

Regeneration der Dilatativen Kardiomyopathie bei Säuglingen und Kleinkindern durch Einflussnahme auf die ventrikuläre Interaktion

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Recla, Sabine
aus Meran (BZ), Italien

Gießen 2015

Aus dem Hessischen Kinderherzzentrum
Abteilung für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler
Leiter Prof. Dr. D. Schranz
Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. D. Schranz

Gutachter: Prof. Dr. H. Möllmann

Tag der Disputation: 07.12.2017

1	EINLEITUNG	1
1.1	Kardiomyopathien	1
1.1.1	Definition	1
1.1.2	Klassifikation	1
1.1.3	Dilatative Kardiomyopathie	2
1.2	Syndrom „Herzinsuffizienz“	5
1.2.1	Geschichte	5
1.2.2	Definition und Klassifikation	6
1.2.3	Pathophysiologische Konsequenzen der chronischen Herzinsuffizienz	7
1.2.4	Aspekte zur Entwicklung des Myokards	10
1.2.5	Zelluläre und molekulare Mechanismen	12
1.2.6	Altersbedingte Unterschiede der rezeptor-physiologischen Regulation	12
1.2.7	Diagnostische Aspekte	15
1.2.8	Herzinsuffizienztherapie im Kindesalter	17
1.2.9	Pulmonalarterielltes Banding	19
1.2.10	Ventrikulo-ventrikuläre Interaktion	20
2	ZIELSETZUNG DER UNTERSUCHUNG	22
3	PATIENTEN UND METHODEN	23
3.1	Ätiopathogenese der DCM	24
3.2	Herzinsuffizienztherapie	24
3.3	Ein-und Ausschlusskriterien	26
3.4	Präoperatives Management	26
3.5	Operatives Verfahren	27
3.6	Postoperatives Management	27
3.7	Kontrolluntersuchungen	29
3.8	Datensammlung	30
3.9	Statistische Auswertung	30

3.10 Ethikantrag	30
4 ERGEBNISSE	31
4.1 PAB – Morbidität und Letalität	31
4.2 Aufnahmedaten	31
4.3 Ergebnisse der medikamentösen Umstellung	36
4.4 Intraoperative Ergebnisse	38
4.5 Auswirkung des PAB auf die RV-Funktion	38
4.6 Postoperativer Verlauf	39
4.6.1 Auswirkung auf den klinischen Zustand	40
4.7 PAB-Effekt nach einem Follow-up von 3-12 Monaten	41
4.7.1 Klinischer Zustand	41
4.7.2 Bildgebungs- und Laborparameter	41
4.7.3 PAB-Gradient und interventionelles De-Banding	42
4.7.4 Letalität nach pulmonalarteriellem De-Banding	43
4.8 Ergebnisse im Langzeitverlauf	44
4.8.1 Klinischer Verlauf	44
4.8.2 Morbidität und Letalität im Langzeitverlauf	45
4.8.3 Bildgebungsparameter und Laborparameter	47
4.9 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	48
4.9.1 Überblick	48
5 DISKUSSION	51
5.1 Medikamentöse Therapie	52
5.1.1 β -Blocker	53
5.1.2 ACE-Hemmer	55
5.1.3 Aldosteron-Antagonisten	55
5.1.4 Diuretika	56
5.1.5 Digoxin	56
5.1.6 L-Thyroxin	56

5.1.7	Supportive Therapie	57
5.1.8	Erythropoietin	59
5.2	Pulmonalarteriell e	59
5.2.1	Der richtige Zeitpunkt für das PAB	64
5.2.2	Pulmonalarteriell	66
5.3	Datensammlung und Follow-Up	67
5.4	Methodische Limitationen, Implikationen für die Zukunft	69
6	ZUSAMMENFASSUNG	71
7	ABSTRACT	72
8	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	73
9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	75
10	TABELLENVERZEICHNIS	77
11	LITERATURVERZEICHNIS	78
12	ANHANG	88
13	PUBLIKATIONSVERZEICHNIS	98
14	EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	99
15	DANKSAGUNG	100

1 Einleitung

1.1 Kardiomyopathien

Herzmuskelerkrankungen werden als Kardiomyopathien bezeichnet. Aufgrund der Vielzahl und Heterogenität der Kardiomyopathien wurde ursprünglich eine Klassifikation in vier Hauptgruppen, die der dilatativen, der hypertrophen, der restriktiven und der arrhythmogenen rechtsventrikulären Form, vorgenommen (1). Diese Einteilung wurde von den Fachgesellschaften vielfach geändert und erweitert bzw. untergliedert (2). Eine Vereinheitlichung der Klassifikation der Kardiomyopathien erweist sich jedoch als nicht immer vorteilhaft, da eine Überschneidung zwischen den verschiedenen Unterformen unvermeidlich erscheint.

1.1.1 Definition

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert die Kardiomyopathie als Herzmuskelerkrankung, die mit einer mechanischen oder elektrischen Fehlfunktion des Herzens einhergeht, und in der Regel eine Dilatation, Hypertrophie oder Restriktion des Herzmuskels beinhaltet. Kardiomyopathien sind entweder organspezifisch, und somit isoliert das Herz betreffend, oder Teil einer Systemerkrankung. Sie können zu einer progressiven Herzinsuffizienz bis hin zum Exitus führen (2).

1.1.2 Klassifikation

Nach einer relativ neuen Klassifikation der American Heart Association (AHA) vom Jahr 2006 werden, unter Hinzunahme von Leitungsdefekten und Ionenkanalerkrankungen, Kardiomyopathien in primäre und sekundäre Formen unterschieden. Die primären Kardiomyopathien werden eingeteilt in angeborene, erworbene und gemischte Formen (2)(3), die sekundären Formen sind durch eine kardiale Beteiligung einer Systemerkrankung gekennzeichnet (**Abbildung 1**, modifiziert nach Maron et al. (2)).

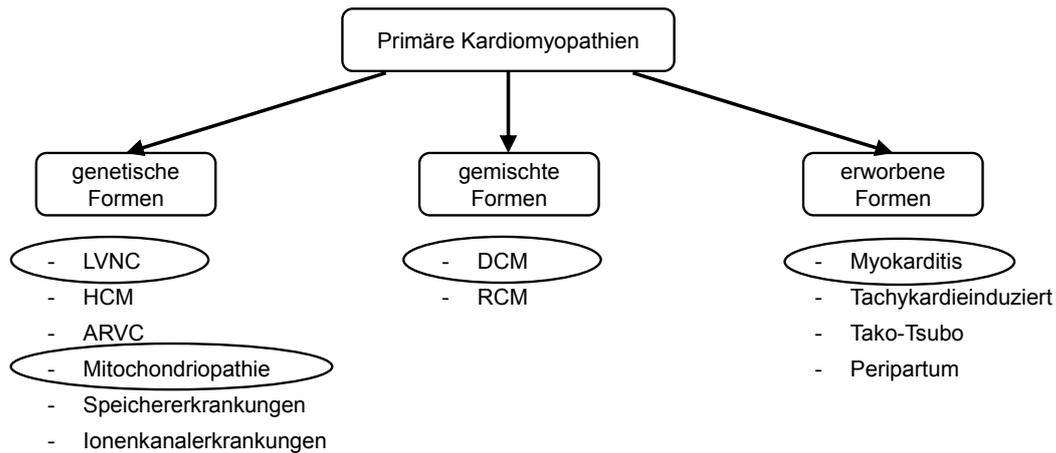


Abbildung 1: Klassifikation der primären Kardiomyopathien, modifiziert nach (2). (ARVC: arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie; DCM: dilatative Kardiomyopathie; HCM: hypertrophe Kardiomyopathie; LVNC: linksventrikuläre non-compaction Kardiomyopathie; RCM: restriktive Kardiomyopathie).

1.1.3 Dilatative Kardiomyopathie

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist die häufigste Form einer Kardiomyopathie und ist gekennzeichnet durch eine Erweiterung und Funktionseinschränkung meistens des linken und seltener beider Ventrikel. Bedeutsam für Prognose und Therapie ist eine Unterscheidung zwischen einer DCM und einer Dilatation eines oder beider Ventrikel in Folge oder in Assoziation einer sekundären Erkrankung (**Abbildung 2**).

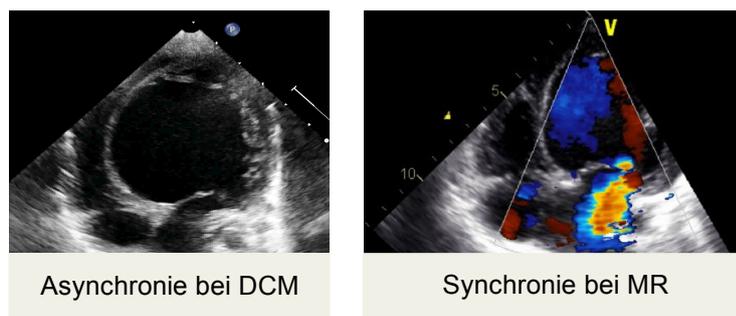


Abbildung 2: Asynchrone vs. synchrone Dilatation. Eine hochgradige Mitralklappenregurgitation (MR) führt zur Dilatation des linken Ventrikels mit Synchronie des Kontraktionsablaufs (rechts), die dilatative Kardiomyopathie (DCM) führt zur Asynchronie mit Beeinträchtigung der rechtsventrikulären Funktion (links).

Trotz Erweiterung der verfügbaren Therapiemöglichkeiten, einschließlich der Herztransplantation, ist die DCM eine der häufigsten Todesursachen im Kindesalter (4). In den meisten Fällen bleibt die Ursache der DCM unklar und häufig bleibt die

Erkrankung unerkannt, sodass eine genaue Angabe zur Inzidenz der DCM nicht möglich ist (2)(4)(5). Arola et al (6) haben in Finnland eine Inzidenz der DCM von 0,34/100.000 und eine Prävalenz von 2,6/100.000 beschrieben. In zwei großen Regionen der Vereinigten Staaten von Amerika (USA), beschrieb das PCMR (Pediatric Cardiomyopathy Registry) eine Inzidenz von 1,13/100.000 (7); Inzidenzstudien in Australien ergaben ähnliche Ergebnisse (8). Towbin (4) beschrieb 2006 eine Inzidenz der DCM in USA und Canada von 0,57/100.000 Einwohner.

Die DCM im Kindesalter hat ihren Erkrankungsbeginn in den meisten Fällen im ersten Lebensjahr (4)(6). Die Patienten werden mit unspezifischen Symptomen einer Herzinsuffizienz auffallend. Klinisch führend, aber daher auch unbedingt einer Abklärung bedürftig, ist eine Tachypnoe, gefolgt von einer Dyspnoe und einem hartnäckigen und anhaltenden Husten, sowie eine vermehrte Schwitzneigung. Abgeschlagenheit, periphere Ausschöpfungszyanose und Ödemneigung schließen sich an (9). Im chronischen Zustand erleiden vor allem Säuglinge eine Ernährungs- und Gedeihstörung die möglicherweise durch eine inadäquate Therapie unterhalten und sogar gefördert wird.

Die echokardiographische Untersuchung führt zur unmittelbaren Diagnose einer DCM bei der die systolische Funktionsstörung prädominiert. Meist ist der linke Ventrikel dilatiert, die Verkürzungs- und Ejektionsfraktion herabgesetzt, die systolischen Zeitintervalle und die isovolumetrische Kontraktionszeit sind verlängert (9). Neben der kardialen Wanddicke und -struktur, lässt das Vorliegen einer kontraktile Asynchronie der betroffenen Herzkammer eine DCM von einer sekundären Kammerdilatation unterscheiden (**Abbildung 2**). In der echokardiographischen Untersuchung ist die Beurteilung der ventrikulo-ventrikulären Interaktion (VVI) von besonderer Bedeutung, da die Therapiemöglichkeiten, die in dieser Arbeit dargestellt werden, davon entscheidend abhängig sind. Stauungsparameter, wie die Weite des linken und/oder des rechten Vorhofs oder davon abhängig der Pulmonalvenen und/oder unteren Hohlvene, fließen in die Beurteilung der Bildgebung ebenso ein wie die dopplerechokardiographischen Parameter. Echokardiographische Restriktionsparameter, wie der einfach zu bestimmende Mitralklappeneinstrom, lassen auch eine Differentialdiagnose zur restriktiven Kardiomyopathie zu (10).

Ziel einer gründlichen Abklärung ist eine mögliche Ursache zu eruieren. Auch heutzutage bleibt die Ätiologie der dilatativen Kardiomyopathie jedoch häufig unklar(9). In der Suche nach der Genese einer DCM musste Towbin et al. (4) unter 1426 Patienten in 66% eine idiopathische DCM festlegen. In 16% beschrieb er eine Myokarditis, in 9% eine Assoziation zu einer neuromuskulären Erkrankung, in 5% eine familiäre DCM, in 4% eine Stoffwechselerkrankung und in 1% eine Assoziation zu

einer Fehlbildung. Myokardbiopsien werden im angloamerikanischen Raum zur Abklärung oder Definition einer DCM bei Kindern als nicht zwingend empfohlen (11).

In Übereinstimmung mit dem bundesweiten Referenzpathologen Prof. Kandolf (12) ist am Kinderherzzentrum der JLU-Gießen folgender diagnostischer Ablauf bei der Diagnose einer DCM etabliert: Nach dem anamnestischen Ausschluss einer familiären DCM, der Bestimmung des fraglich symptomatischen Krankheitsverlaufs, mit Feststellung des klinischen Funktionsstatus nach der Ross- (13) oder NYHA- (14) Klassifikation, und der echokardiographischen Diagnose einer DCM, wird eine kardiale Magnetresonanzuntersuchung (cMRT) zur Struktur- und Funktionsanalyse, sowie zum Erfassen von Hinweisen auf eine Myokarditis („late enhancement“ Areale), durchgeführt. Nach Erfassen laborchemischer Daten, die zur Schweregradbestimmung auch Biomarker einschließen, wird, falls organisatorisch möglich, in der gleichen Sedierung ohne Intubationsnarkose zum MRT, auch eine Herzkatheteruntersuchung mit Koronarographie und Myokardbiopsie angeschlossen, oder ansonsten zweizeitig durchgeführt. Der Ausschluss einer Koronaranomalie (Bland-White-Garland-Syndrom oder ALCAPA, Anomaler Abgang der linken Koronararterie aus der Pulmonalarterie) ist speziell im frühen Säuglingsalter mittels Koronarographie unerlässlich. In der Myokardbiopsie kann eine infektiöse oder eine unspezifisch inflammatorische Form einer Herzmuskelerkrankung, mittels Immunhistologie und Virusgenom-Nachweis durch PCR-Technik, unterschieden werden (12)(15). Basierend auf der epidemiologischen Kenntnis, dass ein „Shift“ von einer Coxsackie-Virus bedingten Myokarditis zur Parvo-B-19-Virus Myokarditis, einer eher vaskulär-myokarditischen Form, stattgefunden hat (16)(17), hat die Myokardbiopsie neben der Differentialdiagnose einer DCM auch eine prognostisch und therapeutische Relevanz. Mit der Myokardbiopsie kann zudem eine Reihe von zum Teil auch genetisch determinierter Systemerkrankungen nachgewiesen werden. Infiltrative Prozesse, die auch zum Bild einer dilatativen Herzmuskelerkrankung führen können, sind bei jungen Erwachsenen typisch. Als typische interstitiell-infiltrative Herzmuskelerkrankung ist dabei die Amyloidose zu nennen. Als intrazelluläre Speichererkrankungen sind der Morbus Fabry mit Akkumulation von Ceramidtrihexosid, der Morbus Gaucher (Sphingolipidose), der Morbus Pompe sowie die Hämochromatose bekannt (15).

Die dilatative Kardiomyopathie ist in bis zu 20–30% der Fälle familiär mitbedingt und wird autosomal-dominant vererbt (18)(19). Des Weiteren gibt es aber auch Berichte über autosomal-rezessive, X-chromosomal-rezessive sowie mitochondriale Erbgänge (20). In diesem Kontext müssen auch Stoffwechselerkrankungen ausgeschlossen werden, so ist es sinnvoll eine „Basis-Stoffwechseldiagnostik“ durchzuführen und bei

Auffälligkeiten eine weitergehende Diagnostik einzuleiten. Bleibt die Ätiologie unbekannt, wird die DCM als idiopathische Form eingestuft.

Die DCM ist eine lebensbedrohende Erkrankung, die im Kontext der möglichen Ätiologie, des klinischen Funktionszustandes und echokardiographischer und bioptischer Befunde, beurteilt werden muss. Bereits die Größe bzw. Weite des linken Ventrikels (LVEDD, linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser) ist für die Überlebensrate relevant und muss bereits ab einem Z-Wert von $> +4.5$ (21) als sehr bedrohlich eingestuft werden. Die Überlebensraten, die in der Literatur beschrieben sind, müssen mit kritischem Auge betrachtet werden, da das Patientenkollektiv sehr heterogen und die Diagnose einer DCM häufig auch bei klinisch noch nicht relevanten Befunden gestellt wird.

Towbin beschreibt in seinem Patientenkollektiv eine 1-Jahres-Überlebensrate (einschließlich der Patienten nach Herztransplantation) von 87% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 77% und eine transplantationsfreie Überlebensrate von 69% nach einem Jahr und von 54% nach 5 Jahren. Ähnlich beschreibt Daubeney eine transplantationsfreie Überlebensrate von 72% nach einem Jahr und von 63% nach 5 Jahren (22).

1.2 Syndrom „Herzinsuffizienz“

1.2.1 Geschichte

Bereits im 18. Jahrhundert wurde ein Zusammenhang zwischen Herzerkrankung und Lungenerkrankung und Ödemen erkannt: Albertini beschrieb als erster das klinische Bild der Herzinsuffizienz im Erwachsenen (23). Aber erst 1899 wurden von Goodhart, im Buch „The diseases in children“ (24), Symptome im Kindesalter beschrieben, die mit den damaligen Herzerkrankungen, vor allem dem rheumatischen Fieber, verbunden waren:

“In children . . . the heart swells, rapidly enlarges, and the ventricular cavities dilate, and then there follows that contracted leaden consolidation of the bases of the lungs . . . which is neither simple collapse, nor simple edema, nor simple pneumonia, but probably something of all these, and which is an excessively dangerous condition, because it is an indication of a sorely stricken heart.”

Erst Mitte des 20. Jahrhunderts wurden mehrere Fallberichte veröffentlicht in denen die Symptome der Herzinsuffizienz beschrieben und erste Therapiekonzepte erläutert wurden (25)(26). Die Therapieempfehlungen waren empirisch und basierten auf vereinzelte Beobachtungen und Erfahrungen. Dieses Vorgehen hat sich bis heute nicht geändert, da kaum evidenzbasierte Studien bei Kindern vorliegen.

1.2.2 Definition und Klassifikation

Jede Herzinsuffizienz hat eine bekannte oder noch nicht bekannte Ursache. Somit beschreibt der Begriff „Herzinsuffizienz“ einen Zustand bei dem die Herzleistung nicht mehr den Bedürfnissen der Organe gerecht wird. Betrachtet man die Herzleistung aus der Summe von myokardialer Kontraktilität, Herzfrequenz und -rhythmus, Vorlast und Nachlast, Synchronie sowie ventrikulo-ventrikuläre Interaktion, so kann jede einzelne Komponentenstörung oder die Summe aller Herzleistungskomponenten zum Symptomkomplex „Herzinsuffizienz“ führen. Darüber hinaus kann eine Störung jeder einzelnen Herzleistungskomponente ihre eigene Ursache haben. Zusammengefasst bedeutet dies, dass man versuchen sollte, eine kausale, und weniger symptomorientierte Behandlung der Herzinsuffizienz anzubieten. Nicht die Definition einer Herzinsuffizienz erscheint daher schwierig, sondern möglicherweise die Bestimmung und die pathophysiologischen Konsequenzen der Ursachen. Unabhängig von der Ursache reagiert der Körper auf eine Herzleistungsschwäche nahezu uniform und nur in der Qualität seiner Reaktion unterschiedlich. Endogene Gegenregulationsmaßnahmen erlauben dem Körper möglicherweise eine Herzinsuffizienz kurzfristig zu kompensieren (27). Die klinische Präsentation einer symptomatischen Herzinsuffizienz ist, obgleich unspezifisch, altersbedingt unterschiedlich. Allen gemeinsam ist jedoch die Tatsache, dass die Herzinsuffizienz im Kind ein meist fortschreitendes klinisches und pathophysiologisches Syndrom darstellt, das zu den charakteristischen Zeichen und Symptomen, wie Tachydyspnoe, hartnäckig anhaltender Husten, Abgeschlagenheit, periphere Ausschöpfungszyanose und Ödemneigung, sowie speziell bei Kleinkindern zu Ernährungs- und Gedeihstörungen, führt (9). Die Herzkreislaufstörung wird von neuroendokrinen und molekularen Störungen begleitet (28).

Eine einheitliche Klassifikation der Herzinsuffizienz ist bei Kindern, aufgrund der beschriebenen altersbedingten Unterschiede, nicht so uniform wie bei Erwachsenen möglich. Die NYHA-Klassifikation ist bei Erwachsenen seit 1964 etabliert (14); bei Kindern hat Ross 1992 versucht eine Einstufung der Erkrankung zu etablieren(13). Um festzustellen, welche Zeichen und Symptome am genauesten die Herzinsuffizienz im Kleinkind definieren, wurden 41 Patienten von 4 unabhängigen Kinderkardiologen

untersucht, diese mussten folgende Variablen beobachten: Anzahl der Mahlzeiten, Menge pro Mahlzeit, Trinkdauer, Schwitzen oder Tachypnoe in Ruhe/bei Anstrengung, Wachstumsperzentilen, Atemfrequenz, Atemmuster, Herzfrequenz, Perfusion, Ödeme, Hepatomegalie. In 56% der Patienten gab es tatsächlich eine 100% Übereinstimmung der Prüfer in der Einstufung der Erkrankung. Nur in 7% der Patienten wich die Beurteilung zwischen den Prüfern mehr als eine Klasse ab. Die Klassifikation erwies sich daher als gut reproduzierbar. Einige Jahre zuvor hatte Ross bei 102 Patienten den Plasma „Norepinephrin“-Spiegel gemessen. Der Spiegel war signifikant höher ($p < 0,0001$) bei Kindern mit Herzinsuffizienz als bei Patienten ohne Herzinsuffizienz und ein hoch signifikanter Zusammenhang ($p < 0,0001$) wurde zwischen der Höhe des Noradrenalinspiegels und der Schwere der Symptome gefunden (29). Die Katecholaminspiegel und die klinische Klassifikation der 4 „Ross-Stadien“ korrelierten in hohem Maße. Auch ein Rückgang des Stadiums und des Noradrenalinspiegels konnte nach effektiver Therapie gemessen werden; somit konnte die subjektive Einstufung nach Stadien mit objektiven Messungen verifiziert werden. Aktuell ist die Ross-Klassifikation die meist verbreitete Stadien-Einteilung der Herzinsuffizienz bei Kindern (**Tabelle 1**).

Tabelle 1: Ross-Klassifikation der Herzinsuffizienz bei Kindern.

Modifizierte Ross-Klassifikation der Herzinsuffizienz im Kindesalter	
Klasse I	Asymptomatisch
Klasse II	Säugling: Tachypnoe oder leichtes Schwitzen während den Mahlzeiten Älteres Kind: Mäßige Anstrengungsdyspnoe
Klasse III	Säugling: Tachypnoe und deutliches Schwitzen während den Mahlzeiten Erschwerte Nahrungsaufnahme, verlängerte Mahlzeiten Abflachen der Gewichtskurve Älteres Kind: Dyspnoe bei geringster Anstrengung
Klasse IV	Tachypnoe, Einziehungen, Stöhnen und Schwitzen in Ruhe

1.2.3 Pathophysiologische Konsequenzen der chronischen Herzinsuffizienz

Die chronische Herzinsuffizienz beschreibt ein komplexes Syndrom klinischer Veränderungen meist in Folge körpereigener Reaktionen. Hinter diesem klassischen progredienten klinischen Bild steckt eine Reihe von physiopathologischen

Veränderungen (27). Die chronische Herzinsuffizienz ist durch eine neurohumorale Aktivierung, speziell des sympathischen Nervensystems (SNS) und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), charakterisiert (30). Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems (SNS) ist ein frühes Zeichen einer manifesten Herzinsuffizienz; in der Tat sind Plasma-„Norepinephrin“-Spiegel vor dem Auftreten des klinisch manifesten Krankheitsbildes erhöht (31). Der frühzeitigen Aktivierung des SNS folgt die Aktivierung anderer neurohumoraler Systeme, einschließlich des RAAS. Die Aktivierung des SNS und RAAS erzeugt einen „circulus vitiosus“: Körper eigene Gegenregulationsmechanismen versuchen initial, durch inotrope Mechanismen, wie Vasokonstriktion und Flüssigkeitsretention und damit verbundenem Anrep-Effekt (32) und Frank-Starling-Mechanismus (33), die myokardiale Funktion zu verbessern und das Herzzeitvolumen sowie die Perfusionsdrücke, durch Stabilisierung des arteriellen Blutdrucks, zu erhalten. Auf Dauer führen jedoch die inotrope Stimulation und die progressive Volumenzunahme und Nachlasterhöhung zur myokardialen Apoptose und Nekrose mit Fibrosebildung, zu einer Dehnung des Myokards, und damit zu einem enddiastolischen Volumen- und Druckanstieg, und schließlich zu einer zunehmenden Verschlechterung der kardialen Funktion. Die hohe Konzentration von Katecholaminen, speziell die Freisetzung von Noradrenalin aus den präsynaptischen Vesikeln des sympathischen Systems, induziert ein kardiales Remodeling und die Desensibilisierung und down-Regulierung des β -adrenergen Systems (27). Die Induktion von Apoptose, die initiale Myokardhypertrophie und die Desensibilisierung und down-Regulierung des β -adrenergen Systems können aber schließlich den myokardialen Verlust (Nekrose und Fibrose), der vor allem durch die Toxizität der chronischen β 1-Rezeptor-abhängigen Überstimulation verursacht wird, nicht kompensieren (30). Einige Patienten entwickeln sogar das Muster einer Autoimmunerkrankung mit Bildung von β 1-Rezeptor-agonistischen Antikörpern, die zusätzlich eine Myokardnekrose favorisieren und die Prognose verschlechtern (34). Aber nicht nur das SNS, sondern auch die zirkulierende und ortsständig myokardiale Aktivierung des RAAS spielt eine entscheidend wichtige Rolle für das kardiale Remodeling einer chronischen Herzinsuffizienz (35). Die genauen molekularen Mechanismen, welche das myokardiale Remodeling verursachen und die Progression der Herzinsuffizienz fördern, sind bislang jedoch immer noch unzureichend bekannt. Klinische Studien zeigten, dass die pharmakologische Hemmung des RAAS und des SNS das Überleben herzinsuffizienter Patienten verlängert (36)(37).

Durch die progressive Natur der Erkrankung kommt es nachfolgend zu einer Beeinträchtigung weiterer, schließlich aller Organe; die Insuffizienz eines Organs führt

zu einer den gesamten Organismus einschränkenden Systemerkrankung (**Abbildung 3**, modifiziert nach Silke (30)).

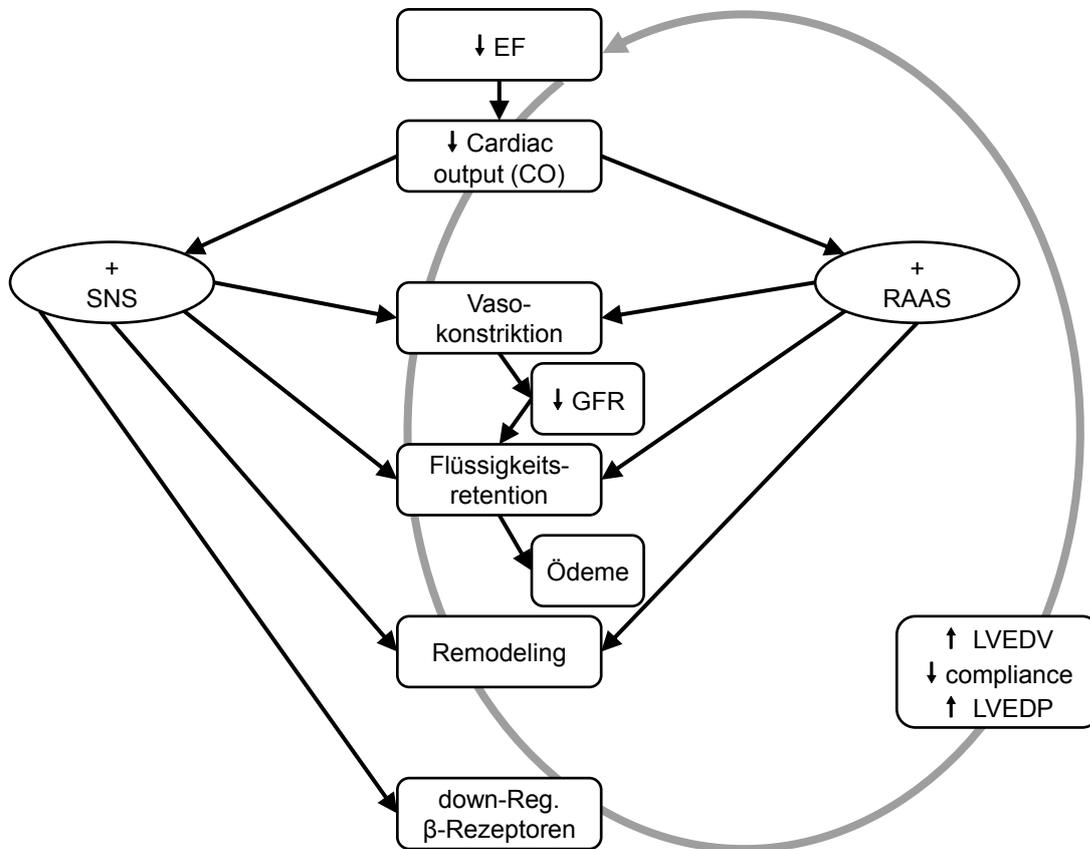


Abbildung 3: Pathophysiologie der Herzinsuffizienz, modifiziert nach (30). (EF: Ejektionsfraktion, RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systeme, GFR: glomeruläre Filtrationsrate, LVEDV: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVEDP: linksventrikulärer enddiastolischer Druck, SNS: sympathisches Nervensystem)

Die heutigen Kenntnisse der komplexen Regulationsmechanismen, die bei einer Herzinsuffizienz in Gang gesetzt werden und den negativen Kreislauf unterhalten, erlauben es direkt auf diese Regulationsmechanismen einzuwirken. Im Erwachsenen konnten viele große Studien beweisen, dass die Blockierung der aktivierten Systeme eine deutliche Verbesserung der Überlebensrate und der Lebensqualität der Patienten mit CHI zur Folge hat. Basierend darauf wurden Leitlinien für die Behandlung von Erwachsenen mit CHI erstellt (38); im Kindesalter wurden in Folge der Heterogenität und damit verbundenen fehlenden Patientenzahl, mit exakter Definition des Schweregrades einer Herzinsuffizienz, solche großen Kohorten-Studien nicht durchgeführt. Somit liegen nur Beobachtungsstudien für Kinder vor. Angesichts solch

fehlender Kinderstudien, wurde in den vergangenen Dekaden die chronische Herzinsuffizienztherapie auf den Einsatz von Diuretika, Flüssigkeitsrestriktion und Digoxin reduziert (4). Der Weg zu einer modernen, dem heutigen Kenntnisstand entsprechenden Herzinsuffizienztherapie bei Kindern, ist daher immer noch nicht abgeschlossen.

Die unterschiedliche Pathophysiologie im Kindesalter ist aber ein wichtiger Kernpunkt der unterschiedlichen Wirksamkeit zwischen Kind und Erwachsenen. Im Neugeborenen sind die intrazellulären komplexen Systeme und Signalübertragungswege noch nicht ausgereift, auf molekularer Ebene ist ein Übergang der Genexpression, von einer fetalen Form zu einer adulten Form, noch in Gange. Ein gutes Verständnis der Physiopathologie im Kindesalter erlaubt aber eine gezielte Therapie auch in dieser Altersgruppe. Zusätzlich eröffnet das noch erhaltene Regenerationspotential im Kind große Therapieoptionen.

Eine kurze Erklärung der Entwicklung der Herzmuskelzellen, deren anatomischer Besonderheiten und Signalübertragungswege, macht die Unterscheide zwischen den Altersgruppen verständlicher.

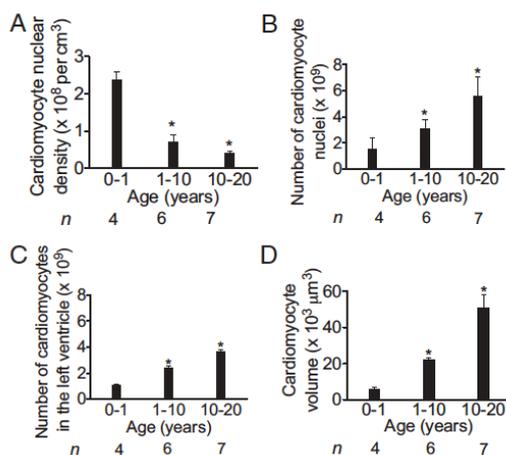
1.2.4 Aspekte zur Entwicklung des Myokards

Die Entwicklung des Herz-Kreislauf-Systems beginnt bereits in der 3. embryologischen Entwicklungswoche. Nach Gittenberger-de Groot et al. (39) verschmelzen Zellgruppen der bilateralen kardiogenen Platte im embryonalen Mesoderm in der Mittellinie und bilden den primären Herzschlauch. Dieser besteht aus zwei Zellschichten: aus dessen inneren Schicht entsteht das Endokard und aus der äußeren das Myokard. Dazwischen befindet sich die sogenannte Herzgallerte, die später die Endokardkissen bildet. Weiter bildet sich die Perikardhöhle, die den Herzschlauch umgibt, und in ihr entwickelt sich das Herz, mit sämtlichen Binnenräumen, durch Schleifen- und Septumbildung hinein (39). In der 10. Woche ist die Herzentwicklung beendet. Die Entwicklung des Myokards, das bereits sehr früh für das Kontraktionsvermögen des embryonalen Herzens verantwortlich ist, ist aber nicht abgeschlossen. Die Herzmuskelzellen entwickeln sich während des gesamten fetalen Lebens und auch nach Geburt noch weiter (40).

Rudolph et al. (40) untersuchte das Wachstum der Herzmuskelzellen vor und nach Geburt und wies darauf hin, dass die fetalen Myozyten kleiner seien als im Erwachsenenalter und dass die postnatale Zunahme der Herzmuskelmasse auf Hypertrophie zurückzuführen sei. Er dokumentierte zudem dass im fetalen Herzen die Anordnung der Myofibrillen unorganisiert und nicht parallel wie im Erwachsenen sei (40). Obgleich Castaneda schon 1992 (41) den altersabhängigen Unterschied der

postnatalen Myokardreaktion auf Stress einer Nachlasterhöhung (nach Pulmonalarteriellen Banding (PAB) vor arterieller Umkehr-Operation bei Transposition der großen Gefäße (dTGA) bzw. nach primärer frühzeitiger Umkehr-Operation) mit Hypertrophie und angiogenetisch-begleitender Hyperplasie beschrieb, wurde diese Beobachtung der postnatalen Muskelmassevermehrung - Hypertrophie und/oder Hyperplasie - Objekt zahlreicher Studien.

Die Hypothese, dass die Anzahl der Herzmuskelzellen postnatal zunehme, also dass eine Hyperplasie und nicht nur Hypertrophie stattfindet, wollte Mollowa et al. (42) in Studien verifizieren und konnte nachweisen, dass sich Kardiomyozyten bis zum 20. Lebensjahr vermehren (**Abbildung 4**). Die Studien verdeutlichen, dass das Myokardwachstum auf zwei zellulären Mechanismen beruht: Vergrößerung und Vervielfachung von Herzmuskelzellen. Mittels verschiedener Methoden machte sie sichtbar, in wie vielen Zellen eine Kernteilung stattfindet und wie viele Zellteilungen erfolgen. Mollowa et al. konnte tatsächlich belegen, dass eine Zellvermehrung von Geburt bis zum 20. Lebensjahr stattfindet, und spekulierte, dass ein möglicher Therapieansatz darin gefunden werden könnte, den endogenen Zellwachstum und somit die Eigenheilung anzuregen. Es wurde postuliert, dass eine Nachlasterhöhung im Kindesalter, zum Beispiel mittels pulmonalarteriellen Banding (PAB), die Zahl der Myokardzellen vermehrt, wahrscheinlich auch auf Basis einer endogenen Stammzellmobilisation (43).



Human cardiomyocytes proliferate and enlarge after birth.

(A) Cardiomyocyte nuclear density, determined by the optical dissector method, decreases with age.

(B) Number of cardiomyocyte nuclei per LV increases with age.

(C) Number of cardiomyocytes per LV, calculated from number of cardiomyocyte nuclei (B) and percentages of mono-, bi-, and multinucleated cardiomyocytes.

(D) Mean volume of cardiomyocytes increases with age.

Abbildung 4: von Mollowa M. et al: Cardiomyocyte proliferation contributes to heart growth in young humans (42).

1.2.5 Zelluläre und molekulare Mechanismen

Die Funktionsfähigkeit der Myokardzellen hängt im Neugeborenenalter entscheidend vom transzellulären Kalziumstrom und im Erwachsenenalter vom intrazellulären, endoplasmatischen Kalziumstatus ab; im erwachsenen Herz entspricht der transzelluläre Kalziumstrom einem „Trigger“-Kalzium (44)(45). Die Aktin-Troponin-Bindung bedarf zur Kontraktion der Kalziumbindung; die Wiederaufnahme ins endoplasmatische Retikulum ist ein aktiver Vorgang der Relaxation, er beendet die Kontraktion (46). Zahlreiche Proteine sind an diesen Mechanismen beteiligt: Die Proteine des Troponinkomplexes (Tropomyosin, Troponin I, C, T, Aktin, Titin), Myosin, der spannungsabhängige Ca^{++} -Kanal, der Ryanodinrezeptor, die Ca^{++} /ATPase-Pumpen und die Na^{+}/Ca^{++} -Kanäle (44).

Postnatal ändert sich die Rolle des endoplasmatischen Retikulums und die Expression vieler Proteine, von einer fetalen zu einer adulten Form, mit den bekannten Veränderungen der Kalzium-Empfindlichkeit oder der kardialen Compliance (47).

Im insuffizienten Myokard ändern sich eine Vielzahl von physiologischen Mechanismen, so auch der Kalzium-Einstrom und die Kalzium-Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum, sowie die Kalzium-Troponin-Bindung (48).

Die Wiederherstellung der physiologischen Kalzium-Homöostase mit Berücksichtigung der Unterschiede zwischen kindlichem und erwachsenem Herzen, könnte in Zukunft mögliche therapeutische Ansätze bieten.

1.2.6 Altersbedingte Unterschiede der rezeptor-physiologischen Regulation

Die Inotropie wird im menschlichen Herzen durch eine Erhöhung der intrazellulären cAMP-Konzentration und damit des intrazellulären Kalzium-Metabolismus erzielt (49).

Mehrere Studien haben jedoch gezeigt, dass ein altersbedingter Unterschied zwischen inotroper Wirkung sowohl der β -adrenergen Stimulation oder Phosphodiesterase (PDE)-Hemmung existiert (50).

Katecholamine führen über eine Stimulation von β -Rezeptoren und nachfolgender Vermittlung über G-Proteine, zu einer Aktivierung der Adenylatzyklase, sodass letztendlich cAMP aus ATP gebildet wird (49).

Akita et al. (51) hat an Kaninchenherzen gezeigt, dass die β -adrenerge Stimulation mittels Isoprenalin bei Neugeborenen schwächer ist als in älteren und erwachsenen Kaninchen. Zahlreiche Gründe könnten dafür verantwortlich sein: ein nicht ausgereifter c-AMP Signalübertragungsweg, ein nicht reifes sarkoplasmatisches Retikulum und somit eine unzureichende Kalzium-Freisetzung, eine unzureichende

Kontraktionsreserve durch unreife Anordnung der Myofibrillen, aber auch die unterschiedliche Komposition von kontraktile zu nutritiven Zellanteilen des erwachsenen Herzens im Vergleich zum Herzen des Feten und Neugeborenen (51).

Die cAMP Konzentration ist aber auch von dessen Abbau durch Phosphodiesterasen bestimmt. Die positiv inotrope Wirkung der selektiven Phosphodiesterase-Hemmung scheint im Neugeborenen weniger effektiv als im Erwachsenen. Oquist et al. (52) untersuchte die inotrope Wirkung von selektiven und nicht-selektiven Inhibitoren der cAMP spezifischen Klasse-IV Phosphodiesterase in neugeborenen und erwachsenen Kaninchenherzen und stellte fest, dass das Myokard von Neugeborenen unempfindlich gegenüber selektiven Inhibitoren (z.B. Milrinon) ist. Im Neugeborenen ist die cAMP PDE-Aktivität im sarkoplasmatischen Retikulum wahrscheinlich noch nicht ausgereift. Unselektive PDE-Inhibitoren zeigten jedoch eine positive Wirkung. Es könnte sein, dass im noch unreifen Herzen, die Klasse I oder Klasse II PDE eine größere Rolle in der Regulation des cAMP-Metabolismus haben (52).

Die Kombination von nicht selektiven PDE-Hemmern zusammen mit einem β -Mimetikum verbessern jedoch die Kontraktilität in signifikanterem Maße als im Erwachsenen (51); im Erwachsenen scheint eine Kombination der beiden Medikamente keine zusätzliche Verbesserung der inotropen Wirkung zu zeigen.

Zudem scheint eine direkte Stimulation des cAMP mit Forskolin im Neugeborenen zwar eine bessere inotrope Antwort zu bewirken als eine indirekte Stimulation, diese ist jedoch immer noch deutlich geringer als beim Erwachsenen. Dies bestätigt die Hypothese der geringeren Kontraktionsreserve durch eine unausgereifte myokardiale Struktur. Die Summe dieser Erkenntnisse könnten wichtige Konsequenzen im Hinblick auf die Therapie der Herzinsuffizienz im Neugeborenen haben.

Ein weiterer wichtiger Aspekt, der Erwachsene und Kinder voneinander unterscheidet, ist die unterschiedliche Anpassung der β -Rezeptoren und der adrenergen Signalübertragungswege bei Herzinsuffizienz. Miyamoto et al. (53) untersuchten an explantierten kindlichen und erwachsenen Herzen, die wegen einer DCM transplantiert worden waren, unter anderem die Konsequenzen einer DCM auf die kardialen β -Rezeptoren. Sie konnten nachweisen, dass sich die Affektion der β -Rezeptoren bei herzinsuffizienten pädiatrischen Patienten deutlich von der von Erwachsenen mit chronischer Herzinsuffizienz unterscheidet. Besonders hervorzuheben ist, dass im Erwachsenen eine down-Regulierung von β 1-Rezeptoren aber keine Veränderung der β 2-Rezeptoren, bei Kindern jedoch eine down-Regulierung beider Rezeptortypen stattfindet (**Abbildung 5**). Im Kontext des unterschiedlichen „pathway“ einer chronischen β 1-Rezeptoren Stimulation mit Toxizität für das Myokard (54), und einer eher protektiven Funktion einer β 2-Adrenergen Stimulation (55), macht es nach

Miyamoto keinen Sinn, die durch eine DCM bedingte chronische Herzinsuffizienz, die im Kind mit einer down-regulation der β_1 und β_2 -adrenergen Rezeptoren einhergeht, zusätzlich mit einem unspezifischen β -Blocker zu behandeln. In Übereinstimmung mit diesen Untersuchungsergebnissen wird am Kinderherzzentrum in Gießen die DCM-bedingte Herzinsuffizienz bei Kindern mit hochspezifischen β_1 -Rezeptor-Blockern (Bisoprolol) behandelt (56).

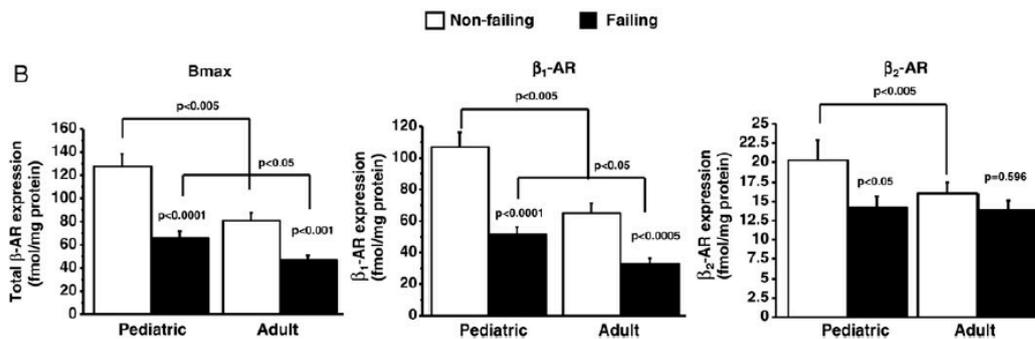


Abbildung 5: Miyamoto SD et al. Beta-adrenergic adaptation in paediatric idiopathic dilated cardiomyopathy (53).

Der Unterschied zwischen β_1 und β_2 Rezeptoren wurde in zahlreichen Studien untersucht. Brodde et al. (57) hat bereits 1991 in einer sehr detaillierten Studie hervorgehoben, dass β_1 und β_2 Rezeptoren unterschiedlich im Herzen exprimiert und stimuliert werden. Von den endogenen Katecholaminen stimuliert Noradrenalin vor allem α - und β_1 -Rezeptoren, Adrenalin dagegen sowohl α - und β_1 - als auch β_2 -Rezeptoren. Unter physiologischen Bedingungen steuern vor allem β_1 -Rezeptoren Herzfrequenz und Kontraktion, in Stresssituationen, in denen eine Adrenalinausschüttung stattfindet, steigert die zusätzliche Stimulation von β_2 -Rezeptoren die inotrope und chronotrope Antwort (57). Brodde beschrieb, dass in Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und daher chronisch erhöhter Katecholaminkonzentration, die β -Rezeptordichte und -antwort reduziert ist, dass aber in unterschiedlichen Erkrankungen, die zu Herzinsuffizienz führen, eine unterschiedliche down-Regulierung, entweder von β_1 - oder β_2 -Rezeptoren oder beider Rezeptortypen, stattfindet. Er formulierte bereits die Hypothese, dass bei chronischer Herzinsuffizienz und down-Regulation von β_1 -Rezeptoren, die selektive Stimulation von β_2 -Rezeptoren eine positive Wirkung haben könnte.

In den darauffolgenden Jahren hat sich die Kenntnis der β -Rezeptoren und dessen Signalübertragung deutlich verbessert. β -AR aktivieren nicht nur kardiostimulierende (Gs) sondern auch kardiainhibierende (Gi) Signalübertragungswege, induzieren

Hypertrophie und Apoptose und haben demnach eine wichtige Rolle für das sogenannte „cardiac remodeling“. Bei Kenntniszugewinn bezüglich beider β -AR-Typen wurde es zunehmend deutlicher, dass β 1-AR kardiotoxische und β 2-AR meist kardioprotektive Eigenschaften zu haben scheinen (54). Es erscheint, dass β 1-Rezeptoren pro-Apoptose Signale mittels Aktivierung von Gs-Proteinen, aber β 2-AR anti-Apoptose Signale mittels Aktivierung von Gi-Proteinen vermitteln(54). Die Annahme, dass die Stimulation von β 2-AR und die zeitgleiche Blockierung von β 1-AR in bestimmten Situationen zum Vorteil sein könnte, hat sich demnach auch im klinischen Alltag bestätigt (55). Wie erwähnt, scheint diese Rezeptorpathophysiologie für die Behandlung herzinsuffizienter Kinder eine hohe Bedeutung zu haben.

1.2.7 Diagnostische Aspekte

Neben dem klinischen Bild der Herzinsuffizienz und der Einteilung in Funktionsstadien spielt die nicht-invasive Diagnostik eine wichtige Rolle für die Prognose und Therapiestrategie.

1.2.7.1 Echokardiographie

Die Echokardiographie mit ihren verschiedenen Modalitäten ist die einfachste und wichtigste Methode für die Diagnostik von Herzerkrankungen im Kindesalter. Die Morphologie und Funktion des Herzens kann damit sehr gut untersucht, Herzfehler ausgeschlossen und Messungen durchgeführt werden, außerdem ist sie rasch durchführbar, wiederholbar und nicht belastend für das Kind.

Mit der Echokardiographie kann auf einfache Weise Größe, Wanddicke und Funktion nicht nur des linken, sondern beider Ventrikel gemessen und mit altersentsprechenden Normalwerten verglichen werden. Im Laufe der Jahre wurden immer wieder große Gruppen von Kindern verschiedenen Alters untersucht und Normalwerte erstellt; aktuell liegen umfangreiche Normalwerte vor (58). Zum Datenvergleich hat sich die Angabe von Messwerten als Z-Score (oder standard deviation score) etabliert. Der z-score berechnet sich aus dem Quotienten der Differenz des gemessenen Wertes minus Erwartungswert und der Standardabweichung des Erwartungswerts, und wird in der Statistik als Standardisierung einer Zufallsvariablen bezeichnet (59). Z-Scores beschreiben in standardisierter Form, wie weit ein Messwert vom Erwartungswert abweicht (59). Mit z-Scores können somit Messwerte einfach konfrontiert und Abweichungen von der Norm sofort erkannt werden. Aktuell gibt es sogar Applikationen für Computer und smartphones, die z-Scores rasch kalkulieren (59).

Während für den linken Ventrikel die Echokardiographie die Methode der Wahl darstellt, kann der rechte Ventrikel, aufgrund seiner Morphologie, echokardiographisch

nicht entsprechend genau erfasst werden. Für die Beurteilung des rechten Ventrikels hat sich die Magnetresonanztomographie etabliert.

1.2.7.2 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) gewinnt in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung. Die Vorteile des MRT liegen vor allem darin, dass auch der rechte Ventrikel, die ventrikulo-ventrikuläre Interaktion, Synchronie und mit Perfusionsanalysen „late enhancement“-Areale genauestens untersucht werden können; aktuell ist das MRT die meist verwendete Untersuchungsmethode um die Morphologie, Masse und Funktion, vor allem des rechten Ventrikels (60), zu quantifizieren, sowie um Perfusionsanalysen durchzuführen.

1.2.7.3 Biomarker

Ein großes Interesse erweckte die Suche nach Biomarkern, die mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz korrelierten. Natriuretische Peptide, insbesondere das BNP (brain natriuretic peptide, oder B-Typ-natriuretic peptide), wurden in den letzten Jahrzehnten zu einer Standarduntersuchungsmethode (61). Bei herzinsuffizienten Patienten triggern Druck- und/oder Volumenbelastung über eine Zunahme der Wandspannung die Mehrproduktion und -sekretion natriuretischer Peptide im atrialen und ventrikulären Myokard (62). Die Freisetzungsstimulation des BNP geschieht im Wesentlichen über eine Erhöhung der Wandspannung des linken, aber auch des rechten Ventrikels, sowie beider Vorhöfe (62).

Die Normalwerte von gesunden Neugeborenen unterscheiden sich von gesunden Kindern und Erwachsenen (63): postnatal können signifikant höhere BNP-Werte im Vergleich zur Normalbevölkerung gemessen werden, ab dem 4 Lebensmonat bis zum Erwachsenenalter besteht dagegen nur eine geringe Variabilität der gemessenen Werte. Bei kardialen Stress, in Folge einer systolischen oder auch diastolischen Funktionsstörung, wird BNP freigesetzt und ein hoch signifikanter Zusammenhang konnte zwischen BNP-Anstieg und Schweregrad einer Herzinsuffizienz gefunden werden (64). In einer pädiatrischen Studie aus Japan (65) konnte zudem eine Korrelation der BNP-Werte mit den Aldosteronspiegeln bei herzinsuffizienten Kindern nachgewiesen werden, allerdings war bei Kindern mit noch erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) eine weitaus höhere Aldosteronreaktion und weniger eine BNP-Erhöhung messbar.

Alles in allem vermitteln natriuretische Peptide antagonistische Effekte zu den vasokonstriktorisches Substanzen, die bei einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems und des Renin-Angiotensin-Systems freigesetzt werden (64).

Die Konzentration von BNP im Plasma hat eine enge Beziehung zum Schweregrad und zur Prognose der Patienten, ändert sich unter einer effizient durchgeführten Therapie und hat einen hohen negativen prädiktiven Wert (66).

1.2.8 Herzinsuffizienztherapie im Kindesalter

1.2.8.1 Medikamentöse Therapie

Die Herzinsuffizienztherapie im Erwachsenenalter basiert auf Leitlinien, die anhand von mehreren randomisierten Studien an tausenden von Patienten mit Herzinsuffizienz ähnlicher Genese gewonnen wurden, und somit klare Therapieindikationen aussprechen (38).

Die Therapie der Herzinsuffizienz im Kindesalter hat sich in den letzten Jahren hingegen wenig weiterentwickelt. Dies beruht zum einen auf die Heterogenität der Altersklassen und zum anderen auf die Heterogenität an Ursachen einer Herzinsuffizienz und den damit bedingten fehlenden „state of the art“ Studien. Kardiale Fehlbildungen sind die häufigste Ursache für eine pädiatrische Herzinsuffizienz (28). In ihrer Vielfalt an morphologischen Ursachen zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz ist es kaum möglich eine große Gruppe an Patienten mit gleicher Fehlbildung zu akquirieren um kontrolliert-randomisierte Studien durchzuführen; gleiches gilt für Kinder mit einer DCM, mit einer Erkrankungsinzidenz von 0,57-1,13/100000 (4).

Die meisten Kinderstudien sind daher als „under-powered“ zu bezeichnen; die zu geringe Anzahl von Patienten ermöglichte meist keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Therapien oder deren Einfluss auf die Überlebensrate zu erfassen. Bis heute gibt es nur vereinzelte Studien an Kindern, die ein randomisiertes, doppelblindes Studiendesign aufweisen. Es wurde die Wirkung des ACE-Hemmers Enalapril bei Kindern mit „single“-Ventrikel Physiologie untersucht (67) und 5 prospektive Studien mit β -Blockern, die entweder zu keiner Verbesserung oder zu nicht einheitlichen Ergebnissen führten. In der Studie von Daphne Hsu (67) wurde kein signifikanter Effekt von Enalapril, bei der zugrundeliegenden Pathophysiologie der „single“-Ventrikel Zirkulation, gefunden. Zwei kleinere Studien von Azeka 2002 (68) und Buchhorn 2001 (69) zeigten an 2 Gruppen von 22 bzw. 20 Patienten eine signifikante Verbesserung der Herzinsuffizienz unter Therapie mit Carvedilol bzw. Propranolol. In der größten β -blocker Studie von Shaddy et al (70), in der 161 Kinder in einer randomisierten, doppelblinden Studie entweder mit Carvedilol (in 2 verschiedenen Dosierungen) oder mit Placebo behandelt wurden, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den 3 Gruppen. Diese Studienergebnisse werden immer wieder zitiert, ohne zu berücksichtigen, dass die Patientenerfassung in 27

Zentren über 4 Jahre, bei Kindern mit meist leicht-gradiger Herzinsuffizienz, erfolgte, und dass in den USA zu dieser Zeit nahezu keine Erfahrung mit β -Blockern zur Behandlung der Herzinsuffizienz bestand (4). Weiterhin wurde gleichzeitig bei allen Kindern eine chronische Therapie mit Diuretika durchgeführt. Dies wirft die Frage auf, ob auch eine ausreichende Dosierung des verwendeten β -Blockers möglich wurde. In diesem Kontext verwundert es nicht, dass eine kürzlich publizierte Cochrane-Studie zur Indikation der Therapie mit β -Blockern bei Kindern ergab, dass keine ausreichende Evidenz vorliegt, um die Therapie mit β -Blockern zu empfehlen oder ein Therapieschema in Kindern zu etablieren (71).

Rossano und Shaddy fassten in einem "Update on Pharmacological Heart Failure Therapies in Children" die Gründe zum Fehlen grosser Studien zusammen. Andererseits führten sie aber aus: „Do Adult Medications Work in Children, and if Not, Why Not?“ (72). In einer kritischen und notwendigen Auseinandersetzung mit der Publikation bleibt es allerdings unklar wie die Autoren, auf der Basis fehlender Studien, zu dieser Aussage kommen konnten (72).

Eine multizentrische Studie aus Nordamerika (73) hat kürzlich erneut belegt, dass die Therapie und das „outcome“ in den letzten 20 Jahren kaum Änderungen erfahren hat. Insgesamt 569 Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie (73% symptomatisch), die im Pediatric Cardiomyopathy Registry (PCMR) von 1990 bis 2006 erfasst wurden, wurden auf deren Therapie untersucht. Es wurden zwei Gruppen untersucht: 305 Patienten von 1990 -1995 und 216 Patienten von 2000-2006. Die Daten haben gezeigt, dass zur chronischen Herzinsuffizienztherapie von Kindern leider immer noch Diuretika und Digoxin, als sogenannte „antikongestive“ Medikamente, an erster Stelle (Gruppe 1: 84%, Gruppe 2: 87%) stehen, gefolgt von „Serum“ ACE-Hemmern (Gruppe 1: 66%, Gruppe 2 70%) und anti-arrhythmischer Therapie (38%). Nur wenige Patienten erhielten eine Therapie mit β -Blockern (5%) (73)(4).

1.2.8.2 Mechanische Ersatzverfahren

Die Indikation zum Einsatz von mechanischen Herz-Kreislaufunterstützungsverfahren besteht dann, wenn einerseits das Herzkreislaufsystem, trotz sogenannter maximaler medikamentöser Therapie, nicht stabilisiert werden kann, und andererseits eine Chance zur Erholung oder Transplantation besteht. Mit der Entwicklung von neuen und kleineren Blutpumpen mit verschiedenen Pumpvolumina, die den Einbau auch im Neugeborenen- und Kindesalter erlauben, hat sich der Einsatz von mechanischen Ersatzverfahren in der therapierefraktären Herzinsuffizienz, weitgehend und großzügiger verbreitet (74)(75). Die Behandlungsstrategie in den meisten dieser Fälle ist „bridging for transplant“, das heißt die Überbrückung der Zeitspanne bis zu einer

Herztransplantation (76). Abhängig von der Grunderkrankung kann aber auch eine Erholung der Myokardfunktion auftreten, so dass in der Folge das Herzunterstützungssystem wieder explantiert werden kann (76). In größeren Kindern und Jugendlichen stellen diese Unterstützungssysteme schon seit längerem eine erfolgreiche Überbrückungsmaße zur Herztransplantation dar. Im Kleinkind und Neugeborenen ist der Gebrauch noch auf wenige Zentren limitiert. Eine 2015 publizierte Studie an 92 Patienten unter 16 Jahren zeigte eine Überlebensrate von 77% mit keinem signifikantem Unterschied zwischen Kindern unter oder über 10 kg Körpergewicht (76). Die Letalitätsrate bei Kindern mit einem Gewicht unter 5 kg wird allerdings mit über 65% angegeben (74).

1.2.8.3 Herztransplantation

Die Herztransplantation (HTX) ist eine Option, die auch Kindern mit einer „end-stage“ Herzinsuffizienz und unter Berücksichtigung von festgelegten Kriterien, in den westlichen „high-income“ Ländern angeboten werden kann. Eine kürzlich publizierte Studie der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) berichtet über eine steigende Anzahl an Herztransplantationen bei Säuglingen (<1J) und Kleinkindern (1-5 J) mit Kardiomyopathie. Aktuell stellen Kardiomyopathien die Indikation bei 41% der Transplantationen bei Kindern unter 1 Jahr und bei 54% der Transplantationen bei 1-5-jährigen dar; die dilatative Kardiomyopathie spielt dabei die Hauptrolle. Die medianen Überlebenszeiten liegen aktuell bei 20,6 Jahren in der ersten und bei 17,3 Jahren in der zweiten Gruppe (77). Die mittlere Wartezeit auf eine Organspende beträgt 9 Monate, statistisch versterben 11% der pädiatrischen Patienten (<18 J) mit DCM auf der Warteliste. Die mittlere Überlebensrate nach 10 Jahren beträgt 72%(78).

1.2.9 Pulmonalarteriell Banding

Der in der vorliegenden Studie beschriebene Einsatz eines pulmonalarteriellen Banding (PAB) zur Behandlung einer linksventrikulären DCM (LV-DCM) wurde erstmals 2007 beschrieben (79). Im Prinzip hat die chirurgische Anlage eines PAB bei Säuglingen und Kleinkindern eine lange Erfahrung bei Vorliegen eines Shunt-Vitiums. Die erste Beschreibung eines pulmonalarteriellen Banding (PAB) reicht mehr als 50 Jahre zurück. In Patienten mit großem interventrikulären Defekt und links-rechts Shunt diente das PAB der Drosselung des Blutflusses in das pulmonalarterielle System (80). Darüberhinaus wird ein chirurgisches PAB seit geraumer Zeit auch für Patienten mit „single“-Ventrikel Physiologie verwendet um eine korrekte Balance des systemischen und pulmonalen Kreislaufes wiederherzustellen (81)(82).

Yacoub et al. (83) beschrieb als erster die Anwendung eines PAB für ein Re-training eines subpulmonal gelegenen LV bei der Transposition der großen Gefäße (dTGA). Nachdem damit die entlastete Herzkammer wieder auf Systemdruckniveau trainiert war, wurde die anatomische Korrektur der dTGA in einem späteren zweiten Schritt, und nicht nur unmittelbar postnatal, möglich gemacht. Später wurde die PAB Technik auch bei Patienten mit kongenital korrigierter TGA (ccTGA) angewandt, um den subpulmonalen, linken Ventrikel für seine spätere, aber eigentliche Aufgabe als Systemventrikel zu trainieren, und um somit eine Doppel-Umkehr-Operation, im Sinne eines atrialen und arteriellen „Switch“, zu ermöglichen (84).

1.2.10 Ventrikulo-ventrikuläre Interaktion

Die Bedeutung der ventrikulo-ventrikulären Interaktion (VVI), als eine der sechs Komponenten, die für das Herzzeitvolumen unter physiologischen und vor allem pathophysiologischen Bedingungen verantwortlich ist, wurde innerhalb der letzten Dekade mehr und mehr offensichtlich (85).

Speziell bei Patienten mit ccTGA konnte beobachtet werden, dass die Trikuspidalklappeninsuffizienz, als systemische atrio-ventrikuläre Klappe, der entscheidende Prognosefaktor ist (84). Eine Dilatation und Dysfunktion des morphologisch rechten Systemventrikels sind Folge oder Ursache (84). Sicherlich ist der rechte Ventrikel zum einen, aufgrund seiner Struktur, von der Natur nicht für die Funktion als Systemventrikel vorgesehen, zum anderen kann auch die gestörte Interaktion zwischen den beiden Ventrikeln für eine sich entwickelnde RV-Dysfunktion verantwortlich werden. Der linke Ventrikel ist im gesunden Herzen für ungefähr 60% der rechtsventrikulären Funktion verantwortlich (86). Die beiden Ventrikel stehen jedoch im Falle einer ccTGA nicht in einem normalen physiologischen Verhältnis zueinander. Der morphologisch linke, subpulmonal gelegene Ventrikel, ohne vorhandene pulmonale Hypertension oder native Ausflusstraktobstruktion, ist morphologisch und funktionell durch seine entlastete Arbeit und durch den systemischen rechten Ventrikel kompromittiert; das interventrikuläre Septum ist nach links gewölbt und beeinflusst die biventrikuläre Funktion und die Trikuspidalklappenfunktion. Aufgrund der nachgewiesenen Korrelation zwischen Trikuspidalklappeninsuffizienz des rechten Systemventrikels und Langzeitprognose und der Beobachtung, dass Patienten mit einer linksventrikulären Ausflusstraktobstruktion oder pulmonalem Hochdruck einer RV-Dysfunktion vorbeugen, wurde die Anlage eines chirurgischen PAB als Therapieform entwickelt. Ziel dabei ist durch Re-Positionierung des interventrikulären Septums die ventrikulo-ventrikuläre Interaktion und auch die Trikuspidalklappenfunktion wiederherzustellen. Es

konnte gezeigt werden, dass nicht nur Patienten vor anatomischer Korrektur von einem PAB profitierten, sondern dass das PAB auch eine effektive palliative Maßnahme für nicht zu korrigierende Patienten darstellte (84). Die pathophysiologischen Überlegungen führten sogar zur prophylaktischen Anlage eines PAB bei Neugeborenen und Säuglingen mit ccTGA, die ohne subpulmonale Obstruktion geboren werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Anlage eines PAB, als prophylaktische Behandlungsmaßnahme, einer Systemventrikeldilatation und –dysfunktion mit konsekutiver Trikuspidalklappeninsuffizienz, vorbeugen kann (87).

In der Summe lässt sich zusammenfassen, dass jede Dysfunktion eines Ventrikels auch zu einer Beeinträchtigung der primär nicht betroffenen Herzkammer führt (88). Bei einer systolischen LV-Dysfunktion erfährt der RV zunächst eine diastolische Füllungsstörung und erst später eine systolische Dysfunktion, unter anderem aufgrund der sich entwickelnden rechtsventrikulären Nachlasterhöhung. Es erscheint daher naheliegend Therapiestrategien zu entwickeln, die es erlauben, einer fortschreitenden LV-Dysfunktion und daraus folgenden RV-Dysfunktion vorzubeugen. Das einbeziehen des rechten Ventrikels in eine Therapiestrategie, die ein Fortschreiten der LV-Dysfunktion verhindert, liegt somit auf der Hand.

2 Zielsetzung der Untersuchung

Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Auswertung und Analyse von Daten, die bei Säuglingen und Kindern mit dilatativer Kardiomyopathie gewonnen wurden, die als therapeutische Zusatzmaßnahme ein chirurgisch angelegtes pulmonalarteriell Banding erhielten. Die Patienten wurden zur Evaluation einer Herztransplantation mit oder ohne Einsatz einer mechanischen Kreislaufunterstützung in unsere Klinik verlegt. Alle Kinder wurden mit einem standardisierten medikamentösen Therapieschema vor und nach chirurgischem PAB behandelt.

Unter der Hypothese, dass ein reversibles PAB, zusammen mit einer für Kinder in dieser Zusammensetzung erstmals beschriebenen myozytär anti-kongestiven Medikation, eine Herztransplantation vermeiden oder verzögern lässt, wurde die Therapieeffizienz retrospektiv analysiert.

Die Erfahrung der ersten 12 Patienten wurde bereits 2013 publiziert (89). Weitere neun Patienten mit isolierter DCM und sechs Patienten mit einer zusätzlichen kardialen Fehlbildung wurden in die aktuelle Studie aufgenommen und gemeinsam bearbeitet.

Die Bedeutung von den mit klinischen Veränderungen verbundenen Surrogatparametern sollten anhand der Atemfrequenz, Herzfrequenz und Wachstumsperzentilen objektiviert und mit bildgebenden und laborchemischen Verlaufsparemtern korreliert werden.

Die Parameter sollten darüberhinaus im Langzeitverlauf (>5 Jahre nach PAB) erfasst und bewertet werden, sowie die Ergebnisse nach partiellem bzw. vollständigem De-Banding einschließlich neuer „Doppel-Naht“-Technik des PAB.

Die retrospektiv erhobenen Ergebnisse sollten zur Entwicklung eines Therapieprotokolls dienen, das in Zukunft eine prospektive Studie erlaubt und generell ein standardisiertes Behandlungsregime zum nationalen und internationalen Gebrauch ermöglicht. Darauf basierend steht die Entwicklung einer bundesweiten Datenbank für die Erfassung aller Patienten mit DCM an, sowie eine internationale Effizienzstudie mit randomisiertem PAB-HTX-Arm.

3 Patienten und Methoden

Von April 2006 bis Juni 2015 wurden 41 Patienten mit einer Herzinsuffizienz auf der Basis einer dilatativen Kardiomyopathie und einem Alter unter 3 Jahren im Kinderherzzentrum Gießen aufgenommen. 27 Patienten wurden mit einem pulmonalarteriellen BANDING behandelt und in die hier beschriebene retrospektive Studie eingeschlossen. Von den 27 Kindern wurden 26 von bundesweit verschiedenen Kliniken zur Herztransplantation oder HTX-Evaluation zugewiesen.

Bei 21 Patienten war die schwerwiegende Herzinsuffizienz allein auf eine dilatative Kardiomyopathie zurückzuführen (Gruppe 1), bei weiteren 6 Kindern bestand neben einer DCM noch eine zusätzliche kardiale Fehlbildung (Gruppe 2).

Zur laborchemischen Untersuchung erfolgte bei Aufnahme eine routinemäßige Blutentnahme, einschließlich der Bestimmung des BNP. Bei allen Kindern wurden ein Blutbild, die Leber- und Nierenfunktionsparameter, das Troponin-I und die Elektrolyte bestimmt. Zur Standard-Blutentnahme bei Aufnahme gehörte auch eine Basis-Stoffwechselfeldiagnostik mit Bestimmung des Carnitin- und Acetyl-Carnitin-Spiegels, der Aminosäuren im Plasma und der organischen Säuren im Urin. Nur bei Auffälligkeiten wurde diese Diagnostik erweitert. Bei einem klinischen oder laborchemischen Verdacht auf Mitochondriopathie wurde zudem eine periphere Muskelbiopsie durchgeführt.

Bei allen Patienten wurde eine umfassende Echokardiographie zur Beurteilung der Anatomie und Funktion vorgenommen; als Verlaufsparemeter wurden im besonderen der enddiastolischen linksventrikulären Durchmesser (LVEDD), die LV-Ejektionsfraktion (LV-EF), und zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion vor allem auch die TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) bestimmt; Bei einigen Aufnahme- und Verlaufsparemetern wurden z-score Kalkulationen vorgenommen (Protokoll im Anhang).

In Abhängigkeit des klinischen Zustandes bei Aufnahme, wurde eine Magnetresonanztomographie (3-Tesla) durchgeführt. Bei 21 Patienten wurden Volumetrie und Ejektionsfraktion des linken und vor allem des rechten Ventrikels bestimmt. Zudem wurde nach Zeichen einer akuten oder abgelaufenen Myokarditis (Nachweis oder Ausschluss von „late enhancement“ Arealen) gesucht.

Falls nicht bereits in der zuweisenden Klinik erfolgt, wurde zum Ausschluss einer Koronaromalie bei allen Patienten eine Koronarographie während einer erstmaligen oder erneuten Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Zur Abklärung der Ätiopathogenese der DCM erfolgte zudem die Entnahme von Herzmuskelbiopsien.

3.1 Ätiopathogenese der DCM

Die Ätiopathogenese der dilatativen Kardiomyopathie wurde zum einen bildmorphologisch, mit Echokardiographie und Magnetresonanztomographie, und zum anderen durch die Entnahme von Myokardbiopsien definiert. Mit der Myokardbiopsie wurde versucht histologisch und immunhistologisch die Ursache einer Myokardschädigung zu erfassen und zusätzlich molekularpathologisch den Nachweis einer Erregerpersistenz zu erreichen.

Die Zuordnung zur Form einer idiopathischen DCM (IDCM) wurde trotz eines nachgewiesenen Atmungskettendefektes vorgenommen, da dieser molekulare Nachweis, in der Befundung vom Max-Planck Institut für Neurobiologie in Martinsried, als immer nur fraglich verantwortlich für eine DCM beschrieben wurde.

3.2 Herzinsuffizienztherapie

Alle Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, die zur Evaluation zur Herztransplantation mit oder ohne Einsatz einer mechanischen Kreislaufunterstützung in unsere Klinik verlegt wurden, wurden auf ein im Kinderherzzentrum Gießen standardisiertes antikongestives Medikationsschema eingestellt. Das verwendete Therapieregime basiert auf den oben beschriebenen pathophysiologischen Grundlagen der Herzinsuffizienz, mit Blick auf die Besonderheiten im Kindesalter und beruht auf der Hypothese, die negativen Auswirkungen der bei einer Herzinsuffizienz aktivierten SNS und RAAS zu inhibieren und, falls möglich, ein „inverse remodeling“ einzuleiten (**Tabelle 2**, modifiziert nach (56)).

Bei der Akutbehandlung einer dekompensierten Herzinsuffizienz standen die hämodynamische Stabilisierung und die Vermeidung eines Multiorganversagens im Vordergrund. Hauptziel war, bei der endogen verursachten akuten Sympathikusaktivierung, den gesamt- und myokardialen Sauerstoffverbrauch zu reduzieren und gleichzeitig eine Aufrechterhaltung der Endorganperfusion und Optimierung des Sauerstofftransports zu erreichen (siehe **Tabelle 3** und **Tabelle 4**).

Bei fast allen Patienten wurde eine hochdosierte Immunglobulintherapie in einer Dosierung von 2 g/kg durchgeführt, unabhängig eines späteren Negativbefundes bezüglich einer akuten Myokarditis.

Tabelle 2: Antikongestive/Anti-Remodeling Therapie (56).

antikongestive / anti-Remodeling Therapie		
	Dosierung	Kommentar
Bisoprolol	0,05-0,1- (0,2)mg/kg/d	Adaptierung an SAP/HF
Lisinopril	0,05-0,1- (0,2) mg/kg/d	Adaptierung an SAP
Spironolacton	1-2- (3) mg/kg/ED	Anti-Remodeling
Digoxin	Aufsättigung: 0,01mg/kg/8h Tag 1, gefolgt von 0,008 mg/kg/d (Ziel Spiegel 0,5-0,8 nmol/l)	Zur HF-Kontrolle wenn nötig
Furosemid	0,5-1 mg/kg ED	Wenn möglich dauerhafte Therapie vermeiden
Hydrochlorothiazid	1- (2) mg/kg ED	
supportive Therapie		
Co-Enzyme Q	10-15mg/kg/d	alle Patienten
Riboflavin	3-20/mg/d	Mitochondriopathie
Carnititn	25-100mg/kg/d	Bei Mangel
Nicotinamid	50 mg/kg/d	Mitochondriopathie
Erythropoietin	100-150 U/kg/3x/wk	Ziel: 12-14 g/dl

SAP: systolischer Blutdruck; HF: Herzfrequenz; ED: Einzeldosis, U: internationale Einheiten, wk: Woche

Aufgrund des Schweregrades der Herzinsuffizienz wurde, unabhängig von einer schon stattgefundenen Herztransplantationsleistung oder geplanten Leistung, den Eltern der Kinder die Behandlung der DCM mit Anlage eines chirurgischen PAB angeboten. Die Eltern der Patienten wurden entsprechend den Regeln der Ethikkommission des Universitätsklinikums Gießen zur Durchführung eines Heilversuches ausführlich darüber aufgeklärt, dass die Anlage eines chirurgischen pulmonalarteriellen Banding ein Heilversuch darstellt und keine entsprechenden Erfahrungen vorliegen. Nach Durchführung der ersten 12 Heilversuche, und der daraus resultierenden Publikation (89), mit einem Editorial von Professor Bailey (90), wurde das Votum der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Durchführung einer prospektiven Beobachtungsstudie eines PAB bei LV-DCM bis zu einem Patientenalter von 12 Lebensjahren genehmigt (AZ 191/13). Nach erfolgter Aufklärung unterschrieben die Eltern die dafür vorgesehene Einverständniserklärung.

Bei bereits bestehender medikamentöser Herzinsuffizienztherapie mussten folgende Einschlusskriterien vorliegen.

3.3 Ein-und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind tabellarisch aufgeführt:

Einschlusskriterien:

- Alter < 3 (12) Jahre
- Ross-Stadium III-IV
- LVEDD z-score +3
- LVEF <30%
- Normale Morphologie des RV
- Erhaltene rechtsventrikuläre Funktion
- Unterschriebene Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien:

Zusätzlich zu nicht erfüllten Einschlusskriterien waren Ausschlusskriterien:

- Akute Myokarditis
- Koronarerkrankungen (außer ALCAPA)
- Hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz mit oder ohne Klappendysplasie
- Pulmonale Hypertonie mit präkapillärer Komponente

3.4 Präoperatives Management

Patienten mit DCM im Endstadium, die den Einschlusskriterien entsprachen, wurden auf die Operation am offenen Thorax, wie folgt vorbereitet:

Alle Patienten erhielten präoperativ eine orale antikongestive Herzinsuffizienztherapie, wie oben beschrieben. Der Phosphodiesterase-3 Hemmer Milrinon wurde in einer Dosierung von 0,5-1 µg/kg/min kontinuierlich infundiert. Fünf Patienten benötigten zusätzlich eine Infusion von Adrenalin in einer niedrigen Dosierung von 0,03-0,05 µg/kg/min. Zusätzlich zur β-Blocker-Therapie wurde zur Herzfrequenzkontrolle aber auch zur Sedierung und Stressreduktion der α2-Agonist Clonidin in einer Dosierung von 1-2-(4) µg/kg/h verabreicht. Am Tag vor dem chirurgischen Eingriff bekamen 17 Patienten zusätzlich Levosimendan; dieses Regime wurde zur aktuellen Standardbehandlung. Desweiteren wurde darauf geachtet, dass die Patienten am Tag der Operation einen Hämoglobinwert von 12-14 g/dl hatten.

3.5 Operatives Verfahren

Das pulmonalarterielle Banding wurde bei allen Patienten als eine elektive Operation durchgeführt. Ein Patient, der 15 Tage eine mechanische Kreislaufunterstützung benötigte, erhielt das PAB am Tag des ECMO-Ausbaus.

In kurzer Zusammenfassung erfolgte die chirurgische Anlage eines PAB wie folgt: In üblicher Kardioanästhesie mit Intubationsnarkose und unter kontinuierlichem Monitoring von Herzfrequenz, invasiver arterieller Blutdruckmessung und rechtsatrialer Druckmessung, nicht-invasiver arterieller und venöser Sauerstoffsättigungsmessung (Pulsoximetrie, near infrared spectroscopy (NIRS)), wurde nach medianer Sternotomie und partieller Perikardiotomie ein Teflon Band (3 mm breit, 0,4 mm dick) um den freigelegten pulmonal-arteriellen Stamm gelegt und, unter zusätzlicher transventrikulärer Druckmessung des rechten Ventrikels, die Pulmonalarterie gebündelt. Darüberhinaus wurde, unter transösophagealer echokardiographischer (TEE) Kontrolle, der unmittelbare Bandingeffekt auf das interventrikuläre Septum und auf die, bei den meisten Patienten vorhandene, Mitralklappeninsuffizienz verfolgt. Das um die Pulmonalarterie platzierte Band wurde in der gewünschten Position mit einer 6.0-Prolene-Naht gesichert; damit wurde später eine Ballondilatation des Bändchens ermöglicht. Zur Vermeidung einer Migration des Bändchens, wurde das Bändchen zusätzlich mit einer 6.0-Prolene-Naht am Stamm der pulmonalarteriellen Adventitia fixiert. Seit 2010 wird entsprechend der Erfahrungen von Metton et al. (87) eine zweite Bandingnaht 2-5 mm oberhalb der ersten gesetzt. Diese Zusatznaht ermöglicht nach Ballondilatation ein partielles De-Banding, da nach Ruptur der ersten Naht das Bändchen, mit einem etwa 5 mm größerem Diameter, erhalten bleibt.

Die optimale Einengung des PA-Stamms war dann erreicht, wenn im TEE eine leichte Ventrikelseptumverschiebung nach links gesehen werden konnte und gleichzeitig, in den hämodynamischen und oxymetrischen Messungen, kein signifikanter arterieller Blutdruckabfall, rechtsatrialer Druckanstieg und ein rechtsventrikuläres Druckniveau von mindestens 60% des Systemdrucks erzielt wurde. Im Optimalfall blieb der rechtsatriale Druck dabei oberhalb von 5 und unter 15 mmHg und die Herzfrequenz <140/min. Eine Feinjustierung erfolgte während des Eingriffs mittels Anpassung der Herzkreislaufmedikation.

3.6 Postoperatives Management

Für das postoperative Management auf Kinderintensivstation wurde ein Protokoll erstellt. Eine Anpassung im Laufe der Jahre ermöglichte eine immer bessere Führung dieser Patienten. Die ersten 24 bis 48 postoperativen Stunden stellten eine kritische

Zeit dar, da sich der rechte Ventrikel an die Nachlasterhöhung anpassen musste. Während dieser Intensivphase blieben die Patienten analgosediert und beatmet. Die Therapie strebte einen minimierten Sauerstoffverbrauch und einen optimierten Sauerstofftransport an; um die gewünschten Zielparameter zu erreichen musste die Medikation kontinuierlich angepasst werden. Das aktualisierte Protokoll der Medikation mit Zielwerten ist in **Tabelle 3** und **Tabelle 4** zusammengefasst.

Tabelle 3: Minimierung des Sauerstoffverbrauchs (VO₂).

Tachykardie vermeiden	
Ziel HF <120-130/min	
Körpertemperatur	36°C
α2-Agonist Clonidin	1-2-(4) µg/kg/h
Bisoprolol	0,1-0,2 mg/kg/d
Digoxin	Ziel-Spiegel 0,5-0,8 nmol/l
Nachlastsenkung mit Erhaltung des koronaren und renalen Perfusionsdrucks	
Ziel dSAP-RAP >25 mmHg	
Noradrenalin	0,05-0,1 µg/kg/min, schnell ausschleichen
Clonidin	1-2-(4) µg/kg/h
Lisinopril	0,1-0,2 mg/kg/d
Adäquate Analgosedierung – Stressvermeidung	
Clonidin	1-2-(4) µg/kg/h
Midazolam	0,05-0,1 mg/kg/h
Remifentanyl	0,3-0,5-(1) µg/kg/min
Paracetamol	15 mg/kg/4-6 h (bei Bedarf)
Metamizol	10 mg/kg/6h (nur bei zusätzlichem Bedarf)

HF: Herzfrequenz; dSAP: diastolischer systemarterieller Blutdruck; RAP: rechtsatrialer Blutdruck.

Es wurde postoperativ auf eine möglichst schonende Beatmung mit geringem Beatmungsdruck geachtet, um den venösen Rückstrom zum rechten Herzen nicht negativ zu beeinflussen und andererseits die Vorlast aufrecht und gleichzeitig die RV-Nachlast gering zu halten. Die Sedierung erfolgte mit kurzwirksamen Sedativa, um, wenn gewünscht, eine rasche Extubation zu ermöglichen und Entzugssymptome zu vermeiden; zunächst wurde eine Kombination aus niedrig dosierten Benzodiazepinen (Midazolam) und Ketamin gewählt; aufgrund der bronchialen Hypersalivation und erhöhten Absaugbedarf, wurden in den letzten Jahren kurz wirksame Opiode (Remifentanyl, 0,3-0,5-1 µg/kg/min) bevorzugt eingesetzt. In Patienten, in denen ein

Anstieg der RV-Nachlast (z.B. bei Absaugmanövern) zur rechtskardialen Dekompensation führte, wurde zusätzlich ein Muskelrelaxans (Vecuronium 0,1 mg/kg EG oder als Dauerinfusion 0,1 mg/kg/h 24-48 h) verabreicht. Zur Frequenzsenkung und Sedierung wurde in allen Patienten Clonidin (1-3 µg/kg/h) als Dauerinfusion verabreicht.

Tabelle 4: Optimierung des Sauerstofftransports ($DO_2=CO \times CaO_2$).

Inotrope Unterstützung	
Milrinon	0,5-1 µg/kg/min
Levosimendan	0,1 µg/kg/min 24 h vor OP
Adrenalin	0,03-0,05 µg/kg/min
Beachtung der Vorlast	
Ziel RAP >5<15 mmHg	
Ausreichend Sauerstoffträger	
Ziel Hb 12-14 g/dl	
Erythropoietin	100-150 UI/kg/3x/Woche
Erythrozytentransfusion	Bei Bedarf

DO₂: oxygen delivery; CO: cardiac output, CaO₂:arterial content of oxygen; RAP: rechtsatrialer Druck; Hb: Hämoglobin; UI: internationale Einheiten.

Zur inotropen Unterstützung erhielten alle Milrinon (0,5-1 µg/kg/min) und Adrenalin (0,03-0,05 µg/kg/min). Zur Aufrechterhaltung des Perfusionsdrucks (dSAP-ZVD>25 mmHg) wurde in den ersten 24-48 h, bzw. bis zur Extubation, Noradrenalin verabreicht. Gleichzeitig wurde eine geringe Nachlast für den LV angestrebt sodass frühzeitig und überlappend mit einer Nachlastsenkung und Kardioprotektion mit Bisoprolol und Lisinopril begonnen wurde.

3.7 Kontrolluntersuchungen

Nach Entlassung wurden die Patienten zu regelmäßigen Verlaufskontrollen in den Ambulanzen der zuweisenden Kliniken und bei niedergelassenen Kinderkardiologen, sowie in der kinderkardiologischen Ambulanz Gießen vorgestellt. Neben der Beurteilung des klinischen Bildes und der Routine-Echokardiographie wurden zur Objektivierung folgende Daten erhoben: LVEDD, LV-EF, der Gradient über das PAB im Kontext der TAPSE und laborchemisch das BNP; nach 3-6 Monaten erfolgte eine erste Kontroll-Magnetresonanztomographie und eine erneute nach 1-2 jährigem follow-up.

Bei bisher 14 Patienten der Gruppe 1 und 4 Patienten der Gruppe 2 wurde im Verlauf der Nachsorge ein partielles oder vollständiges De-Banding mittels Herzkatheter-Ballontechnik in Analgosedierung durchgeführt.

3.8 Datensammlung

Die Daten, die für diese Arbeit Verwendung fanden, wurden zum Teil prospektiv, in jedem Fall aber retrospektiv aus den elektronischen Akten der Patienten erhoben. Es wurden die stationären und ambulanten Entlassungsbriefe aus dem KAOS-System der Universitätsklinik Gießen und Marburg eingesehen. Der klinische Zustand konnte aus Anamnese und Untersuchungsbefund erhoben werden. Zudem konnte in diesem System die elektronische chronologische Erfassung der Vitalparameter verfolgt werden. Die echokardiographischen und MRT- Befunde gaben wichtige Informationen bezüglich der untersuchten Größen. Die Laborparameter und der chronologische Verlauf des BNP wurden ebenso aus dem KAOS-System entnommen.

Der Intensivmedizinische Verlauf wird in Gießen in den elektronischen Akten des KIS-Systems festgehalten. Vitalparameter, Beatmungsdauer, Medikamentendosierung, Dauer und Dosierung der verschiedenen Infusionstherapien, echokardiographische Befunde und Aufenthaltsdauer können aus diesen Akten genauestens entnommen werden.

Es waren keine zusätzlichen Untersuchungen oder Blutentnahmen für die Erhebung der Daten notwendig.

3.9 Statistische Auswertung

Alle Daten wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem einseitigen gepaarten t-Student-test und dem zweiseitigen Gauss-Test, das Signifikanzniveau wurde bei jedem Test angegeben.

Für die Bestimmung und Analyse der Überlebenszeiten wurden Kaplan-Meier Kurven mit einem Konfidenzintervall von 95% mit der Software MedCalc erstellt.

3.10 Ethikantrag

Der Antrag zur Durchführung einer prospektiven Beobachtungsstudie wurde durch die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Justus Liebig-Universität Gießen im Jahre 2013 genehmigt (AZ 191/13). Der Antrag zur Durchführung dieser Doktorarbeit wurde am 08.12.2015 durch die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Justus Liebig-Universität Gießen genehmigt.

4 Ergebnisse

Der Ergebnisteil fokussiert vorrangig die analysierten Daten der 21 Patienten, die ausschließlich ein reversibles PAB erhielten und somit als relativ homogen in Gruppe 1 zusammengefasst sind. Bei der kleinen und heterogenen Gruppe 2 wurde auf eine detaillierte Gesamtanalyse der Daten verzichtet.

4.1 PAB – Morbidität und Letalität

Ein chirurgisches PAB konnte bei allen 27 Patienten der Gruppe 1 und 2 ohne Letalität durchgeführt werden. Kein Patient verstarb postoperativ oder während des stationären Aufenthalts.

Drei Patienten, die auf die Anlage eines PAB als „non-responder“ eingestuft wurden und keine Besserung nach dem Heilversuch mit PAB erfuhren, dabei inotropikapflichtig blieben, wurden nach ärztlichem Vorschlag zur Transplantation und mit entsprechendem Einverständnis der Eltern, bei Eurotransplant mit HU-Status (high urgency – dringliche Indikation) angemeldet. Ein Patient wurde bei zunehmender bi-ventrikulärer Dekompensation, an ein Kunstherz (Berlin Heart ®) angeschlossen und 14 Tage später transplantiert. Zwei weitere Patienten wurden vier bzw. 24 Tage nach Anmeldung erfolgreich herztransplantiert.

4.2 Aufnahmedaten

Die Aufnahmedaten der Patienten sind in **Tabelle 5** und **Tabelle 6** zusammengefasst. Das Patientenkollektiv der Gruppe 1 umfasste 9 Jungen und 12 Mädchen mit einem mittleren Lebensalter von 222 ± 199 Tagen (Minimum 1 Tag, maximal 756 Tage) und einem mittleren Körpergewicht von 6 ± 2 kg. Sechs Kinder waren bei Aufnahme beatmet. Der mittlere BNP-Wert im Serum betrug 3089 ± 2642 pg/ml. Die mit MRT erfasste rechts-ventrikuläre Ejektionsfraktion (RV-EF) betrug im Mittel $53 \pm 13\%$, die echokardiographisch oder bevorzugt mit MRT erfasste linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) betrug im Mittel $17\% \pm 6\%$. Der mittlere linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) betrug 46 ± 5 mm, entsprechend einem Z-wert von $6,9 \pm 1,3$.

Tabelle 5: Patientendaten bei Aufnahme (Gruppe 1).

Patient (N)	Alter bei Aufnahme		Beatmung/ Aufnahme auf ITS	Initiales		RV-EF (%)	LV-EF (%)	LVEDD (mm)	z-score (+)
	(Tage)	Gewicht		BNP (pg/ml)	Methode				
1	1	2,4	Ja	6910	Echo	normal	13	41	8,6
2	561	10	Nein	3782	MRT	55	22	52	6,2
3	51	3,7	Ja	4324	Echo	normal	15	35	5,8
4	756	9,4	Ja	4858	Echo	normal	12	45	4,9
5	216	6,3	Nein	465	MRT	46	15	52	7,9
6	69	4,8	Ja	5970	MRT	54	10	50	8,5
7	451	8,1	Nein/ITS	3651	MRT	29	12	48	6,2
8	185	5,2	Ja	2998	MRT	31	4	50	8,2
9	53	3,5	Nein	924	MRT	53	15	42	7,8
10	67	4,1	Nein	1012	MRT	65	24	37	6
11	113	6,2	Nein/ITS	7993	MRT	48	15	53	8,2
12	154	6,4	Nein	142	MRT	47	18	43	5,9
13	117	5,7	Nein	1130	Echo	normal	28	50	8,5
14	74	4,6	Nein	237	MRT	33	10	41	6,8
15	134	6,1	Nein/ITS	7280	MRT	61	19	50	8,5
16	458	11	Ja	1224	MRT	68	27	48	5,5
17	307	6,6	Nein	387	MRT	59	18	40	5,5
18	196	6,6	Nein	408	MRT	66	19	40	5,5
19	156	5	Nein/ITS	687	MRT	64	22	42	6,7
20	442	9	Nein/ITS	5424	MRT	58	11	48	5,6
21	108	6,3	Nein/ITS	5070	MRT	68	18	50	8
M	222	6		3089		53	17	46	6,9
SD	199	2		2642		13	6	5	1,3

ITS: Intensivstation; BNP: B-type natriuretic peptide; Echo: Echokardiographie, MRT: Magnetresonanztomographie, RV-EF: rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; LV-EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Der zweiten Gruppe wurden 4 Jungen und 2 Mädchen mit einem mittleren Alter von 41 ± 109 (Minimum 3, Maximum 240) Tagen zugeordnet. Das mittlere Körpergewicht betrug 5 ± 2 kg (Minimum 2,4, Maximum 11 kg). Ein Patient war bei Aufnahme beatmet. Der mittlere BNP-Wert betrug 5019 pg/ml, die mittlere RVEF 50% und die mittlere LV-EF 25%. Der LVEDD betrug im Mittel 34 mm, entsprechend einem z-score von $5,2 \pm 2,7$, dieser mittlere z-score schließt den Patienten mit ALCAPA (Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery) ein, der am Ende seiner koronaren Re-Implantationsoperation kurzfristig ein PAB erhielt.

Tabelle 6: Patientendaten bei Aufnahme (Gruppe 2).

Patient (N)	Alter bei Aufnahme		Beatmung/ Aufnahme auf ITS	Initiales BNP		RV-EF (%)	LV-EF (%)	LVEDD (mm)	z-score (+)
	(Tage)	Gewicht		(pg/ml)	Methode				
1	239	3	Nein	3268	Echo	normal	30	31	5,2
2	3	3,5	Ja	18410	Echo	reduziert	20	-	-
3	32	4	Nein/ITS	4788	MRT	34	26	38	6,7
4	240	7,2	Nein	290	MRT	64	18	58	8,7
5	79	4,4	Nein	827	MRT	64	31	23	1,5
6	49	4	Nein	2519	MRT	36	23	21	3,8
M	107	5		5019		50	25	34	5,2
SD	106	1		6761		17	5	15	2,7

ITS: Intensivstation; BNP: B-type natriuretic peptide; Echo: Echokardiographie, MRT: Magnetresonanztomographie, RV-EF: rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; LV-EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Tabelle 7: Diagnose der DCM (Gruppe 1).

Patient (N)	Ätiopathogenese der DCM	Sekundäre Diagnose
1	Idiopathisch	
2	Idiopathisch	
3	LVNC	
4	Idiopathisch	
5	LVNC	
6	LVNC	Atmungskettendefekt I+IV
7	Idiopathisch	Atmungskettendefekt I+IV
8	Idiopathisch	Atmungskettendefekt IV
9	LVNC	Mikrodeletion 1p36.33p36.32
10	LVNC	Psychomotorische Entwicklungsverzögerung
11	*Chronische Myokarditis, HHV6B-Persistenz	
12	Idiopathisch	
13	Idiopathisch	
14	Idiopathisch	
15	LVNC	
16	*Chronische Myokarditis, Parvo B19-Persistenz	
17	LVNC	
18	Idiopathisch	
19	*Chronische Myokarditis, Coxsackievirus-Persistenz	
20	Idiopathisch	
21	Idiopathisch	

DCM: Dilatative Kardiomyopathie; LVNC: non compaction Kardiomyopathie; *Chronische Myokarditis mit Übergang in DCM

Ätiologisch wurden 11 Patienten der Gruppe 1 als idiopathische Formen eingestuft, sieben als non-compaction des linken Ventrikels (LVNC) und bei drei Patienten wurde

bioptisch eine chronisch-abheilende Myokarditis mit Erregernachweis aber Übergang in DCM diagnostiziert. Von den 7 LVNC-Formen wurde bei einem Patienten eine genetische Mikrodeletion 1p36.33p36.32 nachgewiesen, bei einem weiteren Patienten konnte zwar genetisch keine Diagnose gestellt werden, dieser zeigte jedoch im Verlauf eine psychomotorische Entwicklungsverzögerung und faziale Stigmata wie eine Retrognathie und Pterygium Colli, ein dritter Patient wies eine Mitochondriopathie (Atmungskettendefekt I und IV) auf. In der Gruppe der Patienten mit idiopathischer DCM konnte in 2 Patienten ein Atmungskettendefekt nachgewiesen werden. Bei drei Patienten gelang der bioptische Nachweis einer HHV6B-, Parvo B19 Virus- und Cocksackievirus-Persistenz. Die Diagnosen sind in **Tabelle 7** zusammengefasst.

In Gruppe 2 konnte bei einer Patientin eine Mitochondriopathie (Atmungskettendefekt I und IV) nachgewiesen werden. Bei einem Patienten war, wie erwähnt, eine Koronaranomalie die Ursache der LV-Dilatation, bei einem wurde ein LV-Hinterwandinfarkt vermutet. Die Zusatzdiagnosen und durchgeführten Operationen bei den Patienten dieser Gruppe sind in **Tabelle 8** zusammengefasst.

Tabelle 8: Diagnose der DCM und sekundäre Diagnose (Gruppe 2).

Patient			
(N)	Ätiopathogenese der DCM	Sekundäre Diagnose	OP
1	Idiopathisch	Atmungskettendefekt I+IV, AV-Block III	SM-Implantation
2	Idiopathisch	Hochgradige MI, LV-Hinterwandinfarkt	Mitralklappenrekonstruktion
3	Idiopathisch	PAPVR	Korrektur der PAPVR
4	Idiopathisch	Hochgradige MI	Mitralklappenersatz
5	Ischämisch	ALCAPA, multiple VSDs	Koronarreimplantation
6	Idiopathisch	ASD-II	ASD-Verschluss

DCM: Dilatative Kardiomyopathie; SM: Schrittmacher; MI: Mitralklappeninsuffizienz; PAPVR: partielle Lungenvenenfehlöffnung; ALCAPA: Fehlabgang der linken Koronararterie aus dem Pulmonalarterienstamm; VSD: Ventrikelseptumdefekt; ASD: Vorhofseptumdefekt.

Die Diagnose, die zur klinischen Erstaufnahme der Patienten in den jeweiligen Kliniken führte, war am häufigsten der Verdacht auf einen pulmonalen Infekt (10 Patienten). Bei fünf Säuglingen bestand der Verdacht auf Sepsis, bei einem der Verdacht auf Harnwegsinfektion. Ein Patient wurde wegen der intrauterinen Diagnose eines VSD regelmäßig untersucht und sekundär die Diagnose einer „non-compaction“-Kardiomyopathie gestellt. Ein Kind wurde, wegen eines Herzgeräusches während der U2 erstmals auffällig. In der initialen Echokardiographie wurden multiple VSDs diagnostiziert und erst sekundär gelang die Diagnose eines ALCAPA. Bei den anderen 9 Patienten standen unspezifische Symptome, wie Tachypnoe, Gedeihstörung, Trinkschwäche und eine muskuläre Hypotonie, im Vordergrund (**Tabelle 9**).

Tabelle 9: Diagnose bei Erstaufnahme.

Diagnose/Symptome bei Erstaufnahme	N	%
V.a. Pneumonie	10	37
Unspezifische Symptome (Gedeihstörung, Trinkschwäche, Hypotonie)	9	33
V.a. Sepsis/Infektion	6	22
weitere	2	7

Nach letztendlicher Diagnosestellung einer DCM wurden die Patienten in den heimatnahen Kliniken medikamentös eingestellt. Bei vier Patienten wurde eine telefonische Therapieeinstellung auf Bisoprolol und Lisinopril vorgenommen. Die Verlegung in unsere Klinik erfolgte nach fehlender Besserung oder bei Verschlechterung des Zustands nach begonnener Therapie, in jedem Fall aber zur HTX oder deren Evaluation. Drei Patienten wurden direkt nach Diagnosestellung, ohne Therapie, zu uns verlegt. Ein Patient wurde mit bereits intrauterin bekannter DCM unmittelbar postnatal auf unserer Intensivstation aufgenommen.

Alle Patienten befanden sich bei Aufnahme in einem Ross-Stadium III-IV. 12 Patienten im Stadium III konnten auf der kinderkardiologischen Station aufgenommen werden; 15 Patienten mit Funktionsstadium IV, davon 7 Kinder in beatmetem Zustand, wurden auf unserer Kinderintensivstation übernommen.

13 Kinder wurden aufgrund ihres kritischen Zustands sofort nach Aufnahme für eine Herztransplantation gelistet. Vier Patienten wurden bereits in der zuweisenden Klinik reanimationspflichtig und wurden unter maximaler Kreislaufunterstützung in unsere Klinik verlegt. Ein Patient ließ sich, trotz maximalen medikamentösen Maßnahmen, nicht stabilisieren und wurde 15 Tage mit mechanischer Kreislaufunterstützung (ECMO – extracorporeal membrane oxygenation) überbrückt, konnte dann aber erfolgreich mit Anlage eines PAB entwöhnt werden.

Bei Aufnahme hatten somit alle Kinder ein klinisches Funktionsstadium III-IV; sieben der Kinder waren beatmet, vier Patienten hatten eine Reanimationsepisode überlebt. Zum Zeitpunkt der Verlegung standen 10 Patienten unter einer Inotropikatherapie. Neun wurden mit Milrinon, drei mit Dobutamin, zwei mit Adrenalin, und zwei mit Noradrenalin kontinuierlich infundiert; ein Kind stand langfristig unter einer intermittierenden Levosimendan Therapie. 13 Patienten erhielten bei Aufnahme eine meist hochdosierte chronische Therapie mit Furosemid, weitere vier mit Hydrochlorothiazid; neun Kinder erhielten als Kalium-sparendes Diuretikum zusätzlich

Spironolacton. Fünf Patienten erhielten ein Digitalispräparat. Vier Patienten wurden mit Captopril und ein Kind mit Enalapril behandelt; den unspezifischen β -Blocker Carvedilol erhielten drei Kinder. Vier mitbetreute Patienten erhielten bereits in der zuweisenden Klinik das Therapieschema mit Bisoprolol, Lisinopril, Spironolacton, Coenzym Q, zwei zusätzlich Digoxin (**Tabelle 10** und **Tabelle 11**).

Tabelle 10: Therapie bei Aufnahme (Gruppe 1).

Patient (N)	Inotropika	Diuretika	Aldosteron-Antagonist	ACE-Hemmer	β -Blocker	Digoxin
1						
2		Furosemid	Spironolacton	Lisinopril	Bisoprolol	
3	M, A					
4	M, D	Furosemid	Spironolacton			
5		Furosemid	Spironolacton	Lisinopril	Bisoprolol	Digoxin
6	M, A, N					
7	M, D	Furosemid				
8	M	Furosemid		Captopril		
9						
10			Spironolacton	Captopril	Carvedilol	Digoxin
11	M	Furosemid				
12		Furosemid	Spironolacton	Enalapril		Digoxin
13		Hydrochlorothiazid	Spironolacton			
14		Hydrochlorothiazid	Spironolacton	Lisinopril	Bisoprolol	
15	M	Furosemid	Spironolacton			
16	M, A	Furosemid				
17						
18			Spironolacton	Lisinopril	Bisoprolol	Digoxin
19		Hydrochlorothiazid		Captopril	Carvedilol	
20						
21	M	Furosemid				

M: Milrinon; D: Dobutamin, A: Adrenalin; N: Noradrenalin.

Tabelle 11: Therapie bei Aufnahme (Gruppe 2).

Patient (N)	Inotropika	Diuretika	Aldosteron-Antagonist	ACE-Hemmer	β -Blocker	Digoxin
1		Furosemid	Sironolacton			Digoxin
2	N, D					
3						
4		Furosemid	Spironolacton		Carvedilol	
5		Furosemid	Spironolacton	Lisinopril	Bisoprolol	
6		Hydrochlorothiazid	Spironolacton	Captopril	Metoprolol	

M: Milrinon; D: Dobutamin, A: Adrenalin; N: Noradrenalin.

4.3 Ergebnisse der medikamentösen Umstellung

Zusätzlich zu dem in **Tabelle 2** festgehaltenen antikongestiven Medikationsschema, erhielten alle Patienten spätestens zum Zeitpunkt der PAB-Anlage eine kontinuierliche

Infusion mit Milrinon. Unter dem zusätzlichen Einsatz von Clonidin bei allen Patienten und von Digoxin im Einzelfall, wurde bereits wenige Tage nach Beginn des Therapieschemas „Gießen“ eine klinische Stabilisierung des Allgemeinzustands, korrelierend mit einem signifikanten Abfall des Serum-BNP, beobachtet (**Tabelle 12**).

Tabelle 12: BNP im Behandlungsverlauf.

Patient (N)	BNP bei Aufnahme	BNP nach medikamentöser Einstellung	BNP 1 Tag nach PAB	BNP 2 Wochen nach PAB	BNP im letzten FU
1	6910	864	2923	486	15
2	3782	691	4557	601	24
3	4324	745	3222	829	-
4	4858	500	1299	315	147
5	465	283	3565	300	17
6	5970	1949	3888	900	-
7	3651	2223	3340	1066	28
8	2998	1124	4039	521	89
9	924	704	488	167	34
10	1012	147	428	301	40
11	7993	2010	2112	503	48
12	142	-	843	210	11
13	1130	863	541	349	86
14	237	473	570	560	-
15	7280	1547	2113	700	74
16	1224	871	1668	338	15
17	387	1878	2197	652	-
18	408	135	1445	138	24
19	687	354	796	323	-
20	5424	2995	3516	1200	340
21	5071	847	2624	375	29
M	3089	1060	2073	516	64
SD	2642	784	1268	290	82

BNP: B-Type natriuretic peptide; PAB: pulmonalarteriell Banding; FU: follow up; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Bei den Patienten 5, 14 und 18, die bereits das Therapieschema „Gießen“ erhielten, konnte bei Aufnahme ein im Vergleich niedriger BNP-Wert gemessen werden.

Die echokardiographischen Messungen des LVEDD und der LV-EF blieben jedoch trotz der klinischen und laborchemischen Verbesserung unverändert. Insgesamt 13 Patienten wurden zur HTX-Listung vorbereitet und gleichzeitig wurde den Eltern die Option eines PAB als Heilungsversuch angeboten.

4.4 Intraoperative Ergebnisse

Nach medikamentöser Stabilisierung oder unter ECMO wurde chirurgisch, wie zuvor beschrieben, im Mittel 15 Tage nach Aufnahme ein interventionell reversibles PAB angelegt. Das mittlere Alter bei der PAB-Operation lag bei 237 ± 199 Tagen ($7,8 \pm 6,5$ Monate); fünf Patienten waren am Tag der Operation noch beatmet.

Die Operation wurde bei allen Patienten komplikationslos durchgeführt. Die intraoperative RV-Druckmessung während der Anlage des PAB zeigte einen transventrikulär gemessenen Druckanstieg auf etwa 50-60% des gleichzeitig gemessenen systolischen Systemdruckes. Bei den konsekutiv letzten sieben Patienten wurde das PAB, wie bei Metton et al (87) beschrieben, mit einer Doppel-Naht-Technik durchgeführt. Bei einem Patienten, der 15 Tage lang eine ECMO benötigte, wurde das PAB zum Zeitpunkt des Ausbaus der Herzlungenmaschine angebracht. Kein Patient verstarb intraoperativ.

4.5 Auswirkung des PAB auf die RV-Funktion

Während der ersten 24-48 Stunden postoperativ zeigte sich, mit der Anpassung des rechten Ventrikels an die akute Druckbelastung durch das PAB, bei allen Patienten eine Verschlechterung der RV Funktion; die gemessene TAPSE (tricuspid anular plane systolic excursion) reduzierte sich um 20 bis 50%. Dementsprechend war auch der echokardiographisch gemessene Druckgradient über dem PAB geringer als unmittelbar intraoperativ und als im weiteren postoperativen Verlauf. Der unmittelbar postoperative Druckgradient betrug im Mittel 30 ± 9 mmHg entsprechend etwa 40% des Systemdruckniveaus. Mit der Adaptationsphase des rechten Ventrikels kam es zum Anstieg der BNP-Werte von im Mittel 1060 auf 2073 pg/ml (am ersten post-operativen Tag), und wiederum zum raschen Abfall während der darauffolgenden Tage.

Eine Erholung der RV-Funktion konnte bei allen mit Ausnahme von Patient 14 der Gruppe 1 beobachtet werden. Die Patientin zeigte bereits präoperativ eine leicht eingeschränkte RV-Funktion und eine progrediente Verschlechterung der bi-ventrikulären Funktion; sie wurde erfolgreich transplantiert, in der pathologischen Untersuchung (Pathologie des UKGM, Leiter Prof. Gattenlöhner) wurde als Ursache der DCM eine ausgeprägte Endokardfibroelastose (EFE) beider, aber vor allem des linken Ventrikels, diagnostiziert (**Abbildung 6**).

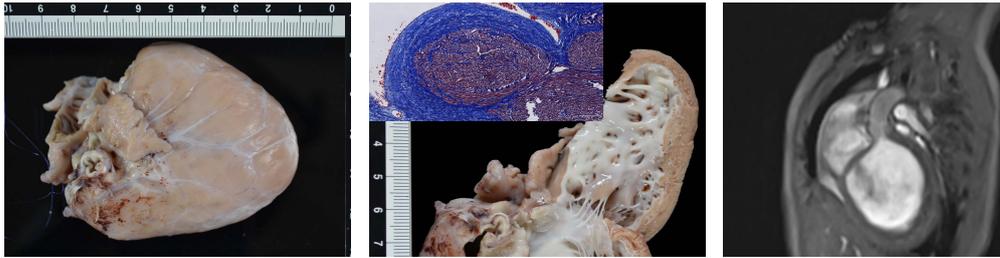


Abbildung 6: Endokardfibroelastose. Im Bild das explantierte Herz von Patient 14; auffällig ist die extreme Endokardfibroelastose (EFE) in der Makroskopie und Histologie, rechts das zugehörige MRT-Bild mit retrospektiv analysierter Endokard Auffälligkeit.

Der PAB-Druckgradient, der bei Entlassung der Kinder bestimmt wurde, zeigte eine signifikante Zunahme von $41 \pm 14\%$ im Vergleich zum direkt postoperativ bestimmten Druckgradienten; der systolische RV-Druck entsprach daher etwa 50-55% des nicht invasiv gemessenen systemischen Blutdruckes (**Abbildung 7**).

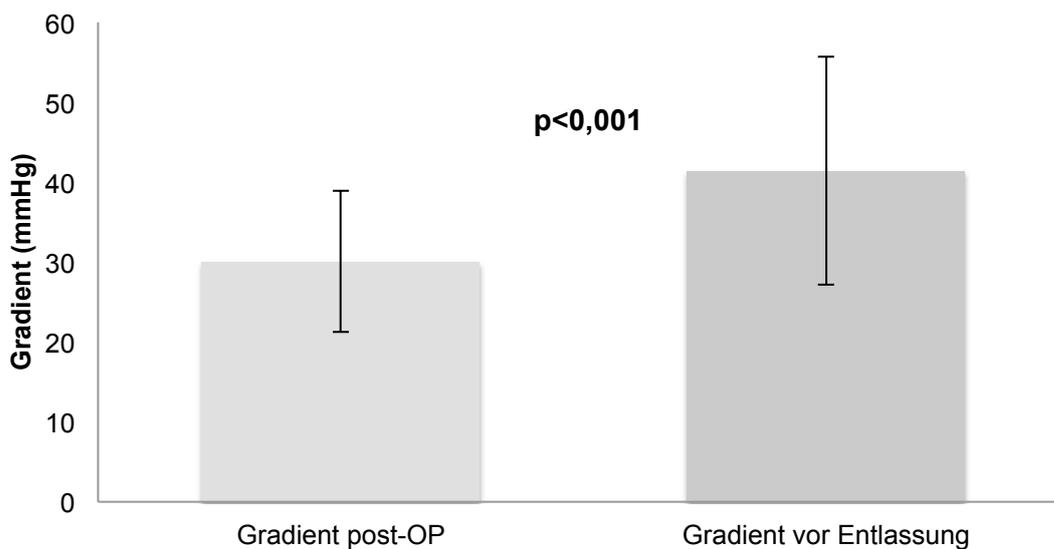


Abbildung 7: Verlauf des Druckgradienten nach PAB (Mittelwert \pm Standardabweichung).

4.6 Postoperativer Verlauf

Zur postoperativen Stressvermeidung und RV-Adaptation wurden die Kinder im Mittel 2 ± 2 Tage (1-5 Tage) beatmet. Eine bestehende Adrenalininfusion wurde meist innerhalb der ersten 24-48h abgesetzt. Milrinon wurde hingegen in langsamen Schritten ausgeschlichen. Die mittlere Infusionsdauer von Milrinon betrug 18 ± 12 Tage (2-50 Tage). Die mittlere Aufenthaltsdauer auf Intensivstation betrug 12 ± 7 Tage (2-26 Tage). Das mittlere Alter bei Entlassung betrug 277 ± 199 Tage ($9,1 \pm 6,5$ Monate); im

Median 223 Tage (7,3 Monate), somit waren die Kinder im Mittel 40 Tage in stationärer Behandlung.

Die postoperativen Einzelheiten sind in **Tabelle 13** zusammengefasst.

Tabelle 13: Verlauf nach PAB.

Patient	Alter bei OP	BNP	Beatmung	ITS	Milrinon	Alter bei
(N)	(Tage)	post-OP	post-OP	post-OP	post-OP	Entlassung
		(ng/l)	(Tage)	(Tage)	(Tage)	(Tage)
1	65	2923	3	19	7	93
2	564	4557	1	2	2	579
3	61	3222	1	16	16	87
4	772	1299	4	17	12	798
5	223	3565	2	5	8	238
6	75	3888	3	8	13	159
7	499	3340	2	12	12	563
8	190	4039	6	15	24	233
9	76	488	0,5	3	5	88
10	74	428	1	6	13	92
11	117	2112	2	12	25	151
12	155	843	2	6	7	177
13	129	541	2	9	20	152
14	89	570	1	11	Bis HTX	146
15	137	2113	5	24	50	223
16	466	1668	0,5	19	19	499
17	321	2197	1	-	Bis HTX	422
18	204	1445	1	5	15	223
19	171	796	1	6	Bis HTX	230
20	451	3516	5	13	25	487
21	131	2624	2	26	42	178
M	237	2073	2	12	18	277
SD	199	1268	2	7	12	199

BNP: B-Type natriuretic peptide; IST: Intensivstation; HTX: Herztransplantation; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

4.6.1 Auswirkung auf den klinischen Zustand

Bei Aufnahme befanden sich alle Patienten im Ross-Stadium III-IV; sieben Kinder waren beatmet, neun erhielten eine kontinuierliche Katecholamintherapie

Bei Entlassung, im Median 33 Tage nach Anlage eines PAB, befanden sich die Kinder in einem Ross-Stadium II-III

Die Veränderung der Vitalparameter, vor allem Atemfrequenz und Herzfrequenz, veranschaulichen die Besserung des klinischen Zustandes: bei Aufnahme betrug die mittlere Herzfrequenz 152 ± 13 /min, die mittlere Atemfrequenz 53 ± 13 /min; bei

Entlassung lag die mittlere Herzfrequenz bei $104\pm 8/\text{min}$ und die Atemfrequenz im Mittel bei $31\pm 5/\text{min}$ (**Abbildung 8**).

Für die Auswertung der Atemfrequenz wurden die Parameter der Patienten, die beatmet aufgenommen wurden, nicht berechnet. Ebenso wurden die Parameter der herztransplantierten Patienten für die statistische Auswertung nicht verwertet.

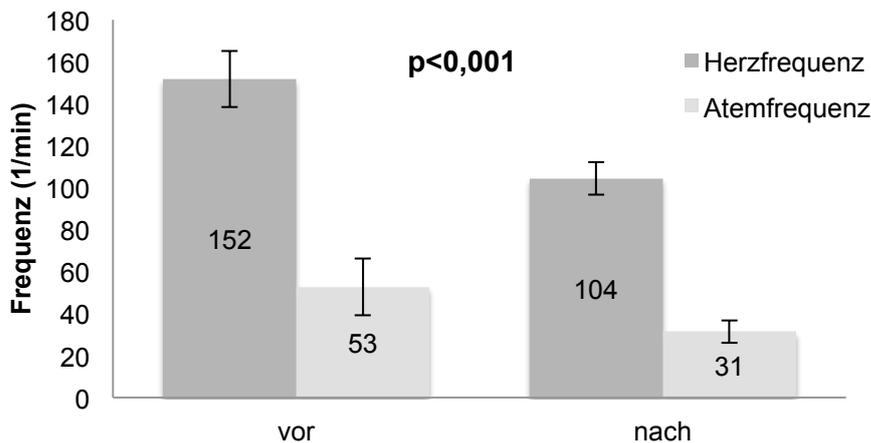


Abbildung 8: Änderung der Herzfrequenz und Atemfrequenz vor und nach PAB.

4.7 PAB-Effekt nach einem Follow-up von 3-12 Monaten

4.7.1 Klinischer Zustand

Eine zunehmende Besserung des klinischen Zustands konnte bei 18 Patienten beobachtet werden. Nach 6 Monaten konnten sie in einem Ross-Stadium I-II zugeordnet werden. Vier Patienten, die schon bei Aufnahme zur Herztransplantation gelistet waren, konnten in Folge nachhaltiger Besserung ihres klinischen Zustands, von der Transplantationsliste abgemeldet werden. Kein Kind verstarb im ersten Jahr nach PAB.

4.7.2 Bildgebungs- und Laborparameter

Bei den 18 Patienten der Gruppe 1 stieg nach einem „follow-up“ von 3-6 Monaten die LV-EF im Mittel von 17 ± 6 auf $42\pm 12\%$; der z-score des LVEDD fiel von $+6,9\pm 1,3$ auf $3,3\pm 1$.

Die Serum BNP-Werte fielen von im Mittel 3089 ± 2542 vor PAB auf 158 ± 103 nach 3-6 Monaten (**Tabelle 14**).

Tabelle 14: Follow-up nach 3-6 Monaten (N 17).

	Bei Aufnahme (mean±SD)	Nach 3-6 Monaten (mean±SD)	p-value
LV-EF(%)	17±6	42± 12	<0,001
LVEDD (mm)	46±5	36±7	
z-Score LVEDD	6,9±1,3	3,3±1,6	<0,001
BNP (ng/l)	3089±2642	158±103	=0,03

LV-EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; BNP: B-type natriuretic peptide; SD: Standardabweichung.

4.7.3 PAB-Gradient und interventionelles De-Banding

Bei den im follow-up untersuchten 18 Patienten wurde im weiteren Verlauf, mit kontinuierlicher Zunahme des PAB-Gradienten, eine rechtsventrikuläre Hypertrophie und eine unterschiedlich stark ausgebildete hypertrophe Reaktion des LV beobachtet. Die echokardiographischen Messungen ergaben im Mittel nach 14±9 Monaten einen mittleren Druckgradienten über dem PAB von 72±20 mmHg, entsprechend etwa 80-100% des gemessenen Systemdruckes. Ein vollständiges oder partielles De-Banding wurde mit Ballontechnik während einer Herzkatheteruntersuchung in Analgosedierung, nach einem Median von 10,5 Monaten (min-max 3,9-36,5 Monaten), bei 14 Patienten durchgeführt. Fünf Patienten wurden nach weiteren 2 Jahren nochmals nachdilatiert. In der letzten hier dokumentierten Untersuchung, im Median 32 Monate nach Anlage des PAB, wurde ein residualer Gradient von im Mittel 36±7 mmHg gemessen (**Abbildung 9**).

Vor Ballondilatation konnte bei allen Patienten ein leichter Anstieg des BNP gemessen werden, um wenige Tage nach dem Eingriff wieder auf nahezu Normalwertniveau abzufallen.

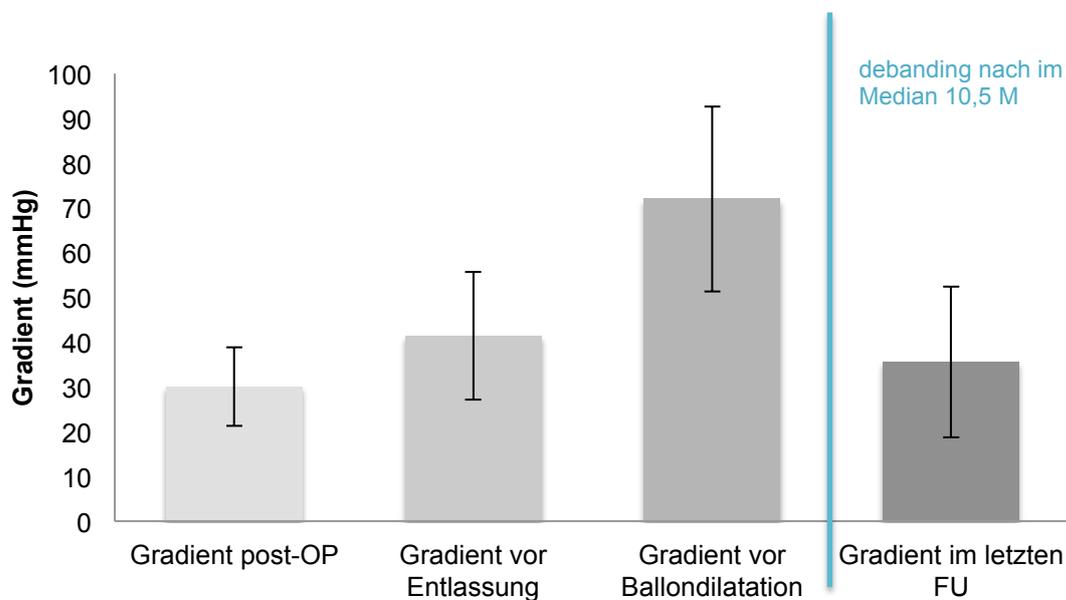


Abbildung 9: Verlauf des PAB-Gradienten im follow-up (M: Monate, FU: follow-up).

4.7.4 Letalität nach pulmonalarteriellem De-Banding

Bei allen Kindern konnte das interventionelle De-banding mit Ballontechnik ohne Letalität angeboten werden. Bei 2 Patienten (Patient 3, 6), die ein linksventrikuläres „Non-compaction“ als Ursache der Kardiomyopathie aufwiesen, wurde eine Ballondilatation 17 und 11 Monate nach PAB durchgeführt. Nach der komplikationsfreien Prozedur resultierte ein Restgradient von weniger als 20 mmHg, entsprechend der Definition eines vollständigen De-banding. Unmittelbar nach der Prozedur bestand weiterhin eine gute linksventrikuläre Funktion. Der Zustand beider Patienten verschlechterte sich jedoch in den darauffolgenden Wochen zunehmend. Bei einem Patienten erfolgte eine Anmeldung für die Herztransplantation. Als Überbrückungsmaßnahme wurde das Kind an ein Kunstherz der Firma Berlin-Heart ® angeschlossen; er starb an einer Komplikation einer septischen Thromboembolisation 82 Tage nach dem De-Banding im Alter von 21 Monaten. Das zweite Kind erhielt ein leider erfolgloses Re-PAB, da die Eltern aus religiösen Gründen eine Listung zur HTX ablehnten. Das Kind verstarb 68 Tage nach Ballondilatation des PAB, im Alter von 16 Monaten.

4.8 Ergebnisse im Langzeitverlauf

4.8.1 Klinischer Verlauf

Die letzten Untersuchungsdaten wurden im Mittel nach 38 ± 28 Monaten (Median 32 Monate, min-max 6-110 Monate) erhoben. Alle 16 der ursprünglich 21 Kinder von Gruppe 1 im transplantationsfreien Verlauf, zeigten im Langzeit-follow-up eine drastische Verbesserung ihres klinischen Funktionszustandes. Bei 11 Patienten wurde ein Ross-Stadium I und bei 5 Kindern ein Stadium II diagnostiziert (**Abbildung 10**). Allerdings blieben alle Patienten im Langzeitverlauf unter einer Therapie mit Bisoprolol in einer Dosierung von 1,25 mg oder 2,5 mg am Tag, zum Teil auch unter einer zusätzlichen Therapie mit Lisinopril und Spironolacton. Kein Patient wurde in der Nachsorgezeit für eine Herztransplantation bei Eurotransplant gelistet.

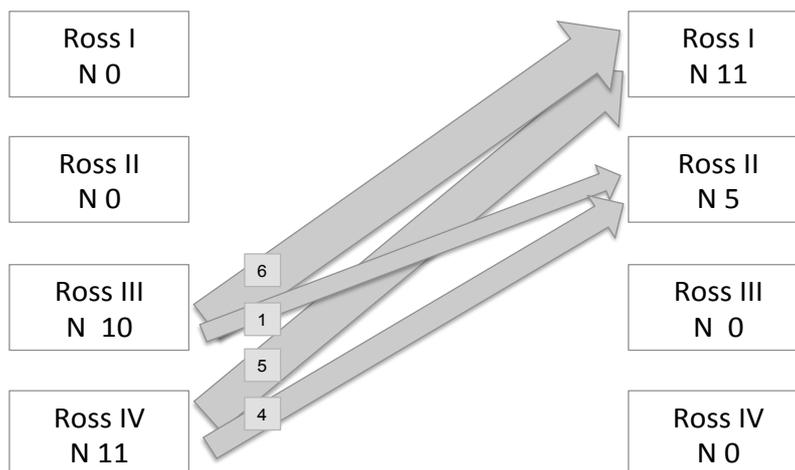


Abbildung 10: Vergleich des Ross-Stadiums bei Aufnahme und im follow-up.

Die Perzentilenkurven für das Gewicht, basierend auf Daten der WHO-Perzentilenwerte (91), zeigten im Langzeit-follow-up ein altersentsprechendes Wachstum in Jungen und Mädchen (**Abbildung 11** und **Abbildung 12**).

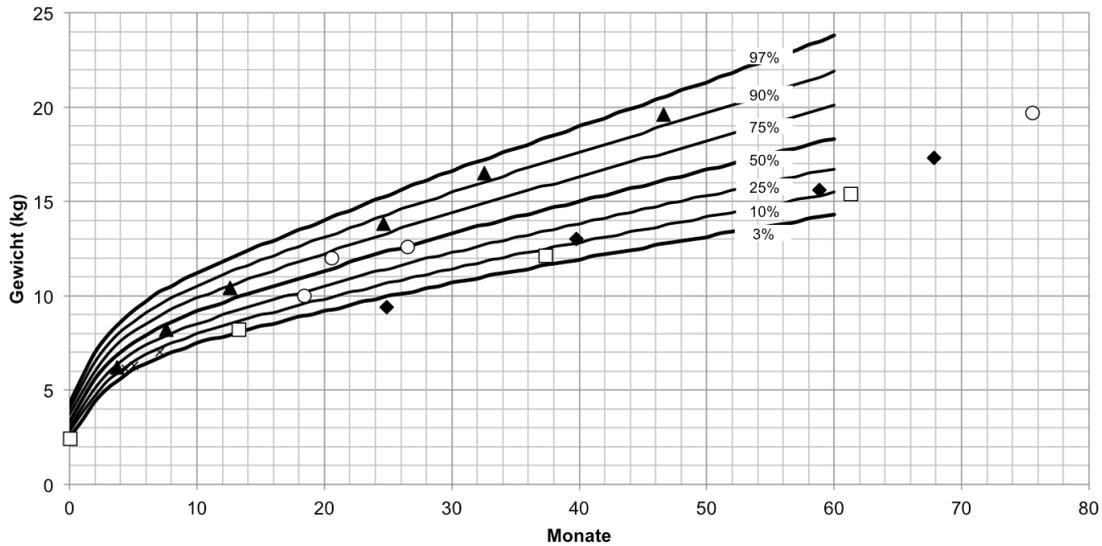


Abbildung 11: Perzentilenkurven für Gewicht (Jungen): Patienten 1, 2, 4, 11, 15.

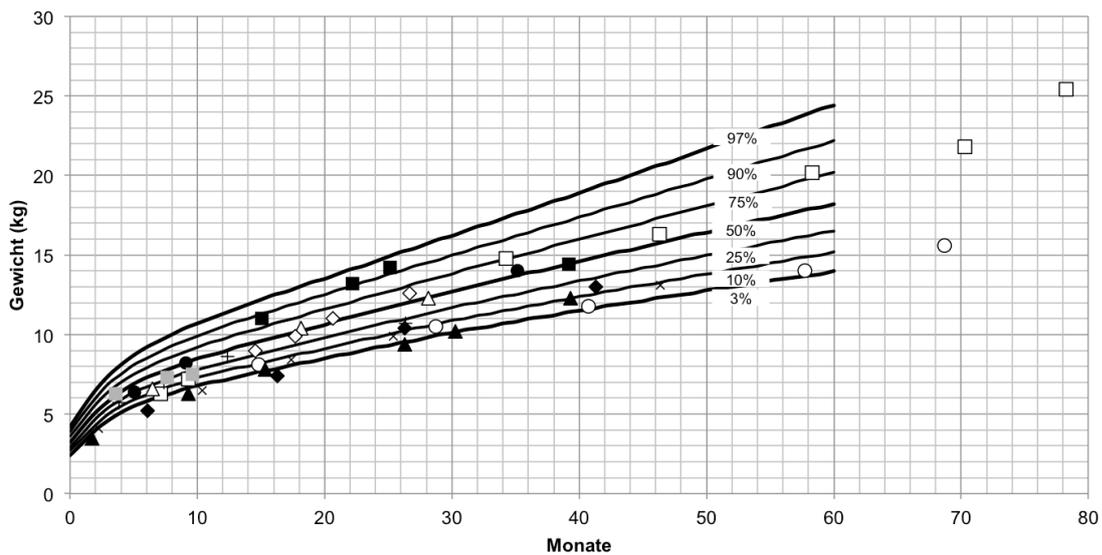


Abbildung 12: Perzentilenkurven für Gewicht (Mädchen): Patienten 5, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 16, 18, 20, 21.

4.8.2 Morbidität und Letalität im Langzeitverlauf

Die Gesamtsterblichkeit bzw. das transplantationsfreie Überleben wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurve, mit einem 95-prozentigem Konfidenzintervall (95% CI) dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurve berechnet eine Überlebensrate unserer Patienten mit DCM nach kombiniert medikamentös-chirurgischer Therapie von 100% (95% CI, von 83%

bis 100%) nach 1 Jahr und 87% (95% CI, von 70% bis 100%) nach 2 und 5 Jahren (**Abbildung 13**).

Das transplantationsfreie oder ereignisfreie Überleben (Ereignis für Tod oder Herztransplantation) berechnet sich dagegen bei 86% (95% CI, von 71% bis 100%) nach 1 Jahr und 73% (95% CI, von 53% bis 94%) nach 2 und 5 Jahren (**Abbildung 14**).

Im Langzeit-follow-up (>3 Jahre nach PAB) verstarb bisher kein weiteres Kind.

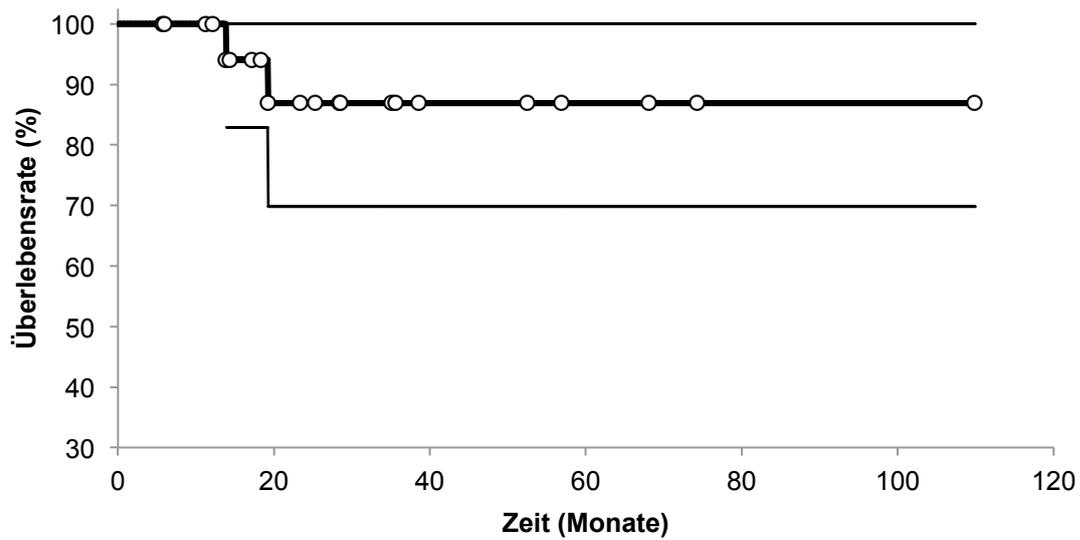


Abbildung 13: Kaplan-Meier Überlebenskurve der Patienten (N 21) mit DCM nach PAB, mit 95% CI.

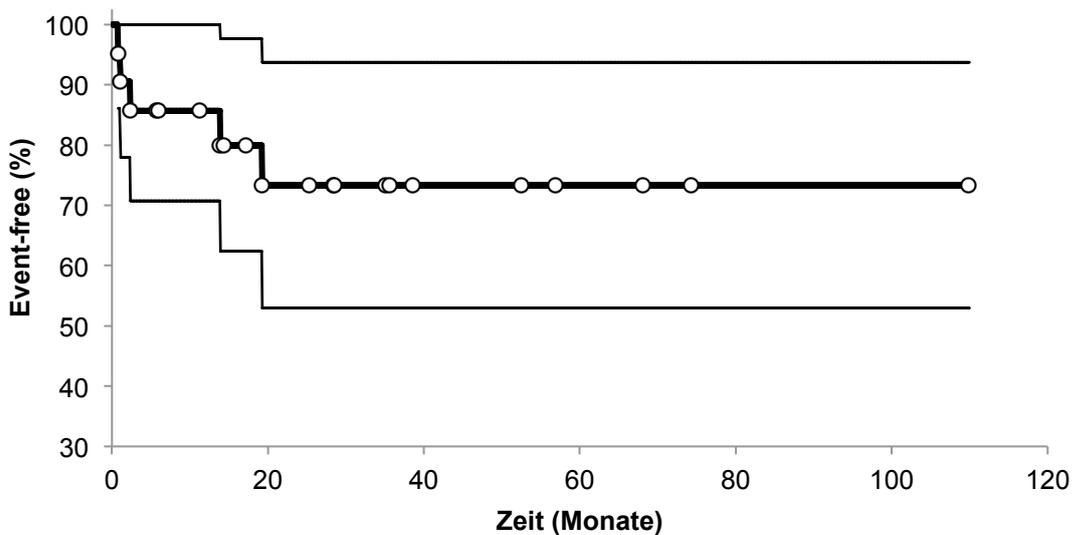


Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve der transplantationsfreien Überlebensrate (N 21) der Patienten mit DCM nach PAB, mit 95% CI.

4.8.3 Bildgebungsparameter und Laborparameter

Bei den letzten Untersuchungsdaten (n=16) nach im Median 32 Monaten (6-110 Monate) stieg die LV-EF im Mittel auf $58 \pm 8\%$ an, der LVEDD reduzierte sich auf 35 ± 5 mm, entsprechend einer Normalisierung mit z-Wert von $+0,9 \pm 0,8$.

Die BNP-Werte erreichten ebenfalls Normalwerte von gleichaltrigen Kindern ohne DCM mit einem Wert im Mittel von 64 pg/ml (**Tabelle 15**).

Tabelle 15: Vergleich mittelfristige versus langfristige Nachbeobachtung (N16).

	Nach 3-6 Monaten (mean±SD)	Im letzten FU (mean±SD)	p-value
LV-EF(%)	42± 12	58±8	<0,001
LVEDD (mm)	36±7	35±5	
z-Score LVEDD	3,3±1,6	0,9±0,8	<0,001
BNP (ng/l)	158±103	64±82	<0,001

LV-EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; BNP: B-type natriuretic peptide; SD: Standardabweichung.

Bei allen Kindern fand sich eine leicht-gradige konzentrische hypertrophe Reaktion des LV, die auch mehrere Jahre nach Dilatation des PAB weiterhin beobachtet werden

konnte. Im letzten FU wurde eine mittlere hintere Wanddicke des LV und eine mittlere Ventrikelseptumdicke von 6 ± 1 mm gemessen, entsprechend einem mittleren z-score von +2.

4.9 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass unsere spezifische Herzinsuffizienztherapie zusammen mit der Anlage eines PAB bei den „Respondern“ zu einer signifikant positiven Entwicklung vom Tag der Aufnahme bis zur letzten Untersuchung nach im Median 32 Monaten geführt hat. Der erste Patient, postnatal 2 Monate zur HTX gelistet, wird bereits seit 9 Jahren nachbetreut; er befindet sich im Ross Stadium I und die Herzfunktion ist, bei nur noch leicht auffallender hypertropher linksventrikulärer Morphologie, normalisiert. Ebenso sind weitere 4 Patienten seit mehr als 5 Jahren im follow-up, alle im Ross-stadium I und meist unter alleiniger niedrigdosierter Therapie mit Bisoprolol.

Zwei Patienten mit LVNC, die initial sehr gut auf die Anlage eines PAB reagiert hatten, erfuhren eine rasche Verschlechterung nach vollständigem De-Banding mit Ballontechnik; beide sind nach der Prozedur verstorben. Bei einem weiteren Patienten, bei dem, nach Ballondilatation, kein Restgradient mehr zu messen war, scheint, nach mehreren Jahren, eine leichte Verschlechterung der LV-Funktion einzutreten, das mit leichtem Anstieg des BNP zu beobachten ist. Elf weitere Patienten, mit einem follow-up von 0,5 bis 5 Jahren, scheinen bisher alle eine sehr positive Entwicklung zu erfahren. Bei allen wurde darauf geachtet, dass ein geringer Restgradient, im Sinne eines partiellen De-Banding, bestehen bleibe.

4.9.1 Überblick

Die drei Parameter LV-EF (**Abbildung 15**), LVEDD (**Abbildung 16**) und BNP (**Abbildung 17**), die in regelmäßigen Abständen während des gesamten Verlaufs untersucht und erfasst wurden, unterstreichen die vor allem entscheidend wichtigen klinischen Verbesserungen im Langzeitverlauf, bis hin zur Normalisierung.

Die erhobenen Werte (ausgedrückt in Mittelwerten \pm Standardabweichung) können anhand der folgenden Balkendiagramme zusammengefasst veranschaulicht werden.

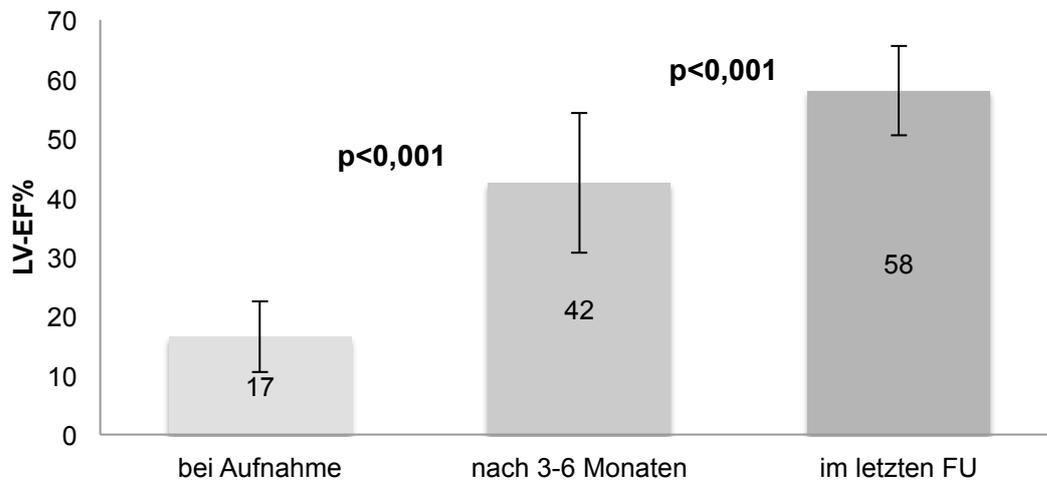


Abbildung 15: Anstieg der LV-EF% im Verlauf.

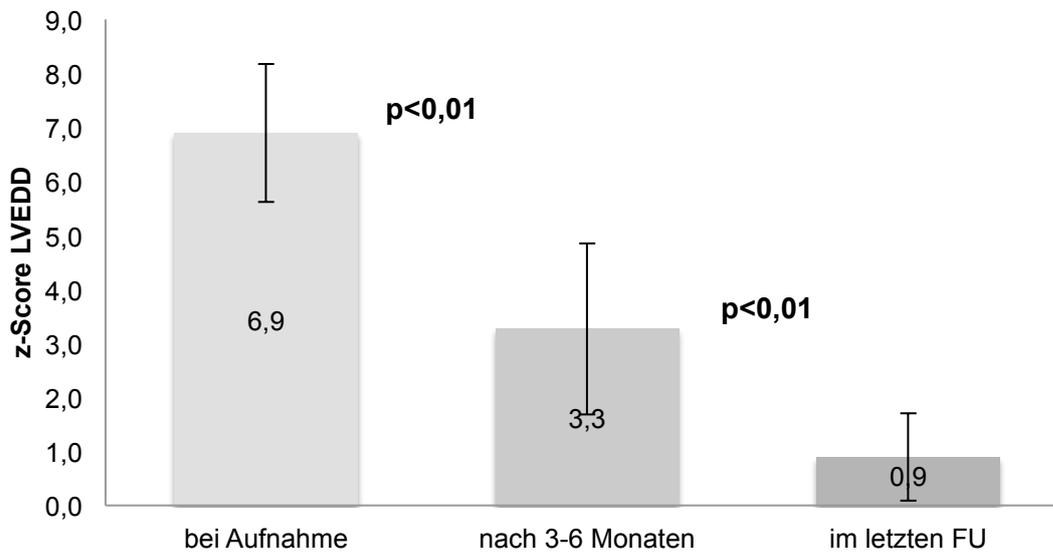


Abbildung 16: Veränderung des LVEDD im Verlauf (z-score).

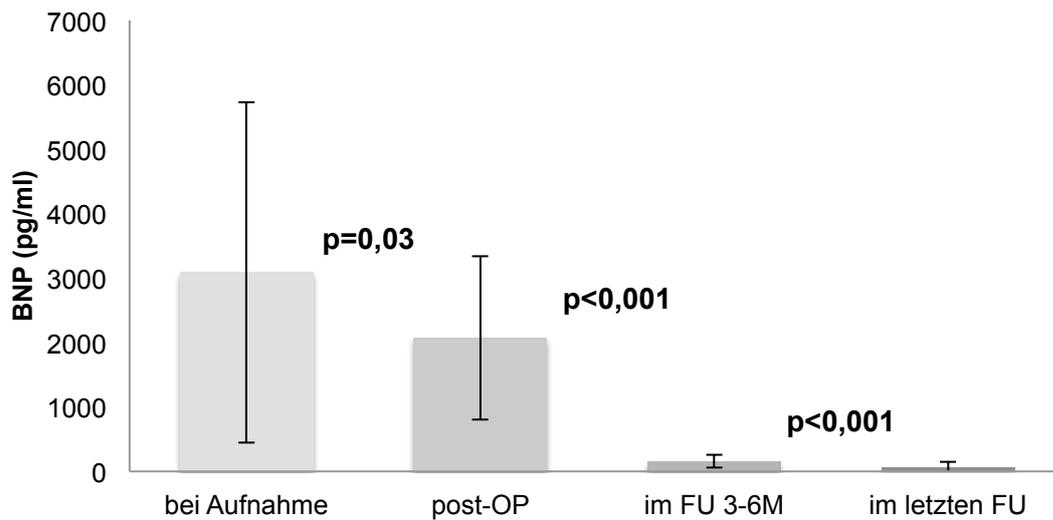


Abbildung 17: BNP-Abfall im Verlauf.

Zu unterstreichen ist, dass sich die Herzgrößen, die Form der Ventrikels und die Herzfunktion nach kombinierter medikamentöser und chirurgischer Therapie nicht nur verändert, sondern beinahe normalisiert haben (**Abbildung 18**).

Nach 3 Jahren konnte in 62% aller Patienten und in 81% der Patienten im transplantationsfreien Verlauf eine normalisierte Herzfunktion gemessen werden.

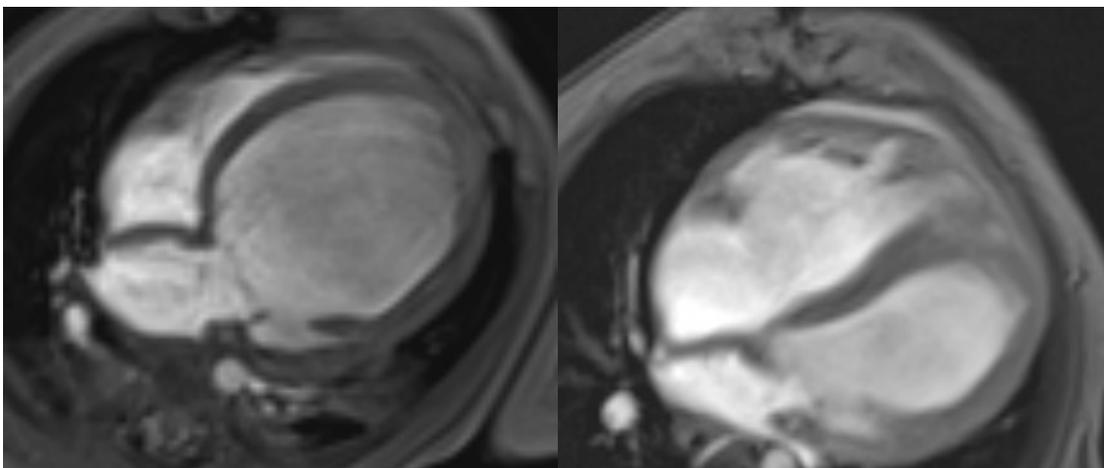


Abbildung 18: MRT vor (links) und 12 Monate nach PAB (rechts).

5 Diskussion

Kardiomyopathien sind Erkrankungen des Herzmuskels mit hoher Morbidität und Letalität. Die dilatative Kardiomyopathie ist mit einer Inzidenz von 0,57/100.000 (4) die häufigste Form. Die DCM ist eine progressive Erkrankung mit schlechter Prognose, ungefähr 40% der Erkrankten müssen innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung sterben oder bedürfen einer Herztransplantation (7).

Effektive Therapieoptionen gibt es bis heute nicht; trotz der medizinischen Fortschritte scheint die Wiederherstellung einer normalen Herzfunktion zur Zeit noch sehr begrenzt (92). Die Herztransplantation stellt sicherlich eine erfolgreiche Therapiemaßnahme dar, aber sie bleibt eine Palliation mit vielen Problemen in der Nachsorge. Die Sterblichkeit konnte mit zunehmender Erfahrung und neuen Immunsuppressiva stetig verbessert werden. Die mittlere Überlebensrate beträgt nach 5 Jahren 72%, bei Kindern unter 1 Jahr sogar 80% (77). Die Nebenwirkungen einer lebenslangen Immunsuppression und die Tatsache einer limitierten Funktionsdauer des transplantierten Organs und der Notwendigkeit einer Re-Transplantation im Jugend- oder frühen Erwachsenenalter sind jedoch evident. Zudem muss berücksichtigt werden, dass die Option einer Herztransplantation für Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz insgesamt nur für einzelne Kinder und nur in wenigen, reichen Ländern zur Verfügung steht.

Die DCM ist definitionsgemäß eine Erkrankung der myokardialen Funktion. Charakteristisch ist ein myokardialer-interstitieller Umbau, auch „cardiac remodeling“ genannt. Die Veränderungen der Hämodynamik, die Aktivierung von neurohumoralen Systemen, und viele derzeit noch unbekannte Mechanismen spielen bei der Abwärtsspirale eines negativen Remodeling eine große Rolle (35). Endergebnis ist ein Umbau auf molekularer, zellulärer und interstitieller Ebene mit nachfolgender myokardialer Fibrose, die zu einer Verdünnung der Herzmuskulatur und damit einer zunehmenden Dilatation führt. Diese Veränderungen beeinflussen die Morphologie des systemischen Ventrikels. Die physiologisch schmale „Birnenform“ des linken Ventrikels ändert sich zur pathologisch runden „Apfelform“ (**Abbildung 22**). Dies beeinträchtigt die ventrikulo-ventrikuläre Interaktion und führt zum zunehmenden Funktionsverlust beider Ventrikel.

Das hier dargestellte konservativ-chirurgische Therapiekonzept beruht auf der Hypothese, dass durch ein Zusammenspiel von gezielten medikamentösen und mechanischen Behandlungsformen der „negative“ Remodeling-Prozess aufgehalten und durch einen „positiven“ Remodeling-Prozess rückgängig gemacht werden kann („reverse remodeling“). Zur Wiederherstellung der kardialen Funktion wurde die

Beeinflussung der morphologisch sichtbaren Herzkammerveränderungen dabei im Besonderen berücksichtigt.

5.1 Medikamentöse Therapie

Im historischen Kontext wurden die Symptome der Herzinsuffizienz als Ursache einer Herzerkrankung zuerkannt. Die Therapie zielte darauf hin, diese Symptome zu lindern. Die Pathophysiologie war nicht bekannt; eine „Goldblatt“-Lagerung in aufrechter Position (93) und später entwässernde Medikamente sollten Ödeme und Dyspnoe symptomatisch behandeln (**Abbildung 19**).



Abbildung 19: „Goldblatt“-Lagerung, entnommen aus Goldblatt E., Lancet 1962 (93).

Erst in den letzten Jahrzehnten wurden wichtige Zusammenhänge der Pathophysiologie einer Herzinsuffizienz entschlüsselt: bei erwachsenen Patienten zeigte die gezielte antagonistische Behandlung der aktivierten Systeme erhebliche positive Auswirkungen auf die Langzeitprognose. Große Studien zeigten, dass eine signifikante Verminderung der Morbidität und Letalität bei Patienten im NYHA-Funktionsstadium II-IV erzielt werden konnte. Die gezielte Therapie mit β -Blockern, ACE-Hemmern und Mineralkortikoidrezeptor-Blockern gehört seitdem zur Standardtherapie erwachsener Patienten mit Herzinsuffizienz (38).

Bei der Behandlung von herzinsuffizienten Kindern hat sich hingegen in den letzten Jahrzehnten nicht viel geändert. Die fehlende Möglichkeit großer randomisierter Studien und daher die fehlende Evidenz der Wirksamkeit verschiedener Therapien, haben dazu geführt, dass die gängigen Therapieansätze unverändert geblieben sind. Immer noch sind Diuretika und Digoxin die meist verschriebenen Medikamente, 87% der Patienten mit symptomatischer DCM werden damit behandelt (73).

Der medikamentöse Therapieansatz in Gießen hat unter pathophysiologischen und medikamentösen Kenntnissen und trotz fehlender kontrollierter Studien das Ziel, auch Kindern mit Herzinsuffizienz eine effiziente medikamentöse Therapie zukommen zu lassen. Wir sind davon überzeugt, dass gerade bei Kindern, mit deren enormen endogenen Regenerationspotential (42), eine antikongestive Behandlung auf Myozytenebene das Potential hat, ein kardiales Remodeling zu induzieren, ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern und sogar eine Reversion der Erkrankung zu ermöglichen. (35). Der komplexe und multimodale Remodeling-Prozess spielt im Fortschreiten der Erkrankung eine Hauptrolle, daher sollte auch die Therapie auf diesen Umbauprozess und dessen Reversion zielen.

In diesem Kontext werden Medikamente verwendet, die diesen pathophysiologisch-orientierten Kenntnissen gerecht werden. Die Erfahrung über mehr als eine Dekade zeigt, dass die Kombination des hochspezifischen β 1-Rezeptorblockers Bisoprolol (B), des „tissue“ ACE-Hemmers Lisinopril (L), und des Aldosteron-Antagonisten Spironolacton (S) auch für die Langzeittherapie zu Hause bestens geeignet ist. Diese Medikamente sind zudem einfach in ihrer Handhabung was Sicherheit, Verträglichkeit und Elterncompliance angeht, sodass auch ein herzinsuffizienter Säugling oder ein Kleinkind davon profitieren. Diese Medikamente werden nur einmal täglich verabreicht, die Dosierung von Bisoprolol und Lisinopril ist in den meisten Fällen mit etwa 0,1-0,2mg/kg pro Tag übereinstimmend, sodass Verwechslungen kaum entstehen können. Auch der Aldosteron-antagonist Spironolacton bedarf nur der einmaligen Gabe am Tag in einer Dosis von 1-2mg/kg. Die Compliance der Eltern garantiert eine gute Adhärenz bei der Medikamenteneinnahme, eine wichtige Voraussetzung zur erfolgreichen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen. Die Auswirkungen dieses vereinfachten Medikationsschemas („BLS-Kombination“) lassen sich, unter Kontrolle von Surrogat Parametern wie Herzfrequenz, Atemfrequenz, Gewichtszunahme und Abfall des BNP im Serum, unmittelbar nachvollziehen; diese Beobachtungen, wie an den hier präsentierten Kindern mit terminaler DCM, unterstützen unsere Erfahrung.

5.1.1 β -Blocker

Durch die Blockierung von β -Rezeptoren können β -Blocker die Herzfrequenz senken und zudem die Toxizität einer chronischen Stimulation vor allem der β 1-Rezeptoren und der daraus folgenden Myokardnekrose reduzieren (94). Schon der Nachweis einer erhöhten Herzfrequenz ist bekannterweise mit einer schlechten Prognose assoziiert. Je höher die Herzfrequenz desto höher die Wahrscheinlichkeit einer Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz (95).

Laut PCM-Register werden nur 4% der pädiatrischen Patienten mit β -Blockern behandelt (73). Die wenigen, meist kleinen Studien bei pädiatrischen Patienten ergaben unterschiedliche Ergebnisse. Zwei kleinere kontrolliert-randomisierte Studien von Azeka 2002 (68) und Buchhorn 2001 (69), sowie mehrere kleine Beobachtungsstudien (Buchhorn 1998 (96), Rusconi 2004 (97), Shaddy 1999 (98)) dokumentierten ein positives Endergebnis. Die größte und meist zitierte β -Blocker Studie von Shaddy 2007 zeigte jedoch keine Vorteile der Therapie mit Carvedilol bei kindlichen Patienten gegenüber der Placebo-Gruppe. Obgleich zum Einen viel zitierte Kritikpunkte am Studiendesign und der Inhomogenität der untersuchten Patientengruppe im Hinblick auf Alter, Ätiologie und therapierbarem Schweregrad der Herzinsuffizienz aufkamen, und zum Anderen auch eine unzureichende β -Blocker Dosierung wegen der begleitende Diuretikatherapie erwähnt wurde (99), begründete diese Arbeit den „Nihilismus“ der Herzinsuffizienztherapie bei Kindern. Carvedilol ist, wie Propranolol, ein nicht selektiver β -Blocker; folgt man den erworbenen Kenntnissen von Miyamoto et al (53), sollten diese jedoch, gerade bei Kindern mit DCM bedingter Herzinsuffizienz, nicht die erste β -Blocker Wahl darstellen. Miyamoto et al. demonstrierte bei rezeptorphysiologischen Untersuchungen explantierter Herzen, dass bei pädiatrischen, nicht aber bei adulten Patienten, eine down-Regulation von β_2 -Rezeptoren nachweisbar ist. Eine weitere Blockade von β_2 -Rezeptoren ist daher von ihr als eher kontraproduktiv beschrieben (53). Auch das Nebenwirkungsprofil von nicht-selektiven β -Blockern, wie Carvedilol und Propranolol, ist gerade bei Säuglingen mit Herzinsuffizienz unvorteilhaft. Oftmals fallen die Kinder mit DCM durch respiratorische Infekte, mit asthmoidem Husten bis hin zur Bronchiolitis, als Erstsymptomatik einer Herzinsuffizienz auf. Auch aus dem Gesichtspunkt des Nebenwirkungsprofils ist eine nicht-selektive Blockade aller β -Rezeptoren daher nicht unproblematisch.

Darüberhinaus wird schon seit zwei Dekaden hypothetisiert, dass, zumindest bei der akuten Herzinsuffizienz, eine kurzfristige Stimulation von β_2 -Rezeptoren von Vorteil für die myokardiale Funktion sein könnte (55). Mittlerweile wurde die Annahme bestätigt, dass β_2 -Rezeptoren kardioprotektive und β_1 -Rezeptoren kardiotoxische Eigenschaften haben (54).

Aufgrund der aktuellen Datenlage und unserer eigenen, sehr positiven Erfahrungen mit dem hoch selektiven β_1 -Blocker Bisoprolol, werden in unserer Klinik alle Kinder mit DCM damit behandelt. In akuten Situationen einer Herzinsuffizienz wird die Kombination eines β_1 -Blockers mit einem β_2 -Agonisten immer erwogen und im Einzelfall erfolgreich eingesetzt.

5.1.2 ACE-Hemmer

ACE-Hemmer sind Medikamente, die das aktivierte RAAS unterbinden; die erste große Studie Ende der 80-er Jahre (CONSENSUS) an Erwachsenen im NYHA Stadium IV zeigte eine signifikante Verbesserung der NYHA-Klasse und eine Reduktion der Sterblichkeitsrate von 26% (36). Später haben zahlreiche weitere Studien den positiven Effekt der Therapie mit ACE-Hemmern bestätigt; seitdem gehören diese mit hohem Empfehlungs- und Evidenzgrad zur Standardtherapie bei Erwachsenen mit Herzinsuffizienz. Ein aktiviertes RAAS hat nicht nur Vasokonstriktion und eine erhöhte Natrium- und Wasserretention zur Folge, sondern ist auch am Remodeling Prozess vor allem der Gefäßwände und des Myokard beteiligt. ACE-Hemmer unterbrechen diese Umbauprozesse indem sie die Bildung von Angiotensin II, Aldosteron, Endothelin (ET1, ET3) und Wachstumshormone (TGF-beta 1) supprimieren und die Freisetzung von wachstumshemmenden Gewebshormonen wie Kinine und Prostaglandine, sowie von Stickstoffmonoxid (NO) begünstigen (100).

Es gibt nur eine, kürzlich publizierte, kontrolliert randomisierte Studie an Kindern, die die Wirkung von ACE-Hemmern bei 230 Kindern mit „single-ventricle“ Physiologie untersucht. Es konnte kein Vorteil, im Sinne von Verbesserung der Ventrikelfunktion oder Verbesserung des klinischen Zustands, gezeigt werden (101). Kleinere Beobachtungsstudien konnten dagegen einen Vorteil der ACE-I Therapie zeigen, so konnte z.B. Lewis et al. in Patienten mit DCM, die mit Enalapril behandelt worden waren, eine Sterblichkeitsreduktion beobachten (102).

Laut PCM-Register werden heute 70% der herzinsuffizienten Kinder mit ACE-Hemmern behandelt (73). Unter Berücksichtigung der derzeitigen Kenntnisse benutzen wir, trotz fehlender Evidenz, eine Therapie mit ACE-Hemmern; darüberhinaus sind wir überzeugt, dass ein „tissue“ spezifischer long-acting ACE-Inhibitor und nicht ein „serum“-ACE-Inhibitor, wie Captopril (103), auch bei Kindern erhebliche Vorteile bietet: zum einen wegen der besseren direkten und indirekten myokardialen anti-remodeling Eigenschaften, zum anderen aufgrund eines vorteilhafteren Wirk- und Nebenwirkungsprofils. In diesem Kontext sind Lisinopril oder Ramipril als langwirksame „tissue“ ACE-Hemmer die von uns bevorzugten ACE-Inhibitoren.

5.1.3 Aldosteron-Antagonisten

Zur vollständigen Hemmung der neuro-humoralen Reaktion einer Herzinsuffizienz wird als triple-Therapie zusätzlich zu β -Blockern und ACE-Hemmern ein Aldosteron-Antagonist eingesetzt. Die kardioprotektiven Eigenschaften von Aldosteron-Antagonisten und deren Zusammenhang mit einem geringeren Sterblichkeitsrisiko sind schon seit längerem bekannt (104). Aldosteron hat eine direkte Wirkung am Herzen

durch Mineralkortikoid-Rezeptoren im Myokard und verursacht, bei chronisch erhöhten Werten, eine Myokardfibrose; zudem verursacht ein Hyperaldosteronismus eine erhöhte Kalium- und Magnesiumausscheidung und eine reduzierte Katecholamin-Wiederaufnahme im Myozyten. Aldosteron-Antagonisten beugen demnach dem kardialen Remodeling vor, indem sie eine Myokardfibrosierung reduzieren; zudem unterbinden sie aufgrund ihrer kaliumsparenden Eigenschaften die negativen Effekte der Schleifendiuretika (105).

5.1.4 Diuretika

Diuretika, in Kombination mit Digoxin, spielen in der symptomatischen Herzinsuffizienztherapie von Kindern immer noch die Hauptrolle. Knapp 90% der Kinder erhalten diese symptom-orientierte „antikongestive“ Therapie. In der Akuttherapie sind Diuretika unumgänglich, in der chronischen Therapie aber möglichst zu vermeiden. Diuretika, vor allem Schleifendiuretika wie Furosemid, aktivieren das RAAS, mit den genannten Konsequenzen. Eine chronische Therapie mit Furosemid ist mit deutlich erhöhten Plasmarenin- und vor allem Aldosteronkonzentrationen und einem raschen Fortschreiten des kardialen Umbaus und der Herzinsuffizienz assoziiert (106). Zusätzlich ist eine effiziente Dosierung von β -Blockern und ACE-Inhibitoren, bei einem Diuretika-bedingten intraarteriellen Volumenmangel, ohne die Gefahr eines Blutdruckabfalls, nicht möglich.

5.1.5 Digoxin

Digoxin, eines der ältesten Herzmedikamente, gehört in >90% der Fälle zusammen mit Diuretika zur klassischen antikongestiven Medikation. Von uns wird Digoxin als „fourth-line“ Medikament eingesetzt, vor allem bei Patienten, bei denen keine adäquate Frequenzsenkung mit β -Blockern erzielt werden kann. Die Notwendigkeit einer strengen Kontrolle der Spiegel, aufgrund der geringen therapeutischen Breite mit toxischen Nebenwirkungen, stellt eine Einschränkung für die Langzeittherapie bei Kindern dar. Es ist jedoch zu bemerken, dass Digoxin-Präparate bei Neugeborenen und Säuglingen im Gegensatz zum erwachsenen Herzen eine positiv-inotrope Wirkung besitzen, die auf dem oben beschriebenen unterschiedlichen „Calcium-handling“ der Myozyten beruht. Im Umkehrschluss sollte daher bei diastolischer Dysfunktion des Herzens, speziell bei jungen Kindern, auf eine Digoxin-Therapie verzichtet werden.

5.1.6 L-Thyroxin

Auch spielt die Therapie mit L-Thyroxin eine wesentliche Rolle in unserer Behandlung der Patienten mit DCM im Endstadium. Schon seit mehr als 60 Jahren wird darüber

diskutiert, dass Schilddrüsenhormone in der Genese der Herzinsuffizienz eine wichtige Rolle spielen könnten. Zum einen weiß man schon seit langem, dass eine Hypothyreose zu einer Verschlechterung der kontraktiven und relaxierenden Funktion des linken Ventrikels, sowie zu einem erhöhten peripheren Gefäßwiderstand führt (107); zum anderen ist seit kurzem bekannt, dass eine kardiale Dekompensation die Entwicklung eines „low-T3-Syndroms“ begünstigt; eine direkte Korrelation zwischen NYHA-Stadium und Schwere dieses low-T3-Syndroms wurde ebenso beobachtet. Die Befunde zeigen ein normales TSH, ein normales T4 und ein erniedrigtes T3 (108). Neben der Verschlechterung der systolischen und diastolischen Funktion, führt ein T3-Mangel zu einem cardiac Remodeling; die T3-Substitution führt dagegen zu einer positiven inotropen und lusitropen Wirkung durch Erhöhung der β -adrenergen Rezeptordichte, durch Erhöhung der sarkoplasmatischen Kalzium-ATP-ase und durch mehrere weitere molekulare Mechanismen, verbessert die koronare Durchblutung, fördert die Angiogenese, verringert die Apoptose der Myozyten und verhindert die interstitielle Fibrosierung (107). Eine T3-Substitution kann somit ein „reverse remodeling“ begünstigen.

5.1.7 Supportive Therapie

Die hier beschriebene supportive Therapie zielt vor allem darauf, die intrazelluläre Energiegewinnung zu verbessern. Coenzym-Q ist für den Elektronentransport zwischen den Enzymkomplexen I-IV in den Mitochondrien beteiligt. Die dabei frei werdende Energie wird zur Gewinnung von ATP eingesetzt. Coenzym-Q ist daher an der Energiegewinnung in den Mitochondrien beteiligt, was die hohe Konzentration im Herzmuskel erklärt. Zudem ist Coenzym-Q ein wichtiges mitochondriales Antioxidans. Auf der Basis von Herzbiopsien konnte gezeigt werden, dass im Myokard von Patienten mit Kardiomyopathie geringere Konzentrationen von Coenzym-Q-10 gemessen werden konnten und dass die Konzentration von Q-10 mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz abnimmt (109). Daher wurde hypothesisiert, dass eine Therapieergänzung mit Coenzym-Q-10, die Energie-Freisetzung verbessern und einen positiven Einfluss auf die Erkrankung haben könnte. Eine 2012 publizierte Meta-Analyse, die die Auswirkungen einer Behandlung mit Coenzym-Q-10 in Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz untersuchte, zeigte eine signifikante Verbesserung der Ejektionsfraktion in den behandelten Patienten (110). Die untersuchten Studien waren allerdings sehr heterogen und die Begleittherapien sehr unterschiedlich. Eine letzte, 2014 publizierte, randomisierte doppel-blinde Studie konnte an 420 Patienten, die, zusätzlich zur Standardtherapie mit ACE-Hemmern und β -Blockern, mit Coenzym-Q-10 behandelt wurden, eine Verbesserung der NYHA-Klasse, des BNP's und der

Mortalitätsrate in der Coenzym-Q-10-Gruppe beweisen (111). Vereinzelt kleine Studien an Kindern haben die potentiell positive Wirkung der Zusatztherapie mit Coenzym-Q10 auch in Kindern zum Ausdruck gebracht (112)(113).

Auch L-Carnitin spielt eine essentielle Rolle im Energiestoffwechsel; L-Carnitin bindet und transportiert lang-kettige Fettsäuren durch die innere mitochondriale Membran, wo die Fettsäureoxidation stattfindet, reguliert die intrazelluläre Acyl-CoA-Homöostase, stabilisiert die mitochondriale Membran und schützt zudem vor oxidativem Stress (114). Ein Carnitin-Mangel, der auf genetische Ursachen (Carnitin-Transporter-Mangel) oder mangelnder Zufuhr zurückzuführen ist, kann eine Kardiomyopathie auslösen und nach Ersatz bei Mangelzuständen diese rückgängig machen(115). Ein Carnitinersatz sollte in kritisch kranken Patienten daher immer in Erwägung gezogen werden, bis die Ergebnisse der Stoffwechseluntersuchung vorliegen und ein Carnitinmangel ausgeschlossen werden kann.

Riboflavin (auch Vitamin B2) ist ein Vorläufer von Flavinmononukleotid und Flavinadenindinukleotid (Kofaktoren der Enzymkomplexe I und II) und ist daher für die mitochondriale Energiegewinnung ebenfalls bedeutsam; Riboflavin schützt zudem vor oxidativem Stress (116). Nicotinamid (auch Vitamin B3) stabilisiert die mitochondriale DNA, erhöht die mitochondriale Masse und Funktion und härtet die strukturellen Abweichungen aus (117). Positive Auswirkungen bei Patienten mit Mitochondriopathie wurden mit versprechenden Ergebnissen untersucht; dementsprechend empfiehlt die Leitlinie der Gesellschaft für Neurologie in Patienten mit Mitochondriopathie eine Therapie mit Coenzym Q, Riboflavin, L-Carnitin, und Kreatin-Monohydrat. Weitere verwendete Substanzen sind Vitamin B1, Vitamin E, Folsäure, Succinat, Alpha-Liponsäure (114).

Positive Auswirkungen der Therapien mit Vitamin B2 oder B3 in Patienten mit DCM wurden bisher nicht berichtet. Da jedoch negative Nebenwirkungen dieser Therapien nicht beschrieben wurden, haben wir die supportiven Präparate in unserem Therapieschema, bei Patienten mit nachgewiesener Mitochondriopathie, implementiert. Weitere Spurenelemente wie Zink und Selen, zwei wichtige Antioxidantien, dessen Mangel mit einer reversiblen Kardiomyopathie assoziiert wurde (118) (z.B. nach langjähriger ketogener Diät bei refraktärer Epilepsie (119)), werden routinemäßig bei Aufnahme untersucht und bei Bedarf ersetzt. Nicht nur Mangelernährung, sondern auch Malabsorption nach gastro-intestinalen Bypassoperationen kann Mangelzustände erklären (120). Bei herzinsuffizienten Kindern kann eine intestinale Stauung zu einer Malabsorption führen und eine Ersatztherapie erfordern.

5.1.8 Erythropoietin

Erythropoietin gehört ebenfalls zu unserer supportiven Therapie. Erythropoietin ist ein Glykoprotein, das für die Bildung roter Blutkörperchen verantwortlich ist (121). Ziel unserer Herzinsuffizienztherapie ist zum einen einen Hämoglobinwert >12 mg/l zu erzielen um einen essentiell adäquaten Sauerstofftransport zu ermöglichen ($DO_2 = CaO_2 \times CO$), zum anderen aber auch weitere „kardioprotektive“ Eigenschaften zu nutzen. Der Erythropoietin-Rezeptor ist in vielen Geweben exprimiert, auch in Endothelzellen und Kardiomyozyten, und es stellte sich heraus, dass Erythropoietin die Angiogenese fördert und Apoptose, oxydativen Stress und Inflammation hemmt (122). Die Förderung der Angiogenese basiert auf zwei Mechanismen: Stimulation und Proliferation von ausgereiften Endothelzellen aber auch Mobilisation von Stammzellen aus dem Knochenmark mit deutlichem Anstieg der zirkulierenden endothelialen Vorgängerzellen (123). Ob Erythropoietin, aufgrund dieser Eigenschaften, bei DCM vorteilhaft sein könnte, ist aktuell noch nicht bekannt. Bis jetzt haben nur kleine Studien an Mäusen gezeigt, dass, bei Doxorubicin-induzierter Kardiomyopathie, die myokardiale Funktion, nach Erythropoietin-Gabe, verbessert werden konnte (124)(125).

5.2 Pulmonalarteriellles Banding

Die Idee eines pulmonal-arteriellen Banding zur Behandlung einer DCM wurde mit der Erfahrung eines PAB bei Patienten mit ccTGA (84) und unseren Erfahrungen bei Neugeborenen mit dem Herzfehler eines hypoplastischen Linksherzen entwickelt. Ein PAB bei Patienten mit ccTGA wurde mit dem Ziel eines re-training des linken subpulmonal gelegenen Ventrikels angewendet, um, nach dem Training des LV auf Systemdruckniveau, eine doppelte Umkehr-Operation (atrialer und arterieller switch) zu ermöglichen. Erstaunlicherweise profitierten viele Patienten alleine von der „Palliation“ mit dem pulmonal-arteriellen Banding. Dabei wurde eine vorteilhafte Wiederherstellung der ventrikulo-ventrikulären Interaktion dermaßen evident, dass man auf eine äußerst risikoreiche Operation verzichtete (84). Von Metton et al. (87) wurde postuliert, dass sogar ein frühes prophylaktisches PA-Banding bei Neugeborenen mit ccTGA, nicht nur für eine spätere Doppel-„Switch“ Operation von Vorteil sein könnte, sondern diese möglicherweise nicht notwendig macht. Die Beibehaltung oder Wiederherstellung eines erhöhten Druckes im subpulmonal gelegenen linken Ventrikel verhindert eine Septum-Deviation bei Versagen des subaortal gelegenen rechten Ventrikels, und der damit verbundenen Trikuspidalklappeninsuffizienz, mit direktem Effekt auf ein verbessertes „outcome“.

Die Erfahrung, dass eine balancierte Druckbelastung der Ventrikel, durch Verhinderung einer pathologischen interventrikulären Septum-Deviation oder Wiederherstellung einer korrekten Septum-Stellung, direkte Auswirkungen auf deren Interaktion hat, war der Ausgangspunkt der Idee des PAB bei DCM. Der „crosstalk“ zwischen den beiden Ventrikeln sollte ein Therapieziel sein. Ein rechter Ventrikel mit noch guter Funktion sollte durch ein PAB eine verbesserte diastolische Füllung erfahren und gleichzeitig eine Stütze für einen hochgradig eingeschränkten und dilatierten linken Ventrikel sein (**Abbildung 20**). Die Idee war also den rechten Ventrikel durch ein Banding zu belasten, diese Belastung sollte das interventrikuläre Septum nach links rückverlagern, die Interaktion zwischen den Ventrikeln wiederherstellen und eine Regeneration und „inverse remodeling“ einleiten.

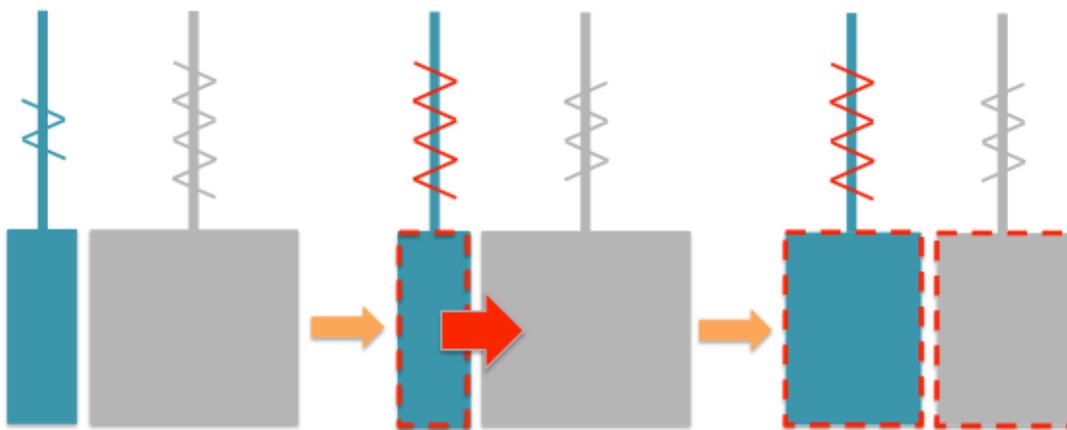


Abbildung 20: Skizze der Auswirkung des PAB bei LV-DCM.

Der erste von uns behandelte und 2007 publizierte Patient (79) zeigte in den ersten Monaten nach PAB eine überraschende Erholung der LV-Funktion und ein konzentrisches Remodeling des LV durch eine entsprechend induzierte Ventrikelseptumverschiebung mit Wiederherstellung der LV-Synchronie. Weitere Patienten folgten und die Ergebnisse blieben vielversprechend (89). Von den 21 Patienten, die in dieser Arbeit analysiert wurden, befinden sich aktuell 73% im transplantationsfreien Verlauf und davon kann in 81% eine normalisierte Herzfunktion festgehalten werden.

In den letzten Jahren rückt die Bedeutsamkeit dieser interventrikulären Interaktion immer mehr in den Vordergrund. Obwohl ein Zusammenspiel und eine Abhängigkeit des einen Ventrikels vom anderen bereits 1967 hypothetisiert und dokumentiert wurde (126), geriet die Untersuchung dieses Zusammenhangs in Vergessenheit, da sich die

meisten Studien getrennt entweder mit dem rechten oder dem linken Herzen befassten. Unbestritten jedoch ist, dass sich beide Ventrikel ein interventrikuläres Septum und ein Perikard teilen. Die Analyse der dreidimensionalen Anordnung myokardialer Muskelfasern mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung zeigte zudem, dass die beiden Ventrikel gemeinsame Muskelfasern an deren Oberfläche aufweisen, die sich vom linksventrikulären Apex bis zum rechtsventrikulären Ausflusstrakt erstrecken (127) (**Abbildung 21**).

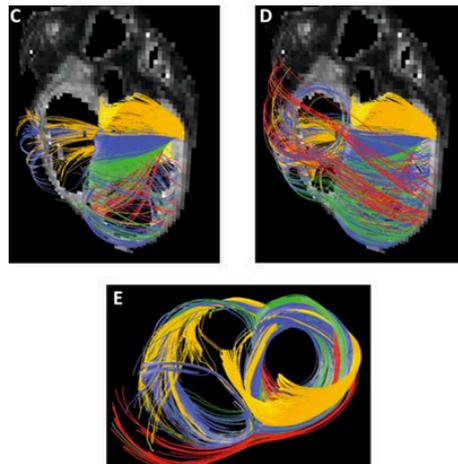


Abbildung 21: Smerup M et al. The Three-Dimensional Arrangement of the Myocytes Aggregated Together Within the Mammalian Ventricular Myocardium (127).

Die Funktion der einen Kammer ist somit eng mit der Funktion der anderen verknüpft. Eine Änderung der Druck- oder Volumenverhältnisse des rechten oder linken Ventrikels hat wichtige Konsequenzen auf die Funktion des anderen (128). In kranken Herzen ist die Bedeutung dieses Zusammenspiels umso wichtiger; in Erwachsenen mit DCM ist die Überlebenschance von der Funktion bzw. Dysfunktion des RV beeinflusst. In Patienten mit DCM mit dokumentierter LV und RV Dysfunktion (RVEF<35%) ist die Herzinsuffizienzsymptomatik ausgeprägter und die Gesamtüberlebensrate schlechter als in Patienten mit isolierter LV Dysfunktion (129). Umgekehrt ist die LV-Funktion mitverantwortlich für das „outcome“ der Patienten mit pulmonaler Hypertonie (130).

Das pulmonalarterielle Banding sollte demnach, bei unseren Patienten mit LV-DCM aber noch erhaltener rechtsventrikulärer Funktion, durch die Septum-Verschiebung die ventrikulo-ventrikuläre Interaktion verbessern und einen Heilungsprozess einleiten.

Basierend auf unseren derzeitigen Erfahrungen kann festgestellt werden, dass im Säuglings- und Kleinkindesalter der rechte Ventrikel 7-14 Tage benötigt, um sich an die Belastung eines PAB zu adaptieren. Ist der rechte Ventrikel auf eine akute Druckbelastung unvorbereitet und an das Niederdrucksystem der Lungenstrombahn angepasst, ist dieser, schon aufgrund seiner muskulären Architektur und

Koronarversorgung, nicht in der Lage, schnell auf einen plötzlichen Druckanstieg zu reagieren. Schon kleine Änderungen der Nachlast, z.B. bei positiver Druckbeatmung, kann bekannterweise zu einer bedeutenden Verschlechterung der RV-Funktion führen (131). Je jünger der Patient ist, demnach je näher an der Zeit, in der der rechte Ventrikel an einen physiologischen Lungenhochdruck adaptiert war, desto geringer ist das Risiko eines PAB. So konnten auch wir beobachten, dass meist nur die ersten 24-72 Stunden eine hochkritische Phase darstellten, in der auch nur kleinste zusätzliche Änderungen der RV-Nachlast zur RV-Dekompensation führen konnten.

Besteht jedoch eine chronische Druckbelastung und ist der RV schon hypertrophiert, kann er lange eine gute Funktion beibehalten, wie die Erfahrungen bei Patienten mit Eisenmenger-Syndrom oder mit einem rechten Ventrikel in Systemposition zeigen (132). Auf molekularer Ebene exprimiert der druckbelastete rechte Ventrikel erneut fetale Gene, die postnatal normalerweise nicht mehr exprimiert werden (133).

Gleiches zeigte sich in tierexperimentellen Studien mit Druckbelastung des linken Ventrikels (durch Verengung der Aorta in Mäusen). Dabei konnte ein Anstieg endothelialer Vorgängerzellen (EPC) im Knochenmark, in der Milz und zirkulierender endothelialer Vorgängerzellen gemessen werden. Dieser EPC-Anstieg war mit einer extrakardialen Angiogenese assoziiert. Auch im Myokard wurde eine hohe Anzahl an endothelialen Vorgängerzellen und Myozyten-Vorgängerzellen erkannt (43). Eine deutlich höhere Anzahl ansässiger kardialer Stammzellen konnte auch in explantierten Herzen von Patienten mit univentrikulär rechtem Ventrikel, die einer chronischen Druckbelastung ausgesetzt waren, nachgewiesen werden (134).

Ein weiterer Mechanismus, der bei der Zunahme der Myozytenanzahl beteiligt sein könnte, ist die Zellteilung von bereits differenzierten Kardiomyozyten. Eine solche Proliferation der Myozyten konnte von der Arbeitsgruppe von Kühn bis zum 20. Lebensjahr nachgewiesen werden (42). In der Summe scheint generell, und durch Stress eines PAB im Besonderen, das kardiale Wachstum im Kindesalter sowohl durch Stammzellendifferenzierung als durch Zellteilung reifer Myozyten bestimmt zu werden.

Das Hauptziel der hier präsentierten Therapiestrategie bestand darin eine kardiale Regeneration einzuleiten, die durch Unterstützung der endogenen Regenerationsmechanismen erfolgen sollte.

Bei den untersuchten Patienten konnte beobachtet werden, dass eine hypertrophe Reaktion des RV nach 10-14 Tagen stattfand und eine progressive Zunahme des Gradienten über das PAB gemessen werden konnte. Wieweit die Zunahme der Ventrikelmasse auf Hypertrophie oder Hyperplasie der Myozyten zurückzuführen war, ist derzeit Zeit unbekannt, aber Ziel weiterer Studien. Mit Zunahme der rechtventrikulären Masse kam es in der Folge auch zu einer unterschiedlich Zunahme

der LV-Masse. Insgesamt rehabilitierte sich das Verhältnis beider Ventrikel auch in ihrer Morphologie. Der LV veränderte sich von der pathologisch runden Apfelform zur normalen ellipsoiden Birnen-ähnlichen Form (**Abbildung 22** und **Abbildung 23**).

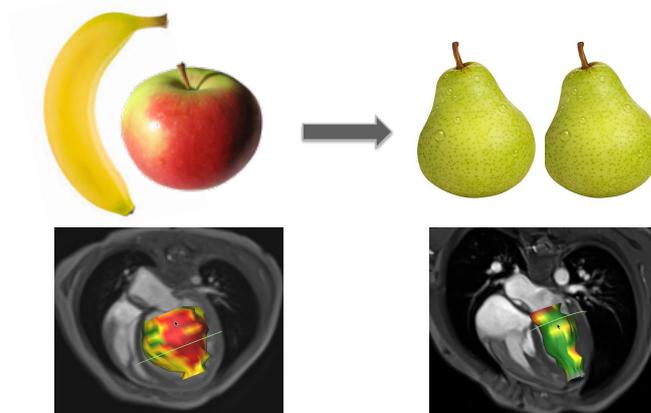


Abbildung 22: Veränderung der LV-Morphologie: vom „Apfel“ zur „Birne“.

Betrachtet man die PAB-Option kritisch, wie es Friedberg und Redington mit der Frage taten, ob sich der rechte Ventrikel wirklich an eine Nachlasterhöhung anpassen könne und ob die Zunahme der myokardialen Masse eine positive oder eher eine negative Antwort auf die erhöhte Nachlast sei, so könnte man aus einigen tierexperimentellen Studien folgern, dass ein solch PAB-induziertes Remodeling auch schädlich sein könnte (88). Die Autoren meinten, dass die Grenze zwischen Anpassung und Versagen sehr verschwommen sei. Im Kaninchenmodell wiesen sie nach, dass eine chronische PAB-induzierte Nachlasterhöhung eine Hypertrophie, eine Fibrosierung und demnach ein nachteiliges Remodeling beider Ventrikel induzierte, und letztendlich eine biventrikuläre Dysfunktion zur Folge haben könnte. Diese Ergebnisse wurden allerdings an gesunden Rattenherzen hervorgebracht, wo eine Nachlasterhöhung des RV eine Verschiebung des Septums nach links und daher eine gestörte Interaktion zwischen den Ventrikeln verursachte. Die Tatsache, dass eine leicht-gradige Nachlasterhöhung auch des LV (durch Banding der Aorta) dieses negative Remodeling aufhalten konnte und eine Verbesserung der bi-ventrikulären Funktion verursachte, bestätigt die Schlüsselrolle der interventrikulären Interaktion und die Bedeutung der Wiederherstellung der Geometrie durch eine balancierte Septum-Stellung. Andere tierexperimentelle Arbeiten von Bogaard und Voelkel zeigten wiederum, dass die alleinige Druckbelastung des RV durch ein PAB nicht zum Versagen, sondern allein zu einer Hypertrophie führt. Sie spekulierten, dass eine Nachlasterhöhung nur im Kontext

einer angioproliferativen pulmonalen Hypertension zum Rechtsherzversagen führt, bei der toxische Faktoren und Mediatoren eine wichtige Rolle spielen (135).

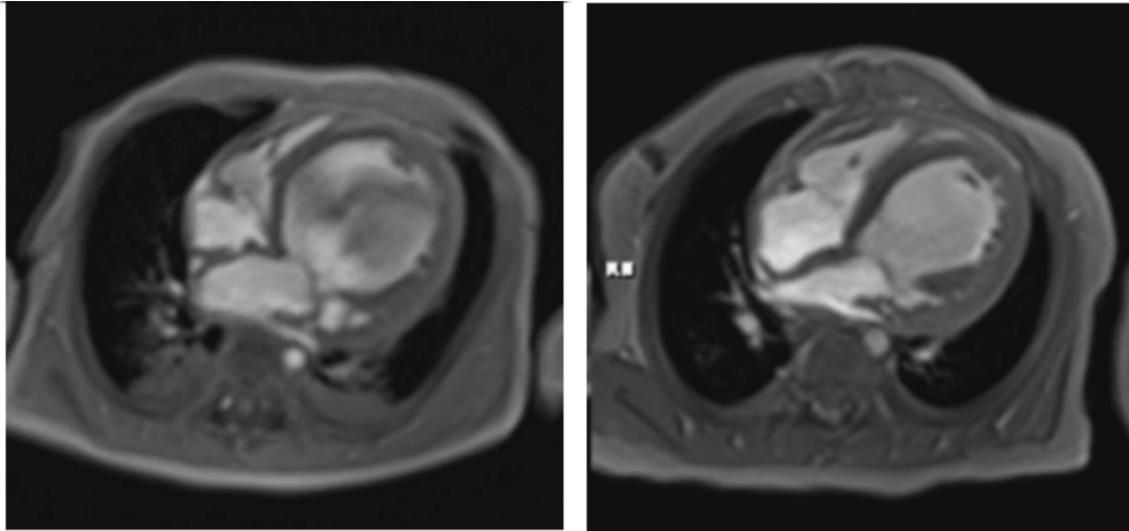


Abbildung 23: Kardiales MRT im Vier-Kammerblick bei Aufnahme und im Vergleich nach 6 Monaten eines PAB. Die verbesserte LV-Funktion, die Normalisierung der linksatrialen Größe, der Rückgang einer Mitralklappenregurgitation sind bei der Beobachtung des Kontraktionszyklus noch eindrücklicher sichtbar.

5.2.1 Der richtige Zeitpunkt für das PAB

Die Aufnahme der hier berichteten Patienten erfolgte zu einem Zeitpunkt, zu dem eine Herztransplantation die einzig mögliche Option für die Kinder erschien.

Nach einer medikamentösen Ein- oder meist Umstellung auf die sogenannte „BLS-Kombination“ und damit klinischer Rekompensation, wurde den Eltern auf Basis entwickelter Einschlusskriterien ein reversibles PAB als zusätzliche Behandlungsoption angeboten. Ein dabei entscheidendes Einschlusskriterium war die bevorzugt mit dem MRT bestimmte erhaltene RV-Funktion.

Bekannterweise haben Patienten mit noch erhaltener RV Funktion einen Überlebensvorteil im Vergleich zu Patienten mit gleichzeitiger RV-Dysfunktion (136). Ob die RV-Funktion bei einem Patienten mit DCM aufgrund einer bi-ventrikulären Beteiligung der Erkrankung eingeschränkt ist, oder ob der rechte Ventrikel sekundär in Mitleidenschaft gezogen wird, bleibt jedoch meist unklar. Ein Grund für eine sekundäre Beteiligung des RV kann aber einer gestörten interventrikulären Interaktion zugeschrieben werden. Wir hypothetisieren, dass ein PAB, das zum Zeitpunkt einer noch erhaltenen RV-Funktion durchgeführt wird, die endogenen Reserven einer Regeneration nutzen lassen kann.

Es bleibt ungewiss, ob unsere Patienten nur durch die medikamentöse Therapie eine signifikante Verbesserung erfahren hätten und ob man im Langzeitverlauf auf eine HTX hätte verzichten können. Unter Berücksichtigung der verwendeten Einschlusskriterien, bleibt dies aber eher unwahrscheinlich. Unter der alleinigen medikamentösen Therapie konnten wir zwar in den meisten Fällen eine Verbesserung des klinischen Zustandes und einen Abfall des BNP beobachten, jedoch konnte in diesem extrem fortgeschrittenen Stadium der LV-Dilatation keine signifikante Änderung der Morphologie und Funktion beobachtet werden. In unserem Patientenkollektiv war die Dilatation des linken Ventrikels mit einem z-score von $6,9 \pm 1,3$ sehr ausgeprägt. Singh et al. berichtete über die enge Korrelation von „outcome“ mit dem Ausmaß der linksventrikulären Dilatation; in seiner Untersuchung von 261 zur Herztransplantation gelisteten Patienten, war die Überlebensrate signifikant höher bei Patienten mit einem z-score $< 5,8$; 19% der Patienten mit einem Alter unter 6 Monaten und einem z-score $> 5,8$ verstarben innerhalb der ersten 6 Monate nach Listung (21). In unserem Kollektiv verstarb in den ersten Monaten nach Anlage des PAB kein Kind. Dies scheint zu unterlegen, dass ein zum richtigen Zeitpunkt angelegtes PAB die Progression der Erkrankung noch aufhalten kann. Unter der Hypothese, dass die endogenen Reparaturmechanismen, bei noch erhaltener RV-Funktion, genutzt werden sollen, wird ein PAB zur Wiederherstellung der linksventrikulären Funktion angeboten. Die mechanische Belastung eines noch nicht geschädigten RV führt zur Hypertrophie und zu einem mechanischen und einem noch nicht näher definierten bio-chemischen interventrikulären „cross-talk“ mit Induktion einer linksventrikulären Myokardregeneration. Ein solches „inverse-remodeling“ scheint dabei das Fortschreiten der Erkrankung aufzuhalten.

Unsere Patienten waren zum Zeitpunkt des PAB im Mittel 7,8 Monate alt. Die Erfahrungen bei Patienten mit ccTGA zeigen eine bessere Anpassung des subpulmonalen Ventrikels in Neugeborenen, als in älteren Kindern oder gar Erwachsenen (87). Ähnliches konnte auch bei unseren Kindern mit LV-DCM beobachtet werden: die Anpassung des RV erfolgte schneller, je jünger das Kind bei Anlage des PAB war. Kein Patient verstarb im postoperativen Verlauf. Dies bestätigt die hohe Anpassungsfähigkeit des RV auf Druckbelastung im Neugeborenen- und Kleinkindesalter. Nur bei einem Patienten, der eine bereits eingeschränkte RV-Funktion aufwies, trat keine Erholung ein. Es fand keine hypertrophe Antwort des RV auf das Banding statt, daher musste das Kind letztendlich transplantiert werden. Ob die RV-Funktion in diesem Patienten immer schon eingeschränkt war, oder ob der Zeitpunkt bereits überschritten war, konnte nicht eindeutig evaluiert werden

Darüberhinaus beobachteten wir, dass Patienten mit einem LVNC eine weniger ausgeprägte hypertrophe Antwort auf ein PAB zeigten als die Kinder mit idiopathischer DCM.

5.2.2 Pulmonalarteriellles „de-banding“: wann und wie?

Die Anlage des PAB bei Säuglingen und Kleinkindern hat viele Vorteile. Je jünger das Kind, desto geringer das Risiko. Ebenso scheint die Erholungs- und Adaptationsphase mit dem Alter zu korrelieren. Bei Entlassung, im Median 33 Tage nach PAB, konnte ein signifikanter Anstieg des Banding-Gradienten, von 30 ± 9 mmHg unmittelbar nach der Operation, auf 41 ± 14 mmHg beobachtet werden. Außerdem kann ein Säugling oder ein Kleinkind, im Gegensatz zum Erwachsenen, in das PAB „hineinwachsen“ und damit einen langsamen Anstieg der RV-Drücke bis zu einem Systemdruckniveau entwickeln. Demzufolge konnte ein weiterer rapider Anstieg des Banding-Druckgradienten im ersten Jahr nach PAB beobachtet werden. Nach im Mittel 14 ± 9 Monaten konnte ein Druckgradient von 72 ± 20 mmHg gemessen werden, was meist einem Systemdruckniveau gleichkam.

Bis zum jetzigen Zeitpunkt wurde in 14 Patienten, nach im Median 10,5 Monaten, eine Ballondilatation des PAB vorgenommen. Die Ballondilatation des PAB erfolgte bei allen Kindern in Analgosedierung. Bei zwei Patienten erfolgte, zwei Jahre später, eine zweite Dilatation.

Indikatoren für die zeitlich adäquate Planung eines pulmonalarteriellen De-Banding waren ein pulmonalarterieller Druckgradient mit einem RV-Druck von 80-100% des Systemdruckniveaus, eine leichte aber zunehmende Insuffizienz der Trikuspidalklappe und ein erneuter Anstieg des BNP bei nahezu normalisierter LV-Funktion.

Zu Beginn erfolgte die perkutane Ballondilatation bei normalisierter LV-Funktion mit einem resultierenden Restgradienten von < 20 mmHg, undifferenziert ob eine „idiopathische“ oder LVNC-assoziierte LV-DCM vorlag. Die ersten beiden Kinder mit LVNC, die zunächst hervorragend auf das PAB mit Funktionsnormalisierung des primär betroffenen LV reagiert hatten, dekompensierten etwa 3-4 Monate nach nahezu vollständigem De-Banding. Beide Patienten verstarben 2 bzw. 3 Monate nach Ballondilatation. Ein Kind wurde an ein Kunstherz angeschlossen, verstarb aber auf der Warteliste zur HTX an einer Komplikation mit septischer Thromboembolisation. Der zweite Patient verstarb trotz Re-PAB-Versuch, da die Eltern aus religiösen Gründen keine HTX wünschten.

Unter der Hypothese, dass das De-Banding, mit plötzlichem Abfall des rechtsventrikulären Druckes, für die relativ rasch aufgetretene Dekompensation verantwortlich war, erfolgte im Folgenden bei Kindern mit non-compaction Morphologie

nur noch ein partielles De-Banding auf etwa 50-60% des LV Druckniveaus. Es scheint also, dass das Remodeling bei LVNC-DCM trotz nahezu Normalisierung von LV-Weite und Funktion weniger ausgeprägt ist, sodass die durch das PAB restaurierte VVI nach De-Banding nicht stabil bleibt.

Bei den Kindern mit idiopathischer LV-DCM, bei denen ebenfalls ein Restgradient von <20 mmHg resultierte, ist bei allen, bis auf einen, die LV-Funktion unter Beibehaltung der medikamentösen Therapie stabil geblieben. Bei einem Kind wurde, einige Jahre nach einer zweiten Ballondilatation ohne resultierendem Restgradienten und einem interventionellen ASD-Verschluss, eine klinisch bisher unauffällige, aber leichte LV-Dilatation mit einem Z-Wert von + 3.8 bei einer LV-EF von etwa 51% diagnostiziert.

Es bleibt daher derzeit offen, ob im Langzeitverlauf alle Patienten von einem residualen PAB profitieren.

Bei den konsekutiv letzten 7 Patienten wurde ein PAB mit der von Metton et al. (87) beschriebenen Doppel-Naht-Technik chirurgisch angebracht. Somit erlaubt eine Ballondilatation der ersten Naht durch Beibehalten der Zweiten ein definierbares Rest-PAB.

In unserer Erfahrung haben die letzten 12 Patienten, in denen ein partielles De-banding durchgeführt wurde, einen Restgradienten im Mittel von 30mmHg. Bei keinem wurde eine Verschlechterung der Funktion beobachtet. Somit scheint die Beibehaltung eines Restgradienten vielversprechend. Die letzte Patientenserie hat allerdings eine kürzere Nachuntersuchungszeit; es bleibt daher sicher spannend den weiteren Verlauf zu verfolgen.

5.3 Datensammlung und follow-up

Im follow-up war es besonders wichtig den klinischen Zustand im Kontext der Langzeittherapie, mit oder ohne PAB-Dilatation, in Korrelation zu den BNP-Werten im Blut und den echokardiographischen Parametern zu beurteilen. Die Patienten wurden nach Entlassung regelmäßig heimatnah und in der Poliklinik der Kinderkardiologie Gießen untersucht. Bei allen Kindern, mit Ausnahme einer Patientin der Gruppe 2, die kurzfristig nach Hause entlassen wurde, konnte eine signifikante Verbesserungen bis hin zur vollständigen Normalisierung des klinischen Zustands festgestellt werden. Der klinische Zustand korrelierte mit der LV-Größe, der LV-Morphologie, der LV-Funktion und ging mit einer signifikanten Reduktion des BNP bis in den Normalwertbereich einher.

Unsere Kasuistik zeigt eine Überlebensrate von 100% nach 1 Jahr und von 87% nach 5 Jahren und eine transplantationsfreie Überlebensrate von 86% nach 1 Jahr und von

73% nach 5 Jahren. Aufgrund der kleinen Patientengruppe ist das berechnete Konfidenzintervall jedoch sehr breit.

Auch mit der Einschränkung, dass monozentrische Beobachtungsstudien nicht mit großen Registern, wie dem PCMR (Pediatric Cardiomyopathy Registry) und dem NACCS (National Australian Childhood Cardiomyopathy Study), die jeweils 1426 bzw. 184 Patienten in den USA und Australien einschlossen, verglichen werden können, zeigen unsere Ergebnisse das Potential der dargestellten Behandlungsstrategie für Säuglinge und Kleinkinder mit LV-DCM.

Beurteilt man das transplantationsfreie Überleben, so verzeichnet das PCMR eine Überlebensrate von 69% nach einem Jahr und 54% nach 5 Jahren (4); das NACCS von 72% nach einem Jahr und 63% nach 5 Jahren (22).

Berücksichtigt man zudem, dass in den großen Registern alle Kinder, auch mit leichtgradiger DCM, eingeschlossen wurden, dagegen in unserer Arbeit nur Kinder im Endstadium einer DCM eingeschlossen wurden, werden die vorgenommenen Interpretationen eher noch bestärkt.

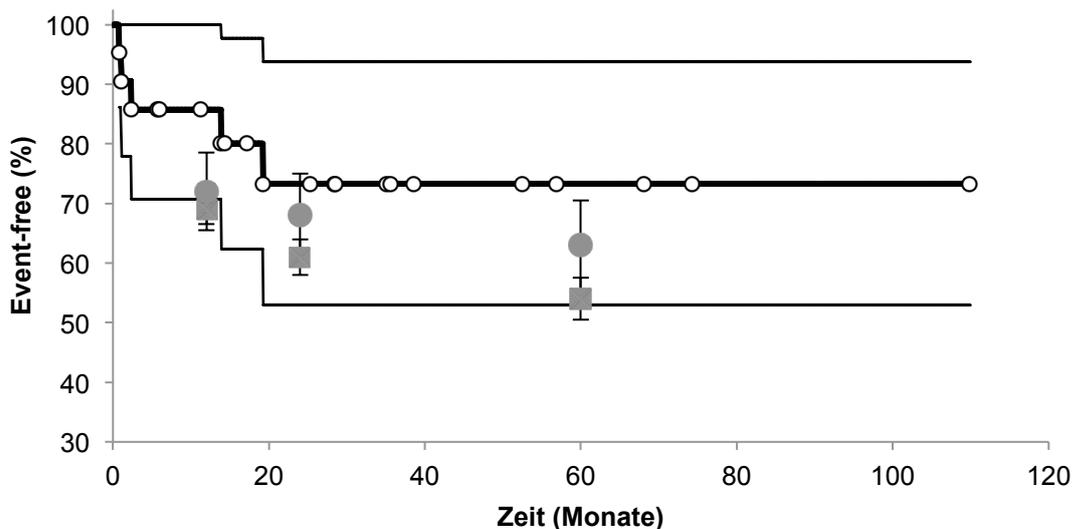


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve der transplantationsfreien Überlebensrate: Im Vergleich unsere Daten mit den Daten aus der Literatur (Viereck: PCMR; Kreis: NACCS).

Vergleicht man die drei Gruppen miteinander, wie in der Kaplan-Meier-Kurve in **Abbildung 24** dargestellt, so sieht man, dass die transplantationsfreien Überlebensraten der PCMR- und NACCS-Gruppe nach 1, 2 und 5 Jahren immer unterhalb der unseren bzw. an der unteren Grenze des Konfidenzintervalls liegen. Da

die drei Patientengruppen jedoch eine sehr unterschiedliche Patientenanzahl aufweisen, ist es nicht möglich die Gruppen mit einem Log-Rank-Test zu vergleichen. Bemerkenswert ist, dass bei den in Gießen behandelten Kindern 6 Monate nach Diagnosestellung eine Normalisierung der LV-Funktion in 20% aller Patienten, bzw. in 24% der Patienten im transplantationsfreien Verlauf, eingetreten war; nach 3 Jahren normalisierte sich die Funktion in 62% aller Patienten und in 81% der Patienten im transplantationsfreien Verlauf. Das PCMR beschreibt 3 Jahre nach Diagnosestellung eine Normalisierung der Funktion in nur 21% aller Patienten mit idiopathischer DCM (137); das NACCS beschreibt ähnlich eine Normalisierung in 20% aller Patienten 3 Jahre nach Diagnosestellung, sowie in 36% aller Patienten und in 69% der Patienten im transplantationsfreien Verlauf 10 Jahre nach Diagnosestellung (138) (**Tabelle 16**). Diese beschriebenen Verbesserungen innerhalb der Registerstudien sind aber nicht mit dem Schweregrad der DCM bei Diagnosestellung korreliert worden.

Tabelle 16: Anzahl der Patienten mit normalisierter linksventrikulärer Funktion nach 3 Jahren.

Register	Normalisierte LV-Funktion	Normalisierte LV-Funktion
	nach 6 Monaten (Patienten %)	nach 3 Jahren (Patienten %)
PCMR	-	21
NACCS	-	20
Gießen	20	69

5.4 Methodische Limitationen, Implikationen für die Zukunft

Die vorliegenden Daten unterliegen verschiedenen methodischen Limitationen, auf die in der Diskussion schon vereinzelt bereits eingegangen wurde.

Die Hauptlimitation besteht vor allem darin, dass es sich bei dieser Studie um eine retrospektive Beobachtungsstudie und nicht um eine randomisiert-kontrollierte Studie handelt. Die Patienten, die in den letzten 10 Jahren im Endstadium einer dilatativen Kardiomyopathie zu uns verlegt wurden, kamen, in den meisten Fällen mit der Fragestellung oder der Indikation zur Herztransplantation.

Alle Patienten wurden auf eine medikamentöse Therapie eingestellt, die auf pharmakologischen und pathophysiologischen Hypothesen beruhte. Die Patienten für ein PAB wurden nach empirischen Einschlusskriterien ausgewählt, da andere Erfahrungswerte mit der hier aufgezeigten Therapiestrategie nicht vorliegen. Gewisse

Erfahrungen mit einem PAB bestehen nur bei der ccTGA mit einem rechten Ventrikel als Systemventrikel (84) (87).

Darüberhinaus fehlt es an einer Kontrollgruppe. Dies beruht auch auf der Tatsache, dass Kinder mit einer lebensbedrohenden DCM relativ selten sind, in der kinder-kardiologischen Abteilung in Gießen sind es etwa 3 bis maximal 5 Patienten pro Jahr.

Eine weitere Limitierung der Untersuchung betrifft die retrospektive Datenerhebung. Die Datenmenge ist zwar ausgedehnt, jedoch wurden die einzelnen Daten nicht immer zum gleichen Zeitpunkt entnommen. Obwohl auf regelmäßige Untersuchungsabstände geachtet wurde und die Patienten meist von einer kleinen Gruppe von Ärzten (-innen) gesehen wurden, um interindividuelle Messabweichungen zu verringern, waren die Abstände zwischen den Kontrollen doch nicht streng fixiert, wie dies in einer kontrollierten Studie mit prospektivem Studiendesign der Fall ist. Für die statistische Auswertung mussten zum Teil MRT-Daten und Echo-Daten zusammen beurteilt werden, um alle Patienten zu einem gleichen Zeitpunkt zu erfassen. Auch die BNP-Werte, die für die Auswertung verwendet wurden, waren in einigen Patienten 3 Monate nach PAB und in anderen 6 Monate nach PAB abgenommen worden, und die Messungen im weiteren Verlauf erfolgten mit noch größeren Abweichungen. Trotzdem kann die Eindeutigkeit im individuellen Verlauf bei allen Patienten im follow-up durch unabhängige Untersucher erkannt und determiniert werden, wie dies mit den MRT Daten erfolgte.

Bei der Beurteilung des operativen Verfahrens können wir noch nicht sagen, ob die neue zwei-Naht-Technik, die von der französischen Gruppe beschrieben und von uns übernommen wurde, einen effektiven Vorteil bietet oder nicht.

Nach Auswertung der Daten, haben wir ein Protokoll erstellt, das der zukünftigen einheitlichen Führung der Patienten mit DCM dienen sollte (siehe Anhang). Das Protokoll soll die Datenerhebung bei Aufnahme und im weiteren Verlauf vereinfachen. Mit genauen Vorgaben sollten somit Messabweichungen zwischen den Untersuchern verringert und alle relevanten Befunde festgehalten werden. Zudem könnte es auch für andere Kliniken oder für die Erstellung einer Datenbank nützlich sein um größere Gruppen von Patienten einheitlich zu führen. Nur durch die Miteinbeziehung mehrerer Zentren können Therapiekonzepte geprüft und später etabliert werden. In der Pädiatrie erlaubt nur ein multizentrisches Vorgehen große Gruppen an Patienten zu untersuchen und somit neue Strategien für eine Verbesserung der Behandlung aller Patienten zu entwickeln.

6 Zusammenfassung

Hintergrund: Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist gekennzeichnet durch eine Erweiterung und Funktionseinschränkung meistens des linken und seltener beider Ventrikel. Trotz Erweiterung der verfügbaren Therapiemöglichkeiten ist die DCM, mit einer Inzidenz von 0,57-1,13/100.000, eine der häufigsten Todesursachen im Kindesalter. Ungefähr 40% der Erkrankten sterben innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung oder bedürfen einer Herztransplantation. Der in dieser Arbeit beschriebene kombinierte medikamentös-chirurgische Ansatz, mit dem Ziel eine physiologische ventrikulo-ventrikuläre Interaktion (VVI) wiederherzustellen und eine Myokardregeneration einzuleiten, stellt eine neue Therapiestrategie dar.

Patienten und Methoden: 27 Patienten mit terminaler DCM, im Ross-Funktionsstadium III-IV und einem Alter unter 3 Jahren, erhielten als therapeutische Zusatzmaßnahme ein chirurgisch angelegtes pulmonal-arterielles Banding (PAB). Unter der Hypothese, dass ein reversibles PAB, zusammen mit einer Kinder-spezifischen myozytär anti-kongestiven Medikation, eine Herztransplantation vermeiden oder verzögern lässt, wurde die Therapieeffizienz retrospektiv, anhand der Auswertung klinischer, bildgebender und laborchemischer Parameter, analysiert.

Ergebnisse: Das PAB wurde ohne Letalität durchgeführt. Die Ergebnisse im Langzeitverlauf, im Mittel nach 38 ± 28 Monaten ($n=16$), zeigten eine Verbesserung des Funktionszustandes ($n_{11}=\text{Ross I}$, $n_5=\text{Ross II}$) und eine drastische Verbesserung bis hin zur Normalisierung der analysierten Parameter (ausgedrückt in Mittel \pm Standarddeviation): Anstieg der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) von $17 \pm 6\%$ auf $58 \pm 8\%$, Reduktion des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers (LVEDD) von 46 ± 5 mm auf 35 ± 5 mm (z-score von $+6,9 \pm 1,3$ auf $+0,9 \pm 0,8$), Abfall des BNP von 3089 ± 2642 ng/l auf 64 ± 82 ng/l. Ein partielles interventionelles de-banding wurde in 14 Patienten nach im Median 10,5 Monaten durchgeführt. Nach 3 Jahren wurde in 81% der Patienten im transplantationsfreien Verlauf eine normalisierte Herzfunktion beobachtet. Das transplantationsfreie Überleben berechnete sich bei 86% nach 1 Jahr und 73% nach 2 und 5 Jahren.

Schlussfolgerung: Die Bedeutung der VVI rückt immer mehr in den Vordergrund. Bei LV-DCM führt das PAB zu einer Septum-Verschiebung mit Wiederherstellung der LV-Synchronie. Gemeinsam mit der PAB-induzierten Druckbelastung und der spezifischen antikongestiven Medikation werden endogene Regenerationsmechanismen eingeleitet und die Erholung der linksventrikulären Funktion unterstützt.

7 Abstract

Background: Dilated cardiomyopathy (DCM) is characterized by a dilation and systolic dysfunction of the left ventricular chamber or, in some cases, of both chambers. The incidence of DCM has been reported to be 0,57-1,13/100.000 and remains a leading cause of cardiac death in children. Approximately 40% of children die or need cardiac transplantation in the first 5 years after establishing the diagnosis. The reported combined medical and surgical approach represents a novel therapeutic strategy with the aim to restore ventricular-ventricular interaction and induce myocyte recovery.

Patients and methods: 27 patients below the age of 3 years with an end-stage DCM and Ross-functional-status III-IV were referred to our centre for heart transplantation and received, as additional measure, a surgical PAB. With the hypothesis, that a reversible PAB, along with a child-specific anticongestive therapy, can avoid or defer a cardiac transplantation, the efficiency of this therapy was retrospectively analysed with the use of clinical, laboratory-chemical and imaging data.

Results: all patients survived surgical intervention to discharge. The long term follow-up results, after 38 ± 28 months ($n=16$), showed an improvement of clinical functional status ($n_{11}=\text{Ross I}$, $n_5=\text{Ross II}$) and a significant improvement, up to normalization, of the analysed data (expressed in mean \pm standard deviation): the left ventricular ejection fraction (LV-EF) increased from $17 \pm 6\%$ to $58 \pm 8\%$, the left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) decreased from 46 ± 5 mm to 35 ± 5 mm (z-score from $+6,9 \pm 1,3$ to $+0,9 \pm 0,8$), the BNP decreased from 3089 ± 2642 ng/l to 64 ± 82 ng/l. 14 patients have undergone catheter-based de-banding after a median of 10,5 months. After 3 years we could observe a normalized left ventricular function in 81% of surviving patients, who were free from transplantation. Freedom from death and transplantation was 86% 1 year after presentation and 73% at 2 and 5 years.

Conclusion: It is well known that the ventricular-ventricular interaction (VVI) plays a key role in the human heart. The PAB in LV-DCM restores the LV-synchrony by shifting the ventricular septum leftward and thereby reducing left ventricular end-diastolic volume and pressure. The restored VV-interaction and LV-geometry, along with the PAB-induced pressure overload of the right ventricle and the specific anticongestive therapy, stimulate all together the endogenous regenerative ability of the human heart, leading to recovery of left ventricular function.

8 Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AHA	American Heart Association
ALCAPA	anomaler Abgang der linken Koronararterie aus der Pulmonalarterie
AR	Adrenorezeptor
ARVC	arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
ASD	Vorhofseptumdefekt
ATP	Adenosinriphosphat
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
ccTGA	kongenital korrigierter Transposition der großen Gefäße
BNP	brain natriuretic peptide
CaO ₂	arterial content of oxygen
CHI	chronische Herzinsuffizienz
CO	cardiac output
DCM	dilatative Kardiomyopathie
DO ₂	oxygen delivery
dSAP	diastolischer systemarterieller Blutdruck
dTGA	Transposition der großen Gefäße
ECHO	Echokardiographie
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
ED	Einzelosis
EF	Ejektionsfraktion
EFE	Endokardfibroelastose
EPC	endotheliale Vorgängerzellen
FU	follow-up
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HCM	hypertrophe Kardiomyopathie
HF	Herzinsuffizienz
HTX	Herztransplantation
IDCM	idiopathischen DCM
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
ITS	Intensivstation
LV	linker Ventrikel

LV-DCM	linksventrikulären DCM
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVNC	linksventrikuläre non-compaction Kardiomyopathie
M	Mittelwert
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MRT	Magnetresonanzuntersuchung
NACCS	National Australian Childhood Cardiomyopathy Study
NIRS	Near infrared spectroscopy
NO	Stickstoffmonoxid
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
PAB	pulmonalarterielltes Banding
PAPVR	partielle Lungenvenenfehlöffnung
PCMR	Pediatric Cardiomyopathy Registry
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PDE	Phosphodiesterase
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systeme
RAP	rechtsatrialer Blutdruck
RCM	restriktive Kardiomyopathie
RV	rechter Ventrikel
SAP	systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung
SM	Schrittmacher
SNS	sympathisches Nervensystem
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
TEE	transösophageale Echokardiographie
U	internationale Einheiten
USA	vereinigte Staaten von Amerika
VSD	Ventrikelseptumdefekt
VVI	ventrikulo-ventrikulären Interaktion
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WK	Woche
ZVD	zentraler Venendruck

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klassifikation der primären Kardiomyopathien, modifiziert nach (2).	2
Abbildung 2: Asynchrone vs. synchrone Dilatation.	2
Abbildung 3: Pathophysiologie der Herzinsuffizienz, modifiziert nach (30).	9
Abbildung 4: von Mollova M. et al: Cardiomyocyte proliferation contributes to heart growth in young humans (42).	11
Abbildung 5: Miyamoto SD et al. Beta-adrenergic adaptation in paediatric idiopathic dilated cardiomyopathy (53).	14
Abbildung 6: Endokardfibroelastose.	39
Abbildung 7: Verlauf des Druckgradienten nach PAB (Mittelwert \pm Standardabweichung).	39
Abbildung 8: Änderung der Herzfrequenz und Atemfrequenz vor und nach PAB.	41
Abbildung 9: Verlauf des PAB-Gradienten im follow-up (M: Monate, FU: follow-up).	43
Abbildung 10: Vergleich des Ross-Stadiums bei Aufnahme und im follow-up.	44
Abbildung 11: Perzentilenkurven für Gewicht (Jungen): Patienten 1, 2, 4, 11, 15.	45
Abbildung 12: Perzentilenkurven für Gewicht (Mädchen): Patienten 5, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 16, 18, 20, 21.	45
Abbildung 13: Kaplan-Meier Überlebenskurve der Patienten (N 21) mit DCM nach PAB, mit 95% CI.	46
Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve der transplantationsfreien Überlebensrate (N 21) der Patienten mit DCM nach PAB, mit 95% CI.	47
Abbildung 15: Anstieg der LV-EF% im Verlauf.	49
Abbildung 16: Veränderung des LVEDD im Verlauf (z-score).	49
Abbildung 17: BNP-Abfall im Verlauf.	50
Abbildung 18: MRT vor (links) und 12 Monate nach PAB (rechts).	50
Abbildung 19: „Goldblatt“-Lagerung, entnommen aus Goldblatt E., Lancet 1962 (93).	52
Abbildung 20: Skizze der Auswirkung des PAB bei LV-DCM.	60
Abbildung 21: Smerup M et al. The Three-Dimensional Arrangement of the Myocytes Aggregated Together Within the Mammalian Ventricular Myocardium (127).	61
Abbildung 22: Veränderung der LV-Morphologie: vom „Apfel“ zur „Birne“.	63

Abbildung 23: Kardiales MRT im Vier-Kammerblick bei Aufnahme und im Vergleich nach 6 Monaten eines PAB. 64

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve der transplantationsfreien Überlebensrate: Im Vergleich unsere Daten mit den Daten aus der Literatur (Viereck: PCMR; Kreis: NACCS). 68

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ross-Klassifikation der Herzinsuffizienz bei Kindern.	7
Tabelle 2: Antikongestive/Anti-Remodeling Therapie (54).	25
Tabelle 3: Minimierung des Sauerstoffverbrauchs (VO_2).	28
Tabelle 4: Optimierung des Sauerstofftransports ($DO_2=CO \times CaO_2$).	29
Tabelle 5: Patientendaten bei Aufnahme (Gruppe 1).	32
Tabelle 6: Patientendaten bei Aufnahme (Gruppe 2).	33
Tabelle 7: Diagnose der DCM (Gruppe 1).	33
Tabelle 8: Diagnose der DCM und sekundäre Diagnose (Gruppe 2).	34
Tabelle 9: Diagnose bei Erstaufnahme.	35
Tabelle 10: Therapie bei Aufnahme (Gruppe 1).	36
Tabelle 11: Therapie bei Aufnahme (Gruppe 2).	36
Tabelle 12: BNP im Behandlungsverlauf.	37
Tabelle 13: Verlauf nach PAB.	40
Tabelle 14: Follow-up nach 3-6 Monaten (N 17).	42
Tabelle 15: Vergleich mittelfristige versus langfristige Nachbeobachtung (N16).	47
Tabelle 16: Anzahl der Patienten mit normalisierter linksventrikulärer Funktion nach 3 Jahren.	69

11 Literaturverzeichnis

1. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996 Mar 1;93(5):841–2.
2. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006 Apr 11;113(14):1807–16.
3. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation*. 1996 Mar 1;93(5):841–2.
4. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*. 2006 Oct 18;296(15):1867–76.
5. Schwartz ML, Cox GF, Lin AE, Korson MS, Perez-Atayde A, Lacro RV, et al. Clinical Approach to Genetic Cardiomyopathy in Children. *Circulation*. 1996 Oct 15;94(8):2021–38.
6. Arola A, Jokinen E, Ruuskanen O, Saraste M, Pesonen E, Kuusela A-L, et al. Epidemiology of Idiopathic Cardiomyopathies in Children and Adolescents A Nationwide Study in Finland. *Am J Epidemiol*. 1997 Sep 1;146(5):385–93.
7. Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF, et al. The Incidence of Pediatric Cardiomyopathy in Two Regions of the United States. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24;348(17):1647–55.
8. Nugent AW, Daubeney PEF, Chondros P, Carlin JB, Cheung M, Wilkinson LC, et al. The Epidemiology of Childhood Cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24;348(17):1639–46.
9. Schmaltz AA. Dilatative Kardiomyopathie im Kindesalter. *Z Für Kardiologie*. 2001 Apr 25;90(4):263–8.
10. Wood MJ, Picard MH. Utility of echocardiography in the evaluation of individuals with cardiomyopathy. *Heart Br Card Soc*. 2004 Jun;90(6):707–12.
11. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2007 Dec 1;28(24):3076–93.
12. Kandolf R. Enterovirale Myokarditis und dilatative Kardiomyopathie. *Med Klin*. 1998 Apr;93(4):215–22.

13. Ross DRD, Bollinger RO, Pinsky WW. Grading the severity of congestive heart failure in infants. *Pediatr Cardiol.* 1992 Apr;13(2):72–5.
14. Association NYH. Diseases of the heart and blood vessels: nomenclature and criteria for diagnosis. Little, Brown; 1964.
15. Strauer B-E, Kandolf R, Mall G, Maisch B, Mertens T, Figulla HR, et al. Update 2001 Myokarditis – Kardiomyopathie. *Med Klin.* 2001 Oct;96(10):608–25.
16. Breinholt JP, Moulik M, Dreyer WJ, Denfield SW, Kim JJ, Jefferies JL, et al. Viral epidemiologic shift in inflammatory heart disease: The increasing involvement of parvovirus B19 in the myocardium of pediatric cardiac transplant patients. *J Heart Lung Transplant.* 2010 Jul;29(7):739–46.
17. Pankuweit S, Moll R, Baandrup U, Portig I, Hufnagel G, Maisch B. Prevalence of the parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsy specimens. *Hum Pathol.* 2003 May;34(5):497–503.
18. Michels VV, Moll PP, Miller FA, Tajik AJ, Chu JS, Driscoll DJ, et al. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1992 Jan 9;326(2):77–82.
19. Grünig E, Tasman JA, Kücherer H, Franz W, Kübler W, Katus HA. Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Jan;31(1):186–94.
20. Franz WM, Cremer M, Herrmann R, Grünig E, Fogel W, Scheffold T, et al. X-linked dilated cardiomyopathy. Novel mutation of the dystrophin gene. *Ann N Y Acad Sci.* 1995 Mar 27;752:470–91.
21. Singh TP, Sleeper LA, Lipshultz S, Cinar A, Canter C, Webber SA, et al. Association of Left Ventricular Dilatation at Listing for Heart Transplant With Postlisting and Early Posttransplant Mortality in Children With Dilated Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2009 Nov 1;2(6):591–8.
22. Daubeney PEF, Nugent AW, Chondros P, Carlin JB, Colan SD, Cheung M, et al. Clinical Features and Outcomes of Childhood Dilated Cardiomyopathy Results From a National Population-Based Study. *Circulation.* 2006 Dec 12;114(24):2671–8.
23. Timio M, Capodicasa E. Ippolito Albertini and Michael Albertus: disparate old and innovative theories on dropsy and edema. *Am J Nephrol.* 2002 Jul;22(2-3):220–4.
24. Goodhart J. *The Diseases of Children.* 6th ed.
25. Kreidberg MB, Chernoff HL, Lopez WL. Treatment of cardiac failure in infancy and childhood. *N Engl J Med.* 1963 Jan 3;268:23–30.
26. Engle MA. When the child's heart fails: Recognition, treatment, prognosis. *Prog Cardiovasc Dis.* 1970 May;12(6):601–20.
27. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and Models in Heart Failure The Biomechanical Model and Beyond. *Circulation.* 2005 May 31;111(21):2837–49.
28. Hsu DT, Pearson GD. Heart Failure in Children Part I: History, Etiology, and Pathophysiology. *Circ Heart Fail.* 2009 Jan 1;2(1):63–70.

29. Ross RD, Daniels SR, Schwartz DC, Hannon DW, Shukla R, Kaplan S. Plasma norepinephrine levels in infants and children with congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1987 Apr 1;59(8):911–4.
30. Silke B. Beta-blockade in CHF: pathophysiological considerations. *Eur Heart J Suppl.* 2006 Jun 1;8(suppl C):C13–8.
31. Benedict CR, Shelton B, Johnstone DE, Francis G, Greenberg B, Konstam M, et al. Prognostic Significance of Plasma Norepinephrine in Patients With Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction. *Circulation.* 1996 Aug 15;94(4):690–7.
32. von Anrep G. On the part played by the suprarenals in the normal vascular reactions of the body. *J Physiol.* 1912 Dec 9;45(5):307–17.
33. Katz AM. Ernest Henry Starling, His Predecessors, and the “Law of the Heart.” *Circulation.* 2002 Dec 3;106(23):2986–92.
34. Störk S, Boivin V, Horf R, Hein L, Lohse MJ, Angermann CE, et al. Stimulating autoantibodies directed against the cardiac beta1-adrenergic receptor predict increased mortality in idiopathic cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2006 Oct;152(4):697–704.
35. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Mar 1;35(3):569–82.
36. The CONSENSUS trial study group. Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure. *N Engl J Med.* 1987 Jun 4;316(23):1429–35.
37. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2001 May 31;344(22):1651–8.
38. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Apr 14;53(15):1343–82.
39. Gittenberger-de Groot AC, Bartelings MM, Poelmann RE, Haak MC, Jongbloed MRM. Embryology of the heart and its impact on understanding fetal and neonatal heart disease. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013 Oct;18(5):237–44.
40. Rudolph A. Myocardial growth before and after birth: clinical implications*. *Acta Pædiatrica.* 2000 Feb 1;89(2):129–33.
41. Di Donato RM, Fujii AM, Jonas RA, Castañeda AR. Age-dependent ventricular response to pressure overload. Considerations for the arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992 Sep;104(3):713–22.
42. Mollova M, Bersell K, Walsh S, Savla J, Das LT, Park S-Y, et al. Cardiomyocyte proliferation contributes to heart growth in young humans. *Proc Natl Acad Sci.* 2013 Jan 22;110(4):1446–51.

43. Müller P, Kazakov A, Semenov A, Böhm M, Laufs U. Pressure-induced cardiac overload induces upregulation of endothelial and myocardial progenitor cells. *Cardiovasc Res.* 2008 Jan 1;77(1):151–9.
44. Bers DM, Perez-Reyes E. Ca channels in cardiac myocytes: structure and function in Ca influx and intracellular Ca release. *Cardiovasc Res.* 1999 May;42(2):339–60.
45. Nishioka K, Nakanishi T, George BL, Jarmakani JM. The effect of calcium on the inotropy of catecholamine and paired electrical stimulation in the newborn and adult myocardium. *J Mol Cell Cardiol.* May 1981;13(5):511–20.
46. Inui M, Kimura Y, Sasaki T, Tada M. Molecular mechanism of calcium uptake and release by cardiac sarcoplasmic reticulum. *Jpn Circ J.* 1990 Sep;54(9):1185–91.
47. Lahmers S, Wu Y, Call DR, Labeit S, Granzier H. Developmental Control of Titin Isoform Expression and Passive Stiffness in Fetal and Neonatal Myocardium. *Circ Res.* 2004 Mar 5;94(4):505–13.
48. Hasenfuss G, Meyer M, Schillinger W, Preuss M, Pieske B, Just H. Calcium handling proteins in the failing human heart. *Basic Res Cardiol.* 1997;92 Suppl 1:87–93.
49. Williamson JR, Schaffer S. Epinephrine, cyclic AMP, calcium, and myocardial contractility. *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab.* 1976;9:205–23.
50. Artman M, Kithas PA, Wike JS, Strada SJ. Inotropic responses change during postnatal maturation in rabbit. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol.* 1988 Aug 1;255(2):H335–42.
51. Akita T, Kumar R, Joyner RW. Developmental changes in modulation of contractility of rabbit hearts. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995 Feb;25(2):240–51.
52. Oquist NL, Strada SJ, Artman M. Inotropic Responses to Selective (RO 20–1724 and SQ 65, 442) and Nonselective (Trequinsin) Inhibitors of Cyclic AMP-Specific Class IV Phosphodiesterase in Newborn, Immature, and Adult Rabbit Myocardium. *Pediatr Res.* 1992 Mar;31(3):300–300.
53. Miyamoto SD, Stauffer BL, Nakano S, Sobus R, Nunley K, Nelson P, et al. Beta-adrenergic adaptation in paediatric idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2014 Jan 1;35(1):33–41.
54. Bernstein D, Fajardo G, Zhao M. The Role of β -adrenergic Receptors in Heart Failure: Differential Regulation of Cardiotoxicity and Cardioprotection. *Prog Pediatr Cardiol.* 2011 Jan 1;31(1):35–8.
55. Xiao R-P, Zhu W, Zheng M, Chakir K, Bond R, Lakatta EG, et al. Subtype-specific β -adrenoceptor signaling pathways in the heart and their potential clinical implications. *Trends Pharmacol Sci.* 2004 Jul;25(7):358–65.
56. Recla S, Steinbrenner B, Schranz D. Medical therapy in dilated cardiomyopathy and pulmonary arterial banding in children. *J Heart Lung Transplant.* 2013 Oct;32(10):1045–6.

57. Brodde OE. Beta 1- and beta 2-adrenoceptors in the human heart: properties, function, and alterations in chronic heart failure. *Pharmacol Rev.* 1991 Jun 1;43(2):203–42.
58. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann C-F, et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart.* 2000 Jun 1;83(6):667–72.
59. Hans Gerd Kehl DK. Bedeutung von Z-Scores bei angeborenen Herzfehlern. *Z Für Herz- Thorax- Gefäßchirurgie.* 2014;1–10.
60. Geva T. MRI Is the Preferred Method for Evaluating Right Ventricular Size and Function in Patients with Congenital Heart Disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014 Jan;7(1):190–7.
61. Kaufman BD, Shaddy RE, Shirali GS, Tanel R, Towbin JA. Assessment and management of the failing heart in children. *Cardiol Young.* 2008 Dec;18(Supplement S3):63–71.
62. Angermann CE, Ertl G. [Natriuretic peptides--new diagnostic markers in heart disease]. *Herz.* 2004 Sep;29(6):609–17.
63. Nir A, Bar-Oz B, Perles Z, Brooks R, Korach A, Rein A. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: reference plasma levels from birth to adolescence. Elevated levels at birth and in infants and children with heart diseases. *Acta Paediatr.* 2004 May 1;93(5):603–7.
64. Mir TS, Marohn S, Læer S, Eiselt M, Grollmus O, Weil J. Plasma Concentrations of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Control Children From the Neonatal to Adolescent Period and in Children With Congestive Heart Failure. *Pediatrics.* 2002 Dec 1;110(6):e76–e76.
65. Satoshi Masutani HS. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Children. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2013;77(9).
66. Price JF, Thomas AK, Grenier M, Eidem BW, Smith EO, Denfield SW, et al. B-Type Natriuretic Peptide Predicts Adverse Cardiovascular Events in Pediatric Outpatients With Chronic Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Circulation.* 2006 Sep 5;114(10):1063–9.
67. Hsu DT, Mital S, Ravishankar C, Margossian R, Li JS, Sleeper LA, et al. Rationale and design of a trial of angiotensin-converting enzyme inhibition in infants with single ventricle. *Am Heart J.* 2009 Jan;157(1):37–45.
68. Azeka E, Franchini Ramires JA, Valler C, Alcides Bocchi E. Delisting of infants and children from the heart transplantation waiting list after carvedilol treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Dec 4;40(11):2034–8.
69. Buchhorn R, Hulpke-Wette M, Hilgers R, Bartmus D, Wessel A, Bürsch J. Propranolol treatment of congestive heart failure in infants with congenital heart disease: The CHF-PRO-INFANT Trial. *Int J Cardiol.* 2001 Jul;79(2–3):167–73.

70. Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, et al. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2007 Sep 12;298(10):1171–9.
71. Frobel A-K, Hulpke-Wette M, Schmidt KG, Läer S. Beta-blockers for congestive heart failure in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD007037.
72. Rossano JW, Shaddy RE. Update on Pharmacological Heart Failure Therapies in Children Do Adult Medications Work in Children and if Not, Why Not? *Circulation*. 2014 Feb 4;129(5):607–12.
73. Harmon WG, Sleeper LA, Cuniberti L, Messere J, Colan SD, Orav EJ, et al. Treating Children With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy (from the Pediatric Cardiomyopathy Registry). *Am J Cardiol*. 2009 Jul 15;104(2):281–6.
74. Almond CS, Morales DL, Blackstone EH, Turrentine MW, Imamura M, Massicotte MP, et al. Berlin Heart EXCOR pediatric ventricular assist device for bridge to heart transplantation in US children. *Circulation*. 2013 Apr 23;127(16):1702–11.
75. VanderPluym CJ, Fynn-Thompson F, Blume ED. Ventricular Assist Devices in Children Progress With an Orphan Device Application. *Circulation*. 2014 Apr 8;129(14):1530–7.
76. Rita FD, Hasan A, Haynes S, Peng E, Gandolfo F, Ferguson L, et al. Outcome of mechanical cardiac support in children using more than one modality as a bridge to heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015 Jan 20;ezu544.
77. Dipchand AI, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dobbels F, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Seventeenth Official Pediatric Heart Transplantation Report—2014; Focus Theme: Retransplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014 Oct;33(10):985–95.
78. Kirk R, Naftel D, Hoffman TM, Almond C, Boyle G, Caldwell RL, et al. Outcome of Pediatric Patients With Dilated Cardiomyopathy Listed for Transplant: A Multi-institutional Study. *J Heart Lung Transplant*. 2009 Dec;28(12):1322–8.
79. Schranz D, Veldman A, Bartram U, Michel-Behnke I, Bauer J, Akintürk H. Pulmonary artery banding for idiopathic dilative cardiomyopathy: A novel therapeutic strategy using an old surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Sep;134(3):796–7.
80. Albert HM, Fowler RL, Craighead CC, Glass BA, Atik M. Pulmonary artery banding. A treatment for infants with intractable cardiac failure due to interventricular septal defects. *Circulation*. 1961 Jan;23:16–20.
81. Rodefeld MD, Ruzmetov M, Schamberger MS, Girod DA, Turrentine MW, Brown JW. Staged surgical repair of functional single ventricle in infants with unobstructed pulmonary blood flow. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2005 Jun;27(6):949–55.
82. Schranz D, Bauer A, Reich B, Steinbrenner B, Recla S, Schmidt D, et al. Fifteen-year single center experience with the “Giessen Hybrid” approach for hypoplastic left heart and variants: current strategies and outcomes. *Pediatr Cardiol*. 2015 Feb;36(2):365–73.

83. Yacoub M, Radley-Smith R, Maclaurin R. Two-stage operation for anatomical correction of transposition of the great arteries with intact interventricular septum. *The Lancet*. 1977 Jun 8;309(8025):1275–8.
84. Winlaw DS, McGuirk SP, Balmer C, Langley SM, Griselli M, Stümper O, et al. Intention-to-Treat Analysis of Pulmonary Artery Banding in Conditions With a Morphological Right Ventricle in the Systemic Circulation With a View to Anatomic Biventricular Repair. *Circulation*. 2005 Feb 1;111(4):405–11.
85. Voelkel, Norbert F. *The Right Ventricle in Health and Disease*.
86. Damiano RJ, Follette PL, Cox JL, Lowe JE, Santamore WP. Significant left ventricular contribution to right ventricular systolic function. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*. 1991 Nov 1;261(5):H1514–24.
87. Metton O, Gaudin R, Ou P, Gerelli S, Mussa S, Sidi D, et al. Early prophylactic pulmonary artery banding in isolated congenitally corrected transposition of the great arteries. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010 Dec 1;38(6):728–34.
88. Friedberg MK, Redington AN. Right Versus Left Ventricular Failure Differences, Similarities, and Interactions. *Circulation*. 2014 Mar 4;129(9):1033–44.
89. Schranz D, Rupp S, Müller M, Schmidt D, Bauer A, Valeske K, et al. Pulmonary artery banding in infants and young children with left ventricular dilated cardiomyopathy: A novel therapeutic strategy before heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2013 May;32(5):475–81.
90. Bailey LL. Back to the future! Bold new indication for pulmonary artery banding. *J Heart Lung Transplant*. 2013 May;32(5):482–3.
91. de Onis M, Onyango AW. WHO child growth standards. *Lancet*. 2008;371(9608):204–204.
92. Lipshultz SE, Cochran TR, Briston DA, Brown SR, Sambatakos PJ, Miller TL, et al. Pediatric cardiomyopathies: causes, epidemiology, clinical course, preventive strategies and therapies. *Future Cardiol*. 2013 Nov;9(6):817–48.
93. Goldblatt E. The treatment of cardiac failure in infancy. A review of 350 cases. *Lancet Lond Engl*. 1962 Aug 4;2(7249):212–5.
94. Singh K, Communal C, Sawyer DB, Colucci WS. Adrenergic regulation of myocardial apoptosis. *Cardiovasc Res*. 2000 Feb 1;45(3):713–9.
95. Fox K, Borer JS, Camm AJ, Danchin N, Ferrari R, Lopez Sendon JL, et al. Resting Heart Rate in Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Aug 28;50(9):823–30.
96. Buchhorn R, Bartmus D, Siekmeyer W, Hulpke-Wette M, Schulz R, Bürsch J. Beta-Blocker Therapy of Severe Congestive Heart Failure in Infants With Left to Right Shunts. *Am J Cardiol*. 1998 Jun 1;81(11):1366–8.
97. Rusconi P, Gómez-Marín O, Rossique-González M, Redha E, Marín JR, Lon-Young M, et al. Carvedilol in children with cardiomyopathy: 3-year experience at a single institution. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2004 Jul;23(7):832–8.

98. Shaddy RE, Tani LY, Gidding SS, Pahl E, Orsmond GS, Gilbert EM, et al. Beta-blocker treatment of dilated cardiomyopathy with congestive heart failure in children: a multi-institutional experience. *J Heart Lung Transplant*. 1999 Mar;18(3):269–74.
99. Albers S, Meibohm B, Mir TS, Läer S. Population pharmacokinetics and dose simulation of carvedilol in paediatric patients with congestive heart failure. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 Apr;65(4):511–22.
100. Chrysant SG. Vascular remodeling: The role of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am Heart J*. 1998 Feb 1;135(2):S21–30.
101. Hsu DT, Zak V, Mahony L, Sleeper LA, Atz AM, Levine JC, et al. Enalapril in Infants With Single Ventricle Results of a Multicenter Randomized Trial. *Circulation*. 2010 Jul 27;122(4):333–40.
102. Lewis AB, Chabot M. The effect of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors on survival of pediatric patients with dilated cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol*. 1993 Jan;14(1):9–12.
103. Shah AD, Arora RR. Tissue angiotensin-converting enzyme inhibitors: are they more effective than serum angiotensin-converting enzyme inhibitors? *Clin Cardiol*. 2005 Dec;28(12):551–5.
104. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med*. 1999 Sep 2;341(10):709–17.
105. Soberman JE, Weber KT. Spironolactone in congestive heart failure. *Curr Hypertens Rep*. 2000 Sep;2(5):451–6.
106. McCurley JM, Hanlon SU, Wei S, Wedam EF, Michalski M, Haigney MC. Furosemide and the progression of left ventricular dysfunction in experimental heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Sep 15;44(6):1301–7.
107. Gerdes AM. Restoration of thyroid hormone balance: a game changer in the treatment of heart failure? *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*. 2015 Jan 1;308(1):H1–10.
108. Galli E, Pingitore A, Iervasi G. The role of thyroid hormone in the pathophysiology of heart failure: clinical evidence. *Heart Fail Rev*. 2010 Mar;15(2):155–69.
109. Folkers K, Vadhanavikit S, Mortensen SA. Biochemical rationale and myocardial tissue data on the effective therapy of cardiomyopathy with coenzyme Q10. *Proc Natl Acad Sci*. 1985 Feb 1;82(3):901–4.
110. Fotino AD, Thompson-Paul AM, Bazzano LA. Effect of coenzyme Q10 supplementation on heart failure: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2013 Feb 1;97(2):268–75.
111. Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A, Dolliner P, Filipiak KJ, Pella D, et al. The Effect of Coenzyme Q10 on Morbidity and Mortality in Chronic Heart Failure: Results From Q-SYMBIO: A Randomized Double-Blind Trial. *JACC Heart Fail*. 2014 Dec;2(6):641–9.

112. Elshershari H, Özer S, Özkutlu S, Özme S. Potential usefulness of coenzyme Q10 in the treatment of idiopathic dilated cardiomyopathy in children. *Int J Cardiol.* 2003 Mar;88(1):101–2.
113. Kocharian A, Shabani R, Rafiei-Khorgami M, Kiani A, Heidari-Bateni G. Coenzyme Q10 improves diastolic function in children with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Cardiol Young.* 2009 Sep;19(5):501–6.
114. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. *Mitochondriale Erkrankungen.* 2012. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
115. Winter SC, Buist NRM. Cardiomyopathy in childhood, mitochondrial dysfunction, and the role of L-carnitine. *Am Heart J.* 2000 Feb;139(2, Supplement 2):s63–9.
116. Parikh S, Saneto R, Falk MJ, Anselm I, Cohen BH, Haas R. A Modern Approach to the Treatment of Mitochondrial Disease. *Curr Treat Options Neurol.* 2009 Nov;11(6):414–30.
117. Khan NA, Auranen M, Paetau I, Pirinen E, Euro L, Forsström S, et al. Effective treatment of mitochondrial myopathy by nicotinamide riboside, a vitamin B3. *EMBO Mol Med.* 2014 Jun 1;6(6):721–31.
118. Little PJ, Bhattacharya R, Moreyra AE, Korichneva IL. Zinc and cardiovascular disease. *Nutrition.* 2010 Nov;26(11–12):1050–7.
119. Sirikonda NS, Patten WD, Phillips JR, Mullett CJ. Ketogenic Diet: Rapid Onset of Selenium Deficiency-Induced Cardiac Decompensation. *Pediatr Cardiol.* 2012 Feb 25;33(5):834–8.
120. Frustaci A, Sabbioni E, Fortaner S, Farina M, del Torchio R, Tafani M, et al. Selenium- and zinc-deficient cardiomyopathy in human intestinal malabsorption: preliminary results of selenium/zinc infusion. *Eur J Heart Fail.* 2012 Feb 1;14(2):202–10.
121. Burger D, Xenocostas A, Feng QP. Molecular basis of cardioprotection by erythropoietin. *Curr Mol Pharmacol.* 2009 Jan;2(1):56–69.
122. Chateauvieux S, Grigorakaki C, Morceau F, Dicato M, Diederich M. Erythropoietin, erythropoiesis and beyond. *Biochem Pharmacol.* 2011 Nov 15;82(10):1291–303.
123. Heeschen C, Aicher A, Lehmann R, Fichtlscherer S, Vasa M, Urbich C, et al. Erythropoietin is a potent physiologic stimulus for endothelial progenitor cell mobilization. *Blood.* 2003 Aug 15;102(4):1340–6.
124. Hamed S, Barshack I, Luboshits G, Wexler D, Deutsch V, Keren G, et al. Erythropoietin improves myocardial performance in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2006 Aug 1;27(15):1876–83.
125. Li L, Takemura G, Li Y, Miyata S, Esaki M, Okada H, et al. Preventive Effect of Erythropoietin on Cardiac Dysfunction in Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *Circulation.* 2006 Jan 31;113(4):535–43.

126. Taylor RR, Covell JW, Sonnenblick EH, Ross J. Dependence of ventricular distensibility on filling of the opposite ventricle. *Am J Physiol -- Leg Content*. 1967 Sep 1;213(3):711–8.
127. Smerup M, Nielsen E, Agger P, Frandsen J, Vestergaard-Poulsen P, Andersen J, et al. The Three-Dimensional Arrangement of the Myocytes Aggregated Together Within the Mammalian Ventricular Myocardium. *Anat Rec Adv Integr Anat Evol Biol*. 2009 Jan 1;292(1):1–11.
128. Friedberg MK, Redington AN. Right Versus Left Ventricular Failure Differences, Similarities, and Interactions. *Circulation*. 2014 Mar 4;129(9):1033–44.
129. La Vecchia L, Paccanaro M, Bonanno C, Varotto L, Ometto R, Vincenzi M. Left ventricular versus biventricular dysfunction in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1999 Jan 1;83(1):120–2.
130. Gan CT-J, Lankhaar J-W, Marcus JT, Westerhof N, Marques KM, Bronzwaer JGF, et al. Impaired left ventricular filling due to right-to-left ventricular interaction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*. 2006 Apr 1;290(4):H1528–33.
131. Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, Barst RJ, McGoon MD, Meldrum DR, et al. Right Ventricular Function and Failure Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Cellular and Molecular Mechanisms of Right Heart Failure. *Circulation*. 2006 Oct 24;114(17):1883–91.
132. Hopkins WE. The remarkable right ventricle of patients with Eisenmenger syndrome. *Coron Artery Dis*. 2005 Feb;16(1):19–25.
133. Lowes BD, Minobe W, Abraham WT, Rizeq MN, Bohlmeier TJ, Quaife RA, et al. Changes in gene expression in the intact human heart. Downregulation of alpha-myosin heavy chain in hypertrophied, failing ventricular myocardium. *J Clin Invest*. 1997 Nov 1;100(10):2315–24.
134. Rupp S, Bauer J, Gerlach S von, Fichtlscherer S, Zeiher AM, Dimmeler S, et al. Pressure overload leads to an increase of cardiac resident stem cells. *Basic Res Cardiol*. 2012 Feb 24;107(2):1–7.
135. Bogaard HJ, Natarajan R, Henderson SC, Long CS, Kraskauskas D, Smithson L, et al. Chronic Pulmonary Artery Pressure Elevation Is Insufficient to Explain Right Heart Failure. *Circulation*. 2009 Nov 17;120(20):1951–60.
136. La Vecchia L a, Varotto L a, Zanolla L b, Spadaro GL a, Fontanelli A a. Right ventricular function predicts transplant-free survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med*. 2006 Sep;7(9):706–10.
137. Foerster SR, Canter CE, Cinar A, Sleeper LA, Webber SA, Pahl E, et al. Ventricular Remodeling and Survival Are More Favorable for Myocarditis Than For Idiopathic Dilated Cardiomyopathy in Childhood An Outcomes Study From the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circ Heart Fail*. 2010 Nov 1;3(6):689–97.
138. Alexander PMA, Daubeney PEF, Nugent AW, Lee KJ, Turner C, Colan SD, et al. Long-Term Outcomes of Dilated Cardiomyopathy Diagnosed During Childhood Results From a National Population-Based Study of Childhood Cardiomyopathy. *Circulation*. 2013 Oct 29;128(18):2039–46.

12 Anhang

Im Anhang das detaillierte Protokoll für die Patientenerfassung und Patientenbetreuung:

- Aufnahmeprotokoll
- Diagnostik bei Aufnahme
- Diagnostik bei Entlassung
- Therapie
- Prä-/postoperatives Management
- Ambulante Vorstellung

Aufnahmeprotokoll

Name	
Nachname	
Geburtsdatum	
Größe	
Gewicht	

Erstvorstellung

Datum	
Alter (Monate)	
Klinik	
Symptomatik	
Verdachtsdiagnose	
Therapie	

Verlegung nach Gießen

Datum	
Therapie bei Aufnahme	

Anamnese

Symtombeginn	
Infekt/Fieber	
Vorbestehende Herzerkrankung	
Familienanamnese	
Konsanguinität	

Untersuchungsbefund

Dyspnoe/Tachypnoe	AF:
Trinkschwäche	
Schwitzen	
Tachykardie	HF:
Rhythmusstörungen	
Ross Heart Failure Klass.	I II III IV

Modifizierte Ross-Klassifikation der Herzinsuffizienz im Kindesalter	
Klasse I	Asymptomatisch
Klasse II	Säugling: Tachypnoe oder leichtes Schwitzen während den Mahlzeiten Älteres Kind: Mäßige Anstrengungsdyspnoe
Klasse III	Säugling: Tachypnoe und deutliches Schwitzen während den Mahlzeiten Erschwerte Nahrungsaufnahme, verlängerte Mahlzeiten Abflachen der Gewichtskurve Älteres Kind: Dyspnoe bei geringster Anstrengung
Klasse IV	Tachypnoe, Einziehungen, Stöhnen und Schwitzen in Ruhe

Diagnostik bei Aufnahme

Labor

Blutbild
CRP
Troponin
BNP
GOT/GPT
Kreatinin/Harnstoff
Schilddrüsenhormone
Selen, Zink, Kupfer
Thiamin, Vit D
Virusserologie (Enterovirus, Adenovirus, Influenza A und B, HSV, VZV, Coxsackievirus, ParvoB19, EBV, CMV)

Röntgen Thorax

EKG

Echokardiographie

Ausschluss Aortenisthmusstenose/Aortenklappenstenose
Abgang der Koronararterien (V.a. ALCAPA?)
Untersuchung LV (Größe, systolische und diastolische Funktion, MI)
Untersuchung RV (TAPSE, TI, Abschätzung PAP)

LVEDd	
EF (Teichholz)	
EF (Simpson)	
Diastolische Funktion E/A, E/E' Ratio, S/D	
MI	
IVC (insp/exp)	
RVSP (TI oder PI)	
TAPSE	
AoV/VTI	

Herzkatheteruntersuchung mit Endomyokardbiopsie

Koronarangiographie (z.A. ALCAPA)
Biopsie (nach Tübingen, Prof. Kandolf)

MRT

Untersuchung Myokardstruktur (z.A. non compaction Myokardium)
Untersuchung LV (EF, EDV, ESV)
Untersuchung RV (EF, EDV, ESV)
Kontrastmittelanreicherung im Myokard (z.A. Myokarditis)

Stoffwechselfeldiagnostik bei V.a. metabolischer Erkrankung

Basisdiagnostik	immer bei nüchternem Kind, ohne laufenden Glukose-/Aminosäuren-/Fettinfusionen Glukose, Laktat, Ammoniak, freie Fettsäuren im Plasma, Ketone (b-Hydroxybuttersäure) im Plasma und Urin
	Trockenblutkarte, Acylcarnitinstatus und Carnitinstatus im Plasma und Urin
Zusatzdiagnostik	Bei V.a. Mitochondriopathie: Laktat, Pyruvat, Alanin im Plasma; Laktat im 24-Stunden Urin und im Liquor; organische Säuren im Urin, Carnitin und Acylcarnitinprofil im Plasma
	Bei V.a. Harnstoffzyklusdefekt: Aminosäuren im Plasma, Orotsäure im Urin
	Bei V.a. Aminoazidurie: Organische Säuren im Urin, Acylcarnitinprofil
	Bei V.a. Störung der b-Oxidation der freien Fettsäuren: Acylcarnitinprofil im Plasma und Trockenblutkarte, Carnitin im Plasma.

Gendiagnostik

Bei V.a. neuromuskulären Erkrankungen (z.B. Muskeldystrophie Becker, Duchenne, Emery-Dreifuss)
Bei familiärer DCM
Bei V.a. Mitochondriopathie: Biopsie: Muskel-, Haut, anderes Gewebe (Biochemie: Gesamtfunktion, Enzyme; Histologie (EM), Histochemie) Molekulargenetik: Mitochondriale DNA - nukleäre DNA

Diagnostik bei Entlassung

Untersuchungsbefund

Dyspnoe/Tachypnoe	AF:
Trinkschwäche	
Schwitzen	
Tachykardie	HF:
Rhythmusstörungen	
Ross-Klasse	I II III IV

Labor

Blutbild
Troponin
BNP (Tag vor/Tag nach PAB, täglich bis Entlassung)

Echokardiographie

LVEDd	
EF (Teichholz)	
EF (Simpson)	
Diastolische Funktion E/A, E/E' Ratio, S/D	
IVC (insp/exp)	
RVSP (TI oder PI)	
TAPSE	
AoV/VTI	
MI	
Gradient über rPAB	

Therapie

Medikamentöse Therapie

Herzinsuffizienztherapie	
Bisoprolol	0,1-0,2 mg/kg/d
Lisinopril	0,1-0,2 mg/kg/d
Spironolacton	2-3 mg/kg/d
Digoxin	Loading 0,01 mg/kg/8h, dann 0,008 mg/kg/d oder je nach Spiegel (0,5-0,8 nmol/l)
Furosemid	0,5-1 mg/kg/d
Hydrochlorothiazid	1-2 mg/kg/d
supportive Therapie	
Coenzym Q	10–15 mg/kg/d (alle Patienten)
Carnitin	25–100 mg/kg/d (bei Mangel)
Riboflavin	3–20 mg/d (bei Mitochondriopathie)
Nicotinamid	50 mg/kg/d (bei Mitochondriopathie)
Erythropoietin	100–150 U/kg 3× Woche (Ziel Hb 12-14 g/dl)

Immunglobuline	ja	nein
Milrinon	ja Dauer	nein
Katecholamine	ja Dauer	nein
Antiarrhythmische Therapie	ja	nein

ITS	ja Dauer	nein
Beatmung	ja Dauer	nein
ZVK	ja Dauer	nein
Parenterale Ernährung	ja Dauer	nein

Pulmonalarteriellles Banding

PAB	ja Datum	nein
Zusätzliche Herz-OP		

Assist device

ECMO	ja von/bis	nein
Berlin heart	ja von/bis	nein

Herztransplantation

Datum	
-------	--

Prä-/Postoperatives Management

Minimierung des Sauerstoffverbrauchs (VO_2)

Tachykardie vermeiden

Ziel HF <120-130/min

Körpertemperatur	36°C
α 2-Agonist Clonidin	1-2-(4) μ g/kg/h
Bisoprolol	0,1-0,2 mg/kg/d
Digoxin	Ziel-Spiegel 0,5-0,8 nmol/l

Nachlastsenkung mit Erhaltung des koronaren und renalen Perfusionsdrucks

Ziel dSAP-RAP >25 mmHg

Norepinephrin	0,05-0,1 μ g/kg/min, schnell ausschleichen
Clonidin	1-2-(4) μ g/kg/h
Lisinopril	0,1-0,2 mg/kg/d

Adäquate Analgosedierung - Stressvermeidung

Clonidin	1-2-(4) μ g/kg/h
Midazolam	0,05-0,1 mg/kg/h
Remifentanyl	0,3-0,5-(1) μ g/kg/min
Paracetamol	15 mg/kg/4-6 h
Metamizol	10 mg/kg/6h (bei zusätzlichem Bedarf)

Optimierung des Sauerstofftransports ($DO_2=CO \times CaO_2$)

Inotrope Unterstützung

Milrinon	0,5-1 μ g/kg/min
Levosimendan	0,1 μ g/kg/min 24 h vor OP
Adrenalin	0,03-0,05 μ g/kg/min

Beachtung der Vorlast

Ziel RAP >5<15 mmHg

Ausreichend Sauerstoffträger

Ziel Hb 12-14 g/dl

Erythropoietin	100-150 UI/kg/3x/Woche
Erythrozytentransfusion	Bei Bedarf

Ambulante Vorstellung

Name	
Nachname	
Geburtsdatum	
Größe	
Gewicht	

Diagnose

PAB	ja Datum:	nein
partielles de-banding	ja Datum:	nein

Vorstellungsdatum	
-------------------	--

Anamnese

Untersuchungsbefund

Dyspnoe/Tachypnoe	AF:	
Trinkschwäche		
Schwitzen		
Tachykardie	HF:	
Rhythmusstörungen		
Ross-Klasse	I II III IV	

Labor

BNP	
-----	--

Echokardiographie

LVEDd	
EF (Teichholz)	
EF (Simpson)	
Diastolische Funktion E/A, E/E' Ratio, S/D	
MI	
IVC (insp/exp)	
RVSP (TI oder PI)	
TAPSE	
AoV/VTI	
Gradient über rPAB	

MRT

Befund:

Therapie

--

Nächster Ambulanztermin	
Geplante Untersuchungen	

13 Publikationsverzeichnis

- S. Recla, A. Hahn, C. Apitz: Pulmonary Hypertension associated with impaired lysosomal endothelin-1 degradation. *Cardiology in the young*, 2015 Apr; 25(4):773-6.
- S. Recla, B. Steinbrenner, D. Schranz: Medical therapy in dilated cardiomyopathy and pulmonary arterial banding in children. *J. Heart Lung Transplant*, 2013 Oct; 32(10):1045-6.
- S. Recla, B. Steinbrenner, J. Schreier, S. Fichtlscherer, D. Schmidt, C. Apitz, M. Müller, J. Bauer, H. Akintuerk, D. Schranz: Surgical-interventional hybrid orchestra consisting of Potts shunt, transcatheter tricuspid valve repair by Edwards-valve in a 26-year-old patient with pulmonary hypertension and right ventricular failure. *World Journal of Cardiovascular Diseases*, Vol.3 No.6A, 2013
- Schranz, A. Bauer, B. Reich, B. Steinbrenner, S. Recla, D. Schmidt, C. Apitz, J. Thul, K. Valeske, J. Bauer, M. Müller, C. Jux, I. Michel-Behnke, H. Akintürk: Fifteen-year single center experience with the "Giessen Hybrid" approach for hypoplastic left heart and variants: current strategies and outcomes. *Pediatr Cardiol*, 2015 Feb;36(2):365-73D.
- M. Cantinotti, A. Maizza, R. Margaryan, S. Recla, M. Murzi, N. Assanta, B. Murzi: Aortic arch laceration during aortic coarctation repair in a low weight neonate and use of an extra-anatomical conduit. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2009 Jun;10(6):497-8.
- M. Cantinotti, S. Vittorini, S. Storti, C. Prontera, V. De Lucia, S. Recla, S. Giusti, L. Zyw, M. Emdin, A. Clerico: Diagnostic accuracy and clinical relevance of Brain Natriuretic Peptide assay in pediatric patients with congenital heart diseases. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2009 Sep;10(9):706-13.

14 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

15 Danksagung

Bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. D. Schranz möchte ich mich für die Überlassung des Promotionsthemas und für die Betreuung meiner Arbeit herzlichst bedanken. Seine fachlichen Anregungen und innovativen Ideen haben mir bei meinem Promotionsprojekt und vor allem bei meiner täglichen Arbeit am Patientenbett wiederholt weitergeholfen und mich dazu motiviert, die Dinge aus immer wieder neuen Blickwinkeln zu betrachten.

Mein Dank gilt auch meiner Familie, die es mir ermöglicht hat mein Leben frei zu gestalten. Von meinen Eltern habe ich gelernt, dass es sich immer lohnt neugierig zu bleiben. Danke an Verena fürs immer-Schwester-Dasein. Danke an Riccardo, für seine einzigartige Unterstützung und unendliche Geduld, für seine Hilfe in zahlreichen Situationen, für die statistische Auswertung und graphische Darstellung der Daten und für die Umsetzung meiner zahlreichen Wünsche.

Vielen lieben Dank auch an Blanka, Thushiha und Lucie, die mich unterstützt haben und mir mit zahlreichen Informationen und hilfreichen Tipps geholfen haben, diese Arbeit fertigzustellen. Danke vor allem für die schöne gemeinsame Zeit auf Kinderintensivstation und für die daraus entstandene Freundschaft.