist für drei Altersklassen verfügbar, wobei hier nur zwei Versionen eingesetzt wurden. Der Kid-KINDL® für Teilnehmer\_Innen im Alter von 7-13 Jahren und der Kiddo-KINDL® für Jugendliche im Alter von 14-17 Jahren. In der durchgeführten Studie wurden ausschließlich die Kinder und Jugendlichen befragt, die Fremdbeurteilung durch Erziehungsberechtigte wurde nicht eingeholt. Alle Teilnehmer\_Innen wurden in der Wartezeit auf den Arzttermin gebeten, die insgesamt 24 Fragen zu beantworten. Dabei wurde jeweils eine 5 stufige Likertskala (nie, selten, manchmal, oft, immer) vorgegeben – die Patient\_Innen sollten die Antwortalternative auswählen, die ihrem Erleben am ehesten entspricht. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Patient\_Innen den Fragebogen alleine, ohne Beeinflussung durch eine Begleitperson, ausfüllten. Der Fragebogen ist so aufgebaut, dass jeweils vier Items einer der folgenden Dimensionen zuzuordnen sind: Körper, Psyche, Selbstwert, Familie, Freunde, Schule.

Für eine Auswertung müssen zunächst 11 Items umgepolt werden, damit jeweils „1“ die geringste Lebensqualität und „5“ die höchste Lebensqualität bedeutet. Im Anschluss können die Antworten der einzelnen Items zu Teilsummenwerten der Dimensionen bzw. einem Gesamtsummenwert addiert werden. Für weitere Berechnungen werden die Summenwerte transformiert zu Werten von 0 bis 100, wobei 100 mit der bestmöglichen Lebensqualität gleichzusetzen ist. Von den Entwicklern des Fragebogens wurde hierfür eine passende SPSS-Syntax kostenlos zur Verfügung gestellt, die für diese Studie auch verwendet und mit eigenen Formeln zur Berechnung ergänzt wurde (siehe 4.2.4. Datenanalyse).

#### 4.2.2. Evaluation Sportmotorik und Leistungsfähigkeit

Von zentraler Bedeutung bei der Erfassung der Leistungsfähigkeit der Kinder war, dass die Tests mit minimalem Aufwand an Material und Zeit bei gleichzeitig maximaler Aussagekraft stattfinden sollten. Für die Akzeptanz der Tests war es wichtig, dass dadurch der klinische Ablauf nicht gestört wurde. Dementsprechend wurden leicht anzuleitende und durchzuführende Tests ausgesucht, die einfach in einen Praxisalltag integriert werden können. Es wurden insgesamt fünf motorische Tests in Anlehnung an die Testbatterie des Fitnessgram® zur Überprüfung der Beweglichkeit und Krafftähigkeit ausgewählt.<sup>93</sup> Die Tests wurden an das Untersuchungsprotokoll von Frau Weberruß (im Rahmen des Projekts „Sternstunde der Gesundheit“) angepasst,<sup>94</sup> die im Rahmen ihrer Tätigkeit am Lehrstuhl für Präventive Pädiatrie Referenzdaten für gesunde Kinder und Jugendliche erhoben hat. Die genaue Ausführung und Wertung der Tests wurde in Veröffentlichungen bereits beschrieben<sup>94</sup> und wird in Tabelle 1 noch einmal detailliert wiedergegeben, da sich die Aufgabenstellung und Bewertung der Aufgaben in manchen Punkten von den offiziellen Fitnessgram®-Vorgaben unterschied.

Tabelle 1: Übersicht der durchgeführten Kraft und Beweglichkeitstests in Anlehnung an den Fitnessgram®

<p>Sit-and-Reach</p>  <p>Beweglichkeit der ischiocruralen Muskulatur</p>	<p><u>Ausgangsstellung:</u> Am Boden sitzend: Ein Bein gestreckt, ein Bein angewinkelt. Das gestreckte Bein berührt mit dem gesamten Fuß eine Kiste (erst rechter Fuß, dann linker Fuß); Arme sind gestreckt und zeigen Richtung Zehen</p> <p><u>Durchführung:</u> Versuch, beide Hände, bei geradem Rücken, maximal weit Richtung Zehen (oder weiter) zu strecken und wieder locker lassen –beim dritten direkt nacheinander ausgeführten Versuch muss die Position in max. Dehnung gehalten werden</p> <p><u>Bewertung:</u> Der Abstand zwischen vorderster Fingerspitze und Fußsohle wird gemessen; ragen die Finger über die Zehenspitzen, ist das Vorzeichen positiv, andernfalls negativ</p>
<p>Schulterbeweglichkeit</p>  <p>Beweglichkeit des Schultergürtels</p>	<p><u>Ausgangsstellung:</u> Stehend</p> <p><u>Durchführung:</u> Der Proband versucht, hinter dem geraden Rücken seine Hände möglichst weit zusammenzuführen. Dafür macht er mit beiden Händen eine Faust. Zuerst greift die rechte Hand über die Schulter, die linke Hand kommt von unten entgegen; danach wird die andere Seite gemessen</p> <p><u>Bewertung:</u> Abstand der Mittelhandknochen in cm (bei Abstand negativer Wert); falls die Knöchel sich berühren oder Überlappen ist der Wert Null; gewertet wird auf beiden Seiten der jeweils erste Versuch</p>

<p style="text-align: center;"><b>Trunk-Lift</b></p>  <p>Statische Kraft Rückenmuskulatur + Beweglichkeit</p>	<p><u>Ausgangsstellung:</u> In Bauchlage auf dem Boden liegend; Arme gestreckt und Hände unter den Oberschenkeln</p> <p><u>Durchführung:</u> Anheben des Oberkörpers (langsam und kontrolliert) bis maximal 30,5cm, Position muss gehalten werden bis Messvorgang abgeschlossen ist</p> <p><u>Bewertung:</u> Abstand zwischen Kinn und Matte in cm; bester Wert aus zwei Versuchen wird gezählt</p>
<p style="text-align: center;"><b>Sit-Up</b></p>  <p>Kraft und Ausdauer Bauchmuskulatur</p>	<p><u>Ausgangsstellung:</u> Start in Rückenlage am Boden liegend, Kopf abgelegt, Beine sind angewinkelt (ca. 140Grad), Füße flach am Boden, Arme und Finger Richtung Füße gestreckt und Handflächen zeigen nach unten</p> <p><u>Durchführung:</u> Der Oberkörper zieht langsam Richtung Knie und zurück</p> <p><u>Ende:</u> Abbruch nach dem zweiten falsch ausgeführten Versuch oder nach 75 Wiederholungen</p> <p><u>Bewertung:</u> Anzahl der korrekt durchgeführten Sit-Ups</p>
<p style="text-align: center;"><b>Liegestütz</b></p>  <p>Kraft und Ausdauer Oberkörper</p>	<p><u>Ausgangsstellung:</u> Arme sind gestreckt, Hände sind vertikal unter den Schultern positioniert, Rücken ist gerade, Füße sind aufgestellt</p> <p><u>Durchführung:</u> Senken des Oberkörpers bis zu einer Beugung des Ellenbogens in 90Grad Winkel und zurück in Ausgangsstellung</p> <p><u>Ende:</u> Abbruch nach dem zweiten falsch ausgeführten Versuch</p> <p><u>Bewertung:</u> Anzahl der korrekt durchgeführten Liegestützen</p>

Da die Tests kein spezielles Material und kein Fachpersonal zur Anleitung benötigen, ist die Hoffnung, dass sie zukünftig auch in kleineren Zentren und Praxen zum Einsatz kommen. So könnten durch dieses kostengünstige Screening künftig viele Patient\_Innen untersucht werden. Die Übungen wurden so gewählt, dass sie einfach zu verstehen sind und von all unseren Kindern und Jugendlichen (6-17Jahren) durchgeführt werden können. Die Übungen des Fitnessgram® wurden mit dem Ziel entwickelt, Kindern die Bedeutung einer lebenslangen körperlichen Aktivität zu vermitteln. Außerdem sollen die Tests den jungen Teilnehmer\_Innen bei einer eigenen Einschätzung ihrer Leistung helfen, ob sie über ein gesundes Maß an Fitness verfügen.<sup>93</sup>

Im Rahmen der medizinischen Routine am Deutschen Herzzentrum München wird bei manchen Patient\_Innen eine Spiroergometrie zur Überprüfung der Leistungsfähigkeit durchgeführt. Diese Tests wurden nicht von der Promovendin selbst durchgeführt. Die Daten stellen jedoch eine sehr gute Ergänzung zu dieser Studie dar, weshalb sie genutzt wurden, um die primären Faktoren dieser Studie (Kraft, Beweglichkeit, HRQoL,

cIMT) zu ergänzen. Die Spiroergometrien wurden von angestellten Sportwissenschaftler\_Innen des Deutschen Herzzentrums München angeleitet. Das Protokoll des rampenförmigen Ausbelastungstests folgte dabei einem standardisierten Vorgehen, das schon vielfach in Veröffentlichungen<sup>95</sup> beschrieben wurde und auf den Guidelines des American College of Cardiology und der American Heart Association<sup>96, 97</sup> beruht. Dabei absolvierten die Kinder im Sitzen einen symptomlimitierten, kardio-pulmonalen Leistungstest am Fahrrad. Nach einer 3minütigen Ruhezeit zur Bestimmung der Ausgangswerte, wurden die Kinder und Jugendlichen durch ein dreiminütiges Aufwärmen ohne Widerstand auf die Belastung vorbereitet. Die Last der rampenweise ansteigenden Belastung wurde um 5, 10, 15, 20 oder 30 Watt pro Minute erhöht. Ziel war, dass die Kinder und Jugendlichen 8-12 Minuten nach dem Aufwärmen ausbelastet waren. Dafür passend wurde in Abhängigkeit der zuvor geschätzten Leistung der Patient\_Innen die geeignete Wattzahl pro Minute eingestellt. An das Ende des symptomlimitierten Ausbelastungstests schloss sich eine 5minütige Erholungsphase mit einer minimalen Last über die ersten 3min., gefolgt von 2min. im ruhigen Sitzen an. Zur Erhebung der Messdaten wurde während des Tests ein 12-Kanal-EKG angeschlossen und es wurden bei jedem Atemzug (breath-by-breath) die Sauerstoff-Aufnahme und Kohlendioxid-Abgabe sowie die Sauerstoffsättigung, das Atemzugvolumen und die Atemfrequenz gemessen (Vmax 29, SensorMedics, D-97204 Hoechberg/Deutschland). Für diese Arbeit wurde hauptsächlich die maximale Sauerstoffaufnahme ( $VO_{2peak}$ ) genauer betrachtet und als Parameter zur Bewertung der kardiorespiratorischen Leistungsfähigkeit genutzt.  $VO_{2peak}$  (ml/min/kg) bezeichnet die maximal gemessene Sauerstoffaufnahme innerhalb von 30sec während der Belastung. Zum Vergleich der Leistung zur gesunden Bevölkerung wurde der Messwert zu einem Sollwert<sup>98</sup> in Bezug gesetzt. Werte unter 80% des Sollwerts wurden als pathologisch betrachtet.

Als Bemessungsgrundlage dienten für die Referenzwerte folgende Formeln<sup>98</sup>:

Weiblich im Alter von 12-17Jahren:  $VO_{2peak} = (22.5 \times height (cm) - 1837.8) / weight (kg)$

Männlich im Alter von 12-17Jahren:  $VO_{2peak} = (43.6 \times height (cm) - 4547.1) / weight (kg)$

Kinder < 12 Jahre:  $VO_{2peak} = (37.1 \times height (cm) - 3770.6) / weight (kg)$

Des Weiteren wurde das ventilatorische Atemäquivalent für Kohlendioxid mittels der v-Slope Methode nach Beaver et al.<sup>99</sup> berechnet.

### 4.2.3. Evaluation Gefäßgesundheit

Durch eine Ultraschalluntersuchung (B-Mode) an der Arteria carotis communis kann die Intima-Media Dicke (cIMT) der Gefäßwand bestimmt werden. Die Intima-Media Dicke gilt als Surrogatmarker zur Früherkennung von Atherosklerose. Bei der Messung dieses Parameters ist es von zentraler Bedeutung, ein gut standardisiertes Ultraschallprotokoll anzuwenden – nur so sind Normabweichungen darstellbar und Vergleiche möglich. In dieser Studie wurden die Guidelines der “Cardiovascular Prevention Working Group of the Association for European Paediatric Cardiology”<sup>100</sup> eingehalten. Diese Guidelines wurden unter anderem basierend auf den schon früher veröffentlichten Guidelines des Mannheimer Konsensus<sup>101</sup> entwickelt und speziell für Kinder angepasst.

Für die Untersuchung wurden alle Patient\_Innen in Rückenlage positioniert und der Kopf der Probanden um 45 Grad in entgegengesetzte Richtung der zu untersuchenden Seite auf einem Keilkissen platziert. Der Kopf wurde dabei leicht überstreckt (siehe Abbildung 1). Vor der cIMT-Messung wurde die Halsschlagader im Querschnitt betrachtet, um die Bifurkation der Arteria carotis communis zu lokalisieren. Im Anschluss wurde die Halsschlagader im Längsschnitt, mit der Bifurkation erkennbar am linken Bildschirmrand, dargestellt. Zur Sicherung eines guten Qualitätsstandards wurde sowohl die nahe als auch die ferne Gefäßwand gut sichtbar aufgezeichnet.

Für die vorliegende Arbeit wurden, wie auch in den Guidelines<sup>100</sup> empfohlen, einzig Messungen an der fernen Gefäßwand vorgenommen. Die Bilder wurden zudem ausschließlich während der Enddiastole aufgenommen. Die Messung wurde jeweils über eine Länge von einem Zentimeter, in einem Abstand von etwa einem Zentimeter zu der Bifurkation, vorgenommen. Die cIMT wurde in vier Winkeln vermessen und zwar auf der linken Halsseite in Winkeln von 210° und 240°, auf der rechten Seite in Winkeln von 120° und 150°. Es wurde für jeden Winkel die minimale und maximale sowie mittlere Wanddicke über einen Zyklus von acht Herzschlägen ausgegeben (siehe Abbildung 2). Für die Berechnungen in diesem Artikel wurde von diesen vier Winkelmessungen jeweils aus den mittleren Werten ein cIMT-Wert errechnet. Für die Messungen wurde ein speziell entwickeltes Gerät zur cIMT-Messung verwendet – die „CardioHealth Station“ von Panasonic (Yokohama, Japan). Dieses halbautomatische Ultraschallsystem erkennt die geeignete Eindringtiefe (möglich sind 2-5cm) zur fernen Halsschlagader und identifiziert zudem die enddiastolische Phase. Außerdem kann durch die verwendete Technik im Ultraschallkopf direkt der Messwinkel bestimmt werden, was eine genaue

Messung ermöglicht. Das Gerät ist mit einem Linearschallkopf ausgestattet, die Zentralfrequenz beträgt 8,9 MHz.



Abbildung 1: Messung der carotid Intima-Media Dicke

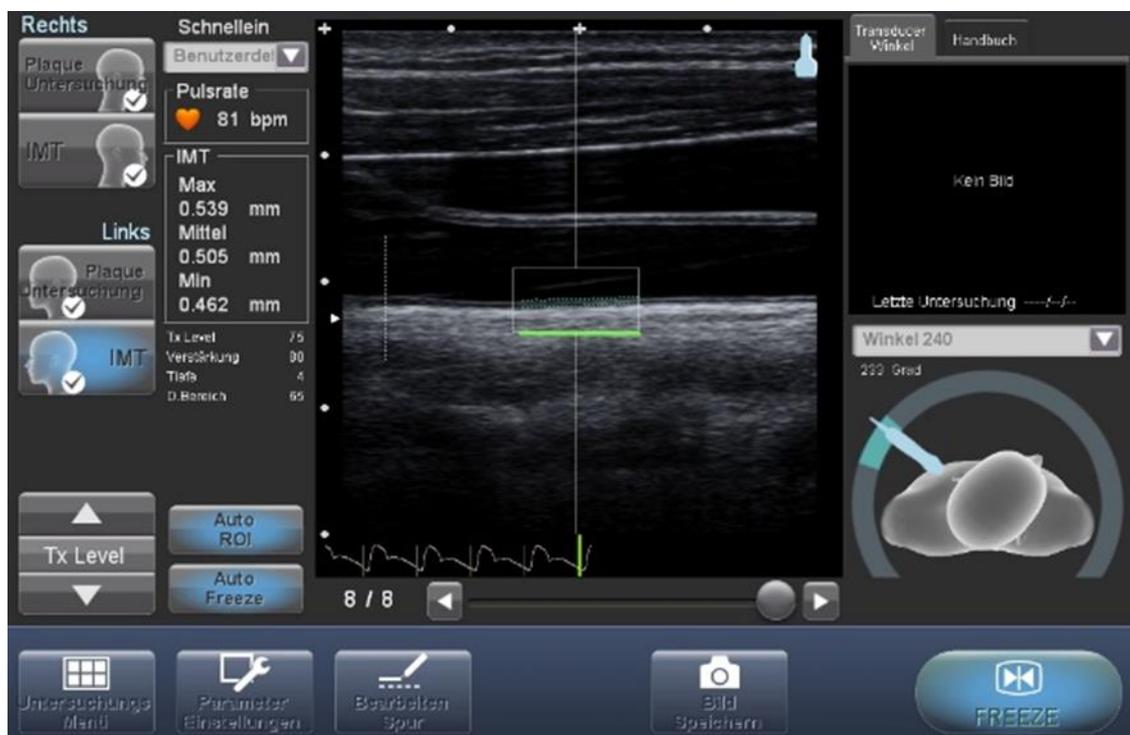


Abbildung 2: Bildschirmanzeige bei der Messung der carotid Intima-Media Dicke mittels CardioHealth Station von Panasonic (Yokohoma, Japan)

Neben der cIMT-Messung wurde mittels Mobil-O-Graphen® (Firma I.E.M., Stolberg, Deutschland) auch eine Messung des peripheren und zentralen Blutdrucks bei den Patient\_Innen durchgeführt. Während der periphere Blutdruck für die Diagnostik und Therapie von Bluthochdruck Goldstandard ist, hat auch der Parameter des zentralen Blutdrucks großes Potential.<sup>102, 103</sup> Diese Weiterentwicklung erlaubt eine Messung des Blutdrucks in der Aortenregion und ist daher eine direktere Messung des Drucks, der auf viele Organe wirkt.<sup>102</sup> Für diese Messung wurde den Kindern eine Blutdruckmanschette am Oberarm angelegt und der Mobil-O-Graph® nach fünfminütiger Ruhephase im Liegen gestartet. Das Messgerät bestimmt den zentralen Blutdruck nicht-invasiv mittels einer oszillometrischen Messung. Die Validität des Mobil-O-Graphen® wurde in einer Studie von Weiss et al. nachgewiesen.<sup>104</sup>

#### **4.2.4. Datenauswertung**

Für die Auswertung und Darstellung der Daten wurden verschiedene Programme genutzt: Mit Hilfe von Microsoft Office Word und Excel wurden die Daten aufbereitet und die Ergebnisse veranschaulicht. Alle statistischen Analysen wurden mit dem Programm SPSS 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY) durchgeführt. Ergänzend wurden auf Grundlage der Daten unserer gesunden Referenzgruppen LMS-Werte nach der von Cole<sup>105</sup> beschriebenen Methode berechnet. Dafür wurde das Programm R-Studio (version 0.99.879, R-Studio Inc.) mit den Erweiterungen „gamlss“ (version 3.4-8) und „AGD“ (version 0.34) verwendet. Die Daten der Patient\_Innen wurden gemäß dieser LMS-Werte klassifiziert und z-Werte wurden erstellt.

Die kategorialen Parameter wurden als absolute Anzahl und relative Häufigkeit wiedergegeben, während die kontinuierlichen Variablen anhand von Mittelwerten und Standardabweichungen angegeben wurden. Die Vergleiche zwischen den kranken und gesunden Teilnehmer\_Innen wurden, in Bezug auf anthropometrische und klinische Variablen, je nach Voraussetzung mittels zweiseitigen t-Tests oder Chi-quadrat Tests geprüft. Für die Berechnung von Zusammenhängen wurde ferner der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Lineare Regressionen bzw. multilineare und multivariable Regressionsmodelle wurden zum Vergleich der erhobenen Daten (z.B. cIMT) von Herzfehlerpatient\_Innen und Gesunden (teils unter Berücksichtigung von z.B. Alters-, Gewichts- oder Größenunterschieden) angewandt. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt. Die im Detail verwendeten Tests und Berechnungen können den veröffentlichten Originalartikeln<sup>10-12</sup> entnommen werden.

## 5. Publikationen

In diese Dissertation sind drei Manuskripte eingebettet:

- I. Der Artikel "Quality of life in young people with congenital heart disease is better than expected" ist im Journal "Archives of Disease in Childhood" (Impact Factor 3,258) erschienen: (doi: 10.1136/archdischild-2017-314211)

**Reiner B, Oberhoffer R, Ewert P, Müller J., *Quality of life in young people with congenital heart disease is better than expected. Arch Dis Child. 2019;104:124-128.***<sup>10</sup>

(Vorab Veröffentlichung einer online Version des Artikels am 29.03.2018)

- II. Der Artikel "Functional outcome in contemporary children with total cavopulmonary connection - Health-related physical fitness, exercise capacity and health-related quality of life" ist mit geteilter Erst-Autorenschaft im „International Journal of Cardiology“ (Impact Factor: 3,471) erschienen: (doi: 10.1016/j.ijcard.2017.11.092)

**Hock J, Reiner B, Neidenbach RC, Oberhoffer R, Hager A, Ewert P, Müller J., *Functional outcome in contemporary children with total cavopulmonary connection - Health-related physical fitness, exercise capacity and health-related quality of life. International Journal of Cardiology. 2018;255:50-54.***<sup>11</sup>

- III. Der Artikel "Carotid Intima-Media Thickness in Children and Adolescents With Congenital Heart Disease " ist im „Canadian Journal of Cardiology“ (Impact Factor: 4,524) erschienen: (doi:10.1016/j.cjca.2018.09.012)

**Reiner B, Oberhoffer R, Hacker AL, Ewert P, Müller J., *Carotid Intima-Media Thickness in Children and Adolescents With Congenital Heart Disease. Canadian Journal of Cardiology. 2018;34:1618-1623.***<sup>12</sup>

## 5.1. Zusammenfassung der Studie zur HRQoL

Die Überlebenschancen von Kindern und Jugendlichen mit CHD sind durch verbesserte Diagnostik, Interventionsmethoden und Nachsorge stark gestiegen. Durch die wachsende Anzahl und das Erreichen eines höheren Alters von Patient\_Innen mit komplexen Herzfehlern treten Langzeitfolgen, wie z.B. eine etwaige verminderte Lebensqualität, immer stärker in den Fokus. Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, wie gut die Lebensqualität von den Kindern und Jugendlichen in Selbsteinschätzung tatsächlich bewertet wird. Dazu wurde in einer sehr umfangreichen Kohorte (n=514, 191 weiblich) herzkranker Kinder ein generischer Fragebogen zur Erfassung der HRQoL, ohne die Hervorhebung krankheitsspezifischer Fragen oder die Überbetonung von körperlichen Einschränkungen, eingesetzt. Durch die hohe Fallzahl an befragten CHD-Patient\_Innen konnte eine spezifische Auswertung mit Berücksichtigung des Geschlechts, der Altersgruppe, des Schweregrads des Herzfehlers, bzw. auch eine Unterscheidung spezieller HF-Gruppen vorgenommen werden. Ein weiterer Vorteil war der direkte Vergleich dieser Patient\_Innen mit gesunden Gleichaltrigen aus einer kurz zuvor abgeschlossenen Studie am Lehrstuhl für Präventive Pädiatrie.

Patienten\_Innen mit CHD schnitten im Vergleich zur Kontrollgruppe mit insgesamt 3 Punkten besser im Gesamtscore des KINDL® (CHD =  $78,6 \pm 9,8$ ; Kontrollgruppe =  $75,6 \pm 10,1$ ;  $p < 0,001$ ) ab. Statistisch signifikant höhere Werte erhielten die CHD-Patient\_Innen in folgenden Kategorien des KINDL® nach Korrektur für alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede: Selbstwert (3,3 Punkte höher,  $p = 0,001$ ), Familie (1,9 Punkte höher,  $p = 0,020$ ), Schulisches Wohlbefinden (6,4 Punkte höher,  $p < 0,001$ ). Schlussfolgernd kann festgehalten werden, dass die Lebensqualität von Kindern mit CHD nicht beeinträchtigt zu sein scheint und sie folglich sehr gut mit der Belastung ihrer Erkrankung umgehen können. Dies trifft nicht nur auf junge Patient\_Innen mit leichtem CHD, sondern ebenso auf Kinder und Jugendliche mit komplexem CHD zu.

# Quality of life in young people with congenital heart disease is better than expected

Barbara Reiner,<sup>1,2</sup> Renate Oberhoffer,<sup>1,2</sup> Peter Ewert,<sup>1</sup> Jan Müller<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric Cardiology and Congenital Heart Disease, Deutsches Herzzentrum München, Technische Universität München, Munich, Germany

<sup>2</sup>Institute of Preventive Pediatrics, Technische Universität München, Munich, Germany

**Correspondence to**  
Barbara Reiner;  
[barbara.reiner@tum.de](mailto:barbara.reiner@tum.de)

Received 2 October 2017  
Revised 7 February 2018  
Accepted 10 March 2018

## ABSTRACT

**Objectives** Improved treatments for patients with congenital heart disease (CHD) have led to a growing interest in long-term functional outcomes such as health-related quality of life (HRQoL). Studies on HRQoL in children with CHD have contradicting results. Therefore, we compared HRQoL of children with CHD with that of current healthy peers and stratify CHD cases by severity and diagnostic subgroups.

**Methods** We included 514 patients (191 girls) aged 7–17 (12.9±3.1) years who were recruited at our institution between July 2014 and May 2017. The self-reported and age-adapted KINDL questionnaire was used to assess HRQoL. Patient data were compared with that of a recent control group of 734 healthy children (346 girls, 13.4±2.1 years).

**Results** Patients with CHD scored at least as high as healthy peers in HRQoL (CHD: 78.6±9.8; healthy: 75.6±10.1; P<0.001). After correction for sex and age, patients with CHD presented a 2.3-point higher HRQoL (P<0.001). The sex-specific and age-specific analyses showed that there were no differences between boys with and without CHD in childhood (P=0.255), but in adolescence, boys with CHD had on average 3.9-point higher scores (P=0.001), whereas girls with CHD had statistically higher HRQoL perception than healthy girls in childhood (4.2 points; P=0.003) and adolescence (4.2 points; P=0.005). There were no differences between the severity classes or diagnostic subgroups in the total HRQoL score or in the six subdomains.

**Conclusion** The high HRQoL in young patients with CHD suggests that they can cope well with their disease burden. This holds true for all severity classes and diagnostic subgroups.

## INTRODUCTION

Advances in prenatal diagnosis, surgical treatment, medical management and aftercare have led to an increased survival of patients with congenital heart disease (CHD) and, therewith, to a higher number of patients with complex heart disease.<sup>1,2</sup> The latter also addresses the importance of functional long-term outcomes in this cohort. For that reason, health-related quality of life (HRQoL) and exercise capacity have become relevant outcome measures in patients with CHD. Even when the focus of cardiologists is still on cardiac issues, the relevance of HRQoL has been increasing tremendously within the last years since the importance of well-being and functioning were recognised as relevant end-point outcomes for the prevention, intervention and rehabilitation.<sup>3</sup>

## What is already known on this topic?

- ▶ Data regarding quality of life are inconsistent.
- ▶ While some studies showed a high quality of life in patients with congenital heart disease (CHD), others reported of a negative affected quality of life.
- ▶ Lack of studies with large study samples. Especially patients with complex heart defects are mostly under-represented.

## What this study adds?

- ▶ Results are based on huge number of young patients with CHD.
- ▶ Study includes a large group of patients with complex heart defects.
- ▶ Comparison with an appropriate control group of healthy peers.

HRQoL is based on WHO's definition of health in 1946<sup>4</sup> and includes the subjective 'perception of well-being and function in physical, emotional, mental, social and everyday life areas'.<sup>5</sup> On one hand, HRQoL may help to detect healthcare needs in chronically sick patients. On the other hand, it is seen as an opportunity to improve the doctor-patient interaction as well as the decision-making assistance in clinical practice.<sup>3</sup>

In children and adolescents with CHD, the data regarding HRQoL are inconsistent. Some studies report worse HRQoL in patients with CHD,<sup>6–8</sup> while others describe equal or even higher scores in meta-analysis<sup>9</sup> and primary studies.<sup>10–13</sup> The lack of comparability among the available studies is owed to poor methodological standardisation, use of different types of questionnaires, heterogeneity of the examined cohort, small sample sizes or non-existence or inappropriate control group. Therefore, the aim of this cross-sectional study was to assess contemporary HRQoL in a large CHD cohort and to even enrol a representative number of patients with complex heart defects, so that meaningful conclusions can be drawn on the situation of all patient subgroups.

## METHODS

### Study subjects

Between July 2014 and May 2017, we prospectively enrolled 514 patients with CHD (191 girls,



**To cite:** Reiner B, Oberhoffer R, Ewert P, et al. *Arch Dis Child* Epub ahead of print. [please include Day Month Year]. doi:10.1136/archdischild-2017-314211



## Original article

Table 1 Study characteristics

	n	Sex (female/male)	Age (mean±SD)	Total HRQoL (mean±SD)
Simple	137	55/82	12.2±3.2	79.4±9.6
Moderate	115	41/74	13.6±3.0	78.8±9.0
Complex	201	64/137	13.1±3.0	78.5±9.5
Left heart obstruction	123	36/87	13.0±3.0	78.8±8.2
Isolated shunts	116	56/60	12.7±3.3	78.9±10.0
TGA	58	12/46	12.9±3.2	78.7±9.0
Right heart obstruction	91	36/55	13.5±3.0	78.9±10.6
UVH	68	21/47	12.5±3.0	79.1±9.0
Other heart defects	58	30/28	12.6±3.0	76.0±12.2
CHD	514	191/323	12.9±3.1	78.6±9.8
Controls	734	346/388	13.4±2.1	75.6±10.1
Total	1248	537/711	13.2±2.6	76.8±10.0

Left heart obstruction include aortic stenosis/aortic coarctation. Isolated shunts include atrial septal defect/ventricular septal defect/atrioventricular septal defect. Right heart obstruction include tetralogy of Fallot/pulmonic stenosis. Classification of severity classes simple/moderate/complex according Warnes.<sup>15</sup> CHD, congenital heart disease; HRQoL, health-related quality of life; TGA, transposition of the great arteries; UVH, univentricular heart.

aged 7–17 years) who were undergoing regular outpatient visits in the German Heart Centre in Munich (table 1).

Patients with any additional severe chronic disease, syndrome (eg, trisomy 21), mental or psychomotor retardation, as well as all children unable to fill out the German questionnaire or those that were hospitalised at the time of recruitment, were excluded.

The HRQoL data were compared with normative data collected between 2011 and 2013 from 734 healthy participants (346 girls, aged 7–17 years) from the same surrounding area.<sup>14</sup>

For more detailed comparisons, all patients were categorised in diagnostic subgroups (table 1), and the severity of their heart defects was classified according to Warnes<sup>15</sup> as simple (n=137), moderate (n=115) and complex (n=201) heart defects (table 1). The categorisation by Warnes is typically used in adult patients. This time the classification schema was applied to categorise young patients in severity classes, like it was done previously by other research teams.<sup>9 16</sup>

Written informed consent was obtained from all participants and their guardians.

### Health-related quality of life

The HRQoL was evaluated with an age-adapted, self-reported questionnaire (KINDL). The KINDL is a common, international, standardised questionnaire for evaluating children's HRQoL from a subjective perspective.<sup>17–19</sup> The questionnaire was originally designed in German, and it has been validated in epidemiological studies.<sup>20</sup> So far, the KINDL has been translated to 27 languages, and it has been proven as a reliable and valid instrument for measuring HRQoL.<sup>17 21</sup> The questionnaire consists of 24 items (referring to the past week) to be answered on a 5-point Likert scale (never, seldom, sometimes, often and always). From those questions, a total QoL score can be generated, as well as six subscales for physical (eg, I felt ill, I was tired and worn-out and I felt strong and full of energy) and emotional well-being (eg, I felt alone and I was scared), self-esteem (eg, I was proud of myself and I felt on top of the world), family (eg, I got on well with my parents and I felt fine at home), friends (other kids liked me and I got along well with my friends) and everyday functioning (eg, I enjoyed my lessons and I worried about my future). All subscales are graded on a scale of 0–100, whereby higher

Table 2 Health-related quality of life (HRQoL) in patients with CHD and controls

	CHD		Controls		After correction for sex and age	
	(Mean±SD)	(Mean±SD)	P values	B	P values	
Total HRQoL	78.6±9.8	75.6±10.1	<0.001	2.3	<0.001	
Physical well-being	77.7±15.9	75.2±15.5	0.006	–	–	
Emotional well-being	82.9±12.3	82.9±11.4	0.933	–	–	
Self-esteem	69.6±17.1	65.6±17.4	<0.001	3.3	0.001	
Family	86.4±12.2	84.6±14.8	0.014	1.9	0.020	
Friends	79.6±15.9	77.8±14.4	0.032	–	–	
Everyday functioning	75.1±16.0	67.8±17.3	<0.001	6.4	<0.001	

B, unstandardised coefficient of regression model; CHD, congenital heart disease.

scores indicate better HRQoL. In total, there are three versions of the questionnaire, each suitable for the intended age group and developmental stage of the participants. In this study, two versions were used: KidKINDL for children aged 7–13 years and KiddoKINDL for subjects aged 14–17 years. For all these reasons and the generic nature of the questionnaire, the KINDL is a very suitable instrument for measuring HRQoL in children with and without CHD.

### Data analyses

Descriptive statistics (means±SD and numbers) are presented to characterise anthropometrical data and the children's HRQoL. For comparing data of patients with CHD and healthy children, as well as all comparisons within different age groups, a two-sided unpaired t-test or linear regression model was used. To stratify for the severity of heart defect or diagnostic subgroups, a linear regression model was used after adjusting for sex and age. For all analyses, SPSS V.23.0 software was used. Two-sided p values <0.05 were considered statistically significant.

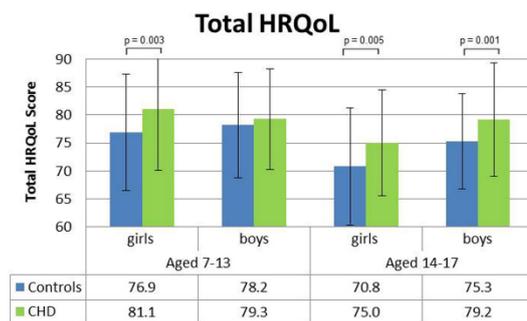
### RESULTS

As shown in table 2, children with CHD presented 3.0 points higher mean values in total HRQoL than healthy peers (CHD: 78.6±9.8 vs healthy: 75.6±10.1; P<0.001).

After adjusting for sex and age, the HRQoL of patients with CHD still remained 2.3 points higher (P<0.001) for the total HRQoL score, 3.3 points higher for self-esteem (P=0.001), 1.9 points higher for family (P=0.020) and 6.4 points higher for everyday functioning (P<0.001) compared with healthy peers (table 2).

For the remainder of the results section, only children with the five most common diagnoses of the study sample were included (table 1). The age-specific and sex-specific analyses (figure 1) showed that there were no differences in male children with and without CHD (P=0.255), whereas diseased boys in the age of 14–17 years reported 3.9 points (P=0.001) higher scores. Girls with CHD had better HRQoL in childhood (4.2 points; P=0.003) and adolescence (4.2 points; P=0.005) than healthy peers.

As illustrated in figure 2A,B, total HRQoL declined with age (r=−0.113; P=0.010). There were no differences between the three severity classes or the various types of heart defects after correction for sex and age. This holds true for the total score and all of the subdomains.



**Figure 1** Total health-related quality of life (HRQoL) score according to sex in children and adolescents with and without congenital heart disease (CHD).

**DISCUSSION**

This study showed that German-speaking children and adolescents with CHD perceive statistically higher HRQoL than their healthy peers and that there were no differences between diagnostic subgroups and severity classes. Our findings are consistent with previous studies that showed even higher HRQoL in patients with CHD.<sup>10-12</sup> Various parameters are attributed to

subjective high HRQoL, such as social support, family environment,<sup>12</sup> peers, school and community<sup>22</sup> or high sense of coherence.<sup>23,24</sup> Furthermore, it must be kept in mind that these patients do not know a life without disease and have learnt to develop coping strategies from the beginning of their life. Compensation through denial mechanisms may be another reason for good scores.<sup>25</sup> Especially among adolescents, patients with CHD seem to develop pathways for maintaining a high quality of life.

As in healthy children, HRQoL declines with age,<sup>12,14,17</sup> and therefore, the reason for decreasing scores in patients with CHD should not be associated with their heart defect. In a study<sup>26</sup> including 12 European countries, it was shown that healthy children reach higher scores than healthy adolescents and that the decline in HRQoL with increasing age is more pronounced in girls than boys. This is in accordance with our findings, where the same effect occurred in both healthy subjects and patients with CHD. In order to highlight this issue, we are planning a long-term follow-up study. It is already notably that boys with CHD seemed to maintain their good childhood scores without a progressive decline during the teenage years. Moreover, in girls with CHD, the decline in HRQoL was lower as in healthy girls. This serves as an important feedback for physicians and parents, because it shows that patients with CHD can maintain their subjective high perception of HRQoL during puberty. Whereas in healthy children, the scores decreased because of the growing gender role pressure<sup>20</sup>; however, patients with CHD apparently have a better resilience and sense of coherence,<sup>27,28</sup> which protects them at this stage of development.

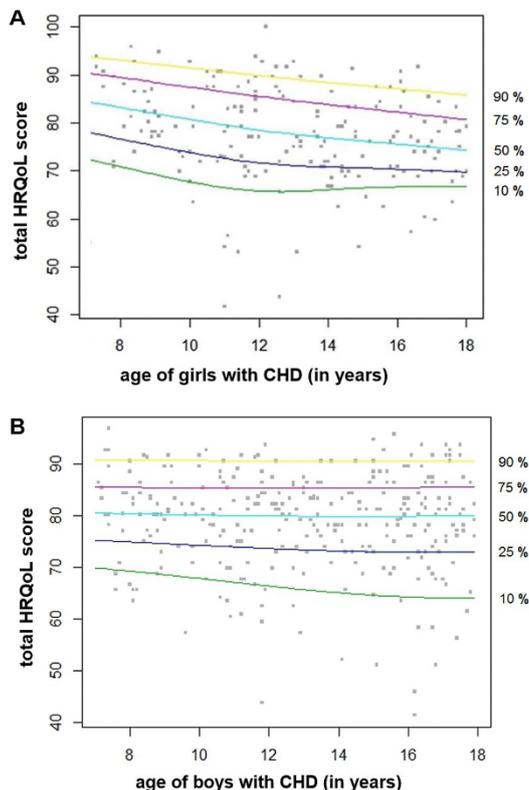
Furthermore, these factors may be the reasons for better functioning in the everyday environments and higher self-esteem scores among patients with CHD. It is likely that children with CHD feel significantly less pressure in school, which may be attributed to the circumstances of their disease. Perhaps the patients and their parents care more about health and less about grades. Another assumption would be a better ability to deal with stress, which was already linked with higher scores in the self-esteem subscale in the study by Chen and colleagues.<sup>28</sup>

Bratt and Moons<sup>29</sup> reported in a review that most quality of life studies with patients with CHD have conceptual and methodological weaknesses like failing in defining HRQoL or mentioning the measured components.

For this and many other reasons, it is difficult to compare results of different studies regarding CHD and HRQoL. The heterogeneity in this research field can be attributed to discrepancies in methodology<sup>30,31</sup> and study designs, like emphasising on a special diagnoses or severity classes, missing adjustment for sex and age or having no, small or inappropriate control groups.

Thanks to our current reference data of healthy children who were tested with a similar assembled test battery in the same surrounding area,<sup>14</sup> reliable comparisons with healthy peers were also possible.

The pitfall in terms of comparability is that numerous studies used diverse questionnaires, such as the Short Form Health Survey (SF36),<sup>32</sup> KIDSCREEN-27,<sup>31</sup> Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL),<sup>33</sup> World Health Organization Quality of Life (WHOQOL-BREF)<sup>12</sup> or TNO-AZL Questionnaire for Children's Health-Related Quality of Life (TACQOL).<sup>6</sup> Even if all of the questionnaires have a different weighting of the subscales, they all measure HRQoL. Nevertheless, by comparing the data, it is very important to take a closer look and be aware whether it involves the evaluation of a generic nature, a disease-specific assessment or a questionnaire that emphasises special domains, such as motor functioning.



**Figure 2** Centiles of (A) female and (B) male patients with congenital heart disease (CHD) for the total health-related quality of life score (HRQoL).

## Original article

Several studies<sup>6 12 31–33</sup> showed decreased scores in physical well-being and/or motor functioning domains. This is contrary to the findings of our study and another study,<sup>11</sup> also based on the KINDL. However, a subjectively high perception of physical well-being is not a sole phenomenon of the KINDL. There are similar findings also in studies with other questionnaires like the SF36<sup>34</sup> and PedsQL version 4.0.<sup>35</sup> Physical well-being is a crucial part of HRQoL in children with CHD and, therefore, should not be neglected. In the KINDL, physical well-being is one of the six subdomains. Contrary to most other HRQoL studies, we did not detect differences in our cohort concerning physical functioning. Mueller *et al*<sup>11</sup> observed the same results and further compared the performance of cardiopulmonary exercise testing with the reported physical well-being. While patients with tetralogy of Fallot reached similar or better HRQoL scores compared with controls, their performance was significantly lower than controls on cardiopulmonary exercise tests. One explanation for this outcome could be an overestimation of patients.<sup>11 32</sup> However, a significant correlation was reported between peak oxygen uptake and the scores of the physical domain, as well as the total HRQoL score of KINDL. Therefore, it was recommended a complementary use of these two measures to avoid misinterpretation of physical ability.<sup>12</sup>

In general, it is a good sign that children with CHD are able to compensate for their obviously reduced physical capacity. Moreover, it seems that only a few patients with decreased exercise performance were aware of their limitations for activities of daily life.<sup>36</sup> Therefore, it is unlikely that such feelings have a decisive influence on their HRQoL. Medical progress and the recent recommendations to live an active life<sup>37</sup> might have positively influenced this result as well. It was shown that submaximal exercise performance was not reduced in patients with CHD,<sup>36</sup> and this appears to be more important for (physical) well-being as the reduced peak oxygen uptake.

In the current study, there were no differences between severity classes or diagnostic subgroups. This means that patients with simple heart defect and patients with complex heart defect were able to develop strategies to perceive high QoL. Once again, these findings are only partially in accordance with previously reported outcomes. On the one side, no differences between severity classes were shown in some previous published data.<sup>6 10 22</sup> On the other side, Mellion *et al*<sup>7</sup> concluded that children and adolescents with moderate-to-severe heart defects are at high-risk for low HRQoL.<sup>7</sup> Additionally, other authors<sup>12 38</sup> reported that patients with moderate-to-severe heart defects have significant lower scores in general QoL than patients with mild lesions. These findings are also strengthened by a meta-analysis of Kahr *et al*.<sup>30</sup> Furthermore, Uzark *et al*<sup>33</sup> showed that the complexity of the heart disease has a negative impact on physical functioning, psychosocial areas and general score (PedsQL). They reported about significantly higher values in patients that are characterised by requiring no therapy (or effectively treated non-operatively) as in patients with severe heart defects (eg, patients needing further surgery or palliated).

A recently published systematic review and meta-analysis about HRQoL in adolescents and young adults concluded that severe CHD is not necessarily associated with worse quality of life. HRQoL of the patients with CHD is not reduced, and social functioning is partly even better compared with age-matched controls. A generalisation of their findings was partly limited, because severe CHD were under-represented in most of the included studies.<sup>9</sup>

In our study, the distribution of severity is reverse; it was possible to include especially a large number of severe heart

defect patients and so we can also confirm the high HRQoL of this patient group. The progress in medical treatment and improvement in rehabilitation may have influenced the trend of increasing HRQoL values in patients with CHD over the last few years.

The major limitation of our study was that patients underwent regular follow-up in a tertiary centre with first world health-care, which may be the source of potential selection bias. In our institution, all hospitalised patients (and their parents) were additionally cared for by psychologists. Although we excluded all currently hospitalised children, the special care during their inpatient stays in the past might have influenced the psychosocial outcome of these kids. Furthermore, the results are only valid for patients without additional diseases, disorders and so on (see exclusion criteria).

For examination, a questionnaire for self-report was used; however, to get a more detailed look in the inner, emotional world of patients, qualitative interviews with trained mental health professionals would be useful. While we compared patients with CHD with healthy peers, we used a generic instrument. To strengthen our findings regarding HRQoL in different severity classes, investigations with a disease-specific questionnaire and longitudinal study design should follow.

In conclusion, children with CHD present a high perception of their HRQoL and can cope well with the burden of their disease. Furthermore, complex heart defects do not seem to have a negative influence on the HRQoL of children and adolescents.

**Acknowledgements** We thank our master students Julia Hock, Anne Sponna, Milena Aberl, Dominik Gaser and Isabel Rengsberger for their effort during this project.

**Contributors** BR drafted the manuscript. RO, PE and JM critically revised the manuscript.

**Funding** The study was funded by an unrestricted grant from the 'Fördergemeinschaft Deutsche Kinderherzzentren e.V.'

**Competing interests** None declared.

**Ethics approval** The study was approved by the local ethical board of the Technical University of Munich (project number: 314/14).

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

© Article author(s) for their employer(s) unless otherwise stated in the text of the article) 2018. All rights reserved. No commercial use is permitted unless otherwise expressly granted.

## REFERENCES

- Holst KA, Said SM, Nelson TJ, *et al*. Current Interventional and Surgical Management of Congenital Heart Disease: Specific Focus on Valvular Disease and Cardiac Arrhythmias. *Circ Res* 2017;120:1027–44.
- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, *et al*. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e146–e603.
- Anker SD, Agewall S, Borggrefe M, *et al*. The importance of patient-reported outcomes: a call for their comprehensive integration in cardiovascular clinical trials. *Eur Heart J* 2014;35:2001–9.
- WHO. *Preamble to the constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference, New York, 19-22 June, 1946*. Geneva, Switzerland, 1948:2.
- Bullinger M, Schmidt S, Petersen C, *et al*. [Methodological challenges and potentials of health-related quality of life evaluation in children with chronic health conditions under medical health care]. *Med Klin* 2007;102:734–45.
- Spijkerboer AW, Utens EM, De Koning WB, *et al*. Health-related Quality of Life in children and adolescents after invasive treatment for congenital heart disease. *Qual Life Res* 2006;15:663–73.
- Mellion K, Uzark K, Cassidy A, *et al*. Health-related quality of life outcomes in children and adolescents with congenital heart disease. *J Pediatr* 2014;164:781–8.
- Wilmot I, Cephus CE, Cassidy A, *et al*. Health-related quality of life in children with heart failure as perceived by children and parents. *Cardiol Young* 2016;26:885–93.

- 9 Schröder M, Boisen KA, Reimers J, et al. Quality of life in adolescents and young adults with CHD is not reduced: a systematic review and meta-analysis. *Cardiol Young* 2016;26:415–25.
- 10 Teixeira FM, Coelho RM, Proença C, et al. Quality of life experienced by adolescents and young adults with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2011;32:1132–8.
- 11 Mueller GC, Sarikouch S, Beerbaum P, et al. Health-related quality of life compared with cardiopulmonary exercise testing at the midterm follow-up visit after tetralogy of Fallot repair: a study of the German competence network for congenital heart defects. *Pediatr Cardiol* 2013;34:1081–7.
- 12 Areias ME, Pinto CI, Vieira PF, et al. Living with CHD: quality of life (QOL) in early adult life. *Cardiol Young* 2014;24(Suppl 2):60–5.
- 13 Immer FF, Althaus SM, Berdat PA, et al. Quality of life and specific problems after cardiac surgery in adolescents and adults with congenital heart diseases. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:138–43.
- 14 Meyer M, Oberhoffer R, Hock J, et al. Health-related quality of life in children and adolescents: Current normative data, determinants and reliability on proxy-report. *J Paediatr Child Health* 2016;52:628–31.
- 15 Warnes CA, Libertonson R, Danielson GK, et al. Task force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1170–5.
- 16 Karsdorp PA, Everaerd W, Kindt M, et al. Psychological and cognitive functioning in children and adolescents with congenital heart disease: a meta-analysis. *J Pediatr Psychol* 2007;32:527–41.
- 17 Ravens-Sieberer U, Ellert U, Erhart M. [Health-related quality of life of children and adolescents in Germany. Norm data from the German Health Interview and Examination Survey (KIGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007;50:810–8.
- 18 Ellert U, Ravens-Sieberer U, Erhart M, et al. Determinants of agreement between self-reported and parent-assessed quality of life for children in Germany—results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KIGGS). *Health Qual Life Outcomes* 2011;9:102.
- 19 Erhart M, Ellert U, Kurth BM, et al. Measuring adolescents' HRQoL via self reports and parent proxy reports: an evaluation of the psychometric properties of both versions of the KINDL-R instrument. *Health Qual Life Outcomes* 2009;7:77.
- 20 Ravens-Sieberer U, Erhart M, Wille N, et al. Health-related quality of life in children and adolescents in Germany: results of the BELLA study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2008;17(Suppl 1):148–56.
- 21 Arnhoff-Kerri S. [Is the KINDL suitable for the assessment of treatment effects of children in mother child rehabilitation centres?]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2010;60:211–8.
- 22 Bertoletti J, Marx GC, Hattge Júnior SP, et al. Quality of life and congenital heart disease in childhood and adolescence. *Arq Bras Cardiol* 2014;102:192–8.
- 23 Müller J, Hess J, Hager A. Sense of coherence, rather than exercise capacity, is the stronger predictor to obtain health-related quality of life in adults with congenital heart disease. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:949–55.
- 24 Moons P, Norekvål TM. Is sense of coherence a pathway for improving the quality of life of patients who grow up with chronic diseases? A hypothesis. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2006;5:16–20.
- 25 Müller J, Hess J, Hager A. Daily physical activity in adults with congenital heart disease is positively correlated with exercise capacity but not with quality of life. *Clin Res Cardiol* 2012;101:55–61.
- 26 Michel G, Bisegger C, Fuhr DC, et al. Age and gender differences in health-related quality of life of children and adolescents in Europe: a multilevel analysis. *Qual Life Res* 2009;18:1147–57.
- 27 Apers S, Moons P, Goossens E, et al. Sense of coherence and perceived physical health explain the better quality of life in adolescents with congenital heart disease. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2013;12:475–83.
- 28 Chen CW, Su WJ, Wang JK, et al. Physical self-concept and its link to cardiopulmonary exercise tolerance among adolescents with mild congenital heart disease. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2015;14:206–13.
- 29 Bratt EL, Moons P. Forty years of quality-of-life research in congenital heart disease: Temporal trends in conceptual and methodological rigor. *Int J Cardiol* 2015;195:1–6.
- 30 Kahr PC, Radke RM, Orwat S, et al. Analysis of associations between congenital heart defect complexity and health-related quality of life using a meta-analytic strategy. *Int J Cardiol* 2015;199:197–203.
- 31 Amedro P, Dorka R, Moniotte S, et al. Quality of Life of Children with Congenital Heart Diseases: A Multicenter Controlled Cross-Sectional Study. *Pediatr Cardiol* 2015;36:1588–601.
- 32 Gratz A, Hess J, Hager A. Self-estimated physical functioning poorly predicts actual exercise capacity in adolescents and adults with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2009;30:497–504.
- 33 Uzark K, Jones K, Slusher J, et al. Quality of life in children with heart disease as perceived by children and parents. *Pediatrics* 2008;121:e1060–e1067.
- 34 Loup O, von Weissenfluh C, Gahl B, et al. Quality of life of grown-up congenital heart disease patients after congenital cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:105–11.
- 35 Brothers JA, McBride MG, Marino BS, et al. Exercise performance and quality of life following surgical repair of anomalous aortic origin of a coronary artery in the pediatric population. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:380–4.
- 36 Müller J, Böhm B, Semsch S, et al. Currently, children with congenital heart disease are not limited in their submaximal exercise performance. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:1096–100.
- 37 Longmuir PE, Brothers JA, de Ferranti SD, et al. Promotion of physical activity for children and adults with congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;127:2147–59.
- 38 Silva AM, Vaz C, Areias ME, et al. Quality of life of patients with congenital heart diseases. *Cardiol Young* 2011;21:670–6.

## 5.2. Zusammenfassung der Studie über Fontan-Patient\_Innen

Diese Studie konzentrierte sich ausschließlich auf Patient\_Innen mit univentrikulärem Herzen nach einer totalen cavopulmonalen Anastomose (TCPC). Dieser Patient\_Innen-Gruppe wird durch drei palliative Operationen das Überleben ermöglicht. Angeborene neurologische Defizite sind ebenso mögliche Begleiterkrankungen wie Nachwirkungen von mehrfachen Operationen, Krankenaufenthalten und Zeiten auf der Intensivstation. Neurologische Auffälligkeiten sind schon bei Kleinkindern mit angeborenem Herzfehler nachgewiesen worden, ebenso motorische Defizite und eine eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit im Kindes- und Jugendalter. Ziel dieser Studie war, die motorischen Fähigkeiten, die körperliche Ausdauerfähigkeit sowie die HRQoL dieser Patient\_Innengruppe zu beschreiben. Die Ergebnisse der Patient\_Innen wurden im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen (n=1650) bewertet, die mit demselben Untersuchungsprotokoll von Kolleg\_Innen des Lehrstuhls für Präventive Pädiatrie getestet wurden. Die Daten dieser Referenzgruppe wurden zum Teil bereits veröffentlicht.<sup>94</sup> Von Juli 2014 – Oktober 2016 wurden für die hier vorliegende Studie 78 Patient\_Innen im Alter von 6-18 Jahren mit univentrikulärem Herzen untersucht. Zur Überprüfung der Kraftfähigkeit und Beweglichkeit wurden fünf Einzeltests aus der Testbatterie des Fitnessgram® ausgewählt. Die Ausdauerleistungsfähigkeit wurde mittels Spiroergometrie überprüft. Des Weiteren wurden die Patient\_Innen um Selbsteinschätzung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des KINDL® Fragebogens gebeten. Details zu den Methoden können dem zugehörigen Artikel bzw. Anhang des Artikels sowie dem Methodenteil dieser Dissertation entnommen werden. Alters- und Geschlechtsunterschiede wurden ebenso wie der Einfluss des Body-Mass-Index durch Berechnungen einer multivariablen Regression kontrolliert. Es zeigten sich Limitationen der Patient\_Innen in allen Tests der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Patient\_Innen erzielten unter Berücksichtigung des Alters, Geschlechts und Body-Mass-Index in den Krafttests deutlich reduzierte Werte: 45,4% der vorhergesagten Sit-Ups ( $p < 0,001$ ) und 71,7% der Liegestützen ( $p = 0,010$ ). Im Test der Schulterbeweglichkeit war der Abstand 7,5cm größer ( $p < 0,001$ ), im Sit-and-Reach 4,7cm ( $p < 0,001$ ). Die  $VO_{2peak}$  betrug 77,7% der vorhergesagten Leistung ( $p < 0,001$ ). Einzig in der Befragung zur Lebensqualität erreichten alle Proband\_Innen, ob gesund oder chronisch krank, vergleichsweise ähnlich hohe Werte ( $p = 0,184$ ). Trotz der guten Lebensqualität sollten die Kinder und Jugendlichen zu einem möglichst aktiven Alltag ermutigt werden und gegebenenfalls an (Herz)Sportgruppen teilnehmen.



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijcard](http://www.elsevier.com/locate/ijcard)

## Functional outcome in contemporary children with total cavopulmonary connection – Health-related physical fitness, exercise capacity and health-related quality of life

Julia Hock<sup>a,b,1,2</sup>, Barbara Reiner<sup>a,b,1</sup>, Rhoia C. Neidenbach<sup>a</sup>, Renate Oberhoffer<sup>a,b</sup>, Alfred Hager<sup>a</sup>, Peter Ewert<sup>a</sup>, Jan Müller<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Pediatric Cardiology and Congenital Heart Disease, Deutsches Herzzentrum München, Technische Universität München, Germany

<sup>b</sup> Institute of Preventive Pediatrics, Technische Universität München, Germany

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 15 December 2016  
Received in revised form 22 October 2017  
Accepted 27 November 2017

#### Keywords:

Fontan  
Motor competence  
Peak oxygen uptake  
Congenital heart disease  
Univentricular heart

### ABSTRACT

**Objective:** Children and adolescents with an univentricular heart after total cavopulmonary connection (TCPC) have functional impairments. This study assesses health-related physical fitness (HRPF) and exercise capacity, as well as their relation to health-related quality of life (HRQoL) in patients with an univentricular heart after total-pulmonary connection (TCPC).

**Patients and methods:** Between July 2014 and October 2016 a total of 78 children and adolescents with TCPC (12.0 ± 3.2 years, 21 female) performed a motor test including five tasks for strength and flexibility during their routine follow-up appointment. They also underwent a symptom limited cardio-pulmonary exercise test and filled in a HRQoL questionnaire (KINDL-R). Patients' data were compared to a recent sample of healthy children (n = 1650, 12.6 ± 2.4 years, 49% female).

**Results:** Multivariable regressions corrected for sex, age and BMI showed that TCPC patients achieved 12.4 repetitions of curl-ups (p < 0.001) and 2.6 push-ups (p = 0.010) less than healthy counterparts. They had impairments in trunk (−8.5 cm; p < 0.001), shoulder (−7.5 cm; p < 0.001) and lower limb flexibility (−4.7 cm; p < 0.001). Peak oxygen uptake was reduced to 34.8 ± 7.5 ml/min/kg and 77.7% respectively, compared to peers (p < 0.001). Ventilatory efficiency was also impaired (healthy: 27.5 ± 2.9 vs. TCPC: 31.6 ± 3.3; p < 0.001). HRQoL did not differ significantly (p = 0.233).

**Conclusions:** Children and adolescents with TCPC still present impaired HRPF and exercise capacity whereas HRQoL is similar to healthy peers. Since low HRPF may yield to worse motor competence and exercise capacity, early screening for HRPF and early treatment, if indicated, is recommended.

© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

### 1. Introduction

About 1% of all alive new-born children have a congenital heart disease (CHD) and about 3% of them are born with an univentricular heart [1]. Unfortunately, those patients are not amenable to biventricular repair but nonetheless have to undergo a three staged palliative surgical procedure to ensure survival [2,3]. The final step is the total cavopulmonary connection (TCPC). After completion the venous blood is passively conducted to the lungs through an extracardial conduit or lateral tunnel, bypassing the right heart structures. After oxygenation,

the blood pours into the remaining single ventricle that drives the systemic circulation.

Albeit functional mid and long-term outcomes improved over the past decades due to surgical progress and medical aftercare, children with TCPC still depict impaired motor development in motor skill [4], limited exercise capacity [5] and reduced health-related quality of life (HRQoL) [6]. In fact, neurodevelopment is impaired in all kinds of children with CHD already in infancy [7]. But those early neurological limitations, especially in severe CHD, are tracked from infancy into childhood and adolescents where they also become obvious as limitations in motor development, motor skills and health-related physical fitness (HRPF) [8–10]. In addition to the single ventricle morphology, neurodevelopmental and motoric impairments contribute to the diminished exercise capacity of these patients [11]. Those physical limitations may also affect the HRQoL since some studies report lower HRQoL [6,12], whereas others show equal or even better HRQoL outcomes [5].

In front of this background the aim of this study was to investigate HRPF as a further evidence for motor development of children with

\* Corresponding author at: Institute of Preventive Pediatrics, Technische Universität München, Uptown München-Campus D, Georg-Brauchle-Ring 60/62, 80992 München, Germany.

E-mail address: [j.mueller@tum.de](mailto:j.mueller@tum.de) (J. Müller).

<sup>1</sup> Equal contribution.

<sup>2</sup> This author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

## TCPC, their exercise capacity and present HRQoL in comparison to healthy counterparts.

### 2. Patients and methods

#### 2.1. Study subjects

We included 78 children and adolescents ( $12.0 \pm 3.2$  years, 21 female) between 6 and 18 years with an univentricular heart after TCPC who had a routine follow-up appointment in our department between July 2014 and October 2016. All of them were free from syndromes, acute infects and able to exercise.

Patients' age at TCPC surgery was  $2.3 \pm 1.5$  years. 69 patients had an extracardial connection and 9 a lateral tunnel. Their general type of CHD was hypoplastic left heart (27 patients), double inlet left ventricle (12 patients), tricuspidal atresia (13 patients), malposition of the great arteries (10 patients), atrioventricular anomaly (5 patients), hypoplastic right heart (4 patients) and miscellaneous (7 patients). 34 TCPCs had a right systemic ventricle, 37 a left one and in 7 a dominant ventricle could not be defined.

Healthy controls ( $n = 1650$ ,  $12.6 \pm 2.4$  years, 49% female) were obtained from studies recently conducted in several Bavarian schools. Several data from the reference studies has already been published elsewhere [13,14]. With respect for participation in the investigation the inclusion in each analyses can be seen in Fig. 1. Not all of included participants finished all tests. This was because of lack of time, fully booked capacity (outpatient) or further appointments. Written informed consent was obtained from all participants and their guardian. The study was approved by the local ethical board of the Technical University of Munich (project number: 314/14).

#### 2.2. Health-related physical fitness (HRPF)

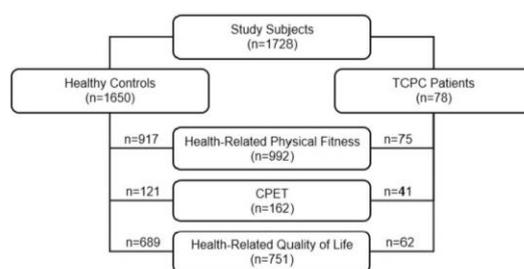
Patients and healthy controls performed a motor test with five tasks. To assess upper-body strength they performed maximum repetitions in curl-ups and push-ups. Complete sitting up in curl-ups and at least  $90^\circ$  flexion in elbows in push-ups were required to be counted. The exercise was stopped after the second invalid execution. Flexibility was tested by shoulder stretch (distance between pointers' knuckles behind the back having a fist) and sit and reach (distance fingertips to toes, sitting), whereas trunk lift (distance chin to the ground) measured trunk extensor strength and flexibility. Shoulder stretch, as well as sit and reach, were performed separately for each side. Trunk lift was performed twice and the best value was recorded. The test battery was based on the Fitnessgram® [15]. More detailed instructions can be accessed from the Online Supplement. For analyses the mean of the left and right-sided test in shoulder stretch and sit and reach were used.

#### 2.3. Cardio-pulmonary exercise test (CPET)

Exercise capacity was assessed with a symptom-limited cardio-pulmonary exercise test (CPET) on a bicycle in upright position with a rampwise protocol as it is routine in our institution [16]. Subjects' peak oxygen uptake ( $\dot{V}O_2$  peak) was defined as the highest mean uptake of any 30 s time interval during exercise. Peak workload was described as maximum value in watt which the subjects reached when terminating the test. The estimated ventilatory efficiency ( $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  slope) represents how much liter of air patients have to exhale (volume of expiration  $\dot{V}_E$ ) to eliminate one liter of  $CO_2$  ( $\dot{V}CO_2$ ). The slope was calculated manually with the V-slope method according to Beaver et al. [17] and corrected by the  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  curve. Ventilatory efficiency was displayed as  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  slope confined to the linear part of the curve, excluding values beyond the respiratory compensation point [18].

#### 2.4. Health-related quality of life (HRQoL)

To estimate the HRQoL we used the KINDL-R since it is a common used questionnaire and sufficiently validated [19,20]. It has 24 items, four for each of the six domains inquiring for the behavior and feelings during the last week's period. The questions can be answered



**Fig. 1.** Subjects inclusion. TCPC: total cavopulmonary connection, CPET: cardio-pulmonary exercise test.

on a 5-point Likert scale (never, seldom, sometimes, often and always). The results in the 24 items are summed up and calculated into a total score. The finally converted HRQoL scores range from 0 (worst) to 100 (best) whereas higher value indicates a better HRQoL.

#### 2.5. Data analyses

Descriptive data was expressed in mean values and standard deviation (mean  $\pm$  SD). Means' differences between the patients and healthy controls were first analyzed via Student's *t*-test for independent samples. Second, since TCPC and healthy controls differ in anthropometrics (Table 1), multivariable regression was used to adjust for sex, age and BMI.

All analyses were performed using SPSS 23.0 software (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Two-sided *p*-values  $< 0.050$  were considered significant.

### 3. Results

Crude comparison of patients with TCPC and healthy controls is outlined in Table 2.

Of all TCPC patients 96.2% ( $n = 75$ ) finished the test battery for HRPF, 52.6% ( $n = 41$ ) completed a CPET and 79.5% ( $n = 62$ ) filled in the KINDL-R questionnaire.

In multivariable regression (Table 3), adjusted for sex, age and BMI, the impairments in all domains of HRPF became obvious. In terms of strength TCPC achieved just 45.4% of the mean curl-ups of healthy controls (Beta =  $-12.4$ ,  $p < 0.001$ ) and 71.7% in push-ups (Beta =  $-2.6$ ,  $p = 0.010$ ). In flexibility TCPCs' results were 7.5 cm worse in shoulder stretch ( $p < 0.001$ ), 4.7 cm worse in sit and reach ( $p < 0.001$ ) and they reached 65.5% of controls' mean in trunk lift (Beta =  $-8.5$ ,  $p < 0.001$ ).

Peak oxygen uptake was limited to 77.7% (Beta =  $-9.4$ ;  $p < 0.001$ ) compared to healthy peers. TCPC reached  $34.8 \pm 7.5$  ml/min/kg whereas controls had  $42.1 \pm 8.4$  ml/min/kg ( $p < 0.001$ ). Also in peak workload TCPC achieved only 68.9% (Beta =  $-51.5$ ,  $p < 0.001$ ). Ventilatory efficiency, measured as  $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$  slope, was impaired (healthy:  $27.5 \pm 2.9$  vs. TCPC:  $31.6 \pm 3.3$ ,  $p < 0.001$ ) and after correction 4.4 points higher on average.

Regarding HRQoL the adjusted regression showed no difference ( $p = 0.184$ ) between TCPC and healthy peers. There were no significant different in all functional parameters when comparing patients with a systemic right ventricle to those with a left one.

### 4. Discussion

This study showed that children and adolescents after TCPC still have functional limitations with regards to HRPF and exercise capacity. Their HRQoL, on the other hand, does not differ from healthy subjects.

#### 4.1. Health-related physical fitness (HRPF)

Already in infancy fine and gross motor skills of patients with CHD are insufficiently developed and the degree of impairment worsens with the severity of the defect [21]. Contributing factors for this early impairment are among other open heart surgery [7], time of deep hypothermic circulatory arrest, number of hospitalizations and time spent in the intensive care unit [22]. Patients with TCPC comprise more or less all of those factors. But also inborn neurological defects are associated with

**Table 1**  
Study characteristics.

	Healthy controls ( $n = 1650$ )	TCPC patients ( $n = 78$ )	<i>p</i> -Value*
Sex (female)	807 (48.9%)	21 (27.0%)	<b>&lt;0.001</b>
Age (years)	$12.6 \pm 2.4$	$12.0 \pm 3.2$	0.078
Body weight (kg)	$47.0 \pm 14.2$	$39.1 \pm 14.5$	<b>&lt;0.001</b>
Body length (cm)	$155.0 \pm 13.6$	$145.2 \pm 18.7$	<b>&lt;0.001</b>
Body mass index (z-score)	$0.04 \pm 1.05$	$-0.27 \pm 0.86$	<b>0.003</b>

\* Chi-Square test or Student's *t*-test for independent samples, significant with  $p < 0.050$ .

**Table 2**  
Comparison of TCPC patients with healthy controls with regard to health-related physical fitness, exercise capacity and health-related quality of life.

Health-related physical fitness (n = 992)			
	Healthy controls (n = 917)	TCPC patients (n = 75)	p-Value <sup>a</sup>
Curl-ups (maximum repetition)	22.7 ± 17.2	11.6 ± 13.9	<0.001
Push-ups (maximum repetition)	9.2 ± 9.1	8.3 ± 8.4	0.413
Shoulder stretch (distance in cm)	-8.9 ± 5.6	-16.3 ± 6.3	<0.001
Sit and reach (distance in cm)	0.1 ± 7.5	-5.4 ± 8.1	<0.001
Trunk lift (distance in cm)	24.6 ± 6.2	15.5 ± 5.8	<0.001
CPET (n = 162)			
	Healthy controls (n = 121)	TCPC patients (n = 41)	p-Value <sup>a</sup>
VO <sub>2</sub> peak (ml/kg/min)	42.1 ± 8.4	34.8 ± 7.5	<0.001
Peak workload (watt)	165.7 ± 41.3	125.2 ± 45.2	<0.001
Ventilatory efficiency (V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> slope)	27.5 ± 2.9	31.6 ± 3.3	<0.001
Health-related quality of life <sup>**</sup> (n = 751)			
	Healthy controls (n = 689)	TCPC patients (n = 62)	p-Value <sup>a</sup>
Total score in KINDL	75.7 ± 10.1	79.0 ± 8.3	0.011

TCPC: total cavopulmonary connection, CPET: cardio-pulmonary exercise test, VO<sub>2</sub> peak: maximal ventilated oxygen, V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub> slope: ventilatory expiration of one liter CO<sub>2</sub> per minute.

<sup>a</sup> Student's t-test for independent samples, significant with p < 0.050.

<sup>\*\*</sup> Score between 0 and 100 with "0" as worst and "100" as best.

univentricular heart [23,24]. It is therefore not surprising that limitations in gross and fine motor skills in infancy are tracked into childhood and adolescence where they are measured as complex limitations in HRPf and later on in motor competence. Other studies like Holm [8] and Bjarnason-Wehrens and co-workers [25] exhibited impaired motor competence or skill. Additionally we found restrictions in terms of upper-body strength, and shoulder, hamstrings and trunk extensor strength and flexibility. Other studies on HRPf as we have measured it are rare and controversial in their outcome. One study from Zaqout and colleagues [10] recently published showed that boys with repaired CHD show less upper body strength and speed but not limitations in flexibility. Whereas girls performed better in lower muscular strength and showed no difference in speed and flexibility to healthy girls. However, their cohort did not include patients with Fontan-circulation. Contrary Longmuir and colleagues [9] found impairments in flexibility (sit and reach) but not in hand-grip strength in TCPC patients. Nevertheless, TCPC patients seem to have an 11-fold risk to develop severe deficits

in motor competence [8]. The reasons are multifactorial and it is too simple to reduce them to parental overprotection and restrictions in daily activity. Indeed, that are contributing factors that have to be faced by the medical doctors, exercise physiologists and maybe also psychologists by likewise counselling parents and children, giving appropriate exercise advices and encouraging to an active lifestyle. Other limitations are the result of multiple thoracotomies which lead to chest wall and thorax incomppliance and cause muscular imbalance and tension [26]. They will not vanish spontaneously. Physiotherapy and motor training are the significant treatment options and beneficial effects of motor training has already been proven [27,28]. Otherwise limitations will further be tracked into adulthood and contribute to a reduction in exercise capacity with peak oxygen uptake as the most important functional outcome measure in adults with CHD.

Finally, it should be mentioned that a study from Longmuir and colleagues [9] showed similar grip strength in TCPC patients compared to controls. Capturing hand-grip strength obviously not mirrors HRPf

**Table 3**  
Multivariable regression models for subscales of health-related physical fitness, exercise capacity and health-related quality of life, adjusted for sex, age and BMI.

Health-related physical fitness (n = 992)					
	Beta ± SE	% to norm <sup>**</sup>	β	R <sup>2</sup> <sub>q</sub>	p-Value <sup>a</sup>
Curl-ups (maximum repetition)	-12.4 ± 2.00	45.4	-0.185	0.150	<0.001
Push-ups (maximum repetition)	-2.6 ± 1.02	71.7	-0.074	0.199	0.010
Shoulder stretch (distance in cm)	-7.4 ± 0.69	-	-0.318	0.173	<0.001
Sit and reach (distance in cm)	-4.7 ± 0.90	-	-0.159	0.116	<0.001
Trunk lift (distance in cm)	-8.5 ± 0.74	65.5	-0.331	0.194	<0.001
CPET (n = 162)					
	Beta ± SE	% to norm <sup>**</sup>	β	R <sup>2</sup> <sub>q</sub>	p-Value <sup>a</sup>
VO <sub>2</sub> peak (ml/kg/min)	-9.4 ± 1.16	77.7	-0.463	0.527	<0.001
Peak workload (watt)	-51.5 ± 6.12	68.9	-0.490	0.513	<0.001
Ventilatory efficiency (V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> slope)	4.4 ± 0.57	116.0	0.540	0.309	<0.001
Health-related quality of life (n = 751)					
	Beta ± SE	% to norm <sup>**</sup>	β	R <sup>2</sup> <sub>q</sub>	p-Value <sup>a</sup>
Total score in KINDL	1.5 ± 1.28	102.8	0.042	0.093	0.233

TCPC: total cavopulmonary connection, CPET: cardio-pulmonary exercise test, VO<sub>2</sub> peak: maximal ventilated oxygen, V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub> slope: ventilatory expiration of one liter CO<sub>2</sub> per minute, R<sup>2</sup>: explained variance, SE: standard error, q: entire model.

<sup>a</sup> Significant with p < 0.050.

<sup>\*\*</sup> Compared to mean of Table 2.

or motor development, but hand-grip strength is associated with generalized muscle strength [29] and has shown to be predictive for survival [30] and should therefore be part of further investigations in CHD.

#### 4.2. Exercise capacity

Like shown in almost all studies of patients with older and recent types of Fontan circulation or TCPC [5,11], exercise capacity was also reduced in our TCPC cohort to 77.7% compared to our healthy subjects. Moreover, peak workload and ventilator efficiency were also diminished among our patients. Since only one ventricle drives the circulation, the passive pulmonary perfusion leads to a reduction in preload [31,32]. Ventricular dysfunction and chronotropic impairment also fail to increase cardiac output under exercise [33]. But compared to our study cohort published almost eight years ago [5], peak oxygen uptake has increased markedly from 59.7% to 77.7% in the recent cohort. We also noted that phenomenon in a more recent report in various CHD [34] and speculated that the better exercise capacity today is the result of more and tailored recommendations for physical behavior and exercise. Encouragement to physical activity in younger cohorts may also have contributed that most of the children with CHD are not limited in their submaximal exercise performance anymore [34]. But even though activity and exercise capacity are positively associated [35], Duppen and colleagues [36] failed to show if a 12-week aerobic exercise training program increases exercise capacity in Fontan patients. Lack of an increase in stroke volume due to preload impairment in the Fontan circulation might be a possible reason for the missing training progress. Nevertheless, they also conclude that a long-term training may show benefits and the absence of harm for the patients in their study recommend to stick to the guidelines for physical activity in patients CHD.

#### 4.3. Health-related quality of life

In our study HRQoL did not significantly differ from healthy peers, which is in good agreement to several investigations regarding HRQoL in TCPC or Fontan patients [37]. However, there are other studies reporting on lower HRQoL in children with TCPC [12,38]. But with respect to their findings, many of those have methodological limitations like a small sample size, lack of control group, or outdated reference values established years or even decades ago. That becomes a relevant issue when considering that HRQoL underlies era and environmental effects [19,20]. The fact that we have an actual control group from the same area and a relatively huge sample size in control and TCPC group strengthens our findings towards a good HRQoL. The possible reasons are multiple discussed and range from coping-strategies, denial mechanism, parental bonding and family enrolment up to the sense of coherence as a possible pathway [16,39,40]. However, maybe the reason is much simpler, and owed to the congenital nature of the disease that children grew up with their limitations and, therefore, did not experience them as those. Striving to clarify the inconsistency in HRQoL research in CHD and to figure out pathway further, especially qualitative, research is needed.

#### 5. Conclusion

Patients with TCPC still present impaired HRPF and exercise capacity whereas HRQoL is similar to healthy peers. Since low HRPF may yield to worse exercise capacity early screening is recommended and needs to be treated if necessary.

#### 6. Limitations

Unfortunately not all of the test could be performed by all patients due time issues and usability of resources. However, since that happened by change we did not expect a sampling bias. This study refers to patients with TCPC that are in regular aftercare in a tertiary

center that recommends physical activity very liberally. Both, proper medical management and the promotion of physical activity, may present a positive subgroup.

The possible influenced of physical activity on the functional outcome in general could not be ruled out since it was not assessed in the cohort.

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.11.092>.

#### Acknowledgment

No conflict of interest.

#### Funding

This study was funded by an unrestricted grant from the "Fördergemeinschaft Deutsche Kinderherzzentren e.V." and was part of the PhD thesis of Barbara Reiner.

#### References

- [1] A. Lindinger, G. Schwedler, H.W. Hense, Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007), *Klin. Padiatr.* 222 (2010) 321–326.
- [2] M.R. de Leval, P. Kilner, M. Gewillig, C. Bull, Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 96 (1988) 682–695.
- [3] W.I. Norwood, P. Lang, D.D. Hansen, Physiologic repair of aortic atresia-hypoplastic left heart syndrome, *N. Engl. J. Med.* 308 (1983) 23–26.
- [4] P.E. Longmuir, I. Banks, B.W. McCrindle, Cross-sectional study of motor development among children after the Fontan procedure, *Cardiol. Young* 22 (2012) 443–450.
- [5] J. Müller, F. Christov, C. Schreiber, J. Hess, A. Hager, Exercise capacity, quality of life, and daily activity in the long-term follow-up of patients with univentricular heart and total cavopulmonary connection, *Eur. Heart J.* 30 (2009) 2915–2920.
- [6] K. Mellion, K. Uzark, A. Cassidy, D. Drotar, G. Wernovsky, J.W. Newburger, et al., Health-related quality of life outcomes in children and adolescents with congenital heart disease, *The Journal of Pediatrics*. 164 (2014) 781–8.e1.
- [7] C. Limperopoulos, A. Majnemer, M.I. Shevell, C. Rohlicek, B. Rosenblatt, C. Tchervenkov, et al., Predictors of developmental disabilities after open heart surgery in young children with congenital heart defects, *J. Pediatr.* 141 (2002) 51–58.
- [8] I. Holm, P.M. Fredriksen, M.A. Fosdahl, M. Olstad, N. Vollestad, Impaired motor competence in school-aged children with complex congenital heart disease, *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 161 (2007) 945–950.
- [9] P.E. Longmuir, M. Corey, G. Faulkner, J.L. Russell, B.W. McCrindle, Children after fontan have strength and body composition similar to healthy peers and can successfully participate in daily moderate-to-vigorous physical activity, *Pediatr. Cardiol.* 36 (2015) 759–767.
- [10] M. Zaqout, K. Vandekerckhove, N. Michels, T. Bove, K. Francois, D. De Wolf, Physical fitness and metabolic syndrome in children with repaired congenital heart disease compared with healthy children, *J. Pediatr.* 191 (2017) 125–132.
- [11] A. Giardini, A. Hager, C.P. Napoleone, F.M. Picchio, Natural history of exercise capacity after the fontan operation: a longitudinal study, *Ann. Thorac. Surg.* 85 (2008) 818–821.
- [12] K. Uzark, V. Zak, P. Shrader, B.W. McCrindle, E. Radojewski, J.W. Vami, et al., Assessment of quality of life in young patients with single ventricle after the fontan operation, *The Journal of Pediatrics* 170 (2016) 166–72.e1.
- [13] J. Elmenhorst, M. Hulpke-Wette, C. Barta, R. Dalla Pozza, S. Springer, R. Oberhoffer, Percentiles for central blood pressure and pulse wave velocity in children and adolescents recorded with an oscillometric device, *Atherosclerosis* 238 (2015) 9–16.
- [14] H. Webersuß, R. Pirzer, T. Schulz, B. Böhm, R. Dalla Pozza, H. Netz, et al., Reduced arterial stiffness in very fit boys and girls, *Cardiol. Young* (2016) 1–8.
- [15] S.A. Plowman, Muscular strength, endurance, and flexibility assessments, in: S.A. Plowman, M.D. Meredith (Eds.), *Fitnessgram/Activitygram Reference Guide*, 4th edition The Cooper Institute, Dallas, TX 2013, pp. 8–55.
- [16] J. Müller, J. Hess, A. Hager, Sense of coherence, rather than exercise capacity, is the stronger predictor to obtain health-related quality of life in adults with congenital heart disease, *Eur. J. Prev. Cardiol.* 21 (2014) 949–955.
- [17] W.L. Beaver, K. Wasserman, B.J. Whipp, A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange, *J Appl Physiol* (1985) 60 (1986) 2020–2027.
- [18] J. Müller, J. Hess, J. Horer, A. Hager, Persistent superior exercise performance and quality of life long-term after arterial switch operation compared to that after atrial redirection, *Int. J. Cardiol.* 166 (2013) 381–384.
- [19] U. Ravens-Sieberer, M. Erhart, N. Wille, M. Bullinger, group Bs, Health-related quality of life in children and adolescents in Germany: results of the BELLA study, *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 17 (Suppl. 1) (2008) 148–156.
- [20] M. Meyer, R. Oberhoffer, J. Hock, T. Giegenich, J. Müller, Health-related quality of life in children and adolescents: current normative data, determinants and reliability on proxy-report, *J. Paediatr. Child Health* 52 (2016) 628–631.

- [21] B.S. Marino, P.H. Lipkin, J.W. Newburger, G. Peacock, M. Gerdes, J.W. Gaynor, et al., Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and management: a scientific statement from the American Heart Association, *Circulation* 126 (2012) 1143–1172.
- [22] A. Majnemer, C. Limperopoulos, M. Shevell, B. Rosenblatt, C. Rohlicek, C. Tchervenkov, Long-term neuromotor outcome at school entry of infants with congenital heart defects requiring open-heart surgery, *J. Pediatr.* 148 (2006) 72–77.
- [23] E. Hahn, A. Szvást, J. Cnota 2nd, J.C. Levine, C.G. Fifer, E. Jaeggi, et al., Association between fetal growth, cerebral blood flow and neurodevelopmental outcome in univentricular fetuses, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 47 (2016) 460–465.
- [24] S. Sakazaki, S. Masutani, M. Sugimoto, M. Tamura, S. Kuwata, C. Kurishima, et al., Oxygen supply to the fetal cerebral circulation in hypoplastic left heart syndrome: a simulation study based on the theoretical models of fetal circulation, *Pediatr. Cardiol.* 36 (2015) 677–684.
- [25] B. Bjarnason-Wehrens, S. Dordel, S. Schickendantz, C. Krumm, D. Bott, N. Sreeram, et al., Motor development in children with congenital cardiac diseases compared to their healthy peers, *Cardiol. Young* 17 (2007) 487–498.
- [26] R. Alonso-Gonzalez, F. Borgia, G.P. Diller, R. Inuzuka, A. Kempny, A. Martinez-Naharro, et al., Abnormal lung function in adults with congenital heart disease: prevalence, relation to cardiac anatomy, and association with survival, *Circulation* 127 (2013) 882–890.
- [27] J. Müller, M. Pringsheim, A. Engelhardt, J. Meixner, M. Halle, R. Oberhoffer, et al., Motor training of sixty minutes once per week improves motor ability in children with congenital heart disease and retarded motor development: a pilot study, *Cardiol. Young* 23 (2013) 717–721.
- [28] J.S. Dua, A.R. Cooper, K.R. Fox, A. Graham Stuart, Exercise training in adults with congenital heart disease: feasibility and benefits, *Int. J. Cardiol.* 138 (2010) 196–205.
- [29] M. Greutmann, T.L. Le, D. Tobler, P. Biaggi, E.N. Oechslin, C.K. Silversides, et al., Generalised muscle weakness in young adults with congenital heart disease, *Heart* 97 (2011) 1164–1168.
- [30] T. Rantanen, J.M. Guralnik, D. Foley, K. Masaki, S. Leveille, J.D. Curb, et al., Midlife hand grip strength as a predictor of old age disability, *J. Am. Med. Assoc.* 281 (1999) 558–560.
- [31] A. Eicken, K. Petzuch, J. Marek, M. Vogel, A. Hager, M. Vogt, et al., Characteristics of Doppler myocardial echocardiography in patients with tricuspid atresia after total cavopulmonary connection with preserved systolic ventricular function, *Int. J. Cardiol.* 116 (2007) 212–218.
- [32] A. Hager, S. Fratz, M. Schwaiger, R. Lange, J. Hess, H. Stern, Pulmonary blood flow patterns in patients with Fontan circulation, *Ann. Thorac. Surg.* 85 (2008) 186–191.
- [33] S.S. Bossers, M. Gibis, F.J. Gijzen, M. Schokking, J.L. Strengers, R.F. Verhaart, et al., Computational fluid dynamics in Fontan patients to evaluate power loss during simulated exercise, *Heart* 100 (2014) 696–701.
- [34] J. Müller, B. Böhm, S. Semsch, R. Oberhoffer, J. Hess, A. Hager, Currently, children with congenital heart disease are not limited in their submaximal exercise performance, *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 43 (2013) 1096–1100.
- [35] J. Müller, J. Hess, A. Hager, Daily physical activity in adults with congenital heart disease is positively correlated with exercise capacity but not with quality of life, *Clin. Res. Cardiol.* 101 (2012) 55–61.
- [36] N. Duppen, L. Kapusta, Y.B. de Rijke, M. Snoeren, I.M. Kuipers, L.P. Koopman, et al., The effect of exercise training on cardiac remodeling in children and young adults with corrected tetralogy of Fallot or Fontan circulation: a randomized controlled trial, *Int. J. Cardiol.* 179 (2015) 97–104.
- [37] E.N. Kwon, K. Mussatto, P.M. Simpson, C. Brosig, M. Nugent, M.M. Samyn, Children and adolescents with repaired tetralogy of fallot report quality of life similar to healthy peers, *Congenit. Heart Dis.* 6 (2011) 18–27.
- [38] A.E. van den Bosch, J.W. Roos-Hesselink, R. Van Domburg, A.J. Bogers, M.L. Simoons-Sijtsema, Long-term outcome and quality of life in adult patients after the Fontan operation, *Am. J. Cardiol.* 93 (2004) 1141–1145.
- [39] S. Apers, P. Moons, E. Goossens, K. Luyckx, M. Gwillig, K. Bogaerts, et al., Sense of coherence and perceived physical health explain the better quality of life in adolescents with congenital heart disease, *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* 12 (2013) 475–483.
- [40] S.K. Berg, C. King, D. Overgaard, P. Moons, Sense of coherence as a resource for quality of life in patients with congenital heart disease: the benefits continue into adulthood, *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* 12 (2013) 567–568.

### 5.3. Zusammenfassung zusätzlicher Sportmotorik-Ergebnisse

Der Artikel “Functional Outcome in Contemporary Children with Total Cavopulmonary Connection – Motor Development, Exercise Capacity and Health-Related Quality of Life” konzentriert sich auf eine Teilstichprobe der beobachteten Patient\_Innen. Während es für die Lebensqualität und Gefäßgesundheit jeweils einen eigenen Artikel gibt, sind die sportmotorischen Ergebnisse aller Diagnosegruppen bisher nicht veröffentlicht und werden hier der Vollständigkeit halber kurz präsentiert. Beim „23. Sportwissenschaftlichen Hochschultag“ der Deutschen Vereinigung für Sportwissenschaft wurden 2017 von der Promovendin die Ergebnisse bezüglich der Sportmotorik von CHD-Patient\_Innen vorgestellt (siehe Abstract).<sup>106</sup> Um Unterschiede zwischen den Herzfehlergruppen deutlich zu machen, wurden hierfür die Einzelresultate der sportmotorischen Tests z-transformiert und ein „Gesamtwert Motorik“ ermittelt. Außerdem wurden die Patient\_Innen in Abhängigkeit ihres Herzfehlers,<sup>87</sup> wie schon für das Manuskript bezüglich der Lebensqualität, in drei Schweregrade eingeteilt: Leichte, moderate und komplexe Herzfehler. Im Mittel zeigten die 523 Herzpatient\_Innen signifikant schlechtere sportmotorische Leistungen als Gesunde. Während sich der Motorikwert der Kinder mit moderatem Herzfehler nicht von denen mit komplexem Herzfehler unterschied, schnitten diese beiden Gruppen signifikant schlechter ab, als Kinder mit leichtem Herzfehler und Gesunde (siehe Abbildung 3).

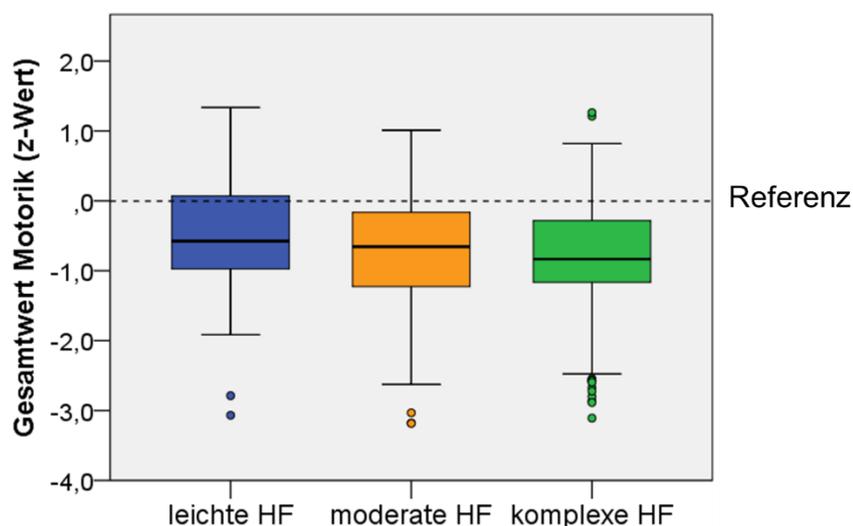


Abbildung 3: Motorikgesamtwert (z-Score) von Patient\_Innen mit leichtem, moderatem und komplexem Herzfehler (HF) im Vergleich zu einer gesunden Referenzgruppe

Die Einzelergebnisse der Tests lassen den Schluss zu, dass die motorischen Fähigkeiten unterschiedlich stark betroffen sind (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2: Übersicht der Testresultate von Patient\_Innen mit angeborenem Herzfehler in fünf sportmotorischen Tests basierend auf dem Fitnessgram® (HF=Herzfehler, MW=Mittelwert)**

	leichte HF		moderate HF		komplexe HF	
	MW	z-Wert	MW	z-Wert	MW	z-Wert
<b>Schulterbeweglichkeit</b>	-12 cm	-0,61	-14 cm	-0,83	-14 cm	-0,86
<b>Sit and Reach Test</b>	-5 cm	-0,83	-7 cm	-1,12	-4 cm	-0,75
<b>Rumpfbeweglichkeit</b>	19 cm	-1,10	17 cm	-1,47	16 cm	-1,61
<b>Sit-Ups</b>	23	-0,15	20	-0,34	17	-0,50
<b>Liegestützen</b>	12	0,09	12	0,07	10	-0,10
<b>Gesamtwert Motorik</b>		-0,51		-0,75		-0,81

## 23. Sportwissenschaftlicher Hochschultag der Deutschen Vereinigung für Sportwissenschaft: Abdruck des eingereichten/akzeptierten Abstracts

### Eingeschränkte Krafftähigkeit sowie Beweglichkeit bei Kindern mit angeborenem Herzfehler<sup>106</sup>

Barbara Reiner<sup>1,2</sup>, Renate Oberhoffer<sup>1,2</sup>, Peter Ewert<sup>2</sup> & Jan Müller<sup>1,2</sup>

1 Lehrstuhl für Präventive Pädiatrie, Technische Universität München

2 Deutsches Herzzentrum München, Klinik an der Technischen Universität München

Schlüsselwörter: Krafftähigkeit, Beweglichkeitsfähigkeit, angeborene Herzfehler, Kinder

#### Einleitung

Die Sterblichkeitsrate von Kindern mit angeborenem Herzfehler (HF) sinkt und so gewinnen funktionelle Langzeitresultate zunehmend an Bedeutung. Viele Studien haben bereits gezeigt, dass ein gewisses Maß an Aktivität für Patienten mit angeborenem HF nicht nur aus medizinischer Sicht unbedenklich, sondern für eine altersgerechte Entwicklung zwingend notwendig ist. Es wurden kardiovaskuläre, muskuläre und auch psychische Vorteile nachgewiesen (Morrison et al., 2013). Dennoch scheinen viele dieser jungen Patienten inaktiv zu sein (Bjarnason-Wehrens et al., 2008). Ziel dieser Studie ist es, die Krafftähigkeit und Beweglichkeit der Kinder als wichtige Faktoren einer gesunden Entwicklung zu evaluieren.

#### Methode

Von Juli 2014 bis April 2017 wurden insgesamt 523 herzkrankte Kinder im Alter von 8-17 Jahren (195 weiblich,  $13,0 \pm 3,0$  Jahre) während ihrer Routineuntersuchung in der Ambulanz des Deutschen Herzzentrums München untersucht. Zur Evaluierung der Krafftähigkeit und Beweglichkeit absolvierten die Patienten insgesamt fünf Tests des Fitnessgram®. Die Einzelresultate wurden z-Transformiert (Box-Cox Transformation) und ein Gesamtwert wurde berechnet. Als Referenz dienten die Daten einer aktuellen Studie gesunder Gleichaltriger.

#### Ergebnisse

Kinder und Jugendliche mit angeborenem HF hatten durchschnittlich sign. schlechtere Testresultate als gesunde Gleichaltrige ( $p < 0,001$ ). Der durchschnittliche z-Wert betrug  $-0,71 \pm 0,81$  (24. Perzentile) und 172 Kinder (33 % der untersuchten Kinder) hatten z-Werte  $< -1,0$ . Die Schwere des HF hatte dabei einen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis. Im Vergleich zu Kindern mit leichtem HF ( $-0,51 \pm 0,79$ ) schnitten Patienten mit moderatem HF ( $-0,75 \pm 0,81$ ;  $p = 0,015$ ) bzw. komplexem HF ( $-0,82 \pm 0,81$ ;  $p = 0,001$ ) signifikant schlechter ab.

#### Diskussion

Heutzutage wird Kindern mit angeborenem HF explizit dazu geraten ihren Alltag aktiv zu gestalten. Dennoch sind Einschränkungen in der Kraft und Beweglichkeit nachweisbar, so dass es wichtig ist, in Zukunft den Bewegungsaspekt noch mehr zu fokussieren. Ein sport-motorisches Screening könnte dabei helfen, möglichen Entwicklungsrückständen bereits früh entgegenzuwirken und so ein möglichst gesundes Heranwachsen zu ermöglichen.

#### Literatur

Bjarnason-Wehrens, B., Schmitz, S., & Dordel, S. (2008). Motor development in children with congenital cardiac diseases. *European cardiology*, 4(2), 92-96.

Morrison, M. L., Sands, A. J., McCusker, C. G., McKeown, P. P., McMahon, M., Gordon, J., . . . Casey, F. A. (2013). Exercise training improves activity in adolescents with congenital heart disease. *Heart*, 99(15), 1122-1128.

## 5.4. Zusammenfassung der Studie über cIMT bei jungen CHD-Patient\_Innen

Das Risiko für Atherosklerose bei Kindern und Jugendlichen mit angeborenem Herzfehler ist bisher noch nicht ausreichend erforscht. Da diese Patient\_Innengruppe nun ein immer höheres Alter erreichen kann, ist es notwendig, auch Erkrankungen zu studieren, die normalerweise erst im Erwachsenenalter auftreten. Atherosklerose kann schon im Kindesalter entstehen und da hier alle Patient\_Innen bereits eine Herzerkrankung haben, ist es von besonderem Interesse, Hoch-Risiko-Gruppen für weitere Gefäßserkrankungen zu identifizieren. Mit der cIMT-Messung kann noch vor Entstehung der Plaques eine auffällige Gefäßwand erkannt werden. Ziel dieser Studie ist die Identifizierung von Herzfehlertypen, die ein erhöhtes Risiko für abnormale cIMT-Werte haben. Zusätzlich sollten Parameter untersucht werden, die einen Einfluss auf das Wachstum der cIMT bei CHD-Patient\_Innen haben könnten.

Hierfür wurden insgesamt 385 Patient\_Innen im Alter von 5-18 Jahren (138 weiblich) in der Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie des Deutschen Herzzentrums München untersucht. Alle CHD-Patient\_Innen wurden in folgende Kategorien eingeteilt: Aortenstenose (n=70), Aortenisthmusstenose, n=40), Vorhofseptumdefekt/Ventrikelseptumdefekt/Atrioventrikulärer Septumdefekt (n=90), TGA nach arterieller Switch-Operation, n=40), Fallot'sche Tetralogie (n=63), Pulmonalstenose (n=22), Univentrikuläres Herz (n=60). Außerdem wurden 86 gesunde Kinder und Jugendliche (12,8±2,5 Jahre alt, 35 weiblich) aus dem Münchner Umland mit dem gleichen methodischen Vorgehen von der Promovendin untersucht. Alle absolvierten im Zeitraum von Mai 2015 bis Juni 2017 eine nicht-invasive B-Mode Ultraschalluntersuchung zur Bestimmung der cIMT mittels der „CardioHealth Station“ von Panasonic (Yokohama, Japan). Neben Geschlecht und Alter wurden auch die Körpergröße, das Gewicht und der Body-Mass-Index aller Teilnehmer\_Innen registriert. Bei den Patient\_Innen wurden zusätzlich noch mittels Mobil-O-Graph® der periphere und zentrale Blutdruck sowie die Pulswellengeschwindigkeit gemessen und anschließend der mittlere arterielle Blutdruck wie folgt berechnet:  $[(2 \times \text{diastolischer Blutdruck}) + \text{systolischer Blutdruck}] / 3$ .

Zentrales Ergebnis dieser Studie ist, dass Kinder und Jugendliche mit Herzfehler im Schnitt höhere cIMT-Werte aufweisen als gesunde Gleichaltrige (cIMT=0,464±0,039mm vs. 0,449±0,045mm; p=0,003). Dabei wurde die Berechnung auf Geschlechts-, Alters-, Größen- und Gewichtsunterschiede adjustiert. Die dicksten Gefäßwände wurden bei Patient\_Innen mit einer Aortenisthmusstenose (cIMT = 0,486±0,040mm) und nach arteriellem Switch bei einer Transposition der großen Gefäße (cIMT = 0,488±0,041) gemessen. Im Vergleich zu der Gefäßwanddicke von Gesunden waren die Werte dieser

beiden Gruppen signifikant erhöht ( $p < 0,001$ ). Während das Alter ( $p = 0,002$ ) und die Körpergröße ( $p = 0,001$ ) signifikant mit den cIMT-Werten der Diagnosegruppen und der Gesunden korrelierten, traf dies auf das Geschlecht und das Gewicht der Gruppen nicht zu. Zusätzlich hat sich gezeigt, dass die Werte der cIMT zwar mit dem zentralen Blutdruck (standardisiert bzw. z-transformiert) korrelieren, aber nicht mit dem standardisierten mittleren arteriellen Blutdruck oder der Pulswellengeschwindigkeit.

Während die erhöhten Werte bei CoA-Patient\_Innen durch die Ergebnisse einer anderen Studie bereits zu vermuten waren<sup>107</sup>, war das schlechte Abschneiden der TGA-Patient\_Innen zunächst nicht zu erwarten. Die Kurzzeitergebnisse dieser Patient\_Innen sind hervorragend<sup>108</sup>, und auch die Langzeiteffekte nach der arteriellen Switch-Operation werden als zufriedenstellend angesehen. Jedoch ließen diese früheren Studien bereits vermuten, dass bei diesen Patient\_Innen zusätzliche kardiovaskuläre Erkrankungen auftreten können.<sup>109</sup>

Schlussfolgernd lässt sich festhalten, dass ein frühes Screening der Patient\_Innen, insbesondere bei den Diagnosegruppen CoA und TGA, sinnvoll ist. So können Risikopatient\_Innen frühzeitig erkannt und die Gefahr von zusätzlichen kardiovaskulären Ereignissen ggf. minimiert werden.



Canadian Journal of Cardiology 34 (2018) 1618–1623

## Clinical Research

## Carotid Intima–Media Thickness in Children and Adolescents With Congenital Heart Disease

Barbara Reiner, MSc,<sup>a,b</sup> Renate Oberhoffer, MD,<sup>a,b</sup> Anna-Luisa Häcker, MSc,<sup>a,b</sup> Peter Ewert, MD,<sup>a</sup> and Jan Müller, PhD<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Department of Paediatric Cardiology and Congenital Heart Disease, German Heart Centre Munich, Technical University Munich, Munich, Germany

<sup>b</sup> Institute of Preventive Pediatrics, Technical University Munich, Munich, Germany

### ABSTRACT

**Background:** With increased long-term survival, children with congenital heart disease (CHD) are at increased risk of early-onset adult cardiovascular disease. Carotid intima–media thickness (cIMT) is a surrogate marker of atherosclerosis. The aim of this present study was to detect high-risk diagnostic subgroups by measuring cIMT and determine its correlates in children with CHD and subgroups of CHD compared with healthy controls.

**Methods:** This cross-sectional study enrolled 385 patients (138 girls) aged 5 to 18 years ( $12.3 \pm 3.3$ ) who were recruited between May 2015 and June 2017. cIMT was measured using B-mode ultrasound. Height, weight, body mass index, age, mean arterial pressure, pulse-wave velocity, and central systolic blood pressure were assessed as possible risk factors. For subgroup analyses, the patients were divided according to the type of their heart defects. Furthermore, patient data were compared with 86 healthy controls (35 girls,  $12.8 \pm 2.5$  years) measured in the same time frame with identical ultrasound protocol.

**Results:** Patients with CHD showed higher cIMT values (cIMT =  $0.464 \pm 0.039$  mm) than healthy controls (cIMT =  $0.449 \pm 0.045$  mm;  $P = 0.003$ ), even after adjusting for sex, age, height, and

### RÉSUMÉ

**Contexte :** Compte tenu de l'allongement de leur survie à long terme, les enfants atteints d'une cardiopathie congénitale (CC) sont exposés à un risque accru de maladie cardiovasculaire précoce à l'âge adulte. L'épaisseur intima-média de la carotide (EIMc) est un marqueur de substitution de l'athérosclérose. L'objectif de la présente étude était d'utiliser la mesure de l'EIMc pour repérer les sous-groupes de diagnostic à haut risque et déterminer les corrélats de ce paramètre chez les enfants atteints d'une CC et les sous-groupes de CC comparativement à des témoins en bonne santé.

**Méthodologie :** Cette étude transversale portait sur 385 patients (dont 138 filles) âgés de 5 à 18 ans ( $12,3 \pm 3,3$ ), recrutés entre mai 2015 et juin 2017. L'EIMc a été mesurée par échographie en mode B. La taille, le poids, l'indice de masse corporelle, l'âge, la pression artérielle moyenne, la vitesse de propagation de l'onde de pouls et la pression artérielle centrale systolique ont été évalués à titre de facteurs de risque possibles. Pour les analyses des sous-groupes, les patients ont été regroupés en fonction du type de cardiopathie dont ils étaient atteints. De plus, les données des patients ont été comparées avec celles de 86 témoins en bonne santé (dont 35 filles,  $12,8 \pm 2,5$  ans)

Atherosclerosis is a multifactorial<sup>1</sup> and multifocal<sup>2</sup> disease. The main atherogenic stimulus is an elevated plasma cholesterol level, but there are further risk factors, such as age, sex, smoking, and hypertension.<sup>2,3</sup> While atherosclerosis develops early in life,<sup>4</sup> it is important to record arterial vascular changes in children, even if they are asymptomatic.<sup>5,6</sup> This is especially appropriate for high-risk groups, including patients with congenital heart disease (CHD). Because of effective surgical and medical therapies, as well as improved chronic disease

management, patients with CHD are reaching a higher age.<sup>7</sup> The state of research about long-term vascular outcomes on patients with CHD is inhomogeneous; however, the type of heart defect appears to be an important factor.<sup>8</sup> Some studies have already shown a detrimental late morbidity and mortality in patients after repair of coarctation of the aorta (CoA).<sup>9,10</sup> Abnormal function of the arteries was demonstrated, and it is therefore not surprising that coronary artery disease is the most common cause of death in later age.<sup>9</sup> While morbidity and mortality in patients after repair of CoA appeared to be driven by acquired cardiovascular diseases, the burden of atherosclerosis in other diagnostic CHD subgroups has not been adequately researched.

Carotid intima–media thickness (cIMT) is a surrogate marker for early atherosclerosis. Measuring cIMT is a noninvasive, safe, and inexpensive method for evaluating cardiovascular risk and vascular wall changes. It might also

Received for publication March 17, 2018. Accepted September 30, 2018.

Corresponding author: Barbara Reiner, Institute of Preventive Pediatrics, Technical University Munich, Uptown München Campus D, Georg-Brauchle-Ring 60/62, D-80992 Munich, Germany. Phone: +49 89 289 24732; fax: +49 89 289 24572.

E-mail: [barbara.reiner@tum.de](mailto:barbara.reiner@tum.de)

See page 1622 for disclosure information.

<https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.09.012>

0828-282X/© 2018 Canadian Cardiovascular Society. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

weight differences. The highest cIMT values were found in children with coarctation of the aorta (cIMT =  $0.486 \pm 0.040$  mm;  $P < 0.001$ ) and transposition of the great arteries after arterial switch (cIMT  $0.488 \pm 0.041$  mm;  $P < 0.001$ ). No correlation was detected between cIMT and mean arterial pressure or pulse-wave velocity, but with central systolic blood pressure ( $P = 0.015$ ;  $r = 0.150$ ).

**Conclusions:** Children with CHD have increased cIMT compared with healthy controls, particularly those with coarctation of aorta and transposition of the great arteries.

predict future clinical cardiovascular events, because it is known as a biomarker of subclinical organ damage and atherosclerosis.<sup>11</sup> Therefore, this marker is not only useful for describing the process of arterial wall changes but also helpful in screening of apparently healthy people.<sup>12</sup> Our recently published article on arterial stiffness has shown that children with transposition of the great arteries (TGA) after arterial switch, CoA, and Fontan circulation have increased central systolic blood pressure (cSBP).<sup>13</sup> Consequently, whether this increased cSBP translates to changes in the vascular structure was evaluated. Therefore, the primary aim of the present study was to detect patient subgroups among children and adolescents with CHD at higher risk for pathologically altered intima-media thickness. The secondary aim was to identify risk factors associated with increased cIMT in these patients.

## Methods

### Study subjects

We prospectively enrolled 385 patients with CHD aged 5 to 18 years (138 female patients, aged  $12.3 \pm 3.3$  years). The subjects were undergoing their regular outpatient visit to the German Heart Centre in Munich between May 2015 and June 2017. All patients with one of these diagnoses were asked to participate and then categorized into the following subgroups: (1) aortic stenosis (AS) ( $n = 70$ ); (2) CoA ( $n = 40$ ); (3) atrial septal defect/ventricular septal defect/atrioventricular septal defect (isolated shunts,  $n = 90$ ); (4) TGA after arterial switch ( $n = 40$ ); (5) tetralogy of Fallot (ToF) ( $n = 63$ ); (6) pulmonic stenosis ( $n = 22$ ); and (7) univentricular hearts (UVHs) ( $n = 60$ ). Patients with any further severe chronic disease, syndrome, mental, or psychomotor retardation were excluded.

Because a recently published study showed that normative data are not transferrable and were not generalizable across populations,<sup>11</sup> a healthy control group was recruited. Thus, patient data were compared with a reference group ( $n = 86$ , 35 female controls, aged  $12.8 \pm 2.5$  years) from the same surrounding area, investigated with the same ultrasound protocol, material, and by the same main sonographer.

obtenues durant la même période et conformément au même protocole d'échographie.

**Résultats :** Chez les patients atteints d'une CC, l'EIMc était plus élevée (EIMc =  $0,464 \pm 0,039$  mm) que chez les témoins en bonne santé (EIMc =  $0,449 \pm 0,045$  mm;  $p = 0,003$ ), même après ajustement en fonction du sexe, de l'âge, de la taille et du poids. Les valeurs maximales de l'EIMc ont été observées dans les cas de coarctation de l'aorte (EIMc =  $0,486 \pm 0,040$  mm;  $p < 0,001$ ) et de transposition des gros vaisseaux après détransposition artérielle (EIMc =  $0,488 \pm 0,041$  mm;  $p < 0,001$ ). Une corrélation a été observée entre l'EIMc et la pression artérielle centrale systolique ( $p = 0,015$ ;  $r = 0,150$ ), mais pas avec la pression artérielle moyenne ou la vitesse de propagation de l'onde de pouls.

**Conclusions :** L'EIMc était plus élevée chez les enfants atteints d'une CC que chez les témoins en bonne santé, en particulier dans les cas de coarctation de l'aorte et de transposition des grands vaisseaux.

All subjects and their guardians gave written informed consent to participate in the study. The study was approved by the local ethical board of the Technical University of Munich (Project Number: 314/14). A subset of data were recently published in our article on arterial stiffness.<sup>13</sup>

### Study protocol

With the use of B-mode ultrasound, cIMT was measured with a standardized protocol as per the recommended guidelines.<sup>14</sup> Patients were placed in a supine position with their head turned 45 degrees to the opposite of the examined side and the neck slightly stretched. By using the Cardiohealth Station of Panasonic (Jokohama, Japan), a semiautomated ultrasound system, 4 measurements of cIMT at the common carotid artery were performed. Initially, the neck vessels were revealed in a cross-sectional plane, and afterward the common carotid artery was displayed in full lengths. The pictures for cIMT measurements were taken only on the far wall, in the end-diastolic phase, approximately 1 cm proximal to the bulb, in 2 angles of the left ( $210^\circ$  and  $240^\circ$ ) and 2 angles on the right side ( $120^\circ$  and  $150^\circ$ ). The mean of these 4 measurements was calculated for each subject. Age, sex, height, and weight were recorded, and body mass index (BMI) was calculated by the formula (weight in kilograms/height squared in meters). Blood pressure and pulse-wave velocity (PWV) were also assessed in a supine position after 5 minutes of rest with the Mobil-O-Graph (I.E.M., Stolberg, Germany) as possible markers of arterial stiffness and predictor variables for subclinical atherosclerosis. cSBP and PWV were analyzed with a validated, noninvasive technique by recording brachial oscillometric blood pressure waves with the Mobil-O-Graph.<sup>15,16</sup> Mean arterial pressure (MAP) was calculated as follows:  $\text{MAP} = [(2 \times \text{diastolic}) + \text{systolic}] / 3$ . Hypertensive medications of the participants (diuretics, beta-blocker, angiotensin-converting enzyme inhibitors) were also recorded.

### Data analyses

Data are presented as mean value  $\pm$  standard deviations. A  $t$  test for unpaired samples was used to assess differences between patients with CHD and healthy controls in age, sex, height, weight, and BMI. An analysis of variance with Bonferroni corrections was used to analyze differences of these

parameters between the diagnostic subgroups. The univariate general linear regression analyses adjusted for covariates were performed to assess the mean differences in cIMT between different diagnostic subgroups. Age, sex, height, weight, MAP, and hypertensive medication were entered as covariates. For cSBP calculations, the values were adjusted for sex, age, height, weight, and hypertensive medication.

The association of blood pressure and antihypertensive drugs was tested using Pearson's correlation and univariate general linear regression analyses or (in comparison of small medication subgroups) with a Mann–Whitney test. Moreover, if necessary, a Bonferroni correction was performed and adjusted values are presented.

Z scores for cSBP were obtained according to Cole using the LMS Chartmaker Pro (Medical Research Council, London, UK, Version 2.54).<sup>17</sup> For statistical analyses of data, SPSS 23.0 software was used (IBM Corp., Armonk, NY). Two-sided *P* values < 0.05 were considered statistically significant.

## Results

Participant characteristics are shown in Table 1. There were no significant differences in age, but BMI differed (*P* = 0.044) between diseased and healthy children. Children with AS had higher BMI compared with patients with isolated shunt (*P* = 0.020) and UVH (*P* = 0.030). After correction for sex, age, height, and weight, cIMT was significantly lower in healthy children (cIMT = 0.449 ± 0.045 mm) compared with patients with CHD (cIMT = 0.464 ± 0.039 mm; *P* = 0.003). While age (*P* = 0.013) and height (*P* = 0.004) were significantly associated with cIMT, sex (*P* = 0.180) and weight (*P* = 0.896) were not. Correcting for the same variables, there were also differences in cIMT between the diagnostic subgroups (*P* < 0.001). Children with TGA (cIMT = 0.487 ± 0.038 mm; *P* < 0.001) and CoA (cIMT = 0.487 ± 0.037 mm; *P* < 0.001) had significantly thicker walls in comparison with all other subjects (Fig. 1, Table 2). Age (*P* = 0.002) and height (*P* = 0.001) remained significantly associated with cIMT.

Some 10% of patients with AS, 17.5% of patients with CoA, 2.2% of patients with shunt, 2.5% of patients with TGA, 4.8% of patients with ToF, 4.5% of patients with pulmonic stenosis, and 23.3% of patients with UVH were treated with antihypertensive medication. There were no differences in cIMT among children with and without

medication in between the various diagnostic subgroups. The values of cIMT were correlated with standardised (z-transformed) cSBP (*P* = 0.015; *r* = 0.15) but not to standardised MAP or PWV.

## Discussion

Early signs of atherosclerosis were noticed in the young patients with CHD. More precisely, patients with CoA and patients with TGA after arterial switch demonstrated high cIMT values, whereas children with other heart defects showed no impaired wall structure in the common carotid artery.

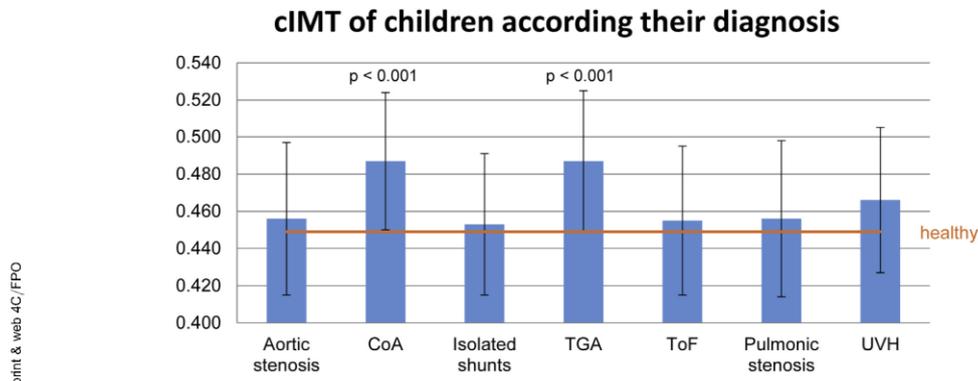
The findings of increased cIMT values in patients with CoA are in accordance with the literature. Ou et al.<sup>18</sup> found significantly higher IMT values in patients with CoA (*n* = 63; age 15.9 ± 6 years) in comparison with healthy controls. They reported that patients with gothic aortic arch type are at high risk for abnormal IMT values, aortic stiffness, and impaired arterial reactivity in the pre-CoA vasculature. However, aortic arch geometry is not enough to explain all vascular abnormalities, and clear determinants are still not available.<sup>18,19</sup> Although an early repair of CoA might help to prevent postcoarctation arterial wall damage, it might not prevent irreversible impairment of the proximal aorta and its branches before repair of the coarctation.<sup>9,18</sup>

Although the current state of research suggests higher cIMT values in patients with CoA, the second diagnostic subgroup with abnormal cIMT values is initially surprising. Patients with TGA after arterial switch operation are known to have an excellent early outcome.<sup>20</sup> Although long-term effects were reported to be satisfactory after arterial switch operation, these patients are already supposed to be at risk for acquiring late cardiovascular or pulmonary problems.<sup>21</sup> The posterior translocation of the aorta (a required step of the arterial switch procedure) might cause some long-term damage. Agnoletti et al.<sup>22</sup> found enhanced pressure wave reflection, ascending aortic dilatation, and aortic regurgitation. Comparable to our study, their study did not find enhanced PWV in patients with TGA, although they measured increased aortic augmentation indices, which are often linked. They assumed that one reason might be the young age (average 12 years) of their patients. It remains to be seen whether our parameters of arterial stiffness will increase in higher age of our patients with TGA; in the present study, we have mainly seen structural abnormalities in the carotid artery

**Table 1. Overview of patients' characteristics**

	n	Sex (Female/male)	Age (Mean ± SD)	Height (Mean ± SD)	Weight (Mean ± SD)	BMI (Mean ± SD)
AS	70	18/52	12.9 ± 3.0	157.3 ± 18.4	50.4 ± 15.5	19.7 ± 4.5
Aortic coarctation	40	18/22	12.7 ± 3.7	150.1 ± 21.1	44.3 ± 18.4	18.7 ± 3.7
Isolated shunts (ASD, VSD, AVSD)	90	46/44	11.7 ± 3.5	148.2 ± 18.9	40.9 ± 15.9	17.8 ± 3.5
TGA	40	7/33	12.6 ± 3.6	153.4 ± 20.2	46.2 ± 18.1	18.7 ± 3.9
ToF	63	24/39	12.6 ± 3.2	151.2 ± 18.3	43.2 ± 15.5	18.2 ± 3.2
Pulmonic stenosis	22	8/14	11.6 ± 2.9	146.2 ± 14.8	40.8 ± 14.9	18.5 ± 4.2
UVH	60	17/43	12.1 ± 3.0	146.3 ± 18.5	39.3 ± 14.0	17.7 ± 2.6
CHD	385	138/247	12.3 ± 3.3	150.6 ± 19.0	43.6 ± 16.8	18.4 ± 3.7
Controls	86	35/51	12.8 ± 2.5	160.5 ± 15.4	51.0 ± 15.5	19.3 ± 3.2
Total	471	173/298	12.4 ± 3.2	152.4 ± 18.8	44.9 ± 16.8	18.6 ± 3.6
Comparing controls vs CHD	-	<i>P</i> = 0.400	<i>P</i> = 0.131	<i>P</i> < 0.001	<i>P</i> < 0.001	<i>P</i> = 0.044

AS, aortic stenosis; ASD/VSD/AVSD, atrial septal defect/ventricular septal defect/atrioventricular septal defect; BMI, body mass index; CHD, congenital heart defect; SD, standard deviation; TGA, transposition of the great arteries; ToF, tetralogy of Fallot; UVH, univentricular heart.



**Figure 1.** Carotid intima–media thickness (cIMT) in children with different congenital heart defects; adjusted for sex, age, height, weight, mean arterial pressure (MAP), and hypertensive medication; mean and standard deviation are presented, *P* values < 0.005 indicate significant differences between particular heart defect and healthy controls. CoA, aortic coarctation; isolated shunt, atrial septal defect/ventricular septal defect/atrioventricular septal defect; TGA, transposition of the great arteries; ToF, tetralogy of Fallot; UVH, univentricular heart.

after arterial switch operation (increased cIMT) and less impairments in vascular function (blood pressure, PWV).

After investigation of 37 patients with TGA with intravascular ultrasound, Pedra et al.<sup>25</sup> concluded that this patient group had late abnormal coronary morphology. Moreover, the study confirmed moderate-to-severe lesions (defined as eccentric intimal thickening > 0.3 mm) in 50% of patients. Because these lesions were mainly found in the proximal vessels and were eccentric, the authors suspected a risk for early atherosclerosis and late cardiovascular events in these patients. This conclusion is confirmed by our results that identified abnormal cIMT already in young patients. Answering our primary question, we state that patients with CoA and patients with TGA have increased risk for early changes in vascular structure. Second, to prevent cardiovascular events, it is necessary to know influencing parameters responsible for thicker vessel walls and predictor values for higher risk. Impaired flow patterns, for example, after reimplantation of the coronary arteries, could be a reason for thickening of intima–media and atherosclerosis.<sup>25</sup> Mivelaz et al.<sup>24</sup> recently found stiff aortas in children with ToF, CoA, and TGA. In our previously published study,<sup>13</sup> we found

increased cSBP of patients with CoA, TGA, and UVH compared with healthy controls. Therefore, we already suspected that functional impairments of the vasculature would translate into early signs of atherosclerosis.

Although cSBP values were associated with cIMT, the cIMT values remained significantly higher in children and adolescents with CoA and TGA, also after adjusting for cSBP. Consequently, cSBP seems to be an important parameter associated with cIMT. However, by comparing the cSBP of children with different heart defects with each other, it becomes obvious that these values cannot be the only contributing factor to the abnormal wall structure, especially because the present study found augmented cSBP in CoA and UVH but not in TGA compared with other diagnostic subgroups. The outcomes of some studies suggest that cyanotic patients are protected against atherosclerosis.<sup>1,25,26</sup> These findings could be due to biochemical alterations as a result of hypoxemia, reduced plasma cholesterol levels, and a healthy lifestyle in this patient subgroup.<sup>1,25</sup>

While a previous study determined that PWV was not associated with subclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis based on a lack of correlation

**Table 2.** Carotid intima–media thickness, peripheral systolic and diastolic blood pressure, mean arterial pressure, central systolic blood pressure, and pulse-wave velocity in children and adolescents with congenital heart defects

	cIMT <sup>(a)</sup> Mean ± SD	pSBP <sup>(b)</sup> Mean ± SD	pDBP <sup>(b)</sup> Mean ± SD	MAP <sup>(b)</sup> Mean ± SD	cSBP <sup>(b)</sup> Mean ± SD	PWV <sup>(b)</sup> Mean ± SD
AS	0.456 ± 0.041	107.1 ± 11.2	63.1 ± 7.6	77.8 ± 7.4	100.6 ± 9.3	4.6 ± 0.4
Aortic coarctation	0.487 ± 0.037	114.2 ± 11.0	62.3 ± 7.4	79.6 ± 7.2	107.5 ± 9.2	4.8 ± 0.4
Isolated shunts	0.453 ± 0.038	114.0 ± 11.2	64.5 ± 7.6	81.0 ± 7.4	102.1 ± 9.4	4.7 ± 0.4
TGA	0.487 ± 0.038	113.0 ± 11.1	62.4 ± 7.4	79.2 ± 7.3	102.1 ± 9.3	4.7 ± 0.4
ToF	0.455 ± 0.040	112.7 ± 10.9	63.9 ± 7.5	80.2 ± 7.3	101.9 ± 9.2	4.7 ± 0.4
Pulmonic stenosis	0.456 ± 0.042	114.0 ± 10.9	66.6 ± 7.5	82.4 ± 7.3	103.3 ± 9.2	4.7 ± 0.4
UVH	0.466 ± 0.039	117.3 ± 11.3	68.0 ± 7.6	84.4 ± 7.5	105.5 ± 9.7	4.8 ± 0.4

Estimated marginal mean and standard deviation (SD) are presented. Isolated shunts, atrial septal defect/ventricular septal defect/atrioventricular septal defect. AS, aortic stenosis; cIMT, carotid intima–media thickness; cSBP, central systolic blood pressure; MAP, mean arterial pressure; pDBP, peripheral diastolic blood pressure; pSBP, peripheral systolic blood pressure; PWV, pulse-wave velocity; SD, standard deviation; TGA, transposition of the great arteries; ToF, tetralogy of Fallot; UVH, univentricular heart. Values are adjusted for (a) sex, age, height, weight, MAP, and hypertensive medication or (b) sex, age, height, weight, and hypertensive medication.

between cIMT and PWV,<sup>27</sup> the present study revealed a correlation of cIMT values to cSBP, but not to MAP or PWV. Because of the identified correlations, it may be necessary to routinely screen the cSBP of patients with CHD; otherwise, their late effects might be underestimated.

In our study, cSBP was significantly higher in patients with CoA than in any other subgroup. Of note, the MAP and PWV were not increased in our patients with CoA. Considering blood pressure is measuring the afterload, which is thought to be increased in patients with repaired coarctation of the aorta,<sup>28</sup> the results are astonishing. Quail et al.<sup>28</sup> also noticed increased cSBP by normal brachial blood pressure. Therefore, on the basis of their results (measured with a novel CMR technique<sup>29</sup>), the authors concluded that afterload is abnormal in patients with CoA. They assumed that some patients would be reclassified as hypertensive using cSBP instead of brachial SBP.<sup>28</sup> Moreover, a study of 114 male adults with coronary artery disease showed that the severity of stenosis was associated with cSBP but not with brachial pressure.<sup>30</sup>

It is assumed that cSBP is more accurate as a prognostic factor for future cardiovascular diseases than brachial pressures.<sup>30-33</sup> Given that blood pressure medication has a different impact on peripheral compared with cSBP,<sup>32</sup> it is essential to measure both values in patients with CHD. Therefore, based on our results, measuring cIMT and cSBP might have clinical importance in detection of persons at increased risk for later morbidity.

Additionally, anthropometrical data of subjects must be considered. In our study cohort, weight was not associated with cIMT values. Nevertheless, obesity is a well-known predictor for early atherosclerosis and abnormal wall structure.<sup>34</sup> The missing correlation in our cohort might be the result of a small weight range and mostly normal-weight patients.

Male adults are known to be at higher risk than their female counterparts. However, these differences seem to occur only in older people. Although endothelial dysfunction (measured by flow-mediated dilation) is already increasing at an age of 30 years in male patients, female patients usually do not show such endothelial dysfunction until the age of 45 years.<sup>35</sup> We found no sex differences in cIMT within our young participants. Cromwell et al.<sup>36</sup> also examined vascular differences and found higher blood pressure and detrimental laboratory results in male patients, but no differences in cIMT. Considering our own results, we agree with Cromwell et al. that vascular health is not affected by sex until higher age.

### Limitations

All patients underwent regular follow-up in a tertiary center, which may be the source of potential selection bias. Moreover, dyslipidemia and diabetes were not included as risk factors in the analysis, which might be interesting for further research. For follow-up studies, it might be useful to include additional parameters such as laboratory or immunohistochemistry tests. In healthy children, cSBP and PWV were not measured.

### Conclusions

Patients with TGA and CoA have increased cIMT values compared with healthy controls and patients with ToF,

pulmonic stenosis, AS, shunts, or UVH. We would recommend that children with CHD should have serial cIMT measurements throughout childhood to detect abnormal vascular structure and risk of future cardiovascular events.

### Acknowledgements

We thank our master students Julia Hock, Anne Sponna, and Julia Remmele for their efforts during this project, as well as Leon Brudy and Nathan Kethelhut for proofreading.

### Funding Sources

The study was funded by an unrestricted grant from the "Fördergemeinschaft Deutsche Kinderherzzentren e.V."

### Disclosures

The authors have no conflicts of interest to disclose.

### References

1. Tarp JB, Jensen AS, Engstrom T, et al. Cyanotic congenital heart disease and atherosclerosis. *Heart* 2017;103:897-900.
2. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C7-12.
3. Qu B, Qu T. Causes of changes in carotid intima-media thickness: a literature review. *Cardiovasc Ultrasound* 2015;13:46.
4. Cooney M, Cooney MT, Maher V, et al. Improvement in the estimation of cardiovascular risk by carotid intima-medial thickness: a report from the Dublin Cardiohealth station study. *Prev Med Rep* 2015;2:725-9.
5. Dayem SM, Batah AA, El Bohy AE. Assessment of increase in aortic and carotid intimal medial thickness in type 1 diabetic patients. *Open Access Maced J Med Sci* 2016;4:630-5.
6. Doneen AL, Bale BF. Carotid intima-media thickness testing as an asymptomatic cardiovascular disease identifier and method for making therapeutic decisions. *Postgrad Med* 2013;125:108-23.
7. Friedman JK, Newburger JW. Trends in congenital heart disease: the next decade. *Circulation* 2016;133:2716-33.
8. Tutarel O. Acquired heart conditions in adults with congenital heart disease: a growing problem. *Heart* 2014;100:1317-21.
9. Friend JW, de Groot E, de Waal TT, et al. Increased carotid and femoral intima-media thickness in patients after repair of aortic coarctation: influence of early repair. *Am Heart J* 2006;151:242-7.
10. Ou P, Celermajer DS, Joliver O, et al. Increased central aortic stiffness and left ventricular mass in normotensive young subjects after successful coarctation repair. *Am Heart J* 2008;155:187-93.
11. Liao X, Norata GD, Polak JF, et al. Normative values for carotid intima media thickness and its progression: are they transferrable outside of their cohort of origin? *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:1165-73.
12. de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:III33-8.
13. Hacker AL, Reiner B, Oberhoffer R, et al. Increased arterial stiffness in children with congenital heart disease. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:103-9.
14. Dalla Pozza R, Ehringer-Schetitska D, Fritsch P, et al. Intima media thickness measurement in children: a statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPIC) Working Group on

Reiner et al.  
cIMT in Young Patients With CHD

1623

- Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology. *Atherosclerosis* 2015;238:380-7.
15. Weiss W, Gohlisch C, Harsch-Gladisch C, et al. Oscillometric estimation of central blood pressure: validation of the Mobil-O-Graph in comparison with the SphygmoCor device. *Blood Press Monit* 2012;17:128-31.
  16. Hametner B, Wassertheurer S, Kropf J, et al. Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: comparison with intra-aortic catheter measurements. *Blood Press Monit* 2013;18:173-6.
  17. Cole TJ. The LMS method for constructing normalized growth standards. *Eur J Clin Nutr* 1990;44:45-60.
  18. Ou P, Celermajer DS, Mousseaux E, et al. Vascular remodeling after "successful" repair of coarctation: impact of aortic arch geometry. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:883-90.
  19. Kühn A, Baumgartner D, Baumgartner C, et al. Impaired elastic properties of the ascending aorta persist within the first 3 years after neonatal coarctation repair. *Pediatr Cardiol* 2008;30:46.
  20. Lim HG, Kim WH, Lee JR, Kim YJ. Long-term results of the arterial switch operation for ventriculo-arterial discordance. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:325-34.
  21. Angeli E, Raïsky O, Bonnet D, Sidi D, Vouhe PR. Late reoperations after neonatal arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:32-6.
  22. Agnoletti G, Ou P, Celermajer DS, et al. Acute angulation of the aortic arch predisposes a patient to ascending aortic dilatation and aortic regurgitation late after the arterial switch operation for transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:568-72.
  23. Pedra SR, Pedra CA, Abizaid AA, et al. Intracoronary ultrasound assessment late after the arterial switch operation for transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2061-8.
  24. Mivelaz Y, Leung MT, Zadorsky MT, et al. Noninvasive assessment of vascular function in postoperative cardiovascular disease (coarctation of the aorta, tetralogy of Fallot, and transposition of the great arteries). *Am J Cardiol* 2016;118:597-602.
  25. Duffels MG, Mulder KM, Trip MD, et al. Atherosclerosis in patients with cyanotic congenital heart disease. *Circ J* 2010;74:1436-41.
  26. Giannakoulas G, Dimopoulos K, Engel R, et al. Burden of coronary artery disease in adults with congenital heart disease and its relation to congenital and traditional heart risk factors. *Am J Cardiol* 2009;103:1445-50.
  27. Robustillo-Villarino M, Alegre-Sancho JJ, Rodilla-Sala E, et al. Pulse wave velocity and augmentation index are not independently associated with carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2017;36:2601-6.
  28. Quail MA, Short R, Pandya B, et al. Abnormal wave reflections and left ventricular hypertrophy late after coarctation of the aorta repair. *Hypertension* 2017;69:501-9.
  29. Quail MA, Steeden JA, Knight D, et al. Development and validation of a novel method to derive central aortic systolic pressure from the MR aortic distension curve. *J Magn Reson Imaging* 2014;40:1064-70.
  30. Waddell TK, Dart AM, Medley TL, et al. Carotid pressure is a better predictor of coronary artery disease severity than brachial pressure. *Hypertension* 2001;38:927-31.
  31. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2007;50:197-203.
  32. McEnery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, et al. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J* 2014;35:1719-25.
  33. Wang KL, Cheng HM, Chuang SY, et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J Hypertens* 2009;27:461-7.
  34. Pasquali SK, Marino BS, Powell DJ, et al. Following the arterial switch operation, obese children have risk factors for early cardiovascular disease. *Congenit Heart Dis* 2010;5:16-24.
  35. Skaug EA, Aspnes ST, Oldervoll L, et al. Age and gender differences of endothelial function in 4739 healthy adults: the HUNT3 Fitness Study. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:531-40.
  36. Cromwell CM, Aichele KR, Oakman JE, et al. Carotid artery IMT, blood pressure, and cardiovascular risk factors in males and females. *Int J Exerc Sci* 2016;9:482-90.

## 5.5. Eigenanteil an den Studien

Die Doktorandin war von Beginn an, zusammen mit Herrn Dr. Müller und Frau Prof. Oberhoffer, maßgeblich in die Planung der Studie und die Drittmittelinwerbung involviert. Nach Bewilligung des Projektes war die Doktorandin von Mai 2015 - Juni 2017 am Deutschen Herzzentrum München vor Ort zur Datenerhebung. Unterstützt wurde sie dabei von Herrn Dr. Müller (Mentor dieser Dissertation), Frau Prof. Oberhoffer (Betreuerin der Dissertation und Inhaberin des Lehrstuhls für Präventive Pädiatrie), Herrn Prof. Ewert (Klinikleiter des Deutschen Herzzentrums) und studentischen/wissenschaftlichen Hilfskräften (die alle von Herrn Dr. Müller und ihr selbst angelernt wurden). Die Daten für alle hier eingebundenen Studien wurden größtenteils in diesem Zeitraum erhoben. Die Rekrutierung der gesunden Kontrollgruppe im Münchner Umland sowie die Messung und Auswertung der cIMT-Werte wurden selbstständig von der Doktorandin durchgeführt. Die Auswertung aller Daten und die Anfertigung der Manuskripte „Quality of life in young people with congenital heart disease is better than expected“ und „Carotid Intima-Media Thickness in Children and Adolescents with Congenital Heart Disease“ wurden ausschließlich von der Doktorandin angefertigt und nach Rückmeldung der Co-Autoren entsprechend von ihr überarbeitet und eingereicht. Der Artikel “Functional outcome in contemporary children with total cavopulmonary connection – Health-related physical fitness, exercise capacity and health-related quality of life” wurde unter geteilter Erstautorenschaft mit Frau Julia Hock (damalige wissenschaftliche Hilfskraft des Projekts) veröffentlicht. In der Publikation wurde dies zusätzlich wie folgt vermerkt: „This study was funded by an unrestricted grant from the ‚Fördergemeinschaft Deutsche Kinderherzzentren e.V.‘ and was part of the PhD thesis of Barbara Reiner.“

## 6. Diskussion

Die wichtigsten Erkenntnisse aus den hier eingebundenen Veröffentlichungen sind:

- 1) Kinder und Jugendliche mit angeborenem Herzfehler beurteilen ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität als sehr gut (Selbstbeurteilung).
- 2) Kinder mit Aortenstenose, isoliertem Shunt, Fallot Tetralogie, pulmonaler Stenose oder univentrikulärem Herzen zeigen in jungen Jahren noch keine erhöhten cIMT-Werte im Vergleich zu anderen Herzpatient\_Innen und gleichaltrigen Gesunden.
- 3) Patient\_Innen mit Aortenisthmusstenose oder Transposition der großen Gefäße nach arterieller Switch-Operation zeigen abnormale cIMT-Werte.
- 4) Der zentrale Blutdruck ist mit der Dicke der Intima-Media assoziiert.
- 5) cIMT-Screening und zentrale Blutdruckmessung bei Kindern mit angeborenem Herzfehler sind schon im frühen Kindesalter sinnvoll.
- 6) Patient\_Innen mit univentrikulärem Herzen haben eine zur Norm eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit (Ausdauer, Kraft, Beweglichkeit), aber geben in einer Selbstauskunft gute HRQoL-Werte an.
- 7) CHD-Patient\_Innen haben insgesamt schlechtere Motorikwerte als Gesunde.
- 8) Patient\_Innen mit moderatem oder komplexem Herzfehler schneiden dabei nochmals signifikant schlechter ab, als Kinder und Jugendliche mit leichtem Herzfehler.

### 6.1. Lebensqualität

Die Frage "Wie gut kann man mit einem angeborenem Herzfehler leben?" lässt sich nur schwer beantworten. Studien liefern hierzu konträre Aussagen. Während manche Wissenschaftler eine verringerte Lebensqualität<sup>25-27</sup> nachwiesen, haben andere Autorengruppen eine gleich gute oder sogar bessere Lebensqualität<sup>21-24</sup> festgestellt. Auch in unserer sehr großen Stichprobe haben die Kinder und Jugendlichen mit Herzfehlern signifikant besser abgeschnitten als gesunde Gleichaltrige. Allerdings muss man hierzu anmerken, dass diese rechnerische Signifikanz im Alltag keinen Unterschied bedeuten muss. Der Unterschied von 2,3 Punkten im KINDL® wird in der Praxis kaum sichtbar sein. Deshalb sprechen wir in unserer Veröffentlichung auch von einer guten Lebensqualität der herzkranken Kinder, die nicht schlechter ist als die von Gesunden – anstelle den herzkranken Kindern eine „bessere Lebensqualität“ zu attestieren. Eine Frage, die bei der Präsentation solcher Ergebnisse einem dennoch gestellt werden kann, lautet: „Sollte ein Kind einen Herzfehler haben, damit es glücklich sein kann?“ Und dies muss man entschieden mit nein beantworten! Unsere Ergebnisse zeigen nicht, dass diese

Kinder glücklicher sind, aber sie zeigen, dass herzkrankte Kinder bei Fragen zur generellen Lebensqualität zufrieden sind. Sie verspüren keine Einschränkungen.

Hierfür könnten unterschiedliche Faktoren verantwortlich sein:

- 1.) Selbsteinschätzung: Im Bereich der körperlichen Leistungsfähigkeit konnte gezeigt werden, dass junge CHD-Patient\_Innen ihre Leistung besser einschätzen, als sie in Wirklichkeit ist.<sup>95</sup> Das Positive daran ist, solange sie im Alltag keine Einschränkung verspüren, scheint ihnen die im Vergleich zu Gesunden reduzierte Leistungsfähigkeit auch nicht bewusst zu sein und hat folglich keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität.
- 2.) Kohärenzgefühl: In Untersuchungen des Kohärenzgefühls von CHD-Patient\_Innen hat sich gezeigt, dass sie hier überdurchschnittlich gut im Vergleich zu Gesunden abschneiden.<sup>95, 110, 111</sup> Unter dem Kohärenzgefühl fasst man die Verstehbarkeit, Handhabbarkeit, und Sinnhaftigkeit zusammen.<sup>112</sup> Kinder mit Herzfehler könnten früh gelernt haben über ihre Probleme mit Eltern und Ärzt\_Innen zu sprechen (Verstehbarkeit), den Umgang mit der Krankheit zu meistern (Handhabbarkeit) und die Bedeutung des Lebens schätzen zu wissen (Sinnhaftigkeit).<sup>110, 113</sup> Wenn diese Dimensionen bei den Herzkranken gut ausgeprägt sind, kann das die empfundene HRQoL positiv beeinflussen.<sup>113</sup>
- 3.) Pubertät: In unserer Untersuchung zeigten Jugendliche geringere HRQoL-Werte als Kinder. Dieses Phänomen wurde auch in früheren Untersuchungen schon bei Gesunden beobachtet.<sup>91, 92, 114</sup> Ein Grund für die abnehmenden Werte, insbesondere bei den Mädchen, könnte der steigende Druck durch Geschlechterrollen sein. Positiv hervorzuheben ist, dass die hier untersuchten Jugendlichen mit CHD einen geringeren Abfall dieser Werte zeigten. Ein Grund hierfür könnten ein hohes Selbstwert- und Kohärenzgefühl sein.<sup>110, 115</sup> Für genauere Aussagen müsste eine Langzeitstudie durchgeführt werden, da in der aktuellen Studie nur über einen Vergleich im Querschnitt gesprochen werden kann.
- 4.) Fragebogen: Würde man anstelle des Kindl® einen krankheitsspezifischen Fragebogen verwenden und gezielt nach den Schwächen und negativen Folgen des Herzfehlers fragen, würde Patient\_Innen voraussichtlich eine geringere Lebensqualität bestätigt werden. Problematisch ist hier jedoch, dass man Gesunde nicht nach direkten Folgen einer Erkrankung fragen kann und somit auch kein echter Vergleich zwischen gesund und krank möglich ist. Ein Vergleich zwischen den einzelnen Diagnosegruppen könnte jedoch mit einem krankheitsspezifischen Fragebogen (wie z.B. Modul des „Pediatric Quality of Life Inventory™“ oder des „CHD-TAAQOL“) durchgeführt werden und so der spezielle Einfluss eines bestimmten Herzfehlers auf die Lebensqualität besser verstanden werden. Für unsere Untersuchung war der generische KINDL® das Beste zur Verfügung stehende Instrument – je nach Fragestellung müsste der Fragebogen jedoch für Folgestudien ggf. geändert oder ergänzt werden.

5.) Der Ausschluss von Patient\_Innen mit zusätzlichen Erkrankungen könnte die Ergebnisse verzerren. Der Einschluss jedoch auch. Würde man Kinder, welche neben dem Herzfehler auch noch andere chronische Erkrankungen (Entwicklungsstörungen, Trisomie, ...) haben, befragen, dann würde man einen wahrscheinlich entscheidenden Einflussfaktor haben, dessen Auswirkung nicht kontrolliert werden kann. Ein weiterer Grund, weshalb wir diese Gruppe ausgeschlossen haben, lag darin, dass viele der betroffenen Patient\_Innen Schwierigkeiten hätten, die Fragen zu begreifen. Folglich muss einschränkend zu unseren Ergebnissen gesagt werden, dass die gemessene Lebensqualität sich nur auf Patient\_Innen bezieht, die keine zweite chronische Erkrankung haben und daher nicht auf die spezielle Gruppe von Herzpatient\_Innen mit weiteren chronischen Leiden verallgemeinert werden darf.

Dennoch bleibt das sehr positive Resümee unbestritten, dass Kinder mit angeborenem Herzfehler im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe mindestens ebenso gute Werte bezüglich ihrer Lebensqualität angeben. Und dies ist eine ganz wichtige Information für das gesamte Netzwerk um die Patient\_Innen: Kardiolog\_Innen, Chirurg\_Innen, Pflegepersonal, Therapeut\_Innen – und auch für die Familie, den Freundeskreis sowie die Lehrkräfte der Kinder.

## 6.2. Sportmotorik bei jungen CHD-Patient\_Innen

Allein die Diagnose „Angeborener Herzfehler“ ist ein Risikofaktor für Entwicklungsstörungen. Neurologische Entwicklungsstörungen können sowohl durch biologische (z.B. genetische Defekte, medizinisch notwendige Therapien,...), als auch umweltbezogene Risikofaktoren (z.B. Überbehütung<sup>32-34</sup>) begünstigt werden.<sup>38</sup> Bisherige Studienergebnisse zeigten, dass CHD-Patient\_Innen oftmals eine schlechte Fein- und Grobmotorik besitzen<sup>38, 59</sup> und dadurch auch die psychosoziale Funktion beeinträchtigt sein kann.<sup>38</sup> Holm et al.<sup>116</sup> berichteten, dass Kinder, welche im ersten Lebensjahr am Herzen operiert wurden, als Schulkinder deutlich häufiger motorische Probleme aufwiesen (42,5%) als gesunde Gleichaltrige (7%). Das Risiko für schwere motorische Beeinträchtigungen war dabei elfmal höher als in der Kontrollgruppe. Diese Studienergebnisse entsprechen unseren Ergebnissen bezüglich motorischer Defizite bei den Kindern und untermauern unser Anliegen, ein frühes und einfaches Screening der Kinder vorzunehmen, um nach einer frühen Feststellung von Limitationen gezielte Bewegungsförderung für eine bestmögliche Entwicklung einleiten zu können.

Bei unseren Patient\_Innen hat sich gezeigt, dass, unabhängig von der Art des Herzfehlers, alle Patienten\_Innengruppen motorische Einschränkungen haben. Gleichzeitig verschlechtern sich die Resultate der Kinder und Jugendlichen mit zunehmender Schwere

des Herzfehlers. Ein Grund für die schlechte motorische Leistung der Proband\_Innen mit leichtem Herzfehler kann die Überbehütung<sup>32-34</sup> der Kinder und ein generell inaktives Leben sein. Medizinisch gesehen gibt es für diese Patient\_Innengruppe meist keine Notwendigkeit für einen inaktiven Lebensstil. Insbesondere Patient\_Innen mit leichtem oder moderatem Herzfehler, wie z.B. einem Vorhofseptumdefekt, persistierenden Ductus arteriosus oder erfolgreich korrigierten Ventrikelseptumdefekt können uneingeschränkt, auch im Wettkampfsport, aktiv sein, vorausgesetzt sie haben keine Folgeerscheinung ihres Herzfehlers wie etwa eine pulmonale Hypertonie.<sup>40</sup> Verschiedene kardiologische Gesellschaften haben spezifische Empfehlungen herausgegeben, welche Intensität<sup>117</sup> der Bewegung für welchen Herzfehlertyp zu empfehlen ist. Diese Empfehlungen dienen der einfacheren Orientierung und leichteren Einschätzung, für welche Patient\_Innen Sportrestriktionen ausgesprochen werden müssen.<sup>40, 118</sup> Den allgemein gültigen Empfehlungen, 60 Minuten am Tag moderat aktiv zu sein, steht nur sehr selten eine medizinisch notwendige Einschränkung entgegen. Daher ist es hier sehr wichtig, nochmal den Unterschied zwischen moderater Bewegung und ambitioniertem Leistungssport zu betonen. Während Wettkampfsport oder Kontaktsportarten für manche Herzfehlertypen risikant sein können, ist es ein aktiver Lebensstil mit viel moderater Aktivität meist nicht.<sup>39</sup> Nach dem Entwicklungsstand der Sportmotorik scheinen jedoch alle CHD-Patient\_Innen zu wenig Bewegungserfahrung zu haben. Hier ist es entscheidend, die Familien besser aufzuklären und den bisherigen Stand von Wissenschaft und Forschung verständlich weiterzugeben.

Das Thema ‚Bewegung‘ sollte daher bei jedem Arztbesuch angesprochen werden – unabhängig davon, ob es Grund für Sportrestriktionen gibt oder nicht.<sup>39</sup> Neben der Orientierung an den allgemeinen Empfehlungen, kann für alle Patient\_Innen durch eine weiterführende Diagnostik genau bestimmt werden, in welchem Maße Sport sicher ist.<sup>39, 41</sup> Die „American Heart Association“<sup>39</sup> berichtet, dass sich durch Bewegungsmangel im Kindesalter verschiedene Entwicklungsprozesse verzögern. Bewegung kann die körperliche Leistungsfähigkeit und Muskulatur stärken und zusätzlich auch die Gefäßfunktion der Menschen verbessern. Zudem steigt das Risiko für die Entstehung zahlreicher chronischer Erkrankungen wie Übergewicht, Krebs oder weiterer kardiovaskulärer Erkrankungen bei langen Phasen täglicher Inaktivität – und das selbst, wenn die Personen 60 Minuten am Tag moderat aktiv sind. Dies spricht für die Bedeutung einer moderaten Bewegung mit nur kurzen Phasen der Inaktivität.<sup>39</sup>

Je nach Herzfehler gibt es verschiedene Faktoren, die die körperliche Leistungsfähigkeit schon früh negativ beeinflussen können. Patient\_Innen, die am offenen Herzen operiert werden mussten, schneiden schlechter in Sportmotoriktests ab.<sup>59</sup> Weitere Einflussgrö-

ßen auf die motorische Entwicklung sind z.B. ein hypothermer Kreislaufstillstand<sup>119</sup> sowie die Dauer von Krankenhausaufenthalten<sup>37</sup>. Während Stieh et al.<sup>60</sup> eine reduzierte Grob- und Feinmotorik ausschließlich bei Patient\_Innen mit zyanotischen Herzfehlern fanden, zeigten andere Studien, dass sowohl zyanotische als auch azyanotische CHD-Patient\_Innen eine schlechtere Grob- und Feinmotorik als Gesunde haben.<sup>59</sup>

Je nach dem Zustand der Kinder sollten in Abstimmung mit Kardiologen und Sportwissenschaftlern individuelle Bewegungsempfehlungen und ggf. eine Sporttherapie unter Anleitung von Fachpersonal angeboten werden.

Kinder mit komplexen Herzfehlern können von Programmen unter Anleitung von Fachpersonal profitieren. Winter et al. zeigten in einer Trainingsstudie, dass ein individuell auf jeden Teilnehmenden angepasstes 10wöchiges Trainingsprogramm die Ausdauerleistungsfähigkeit von Patient\_Innen mit systemischem rechten Ventrikel steigern kann.<sup>120</sup> Auch andere Gruppen fanden heraus, dass ein aerobes Trainingsprogramm für verschiedene Patient\_Innengruppen ohne Komplikationen und negative Konsequenzen auf die Herzparameter durchführbar ist.<sup>121, 122</sup> In Zusammenhang mit den Ergebnissen von anderen Studien, die gezeigt haben, dass eine höhere  $VO_{2peak}$  zu einem geringeren Mortalitätsrisiko bzw. einer höheren Chance auf ein Überleben ohne kardiovaskuläre Ereignisse führt,<sup>123-125</sup> sollte die Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit ein wichtiges Ziel für alle Patient\_Innen mit angeborenem Herzfehler sein.

Eine optimale (nicht maximale) Ausbildung der körperlichen Leistungsfähigkeit kann für die Kinder und Jugendlichen im späteren Erwachsenenleben entscheidend für eine bestmögliche Lebensqualität und ein geringeres Risiko für Folge- und Begleiterkrankungen sein.

### 6.3. cIMT bei herzkranken Kindern und Jugendlichen

Wir haben gezeigt, dass es zwei angeborene Herzfehlertypen gibt, die mit erhöhten cIMT-Werten in Verbindung stehen. Dies sind zum einen Patient\_Innen mit CoA und zum anderen Patient\_Innen mit TGA nach arterieller Switch-Operation.

Ein Grund für die verdickten Gefäßwände der CoA-Patient\_Innen könnte in der speziellen Geometrie des Aortenbogens mancher dieser Kinder und Jugendlichen liegen. Die gotische Bogengeometrie korrelierte in einer Studie von Ou et al.<sup>107</sup> mit abnormalen IMT-Werten und der Gefäßsteifigkeit. Jedoch erklärt der Aortenbogentyp nicht alle Auffälligkeiten in der Langzeitbeobachtung dieser Patient\_Innen und es besteht noch Aufklärungsbedarf bezüglich negativer prognostischer Faktoren.<sup>107, 126</sup> Von zentraler Bedeutung für gute Langzeitergebnisse wird allgemein das Alter zum Zeitpunkt der Operation angesehen.<sup>127</sup> Heutzutage wird empfohlen, den Herzfehler möglichst früh im Leben zu

korrigieren.<sup>128</sup> Da die meisten CoA-Patient\_Innen symptomfrei sind, besteht die Gefahr, dass die Erkrankung, trotz guter Screeningmaßnahmen bei Babys und Kindern, erst durch abnormale Blutdruckwerte im Erwachsenenalter entdeckt wird.<sup>127</sup> Eine frühe Operation kann zwar den Schaden an den Gefäßen, welche bereits vor der Operation entstanden sind, nicht beheben, aber sie minimiert die Dauer der schädigenden Einflüsse auf das Herzkreislaufsystem.<sup>83, 84</sup> In einer Studie von Meyer et al. hingegen wurde die Bedeutung einer frühen Operation kritisch gesehen und die Autoren stellten sich die Frage, ob die Gefäßveränderungen angeboren sind, da auch nach frühzeitiger Operation abnormale Gefäßparameter gemessen wurden.<sup>129</sup> Generell ist die Lebenserwartung von CoA-Patient\_Innen reduziert.<sup>85, 128</sup> Laut einer Studie von Toro-Salazar et al.<sup>128</sup> beträgt die Überlebenschance von CoA-Patient\_Innen 40 Jahre nach Operation 79%. Dabei erwiesen sich das Alter zum Zeitpunkt der Operation und die Blutdruckwerte der Patient\_Innen für die Langzeitprognose als wichtige Faktoren. Die häufigste Todesursache in dieser Patient\_Innengruppe ist eine koronare Herzerkrankung,<sup>84, 128</sup> aber auch der frühe Beginn einer Atherosklerose wird für die gesenkte Lebenserwartung verantwortlich gemacht.<sup>130</sup>

Die erhöhten cIMT-Werte von jungen TGA-Patient\_Innen wurden von uns im Vorfeld nicht so erwartet. Allgemein wird diesen Patient\_Innen eine gute Entwicklung mit kurzfristig hervorragenden funktionellen Ergebnissen<sup>108</sup> und auch zufriedenstellenden Langzeitprognosen<sup>109</sup> bescheinigt. Jedoch wurde bei dieser Patient\_Innengruppe auch bereits ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko im Alter nachgewiesen.<sup>86, 109</sup> Während es kaum Studien gibt, die cIMT<sup>86, 131</sup> und Plaques bei TGA-Patient\_Innen untersucht haben, gibt es zahlreiche Arbeiten, die auf veränderte funktionelle Parameter<sup>132-135</sup> der Gefäße nach arteriellem Switch aufmerksam machen. Pedra et al.<sup>86</sup> wiesen auf die frühe Intima-Verdickung bei TGA-Patient\_Innen hin, während Pasquali et al.<sup>131</sup> insbesondere ein erhöhtes Risiko für strukturelle Gefäßwandveränderungen bei übergewichtigen TGA-Patient\_Innen sehen. Andere Studien zeigten bei Patient\_Innen nach arteriellem Switch weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie erhöhte Werte des zentralen Blutdrucks,<sup>136</sup> Augmentationsindex,<sup>137</sup> und der Pulswellengeschwindigkeit,<sup>132, 138</sup> auf. Diese abnormalen Gefäßeigenschaften könnten ein Grund für die verdickte Intima-Media sein. Murakami et al.<sup>135</sup> vermuten, dass die veränderte Steifigkeit der Gefäße durch die arterielle Switch-Operation an sich entsteht.

In unserer Studie<sup>12</sup> wurde nachgewiesen, dass der zentrale Blutdruck mit den cIMT-Werten korreliert. Der mittlere arterielle Druck und die Pulswellengeschwindigkeit hingegen zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit der Intima-Media Dicke. Kinder und Jugendliche mit CoA hatten einen signifikant erhöhten zentralen Blutdruck. Der mittlere arterielle Druck sowie die Pulswellengeschwindigkeit waren in dieser Diagnosegruppe

nicht erhöht. Dies unterstreicht die Bedeutung eines ausgedehnten präventiven Screenings bei CoA-Patient\_Innen, um frühzeitig Gefäßveränderungen aufzudecken, die bei alleiniger Messung des brachialen Blutdrucks, ohne Messung des zentralen Blutdrucks oder der cIMT, nicht erkannt werden würden. In der Gruppe der TGA-Patient\_Innen wurden keine abnormalen Werte des zentralen Blutdrucks festgestellt.

#### 6.4. cIMT – eine geeignete Methode zur Früherkennung von Atherosklerose?

Unumstritten ist es vorteilhaft, eine Atherosklerose bereits im Frühstadium zu erkennen und das Fortschreiten der Erkrankung zu stoppen, bevor mit kardiovaskulären Ereignissen zu rechnen ist. Jedoch stellt sich die Frage, wie man asymptomatische Personen mit Atherosklerose erkennt. Autopsien haben gezeigt, dass es schon Gefäßveränderungen bei jungen Menschen gibt und haben dabei geholfen, die Krankheit besser zu verstehen.<sup>74</sup> Wie jedoch untersucht man möglichst einfach, kostengünstig und schnell eine große Anzahl von Lebenden? In den letzten Jahren hat sich die Intima-media Dicke der Arteria carotis communis als häufig angewendeter, aber auch kritisch hinterfragter Parameter gezeigt.

Wichtig ist hier zunächst einmal die Unterscheidung zwischen Plaque und cIMT:

Als cIMT wird die gemeinsame Dicke der beiden inneren Gefäßwandschichten, der „tunica intima“ und „tunica media“, bezeichnet. Während im Kindesalter bereits erste Anzeichen einer Atherosklerose („fatty streaks“) vorhanden sein können, bilden sich Plaques normalerweise erst später im Leben.<sup>139</sup>

(Vulnerable) Plaques besitzen eine hohe Thrombogenität und sind durch einen hohen Lipidanteil, wenig Muskelzellen, vielen Makrophagen und einer fibrösen Kappe inkl. einer Vielzahl an Makrophagen und Zytokinen charakterisiert.<sup>140</sup>

Bevor es zu klinischen kardiovaskulären Ereignissen aufgrund von Plaques bzw. einer ausgeprägten Atherosklerose kommt, kann man durch B-Mode-Sonographien erste morphologische Anomalien an den Arterienwänden erkennen. Vorteile dieser Ultraschalluntersuchungen sind, dass sie ohne ionisierende Strahlung<sup>141</sup>, nicht-invasiv, leicht verfügbar sowie einfach und schnell durchzuführen sind.<sup>73</sup> Während viele Studien einen Zusammenhang zwischen der Dicke der Intima-Media und bekannten Risikofaktoren der Atherosklerose sowie dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen festgestellt haben<sup>142, 143</sup>, gibt es laut dem Mannheimer Konsensus<sup>73</sup> keine strikte Assoziation zwischen cIMT und dem individuellen Schlaganfallrisiko, dem Myokardinfarkt und peripheren Gefäßkrankungen. Zudem wird dort das Problem der Messgenauigkeit, Abweichungen

zwischen Untersuchungsprotokollen und Messgeräten und oftmals fehlender Unterscheidung zwischen Plaques, arteriosklerotischer und nicht-arteriosklerotischer Veränderungen kritisiert. Eine Gefäßwandverdickung könnte auch aufgrund einer Hyperplasie von glatten Muskelzellen - eine nicht arteriosklerotische Anpassung mit größtenteils medialer Hypertrophie – entstehen. All diese Erkenntnisse führen letztendlich dazu, dass im Mannheimer Konsensus kein serienmäßiges Screening der IMT von Patienten empfohlen wird. Jedoch wird dort auch festgehalten, dass hohe IMT-Werte bei gleichzeitiger Abwesenheit von Plaques als signifikanter Marker für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko gesehen werden und zudem helfen können, die Wahrscheinlichkeit einer Plaque-Entstehung abzuschätzen.<sup>73</sup> Lorenz et al.<sup>144</sup> schlussfolgerten aus Daten ihrer 10jährigen Studie, dass trotz des prädiktiven Werts einer cIMT-Messung für kardiovaskuläre Ereignisse, die Dicke der Intima-Media nicht für die Risikostratifizierung von Einzelpersonen geeignet ist. Eine entsprechende Schlussfolgerung ist auch bei den Guidelines der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie / Europäischen Atherosklerose Gesellschaft vermerkt, da der Kalzium-Score der Koronararterien und das Vorhandensein von Plaques einen größeren prädiktiven Wert für kardiovaskuläre Ereignisse aufzeigten als die cIMT-Werte.<sup>145</sup> Die Guidelines der „American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines“<sup>141</sup> beurteilen die cIMT-Messung jedoch als begründetes Instrument für asymptomatische Erwachsene mit mittlerem Risiko für koronare Herzerkrankungen. Ebenso gibt es eine klare Empfehlung für eine cIMT-Messung durch andere Autorengruppen, wie etwa die SHAPE (Society of Health and Physical Educators®) guidelines,<sup>146, 147</sup> oder als Ergebnis des systematischen Reviews von Peters et al..<sup>148</sup> Bei einem Review von Wirawan et al.<sup>149</sup> sind im Hinblick auf eine Empfehlung der cIMT-Messung mehr bejahende als ablehnende Studien aufgeführt. Einige regen an, diese Messung mit einem Plaque Screening zu ergänzen.<sup>150</sup> In unserer Studie konnte nachgewiesen werden, dass der zentrale Blutdruck der Kinder und Jugendlichen mit angeborenem Herzfehler mit den cIMT-Werten korreliert. Für den zentralen Blutdruck wiederum gibt es bereits Studien, die gezeigt haben, dass dieser Parameter direkt mit dem kardiovaskulären Risiko einer Person in Einklang steht. Um für Klarheit zu sorgen, bei welcher Zielgruppe und für welchen Zweck eine cIMT-Messung einen entscheidenden Vorteil bringen kann, sind Langzeitstudien nötig, welche die Vorhersagekraft dieses Parameters intensiv untersuchen. Ein striktes Untersuchungsprotokoll, qualitativ hochwertige Messungen, ein geschultes und erfahrenes Messpersonal sowie die komplette Erhebung aller Daten mit demselben Messteam (inkl. etwaiger gesunder Referenzgruppen) und Equipment scheinen uns hierbei unabdingbar.

## 6.5. Einfluss der Schwere des Herzfehlers auf HRQoL, Sportmotorik und cIMT

Der Schweregrad des Herzfehlers wirkt sich nicht auf alle hier vorgestellten Parameter im gleichen Maße aus. Die HRQoL der Kinder und Jugendlichen mit angeborenem Herzfehler war von der Schwere des Herzfehlers unabhängig.

Bei der Sportmotorik hingegen war deutlich zu sehen, dass Patient\_Innen mit moderatem oder komplexem Herzfehler nochmal schlechter abschnitten als Kinder und Jugendliche mit leichtem Herzfehler. Hier muss man aber betonen, dass alle drei Gruppen im Schnitt schlechtere Sportmotorikergebnisse aufwiesen als Gesunde. Insbesondere bei den Patient\_Innen mit leichtem Herzfehler ist dieses schlechte Abschneiden aber nicht die Konsequenz einer medizinisch notwendigen Schonung der Kinder und Jugendlichen. Es zeigt sich deutlich die Dringlichkeit einer besseren Aufklärung der Familien bezüglich der positiven Auswirkungen eines aktiven Lebensstils.

Für die cIMT-Werte ist nicht der Schweregrad des Herzfehlers das Entscheidende: Während Patient\_Innen mit TGA und CoA erhöhte Werte zeigen, ist die cIMT der Patient\_Innen mit univentrikulärem Herzen nicht auffällig erhöht. Daher ist insbesondere für die TGA- und CoA-Patient\_Innen eine früh beginnende Langzeitbeobachtung der Gefäßgesundheit nötig, um etwaige zusätzliche kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern.

## 7. Limitationen

Die untersuchten Kinder und Jugendlichen waren ausschließlich Patient\_Innen des Deutschen Herzzentrums München, welches eine Klinik mit Maximalversorgung ist. Dies kann positive Auswirkungen auf den Gesundheitszustand der Befragten haben, da man davon ausgehen kann, dass diesen Patienten die bestmögliche Versorgung zur Verfügung steht. Patient\_Innen in weniger fortschrittlichen Ländern mit schlechterem Zugang zu einer guten medizinischen Versorgung könnten mehr Einschränkungen und Auswirkungen ihres Herzfehlers erleben. Daher sind die Ergebnisse nicht ohne weiteres auf Patient\_Innen mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten übertragbar.

## 8. Ausblick

Die vorliegende Arbeit hat gezeigt, dass Kinder und Jugendliche mit angeborenem Herzfehler teils eine reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit und eine schlechtere Gefäßgesundheit haben als gesunde Gleichaltrige. Im Schnitt geben dabei aber alle Patient\_Innen eine gute Lebensqualität an. Dies ist eine wichtige Rückmeldung für alle herzkranken Kinder und Jugendlichen, das familiäre und soziale Umfeld sowie das medizinische Personal.

In Zukunft muss sich mehr Zeit genommen werden, die Kinder und Eltern über die Möglichkeiten, Chancen und Risiken von Bewegung aufzuklären. Die teils erheblichen Defizite in der Sportmotorik sind bei vielen Diagnosegruppen nicht medizinisch begründet und könnten daher durch einen geeigneten Lebensstil verbessert werden. Hierfür sollten zum einen Langzeitstudien durchgeführt werden, die gesicherte Empfehlungen für die einzelnen Herzfehlertypen übersichtlich zusammenstellen. Zum anderen muss evaluiert werden, wie die Kinder und Jugendlichen zu mehr Aktivität angeregt werden können. Dass Bewegung sinnvoll und ein aktiver Lebensstil auch für die allermeisten Herzpatient\_Innen sicher ist, ist heute schon bekannt. Deshalb müssen jetzt Wege gefunden werden, die Patient\_Innen zur Aktivität zu animieren. Im Deutschen Herzzentrum in München läuft hierzu z.B. bereits ein Folgeprojekt, das die Wirkung eines webbasierten Trainings zu Hause testet. Die in dieser Arbeit verwendeten Tests können dazu dienen, Limitationen in Kraft, Beweglichkeit und Ausdauer aufzuzeigen und diese an die Patient\_Innen rückzumelden. In Abstimmung mit einer gezielten Empfehlungen und individuellen Beratung zu etwaigen Limitationen könnten die Familien mit mehr Selbstvertrauen und Eigenverantwortung aktiv sein.

Die Erkenntnis, dass TGA- und CoA-Patient\_Innen schon früh erste Anzeichen einer Gefäßveränderung zeigen können, unterstreicht die Bedeutung eines frühen Screenings und Maßnahmen zur Prävention. Eine engmaschigere Kontrolle und individuelle Lebensstilberatung kann späteren kardiovaskulären Zwischenfällen vorbeugen. Gegebenenfalls kann auch frühzeitig eine passende medikamentöse Therapie eingeleitet werden, um eine Langzeitschädigung der Gefäße z.B. durch einen zu hohen Blutdruck einzudämmen.

Für zukünftige Arbeiten wäre die zusätzliche Erhebung von Laborparametern (wie z.B. Triglyceride<sup>151</sup> oder N-terminal pro-brain natriuretic peptide<sup>152</sup>) sinnvoll, da insbesondere bei der Evaluation der Gefäßgesundheit diese Parameter zur Identifizierung von prognostischen Risikofaktoren beitragen könnten. Eine entsprechende Folgestudie zu diesem Thema läuft ebenfalls bereits am Deutschen Herzzentrum München – jedoch bisher nur bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler.

# Referenzen

1. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58:2241-2247.
2. Lindinger A, Schwedler G, Hense H-W. Angeborene Herzfehler in Deutschland. *Der Kardiologe*. 2011;5:325.
3. Lindinger A, Schwedler G, Hense HW. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klinische Padiatrie*. 2010;222:321-326.
4. Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW. Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history. *Circulation*. 1971;43:323-332.
5. The European Paediatric Cardiac Code: the first revision. *Cardiology in the young*. 2002;12 Suppl 2:1-211.
6. Stout KK, Broberg CS, Book WM, et al. Chronic Heart Failure in Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:770-801.
7. van der Bom T, Zomer AC, Zwinderman AH, Meijboom FJ, Bouma BJ, Mulder BJ. The changing epidemiology of congenital heart disease. *Nature reviews. Cardiology*. 2011;8:50-60.
8. Greutmann M, Tobler D. Changing epidemiology and mortality in adult congenital heart disease: looking into the future. *Future cardiology*. 2012;8:171-177.
9. Anker SD, Agewall S, Borggrefe M, et al. The importance of patient-reported outcomes: a call for their comprehensive integration in cardiovascular clinical trials. *European heart journal*. 2014;35:2001-2009.
10. Reiner B, Oberhoffer R, Ewert P, Müller J. Quality of life in young people with congenital heart disease is better than expected. *Arch Dis Child*. 2019;104:124-128.
11. Hock J, Reiner B, Neidenbach RC, et al. Functional outcome in contemporary children with total cavopulmonary connection - Health-related physical fitness, exercise capacity and health-related quality of life. *International journal of cardiology*. 2018;255:50-54.
12. Reiner B, Oberhoffer R, Hacker AL, Ewert P, Müller J. Carotid Intima-Media Thickness in Children and Adolescents With Congenital Heart Disease. *The Canadian journal of cardiology*. 2018;34:1618-1623.
13. Liao X, Norata GD, Polak JF, et al. Normative values for carotid intima media thickness and its progression: Are they transferrable outside of their cohort of origin? *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23:1165-1173.
14. Renneberg B, Hammelstein P. *Gesundheitspsychologie*: Springer Berlin Heidelberg; 2006.
15. Radoschewski M. Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Konzepte und Maße. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2000;43:165-189.
16. Furberg C. Assessment of quality of life. *Fundamentals of clinical trials*. Littleton: PSG Publishing. 1985.
17. Who. Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference, New York, 19-22 June, 1946. Geneva, Switzerland 1948:2.
18. WHOQOL-Group. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Quality of Life Research*. 1993;2:153-159.
19. Hays R, Reeve BB. Measurement and Modeling of Health-Related Quality of Life. *International Encyclopedia of Public Health*. 2008:241-252.
20. Costello JM, Mussatto K, Cassidy A, et al. Prediction by Clinicians of Quality of Life for Children and Adolescents with Cardiac Disease. *The Journal of pediatrics*. 2015;166:679-683.e672.
21. Schroder M, Boisen KA, Reimers J, Teilmann G, Brok J. Quality of life in adolescents and young adults with CHD is not reduced: a systematic review and meta-analysis. *Cardiology in the young*. 2016;26:415-425.
22. Teixeira FM, Coelho RM, Proenca C, et al. Quality of life experienced by adolescents and young adults with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2011;32:1132-1138.
23. Mueller GC, Sarikouch S, Beerbaum P, et al. Health-related quality of life compared with cardiopulmonary exercise testing at the midterm follow-up visit after tetralogy of Fallot repair: a study of the German competence network for congenital heart defects. *Pediatr Cardiol*. 2013;34:1081-1087.
24. Areias ME, Pinto CI, Vieira PF, et al. Living with CHD: quality of life (QOL) in early adult life. *Cardiology in the young*. 2014;24 Suppl 2:60-65.
25. Spijkerboer AW, Utens EM, De Koning WB, Bogers AJ, Helbing WA, Verhulst FC. Health-related Quality of Life in children and adolescents after invasive treatment for congenital heart disease. *Qual Life Res*. 2006;15:663-673.
26. Mellion K, Uzark K, Cassidy A, et al. Health-related quality of life outcomes in children and adolescents with congenital heart disease. *The Journal of pediatrics*. 2014;164:781-788.e781.
27. Wilmot I, Cephus CE, Cassidy A, Kudel I, Marino BS, Jefferies JL. Health-related quality of life in children with heart failure as perceived by children and parents. *Cardiology in the young*. 2016;26:885-893.
28. Bös K. *Handbuch sportmotorischer Tests*. Göttingen: Hogrefe; 1987.
29. Bös K. *Handbuch motorische Tests: sportmotorische Tests, motorische Funktionstests, Fragebogen zur körperlich-sportlichen Aktivität und sportpsychologische Diagnoseverfahren*: Hogrefe, Verlag für Psychologie; 2001.
30. Roth K. Sportmotorische Tests. In: Singer R, Willimczik K, eds. *Sozialwissenschaftliche Forschungsmethoden in der Sportwissenschaft: eine Einführung*. Hamburg: Czwalina; 2002:99-121.
31. Bjarnason-Wehrens B, Schmitz S, Dordel S. Motor Development in Children with Congenital Cardiac Diseases. *EUROPEAN CARDIOLOGY*. 2008:92-96.
32. Reybrouck T, Mertens L. Physical performance and physical activity in grown-up congenital heart disease. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2005;12:498-502.
33. Moola F, Fusco C, Kirsh JA. The perceptions of caregivers toward physical activity and health in youth with congenital heart disease. *Qualitative health research*. 2011;21:278-291.
34. Ong L, Nolan RP, Irvine J, Kovacs AH. Parental overprotection and heart-focused anxiety in adults with congenital heart disease. *International journal of behavioral medicine*. 2011;18:260-267.
35. Muller J, Bohm B, Semsch S, Oberhoffer R, Hess J, Hager A. Currently, children with congenital heart disease are not limited in their submaximal exercise performance. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2013;43:1096-1100.
36. Morales Mestre N, Reyhler G, Goubau C, Moniotte S. Correlation Between Cardiopulmonary Exercise Test, Spirometry, and Congenital Heart Disease Severity in Pediatric Population. *Pediatr Cardiol*. 2019;40:871-877.
37. Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, et al. Predictors of developmental disabilities after open heart surgery in young children with congenital heart defects. *The Journal of pediatrics*. 2002;141:51-58.
38. Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, et al. Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126:1143-1172.
39. Longmuir PE, Brothers JA, de Ferranti SD, et al. Promotion of physical activity for children and adults with congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127:2147-2159.
40. Van Hare GF, Ackerman MJ, Evangelista JA, et al. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 4: Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*. 2015;132:e281-291.
41. Hirth A, Reybrouck T, Bjarnason-Wehrens B, Lawrenz W, Hoffmann A. Recommendations for participation in competitive and leisure sports in patients with congenital heart disease: a consensus document. *European journal of cardiovascular*

- prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology. 2006;13:293-299.
42. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*. 2002;347:716-725.
  43. Thorp AA, Owen N, Neuhaus M, Dunstan DW. Sedentary behaviors and subsequent health outcomes in adults: a systematic review of longitudinal studies, 1996-2011. *Am J Prev Med*. 2011;41:207-215.
  44. Saunders TJ, Chaput JP, Tremblay MS. Sedentary behaviour as an emerging risk factor for cardiometabolic diseases in children and youth. *Canadian journal of diabetes*. 2014;38:53-61.
  45. Carson V, Hunter S, Kuzik N, et al. Systematic review of sedentary behaviour and health indicators in school-aged children and youth: an update. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2016;41:S240-S265.
  46. Atkin AJ, Ekelund U, Moller NC, et al. Sedentary time in children: influence of accelerometer processing on health relations. *Medicine and science in sports and exercise*. 2013;45:1097-1104.
  47. Ko JM, White KS, Kovacs AH, et al. Physical Activity-Related Drivers of Perceived Health Status in Adults With Congenital Heart Disease. *The American journal of cardiology*. 2018;122:1437-1442.
  48. Voss C, Duncombe SL, Dean PH, de Souza AM, Harris KC. Physical Activity and Sedentary Behavior in Children With Congenital Heart Disease. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6.
  49. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise Capacity and Mortality among Men Referred for Exercise Testing. *New England Journal of Medicine*. 2002;346:793-801.
  50. Blair SN, Kohl HW, 3rd, Paffenbarger RS, Jr., Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *Jama*. 1989;262:2395-2401.
  51. Blair SN, Kohl HW, 3rd, Barlow CE, Paffenbarger RS, Jr., Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *Jama*. 1995;273:1093-1098.
  52. Katzmarzyk PT, Church TS, Blair SN. Cardiorespiratory fitness attenuates the effects of the metabolic syndrome on all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Archives of internal medicine*. 2004;164:1092-1097.
  53. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation*. 2005;112:828-835.
  54. Swan L, Hillis WS. Exercise prescription in adults with congenital heart disease: a long way to go. *Heart (British Cardiac Society)*. 2000;83:685-687.
  55. Kendall L, Parsons JM, Sloper P, Lewin RJ. A simple screening method for determining knowledge of the appropriate levels of activity and risk behaviour in young people with congenital cardiac conditions. *Cardiology in the young*. 2007;17:151-157.
  56. Dean PN, Gillespie CW, Greene EA, et al. Sports participation and quality of life in adolescents and young adults with congenital heart disease. *Congenital heart disease*. 2015;10:169-179.
  57. Babiss LA, Gangwisch JE. Sports participation as a protective factor against depression and suicidal ideation in adolescents as mediated by self-esteem and social support. *J Dev Behav Pediatr*. 2009;30:376-384.
  58. Bjarnason-Wehrens B. *Motorische Förderung von Kindern mit angeborenen Herzfehlern*: Academia-Verlag; 2001.
  59. Bjarnason-Wehrens B, Dordel S, Schickendantz S, et al. Motor development in children with congenital cardiac diseases compared to their healthy peers. *Cardiology in the young*. 2007;17:487-498.
  60. Stieh J, Kramer HH, Harding P, Fischer G. Gross and fine motor development is impaired in children with cyanotic congenital heart disease. *Neuropediatrics*. 1999;30:77-82.
  61. Dordel S, Bjarnason-Wehrens B, Lawrenz W, et al. Zur Wirksamkeit motorischer Förderung von Kindern mit (teil-)korrigierten angeborenen Herzfehlern. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*. 1999;50:41-46.
  62. Dordel S. *Bewegungsförderung in der Schule*. Dortmund: Verlag modernes Lernen; 2003.
  63. Hallal PC, Victora CG, Azevedo MR, Wells JC. Adolescent physical activity and health: a systematic review. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*. 2006;36:1019-1030.
  64. Gordon-Larsen P, Nelson MC, Popkin BM. Longitudinal physical activity and sedentary behavior trends: adolescence to adulthood. *Am J Prev Med*. 2004;27:277-283.
  65. Tammelin T, Nayha S, Hills AP, Jarvelin MR. Adolescent participation in sports and adult physical activity. *Am J Prev Med*. 2003;24:22-28.
  66. Debus ES, Torsello G, Schmitz-Rixen T, et al. Ursachen und Risikofaktoren der Arteriosklerose. *Gefässchirurgie*. 2013;18:544-550.
  67. Debus ES, Torsello G, Schmitz-Rixen T, et al. Manifestationen und Prävention der Arteriosklerose. *Gefässchirurgie*. 2013;18:644-651.
  68. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-874.
  69. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47:C7-12.
  70. Lauer MS. Primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: the high public burden of low individual risk. *Jama*. 2007;297:1376-1378.
  71. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Shah PK. The first SHAPE (Screening for Heart Attack Prevention and Education) guideline. *Critical pathways in cardiology*. 2006;5:187-190.
  72. Akosah KO, Schaper A, Cogbill C, Schoenfeld P. Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III guidelines perform? *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41:1475-1479.
  73. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2012;34:290-296.
  74. Enos WF, Holmes RH, Beyer J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea; preliminary report. *Journal of the American Medical Association*. 1953;152:1090-1093.
  75. Daniels SR. Cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in children and adolescents. *Current atherosclerosis reports*. 2001;3:479-485.
  76. Shah AS, Dolan LM, Khoury PR, Gao Z, Kimball TR, Urbina EM. Severe Obesity in Adolescents and Young Adults Is Associated With Subclinical Cardiac and Vascular Changes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:2751-2757.
  77. McGill HC, Jr., McMahan CA, Herderick EE, et al. Effects of coronary heart disease risk factors on atherosclerosis of selected regions of the aorta and right coronary artery. PDAY Research Group. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:836-845.
  78. Atabek ME, Kurtoglu S, Pirgon O, Baykara M. Arterial wall thickening and stiffening in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;74:33-40.
  79. Juhola J, Magnussen CG, Berenson GS, et al. Combined effects of child and adult elevated blood pressure on subclinical atherosclerosis: the International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium. *Circulation*. 2013;128:217-224.
  80. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2006;114:2710-2738.
  81. Massin MM, Hovels-Gurich HH, Gerard P, Seghaye MC. Physical activity patterns of children after neonatal arterial switch operation. *The Annals of thoracic surgery*. 2006;81:665-670.

82. McCrindle BW, Williams RV, Mital S, et al. Physical activity levels in children and adolescents are reduced after the Fontan procedure, independent of exercise capacity, and are associated with lower perceived general health. *Arch Dis Child*. 2007;92:509-514.
83. Ou P, Celermajer DS, Jolivet O, et al. Increased central aortic stiffness and left ventricular mass in normotensive young subjects after successful coarctation repair. *American heart journal*. 2008;155:187-193.
84. Vriend JW, de Groot E, de Waal TT, Zijta FM, Kastelein JJ, Mulder BJ. Increased carotid and femoral intima-media thickness in patients after repair of aortic coarctation: influence of early repair. *American heart journal*. 2006;151:242-247.
85. Vriend JWJ, Mulder BJM. Late complications in patients after repair of aortic coarctation: implications for management. *International journal of cardiology*. 2005;101:399-406.
86. Pedra SR, Pedra CA, Abizaid AA, et al. Intracoronary ultrasound assessment late after the arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45:2061-2068.
87. Warnes CA, Liberthson R, Danielson GK, et al. Task force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37:1170-1175.
88. Bullinger M, Brütt AL, Erhart M, Ravens-Sieberer U, Group tBS. Psychometric properties of the KINDL-R questionnaire: results of the BELLA study. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2008;17:125-132.
89. Ravens-Sieberer U, Erhart M, Wille N, Bullinger M. Health-related quality of life in children and adolescents in Germany: results of the BELLA study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2008;17 Suppl 1:148-156.
90. Stocklin L, Loss G, von Mutius E, et al. Health-related quality of life in rural children living in four European countries: the GABRIEL study. *Int J Public Health*. 2013;58:355-366.
91. Ravens-Sieberer U, Ellert U, Erhart M. [Health-related quality of life of children and adolescents in Germany. Norm data from the German Health Interview and Examination Survey (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2007;50:810-818.
92. Meyer M, Oberhoffer R, Hock J, Giegerich T, Muller J. Health-related quality of life in children and adolescents: Current normative data, determinants and reliability on proxy-report. *Journal of paediatrics and child health*. 2016;52:628-631.
93. Meredith MD, Institute C, Welk G. *Fitnessgram/activitygram: Test Administration Manual*: Human Kinetics; 2007.
94. Weberruss H, Pirzer R, Schulz T, et al. Reduced arterial stiffness in very fit boys and girls. *Cardiology in the young*. 2017;27:117-124.
95. Muller J, Hess J, Hager A. Sense of coherence, rather than exercise capacity, is the stronger predictor to obtain health-related quality of life in adults with congenital heart disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21:949-955.
96. Washington RL, Bricker JT, Alpert BS, et al. Guidelines for exercise testing in the pediatric age group. From the Committee on Atherosclerosis and Hypertension in Children, Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association. *Circulation*. 1994;90:2166-2179.
97. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40:1531-1540.
98. Cooper DM, Weiler-Ravell D. Gas exchange response to exercise in children. *The American review of respiratory disease*. 1984;129:S47-48.
99. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *Journal of Applied Physiology*. 1986;60:2020-2027.
100. Dalla Pozza R, Ehringer-Schetitska D, Fritsch P, Jokinen E, Petropoulos A, Oberhoffer R. Intima media thickness measurement in children: A statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPIC) Working Group on Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology. *Atherosclerosis*. 2015;238:380-387.
101. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2008;21:93-111; quiz 189-190.
102. Ochoa A, Patarroyo-Aponte G, Rahman M. The Role of Central Blood Pressure Monitoring in the Management of Hypertension. *Current cardiology reports*. 2018;20:41.
103. Townsend RR, Rosendorff C, Nichols WW, et al. American Society of Hypertension position paper: central blood pressure waveforms in health and disease. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2016;10:22-33.
104. Weiss W, Gohlisch C, Harsch-Gladisch C, Tolle M, Zidek W, van der Giet M. Oscillometric estimation of central blood pressure: validation of the Mobil-O-Graph in comparison with the SphygmoCor device. *Blood pressure monitoring*. 2012;17:128-131.
105. Cole TJ. The LMS method for constructing normalized growth standards. *European journal of clinical nutrition*. 1990;44:45-60.
106. Reiner B, Oberhoffer R, Ewert P, Müller J. Eingeschränkte Kraftfähigkeit sowie Beweglichkeit bei Kindern mit angeborenem Herzfehler. *Innovation & Technologie im Sport: 23. dvs-Hochschultag*. Vol 265. München: Schriften der Deutschen Vereinigung für Sportwissenschaft; 2017.
107. Ou P, Celermajer DS, Mousseaux E, et al. Vascular remodeling after "successful" repair of coarctation: impact of aortic arch geometry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49:883-890.
108. Lim HG, Kim WH, Lee JR, Kim YJ. Long-term results of the arterial switch operation for ventriculo-arterial discordance. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2013;43:325-334.
109. Angeli E, Raisky O, Bonnet D, Sidi D, Vouhe PR. Late reoperations after neonatal arterial switch operation for transposition of the great arteries. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2008;34:32-36.
110. Apers S, Moons P, Goossens E, et al. Sense of coherence and perceived physical health explain the better quality of life in adolescents with congenital heart disease. *European journal of cardiovascular nursing : journal of the Working Group on Cardiovascular Nursing of the European Society of Cardiology*. 2013;12:475-483.
111. Nio K. Sense of coherence in adolescents with congenital cardiac disease. *Cardiology in the young*. 2010;20:538-546.
112. A. Antonovsky, Franke A. *Salutogenese - Zur Entmystifizierung der Gesundheit*. Tübingen: Deutsche Gesellschaft für Verhaltenstherapie; 1997.
113. Moons P, Norekval TM. Is sense of coherence a pathway for improving the quality of life of patients who grow up with chronic diseases? A hypothesis. *European journal of cardiovascular nursing : journal of the Working Group on Cardiovascular Nursing of the European Society of Cardiology*. 2006;5:16-20.
114. Michel G, Bisegger C, Fuhr DC, Abel T. Age and gender differences in health-related quality of life of children and adolescents in Europe: a multilevel analysis. *Qual Life Res*. 2009;18:1147-1157.
115. Chen CW, Su WJ, Wang JK, Yang HL, Chiang YT, Moons P. Physical self-concept and its link to cardiopulmonary exercise tolerance among adolescents with mild congenital heart disease. *European journal of cardiovascular nursing : journal of the Working Group on Cardiovascular Nursing of the European Society of Cardiology*. 2015;14:206-213.
116. Holm I, Fredriksen PM, Fosdahl MA, Olstad M, Vollestad N. Impaired motor competence in school-aged children with complex congenital heart disease. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2007;161:945-950.
117. Mitchell JH, Haskell WL, Raven PB. Classification of sports. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;24:864-866.
118. Pelliccia A, Fagard R, Bjornstad HH, et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac

- Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2005;26:1422-1445.
119. Bellinger DC, Wypij D, Kuban KC, et al. Developmental and neurological status of children at 4 years of age after heart surgery with hypothermic circulatory arrest or low-flow cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 1999;100:526-532.
120. Winter MM, van der Bom T, de Vries LC, et al. Exercise training improves exercise capacity in adult patients with a systemic right ventricle: a randomized clinical trial. *European heart journal*. 2012;33:1378-1385.
121. Morrison ML, Sands AJ, McCusker CG, et al. Exercise training improves activity in adolescents with congenital heart disease. *Heart (British Cardiac Society)*. 2013;99:1122-1128.
122. Westhoff-Bleck M, Schieffer B, Tegtbur U, et al. Aerobic training in adults after atrial switch procedure for transposition of the great arteries improves exercise capacity without impairing systemic right ventricular function. *International journal of cardiology*. 2013;170:24-29.
123. Giardini A, Hager A, Lammers AE, et al. Ventilatory Efficiency and Aerobic Capacity Predict Event-Free Survival in Adults With Atrial Repair for Complete Transposition of the Great Arteries. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53:1548-1555.
124. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation*. 1999;99:1173-1182.
125. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. 10-year exercise training in chronic heart failure: a randomized controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60:1521-1528.
126. Kühn A, Baumgartner D, Baumgartner C, et al. Impaired Elastic Properties of the Ascending Aorta Persist Within the First 3 Years After Neonatal Coarctation Repair. *Pediatric Cardiology*. 2008;30:46.
127. Daniels SR. Repair of coarctation of the aorta and hypertension: does age matter? *Lancet (London, England)*. 2001;358:89.
128. Toro-Salazar OH, Steinberger J, Thomas W, Rocchini AP, Carpenter B, Moller JH. Long-term follow-up of patients after coarctation of the aorta repair. *The American journal of cardiology*. 2002;89:541-547.
129. Meyer AA, Joharchi MS, Kundt G, Schuff-Werner P, Steinhoff G, Kienast W. Predicting the risk of early atherosclerotic disease development in children after repair of aortic coarctation. *European heart journal*. 2005;26:617-622.
130. Luijendijk P, Lu HL, Heyneman FB, et al. Increased carotid intima-media thickness predicts cardiovascular events in aortic coarctation. *International journal of cardiology*. 2014;176:776-781.
131. Pasquali SK, Marino BS, Powell DJ, et al. Following the arterial switch operation, obese children have risk factors for early cardiovascular disease. *Congenital heart disease*. 2010;5:16-24.
132. Voges I, Jerosch-Herold M, Hedderich J, et al. Implications of early aortic stiffening in patients with transposition of the great arteries after arterial switch operation. *Circulation. Cardiovascular imaging*. 2013;6:245-253.
133. Mersich B, Studinger P, Lenard Z, Kadar K, Kollai M. Transposition of great arteries is associated with increased carotid artery stiffness. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 2006;47:1197-1202.
134. Gagliardi MG, Adorisio R, Crea F, Versacci P, Di Donato R, Sanders SP. Abnormal vasomotor function of the epicardial coronary arteries in children five to eight years after arterial switch operation: an angiographic and intracoronary Doppler flow wire study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46:1565-1572.
135. Murakami T, Nakazawa M, Momma K, Imai Y. Impaired distensibility of neo-aorta after arterial switch procedure. *The Annals of thoracic surgery*. 2000;70:1907-1910.
136. Hacker AL, Reiner B, Oberhoffer R, Hager A, Ewert P, Muller J. Increased arterial stiffness in children with congenital heart disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;2047487317737174.
137. Muller J, Ewert P, Hager A. Increased aortic blood pressure augmentation in patients with congenital heart defects - A cross-sectional study in 1125 patients and 322 controls. *International journal of cardiology*. 2015;184:225-229.
138. Mivelaz Y, Leung MT, Zadorsky MT, De Souza AM, Potts JE, Sandor GG. Noninvasive Assessment of Vascular Function in Postoperative Cardiovascular Disease (Coarctation of the Aorta, Tetralogy of Fallot, and Transposition of the Great Arteries). *The American journal of cardiology*. 2016;118:597-602.
139. McGill HC, Jr., McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:1307s-1315s.
140. Erbel R. Vulnerable Plaque—vulnerablesGefäß—vulnerabler Patient. *Herz*. 2003;28:483-487.
141. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56:e50-103.
142. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*. 2006;37:87-92.
143. van der Meer IM, Iglesias del Sol A, Hak AE, Bots ML, Hofman A, Witteman JC. Risk factors for progression of atherosclerosis measured at multiple sites in the arterial tree: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2003;34:2374-2379.
144. Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *European heart journal*. 2010;31:2041-2048.
145. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European heart journal*. 2019.
146. Naghavi M. Preventive Cardiology: the SHAPE of the future. A Synopsis from the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Herz*. 2007;32:356-361.
147. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003;108:1664-1672.
148. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart (British Cardiac Society)*. 2012;98:177-184.
149. Ady Wirawan IM, Griffiths RF, Larsen PD. Cardiovascular Tests for Risk Assessment in Asymptomatic Adults and Implications for Pilots. *Aerospace medicine and human performance*. 2018;89:648-656.
150. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012;220:128-133.
151. Hacker AL, Oberhoffer R, Hager A, Ewert P, Muller J. Metabolic syndrome in adults with congenital heart disease and increased intima-media thickness. *Congenital heart disease*. 2019.
152. Targońska-Stepniak B, Majdan M. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide as a prognostic marker in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2011;30:61-69.

---

## Abkürzungsverzeichnis

CHD	Angeborener Herzfehler ( <i>Congenital Heart Disease</i> )
cIMT	Intima-Media Dicke der Arteria Carotis Communis ( <i>carotid-Intima-Media Thickness</i> )
CoA	Aortenisthmusstenose (Coarctation of the Aorta)
HF	Herzfehler
HRQoL	gesundheitsbezogene Lebensqualität ( <i>Health-Related Quality of Life</i> )
PAN	Prävalenz Angeborener Herzfehler bei Neugeborenen in Deutschland
QoL	Lebensqualität ( <i>Quality of Life</i> )
SHAPE	Society of Health and Physical Educators
TCPC	Totale cavopulmonale Anastomose ( <i>Total Cavo-Pulmonary Connection</i> )
TGA	Transposition der großen Gefäße ( <i>Transposition of the Great Arteries</i> )
VO <sub>2peak</sub>	Maximale Sauerstoffaufnahme
WHO	Weltgesundheitsorganisation (world health organisation)

---

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der durchgeführten Kraft und Beweglichkeitstests in Anlehnung an den Fitnessgram® .....	15
Tabelle 2: Übersicht der Testresultate von Patient_Innen mit angeborenem Herzfehler in fünf sportmotorischen Tests basierend auf dem Fitnessgram®.....	35

---

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Messung der carotid Intima-Media Dicke .....	19
Abbildung 2: Bildschirmanzeige bei der Messung der carotid Intima-Media Dicke mittels CardioHealth Station von Panasonic (Yokohoma, Japan).....	19
Abbildung 3: Motorikgesamtwert (z-Score) von Patient_Innen mit leichtem, moderatem und komplexem Herzfehler (HF) im Vergleich zu einer gesunden Referenzgruppe ....	34

# Erlaubnis zur Einbindung der Veröffentlichungen in die Dissertation



RightsLink®

Home

Create Account

Help



ELSEVIER

**Title:** Carotid Intima-Media Thickness in Children and Adolescents With Congenital Heart Disease

**Author:** Barbara Reiner, Renate Oberhoffer, Anna-Luisa Häcker, Peter Ewert, Jan Müller

**Publication:** Canadian Journal of Cardiology

**Publisher:** Elsevier

**Date:** December 2018

© 2018 Canadian Cardiovascular Society. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

LOGIN

If you're a [copyright.com user](#), you can login to RightsLink using your copyright.com credentials. Already a [RightsLink user](#) or want to [learn more?](#)

Please note that, as the author of this Elsevier article, you retain the right to include it in a thesis or dissertation, provided it is not published commercially. Permission is not required, but please ensure that you reference the journal as the original source. For more information on this and on your other retained rights, please visit: <https://www.elsevier.com/about/our-business/policies/copyright#Author-rights>

BACK

CLOSE WINDOW

Copyright © 2019 Copyright Clearance Center, Inc. All Rights Reserved. [Privacy statement](#). [Terms and Conditions](#). Comments? We would like to hear from you. E-mail us at [customercare@copyright.com](mailto:customercare@copyright.com)



RightsLink®



Home



Help



Email Support



Sign in



Create Account



Functional outcome in contemporary children with total cavopulmonary connection – Health-related physical fitness, exercise capacity and health-related quality of life

**Author:** Julia Hock, Barbara Reiner, Rhoia C. Neidenbach, Renate Oberhoffer, Alfred Hager, Peter Ewert, Jan Müller

**Publication:** International Journal of Cardiology

**Publisher:** Elsevier

**Date:** 15 March 2018

© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

Please note that, as the author of this Elsevier article, you retain the right to include it in a thesis or dissertation, provided it is not published commercially. Permission is not required, but please ensure that you reference the journal as the original source. For more information on this and on your other retained rights, please visit: <https://www.elsevier.com/about/our-business/policies/copyright#Author-rights>

BACK

CLOSE WINDOW

© 2019 Copyright - All Rights Reserved | [Copyright Clearance Center, Inc.](#) | [Privacy statement](#) | [Terms and Conditions](#)  
Comments? We would like to hear from you. E-mail us at [customercare@copyright.com](mailto:customercare@copyright.com)

---

**Reiner, Barbara**

---

**Von:** noreply@bmj.com  
**Gesendet:** 11 September 2019 10:59  
**An:** Reiner, Barbara  
**Betreff:** Re: permission for inclusion in dissertation

**Kennzeichnung:** Zur Nachverfolgung  
**Kennzeichnungsstatus:** Gekennzeichnet

Thank you for your email to [bmj.permissions@bmj.com](mailto:bmj.permissions@bmj.com).

If you are an author and wish to use your own article in a thesis please note that this is permitted by your author licence and you do not require permission. Please see your author rights here - <https://www.bmj.com/company/products-services/rights-and-licensing/author-self-archiving-and-permissions/>.

Students wishing to reuse figures and tables in their theses/dissertations may also do so without permission; or if your institution requires proof you can acquire a free licence through RightsLink as below

Most permission requests can be dealt with by our online automated permissions system, Rightslink. This can give quotes for licences and allows you to purchase/acquire them quickly online. To do this, go to the article you require on the BMJ website and select "Request Permissions" to the right hand side of the article text (for The BMJ), or in the Footnotes (for BMJ specialist journals). RightsLink customer service team can be contacted by phone, chat or email ([https://s100.copyright.com/help/rightslinkhelppages/Contact\\_Us.htm](https://s100.copyright.com/help/rightslinkhelppages/Contact_Us.htm)).

Please note that if your request can be put through RightsLink you will not receive a response. Requests that do require a response will be dealt with within 7 working days.

Best wishes,

BMJ Permissions Team

---

BMJ is a healthcare knowledge provider with a vision for a healthier world. We share knowledge and expertise to improve healthcare outcomes. This email and any attachments are confidential. If you have received this email in error, please delete it and kindly notify us. If the email contains personal views then BMJ accepts no responsibility for these statements. The recipient should check this email and attachments for viruses because the BMJ accepts no liability for any damage caused by viruses. Emails sent or received by BMJ may be monitored for size, traffic, distribution and content. BMJ Publishing Group Limited trading as BMJ. A private limited company, registered in England and Wales under registration number 03102371. Registered office: BMA House, Tavistock Square, London WC1H 9JR, UK.

---

**Reiner, Barbara**

---

**Von:** Reiner, Barbara  
**Gesendet:** 11 September 2019 10:50  
**An:** [bmj.permissions@bmj.com](mailto:bmj.permissions@bmj.com)  
**Betreff:** permission for inclusion in dissertation

Dear ladies and gentlemen,

I'm currently finishing my dissertation. Therefore, I would like to ask you for permission to include my published article (*Reiner B, Oberhoffer R, Ewert P, Muller J. Quality of life in young people with congenital heart disease is better than expected. Arch Dis Child. 2019;104:124-128*) as a reprint in my phd thesis/dissertation.

If you need further information, please do not hesitate to contact me.  
I'm looking forward to hearing from you.

Sincerely  
Barbara Reiner