

Diplomarbeit

**Klinisches Spektrum und Outcome von Erwachsenen
mit angeborenem Herzfehler (EMAH) und Syndromen**

eingereicht von

Thomas Breuer

Mat.Nr.: 0534069

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für Kinderkardiologie des Universitätsklinikums Graz

unter der Anleitung von

Dr. med. Bert Nagel und Prof. Dr. med. univ. Andreas Gamillscheg

Graz, am 16.11.2010

(Thomas Breuer)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 16.11.2010

(Thomas Breuer)

Danksagung

Da ich mit Abschluss dieser Diplomarbeit mein Studium beenden werde, geht für mich ein prägender und sehr wichtiger Lebensabschnitt zu Ende und dafür schulde ich sehr vielen Menschen herzlichen Dank.

Zunächst möchte ich mich besonders bei Herrn *OA Dr. med. Bert Nagel* bedanken für die ausgezeichnete Diplomarbeitsbetreuung. Er brachte mir sehr viel Geduld entgegen und sorgte mit vielen wertvollen und konstruktiven Ratschlägen für das Gelingen meiner Diplomarbeit.

Auch möchte ich an dieser Stelle *Herrn Univ.- Prof. Dr. med. univ. Andreas Gamillscheg* für die Übernahme der Zweitbetreuung vielmals danken.

Des Weiteren schulde ich *Herrn Univ.- Prof. DI Dr. techn. Peter Rehak* herzlichen Dank für die statistische Auswertung der erhobenen Daten, auf welcher die Aussagekraft dieser Arbeit maßgeblich gründet.

Frau Brigitta Zenzmaier und dem gesamten Team der kinder-kardiologischen Ambulanz der Universitätskinderklinik Graz gilt mein Dank, da sie mir immer unkompliziert mit Rat und Tat bei der Erhebung der Patientendaten zur Seite standen.

Des Weiteren möchte ich mich bei meiner Freundin *Hannah Kerkmann* bedanken, die mich während meines gesamten Studiums immer unterstützt hat und mir stets Halt gab.

Auch will ich mich an dieser Stelle bei meinen Eltern bedanken, die mir ein Studium ermöglicht und stets an mich geglaubt haben.

Meinem Vater *Dr. med. Arthur Breuer* danke ich außerdem für die mühsame Aufgabe des Korrekturlesens.

Ihnen allen gilt mein herzlicher Dank!

Graz, am 16.11. 2010

Thomas Breuer

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung

2 Abstract

3 Einleitung

4 Patienten und Methoden

4.1 Patienten

4.2 Methoden

5 Ergebnisse

5.1 Syndrome und angeborene Herzfehler

5.2 Einteilung der Diagnosegruppen

5.2.1 Diagnosegruppe 1

5.2.2 Diagnosegruppe 2

5.3 Operationen

5.3.1 Operationen im Erwachsenenalter

5.3.2 Schrittmacheroperationen

5.3.3 Postoperative Morbidität

5.3.4 Postoperative Mortalität

5.4 Herzkatheteruntersuchungen

5.5 Aktueller Status

5.5.1 NYHA Klassifikation

5.5.2 *Körpergröße, Körpergewicht, BMI*

5.5.3 *Rhythmus und hämodynamische Restbefunde*

5.5.4 *Kardiale Medikamente*

5.5.5 *Berufstätigkeit*

5.5.6 *Schwangerschaften*

5.6 Ergebnisse der Diagnosegruppen

5.6.1 *Diagnosegruppe 1*

5.6.2 *Diagnosegruppe 2*

5.6.3 *Ergebnisse der Trisomie 21- Patienten*

5.6.4 *Ergebnisvergleich der EMAH mit Syndrom gegen die EMAH ohne Syndrom*

6 Diskussion

6.1 Häufigkeit angeborener Herzfehler

6.2 Operationen

6.3 Herzkatheter

6.4 Rhythmusstörungen, hämodynamische Restbefunde

6.5 Körpergröße, Gewicht, BMI

6.6 Kardiologisches Outcome

7 Schlussfolgerungen

8 Limitationen der Studie

Abkürzungen

A	ACE	Angiotensin- converting enzyme
	AF	Vorhofflattern
	AHF	angeborene Herzfehler
	AI	Aortenklappeninsuffizienz
	AIST	Aortenisthmusstenose
	AK	Aortenklappe
	Ao.	Aorten-
	ASD I	Vorhofseptumdefekt vom Primumtyp
	ASD II	Vorhofseptumdefekt vom Sekundumtyp
	AT1	Angiotensin II- Rezeptor Subtyp 1
	AV	atrioventrikulär
	AVSD	atrioventrikulärer Septumdefekt
B	BAS	Ballonatrioseptostomie
	BMI	Body-Mass-Index
	BT	Blalock- Taussig

- C** CCTGA kongenital korrigierte Transposition der großen Gefäße
- CI chronotrope Inkompetenz
- D** d Tag
- DORV double outlet right ventricle
- E** Echo Echokardiographie
- EKG Elektrokardiographie
- EMAH Erwachsene mit angeborenem Herzfehler
- et al et alii (und andere)
- L** LV linker Ventrikel
- LVOT linksventrikulärer Ausflusstrakt
- M** m männlich
- MAPCA major aorto- pulmonary collateral arteries
- MI Mitralklappeninsuffizienz
- N** n. d. nicht durchgeführt
- NYHA Klassifikation der New York Heart Association zur Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz
- O** OP Operation

P	PA	Pulmonalatresie
	Pat	PatientIn
	PDA	persistierender Ductus arteriosus
	PI	Pulmonalklappeninsuffizienz
	postop	postoperativ
	PST	Pulmonalstenose
R	RV	rechter Ventrikel
	RVOT	rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
S	SaO ₂	Sauerstoffsättigung
	SSS	Sinusknotendysfunktion (sick sinus syndrome)
	SVC	Vena cava superior
	SVT	supraventrikuläre Tachykardie
T	TAPVD	totale Pulmonalvenenfehlmündung
	TGA	Transposition der großen Gefäße
	TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
	TK	Trikuspidalklappe

TOF Fallot'sche Tetralogie

U UVH univentrikuläres Herz

V VES ventrikuläre Extrasystole

VSD Ventrikelseptumdefekt

VT ventrikuläre Tachykardie

W w weiblich

Abbildungsverzeichnis

Abb.1:	Häufigkeit der Syndrome	16
Abb. 2:	Einteilung der Herzfehler nach Lokalisation.....	21
Abb. 3:	Einteilung der Herzfehler nach Schweregrad.....	22
Abb. 4:	Geschlechtsspezifische Einteilung der Herzfehler.....	23
Abb. 5:	Operationen im Erwachsenenalter.....	24
Abb. 6:	postoperative Komplikationen im Erwachsenenalter.....	25
Abb. 7:	Einteilung der Patienten anhand der NYHA- Klassifikation.....	29
Abb. 8:	Einteilung der Trisomie 21- Patienten mit NYHA- Klassifikation.....	29
Abb. 9:	Aktueller Status.....	31
Abb. 10:	Aktueller Status der Trisomie 21- Patienten.....	31
Abb.11:	Berufstätigkeit.....	33
Abb.12:	Beschäftigung der Trisomie 21- Patienten.....	34
Abb. 13:	Ergebnisse der Diagnosegruppe 1.....	36
Abb. 14:	Ergebnisse der Diagnosegruppe 2.....	38
Abb. 15:	Ergebnisse der Diagnosegruppe 1 für Trisomie 21.....	41
Abb. 16:	Ergebnisse der Diagnosegruppe 2 für Trisomie 21.....	42

Abb. 17: Ergebnisvergleich für EMAH mit Trisomie 21/ohne Syndrom.....44

Tabellenverzeichnis:

Tab. 1: Geschlechterverteilung der Syndrome.....15

Tab. 2: Häufigkeiten der Herzfehler bei Trisomie 21.....18

Tab. 3: Häufigkeiten der Herzfehler bei Marfan Syndrom- Patienten.....19

Tab. 4: Häufigkeiten der Herzfehler bei sonstigen Syndromen.....20

Tab. 5: Stadieneinteilung nach NYHA- Klassifikation.....28

1 Zusammenfassung

Einleitung: Es liegen trotz steigender Patientenzahlen nur spärliche Daten über das Langzeit Outcome von EMAH mit Syndrom vor. Die vorliegende Studie verfolgt das Ziel, EMAH mit Syndrom an der Grazer Kinderkardiologie bezüglich kardiologischem Outcome gegenüber EMAH ohne Syndrom zu evaluieren und Risikofaktoren zu erkennen.

Methodik: Es wurden retrospektiv Daten von 69 EMAH- Patienten mit Syndrom (35 männlich; 34 weiblich) mit einem mittleren Alter von 26,7 Jahren (18,8 bis 53,3 Jahre) erhoben und evaluiert. Die größte Gruppe von Patienten stellten dabei 32 Trisomie 21- Patienten dar (12 weiblich, 20 männlich), die getrennt mit den EMAH ohne Syndrom verglichen wurden.

Ergebnisse: Die häufigsten Fehlbildungen waren VSD (n = 17; 24 %), ASD I oder ASD II (n = 16; 23 %), Mitralklappenprolaps (n = 10; 14 %), TOF (n = 8; 11 %) und AV- Kanal (n = 8; 11 %). Bei 14 Pat. (20 %) wurden im Erwachsenenalter 18 OP's durchgeführt, dabei handelte es sich um 11 Schrittmacher- OP's (61 %), 5 Korrektur- OP's (27 %) und jeweils 1 Re- OP und 1 palliative OP (je 5 %). Bei 49 Patienten wurden 92 Herzkatheteruntersuchungen (HK) durchgeführt, dabei entfielen 84 HK's auf das Kindesalter (91 %) und 8 HK's auf adulte Patienten (8 %). Dies waren 7 diagnostische und 1 interventioneller Eingriff. Es traten bei 5 Patienten 6 postoperative Komplikationen auf: 2 AV- Blöcke III (33 %), 2 Rest-VSD's (33 %), 1 Fistel zw. VCS u. LA (16 %) und 1 Sinusknotendysfunktion (16 %). Es verstarben ein 1 Dysmorphie Syndrom- Patient und eine Trisomie 21- Patientin, jedoch konnte eine postoperative Kausalität nicht erfasst werden. Mit NYHA-Stadium I waren 50 % der Patienten klassifiziert, die übrigen 49 % zeigten jedoch ein NYHA- Stadium \geq II. Auch die Trisomie 21- Patienten waren zu 53 % mit NYHA- Stadium \geq II kardiologisch beeinträchtigt.

Diskussion: Syndrom- spezifisch lagen heterogene Häufigkeiten der Herzfehler vor. Die häufigsten OP's waren Herzschrittmacher- OP's. Die postoperativen Komplikationen waren häufig (27 %), die Mortalität sehr gering. EMAH mit Syndrom waren häufiger kardiologisch beeinträchtigt als EMAH ohne Syndrom.

2 Abstract

Introduction: Despite the growing number of adult patients with congenital heart defects (ACHD), there is no sufficient data for long- term follow- up of ACHD with syndrome. The aim of this study was to evaluate ACHD with syndrome at the Division of Pediatric Cardiology from the Medical University of Graz in comparison to ACHD without syndrome and to detect risk factors for outcome.

Methods: Retrospectively data reviewed of 69 ACHD with syndrome (35 male, 34 female) with a mean age of 26.7 years (range:18.8 to 53.3 years) was analyzed. The largest group of patients in this study were 32 ACHD with Down's syndrome (20 male, 12 female), who also were compared to ACHD without syndrome.

Results: The most common diagnoses were VSD (n=17; 24%), ASD I or ASD II (n=16; 23%), prolapse of the mitral valve (n=10; 14%), TOF (n=8; 11%) and atrioventricular canal (n=8; 11%). 18 surgical procedures on 14 adult patients had been performed, in detail there were 11 pacemaker- ops (61%), 5 correction ops (27 %), and 1 revision op and one palliative op (each 5 %). 49 patients underwent 92 cardiac catheter procedures, 84 in childhood (91%) and 8 during adulthood (8%). There had been 7 cardiac catheter procedures for diagnostic reasons and 1 for interventional reason.

6 postoperative complications occurred in 5 cases: 2 AV- block's III (33 %), 2 residual VSD's (33 %), 1 fistula between VCS and LA (16 %) and 1 sinus node dysfunction (16 %). 2 patients suffering from Down's syndrome and dysmorphic syndrome died, but cause of death remains unclear.

50 % of all evaluated ACHD- patients were classified NYHA I, another 49 % were in NYHA II and above. Even 53 % of ACHD with Down's syndrome were placed in NYHA \geq II and showed cardiological disabilities.

Discussion: This study showed a syndrome- specific variety of congenital heart defects. The most common surgical procedures were pacemaker ops. Postoperative complications occurred frequently (27 %) and mortality was rare. ACHD with syndrome were more frequently classified to have cardiological disabilities than ACHD without syndrome.

3 Einleitung

Durch die Fortschritte in der Kinderkardiologie, Kinderherzchirurgie, Anästhesie und Intensivmedizin konnte die Langzeitüberlebensrate selbst von Kindern mit komplexen angeborenen Herzfehlern in den letzten Jahrzehnten signifikant gesteigert werden(1).

Vor Einführung der Kinderkardiologie lag die Letalität angeborener Herzfehler im Kindesalter bei ca. 80%(2). Dagegen wird in aktuellen epidemiologischen Untersuchungen eine Überlebensrate für alle angeborenen Herzfehler bis zum Alter von 15 Jahren mit über 85% angegeben(3, 4). Erwachsene mit angeborenem Herzfehler (EMAH) sind eine neue Entität von Patienten, mit denen die Kardiologie heutzutage zunehmend konfrontiert wird. Der Grundstein dieser Entwicklung wurde 1938 von Robert E. Gross gelegt, der als erster Chirurg einen persistierenden Ductus arteriosus Botalli verschloss und somit die erste Korrekturoperation eines kongenitalen Herzfehlers durchführte(5). Auch müssen in diesem Zusammenhang Helen Brooke- Taussig und Alfred Blalock genannt werden, denn 1944 wurde erstmals durch die nach Ihnen benannte Anastomosierung von der Arteria subclavia sinistra und der linken Pulmonalarterie eine palliative Operation eines Patienten mit Fallot'scher Tetralogie ermöglicht(5). Mit diesen Operationen nahm die rasante Entwicklung der Chirurgie der angeborenen Herzfehler ihren Anfang.

So gibt es in den USA mittlerweile ca. 1 Million Patienten mit angeborenen Herzfehlern über dem zwanzigsten Lebensjahr(6). In Deutschland kommen zu den geschätzten 150.000 – 200.000 EMAH ca. 5.000 Patienten pro Jahr dazu(7). Die Zahl der EMAH-Patienten übertrifft mittlerweile die Zahl der Kinder mit AHF und die Tendenz ist weiter zunehmend(8, 9).

Es entsteht somit eine neue Patientenpopulation mit korrigierten, teilkorrigierten oder palliativ behandelten Herzfehlern, deren krankheitsspezifische Probleme eine besondere Herausforderung darstellen und einer regelmäßigen Reevaluierung und spezialisierten kardiologischen Betreuung bedarf(23).

Bisher existieren keine allgemeingültigen Forschungsergebnisse über den Langzeitverlauf von Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern, ohne als auch

mit verschiedenen Syndromen(10, 11). Die EMAH ohne Syndrom wurden in einer vorangegangenen Diplomarbeit bereits erfasst(12).

Ziel der vorliegenden Diplomarbeit ist es die EMAH mit Syndromen im Detail zu untersuchen und diese mit EMAH ohne Syndrom zu vergleichen, damit konsekutiv Optimierungen der medizinischen Betreuung und Beratung ermöglicht werden. Weitere Ziele sind es, besondere Risikofaktoren für komplizierte Verläufe bei EMAH mit Syndromen im Vergleich zu EMAH ohne Syndrom zu erkennen und für die zukünftige medizinische Betreuung und Beratung dieser Patientengruppe Verbesserungen zu erreichen.

4 Patienten und Methoden

4.1 Patienten

Es wurden alle adulten Patienten mit kongenitalem Herzfehler und Syndrom erfasst, die zum Stichtag 1. April 2010 im Rahmen der EMAH- Sprechstunde der Kinderkardiologie Graz ambulant betreut wurden. Der letzte Ambulanzbesuch dieser Patienten liegt maximal acht Jahre zurück. Insgesamt handelte es sich dabei um 69 Patienten – 35 männlich (50,7%) und 34 weiblich (49,3%) – mit einem Durchschnittsalter von 26,7 Jahren (18,8 bis 53,3 Jahre) (Tabelle 1).

Von den 69 Patienten hatten zweiunddreißig Patienten eine Trisomie 21, neun Patienten ein Marfan- Syndrom, jeweils sechs Patienten ein Noonan- oder ein Dysmorphie- Syndrom und drei Patienten ein Turner- Syndrom. Die Auflistung der Syndrome ist in Abbildung 1 und Tabelle 1 dargestellt und inkludiert die restlichen 13 Patienten mit weiteren Syndromen, die als sonstige Syndrome zusammengefasst wurden.

Syndrom	Pat. (n=69)	davon ♀	davon ♂
Trisomie 21	32	12	20
Marfan	9	6	3
Noonan	6	4	2
Dysmorphie	6	1	5
Turner	3	3	0
Williams Beuren	2	0	2
Ehlers Danlos	2	1	1
Holt Oram	1	1	0
Charge	1	1	0
Di George	1	1	0
Kieferbogen S.	1	0	1
Ito	1	1	0
Guerin Stern	1	1	0
EFAS	1	1	0
Möbius	1	1	0
Alport	1	0	1

Tabelle 1: Geschlechterverteilung der Syndrome (n=69)

Häufigkeitsverteilung der Syndrome (n=69)

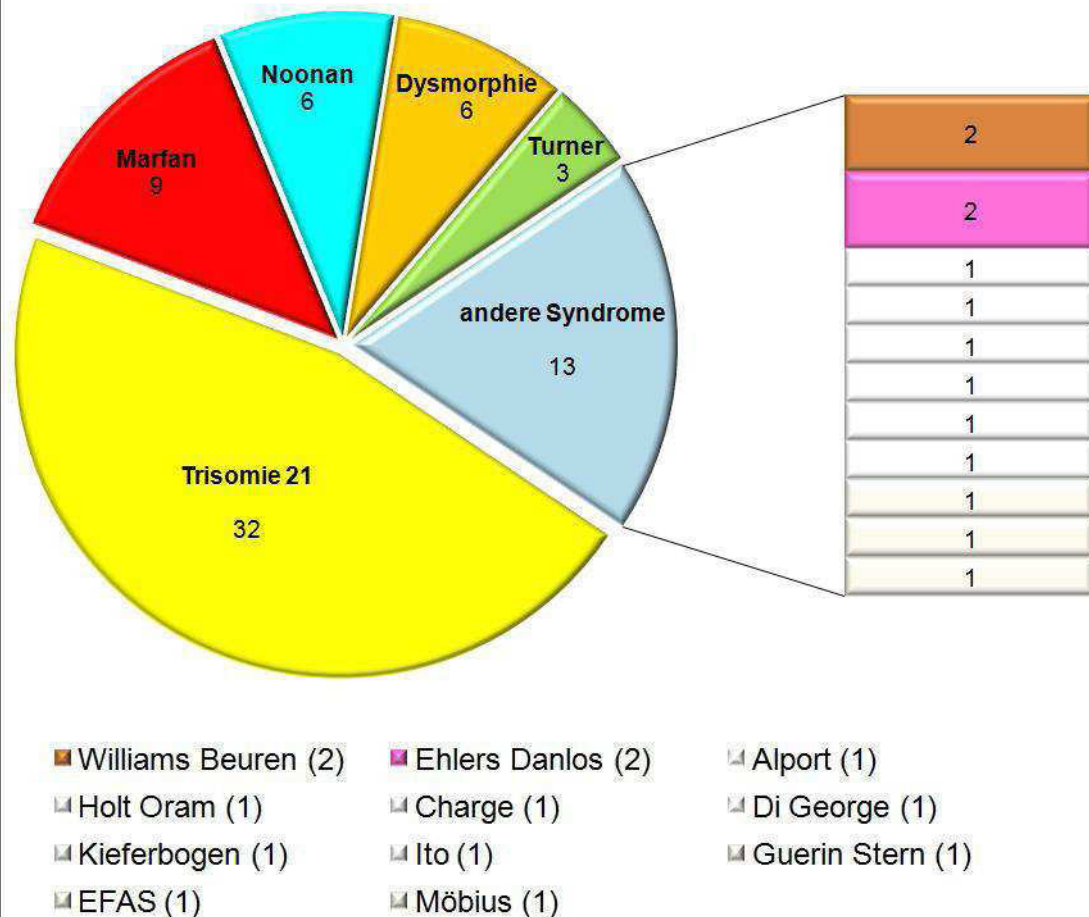


Abbildung 1: Häufigkeit der Syndrome (n=69)

4.2 Methoden

Es handelt es sich bei dieser Studie um die Ergebnisse einer retrospektiven Datenanalyse, die an der Abteilung für Pädiatrische Kardiologie der Universitätskinderklinik des LKH Graz durchgeführt wurde.

Die Patientendaten wurden Krankenakten, Ambulanzkarteien und -karten der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Kardiologie Graz entnommen und in eine zu diesem Zweck erstellte Tabelle in Microsoft Excel übertragen. Die Anonymisierung erfolgte durch randomisierte Nummerierung.

Nach Ende der Datenerhebung wurden mit Hilfe der deskriptiven Statistik Häufigkeitsverteilungen, Mittelwerte, Spannweiten und Standardabweichungen ermittelt und anschließend mit dem Statistikprogramm NCSS 2007 explorativ in Zusammenarbeit mit Univ.-Prof. DI Dr. techn. Peter Rehak von der Forschungseinheit für medizinische Technik und Datenverarbeitung untersucht.

Zur statistischen Berechnung wurde die größte Gruppe unseres Kollektivs, die Patientengruppe mit Down Syndrom (n=32), mit der Gruppe der EMAH Patienten ohne Syndrom aus der vorhergehenden Diplomarbeit mit Hilfe des Chi- Quadrat-Tests analysiert(12).

Die Analyse des Body Mass Index wurde mit Hilfe des Mann- Whitney U Tests durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde mit $p \leq 0,05$ festgelegt.

Bei dem Vergleichskollektiv(12) handelt es sich um 462 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 26,5 Jahren (17,3 bis 60,8 Jahre) und einer Geschlechtsverteilung von 253 männlichen Patienten (54,8 %) und 209 weiblichen Patientinnen (45,2 %). Zum Vergleich wurden aus diesem Kollektiv lediglich 415 EMAH's herangezogen, da bei diesen Patienten keine Syndromerkrankung zugrunde lag(12). Die statistische Auswertung erfolgte primär vergleichend mit den 32 Trisomie21- Patienten(12).

5 Ergebnisse

5.1 Syndrome und angeborene Herzfehler

Die häufigste Diagnose der zweiunddreißig Trisomie21- Patienten war mit 28,1% ein Ventrikelseptumdefekt, gefolgt von einem kompletten AV- Kanal in 15,6% der Fälle. Die dritthäufigste kardiale Hauptdiagnose stellte mit je 12,5% eine Fallot'sche Tetralogie, ein ASD I und ein ASD II dar. Zwei Patienten hatten sowohl

eine Fallot'sche Tetralogie, als auch einen AV- Kanal. Die Häufigkeiten aller Diagnosen bei Trisomie 21- Patienten sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Herzfehler	Pat. (n=32)	%
VSD	9	28,1
AV- Kanal	5	15,6
Fallot Tetralogie	4	12,5
ASD I	4	12,5
ASD II	4	12,5
DORV + VSD	2	6,3
Fallot Tetralogie + AV- Kanal	2	6,3
Unterbrochener Aortenbogen Typ B	1	3,1
Mitralklappenprolaps	1	3,1

Tabelle 2: Häufigkeiten der angeborenen Herzfehler bei Trisomie 21

Der häufigste angeborene Herzfehler bei den neun untersuchten Patienten mit Marfan- Syndrom war, wie zu erwarten, eine Dilatation der Aorta ascendens bzw. des Aortenbulbus mit 88,9 % (8 von 9 Patienten). Bei 6 Patienten (66,7 %) wurde ein Mitralklappenprolaps gefunden, dabei war dieser in zwei Fällen mit einer Aortendilatation oder mit einem Aorta ascendens- Aneurysma assoziiert. Bei 4 Patienten lag ein isolierter Mitralklappenprolaps vor.

Es lag bei 33,3% der Patienten sogar ein Aorta ascendens- Aneurysma (definiert als Durchmesser >50% der Norm) vor. Die Häufigkeitsverteilung der Diagnosen bei den Patienten mit Marfan- Syndrom wird in Tabelle 3 illustriert.

Herzfehler	Pat. (n=9)	%
Dilatation der Aorta ascendens / Aortenwurzel	8	88,9
Mitralklappenprolaps	6	66,7
Aorta ascendens Aneurysma	3	33,3

Tabelle 3: Häufigkeiten der angeborenen Herzfehler bei Marfan Syndrom- Patienten

Bei den sechs Patienten mit Noonan- Syndrom wurden in vier Fällen ein Atriumseptumdefekt Typ II und jeweils bei einem Patienten eine Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt und aortopulmonalen Kollateralen und ein unterbrochener Aortenbogen Typ B als angeborene Herzfehler diagnostiziert.

Von den sechs Fällen mit Dymorphie- Syndrom wiesen jeweils zwei Patienten eine Fallot'sche Tetralogie und einen Mitralklappenprolaps auf und bei je einem Patienten wurde ein Sick Sinus- Syndrom und eine kongenitale Mitralklappenstenose gefunden.

Bei den drei Patienten mit Turner- Syndrom lag in zwei Fällen eine Aortenisthmusstenose und in einem Fall eine partielle Lungenvenenfehlöffnung vor.

Tabelle 4 zeigt die Häufigkeiten der angeborenen Herzfehler bei den dreizehn Patienten mit sonstigen Syndromen.

Herzfehler	Pat. (n=13)	Assoziierte Syndrome
VSD	2	Guerin Stern- Syndrom Ito- Syndrom
ASD II	2	EFAS Holt Oram- Syndrom
Aortenisthmusstenose	2	Alport- Syndrom Kieferbogen- Syndrom
Mitralklappenprolaps	2	Ehlers Danlos- Syndrom
Pulmonalatresie	1	Di George- Syndrom
Aortenstenose	1	Williams Beuren- Syndrom
Bikuspide Aortenklappe	1	Williams Beuren- Syndrom
ASD I	1	Charge- Syndrom
Persistierendes Foramen ovale	1	Möbius- Syndrom

Tabelle 4: Häufigkeiten der angeborenen Herzfehler bei sonstigen Syndrom- Patienten

5.2 Einteilung der Diagnosegruppen

Es wurden die Patienten im Rahmen der statistischen Auswertung in zwei Diagnosegruppen eingeteilt, um eine Vergleichbarkeit des Outcomes zu erreichen. Die Diagnosegruppen wurden äquivalent zu der vorhergehenden Diplomarbeit(12) gewählt, um beide Patientenkollektive (EMAH mit Syndrom vs. EMAH ohne Syndrom) gegenüberzustellen.

5.2.1 Diagnosegruppe 1

(Einteilung nach Lokalisation der Herzfehler)

In der ersten Diagnosegruppe erfolgte die Einteilung nach Lokalisation des angeborenen Herzfehlers. Es wurden hierbei 6 Untergruppen unterschieden: Shuntvitien, linksventrikuläre und aortale Vitien, rechtsventrikuläre und pulmonale

Vitien, Herzfehler mit rechtem Systemventrikel, funktionell univentrikuläre Herzen und sonstige Herzfehler.

Zu den gefundenen Shuntvitien wurden VSD, ASD, AV- Kanal, PFO und partielle Lungenvenenfehlmündungen zusammengefasst.

Bei den linksventrikulären und aortalen Vitien handelte es sich z.B. um einen Mitralklappenprolaps, Stenosen der Aorten- oder Mitralklappe, Dilatationen der Aorta ascendens oder der Aortenwurzel, ein Sick- Sinus Syndrom und um einen unterbrochenen Aortenbogen vom Typ B.

Als Herzfehler des rechtsventrikulären Ausflußtraktes wurden die Fallot'sche Tetralogie, der Rechtsaortenbogen mit subaortalem VSD, die Pulmonalatresie mit VSD und ein Double outlet right ventricle zusammengefasst.

Zum funktionell univentrikulären Herz wurden eine Pulmonalatresie in Kombination mit einer Trikuspidalatresie, ein ASD I mit Eisenmengersyndrom und ein AV-Kanal mit Eisenmengersyndrom gezählt.

Es fanden sich bei den untersuchten EMAH mit Syndrom keine Patienten mit einem rechten Systemventrikel.

In der Untergruppe von anderen Herzfehlern wurde lediglich ein Patient mit einer bikuspiden Aortenklappe erfasst.

In Abbildung 2 werden die erhobenen Ergebnisse der Diagnosegruppe 1 dargestellt.

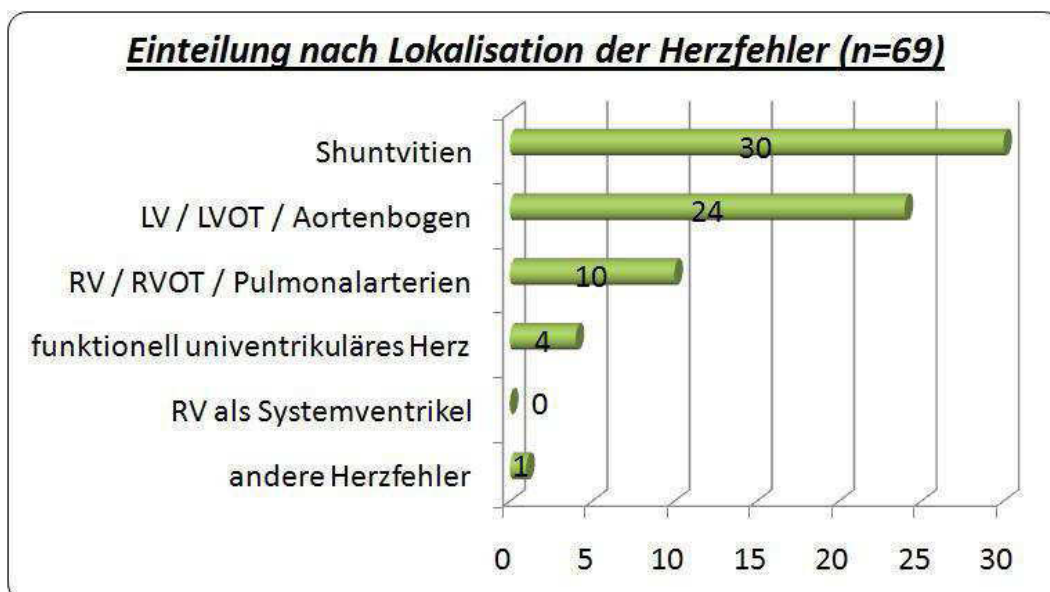


Abbildung 2: Einteilung der Herzfehler nach Lokalisation

5.2.2 Diagnosegruppe 2

In der zweiten Diagnosegruppe wurden die Schweregrade der Herzfehler erfasst. Dabei wurden einfache bzw. leichte Herzfehler von moderaten und schweren Verlaufsformen unterschieden.

Die Beurteilung des Schweregrades erfolgte gemäß der Komplexität des vorliegenden Herzfehlers.

Leichte Herzfehler waren hierbei z.B. ein PDA, ein isolierter VSD oder ein isolierter ASD II.

Ein mittlerer Komplexitätsgrad fand sich etwa bei einer AIST, einer TAPVD oder einem AVSD. Diese kardialen Fehlbildungen wurden der Kategorie „moderat“ zugeordnet.

Fehlbildungen hoher Komplexität waren beispielsweise ein CCTGA, ein DORV oder eine Pulmonalatresie und diese wurden als schwere Herzfehler kategorisiert.

In Abbildung 3 wird die Verteilung der Schweregrade der kardialen Fehlbildungen illustriert und Abbildung 4 zeigt eine gleichmäßige Verteilung der Herzfehler zwischen Männern und Frauen.

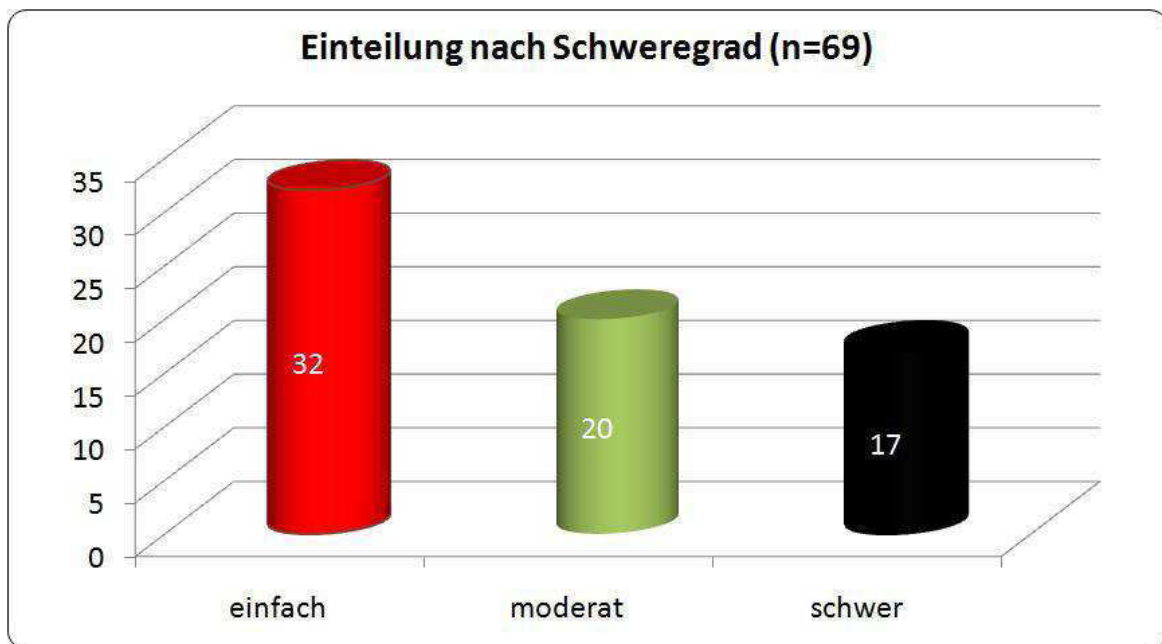


Abbildung 3: Einteilung der Herzfehler nach Schweregrad (n=69)

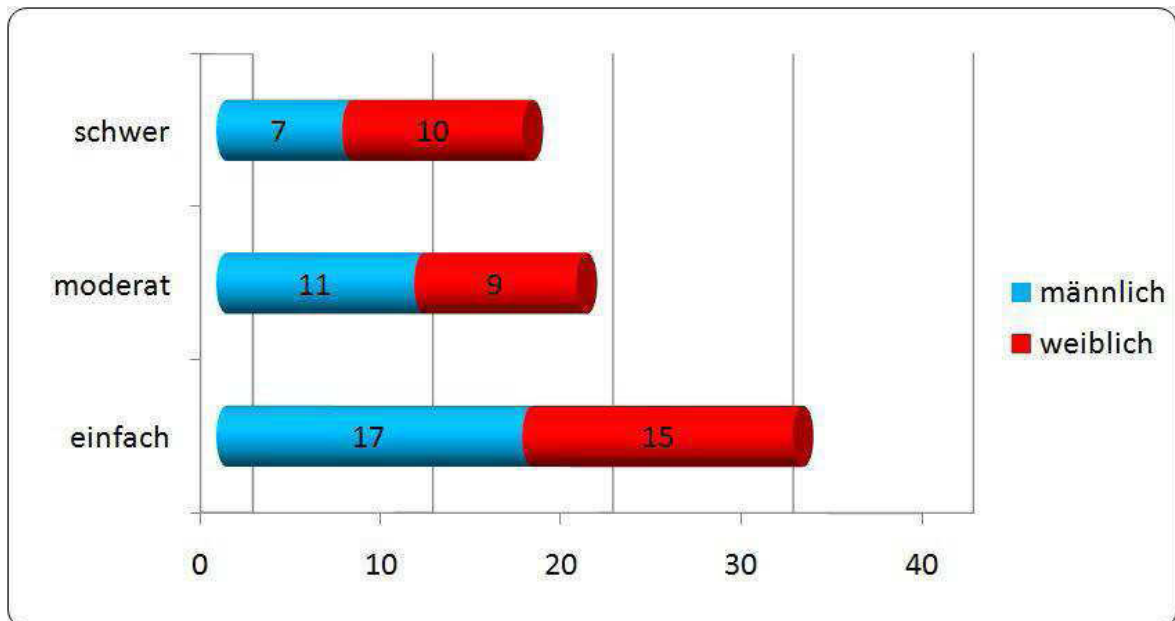


Abbildung 4: Geschlechtsspezifische Einteilung der Herzfehler nach Schweregrad (n=69)

5.3 Operationen

Es wurden bei 49 Patienten insgesamt 104 Operationen durchgeführt. Dabei handelte es sich um 86 Eingriffe im Kindesalter (82,7%) und bei 14 Patienten wurden 18 Eingriffe im Erwachsenenalter (17,3%) durchgeführt. Von den 18 Operationen im Erwachsenenalter waren elf Schrittmacher- OP's (61,1%), fünf Korrektur- OP's (27,8%) und jeweils eine Re- OP und palliative OP (je 5,6%). Im Folgenden werden nur die Operationen, die im Erwachsenenalter erfolgten, weiter beschrieben.

5.3.1 Operationen im Erwachsenenalter

Es handelte sich bei dem operierten Kollektiv um 10 männliche (71,4%) und 4 weibliche (28,6%) Patienten.

Die Häufigkeiten der Operationen im Erwachsenenalter sind in Abbildung 5 dargestellt.

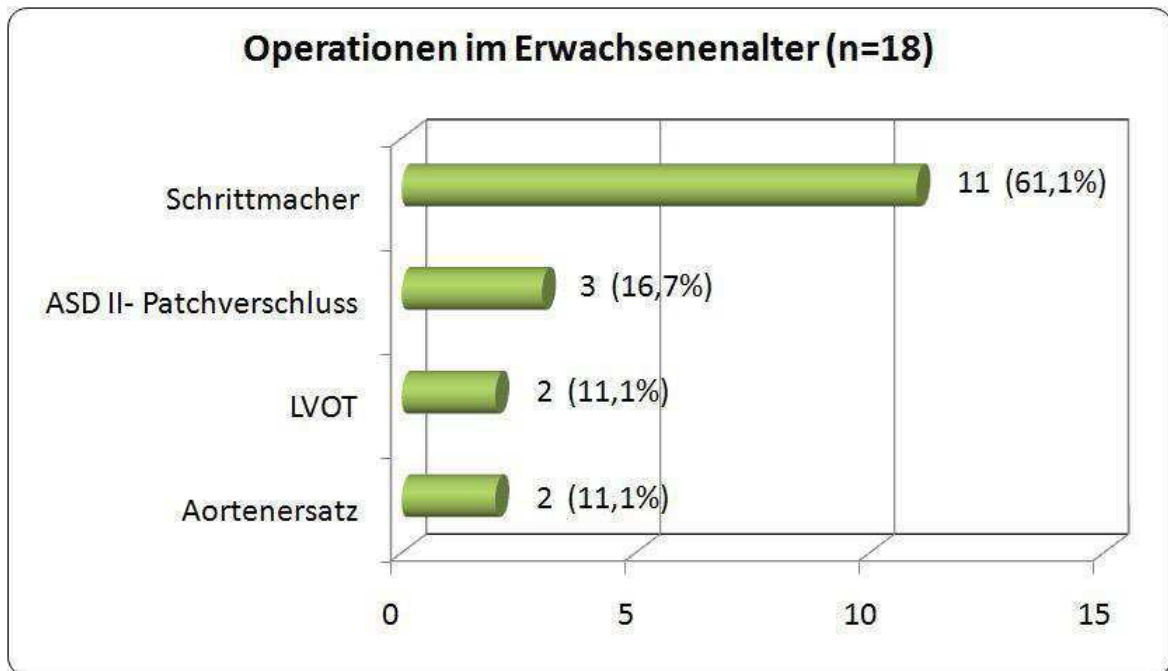


Abbildung 5: Operationen im Erwachsenenalter

Bei den Aortenbogen- Operationen handelte es sich um zwei Marfan Syndrom- Patienten. Es wurde bei einem dieser Patienten ein Aortenbogenersatz und zweizeitig ein Aorta descendens- Ersatz und bei einem weiteren Patienten isoliert ein Aorta descendens- Ersatz durchgeführt. Die Operationen des LVOT waren eine Mitralklappenanuloplastie bei einem Marfan Syndrom- Patienten und bei einer 46jährigen Dysmorphie Syndrom- Patientin wurde zusätzlich zum operativen ASD II- Verschluss eine Mitralklappen- Rekonstruktion durchgeführt.

5.3.2 Schrittmacheroperationen

Bis zum Stichtag 01.04.2010 wurden insgesamt 21 Schrittmacheroperationen durchgeführt, davon 10 im Kindesalter und 11 im Erwachsenenalter. Es handelte sich dabei insgesamt um 8 Neuimplantationen eines Schrittmachers, davon 7 postoperativ, und um 13 Re- OP's (Aggregat- oder Elektroden- Wechsel).

Es handelte sich bei den 8 Neuimplantationen um 5 transvenöse DDD-, 2 epikardiale VVI- und ein transvenös implantiertes VVI- Schrittmacheraggregat. Bei 3 Patienten erfolgte ein Wechsel von VVI- zu DDD- Aggregaten, dabei wurde die

Implantation zweimal nach Korrektur eines AV- Kanals und einmal nach Korrektur eines VSD's jeweils mittels Patchplastik postoperativ durchgeführt.

Die 11 Schrittmacheroperationen im Erwachsenenalter bestanden aus 1 Neuimplantation und 10 Re- OP's. Die einzige Neuimplantation war ein DDD-Schrittmacheraggregat und erfolgte genau 2 Jahre postoperativ nach einer ASD I-Patchplastik bei einem 36,1 Jahre alten männlichen Patienten aufgrund einer Sinusknotendysfunktion.

5.3.3 Postoperative Morbidität

Bei den 18 durchgeführten Operationen im Erwachsenenalter traten bei 5 Patienten sechs postoperative Komplikationen auf (siehe Abbildung 5).

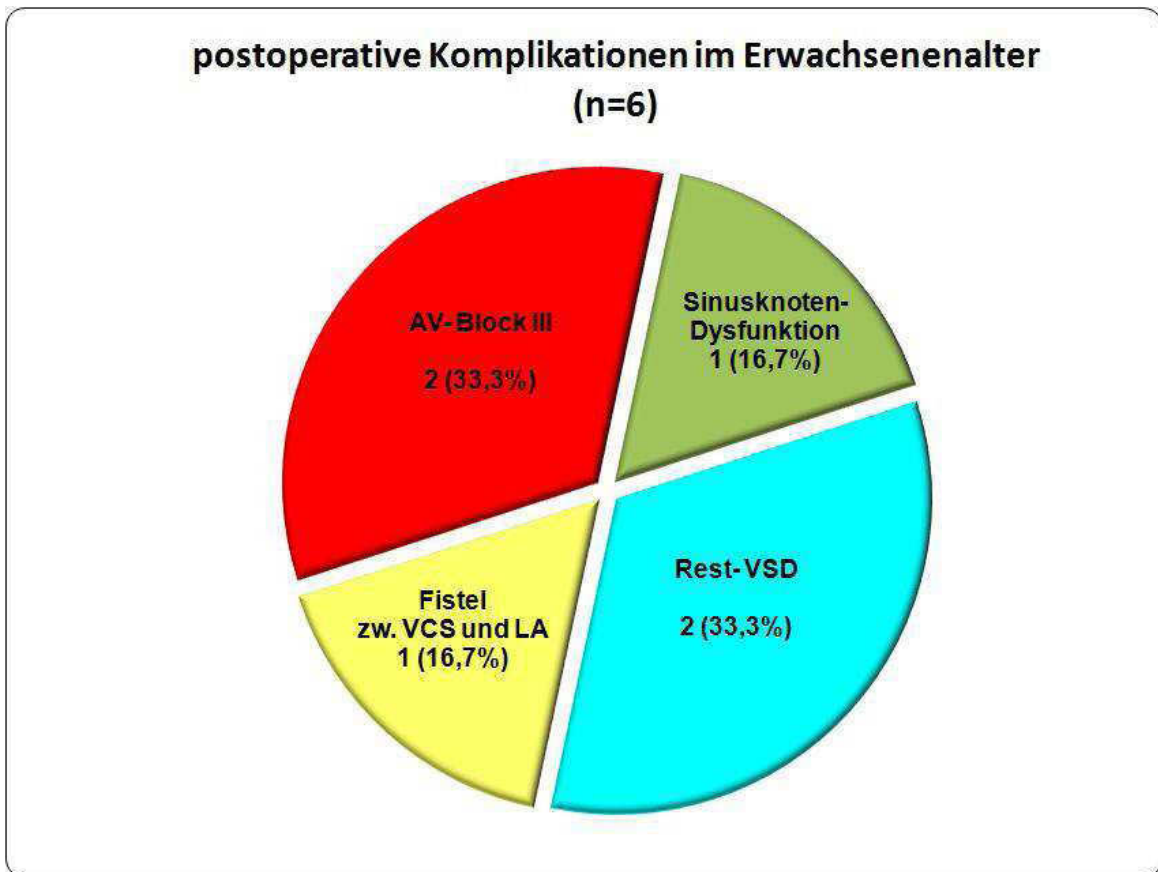


Abbildung 6: postoperative Komplikationen im Erwachsenenalter (n=6)

AV- Block III: postoperativ entstandener Atrioventrikular- Block 3. Grades

Fistel zw. VCS und LA: postoperativ entstandene arteriovenöse Fistel zwischen der Vena cava superior und linkem Vorhof

Rest- VSD: nach erfolgter Korrektur-OP weiterbestehender Ventrikularseptumdefekt

Sinusknotendysfunktion: postoperativ entstandene Erregungsbildungsstörung mit Dysfunktion des Sinusknoten

Es handelte sich bei der postoperativ entstandenen Fistelbildung zwischen Vena cava superior und linkem Atrium um eine 26jährige Patientin mit Noonan-Syndrom und Trikuspidal- und Pulmonalatresie bei Zustand nach BT- Shunt beidseits, Glenn- Shunt und Fontan- Operation.

Die postoperativ entstandene Sinusknotendysfunktion wurde bei einem 36jährigen männlichen Trisomie 21- Patienten mit ASD I bei Zustand nach Patchverschluss des ASD's gefunden.

Bei einem 32jährigen männlichen Kieferbogen Syndrom- Patienten mit Aortenisthmusstenose und VSD wurden nach erfolgtem Patchverschluss des VSD's postoperativ ein Rest- VSD und ein AV- Block III dokumentiert.

Es entstand postoperativ bei einer 27jährigen Trisomie 21- Patientin mit Fallot'scher Tetralogie nach erfolgtem BT- Shunt und TOF- Korrektur ein Rest-VSD.

Der zweite AV- Block III fand sich bei einer 23jährigen Trisomie 21- Patientin mit ASD II nach erfolgter Direktnaht des ASD's.

Bei den beiden Patienten mit postoperativ entstandenem AV- Block III wurde eine Schrittmacherimplantation notwendig.

Es wurde des Weiteren in einem Fall ein Fenestrationsverschluss nach erfolgter Fontan- Operation bei arteriovenöser Fistel zwischen Vena cava superior und linkem Atrium durchgeführt. Die Rest- VSD's wurden nicht verschlossen, da sie hämodynamisch unbedeutend waren.

5.3.4 Postoperative Mortalität

Bis zum Stichtag 01.04.2010 verstarben 2 Patienten mit Syndrom aus dem untersuchten Kollektiv. Dabei handelte es sich um einen 24jährigen männlichen Patienten mit unklarem Dysmorphie Syndrom und einer kongenitalen Mitralstenose und um eine 35jährige weibliche Trisomie 21- Patientin mit komplettem AV- Kanal und Eisenmenger- Syndrom.

Die Mitralstenose des männlichen Patienten wurde in der Kindheit mittels Star-Edwards- Mitralklappen- Ersatz korrigiert. Das Intervall zwischen Korrektur- OP und Todeszeitpunkt betrug 21,8 Jahre. Aufgrund eines postoperativ unmittelbar nach der Korrektur- Operation entstandenen AV- Block's III wurde eine Schrittmacherimplantation notwendig. Der letzte Schrittmachersondenwechsel erfolgte 4,2 Jahre vor dem Tod des Patienten. Echokardiographisch wurden hämodynamisch wirksame Turbulenzen über der Mitralklappe als Restbefund dokumentiert. Es bestand subjektiv eine deutlich eingeschränkte Belastbarkeit und NYHA- Stadium II. Der Patient verstarb im Rahmen eines septischen Schocks unklarer Genese, jedoch war eine Endokarditis als Ursache nicht auszuschließen. Der nicht operierte AV- Kanal der zweiten verstorbenen Patientin führte zu einer Eisenmenger- Reaktion. Es bestand zuletzt eine sehr schlechte subjektive

Belastbarkeit, entsprechend einem NYHA- Stadium IV bei schwerer zentraler Zyanose.

5.4 Herzkatheteruntersuchungen

Bei 49 Patienten wurden 92 Herzkatheteruntersuchungen durchgeführt, die maximale Anzahl der durchgeführten Untersuchungen betrug 4 bei einer 26jährigen Noonan Syndrom- Patientin mit Pulmonal- und Trikuspidalatresie. Es entfielen dabei 84 Herzkatheteruntersuchungen auf das Kindesalter (91,3%) und 8 Untersuchungen auf adulte Patienten (8,7%). Bei 4 Patienten wurden sowohl im Kindesalter als auch im Erwachsenenalter Untersuchungen durchgeführt. Es handelte sich um 85 diagnostische und 7 interventionelle Eingriffe.

Von den im Kindesalter durchgeführten Herzkatheteruntersuchungen waren 78 diagnostisch und 6 interventionell.

Im Erwachsenenalter wurden 7 diagnostische und 1 interventioneller Eingriff durchgeführt. Die Intervention im Erwachsenenalter war ein Coilverschluss eines Blalock- Taussig Shunts bei einem 22jährigen männlichen Dismorphie- Syndrom Patienten mit Fallot'scher Tetralogie und komplettem AV- Kanal.

5.5 Aktueller Status

5.5.1 NYHA Klassifikation

Es wurde anhand des NYHA- Stadiums eine Einteilung des kardiologischen Status der Patienten vorgenommen. Es handelt sich bei dieser Klassifikation um eine Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz gemäß der New York Heart Association. Die Stadien sind in Tabelle 4 dargestellt.

Stadium	Definition
NYHA I	Herzerkrankung ohne Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit Bei alltäglicher, körperlicher Belastung keine inadäquate Erschöpfung, keine Rhythmusstörungen, keine Dyspnoe, keine Angina pectoris
NYHA II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit keine Ruhe- Beschwerden; bei alltäglicher, körperlicher Belastung Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
NYHA III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit keine Ruhe- Beschwerden; bei geringer, körperlicher Belastung Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
NYHA IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe Bettlägerigkeit

Tabelle 5: Stadieneinteilung der NYHA- Klassifikation(13)

Die Klassifikation anhand der Fähigkeit zur Ausübung einer geregelten Berufstätigkeit mit Hilfe des Ability- Index war aufgrund von unzureichender Datenlage nicht für alle Patienten möglich und wurde deshalb nicht statistisch ausgewertet.

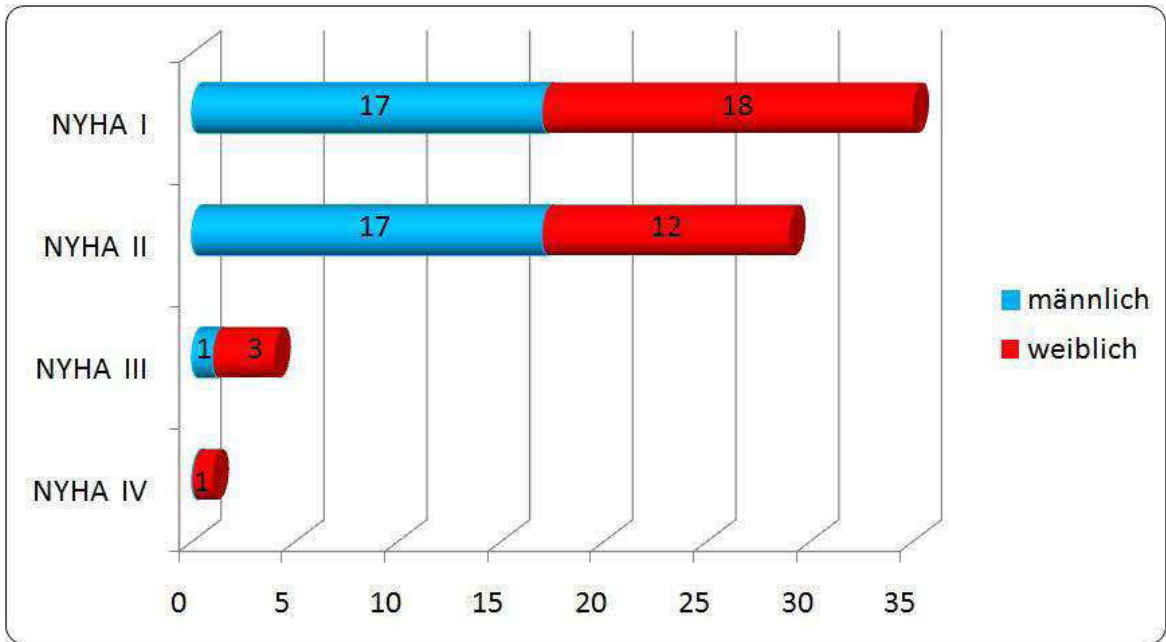


Abbildung 7: Einteilung der Patienten anhand der NYHA- Klassifikation (n=69)

Die Verteilung des NYHA- Stadiums bei den Trisomie 21- Patienten ist in Abbildung 8 dargestellt.

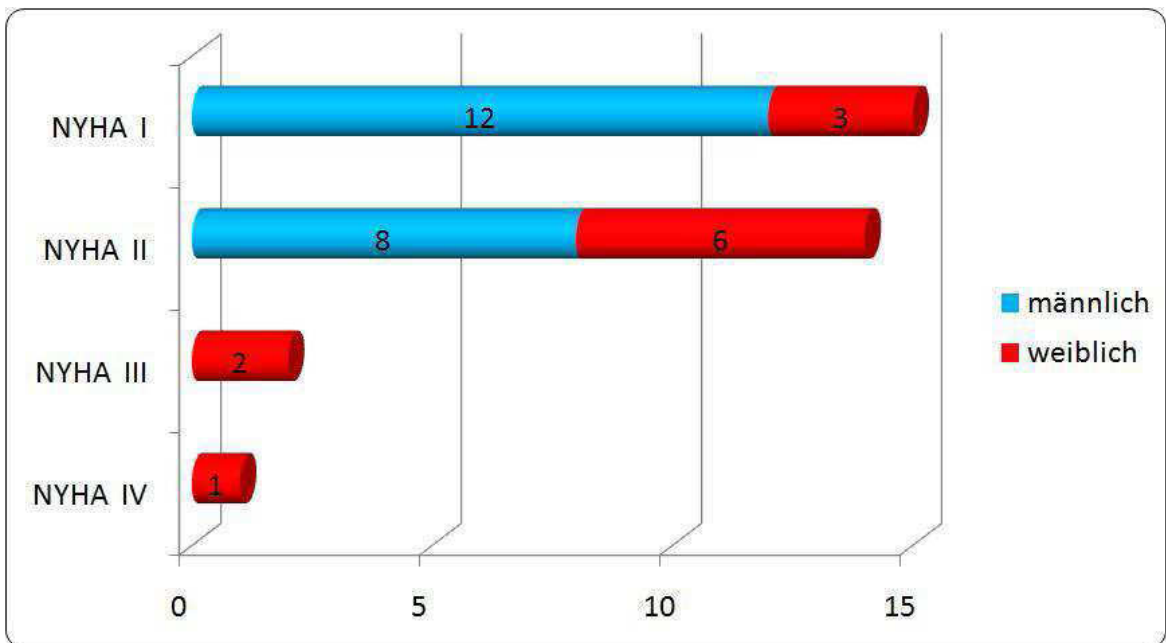


Abbildung 8: Einteilung der Trisomie 21- Patienten anhand der NYHA- Klassifikation (n=32)

5.5.2 Körpergröße, Körpergewicht, BMI

Die Körpergröße und das Gewicht innerhalb der Studienpopulation variierten stark in Abhängigkeit des jeweiligen Syndrom- typischen Habitus. Im Gesamtkollektiv betrug die Körpergröße durchschnittlich 161 cm (133cm bis 204cm), Männer hatten dabei im Mittel eine Körperlänge von 165 cm (145cm bis 204cm) und Frauen von 157 cm (133cm bis 187cm). Das durchschnittliche Körpergewicht von männlichen Studienteilnehmern lag bei 67,5 kg (46kg bis 106kg) und von den weiblichen bei 56,9 kg (33kg bis 96kg). Bei 11 Patienten gab es keine Angaben zur Körpergröße und zum Gewicht.

Daraus errechnete sich ein durchschnittlicher Body Mass Index (BMI) von 24,9 kg/m² bei den männlichen und 23,4 kg/m² bei den weiblichen Patientinnen; die Bandbreite des BMI reichte von 15,4 kg/m² bis 44,4 kg/m². Bei 11 Patienten konnte aufgrund fehlender Größen- und Gewichtsdocumentation kein BMI errechnet werden.

Die Trisomie 21- Patienten hatten im Mittel eine Körpergröße von 155 cm mit einer Bandbreite von 133 cm bis 176 cm und ein Gewicht von 64 kg mit einer Bandbreite von 33 kg bis 106 kg. Es errechnete sich für diese Patienten ein durchschnittlicher BMI von 26,7 kg/m² (26,7 kg/m² bis 44,0 kg/m²), dabei hatten die Down Syndrom- Patienten einen signifikant höheren BMI als die Patienten ohne Syndrom ($p < 0,05$).

Bei den Marfan Syndrom- Patienten fand sich eine Körpergröße von durchschnittlich 182 cm (163 cm bis 204 cm) und ein Gewicht von durchschnittlich 66,7 kg (43 kg bis 82 kg). Der errechnete Durchschnitts- BMI dieser Patienten lag bei 19,9 kg/m² mit einer Bandbreite von (15,4 kg/m² bis 24,8 kg/m²).

5.5.3 Rhythmus und hämodynamische Restbefunde

Rhythmusstörungen und Echokardiographie- Restbefunde aller 69 Patienten wurden in jeweils 3 Kategorien eingeteilt. Es wurden dabei Patienten ohne Rest-

Befund von Patienten mit milden und schweren Rest- Befunden unterschieden (Abbildung 9).

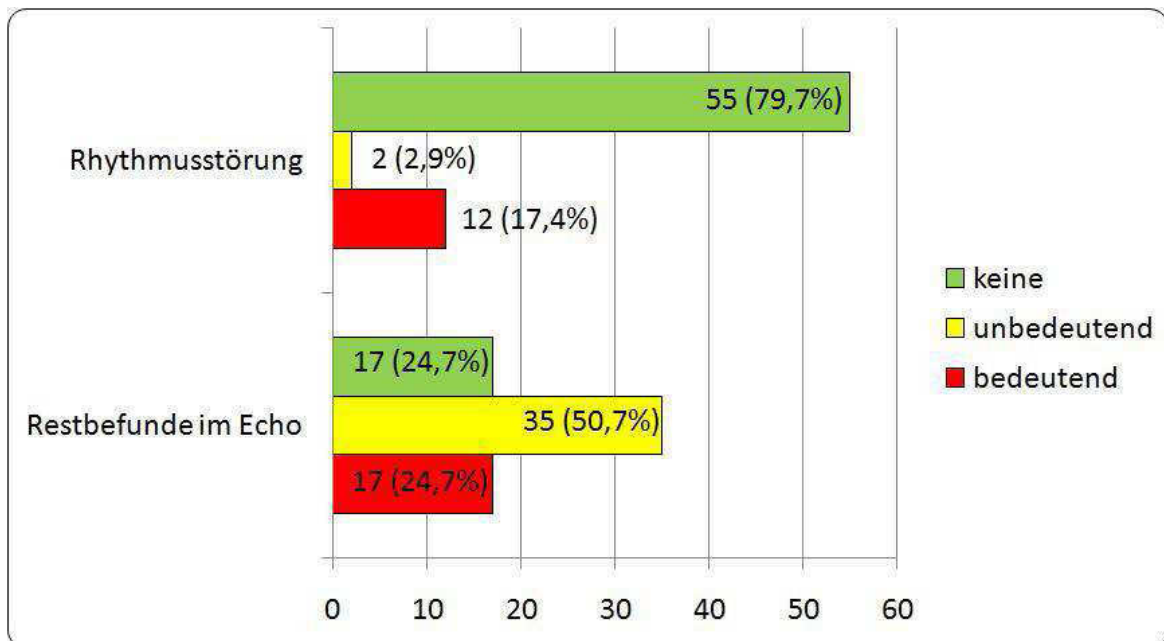


Abbildung 9: Aktueller Status anhand von Rhythmusstörungen und Echokardiographie-Restbefunden (n=69)

Die Verteilung der Rhythmusstörungen und Echokardiographie- Restbefunde bei den 32 Trisomie 21- Patienten wird in Abbildung 10 gezeigt.

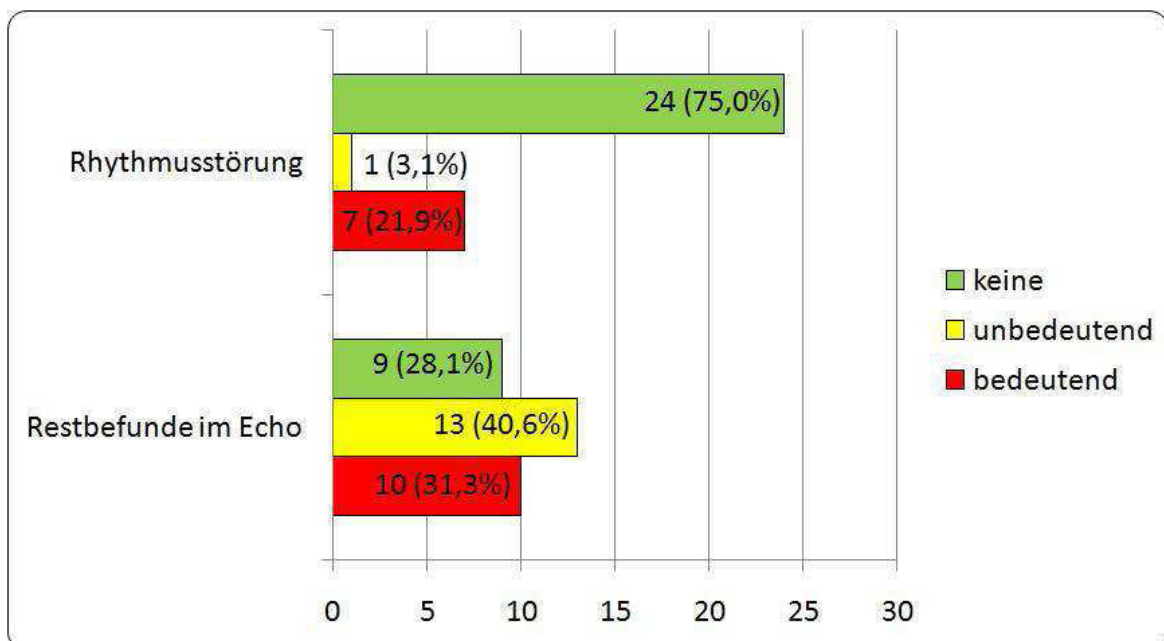


Abbildung 10: Aktueller Status der Trisomie 21- Patienten (n=32) anhand von Rhythmusstörungen und Echokardiographie- Restbefunden

5.5.4 Kardiale Medikamente

22 der 69 in die Studie eingeschlossenen Patienten (31,9%) nahmen insgesamt 35 kardiale Medikamente ein, dazu gehörten Antiarrhythmika, ACE- Hemmer, AT₁-Antagonisten, Gerinnungshemmer, Diuretika oder Herzglykoside. Es handelte sich bei diesen Patienten um 8 männliche und 14 weibliche Studienteilnehmer.

Der Mittelwert bezogen auf die Anzahl der eingenommenen kardialen Medikamente lag bei 1,6 (range: 1 bis 4 Medikamente pro Patient).

Bezogen auf die Syndrome nahmen 7 von 32 Trisomie 21- Patienten (21,9%), 8 von 9 Marfan Syndrom- Patienten (88,9%), 1 von 6 Noonan Syndrom- Patienten (16,7%), 1 von 6 Dysmorphie Syndrom- Patienten (16,7%), 1 von 3 Turner Syndrom- Patienten (33,3%) und 3 der 13 Patienten mit anderen Syndromen (23,0%) eine kardiale Medikation ein.

Von den 8 Marfan Syndrom- Patienten nahmen 6 Patienten Beta- Blocker ein (75,0%), 4 Patienten eine Antikoagulation mittels niedermolekularem Heparin oder Kumarin ein (50,0%) und 2 Patienten hatten eine antihypertensive/diuretische Medikation mit einem ACE- Hemmer oder einem Aldosteron- Antagonisten (37,5%).

Von den 7 Trisomie 21- Patienten nahmen 2 Patienten eine diuretische Therapie mit einem Thiazid oder einem Aldosteronantagonisten ein (28,6%), 2 Patienten nahmen ein Herzglykosid ein (28,6%) und 2 Patienten hatten eine antihypertensive Therapie mit einem ACE- Hemmer oder einem Endothelin-Rezeptor- Antagonisten (28,6%).

5.5.5 Berufstätigkeit

20 Männer (57,1 % aller männlichen Patienten) und 11 Frauen (32,4 % aller weiblichen Patienten) gingen einer regelmäßigen Arbeitstätigkeit nach. Es befanden sich 4 Männer (11,4 %) und 5 Frauen (14,7 %) in einer schulischen oder studentischen Ausbildung. Bei 18 Patienten (26,0%), davon 15 Männer (42,9% aller Männer) und 3 Frauen (8,8% aller Frauen), handelte es sich um einen

geschützten bzw. betreuten Arbeitsplatz. Bei keinem Patienten des untersuchten Kollektivs war eine (Früh-) Pensionierung bzw. Arbeitsunfähigkeit erfasst.

Ein Patient war als arbeitssuchend gemeldet. In 29 Fällen, bei 11 Männern (31,%) und 18 Frauen (53,0 %), waren keine Angaben zur Berufstätigkeit dokumentiert.

Abbildung 11 zeigt die Verteilung der Beschäftigung in der Übersicht.

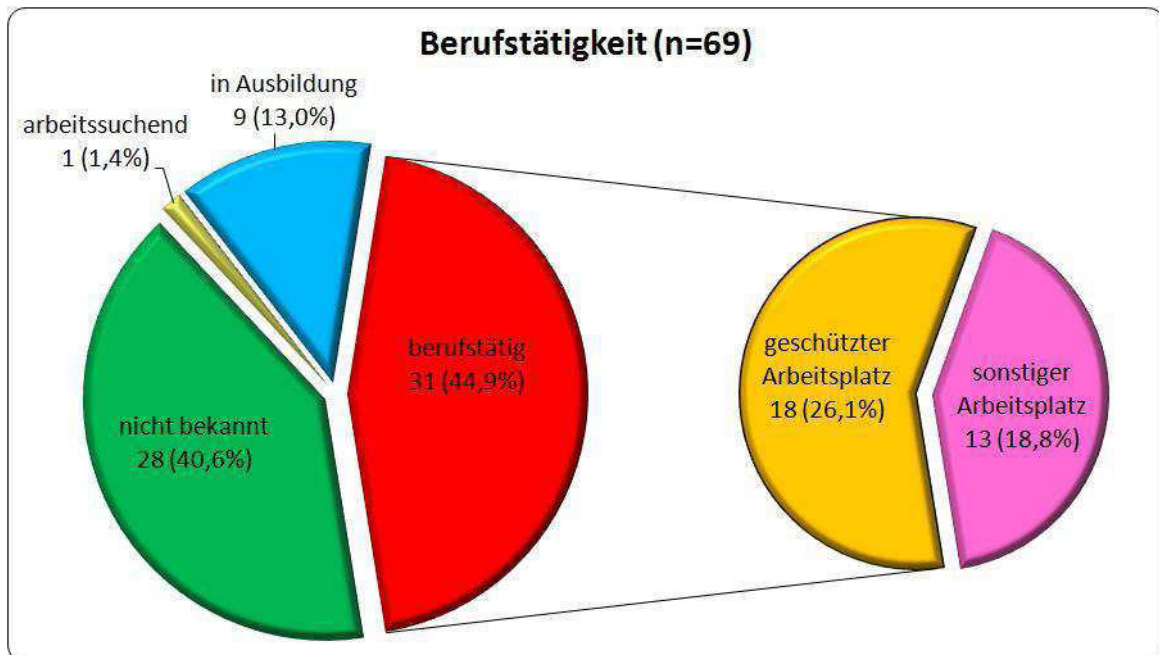


Abbildung 11: Berufstätigkeit (n=69)

23 der 32 Trisomie 21- Patienten (71,9%) gingen einer regelmäßigen Beschäftigung nach. Es handelte sich dabei in 16 Fällen um eine betreute Arbeitstätigkeit im Rahmen der Lebenshilfe (50,0%), 5 Patienten besuchten regelmäßig eine Beschäftigungstherapie (15,6%) und 3 Patienten hatten einen geschützten Arbeitsplatz als Büroassistent, Gärtner oder Kellner (9,4%) (Abbildung 12).

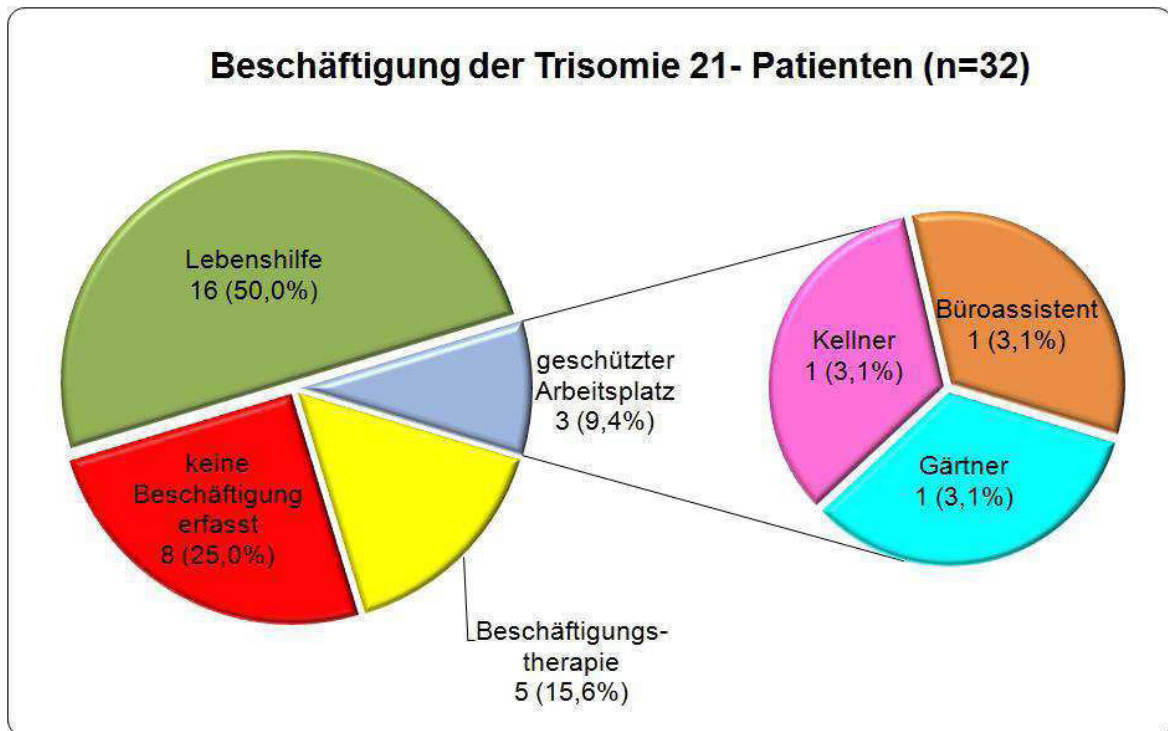


Abbildung 12: Beschäftigung der Trisomie 21- Patienten (n=32)

5.5.6 Schwangerschaften

Es wurden insgesamt 5 Schwangerschaften bei 3 Patientinnen dokumentiert. Bezogen auf alle Frauen der Studienpopulation waren dies durchschnittlich 0,15 Schwangerschaften.

Die erfassten Schwangerschaften wurden alle erfolgreich ausgetragen und keine Schwangerschaftskomplikationen dokumentiert. Es handelte sich bei diesen Patientinnen um eine 29jährige Marfan Syndrom- Patientin mit einer Aortenwurzeldilatation, eine 32jährige Noonan Syndrom- Patientin und eine 27jährige Holt Oram Syndrom- Patientin jeweils mit ASD II.

Es wurden keine vorzeitig beendeten Schwangerschaften in der Studienpopulation dokumentiert.

Zum Zeitpunkt der letzten ambulanten Kontrolle war keine Patientin schwanger.

5.6 Ergebnisse der Diagnosegruppen

5.6.1 Ergebnisse der Diagnosegruppe 1

Im Folgenden wird das kardiologische Outcome der Patienten bezogen auf die Lokalisation der Herzfehler zusammengefasst. Abbildung 13 zeigt die Ergebnisse der Diagnosegruppe 1.

Die Patienten mit einem Shuntvitium, also z.B. mit einem VSD, ASD, AV- Kanal, PFO oder partieller Lungenvenenfehlmündungen, zeigten in folgenden Kategorien das beste Outcome: So wurde bei dieser Patienten- Untergruppe in den seltensten Fällen 23,3%) ein schlechteres NYHA-Stadium als I zugeordnet oder es war am seltensten ein hämodynamisch wirksamer Restbefund in der Echokardiographie nachweisbar (6,7%). Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer postoperativen Komplikation war ebenfalls in dieser Patientengruppe, gemeinsam mit der Patienten- Untergruppe, die ein rechtsventrikuläres Vitium aufwiesen, am geringsten(20,0%).

Bei den Patienten mit einem Shuntvitium traten jedoch in 20% der Fälle bedeutende Rhythmusstörungen auf und mit 16,7% wurde bei dieser Patienten- Untergruppe am häufigsten ein Schrittmacher implantiert (bei AV- Kanal, ASD II oder ASD I). Patienten mit einem rechtsventrikulären Vitium mussten sich in den wenigsten Fällen einer Re- Operation unterziehen (0,0%).

Das schlechteste Outcome wurde bei den Patienten mit einem funktionell univentrikulären Herzen erfasst, also bei Patienten mit Pulmonalatresie in Kombination mit einer Trikuspidalatresie, ein ASD I mit Eisenmengersyndrom und ein AV- Kanal mit Eisenmengersyndrom. Diese Patienten hatten gemessen an NYHA-Stadium, Medikationsquote, dem Echokardiographie- Restbefund und der Quote von Re- Operationen das schlechteste Outcome.

In Bezug auf bedeutende Rhythmusstörungen und postoperative Komplikationen zeigten allerdings die Patienten, bei denen ein linksventrikuläres Vitium (also ein Mitralklappenprolaps, Stenosen der Aorten- oder Mitralklappe, Dilatationen der Aorta ascendens oder der Aortenwurzel oder einen unterbrochenen Aortenbogen vom Typ B) vorlag, das schlechteste Ergebnis (29,2%).

Ergebnisse Diagnosegruppe 1

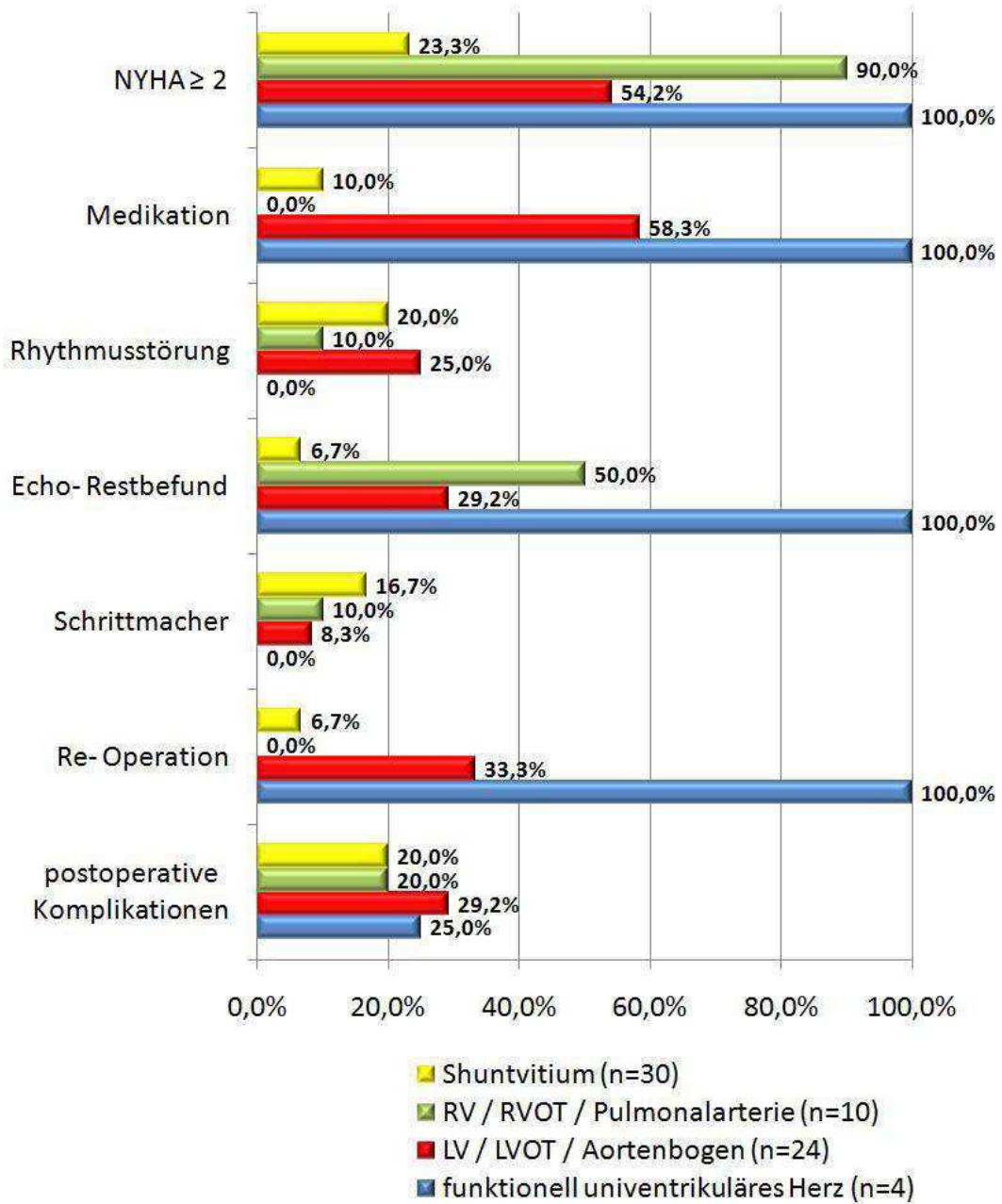


Abbildung 13: Ergebnisse der Diagnosegruppe 1

5.6.2 Ergebnisse der Diagnosegruppe 2

Die Patienten mit einfachen Herzfehlern zeigten in folgenden Kategorien das beste Outcome: Sie hatten das beste Ergebnis in Bezug auf die NYHA-Klassifikation (28,1%), die geringste Quote von kardialen Medikationen (28,1%), in den seltensten Fällen Rhythmusstörungen im EKG (9,4%), die wenigsten Fälle von Herzschrittmacherimplantationen (3,1%) und auch Re- Operationen (0,0%) und postoperative Komplikationen (3,1%) waren ebenfalls deutlich seltener als bei den übrigen Kategorien der Diagnosegruppe 2.

Die Patienten mit moderatem Herzfehler hatten die niedrigste Quote von hämodynamisch relevanten Echokardiographie- Befunden (10,0%).

Das schlechteste kardiologische Outcome in Bezug auf NYHA- Klassifikation (88,2%), kardiale Medikation (35,3%) und hämodynamisch relevanten Echokardiographie- Restbefund (70,7%) wurde, wie erwartet, für die Patienten mit schweren Herzfehlern dokumentiert.

Das schlechteste Outcome in Bezug auf die Quote von bedeutenden Rhythmusstörungen (35,0%) und Herzschrittmacherimplantationen (30,0%) und die häufigsten Fälle von Re- Operationen (40,0%) und postoperativen Komplikationen (50,0%) hatten die Patienten mit moderatem Herzfehler (Abbildung 14).

Ergebnisse Diagnosegruppe 2

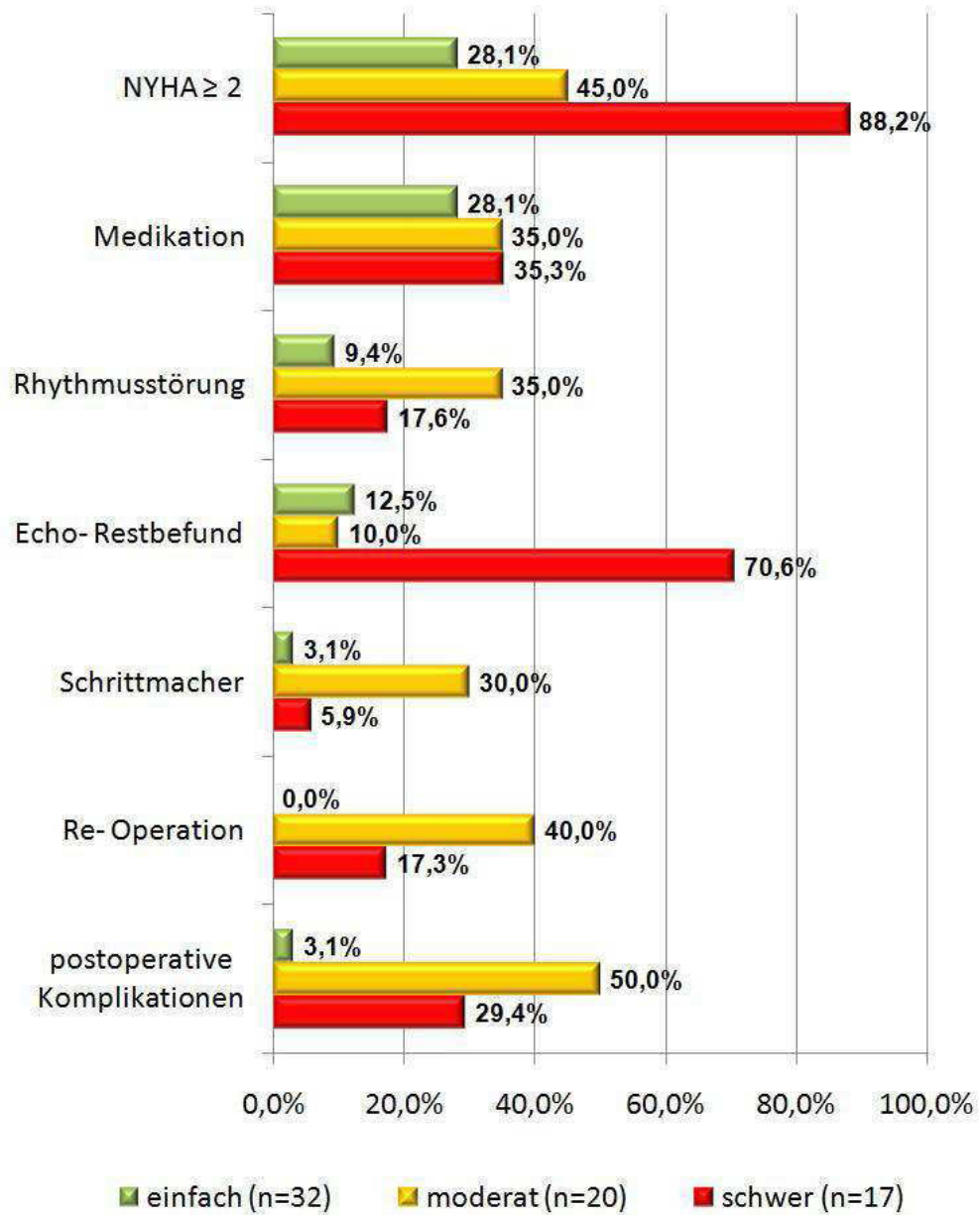


Abbildung 14: Ergebnisse der Diagnosegruppe 2

5.6.3 Ergebnisse der Trisomie 21- Patienten

Das kardiologische Outcome der 32 Trisomie 21- Patienten wird an dieser Stelle anhand der beiden Diagnosegruppen gesondert aufgezeigt (Abbildung 15 u. 16).

Die Patienten mit einem Shuntvitium hatten in Bezug auf das NYHA- Stadium (31,6%) und den Echo- Restbefund (5,3%) das beste Outcome, d.h. es wurde in den seltensten Fällen ein pathologischer Befund entdeckt.

Bei den Trisomie 21- Patienten mit Vitium des rechten Herzens wurde sogar in keinem Fall eine kardiale Medikation (0,0%) oder eine Re- OP (0,0%) dokumentiert.

Es wurde für die Patienten mit linksventrikulärem Herzfehler keine relevante Rhythmusstörung (0,0%) und keine Schrittmacherimplantation (0,0%) beschrieben.

Es gab in dem beschriebenen Kollektiv lediglich 3 Trisomie 21- Patienten mit einem funktionell univentrikulären Herz. Es wurde für alle drei Patienten nur ein relevanter pathologischer Befund in Bezug auf Echokardiographie, kardiale Medikation und NYHA- Klassifikation erfasst (jeweils 100,0%), weshalb sie in diesen Kategorien das schlechteste kardiologische Outcome zeigten.

In Bezug auf Re- Operationsrate und postoperative Komplikationsrate zeigte sich das schlechteste Ergebnis für die Patienten mit linksventrikulärem Vitium (jeweils 50,0%).

Für die Trisomie 21- Patienten mit Shuntvitium wurden in den häufigsten Fällen relevante Rhythmusstörungen (31,5%) und die höchste Rate von Herzschrittmacherimplantationen dokumentiert (26,3%).

Die separate Betrachtung der Diagnosegruppe 2 für die 32 Trisomie 21- Patienten (Abbildung 16) zeigte für die einfachen Herzfehler in folgenden Kategorien das erwartete, beste kardiologische Ergebnis: So fanden sich keine Fälle von Herzschrittmacherimplantationen, keine Re- Operationen und die seltensten Fälle von postoperativen Komplikationen (7,1%) und relevanten Rhythmusstörungen (7,1%).

Es wurden für die Trisomie 21- Patienten mit moderatem Vitium keine kardialen Medikationen und keine relevanten Echokardiographie- Befunde dokumentiert,

außerdem zeigten diese Patienten in den seltensten Fällen ein schlechteres NYHA- Stadium als I (33,3%).

Die Trisomie 21- Patienten mit komplexem Vitium zeigten in Bezug auf Echokardiographie- Befund (75,0%) und NYHA- Klassifikation (83,3%), wie erwartet, das schlechteste Ergebnis.

Bei den Patienten mit moderatem Herzfehler wurde in den häufigsten Fällen eine relevante Rhythmusstörung (83,3%), Herzschrittmacherimplantationen (83,3%), postoperative Komplikationen (3,3%) und die höchste Quote von Re- Operationen (33,3%) festgestellt.

Die Trisomie 21- Patienten mit einfachem Vitium hatten am häufigsten eine kardiale Medikation (28,6%).

Ergebnisse Diagnosegruppe 1 für Trisomie 21 (n=32)

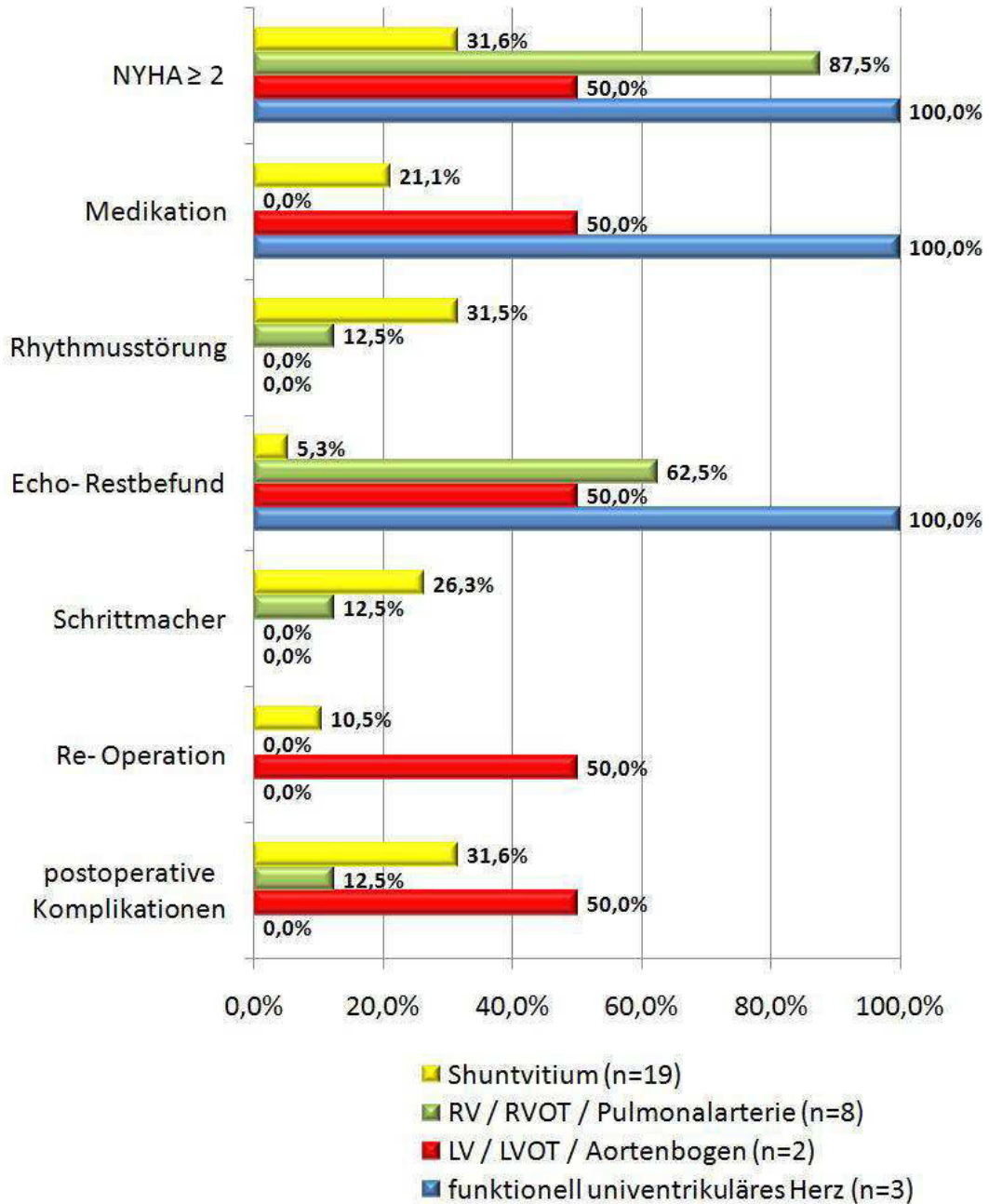


Abbildung 15: Ergebnisse der Diagnosegruppe 1 für die Trisomie 21- Patienten (n=32)

Ergebnisse Diagnosegruppe 2 für Trisomie 21

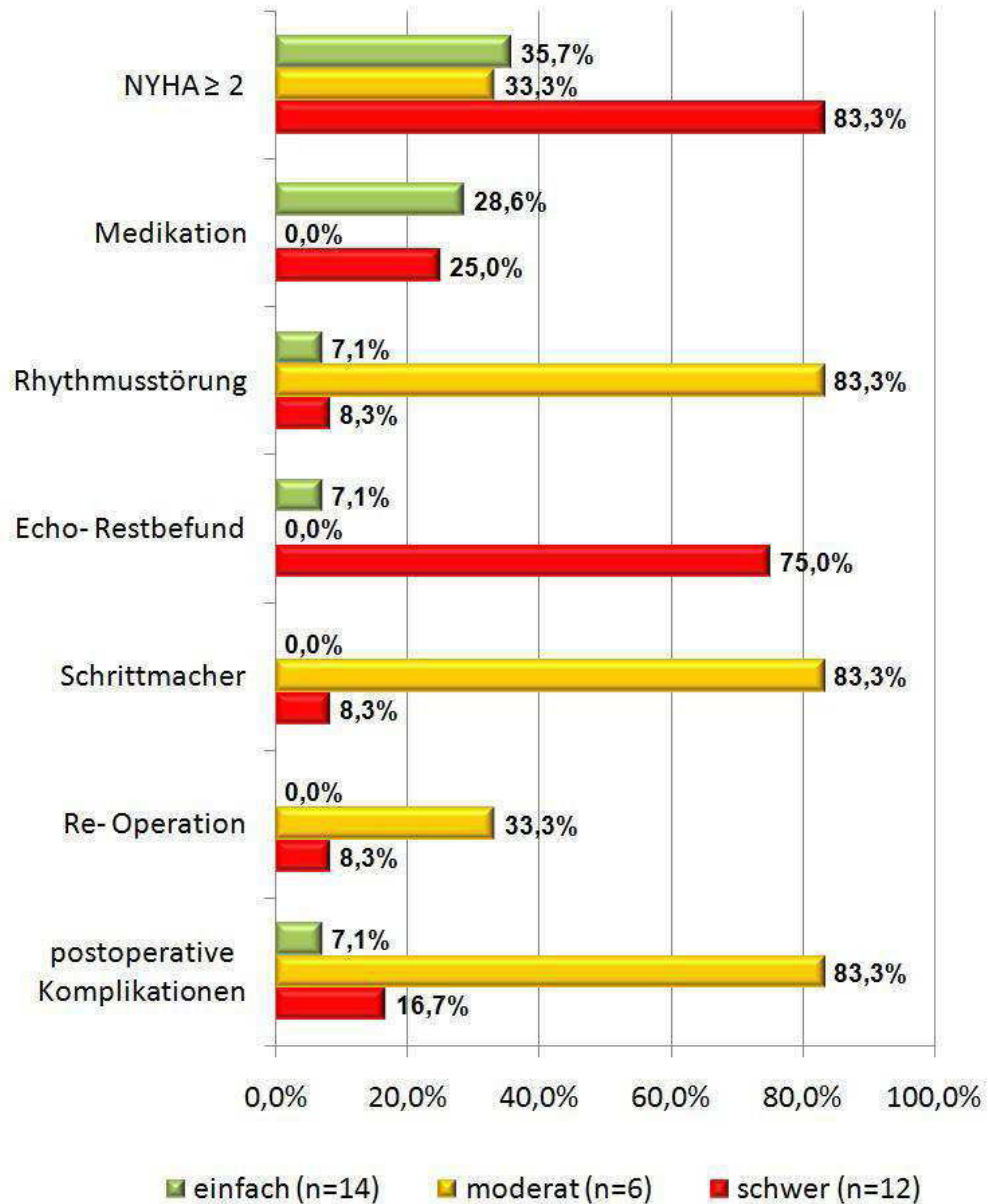


Abbildung 16: Ergebnisse der Diagnosegruppe 2 für die Trisomie 21- Patienten (n=32)

5.6.4 Ergebnisvergleich der EMAH ohne Syndrom gegen die EMAH mit Trisomie 21

Im Folgenden werden die Ergebnisse der 32 Trisomie 21- Patienten mit den Ergebnissen der Patienten ohne Syndrom aus der vorangegangenen Diplomarbeit(12) verglichen.

Es zeigten sich in folgenden Kategorien signifikante Unterschiede: So hatten die Trisomie 21- Patienten mit 53,1% gegenüber 13,0% der Patienten ohne Syndrom deutlich häufiger ein NYHA- Stadium schlechter als I ($p < 0,0001$). In Bezug auf die Quote von relevanten Rhythmusstörungen hatten die Trisomie 21- Patienten (21,9%) ebenfalls ein schlechteres kardiologisches Outcome als die nicht-syndromalen Patienten (8,4%) ($p < 0,005$).

In Bezug auf die Quote von Implantationen eines Herzschrittmachers waren ebenfalls bei den Trisomie 21- Patienten(18,8%) deutlich häufiger Fälle dokumentiert, gegenüber den Patienten ohne Syndrom (5,3%) ($p < 0,05$).

Es fanden sich bei den Trisomie 21- Patienten häufiger eine kardiale Medikation (31,3% vs. 24,1%), relevante Echokardiographie- Restbefunde (31,3% vs. 20,7%) und auch die Quote von postoperativen Komplikationen (25,0% vs. 8,1%) war bei diesen Patienten höher als beim Vergleichskollektiv ohne Syndromerkrankung, jedoch war in diesen Fällen keine statistische Signifikanz nachweisbar.

Die Patienten ohne Syndrom hatten häufiger Re- Operationen (16,1%) als die Trisomie 21- Patienten (9,4%).

Vergleich der Ergebnisse für EMAH ohne Syndrom vs. EMAH mit Trisomie 21

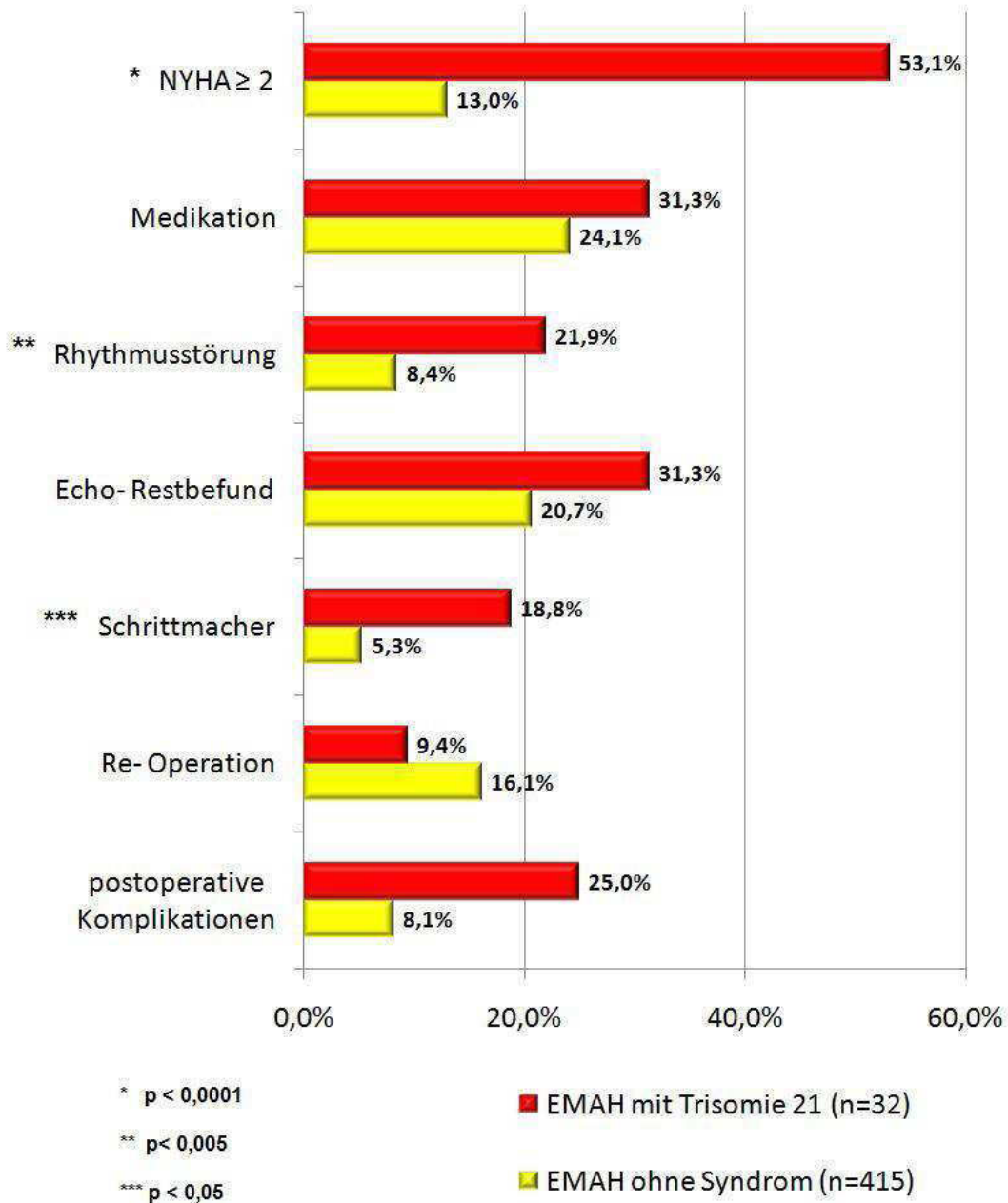


Abbildung 17: Vergleich der Ergebnisse für EMAH ohne Syndrom vs. EMAH mit Trisomie 21

6 Diskussion

6.1 Häufigkeit angeborener Herzfehler

Es werden zurzeit 69 EMAH- Patienten mit Syndrom in der Erwachsenen-Ambulanz der Pädiatrischen Kardiologie des Universitätsklinikums LKH Graz gemeinsam mit einem Erwachsenenkardiologen betreut. Dieses Patientenkollektiv wurde im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit untersucht.

Es war bei den unterschiedlichen Syndromen im Patientenkollektiv, wie erwartet, eine sehr heterogene Verteilung der Diagnosen zu finden. So war der VSD für die Trisomie 21- Patienten mit 37,5% die häufigste kardiale Diagnose. Auf den weiteren Plätzen folgten der AV- Kanal (15,6%) und die Kombination von AV-Kanal und TOF (6,3%). Gebauer et al. berichteten ebenfalls, dass der VSD die häufigste Diagnose bei den EMAH ohne Syndrom darstellte, jedoch war diese mit 18,6% deutlich seltener als in der vorliegenden Studie.

Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Martinez- Quintana et al., die in einer spanischen Vergleichsstudie bei 19 erwachsenen Trisomie 21- Patienten eine Häufigkeit von 63% für den AV-Kanal und 26% für den VSD beschrieben haben(14).

Eine mexikanische longitudinale Vergleichsstudie von Figueroa et al. an 275 juvenilen Trisomie 21- Patienten (Neugeborene bis 13. Lebensjahr) zeigte wiederum eine unterschiedliche Diagnosehäufigkeit, denn dort war mit 24% der Fälle ein ASD die häufigste Diagnose, gefolgt vom isolierten VSD (22%) und isolierten AV- Kanal (9%)(15).

Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist jedoch eingeschränkt, da es sich bei den genannten Patientengruppen, wie auch in unserem Patientengut in der EMAH-Ambulanz Graz, um ein selektiertes Patientengut handelt und vor 3-4 Jahrzehnten die Operation eines AV-Kanals bei Kindern mit Trisomie 21, im Gegensatz zu heute, selten durchgeführt wurde. Wie häufig Diagnosen nicht erkannt oder nicht exakt gestellt wurden, in der Ära vor der Implementation der Echokardiographie in den 1970er Jahren, ist ebenso unklar, wie die Anzahl der Patienten, die nicht zu klinischen Kontrollen in die Ambulanz kamen.

In der vorliegenden Arbeit fand sich bei den 9 Marfan Syndrom- Patienten in 88 % der Fälle eine Dilatation der Aorta ascendens bzw. des Aortenbogens als häufigste kardiale Diagnose. OP's aufgrund von Dissektionen oder Dilatationen an der ascendierenden Aorta wurden bei 3 von 9 Patienten durchgeführt. Diese Ergebnisse sind sehr ähnlich zu der von Taub et al. beschriebenen Häufigkeitsverteilung, denn dort wurden bei 80% der juvenilen und adulten Marfan Syndrom- Patienten ebenfalls Aorta ascendens- Dilatationen als häufigste Diagnosen gefunden(16). Taub et al. berichteten außerdem als zweithäufigste kardiale Diagnose über einen Mitralklappenprolaps mit einer Häufigkeit von 28% und an dritter Stelle über Dissektionen der Aorta ascendens (25%)(16).

6.2 Operationen

Die häufigsten Operationen im Erwachsenenalter bei den in der vorliegenden Diplomarbeit erfassten EMAH mit Syndrom waren 11 Schrittmacheroperationen aufgrund von postoperativen AV Blockierungen. Dabei handelte es sich um 3 Herzschrittmacher- OP's nach VSD- Verschluss und 3 Herzschrittmacher- OP's nach Verschluss eines AV- Kanals. Eine Implantation nach Sinusknotendysfunktion wurde nicht dokumentiert. Gebauer et al. berichteten ebenfalls, dass auch bei den EMAH ohne Syndrom die Schrittmacheroperationen die häufigsten operativen Eingriffe im Erwachsenenalter waren(12).

Postoperative Komplikationen waren häufig, so kamen diese bei 5 von 69 EMAH mit Syndrom mit einer Häufigkeit von 27% vor (6 postoperative Komplikationen bei 22 operativen Eingriffen im Erwachsenenalter). Es handelte sich zum einen um postoperativ entstandene höhergradige AV- Blockierungen (n=2) nach VSD- Patchverschluss und ASD II- Direktnaht und um Rest- VSD's (n=2) nach TOF- Korrektur und VSD- Patchverschluss. Drei der 6 gefundenen postoperativen Komplikationen fanden sich bei 3 Trisomie 21- Patienten, im Detail handelte es sich dabei um einen AV- Block III, einen Rest- VSD und um eine Sinusknotendysfunktion. Die 3 übrigen Komplikationen waren eine arteriovenöse Fistel zwischen VCS und LA bei einer Noonan Syndrom- Patientin und ein Rest- VSD und ein AV- Block III bei einem Kieferbogen Syndrom- Patienten.

Gebauer et al. beschrieben 9 postoperative Komplikationen bei 113 Operationen im Erwachsenenalter und damit eine Komplikationsrate von 8%, dabei handelte es sich bei 4 Patienten (44%) um Nachblutungen, bei je 2 Patienten (22%) um höhergradige AV- Blockierungen oder Perikardhämatome und bei einem Patienten (11,1%) um einen Sick Sinus(12).

Eine postoperative Mortalität bestand bei den untersuchten Syndrom- Patienten aufgrund der kleinen Fallzahl nicht. Eine Patientin verstarb an einer Eisenmenger Reaktion ohne vorhergehende Operation und ein Patient zeitlich unabhängig von einer Operation an einer Sepsis unklarer Genese. Es handelte sich dabei um einen männlichen Dysmorphie Syndrom- Patienten mit einer, mittels Klappenersatz korrigierten, kongenitalen Mitralstenose und um eine weibliche Dysmorphie Syndrom- Patientin mit einem nicht- korrigierten kompletten AV- Kanal und Eisenmenger- Syndrom. Nur der männliche Patient hatte eine höhergradige AV- Blockierung, die eine Herzschrittmacherimplantation notwendig machte. Bei der weiblichen Patientin wurden keine relevanten Rhythmusstörungen dokumentiert.

Die Grazer EMAH ohne Syndrom zeigten mit 2,3% eine vergleichbar niedrige Mortalität(12). Auch Engelfriet et al. zeigten eine ähnliche Mortalität mit 2,8 % für 4110 EMAH ohne Syndrom innerhalb eines Beobachtungszeitraums von fünf Jahren in einer multizentrischen europäischen Publikation(17). Warnes et al. berichteten hingegen in einer amerikanischen Studie bei 3836 chirurgischen, operierten EMAH- Patienten über eine postoperative Mortalität von 4,8%(18). Die Vergleichbarkeit ist jedoch nur bedingt gegeben, da es sich bei Warnes et al. um ein selektiertes chirurgisches Kollektiv handelte(18).

Majdalany et al. beschrieben in einer retrospektiven deskriptiven Studie über 50 EMAH mit Down Syndrom, bei denen eine Herzoperation durchgeführt wurde, dass 8 Patienten dieser Kohorte im durchschnittlichen Alter von 52 Jahren verstarben, im Mittel 15 Jahre nach dem operativen Eingriff(19). Die errechnete Mortalität von 16% bei Majdalany et al. ist signifikant höher als bei der vorliegenden Studie(19).

6.3. Herzkatheter

Die meisten Herzkatheteruntersuchungen wurden im Kindesalter durchgeführt. Bei den Interventionen im Kindesalter handelte es sich in 4 Fällen um Dilatationen von Rest- Aortenisthmusstenosen (n=3) und einer Dilatation der Arteria femoralis aufgrund eines Spasmus nach einer Herzkatheteruntersuchung (n=1), außerdem um eine Coil- Embolisation einer Lungenarterie aufgrund einer Lungenarterienblutung und einmalig um einen Schirmchenverschluss eines ASD II.

Im Erwachsenenalter waren es 6 diagnostische Eingriffe und nur eine einzige interventionelle Herzkatheteruntersuchung (eine Coilembolisation eines BT-Shunts bei einem Trisomie 21- Patienten mit TOF und AV- Kanal).

Auch an dieser Stelle kamen Gebauer et al. zu sehr ähnlichen Ergebnissen für die EMAH ohne Syndrom(12), denn auch dort fanden die meisten Herzkatheteruntersuchungen in der Kindheit statt (86%). Bei den adulten Eingriffen handelte es sich bei den Grazer EMAH ohne Syndrom in 81% der Fälle um diagnostische und lediglich in 19% der Fälle um interventionelle Herzkatheter(12).

6.4 Rhythmusstörungen, hämodynamische Restbefunde

Die meisten EMAH- Patienten mit Syndrom hatten keine relevanten Rhythmusstörungen (83%), aber 7 der 12 gefundenen relevanten Rhythmusstörungen wurden bei Trisomie 21- Patienten gefunden (22% der 32 Down Syndrom- Patienten). Bei den relevanten Rhythmusstörungen fanden sich je zu einem Drittel der Fälle ein VSD oder ein AV- Kanal. Dabei wurden elf der 12 relevanten Rhythmusstörungen bei voroperierten Patienten gefunden. Sieben der 12 relevanten Rhythmusstörungen entstanden als postoperative Komplikationen, hierbei handelte es sich in 3 Fällen um eine AV- Kanal Korrektur und jeweils einmal um einen VSD- Patchverschluss, um einen Mitralklappenersatz, eine ASD II- Direktnaht und um eine TOF- Korrektur. Bei 5 der 12 als relevant

kategorisierten Rhythmusstörungen lag eine höhergradige AV- Blockierungen vor und bei drei Patienten wurden polymorphe ventrikuläre Extrasystolen gefunden.

Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie berichteten Gebauer et al. über ein deutlich selteneres Auftreten von relevanten Rhythmusstörungen (8,7%) bei den EMAH- Patienten ohne Syndrom (12). Eine Erläuterung der als relevant kategorisierten Rhythmusstörungen wurde von Gebauer et al. nicht beschrieben, deshalb war ein detaillierter Vergleich mit den syndromalen EMAH- Patienten nicht möglich(12).

Meist bestanden bei den EMAH mit Syndrom keine bedeutenden Restbefunde in der Echokardiographie (75%), jedoch betrafen 10 der 17 bedeutsamen Echo-Restbefunde die Trisomie 21- Patienten (31% der Down Syndrom- Patienten). Bedeutsame Echokardiographie- Restbefunde fanden sich am häufigsten bei TOF (24%), VSD (18%) oder AV- Kanal (18%) als kardiale Diagnose. Relevante Restbefunde waren dabei in 9 von 17 Fällen Dilatationen des rechten oder linken Ventrikels, in 5 Fällen Klappenveränderungen an Aorten- oder Mitralklappe und in 3 Fällen Shuntvitien. Gebauer et al. zeigten sehr ähnliche Ergebnisse für die EMAH ohne Syndrom (19,9%) im Vergleich zum Gesamtkollektiv der EMAH mit Syndrom(12). Ein Vergleich der als relevant klassifizierten Echokardiographie-Restbefunde mit Gebauer et al. war nicht möglich, da dort die Restbefunde nicht einzeln aufgeführt wurden(12).

6.5 Körpergröße, Gewicht, BMI

Der Vergleich der durchschnittlichen Körpergröße, des Körpergewichts und des mittleren BMI zeigte bei den einzelnen Syndromerkrankungen erwartungsgemäß unterschiedliche Ergebnisse.

Insgesamt hatten die EMAH mit Syndrom eine deutlich niedrigere Körpergröße als das nicht- syndromale Vergleichskollektiv von Gebauer et al.(12). Auch das durchschnittliche Körpergewicht und somit auch der errechnete BMI lagen deutlich unter den Vergleichswerten der EMAH ohne Syndrom(12).

Der Vergleich mit, im Rahmen einer retrospektiven longitudinalen Studie von Rubin et al. beschriebenen, 283 Patienten eines Down Syndrom-

Vergleichskollektivs ohne angeborenen Herzfehler (medianer BMI: $m = 29 \text{ kg/m}^2$; $w = 32,1 \text{ kg/m}^2$) mit den 32 Grazer EMAH- Patienten mit Trisomie 21 zeigte, dass die EMAH- Patienten mit Syndrom im Mittel eine geringere Körpergröße (155cm; range: 133-176cm) und ein niedrigeres Körpergewicht (55kg; range: 33-106kg) und damit auch einen geringeren BMI (26 kg/m^2 ; range: 16-44 kg/m^2) aufwiesen(22).

6.6 Kardiologisches Outcome

Bei der Einteilung der Herzfehler nach Lokalisation zeigte sich, dass die EMAH mit Syndrom und einem Shuntvitium, genauso wie im nicht- syndromalen Vergleichskollektiv von Gebauer et al., ein signifikant besseres Outcome bezogen auf NYHA-Klassifikation, Restbefunde in der Echokardiographie, sowie das Auftreten von postoperativen Komplikationen zeigten als alle anderen Kategorien der Diagnosegruppe 1 (Patienten mit linksventrikulären und aortalen Vitien, rechtsventrikulären und pulmonalen Vitien, mit rechtem Systemventrikel oder funktionell univentrikulärem Herzen)(12).

Patienten mit funktionell univentrikulärem Herz hatten die schlechtesten NYHA-Klassen, die größte Anzahl kardialer Medikamente, am häufigsten Rhythmusstörungen und relevante Echokardiographie- Restbefunde sowie die größte Anzahl von Re- Operationen.

Bei Einteilung der Herzfehler in die 3 Schweregrade mild, moderat, schwer war festzustellen, dass die EMAH- Patienten mit Syndrom und mildem Herzfehler in Bezug auf NYHA-Klassifikation, kardiale Medikation, Rhythmusstörungen, Notwendigkeit einer Herzschrittmacherimplantation, Re- Operationen sowie für das Auftreten von postoperativen Komplikationen ein signifikant besseres Outcome aufwiesen als die Patienten mit einem schwergradigen oder moderaten Herzfehler.

In der vorliegenden Studie zeigten sich bei den Patienten mit Shuntvitium im Vergleich zu Gebauer et al. jedoch häufiger Re- Operationen, Schrittmacher-Implantationen, eine höhere Anzahl von kardialen Medikamenten und mehr relevante Rhythmusstörungen(12). Es folgt aus diesem Sachverhalt, dass das von

Gebauer et al. beschriebene beste kardiologische Outcome der Patienten mit Shuntvitium in Bezug auf diese Parameter für die EMAH mit Syndrom nicht nachgewiesen werden konnte(12).

Es wurde außerdem gezeigt, dass die untersuchten Trisomie 21- Patienten in allen oben genannten Kategorien (mit Ausnahme der Quote von Re- Operationen) ein deutlich schlechteres kardiologisches Outcome zeigten als die EMAH-Patienten ohne Syndromerkrankung. Im Detail wurde dies bezogen auf NYHA-Klassifikation, Anzahl kardialer Medikamente, Rhythmusstörungen, Echokardiographie- Restbefunde, Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation sowie dem Auftreten von postoperativen Komplikationen(12).

Bei der Betrachtung der subjektiven Belastbarkeit konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass 35 von 69 (51%) EMAH mit Syndrom im Alltag nicht oder kaum eingeschränkt waren (NYHA- Stadium I), jedoch zeigten die übrigen 34 Patienten (49%) eine körperliche Beeinträchtigung im alltäglichen Leben (NYHA- Stadium \geq 2). Auch bei separater Betrachtung der Trisomie 21- Patienten wurde ein ähnliches Ergebnis dokumentiert, denn etwas mehr als die Hälfte der 32 Trisomie 21- Patienten (53%) hatten ein NYHA- Stadium \geq 2. Damit ist dies ein signifikant schlechteres Ergebnis im Vergleich zum Kollektiv ohne Syndromerkrankung, denn dort wurde von Gebauer et al. bei 86% der Patienten ein NYHA-Stadium I dokumentiert(12).

7 Schlussfolgerungen

Bei den EMAH mit Syndrom handelt es sich um eine sehr heterogene Patientengruppe, da die Syndrome für sich ein spezifisches Spektrum angeborener Herzfehler aufweisen.

EMAH mit Trisomie 21 hatten deutlich häufiger einen VSD als kardiale Diagnose als in der herangezogenen Vergleichsliteratur.

Es zeigte sich weder im Vergleich der Anzahl operativer Eingriffe noch in der Häufigkeit postoperativer Komplikationen ein signifikanter Unterschied zwischen EMAH ohne Syndrom und EMAH mit Syndrom .

Herzkatheteruntersuchungen waren bei den EMAH mit Syndrom im Erwachsenenalter sehr selten und wurden meist aus diagnostischen Gründen durchgeführt.

Relevante Rhythmusstörungen traten bei den EMAH mit Trisomie 21 signifikant häufiger auf als bei den EMAH ohne Syndrom.

Hämodynamisch wirksame echokardiographische Restbefunde traten bei 25% der EMAH-Patienten mit Syndrom auf und war bei den Trisomie 21- Patienten sogar noch häufiger (31,3%).

Insgesamt hatten die EMAH mit Syndrom einen deutlich niedrigeren BMI als EMAH ohne Syndrom. Gleiches gilt für EMAH mit Trisomie 21 im Vergleich zu adulten Trisomie 21- Patienten ohne angeborene Herzfehler.

Die EMAH mit Trisomie 21 zeigten bis auf die Quote von Re- Operationen ausnahmslos ein deutlich schlechteres kardiologisches Outcome als die EMAH-Patienten ohne Syndromerkrankung.

Zusammenfassend lässt sich aus der vorliegenden Studie schließen, dass EMAH mit Syndrom ein kardiologisches Follow- up benötigen, das sich an dem Syndrom-spezifischen Spektrum ihrer angeborenen Herzfehler orientieren sollte.

Besonderes Augenmerk sollte auf Rhythmusstörungen und bedeutende Echokardiographie- Restbefunde gelegt werden, da sie häufiger gefunden werden konnten als bei EMAH ohne Syndrom.

Bei Trisomie 21- Patienten sind nach unseren Ergebnissen engmaschigere kardiologische Kontrollen als bei den übrigen EMAH mit Syndrom sinnvoll, da diese im Gegensatz zu den übrigen Syndrom-Gruppen ein signifikant schlechteres kardiologisches Outcome zeigten.

8 Limitationen der Studie

Eine Limitation der vorliegenden Studie besteht in der niedrigen Fallzahl der EMAH mit Syndrom (n=69) gegenüber den EMAH ohne Syndromerkrankung (n=415) .

Aus diesem Ungleichgewicht resultierten v.a. für die Diagnosegruppe 1 in Bezug auf die Patienten mit funktionell univentrikulärem Herz sehr wenige dokumentierte Fälle (n=4).

Es muss des Weiteren berücksichtigt werden, dass die Dokumentation der Berufstätigkeit, von Schwangerschaften, der Körpermaße und der Einnahme von kardialen Medikamenten unvollständig war.

Literaturverzeichnis

- 1 Perloff JK. Congenital heart disease in adults. A new cardiovascular subspecialty. *Circulation* 1991; 84(5):1881–90.
- 2 MacMahon B, McKeown T, Record RG. The incidence and life expectation of children with congenital heart disease. *Br Heart J* 1953; 15(2):121–9.
- 3 Moodie D. Adult congenital heart disease. *Congenit Heart Dis* 2008; 3(1):1.
- 4 Child JS, Collins-Nakai RL, Alpert JS, Deanfield JE, Harris L, McLaughlin P et al. Task force 3: workforce description and educational requirements for the care of adults with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(5):1183–7.
- 5 Lüscher TF. Erwachsene mit kongenitalen Vitien – eine neue Herausforderung für die Kardiologie. *Kardiovaskuläre Medizin* 2006; (9):296–301. Available from: URL: <http://www.cardiovascular-medicine.ch/pdf/2006/2006-09/2006-09-022.PDF>.
- 6 Moodie D. Focus on adults with congenital heart disease: a growing issue. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5(8):431.
- 7 Kaemmerer H, Hess J. [Adult patients with congenital heart abnormalities: present and future]. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130(3):97–101.
- 8 Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. Congenital Heart Disease in Adults- First of Two Parts. *N Engl J Med* 2000; 342(4):256–63. Available from: URL: [10.1056/NEJM200001273420407 / http://content.nejm.org](http://content.nejm.org).
- 9 Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. Congenital Heart Disease in Adults- Second of Two Parts. *N Engl J Med* 2000; 342(5):334–42. Available from: URL: [10.1056/NEJM200002033420507 / http://content.nejm.org](http://content.nejm.org).

- 10 Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet* 2002; 359(9311):1019–25.
- 11 Bauer U, Niggemeyer E, Vigl M, Lange PE. Angeborene Herzfehler – Epidemiologie, Langzeitverlauf und Lebensqualität. *Die Medizinische Welt – aus der Wissenschaft in die Praxis* 2006; (4):171–5.
- 12 Gebauer V. Klinisches Spektrum und Outcome von Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler (EMAH) 2010.
- 13 Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Zeitschrift für Kardiologie* 2005; 94(8):488–509.
- 14 Martinez-Quintana E, Rodriguez-Gonzalez F, Medina-Gil JM, Agredo-Munoz J, Nieto-Lago V. Clinical outcome in Down syndrome patients with congenital heart disease. *Cir Cir* 2010; 78(3):245–50.
- 15 Figueroa JR de, del Pozzo Magana B, Pablos HJL, Calderon JC, Castrejon UR. Heart malformations in children with Down syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56(9):894–9.
- 16 Taub CC, Stoler JM, Perez-Sanz T, Chu J, Isselbacher EM, Picard MH et al. Mitral valve prolapse in Marfan syndrome: an old topic revisited. *Echocardiography* 2009; 26(4):357–64.
- 17 Engelfriet P, Boersma E, Oechslin E, Tijssen J, Gatzoulis MA et al. The spectrum of adult congenital heart disease in Europe: morbidity and mortality in a 5 year follow-up period. *European Heart Journal* 2005; 26(21):2325–33. Available from: URL: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/26/21/2325.abstract>.

- 18 Warnes CA, Liberthson R, Danielson GK, JR, Dore A, Harris L, Hoffman JIE et al. Task Force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(5):1170–5. Available from: URL: <http://content.onlinejacc.org>.
- 19 Majdalany DS, Burkhart HM, Connolly HM, Abel MD, Dearani JA, Warnes CA et al. Adults with Down syndrome: safety and long-term outcome of cardiac operation. *Congenit Heart Dis* 2010; 5(1):38–43.
- 20 Amaral F, Manso PH, Granzotti JA, Vicente WVA de, Schmidt A. Cardiopatia congenita no adulto: perfil clinico ambulatorial no Hospital das Clinicas de Ribeirao Preto. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2010; 94:707–13.
- 21 Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ, Allran K, Sherman SL, Hassold TJ et al. Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 80(3):213–7.
- 22 Rubin SS, Rimmer JH, Chicoine B, Braddock D, McGuire DE. Overweight Prevalence in Persons With Down Syndrome. *Mental Retardation* 1998; 36(3):175–81. Available from: URL: <http://aaidjournals.org/doi/abs/10.1352/0047-6765%281998%29036%3C0175%3AOPIPWD%3E2.0.CO%3B2>.
- 23 Baumgartner H, Däbritz S. Angeborene Herzfehler im Erwachsenenalter. *Medizinische Klinik* 2008; 103(3):135–42.