Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Pädiatrische Kardiologie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Christian Apitz

Analyse des Herzfrequenzverhaltens unter Belastung mittels Laufbandspiroergometrie bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Stephanie Meier

aus Landshut

2019

Amtierender Dekan: Prof. Dr. T. Wirth

1. Berichterstatter: apl. Prof. Dr. C. Apitz

2. Berichterstatter: PD Dr. T. Dahme

Tag der Promotion: 17.12.2020

Teile dieser Dissertation sind erschienen in: von Scheidt F, Meier S, Krämer J, Apitz A, Siaplaouras J, Bride P, Kaestner M, Apitz C.Heart Rate Response During Treadmill Exercise Test in Children and Adolescents with Congenital Heart Disease. Frontiers in pediatrics; 7: 65-72 (2019).

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis IV
Abkürzungsverzeichnis VI
Tabellenverzeichnis VIII
Abbildungsverzeichnis X
1. Einleitung 1
1.1 Allgemeine Informationen 1
1.2 Sportliche Aktivität und körperliche Belastbarkeit bei angeborenem Herzfehler 2
1.3 Messung der Leistungsfähigkeit durch Spiroergometrie 3
1.3.1 Die wichtigsten Parameter der Spiroergometrie 3
1.3.2 Ventilation ($\dot{V}E$) 3
1.3.3 Atemäquivalent ($\dot{V}E/\dot{V}O_2$ und $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$) 4
1.3.4 Sauerstoffaufnahme und Sauerstoffpuls 4
1.3.5 Herzfrequenzverhalten unter Belastung 5
1.4 Zielsetzung der Arbeit 7
2. Methoden 8
2.1 Studiendesign 8
2.2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien 8
2.2.2 Kontrollgruppe 9
2.2.3 Patientenkollektiv und Subgruppeneinteilung 9
2.3 Spiroergometrische Untersuchungen 13
2.3.1 Informationen zum Laufband 13
2.3.2 Äußere Bedingungen 13
2.3.3 Belastungsprotokoll 14
2.3.4 Abbruchkriterien 15
2.3.5 Direkt erhobene Messwerte 15
2.3.6 Abgeleitete Messgrößen 15
2.3.7 Berechnung der CI auf Basis der Herzfrequenzantwort 16
2.3.8 Herzfrequenzerholung 17
2.4 Statistische Auswertung 17

3. Ergebnisse 18
3.1 Kardiopulmonale Leistungsfähigkeit: Gesamt-AHF im Vergleich zur herzgesunden Kontrollgruppe 18
3.2 Kardiopulmonale Leistungsfähigkeit: Subgruppenanalyse der Patienten mit AHF 20
3.2.1 Maximale Sauerstoffaufnahme 20
3.2.2 Atemäquivalent $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ 21
3.3 Analyse des Herzfrequenzverhaltens unter Belastung 22
3.3.1 Gesamt-AHF im Vergleich zur herzgesunden Kontrollgruppe 22
3.3.2 Subgruppenanalyse der Patienten mit AHF 24
3.3.3 Chronotroper Index 25
3.3.4 Chronotrope Inkompetenz 27
3.3.5 Auswirkungen der chronotropen Inkompetenz 30
3.4 Herzfrequenzerholung 1, 2 und 3 Minuten nach Belastungsende 34
3.5 Korrelation von Sauerstoffaufnahme und Herzfrequenzerholung 36
4. Diskussion 38
4.1 Maximale Sauerstoffaufnahme 39
4.2 Herzfrequenzverhalten unter Belastung und chronotrope Inkompetenz 40
4.2.1 Prävalenz der chronotropen Inkompetenz und chronotroper Index 40
4.2.2 Einfluss der chronotropen Kompetenz auf die Sauerstoffaufnahme 41
4.3 Herzfrequenzabnahme nach Belastungsende 42
4.4 Ausblick 42
4.5 Limitationen 43
5. Zusammenfassung 45
6. Literaturverzeichnis 47
Danksagung XII
Lebenslauf XIII

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AF	Atemfrequenz
AHF	Angeborener Herzfehler
AP-Window	Aortopulmonary Window (Aortopulmonales Fenster)
AT_1	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp 1
Az	Aktenzeichen
BMI	Body-Mass-Index
Bpm	Beats per minute
CI	Chronotrope Inkompetenz
cm	Zentimeter
CO_2	Kohlendioxid
CT	Computertomogramm
DGPK	Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie
EKG	Elektrokardiogramm
$FICO_2$	Inspiratorische Kohlenstoffdioxidfraktion
FIO_2	Inspiratorische Sauerstofffraktion
$FECO_2$	Exspiratorische Kohlenstoffdioxidfraktion
FEO_2	Exspiratorische Sauerstofffraktion
FEV_1	Einsekundenkapazität
h	Stunde
HF	Herzfrequenz
HRR	Herzfrequenzerholung (Heart rate recovery)
HZV	Herzzeitvolumen
kg	Kilogramm
km	Kilometer
l	Liter
m	Meter

mBar	Millibar
MET	Metabolisches Äquivalent
min	Minuten
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
MVV	Atemgrenzwert (Maximal Voluntary Ventilation)
OP	Operation
O_2	Sauerstoff
PAH	Pulmonalarterielle Hypertonie
RER	Respiratorischer Quotient (Respiratory Exchange Ratio)
RR	Riva-Rocci (Blutdruck)
SD	Standardabweichung
sec	Sekunden
SV	Schlagvolumen
Tab.	Tabelle
TGA	Transposition der großen Arterien
VA	Voltampere
$\dot{V}CO_2$	Kohlendioxidabgabe
$\dot{V}E$	Atemminutenvolumen
$\dot{V}O_2$	Sauerstoffaufnahme
$\dot{V}O_{2max}$	maximale Sauerstoffaufnahme
VT	Ventilatorische Schwelle (ventilatory threshold)
WHO	World health organization (Weltgesundheitsorganisation)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:Demographische Daten der Kinder und jungen Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler in derSektion pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2016 gemäß Studienprotokoll

Tabelle 2: Begleitmedikation der Studienteilnehmer derSektion pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2016

Tabelle 3: modifiziertes Bruce-Protokoll nach Dubowy et al. [28]

Tabelle 4: Spiroergometrieergebnisse der Kinder und Adoleszenten in derSektion pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2016 aufgeteilt in Kontrollgruppe vs. AHF-Gruppe

Tabelle 5: Herzfrequenzverhalten der AHF Patienten vs. herzgesunde Gruppe in derSektion pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2016

Tabelle 6: Ruheherzfrequenz, maximale Herzfrequenz und Herzfrequenzreserve innerhalb der einzelnen AHF-Subgruppenin derSektion pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2016

Tabelle 7: Spiroergometrieergebnisse der Kinder und jungen Erwachsenen in derSektion pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2016aufgeteilt nach chronotroper Kompetenz und Inkompetenz

Tabelle 8: Spiroergometrieergebnisse der Kinder und Adoleszenten mit angeborenem Herzfehler in derSektion pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2016aufgeteilt nach chronotroper Kompetenz und Inkompetenz

Tabelle 9: Absolute und relative Herzfrequenzerholung1, 2 und 3 Minuten nach Belastungsende aufgeschlüsselt in die einzelnen AHF-Subgruppen in derSektion pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2016

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zusammensetzung der Subgruppen der Kinder und Jugendlichen in derSektion pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2016 anhand des entsprechenden angeborenen Herzfehlers

Abbildung 2: Box-Whisker-Plot zur Darstellung des Peak $\dot{V}O_2$/kg der einzelnen AHF Subgruppen und der herzgesunden Kontrollgruppe derSektion pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2016
(*) P-Wert <0,05 (**) P-Wert <0,001

Abbildung 3: Box-Whisker-Plot zur Darstellung des Atemäquivalents $\dot{V}E/\ \dot{V}CO_2$ der einzelnen AHF Subgruppen und der herzgesunden KontrollgruppederSektion pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2016.Die gepunktete Linie markiert die aus der Literatur bekannte Grenze des $\dot{V}E/\ \dot{V}CO_2$ von 34, welcher als Grenzwert des Atemäquivalents nicht überschritten werden sollte.
(*) P-Wert <0,05 (**) P-Wert <0,001

Abbildung 4: Box-Whisker-Plot zur Darstellung des Chronotropie-Index für die einzelnen AHF-Subgruppen und die Kontrollgruppe in derSektion pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2016. Die gepunktete Linie markiert die aus der Literatur bekannte Grenze des Chronotropie-Index bei einem chronotropen Index <0,8 zur Definition der chronotropen Inkompetenz.
(*) P-Wert <0,05 (**) P-Wert <0,001

Abbildung 5: Häufigkeit der chronotropen Inkompetenz (Grenze definiert als chronotroper Index <0,8)in derSektion pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2016. Chronotrope Inkompetenz in rot markiert

Abbildung 6: Häufigkeit der chronotropen Inkompetenz (CI)in derSektion pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2016nach Modifikation der Definition der chronotropen Inkompetenz als chronotroper Index <0,69. Diese Grenze entspricht der 2,5ten Perzentile des chronotropen Index in der Kontrollgruppe. Chronotrope Inkompetenz wurde rot markiert.

Abbildung 7: Korrelation zwischen der Herzfrequenzerholung zwei Minuten nach Belastungsende und dem Peak $\dot{V}O_2$. Spearman-Rho Korrelationskoeffizient -0,43. Kontrollgruppe blau, AHF rot

1. Einleitung

1.1 Allgemeine Informationen

Unter angeborenen Herzfehlern (AHF) versteht man eine Vielzahl von Erkrankungen am Herzen und den großen Gefäßen, welche durch Entwicklungsfehler in der Embryonalzeit entstehen und deren Genese als multifaktoriell gesehen wird. Jedoch kann die Entstehung von angeborenen Herzfehlern durch Infektionen, maternalem Alkoholkonsum, Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft sowie durch chromosomale Aberrationen begünstigt werden. Die Symptome bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern können vielfältig sein, je nach Art und Ausprägung von nur leichter Einschränkung in der physischen Leistungsfähigkeit bis hin zu lebensbedrohlichen Zyanosen und Herzrhythmusstörungen[41, 42].

Rund 6.000 Kinder kommen jährlich in Deutschland mit einem angeborenen Herzfehler zur Welt, was in etwa einer Inzidenz von jedem 100. Neugeborenen entspricht[47, 68]. Weltweit beträgt die Zahl der Neugeborenen mit AHF gar 1,5 Millionen[77].Aufgrund zahlreicher Fortschritte in den Bereichen Kinderherzchirurgie, Kinderkardiologie und Kardioanästhesie hat die Letalität dieser Patienten in den letzten Jahrzehnten stark abgenommen. Dies liegt zum einen an einer enormen Verbesserung der pränatalen sonographischen Diagnostik. Durch diese können Herzfehler oftmals schon vorgeburtlich detektiert werden. Postnatal ist das Diagnostikum der Wahl die Echokardiographie. Weiterhin werden EKG, Herzkatheteruntersuchungen sowie MRT/CT zur Diagnostik verwendet.Zum anderen wurden im Laufe der Zeit zahlreiche Behandlungsmethoden für die einzelnen Herzfehler entwickelt. So stehen für die jeweiligen Anomalien spezifische konventionelle, interventionelle und operative Therapien zur Verfügung[5, 44, 45].

Durch diese Maßnahmen konnte erzielt werden, dass mittlerweile mehr als 90% der Kinder das Erwachsenenalter erreichen[55], sodass die Prävalenz der Betroffenen stetig steigt und in entwickelten Ländern die Anzahl der Erwachsenen mit angeborenen Herzfehler die der Kinder mit einer solchen Anomalie bei weitem übersteigt[44]. So hat sich im Laufe der Zeit allein in Deutschland die Zahl der AHF-Patienten auf etwa 300.000

erhöht, welche als chronisch krank bezeichnet werden können[5]. Viele der Patienten leiden trotz guter Behandlungsmethoden lebenslang unter einer verminderten Belastbarkeit.

1.2 Sportliche Aktivität und körperliche Belastbarkeit bei angeborenem Herzfehler

Auch wenn Kinder und Jugendliche mit angeborenem Herzfehler aufgrund ihrer kardialen Limitation eine körperliche Leistungseinschränkung erfahren, ist eine maßvolle physische und sportliche Aktivität für diese Patienten in der Regel nicht schädlich, sondern im Hinblick auf die kardiopulmonale Kapazität und die damit verbundene Lebensqualität sogar nützlich[29, 57, 59]. Zudem ist Sport ein wichtiges Glied in der sozialen Integration von AHF-Patienten, welche aufgrund der teilweise langen Krankengeschichte und der Einschränkung im täglichen Miteinander erheblich erschwert ist.
Sportliche Aktivität wird allgemein in vier körperliche (Ausdauer, Kraft, Schnelligkeit und Koordination) und zwei mentale Grundfertigkeiten (Teamgeist, Taktik) unterteilt, wobei das Hauptaugenmerk in der Kinderkardiologie insbesondere auf der Ausdauerleistung liegt[6, 36]. Letztere ist bei Kindern und Jugendlichen mit AHF abhängig vom Schweregrad Ihres Residualbefundes oft beeinträchtigt.

Eine Quantifizierung der Belastungseinschränkung ist wichtig für den Alltag der jungen Erwachsenen, die Berufswahl und die Auswahl von geeigneten Sportaktivitäten. Für den Heranwachsenden ist die Messung des sportlichen Vermögens in vielerlei Hinsicht von Bedeutung, da er in verschiedensten Situationen wie dem täglichen Spielen, dem Schulsport und anderen Freizeitgestaltungen mit seinem kardiopulmonalen Defizit konfrontiert wird.

Daher ist es von großer Bedeutung anhand systematisch erhobener Werte in der spiroergometrischen Untersuchung zuverlässige Aussagen über das physische Leistungsvermögen treffen zu können.

1.3 Messung der Leistungsfähigkeit durch Spiroergometrie

Zur Beurteilung der sportlichen Leistungsfähigkeit stehen Fahrradergometer (sitzend und halbliegend) und Laufbandergometer zur Verfügung[45, 83]. Um die Frage der Ausdauerfähigkeit der Probanden objektiv beurteilen zu können, bedarf es definierter Belastungsprotokolle[4, 23, 26, 45].Hierbei kann die Beanspruchung stufenförmig über sogenannte Stufenprotokolle [4, 14, 23, 26]oder stetig steigend über Rampenprotokolle erfolgen[15, 45, 52, 54, 64–66, 78].

1.3.1 Die wichtigsten Parameter der Spiroergometrie

Neben einem einheitlichen Belastungsprotokoll ist es wichtig, standardisierte Parameter zu erheben. Um die Leistungsfähigkeit der Probanden zu quantifizieren, wird die Herzfrequenz durch ein parallel durchgeführtes EKG gemessen, sowie die maximale Belastungsdauer, zurückgelegte Strecke, Geschwindigkeit und Steigung aufgezeichnet. Zu dem Komplex der direkt gemessenen Werten zählen ebenso das Atemminutenvolumen ($\dot{V}E$ in l /min), sowie Atemfrequenz (AF) und Ventilatorische Schwelle (VT). Aus diesen originären Werten können in einem zweiten Schritt dieVolumenwerte der Sauerstoffaufnahme (insbesondere $\dot{V}O_{2max}$), der Kohlendioxidabgabe ($\dot{V}CO_2$), der Sauerstoffpuls ($\dot{V}O_2$/HF) und das Atemäquivalent berechnet werden[45].

1.3.2 Ventilation ($\dot{V}E$)

Eine weitere aussagekräftige Variable bildet die Ventilation ab. Um die in der Spiroergometrie erreichte Lungenbelüftung einschätzen zu können, wird im Vorfeld die maximal mögliche Ventilation über die Formel Einsekundenkapazität (FEV_1) x 35 berechnet[30, 36, 45].Gesunde Probanden können unter maximaler Belastung bis zu 85% des ermittelten Atemgrenzwertes (MVV) erreichen[36, 65, 66]. Darüber liegende Werte können Hinweis auf eine Lungenerkrankung sein[35, 36, 65, 66, 71].

1.3.3 Atemäquivalent ($\dot{V}E/\dot{V}O_2$ und $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$)

Durch die ermittelte Ventilation kann in einem zweiten Schritt das Atemäquivalent berechnet werden. Diese bildet sich aus dem Quotienten der Ventilation $\dot{V}E$ und der Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_2$) beziehungsweise der Kohlenstoffdioxidabgabe ($\dot{V}CO_2$). Durch die Ermittlung des Atemäquivalentwerts kann die Effektivität der Atmung zu einem definierten Zeitpunkt aufgezeigt werden. Dieser Wert zeigt an, wieviel Liter Atemluft benötigt werden, um einen Liter O_2 aufzunehmen, beziehungsweise einen Liter CO_2 abzuatmen[36].

Eine Änderung des Wertes unter Belastung kann durch eine erhöhte Chemorezeptoranzahl, sowie eine periphere Ergorezeptor-Antwort, dem ventilatorischen Totraum und durch die bewegte Muskelmasse induziert werden[18, 20, 51, 58, 69]. Durch diese Adaptationen kann zu Beginn der Belastungsuntersuchung ein erniedrigtes Atemäquivalent verzeichnet werden, welches als Effizienzsteigerung zu werten ist[36, 72, 83].Als Grenzwert für das Atemäquivalent kann ein Quotient von 34 angesehen werden, welcher im Belastungsverlauf nicht überschritten werden sollte[33, 36, 58, 66].

Eine Erhöhung des anatomischen und physiologischen Totraums führt nämlich zu einem pathologischen Anstieg des Atemäquivalents$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$. Dies zeigt sich insbesondere bei Erkrankungen wie restriktiven Lungenfunktionsstörungen, Ventilations-Perfusion-Missmatch und pulmonalarterieller Hypertonie[32, 34, 36, 41, 66, 73, 79]. Ebenso kann der Quotient $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ bei einer gesteigerten Atemarbeit pathologisch erhöht sein. Dieses Phänomen kann beispielsweise bei zyanotischen Vitien und Herzinsuffizienz beobachtet werden[36, 66, 83].

1.3.4 Sauerstoffaufnahme und Sauerstoffpuls

Um das kardiopulmonale Defizit des Körpers zu charakterisieren, dienen die Werte der Sauerstoffaufnahme und des Sauerstoffpulses. Die körperliche Arbeit, die während einer Belastung verrichtet wird, und damit auch die Sauerstoffaufnahme, hängt von der Energiegewinnung in den Mitochondrien der beanspruchten Muskelpartien ab. Während eines Belastungstests zeigt sich besonders im aeroben Bereich ein linear proportionaler Zusammenhang zwischen der Sauerstoffaufnahme $\dot{V}O_2$ und der Leistung in Watt mit

einem Steigungskoeffizienten von etwa 10 ml/min/Watt. Dies bedeutet, dass für jedes Watt an Belastungszunahme pro Minute 10 ml Sauerstoff mehr benötigt werden. Dieser Wert ist bei allen Probandengruppen – von sportlich bis krank - relativ eng gefasst, was an der konstanten Energiebereitstellung durch den Mitochondrienstoffwechsel liegt. Eine früh einsetzende Alinearität der Last - $\dot{V}O_2$ Beziehung findet sich insbesondere bei Erkrankungen des Herz-Kreislauf - Systems, wie beispielsweise Herzinsuffizienz. Ein Grund für dieses pathologische Verhalten beim Kranken kann in der früher beginnenden anaeroben Energiebereitstellung gesehen werden. Diese Linearität geht auch bei gesunden Probanden im hohen Belastungsbereich verloren. Lediglich bei schweren Formen der Herzinsuffizienz und pulmonalarterieller Hypertonie (PAH) liegt eine Beeinträchtigung schon in Ruhe vor[36, 45].

Der sogenannte Sauerstoffpuls errechnet sich aus dem Quotienten von $\dot{V}O_2$/HF und gibt die Menge an Sauerstoff an, welche pro Herzschlag aufgenommen wird, und ist somit abhängig vom Herzminutenvolumen und der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz[15, 45, 66, 73, 83, 84].Während einer Belastungsuntersuchung zeigt sich bei gesunden Probanden zunächst ein starker Anstieg, bis ungefähr 50% der Maximalleistung erreicht sind. Im Anschluss daran nähert sich der Wert asymptomatisch einem Maximum an. In diesem Belastungsstadium erfolgt ein weiterer Anstieg lediglich durch die vermehrte periphere Sauerstoffausschöpfung. Somit zeigt der Sauerstoffpuls in der Spiroergometrie einen hyperbolen Verlauf auf[36, 45].Ein Plateau oder gar ein Abfall in der Kurve bei frühen Belastungsstufen zeigt eine Kreislaufinsuffizienz oder eine Funktionsbeeinträchtigung eines Ventrikels an[36, 45, 66]. Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie weisen aufgrund des hohen pulmonalen Widerstands durchwegs einen reduzierten Sauerstoffpuls auf[36, 41, 45, 53, 73, 79].Ebenso, wenn auch nicht ganz so ausgeprägt, verhält es sich bei einer vorhandenen Linksherzinsuffizienz, sowie bei Rechts-Links-Shunts. Probanden, welche lediglich eine ventilatorische Pathologie aufweisen, zeigen nur wenig verminderte Werte[36, 83].

1.3.5 Herzfrequenzverhalten unter Belastung

Ein weiterer wichtiger kardiologischer Parameter ist das Verhalten der Herzfrequenz

unter Belastung, auch chronotrope Kompetenz genannt. Ein inadäquater Anstieg der Belastungsherzfrequenz, bezogen auf die metabolisch-hämodynamischen Anforderungen während der körperlichen Belastung, wird als chronotrope Inkompetenz (CI) bezeichnet[48].

Bei Belastungsbeginn sinkt die parasympathische Stimulation, während hingegen der Sympathikus zunimmt. Moduliert und gesteigert wird diese Reaktion durch Baro- und Chemorezeptoren sowie durch Katecholamine, Kortisol und Schilddrüsenhormone. Zudem zeigt die beanspruchte Muskulatur eine metabolisch und reaktiv verursachte Hyperämie[16, 48].

Die pathophysiologischen Hintergründe für eine chronotrope Inkompetenz sind noch nicht vollständig verstanden, werden aber als autonome Dysfunktion[42]bzw. als Teilaspekt des kranken Sinusknotensyndroms diskutiert[27]. Die CI ist assoziiert mit einer Herabregulation von Beta-Rezeptoren und einer hinzukommenden verminderten Antwort im postsynaptischen Bereich sowie einem verminderten Katecholamin-Spiegel in der Zirkulation[11, 22, 48].Es wird ein Zusammenhang zwischen einer Sinusknotendysfunktion, beziehungsweise der sinuatrialen Antwort und der CI postuliert[63, 64].

Ein Maß für die Beurteilung des Herzfrequenzverhaltens unter Belastung ist der sogenannte chronotrope Index, der sich mithilfe der theoretisch maximal erreichbaren Herzfrequenz berechnet. Die zur Kalkulation des chronotropen Indexes verwendete Formel wird im Methodikteil präsentiert[10, 12, 16, 28, 74, 82].

Durch die Berechnung des chronotropen Indexes kann unterteilt werden in chronotrop kompetente und inkompetente Patienten[1, 17, 60].Chronotrope Inkompetenz gilt allgemein als ungünstiger Parameter im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen wie Angina Pectoris oder Myokardinfarkt und ist ein Prädiktor für eine erhöhte kardiale Mortalität[39, 46, 48, 60].

Die Prävalenz der chronotropen Inkompetenz wird in der Literatur bei Gesunden mit etwa 6-7% angegeben[12, 13]. Bei Patienten mit Herzerkrankung liegt die Häufigkeit je nach Autor zwischen 9%[50]und 66%[19, 48, 61]. Zur Bedeutung der chronotropen

Inkompetenz bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern gibt es bisher nur wenige Daten in der Literatur[3].

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Die physische Belastbarkeit von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler ist ein wichtiger diagnostischer und prognostischer Parameter. Ziel dieser Untersuchung ist es, die in der kinderkardiologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm im Zeitraum zwischen 2012 und 2016 mittels Spiroergometrie ermittelten Parameter zur Belastbarkeit der Patienten mit AHF retrospektiv zu analysieren und mit einer altersanalogen herzgesunden Kontrollgruppe zu vergleichen.

Da Art und Schwere des Herzfehlers einen erheblichen Einfluss auf die Belastbarkeit haben kann, sollen in einer Subgruppenanalyse die unterschiedlichen Auswirkungen der einzelnen angeborenen Herzfehler auf die entsprechenden spiroergometrischen Parameter untersucht werden.

Insbesondere die Beeinträchtigung der chronotropen Kompetenz kann bei besonders komplexen Herzfehlern eine Limitation darstellen und möglicherweise einen Einfluss auf die Belastbarkeit haben. Es soll daher in dieser Arbeit die chronotrope Response analysiert und deren Einfluss auf die Sauerstoffaufnahme untersucht werden.

2. Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse derspiroergometrischen Laufbanduntersuchungen aus der Sektion pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2016.
Das Studienprotokoll ist mit der Deklaration von Helsinki 1975 konform und wurde von der Ethikkommission der Universität Ulm geprüft und genehmigt (Az. 77/18).

2.2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle auswertbaren spiroergometrischen Laufbanduntersuchungen, die im oben genannten Zeitraum im Rahmen der ambulanten Verlaufskontrolle durchgeführt wurden. Die Spiroergometrie ist in unserer Abteilung Bestandteil des routinemäßigen klinischen Follow-Up-Protokolls für Patienten mit angeborenem Herzfehler.Wenn mehr als eine Untersuchung im angegebenen Zeitraum erhoben wurde, so erfolgte lediglich der Einschluss des aktuellsten aufgezeichneten Datensatzes in die Analyse.

Von der Auswertung ausgeschlossen wurden Patienten mit implantiertem Herzschrittmacher oder Patienten unter antiarrhythmischer Medikation (z.B. Betablocker), da hierdurch das Herzfrequenzverhalten unter Belastung beeinflusst werden könnte. Eine Hauptdiagnose wurde für jeden Patienten anhand der entsprechenden Arztbriefe festgelegt.

Hierdurch ergab sich ein Kollektiv mit 103 Untersuchungen von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler im Alter von 6 bis 29 Jahren. Das durchschnittliche Alter lag im Mittel bei 14,8 ± 4,8 Jahre. Der Median betrug 15 Jahre. Die Relation der Geschlechter war mit einem Anteil von 46% Mädchen und jungen Frauen sehr homogen verteilt.

2.2.2 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe umfasste 60 Datensätze von herzgesunden Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter zwischen 6 und 32 Jahren (Median 14 Jahre), bei denen weder ein kardialer Defekt vorlag, noch eine positive Familienanamnese bezüglich angeborener Herzfehler bestand. Diese Patienten wurden in unserer kinderkardiologischen Ambulanz im Rahmen der Abklärung von akzidentellen Herzgeräuschen, unspezifischem Brustschmerz oder vasovagalen Präsynkopen/Synkopen bei strukturell normalem Herzevaluiert. Mit einem Anteil von 47% weiblicher Probanden zeigte sich das Geschlechterverhältnis weitestgehend ausgeglichen. Größe, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI) unterschieden sich nicht wesentlich zum Kollektiv der Patienten mit angeborenem Herzfehler.
Weitere Informationen über die Kontrollgruppe sind in Tabelle 1, Kapitel 2.2.3 dargestellt.

2.2.3 Patientenkollektiv und Subgruppeneinteilung

Das Gesamt-Patientenkollektiv aus 103 Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen wurde zur spezifischen Analyse der Daten aufgrund ihres zugrundeliegenden Herzfehlers in Subgruppen eingeteilt (Abb. 1).

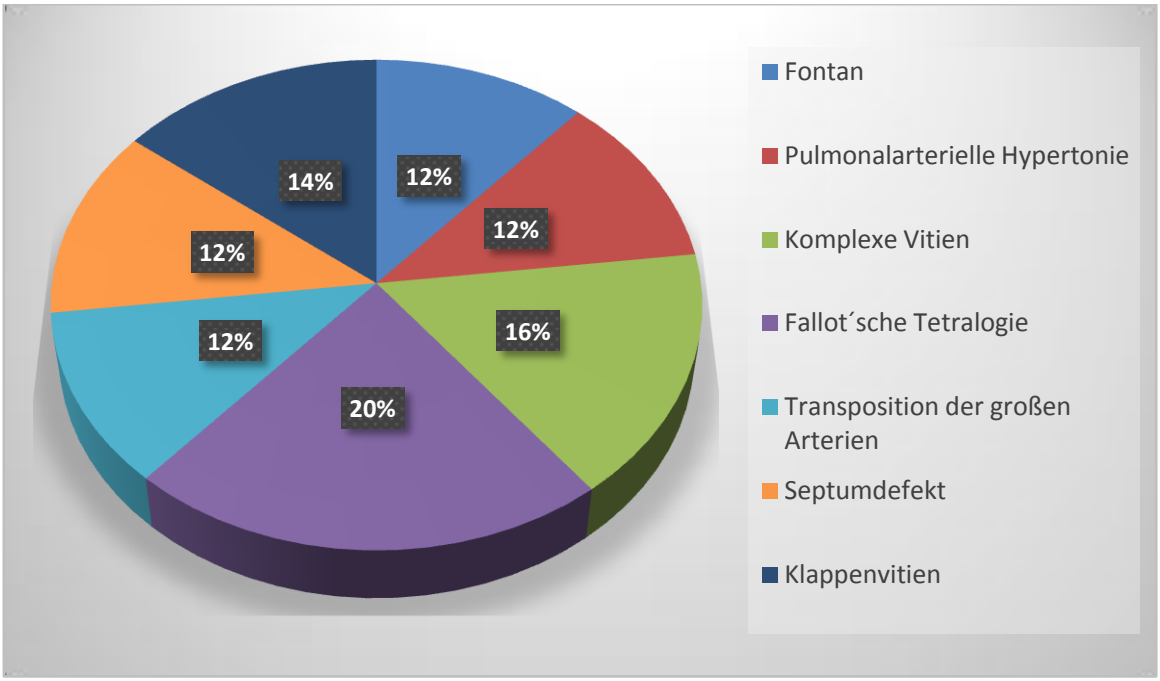


Abbildung 1: Zusammensetzung der Subgruppen der Kinder und Jugendlichen in derSektion pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2016 anhand des entsprechenden angeborenen Herzfehlers

Abkürzungen:Fontan: Patienten mit univentrikulärer Zirkulation nach Fontan-Operation; PAH: Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie; Komplexe Vitien: Patienten mit komplexen Anomalien bei erhaltener biventrikulärer hämodynamischer Situation; Fallot: Patienten mit Fallot´scher Tetralogie; TGA: Patienten mit Transposition der großen Arterien (TGA) nach arterieller Switch-Operation;

Die erste Subgruppe bildeten die Patienten mit univentrikulärer Zirkulation nach Fontan-Operation (n=12). Hiervon zeigten 4 (33,33%) Patienten einen rechten Systemventrikel und 8 Patienten einen linken Systemventrikel (66,66%).

Zur Untergruppe der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) gehörten 12 Patienten, darunter ein Patient mit offenem, nicht operiertem Shuntdefekt (Eisenmenger-type) und 11 Patienten mit nur geringem Shuntdefekt oder fehlendem Shunt (idiopathic-like type). Auch wenn es sich strenggenommen bei der pulmonal-arteriellen Hypertonie nicht um einen spezifischen angeborenen Herzfehler handelt, haben wir dennoch unter

Berücksichtigung der speziellen Hämodynamik und der klinischen Relevanz der PAH bei angeborenen Herzfehlern die Entscheidung getroffen, eine eigene Subgruppe für die PAH-Patienten zu bilden, separiert von der Patientensubgruppe der Shuntdefekte ohne pulmonale Hypertonie. Diese Einteilung wurde in ähnlicher Weise auch von anderen Autoren gewählt [24].

Unter die Gruppe der biventrikulär korrigierten komplexen Vitien (n=18) fielen alle Patienten mit komplexen Anomalien bei erhaltener biventrikulärer hämodynamischer Situation. Die zugrundeliegenden Diagnosen in dieser Subgruppe waren Truncus arteriosus communis (n=4), kompletter Atrioventrikularseptumdefekt (n=4), D-Transposition der großen Arterien nach Mustard-OP (n=1), Pumonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum (n=2) sowie Ebstein Anomalie (n=7).

Die Subgruppe mit Fallot´scher Tetralogie umfasste 21 Patienten, sämtlich nach Korrektur-Operation, teilweise mit residueller Pulmonalstenose und/oder Pulmonalinsuffizienz.

Der nächsten Subgruppe gehörten Patienten mit Transposition der großen Arterien (TGA) nach arterieller Switch-Operation an (n=12).

Die Subgruppe Septumdefekte/Shuntdefekte (Septal) (n=13,) umfasste Patienten mit Vorhofseptumdefekt (n=6) und/oder Ventrikelseptumdefekt (n=5), partieller Lungenvenenfehleinmündung (n=1) und AP-Window (n=1).

In der Subgruppe der Klappenvitien wurden diejenigen Patienten subsummiert, welche ein isoliertes Vitium (Stenose und/oder Insuffizienz) der Aorten- (n=9), Pulmonal- (n=4) oder Mitralklappe (n=2) aufwiesen, fünf dieser 15 Patienten hatten eine vorausgegangene Klappen-Rekonstruktions-OP.

In Bezug auf das Verhältnis von Durchschnittsalter zu durchschnittlichem BMI waren alle Patientengruppen gemäß der Weltgesundheitsorganisation (WHO) Richtlinien im Normbereich und wiesen somit im Mittel kein Übergewicht auf [80, 81].

Die nachfolgenden Übersichtstabellen zeigen die einzelnen Daten zu Alter, Größe und Gewicht der Probandengruppe verglichen mit der Kontrollgruppe sowie die Begleitmedikation.

Tabelle 1: Demographische Daten der Kinder und jungen Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler in derSektion pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2016 gemäß Studienprotokoll

	AHF (n=103)	**Gesunde Kontrollgruppe (n=60)**
Basisdaten		
Alter [Jahre]	14,82 ± 4,81	12,95 ± 3,92
Größe [cm]	159,55 ± 17,86	157,23 ± 16,27
Gewicht [kg]	54,42 ± 20,55	50,55 ± 15,55
BMI [kg/m^2]	20,49 ± 4,45	19,81 ± 3,43

Tabelle 2: Begleitmedikation der Studienteilnehmer derSektion pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2016

	Total (n=103)	**Gesunde Kontrollgruppe (n=60)**
Medikation		
ACE/AT_1-Antagonisten	8 (7,8%)	0
Diuretika	3 (2,9%)	0
Methylphenidat	4 (3,9%)	0
Sildenafil/Bosentan	7 (6,8%)	0
Antikoagulation	8 (7,8%)	0

2.3 Spiroergometrische Untersuchungen

2.3.1 Informationen zum Laufband

Als spiroergometrische Untersuchungsform wurde das Laufband gewählt. Dies hat besonders bei Kindern den Vorteil , dass es sich hierbei um eine alltägliche Bewegungsform handelt . Zudem kann bei einer Laufbanduntersuchung eine bessere Ausbelastung des kardiopulmonalen Systems erzielt werden , sowie für $\dot{V}O_{2max}$ ein exakterer Wert bestimmt werden. Hierfür wurden auch die Nachteile wie eine erschwerte RR-Messung in Kauf genommen [45].

Als Laufband stand das Gerät Mercury med 5.0 der Firma h/p/cosmos® (Nussdorf-Traunstein, Deutschland) zur Verfügung. Dieses Gerät zeichnete ein Antriebsmotor mit 3300 VA und eine Hubmotorleistung von 390 VA aus. Das Laufband kann eine maximale Geschwindigkeit von 22 km/h erzielen mit einer Auflösung von 0,1 km/h und eine maximale Steigung von 25% mit einer Auflösung von 0,1%.Zur Sicherung diente das Polar® Gurt-Set. Das Atemmaskenset der Firma CORTEX beinhaltete Masken für Erwachsene in den Größen klein und mittel sowie die Kindergrößen klein und groß[40].

Zur Funktionsanalyse diente der MetaLyzer®3B R2 Triple V und zur Auswertung wurde das Programm MetaSoft, Version 3.9.1 verwendet. Das EKG-Monitoring erfolgte mittels einer Software der Firma custo·med.

2.3.2 Äußere Bedingungen

Die Untersuchungen fanden in der Regel am Vormittag statt. Den Kindern wurde angeraten, Sportkleidung zu tragen.

Um die äußeren Bedingungen so konstant wie möglich zu halten, wurde auf einen konstanten Luftdruck zwischen 940 und 980mBar sowie einer annähernd gleichbleibenden Temperatur zwischen 24,5° und 26,8° Celsius geachtet.

2.3.3 Belastungsprotokoll

Als Belastungsprotokoll wurde das Leitlinienprotokoll der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK) nach Dubowy et al. [26]verwendet, welches als ein modifiziertes Bruce-Protokoll anzusehen ist[45].Nach einer Ruhe- bzw. Referenzphase von 90 Sekunden mit einer Geschwindigkeit von 2,0 km/h und ohne Steigung, in welcher ein Ruhe-EKG aufgezeichnet wurde, wurde nach einem Stufenmodell in der Belastungsphase alle 1,5 Minuten die Geschwindigkeit um 0,5 km/h erhöht, wobei mit einer Anfangsgeschwindigkeit von 2,5 km/h begonnen wurde. Gleichzeitig wurde pro Stufe die Steigung um 3% auf eine maximale Prozentzahl von 21% erhöht. Nach Erreichen dieser Neigung erhöhte sich lediglich die Geschwindigkeit alle 90 Sekunden um 0,5 km/h. Nach Abbruch erfolgte eine weitere Aufzeichnung der EKG-Werte für die Erholungsphase von 3 Minuten[26].

Tabelle 3: modifiziertes Bruce-Protokoll nach Dubowy et al. [26]

Stufe	Zeit (min:sec)	Geschwindigkeit (km/h)	Steigung (%)
0	0:00 - 01:29	2	0
I	01:30 - 02:59	2,5	0
II	03:00 - 04:29	3	3
III	04:30 - 05:59	3,5	6
IV	06:00 - 07:29	4	9
V	07:30 - 08:59	4,5	12
VI	09:00 - 10:29	5	15
VII	10:30 - 11:59	5,5	18
VIII	12:00 - 13:29	6	21
IX	13:30 - 14:59	6,5	21
X	15:00 - 16:29	7	21
XI	16:30 - 17:59	7,5	21
XII	18:00-19:29	8	21

2.3.4 Abbruchkriterien

Die Untersuchung wurde in der Regel abgebrochen bei körperlicher Ausbelastung bzw. muskulärer Erschöpfung. Belastungsabhängige Ischämiezeichen oder relevante Herzrhythmusstörungen traten bei den eingeschlossenen Patienten nicht auf.

2.3.5 Direkt erhobene Messwerte

Zu den originären Werten , im Sinne von direkt gemessenen Werten , zählten das Atemminutenvolumen $\dot{V}E$ in l/min sowie die CO_2-Konzentration ($FICO_2$/$FECO_2$) und die O_2-Konzentration (FIO_2/FEO_2). Eine durch das EKG direkt gemessene Größe war die Herzfrequenz (HF). Ebenfalls als direkt erhobene Daten wurde die Atemfrequenz (AF) und die Ventilatorische Schwelle (VT) in die Analyse miteinbezogen[45].

2.3.6 Abgeleitete Messgrößen

Aus den originären Werten $\dot{V}E$, der CO_2-Konzentration und der O_2-Konzentration konnten nun die Volumenwerte der Sauerstoffaufnahme$\dot{V}O_2$ sowie die der Kohlendioxidabgabe berechnet werden. $\dot{V}O_2$ wurde ermittelt aus dem Produkt von Atemminutenvolumen und der Differenz aus der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration und der exspiratorischen Sauerstoffkonzentration ($\dot{V}O_2 = \dot{V}E \times (FIO_2 - FEO_2)$). FIO_2 konnte aufgrund der Luftzusammensetzung als bekannt vorausgesetzt werdenund betrug den Wert 20,1%. FEO_2 wurde direkt über einen O_2-Analysator bestimmt, welcher wiederum seine Luftzufuhr von der verwendeten Atemmaske über einen Probenschlauch (Sample Line) erhielt[36, 45].

Von besonderem Interesse bei der weiteren Analyse war die maximale Sauerstoffaufnahme Peak $\dot{V}O_2$,welche zur besseren Gegenüberstellung der einzelnen Werte pro kg angegeben wurde[45]. Dieser Wert wurde als Standardparameter verwendet, um die aerobe Kapazität zum Ausdruck zu bringen. Limitation erfährt dieser Parameter durch den maximalen Sauerstofftransport von der Lunge zu den Muskeln[75].
Der Volumenwert für die CO_2-Abgabe setzte sich aus den Werten von $\dot{V}E$ und $FECO_2$ zusammen, aus welchen das Produkt gebildet wurde. Der inspiratorische Wert von CO_2 ($FICO_2$) konnte in der Berechnung aufgrund der sehr niedrigen Konzentration in der

Inspirationsluft mit 0,03% vernachlässigt werden ($\dot{V}CO_2 = \dot{V}E \times FECO_2$). Das Messprinzip durch einen Kohlendioxidanalysator entsprach dem des Sauerstoffanalysators[45].

Wichtig bei der Analyse war eine hohe zeitliche Synchronisation der einzelnen originären Werte, welche mit einer Auflösung von 50ms, gegeben war. Dies entsprach 20 Messungen pro Sekunden[45].

Der respiratorische Quotient (RER) wurde berechnet als Quotient von Kohlenstoffdioxidabgabe und Sauerstoffaufnahme ($RER = \frac{\dot{V}CO2}{\dot{V}O2}$).Bei allen Patienten, welche einen respiratorischen Quotienten beim Erreichen der zweiten ventilatorischen Schwelle von ≥ 1,01 oder einen RER ≥ 1,04 erzielten, wurde eine maximale Ausbelastung angenommen[[37].

2.3.7 Berechnung der CI auf Basis der Herzfrequenzantwort

Chronotrope Inkompetenz wurde definiert als die Unfähigkeit 80% der prognostizierten Herzfrequenzreserve zu erreichen. Eine Berechnung erfolgte mittels der abgeleiteten Formel von Wilkoff et al. [82]nach dessen Konzept der chronotrop metabolischen Beziehung:

$$\frac{\textbf{Maximale Herzfrequenz} - \textbf{Ruheherzfrequenz}}{\textbf{220} - \textbf{Alter} - \textbf{Ruheherzfrequenz}}$$

Hierbei gibt der Term im Zähler (Maximale Herzfrequenz - Ruheherzfrequenz) die reale Herzfrequenzreserve an. Der Nenner wird gebildet aus der Differenz des zu erwartenden maximalen Pulses (gebildet durch den Term 220 - Alter) und der Ruheherzfrequenz des Probanden. Dies entspricht dem zu erwartenden Wert der Herzfrequenzreserve[82].

Diese Berechnung erleichtert die Vergleichbarkeit der chronotropen Reserve unabhängig von Alter, Ruheherzfrequenz und funktionellem Status.

2.3.8 Herzfrequenzerholung

Die Herzfrequenzerholung ist definiert als Pulsreduktion ein, zwei und drei Minuten nach Belastungsende und somit nach Erreichen der maximalen Belastungsgrenze. Die Aufzeichnung der Herzfrequenz erfolgte mit Hilfe eines 12-Kanal-EKGs für drei Minuten nach Belastungsende in aufrechtstehender Position.

Mittels der Division der Herzfrequenz ein, zwei und drei Minuten nach Belastungsende durch den maximal erreichten Puls wurde die relative Herzfrequenzerholung berechnet.

2.4 Statistische Auswertung

Alle Werte wurden, wenn nicht anders angegeben, als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) in die Analyse eingeschlossen. Vergleiche zwischen der AHF-Gruppe und Kontrollgruppe, beziehungsweise den einzelnen Subgruppen, erfolgten aufgrund der teilweise geringen Gruppengrößen anhand des Mann-Whitney-U Tests. Zur Analyse der Korrelation wurde der Spearman-Rho Test angewandt. Dieser zeigt sich gegenüber Ausreißern robuster.

Die statistische Analyse und Graphiken wurden mit Hilfe das Programms SPSS Statistik für Windows, Version 24.0 (IBM Corp. Freigegeben 2016, Armonk, NY) erstellt. Als Signifikanzniveau führte einheitlich ein p-Wert $< 0,05$ zur Ablehnung der Nullhypothese.

3. Ergebnisse

3.1 Kardiopulmonale Leistungsfähigkeit: Gesamt-AHF im Vergleich zur herzgesunden Kontrollgruppe

In dieser ersten Analyse wurde das Gesamtkollektiv der Patienten mit AHF verglichen mit der herzgesunden Kontrollgruppe.

Beide Kohorten zeigten einen ähnlich hohen RER, was für eine vergleichbare Ausbelastung der Studienteilnehmer spricht. Erwartungsgemäß fanden sich bei den respiratorischen Parametern V̇E, VT und AF keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Anders sah es bei den kardialen Parametern aus.Sozeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied bei der maximalen Sauerstoffaufnahme (34,30 ± 7,69 vs. 41,73 ± 7,03 ml/kg/min; p<0,001). Ebenso konnten hochsignifikante Unterschiede bei den Parametern $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ (32,29 ± 6,05 vs. 28,79 ± 3,59; p<0,001) und $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ (30,61 ± 5,44 vs. 27,64 ± 2,78; p=0,001) dargestellt werden.Patienten mit AHF erzielten im Vergleich zu den Herzgesunden eine deutlich kürzere Belastungsdauer, Laufdistanz und Laufgeschwindigkeit.

Eine detaillierte Auflistung der gesamten Spiroergometriedaten veranschaulicht Tabelle 4.

Tabelle 4: Spiroergometrieergebnisse der Kinder und Adoleszenten in derSektion pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2016 aufgeteilt in Kontrollgruppe vs. AHF-Gruppe

Abkürzungen:METS: Metabolisches Äquivalent; Peak $\dot{V}O_2$: Maximale Sauerstoffaufnahme; $\dot{V}E$: Atemminutenvolumen; $\dot{V}E/\dot{V}O_2$: Ventilatorisches Äquivalent für Sauerstoffaufnahme; $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$: Ventilatorisches Äquivalent für Kohlenstoffdioxidabgabe ; $\dot{V}O_2$/HF: Sauerstoffpuls; RER: Respiratorischer Quotient (Respiratory Exchange Ratio); VT: Ventilatorische Schwelle (ventilatory threshold); AF: maximale Atemfrequenz

	AHF-Gruppe (n=103)	**Kontrollgruppe (n=60)**	**P-Wert**
Belastungsdauer [min]	10:39 ± 2:02	11:53 ± 1:35	<0,001
Distanz [m]	803,51 ± 214,04	905,90 ± 217,63	0,002
Geschwindigkeit [km/h]	5,72 ± 0,69	6,16 ± 0,52	<0,001
METS	13,14 ± 2,67	14,80 ± 1,79	<0,001
Peak $\dot{V}O_2$ [L/min]	1,83 ± 0,75	2,08 ± 0,73	0,02
Peak $\dot{V}O_2$/kg [ml/min/kg]	34,30 ± 7,69	41,73 ± 7,03	<0,001
$\dot{V}E$ [L/min]	61,96 ± 22,87	63,45 ± 21,74	0,67
$\dot{V}E/\dot{V}O_2$	32,29 ± 6,05	28,79 ± 3,59	<0,001
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$	30,61 ± 5,44	27,64 ± 2,78	0,001
$\dot{V}O_2$/HF	10,40 ± 4,17	11,22 ± 3,96	0,17
RER	1,06 ± 0,08	1,04 ± 0,08	0,40
VT [L]	1,50 ± 0,67	1,49 ± 0,50	0,85
AF [min^{-1}]	43,62 ± 10,11	43,18 ± 7,33	0,73

3.2 Kardiopulmonale Leistungsfähigkeit: Subgruppenanalyse der Patienten mit AHF

3.2.1 Maximale Sauerstoffaufnahme

Bei Patienten mit einfachen Klappenerkrankungen zeigte sich keine wesentliche Einschränkung der maximalen Sauerstoffaufnahme im Vergleich zur Kontrollgruppe. Deutliche Verminderungen des Peak $\dot{V}O_2$/kg fanden sich vor allem bei Fontan Patienten mit 29,21 ± 3,89 ml/min/kg sowie bei PAH-Patienten (27,99 ± 9,40 ml/min/kg) verglichen mit einem Wert von 41,73±7,03 ml/min/kg in der herzgesunden Kontrollgruppe (p<0,001) (Abb. 2).

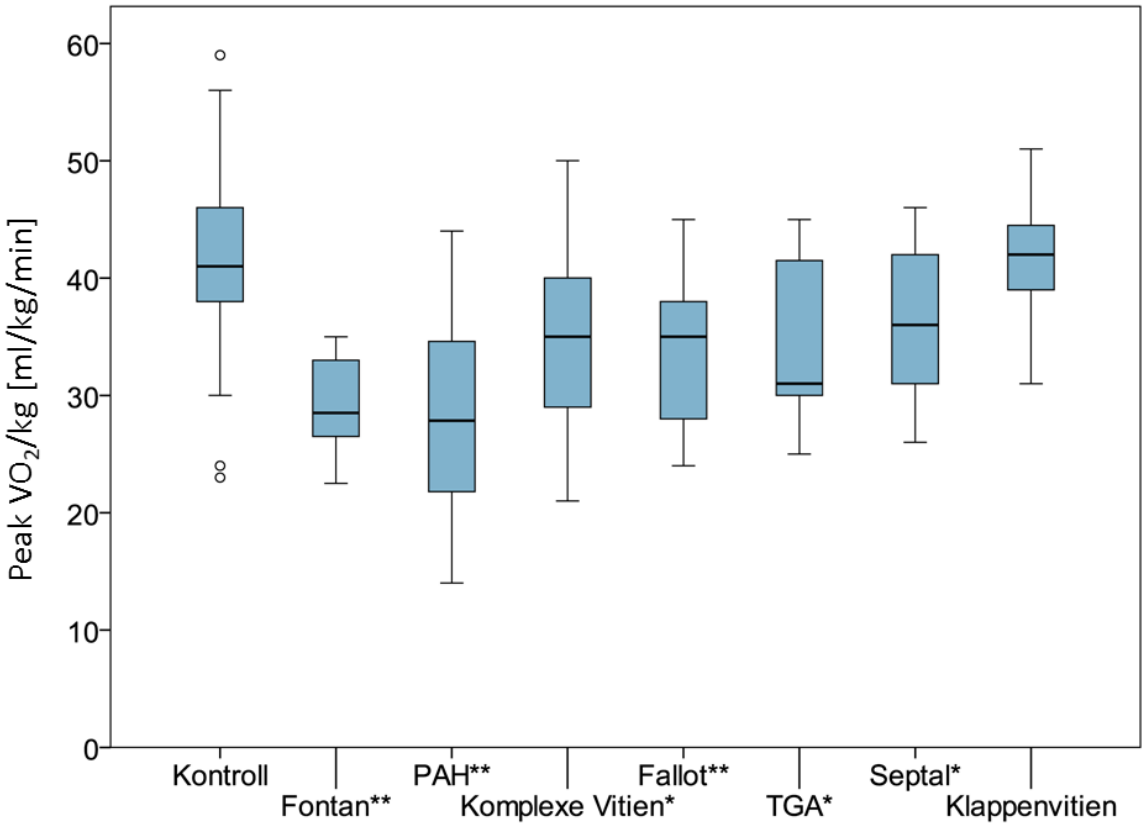


Abbildung 2: Box-Whisker-Plot zur Darstellung des Peak $\dot{V}O_2$/kg der einzelnen AHF Subgruppen und der herzgesunden Kontrollgruppe derSektion pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2016

(*) P-Wert <0,05 (**) P-Wert <0,001

Abkürzungen: PAH: pulmonalarterielle Hypertonie, TGA: Transposition der großen Arterien

3.2.2 Atemäquivalent $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$

Das Atemäquivalent $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ war in der AHF-Gruppe signifikant erhöht, verglichen mit der Gruppe der herzgesunden Heranwachsenden (30,61 ± 5,44vs. 27,64 ± 2,78 (p=0,001)). Die höchsten Werte zeigten die beiden Subgruppen PAH (34,10 ± 7,77; p<0,001) und Fontan (33,99 ± 4,20; p<0,001) (Abb. 3)

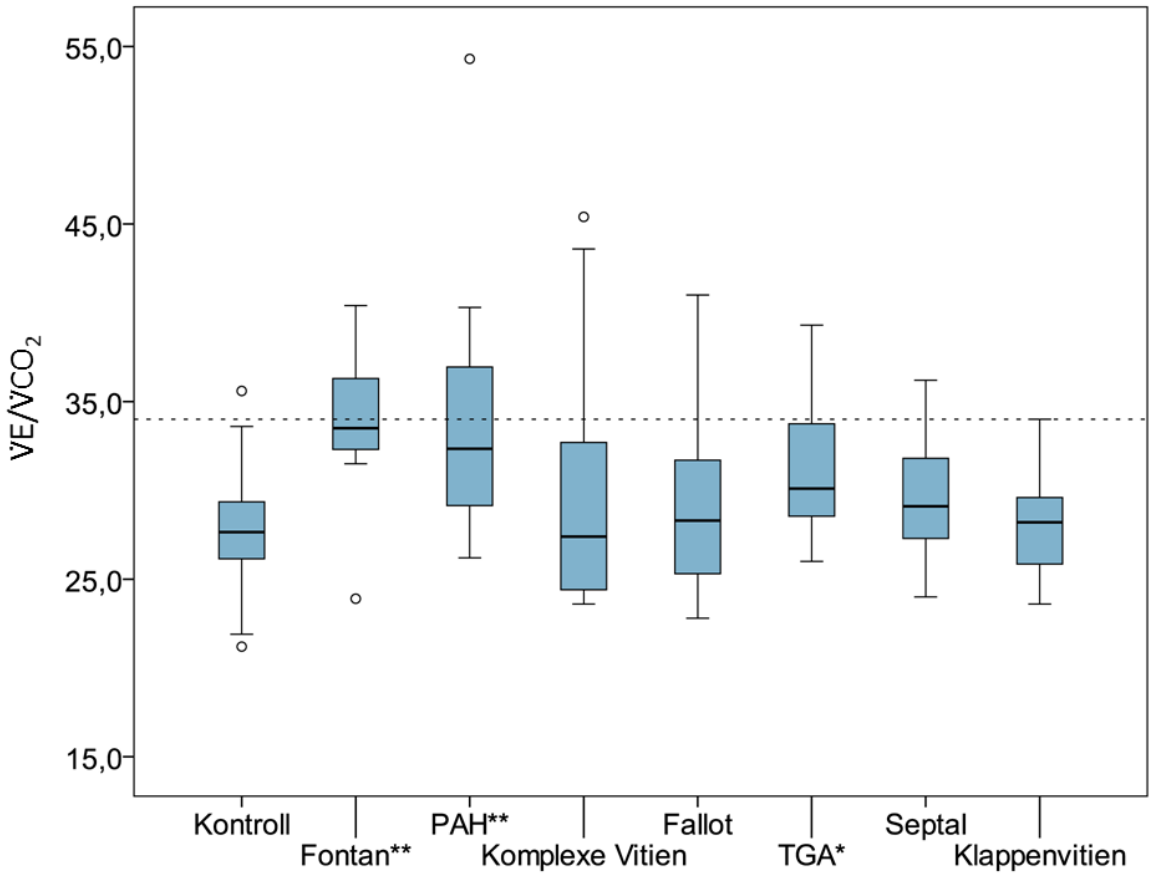


Abbildung 3: Box-Whisker-Plot zur Darstellung des Atemäquivalents $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ der einzelnen AHF Subgruppen und der herzgesunden KontrollgruppederSektion pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik Ulm im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember

2016.Die gepunktete Linie markiert die aus der Literatur bekannte Grenze des $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ von 34, welcher als Grenzwert des Atemäquivalents nicht überschritten werden sollte.

(*) P-Wert <0,05 (**) P-Wert <0,001

Abkürzungen: PAH: pulmonalarterielle Hypertonie, TGA: Transposition der großen Arterien

3.3 Analyse des Herzfrequenzverhaltens unter Belastung

3.3.1 Gesamt-AHF im Vergleich zur herzgesunden Kontrollgruppe

Beim Vergleich der AHF-Gesamtgruppe und der Kontrollgruppe zeigte sich bei der Ruheherzfrequenz keine signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen.Hochsignifikante Unterschiede ergaben sich allerdings bei der maximalen Herzfrequenz (180,03 ± 13,35 min^{-1} vs. 188,95 ± 8,31 min^{-1} (p<0,001)), der Herzfrequenzreserve (96,20 ± 18,01 vs. 103,98 ± 13,62; p=0,004) sowie dem chronotropen Index (0,79 ± 0,11 vs. 0,85 ± 0,07 (p<0,001)).

Die Herzfrequenzabnahme, welche als Herzfrequenzabfall nach Belastungsende in einem definierten Intervall von ein, zwei und drei Minuten nach Abbruch der Spiroergometrie gemessen wurde, war in der Gruppe der herzkranken Patienten ein beziehungsweise zwei Minuten nach Belastungsende signifikant vermindert.

Eine detaillierte Auflistung erfolgt in Tabelle 5.

Tabelle 5: Herzfrequenzverhalten der AHF Patienten vs. herzgesunde Gruppe in derSektion pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2016

	AHF-Gruppe (n=103)	**Kontrollgruppe (n=60)**	**P-Wert**
Ruheherzfrequenz [min^{-1}]	83,83 ± 13,3	84,97 ± 14,56	0,81
Maximale Herzfrequenz [min^{-1}]	180,03 ± 13,25	188,95 ± 8,31	<0,001
Herzfrequenzreserve [min^{-1}]	96,20 ± 18,01	103,98 ± 13,62	0,004
Chronotroper Index	0,79 ± 0,11	0,85 ± 0,07	0,001
Herzfrequenzabnahme 1 min			
absolut [min^{-1}]	-30,12 ± 12,44	-37,78 ± 14,96	0,002
relativ [%]	0,83 ± 0,07	0,80 ± 0,08	0,01
Herzfrequenzabnahme 2 min			
absolut [min^{-1}]	-50,25 ± 14,47	-57,13 ± 12,81	0,004
relativ [%]	0,72 ± 0,08	0,70 ± 0,07	0,05
Herzfrequenzabnahme 3 min			
absolut [min^{-1}]	-59,06 ± 13,73	-64,04 ± 13,23	0,10
relativ [%]	0,67 ± 0,07	0,66 ± 0,07	0,58

3.3.2Subgruppenanalyse der Patienten mit AHF

Zeigte sich bei der Ruheherzfrequenz keine wesentliche Divergenz unter den einzelnen Herzfehlersubgruppen im Vergleich zum Normalkollektiv, so fanden sich aber bei der maximal erreichten Herzfrequenz unter größtmöglicher Belastungsintensität signifikante Unterschiede. Insbesondere bei Patienten mit einer Fontan-Hämodynamik fand sich ein hochsignifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe (172,00 ± 9,32 min^{-1} vs.188,95 ± 8,31min^{-1} in der Kontrollgruppe; p<0,001). Die hieraus resultierende Herzfrequenzreserve erwies sich bei den Kindern und jungen Erwachsenen mit Zustand nach Fontanoperation deutlich reduziert im Vergleich zur Kontrollgruppe (81,42 ± 15,35 min^{-1} vs. 103,98 ± 13,62 min^{-1} p<0,001) (Tabelle 6).

Tabelle 6: Ruheherzfrequenz, maximale Herzfrequenz und Herzfrequenzreserve innerhalb der einzelnen AHF-Subgruppenin derSektion pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2016

Abkürzungen: PAH: pulmonalarterielle Hypertonie, TGA: Transposition der großen Arterien

	Ruheherzfrequenz [min^{-1}]	**Maximale Herzfrequenz [min^{-1}]**	**Herzfrequenzreserve [min^{-1}]**
Fontan	90,58 ± 12,78	172,00 ± 9,32**	81,42 ± 15,35**
PAH	89,67 ± 11,12	176,33 ± 12,82*	86,67 ± 14,22*
Komplexe Vitien	83,22 ± 13,11	180,06 ± 17,44*	96,83 ± 20,33
Fallot´sche Tetralogie	75,67 ± 12,76*	179,76 ± 12,79	104,10 ± 18,37
TGA	84,17 ± 12,05	183,17 ± 8,90*	99,00 ± 12,40
Septumdefekt	83,77 ± 11,95	183,00 ± 11,52	99,23 ± 14,03
Klappenvitien	85,67 ± 14,89	184,67 ± 13,99	99,00 ± 19,04

(*) P-Wert <0,05 (**) P-Wert <0,001

3.3.3 Chronotroper Index

Beim Chronotropie-Index zeigten sich bei den Subgruppen PAH (0,76 ± 0,12 (p=0,007)) und Fontan (0,71 ± 0,09) im Mittel unter dem Grenzwert von 0,8 liegende und im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verminderte Chronotropie-Indexwerte (p<0,001 im Vergleich zur Kontrollgruppe) (Abb. 4).

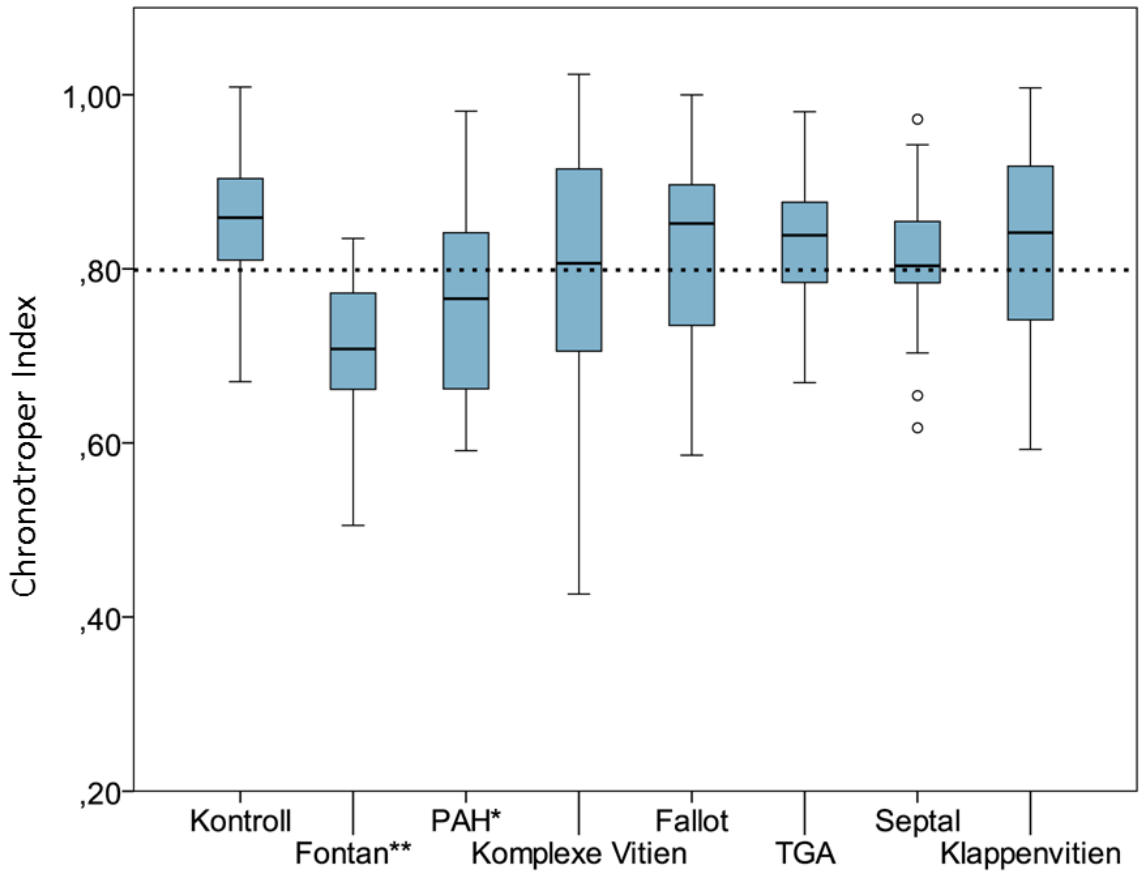


Abbildung 4: Box-Whisker-Plot zur Darstellung des Chronotropie-Index für die einzelnen AHF-Subgruppen und die Kontrollgruppe in derSektion pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2016. Die gepunktete Linie markiert die aus der Literatur bekannte Grenze des Chronotropie-Index bei einem chronotropen Index <0,8 zur Definition der chronotropen Inkompetenz.

Abkürzungen: PAH: pulmonalarterielle Hypertonie, TGA: Transposition der großen Arterien

(*) P-Wert <0,05 (**) P-Wert <0,001

Mit freundlicher Genehmigung von Frontiers in pediatrics

Modifiziert nach von Scheidt F, Meier S, Krämer J, Apitz A, Siaplaouras J, Bride P, Kaestner M, Apitz C.Heart Rate Response During Treadmill Exercise Test in Children and Adolescents with Congenital Heart Disease. Frontiers in pediatrics 2019; 7: 65-72 [67]

3.3.4 Chronotrope Inkompetenz

Die chronotrope Inkompetenz wird definiert als Nichterreichen eines chronotropen Indexes von mindestens 0,8. Die Verteilung innerhalb der einzelnen AHF-Subgruppen zeigte deutliche Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit der chronotropen Inkompetenz auf. So fanden sich insbesondere in den Subgruppen PAH mit 66,67% und Fontan mit 83,33% hohe Anteilean chronotroper Inkompetenz. Allerdings zeigten sich auch in den anderen Subgruppen und sogar im Normalkollektiv relativ hohe Werte an chronotroper Inkompetenz (Abb. 5).

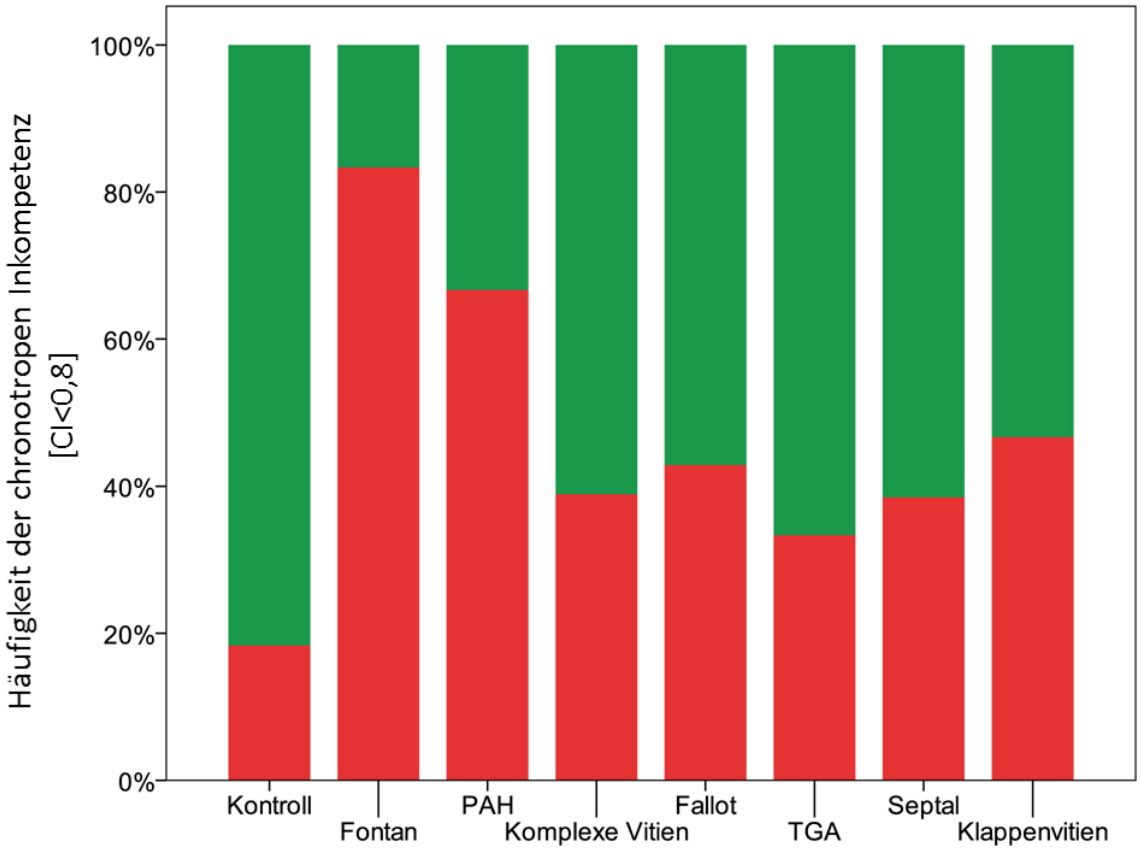


Abbildung 5: Häufigkeit der chronotropen Inkompetenz (Grenze definiert als chronotroper Index <0,8)in derSektion pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2016. Chronotrope Inkompetenz in rot markiert

Abkürzungen: CI: chronotrope Inkompetenz, PAH: pulmonalarterielle Hypertonie, TGA: Transposition der großen Arterien

Mit freundlicher Genehmigung von Frontiers in pediatrics

Modifiziert nach von Scheidt F, Meier S, Krämer J, Apitz A, Siaplaouras J, Bride P, Kaestner M, Apitz C.Heart Rate Response During Treadmill Exercise Test in Children and Adolescents with Congenital Heart Disease. Frontiers in pediatrics 2019; 7: 65-72 [67]

Daher wurde dieser Parameter in der vorliegenden Form als zu wenig spezifisch angesehen. Aus unterschiedlichen methodischen Gründen (u.a. altersspezifische Charakteristika, Belastungsmodus), die im Diskussionsteil detailliert beschrieben werden, erfolgte somit in Anlehnung an die Methodik der Originalpublikation von Wilkoff et al. durch Bildung der 2,5ten Perzentile des chronotropen Indexes der herzgesunden Kontrollkohorte eine Modifikation der Definition des chronotropen Indexes.

Hierdurch ergab sich die in Abbildung 6 dargestellte Häufigkeitsverteilung, die ein etwas realistischeres Bild auf die Prävalenz der chronotropen Inkompetenz wirft.

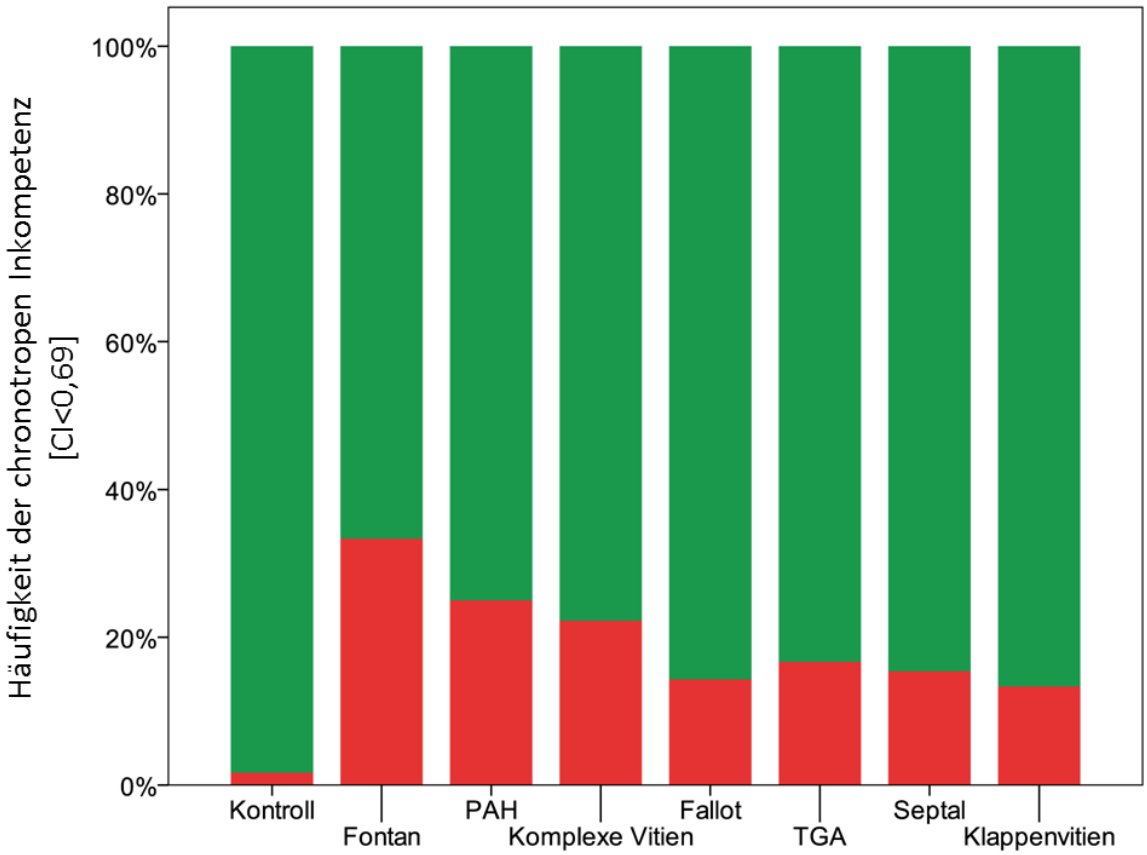


Abbildung 6: Häufigkeit der chronotropen Inkompetenz (CI)in derSektion pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2016nach Modifikation der Definition der chronotropen Inkompetenz als chronotroper Index <0,69. Diese Grenze entspricht der 2,5ten Perzentile des chronotropen Index in der Kontrollgruppe. Chronotrope Inkompetenz wurde rot markiert.

Abkürzungen: CI: chronotrope Inkompetenz, PAH: pulmonalarterielle Hypertonie, TGA: Transposition der großen Arterien

Mit freundlicher Genehmigung von Frontiers in pediatrics

Modifiziert nach von Scheidt F, Meier S, Krämer J, Apitz A, Siaplaouras J, Bride P, Kaestner M, Apitz C.Heart Rate Response During Treadmill Exercise Test in Children and Adolescents with Congenital Heart Disease. Frontiers in pediatrics 2019; 7: 65-72 [67]

3.3.5 Auswirkungen der chronotropen Inkompetenz

Um die Auswirkungen der chronotropen Inkompetenz zu untersuchen, wurden die spiroergometrischen Parameter derjenigen Studienteilnehmer mit chronotroper Inkompetenz mit den Patienten mit uneingeschränkter chronotroper Response unabhängig vom Herzfehler verglichen.

Die maximale Belastungsdauer war bei Kindern und Jugendlichen mit chronotroper Inkompetenz mit 10:08 ± 2:13 min deutlich kürzer als bei Patienten ohne CI (11:42 ± 1:32min; p<0,001). Auch die zurückgelegte Strecke war bei chronotrop inkompetenten Kindern und Jugendlichen signifikant vermindert (752,72 ± 227,70m vs. 895,21 ± 198,82m; p<0,001).

Ebenfalls wiesen chronotrop inkompetente Kinder und Adoleszentemit 34,53 ± 8,82 ml/kg/min eine geringere maximale Sauerstoffaufnahme (Peak $\dot{V}O_2$/kg) auf verglichen mit einem Durchschnittswert von 38,53 ± 7,55ml/kg/min unter den chronotrop Kompetenten (p=0,009) (Tab. 7).

Tabelle 7: Spiroergometrieergebnisse der Kinder und jungen Erwachsenen in derSektion pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2016aufgeteilt nach chronotroper Kompetenz und Inkompetenz

Abkürzungen: METS: Metabolisches Äquivalent; Peak $\dot{V}O_2$: Maximale Sauerstoffaufnahme; $\dot{V}E$: Atemminutenvolumen; $\dot{V}E/\dot{V}O_2$: Ventilatorisches Äquivalent für Sauerstoffaufnahme; $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$: Ventilatorisches Äquivalent für Kohlenstoffdioxidabgabe ; $\dot{V}O_2$/HF: Sauerstoffpuls; RER: Respiratorischer Quotient (Respiratory Exchange Ratio); VT: Ventilatorische Schwelle (ventilatory threshold); AF: maximale Atemfrequenz

	Chronotrop inkompetent (n=61)	**Chronotrop kompetent (n=102)**	**P-Wert**
Belastungsdauer [min]	10:08 ± 2:13	11:42 ± 1:32	<0,001
Distanz [m]	752,72 ± 227,70	895,21 ± 198,82	<0,001
Geschwindigkeit [km/h]	5,55 ± 0,74	6,09 ± 0,52	<0,001
Peak $\dot{V}O_2$/kg [ml/min/kg]	34,53 ± 8,82	38,53 ± 7,55	0,009
$\dot{V}E$	50,66 ± 17,73	69,59 ± 20,94	<0,001
$\dot{V}E/\dot{V}O_2$	31,23 ± 5,65	30,86 ± 5,48	0.83
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$	30,92 ± 5,05	28,68 ± 4,54	0,001
$\dot{V}O_2$/HF	9,08 ± 4,13	11,67 ±3,79	<0,001
RER	1,01 ± 0,07	1,08 ± 0,08	<0,001
VT [l]	1,21 ± 0,64	1,66 ± 0,52	<0,001
AF [min^{-1}]	45,07 ± 11,16	42,50 ± 7,62	0,20

Im nächsten Schritt wurden lediglich die Patienten mit angeborenem Herzfehler hinsichtlich der Auswirkungen der chronotropen Inkompetenz auf die Spiroergometrie-Ergebnisse untersucht.

Es zeigte sich eine signifikant verminderte Belastungsdauer von 09:52 ± 02:09 min in der Gruppe mit chronotroper Inkompetenz verglichen mit 11:24 ± 01:36 min in der Gruppe der AHF-Patienten mit guter chronotroper Reserve ($p<0,001$). Ebenso verhielt es sich mit der zurückgelegten Distanz (727,52 ± 221,67 m vs. 874,94 ± 181,32 m; $p<0,001$). Der Peak $\dot{V}O_2$/kg war ebenfalls signifikant vermindert (33,02 ± 8,38 ml/min/kg vs. 35,50 ± 6,83 ml/min/kg; $p=0,018$), genauso wie der Quotient $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ (31,62 ± 5,23 vs. 29,65 ± 5,51; $p=0,02$).

Eine detaillierte Übersicht der einzelnen Parameter findet sich in Tabelle 8.

Tabelle 8: Spiroergometrieergebnisse der Kinder und Adoleszenten mit angeborenem Herzfehler in derSektion pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2016aufgeteilt nach chronotroper Kompetenz und Inkompetenz

Abkürzungen: METS: Metabolisches Äquivalent; Peak $\dot{V}O_2$: Maximale Sauerstoffaufnahme; $\dot{V}E$: Atemminutenvolumen; $\dot{V}E/\dot{V}O_2$: Ventilatorisches Äquivalent für Sauerstoffaufnahme; $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$: Ventilatorisches Äquivalent für Kohlenstoffdioxidabgabe; $\dot{V}O_2$/HF: Sauerstoffpuls; RER: Respiratorischer Quotient (Respiratory Exchange Ratio); VT: Ventilatorische Schwelle (ventilatory threshold); AF: maximale Atemfrequenz

	AHF-Gruppe mit CI (n=50)	**AHF-Gruppe ohne CI (n=53)**	**P-Wert**
Belastungsdauer [min]	09:52 ± 02:09	11:24 ± 01:36	<0,001
Distanz [m]	727,52 ± 221,67	874,94 ± 181,32	<0,001
Geschwindigkeit [km/h]	5,46 ± 0,74	5,97 ± 0,53	<0,001
Peak $\dot{V}O_2$/kg [ml/min/kg]	33,02 ± 8,38	35,50 ± 6,83	0,018
$\dot{V}E$	52,37 ± 20,57	71,00 ± 21,34	<0,001
$\dot{V}E/\dot{V}O_2$	32,25 ± 5,67	32,32 ± 6,44	0.97
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$	31,62 ± 5,23	29,65 ± 5,51	0,02
$\dot{V}O_2$/HF	9,20 ± 4,21	11,54 ± 3,84	0,001
RER	1,02 ± 0,07	1,09 ± 0,08	<0,001
VT [l]	1,26 ± 0,68	1,72 ± 0,58	<0,001
AF [min^{-1}]	45,48 ± 11,90	41,87 ± 7,77	0,16

3.4 Herzfrequenzerholung 1, 2 und 3 Minuten nach Belastungsende

Die Herzfrequenzerholung, welche als Herzfrequenzreduktion nach Belastungsende in einem definierten Intervall von ein, zwei und drei Minuten nach Abbruch der Spiroergometrie gemessen wurde, war in der Gruppe der herzkranken Patienten ein beziehungsweise zwei Minuten nach Belastungsende signifikant vermindert (s. Tab. 5 Kapitel 3.3.1).

Die Subgruppenanalyse für die einzelnen AHF zeigt Tabelle 9.

Die ausgeprägteste Einschränkung der Herzfrequenzerholung nach Belastungsende zeigte sich bei der PAH-Subgruppe mit einer Herzfrequenzerholung von -22,17 ± 13,66 min^{-1} ($p<0,001$ verglichen mit der herzgesunden Kontrollgruppe) (relative Herzfrequenzerholung 0,87 ± 0,08 ($p=0,004$)) eine Minute nach Belastungsende. Zwei Minuten nach Abbruch wurde ein Wert von -36,67 ± 15,20 min^{-1} ($p<0,001$)(relative Herzfrequenzerholung 0,80 ± 0,08 ($p<0,001$)) und nach drei Minuten eine Abnahme von -44,08 ± 15,48min^{-1} ($p<0,001$) (relative Herzfrequenzerholung0,79 ± 0,09 ($p=0,001$)) erzielt.

Tabelle 9: Absolute und relative Herzfrequenzerholung1, 2 und 3 Minuten nach Belastungsende aufgeschlüsselt in die einzelnen AHF-Subgruppen in derSektion pädiatrische Kardiologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm im Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2016

	Fontan	**PAH**	**Komplexe Vitien**	**Fallot´sche Tetralogie**	**TGA**	**Septumdefekt**	**Klappenvitien**
HF-Erholung 1 min							
absolut [min^{-1}]	-31,33 ± 9,94	-22,17 ± 13,66**	-31,83 ± 14,78	-30,00 ± 11,76	-28,08 ± 13,03*	-33,00 ± 10,99	-32,93 ± 10,98
relativ [%]	0,82 ± 0,06	0,87 ± 0,08*	0,82 ± 0,08	0,83 ± 0,07	0,85 ± 0,07	0,82 ± 0,06	0,82 ± 0,06
HF-Erholung 2 min							
absolut [min^{-1}]	-50,83 ± 12,05	-36,67 ± 15,20**	-50,06 ± 18,32	-54,29 ± 10,48	-47,92 ± 14,49*	-57,58 ± 14,99	-51,20 ± 9,62
relativ [%]	0,70 ± 0,07	0,79 ± 0,09**	0,72 ± 0,10	0,70 ± 0,06	0,74 ± 0,08	0,68 ± 0,08	0,72 ± 0,04
HF-Erholung 3 min							
absolut [min^{-1}]	-56,75 ± 8,64	-44,08 ± 15,48**	-61,19 ± 15,25	-65,71 ± 11,49	-58,42 ± 14,36	-60,33 ± 12,33	-60,80 ± 9,72
relativ [%]	0,67 ± 0,04	0,75 ± 0,09*	0,66 ± 0,08	0,63 ± 0,06	0,68 ± 0,08	0,67 ± 0,07	0,67 ± 0,04

(*) P-Wert <0,05 (**) P-Wert <0,001

3.5 Korrelation von Sauerstoffaufnahme und Herzfrequenzerholung

Der Spearman-Rho-Korrelations Koeffizient für die Herzfrequenzerholung nach Belastung und der maximalen Sauerstoffaufnahme unter körperlicher Anstrengung zeigte eine Beziehung zwischen diesen beiden Parametern und lag bei -0,35 eine Minute nach Belastungsende. Nach zwei Minuten betrug der Korrelationskoeffizient -0,43 und drei Minuten nach Abbruch der Untersuchung belief er sich auf -0,37.

Die nachfolgende Graphik zeigt exemplarisch das Streudiagramm für die Wertepaare Herzfrequenzerholung zwei Minuten nach Belastungsende sowie der maximalen Sauerstoffaufnahme (Peak $\dot{V}O_2$/kg).

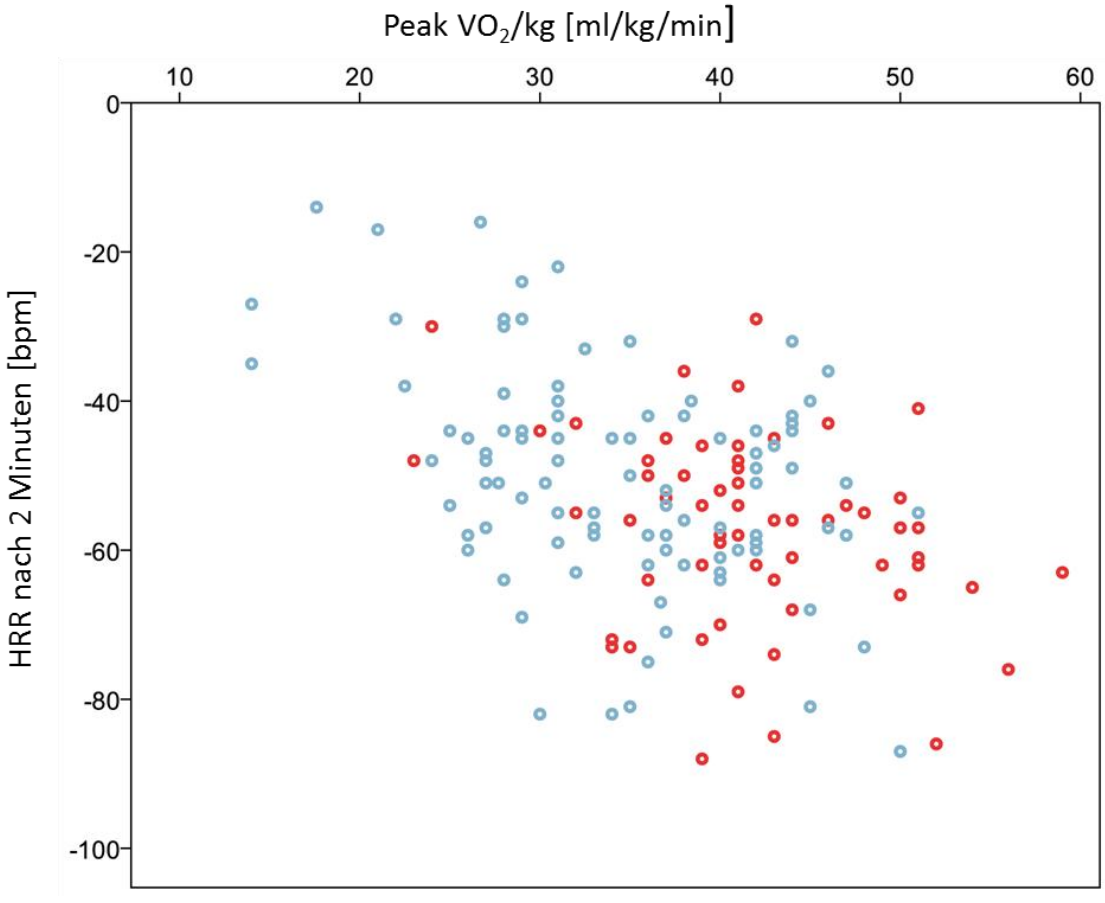


Abbildung 7: Korrelation zwischen der Herzfrequenzerholung zwei Minuten nach Belastungsende und dem Peak $\dot{V}O_2$. Spearman-Rho Korrelationskoeffizient -0,43. Kontrollgruppe blau, AHF rot

Abkürzung: HRR: Herzfrequenzerholung (Heart rate recovery)

Mit freundlicher Genehmigung von Frontiers in pediatrics

Modifiziert nach von Scheidt F, Meier S, Krämer J, Apitz A, Siaplaouras J, Bride P, Kaestner M, Apitz C.Heart Rate Response During Treadmill Exercise Test in Children and Adolescents with Congenital Heart Disease. Frontiers in pediatrics 2019; 7: 65-72 [67]

4. Diskussion

Die physiologische Reaktion auf eine körperliche Belastung ist bei Kindern in der Regel anders als beim Erwachsenen. So weisen Kinder im Allgemeinen einen höheren peripheren Gefäßwiderstand auf. Aus einer geringeren Muskelmasse und einer kleineren Herzgröße resultiert ein verminderter venöser Rückstrom, welcher zu einem geringeren Schlagvolumen beiträgt, sodass ein Anstieg der Herzfrequenz der wichtigste Mechanismus zur Erhöhung des Herzzeitvolumens unter Belastung bei Kindern ist [76].

Aufgrund dieser physiologischen Grundlagen kann das Herzfrequenzverhalten während und nach Belastung eine wichtige Rolle bei der Limitierung der körperlichen Belastbarkeit spielen, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen mit hämodynamisch relevanten Herzfehlern.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass bei Kindern und Jugendlichen mit angeborenem Herzfehler nicht selten eine beeinträchtigte Herzfrequenzantwort vorliegt, besonders bei Patienten mit komplexen Herzfehlern und insbesondere mit singulärer Kreislaufphysiologie, und dass diese chronotrope Inkompetenz einen signifikanten Zusammenhang mit Parametern der kardialen Belastungeinschränkung aufweist.

Erklärend sei hier hinzugefügt, dass die singuläre Ventrikelphysiologie mit einer Häufigkeit von ca. 3% aller AHF vorkommt und als die komplexeste Form der AHF gilt. Meist ist zwar eine rudimentäre zweite Herzkammer vorhanden, die aber zur Pumpfunktion des Herzens nicht wesentlich beiträgt. Man spricht daher meist von einem funktionell univentrikulären Herzen. Anhand der Ventrikelanatomie unterscheidet man einen linken Systemventrikel (typische Beispiele hierfür sind Trikuspidalatresie und Double inlet left ventricle) von einem rechten Systemventrikel (typische Beispiele sind Mitralatresie und hypoplastisches Linksherzsyndrom), wobei der Single Ventricle mit linkem Systemventrikel mit 70% häufiger vorkommt. Typischerweise erhalten Patienten mit singulärer Ventrikelphysiologie als Palliativ-Operation eine modifizierte Fontan-Operation oder auch totale cavopulmonale Konnektion (TCPC) genannt. Hierbei wird in mindestens zwei Operationsschritten eine operative Verbindung zwischen oberer und unterer Hohlvene zu den Lungenarterien

geschaffen, sodass die ursprünglich parallel geschalteten beiden Kreisläufe (Lungen- und Systemkreislauf) wieder in Reihe geschaltet sind und damit nahezu eine Vollsättigung des systemarteriellen Blutes erreicht werden kann. Das venöse Blut fließt beim Fontankreislauf passiv durch die Lunge. Nicht selten kommt es bei Patienten mit funktionell singulärem Ventrikel im Langzeitverlauf nach TCPC-Operation zu Komplikationen, zu denen auch eine Sinusknotendysfunktion gehört, die im Rahmen der Belastungslimitation und dem Herzfrequenzverhalten unter Belastung eine Rolle spielen kann. Auch bei anderen, weniger komplexen Herzfehlern kann es im Langzeitverlauf nach Herzoperationen neben Leistungseinschränkungen zu Beeinträchtigungen der Sinusknotenfunktion und des Erregungsleitungssystems kommen[8, 85].

Im weiteren werden spezifische Befunde dieser Arbeit mit der vorhandenen Literatur diskutiert.

4.1 Maximale Sauerstoffaufnahme

Für die maximale Sauerstoffaufnahme zeigten sich signifikant verminderte Werte bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern im Vergleich zur herzgesunden Kontrollgruppe. Bei der Subgruppenanalyse fanden sich die niedrigsten Werte für die maximale Sauerstoffaufnahme vor allem bei Patienten mit singulärer Ventrikelphysiologie und pulmonaler Hypertonie.

In der Literatur finden sich zu diesem Thema insbesondere bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler Vorarbeiten, die unsere Ergebnisse bestätigen und ähnliche Ergebnisse zeigten[2, 9, 24, 25, 38, 43, 62]. Die Einschränkung der maximalen Sauerstoffaufnahme bei Patienten insbesondere mit komplexen angeborenen Herzfehlern ist ein bekannter Befund und Ausdruck der Einschränkung deren Leistungsfähigkeit. Die maximale Sauerstoffaufnahme ist daher ein wichtiger kardiologischer Parameter zur Beurteilung und Quantifizierung der Leistungslimitation dieser Patienten.

4.2 Herzfrequenzverhalten unter Belastung und chronotrope Inkompetenz

4.2.1 Prävalenz der chronotropen Inkompetenz und chronotroper Index

Eine chronotrope Inkompetenz fand sich ebenfalls am häufigsten bei Fontan-Patienten, aber auch bei anderen Formen der angeborenen Herzfehler. Frühere Untersuchungen bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern aus der Literatur zeigten ähnliche Befunde, mit einer Prävalenz der chronotropen Inkompetenz von bis zu 62%[23, 47, 49, 61].

Bisher existieren nur wenige Daten zur chronotropen Inkompetenz bei Kindern und Jugendlichen[3].

Unsere Ergebnisse zeigen, dass bei der Analyse der chronotropen Kompetenz im Kindes- und Jugendalter altersspezifische und methodenabhängige Besonderheiten berücksichtigt werden müssen. Eine wichtige Rolle hierbei spielt die in der Literatur beschriebene Formel zur Berechnung des chronotropen Indexes, welche eigentlich die Intention hat, die chronotrope Antwort unabhängig vom Faktor Alter zu berechnen. Diese Formel wurde allerdings für Erwachsene entwickelt[49, 74]. Die hierbei zur Berechnung der maximalen Herzfrequenz verwendete Formel 220 – Alter[28]kann dazu führen, die größtmögliche Pulsfrequenz bei einem jungen Patientenkollektiv, wie in dieser Studie, zu überschätzen.

Darüber hinaus gibt es in der Literatur unterschiedliche Einschätzungen zur Definition der chronotropen Inkompetenz. In der ursprünglichen Quellpublikation von Wilkoff et al. wurde beschrieben, dass in einer Studiengruppe von 410 gesunden Erwachsenen 95% einen chronotropen Index zwischen 0,8 und 1,3 erreichten [82].Auf Grund dessen wurde chronotrope Inkompetenz definiert als Unfähigkeit, 80% der prognostizierten maximalen Herzfrequenz zu erreichen, welches der 2,5ten Perzentile einer herzgesunden Kohorte entsprach. Ob diese Schwelle auch für Kinder und Adoleszente anwendbar ist, wurde bisher nicht aufgezeigt.

Ergänzend dazu ist zu berücksichtigen, dass die oben genannten Referenzwerte mit Hilfe eines Fahrradergometers und nicht wie in unserer Studie mittels einer Laufbanduntersuchung erhoben wurden. Wegen der stehenden Position auf dem Laufband liegt erfahrungsgemäß der Herzschlag in Ruhe höher als bei der sitzenden Position auf dem Fahrradergometer. Da die Ruheherzfrequenz in der Berechnung des chronotropen Index

miteinbezogen wird, resultiert aus dem höheren Puls in Ruhe eine verminderte Herzfrequenzreserve und somit ein verminderter chronotroper Index. Diese oben beschriebenen altersbedingten und methodenbedingten Besonderheiten könnten eine gute Erklärung sein für die relativ hohe Prävalenz der chronotropen Inkompetenz auch in der herzgesunden Kontrollgruppe bei Verwendung eines Cut-Offs bei einem Chronotropie-Index-Wert von 0,8.

Um diese Einflussfaktoren zu berücksichtigen, wurde in Analogie zu der Methodik bei Wilkoff et al. die 2,5te Perzentile für den Chronotropie-Index unter den herzgesunden Probanden berechnet [82]. So ergab sich ein revidierter Schwellenwert für die chronotrope Inkompetenz bei einem Index von 0,69 (Abbildung 6), der somit eine durchaus realistischere und zuverlässigere Aussage über die chronotrope Inkompetenz bei Kindern und Jugendlichen auf dem Laufband erlaubt.

Die anhand dieser methodischen Ausführungen gewonnenen Ergebnisse können helfen, zukünftige Studien über die chronotrope Inkompetenz unter Verwendung einer Laufbandspiroergometrie bei Kindern und Jugendlichen zuverlässiger zu interpretieren.

4.2.2 Einfluss der chronotropen Kompetenz auf die Sauerstoffaufnahme

Es zeigte sich quer durch das Spektrum der AHF-Subgruppen hindurch, dass die ansteigende Prävalenz der chronotropen Inkompetenz innerhalb der Subgruppen mit dem Absinken des Peak $\dot{V}O_2$/kg korreliert. Somit scheint eine beeinträchtigte Herzfrequenzantwort unter Belastung für die verminderte körperliche Leistungsfähigkeit bei Kindern und Jugendlichen mit AHF mitverantwortlich zu sein.

Eine Erklärung hierfür ist, dass insbesondere bei Kindern die Herzfrequenz eine entscheidende Rolle bei der Erhöhung des Herzzeitvolumens (HZV) spielt. Dieses berechnet sich aus der Formel HZV = HF x Schlagvolumen (SV). Bei Erwachsenen kann das Herzzeitvolumen sowohl durch eine Herzfrequenzerhöhung also auch durch ein vermehrtes Schlagvolumen gesteigert werden. Letzteres kommt durch eine erhöhte enddiastolische Füllung und daraus resultierend einer erhöhten Myokardkontraktilität zu Stande. Dieser sogenannte Frank-Starling-Mechanismus ist jedoch bei Kindern weniger gut ausgeprägt, da eine physiologische Anpassung des SV erst im Laufe der Entwicklung stattfindet. Somit

müssen insbesondere Säuglinge, aber auch Kinder und Jugendliche einen großen Teil des HZV über die Herzfrequenz steuern[77].

4.3 Herzfrequenzabnahme nach Belastungsende

Auch die Herzfrequenzabnahme nach Belastungsende scheint eine wichtige Rolle bei Kindern und Jugendlichen mit AHF zu spielen. So war diese in unserer Studie ein und zwei Minuten nach maximaler Belastung bei Kindern und Jugendlichen mit angeborenem Herzfehler signifikant erniedrigt verglichen mit der herzgesunden Kontrollkohorte. Darüber hinaus wurde eine Korrelation zwischen der Herzfrequenzabnahme nach Belastungsende und der maximalen Sauerstoffaufnahme detektiert.

Eine verzögerte Herzfrequenzabnahme nach Belastung wird in der Literatur generell als Prädiktor für eine erhöhte Mortalität angesehen. Dies gilt für Patienten mit koronarer Herzerkrankung, nach Herztransplantation, aber auch für herzgesunde Probanden[21, 31].

Der zugrundeliegende Pathomechanismus der beeinträchtigten Herzfrequenzabnahme nach Belastung bei Kindern und Jugendlichen mit angeborenen Herzfehlern ist noch nicht ausreichend geklärt. Das Phänomen der dezimierten Herzfrequenzabnahme in der Erholungsphase wird einer verminderten Funktion des autonomen Nervensystems zugeschrieben, die Patienten mit kongenitalem Herzfehler nicht selten aufweisen. Insbesondere in der unmittelbaren Phase nach Belastungsende wird angenommen, dass die Abnahme der Herzfrequenz durch eine vagale Reaktion unterstützt wird, welche einer verminderten Sympathikusaktivität innerhalb der ersten Minuten folgt [56].

4.4 Ausblick

Unsere Ergebnisse werfen die Frage auf, ob eine spezifische Beeinflussung des Herzfrequenzverhaltens unter Belastung die Prognose von Patienten mit angeborenen Herzfehlern verbessern könnte. Denkbar wäre zum Beispiel eine Beeinflussung durch spezielle Trainingsprogramme. Kardiale Rehabilitations- und Trainingsprogramme konnten in früheren Studien bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern die körperliche Belastbarkeit verbessern, und auch die Herzfrequenzerholung nach Belastung positiv beeinflussen

[70].Daten aus einer Pilotstudie unserer Arbeitsgruppe haben zeigen können, dass bei Kindern und Jugendlichen mit pulmonalarterieller Hypertonie durch ein strukturiertes dreimonatiges Trainingsprogramm eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit unter anderem assoziiert mit einer Erhöhung der chronotropen Reserve erreicht werden konnte[86].

Zukünftige Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen sind erforderlich, um die Effekte von Trainingsprogrammen auf das Herzfrequenzverhalten unter Belastung und das Langzeit-Outcome von Patienten mit AHF zu analysieren.

4.5 Limitationen

Die Aussagekraft dieser Studie ist durch eine relativ geringe Patientenzahl in den einzelnen AHF-Subgruppen limitiert. Die in den Subgruppen subsummierten Krankheitsbilder sind darüber hinaus ziemlich heterogen. Allerdings ist diese Heterogenität typisch bei angeborenen Herzfehlern, bei welchen bereits oft schon innerhalb der einzelnen Herzfehler große interindividuelle Unterschiede vorliegen. Um hierfür ein Beispiel zu nennen, kann sich die Diagnose Fallot´sche Tetralogie (eine Kombination aus grossem nicht-restriktivem Ventrikelseptumdefekt, Dextroposition der Aorta und infundibulärer und/oder valvulärer Pulmonalstenose) sehr unterschiedlich präsentieren. Nach der Korrekturoperation, bei der der Defekt auf Ventrikelebene mittels Patch verschlossen wird und die rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion beseitigt wird, kann beispielsweise bei manchen Patienten eine signifikante Rest-Pulmonalstenose vorliegen (je nachdem wie großzügig die rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion reseziert wurde), bei anderen Patienten kann eine höhergradige Pulmonalinsuffizienz bestehen (wenn die Klappe bei der operativen Kommissurotomie oder bei einer transvalvulären Patchplastik zu insuffizient wurde)[7]. Diese Details sind natürlich jedoch schwer in einer solchen retrospektiven Querschnittsuntersuchung zu berücksichtigen. Allerdings ist es aber ohne Einteilung nicht möglich, die unterschiedlichen Schweregrade der Herzerkrankungen und der damit verbundenen Leistungslimitationen zu reflektieren.Aufgrund der relativ geringen Anzahl an Studienteilnehmern wurde allerdings auf eine weitere Subgruppenanalyse hinsichtlich Alter, Geschlecht und Schwere der klinischen Symptome verzichtet.

Weitere Limitationen sind das Fehlen einer Randomisation und das retrospektive Studiendesign. Die spiroergometrischen Untersuchungen waren Teil der routinemäßigen Kontrollen in der kinderkardiologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm und die Patienten wurden somit nicht speziell für die Studie untersucht. Eine Randomisierung war methodisch daher nicht möglich. Aufgrunddessen wurden die Patienten auch nicht auf eine spezifische Diagnosegruppe beschränkt, sondern bilden das gesamte Spektrum der angeborenen Herzfehler ab, ungeachtet von Alter, Geschlecht, Vorgeschichte und Operationsart sowie Zeitpunkt des kardiochirurgischen Eingriffs. Dies hat allerdings zur Folge, dass hierdurch die Untersuchung eine realistische Darstellung der in unserer kinderkardiologischen Ambulanz betreuten Patienten erlaubt.

5. Zusammenfassung

Kinder und junge Erwachsene mit angeborenem Herzfehler weisen häufig eine verminderte körperliche Belastbarkeit auf. Bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern konnte gezeigt werden, dass die Herzfrequenzantwort unter Belastung zur Leistungseinschränkung beiträgt. Systematische Untersuchungen bei Kindern und Adoleszenten zu diesem Thema sind bisher nicht erfolgt.
Ziel dieser Untersuchung war es daher, die Herzfrequenzantwort unter Belastung und deren Einfluss auf die Belastungslimitation bei Kindern und Jugendlichen mit angeborenem Herzfehler zu untersuchen und mit einer herzgesunden Kontrollgruppe zu vergleichen.

163 Kinder und junge Erwachsene, davon 103 mit angeborenem Herzfehler (medianes Alter 15 Jahre) und 60 altersanaloge herzgesunde Probanden wurden auf dem Laufband spiroergometrisch untersucht und in die Studie eingeschlossen. Neben der maximalen Sauerstoffaufnahme wurde der Anstieg der Herzfrequenz vom Ruhepuls auf die maximal erreichte Herzfrequenz (Herzfrequenzreserve) und der Herzfrequenzabfall während der Erholungsphase nach Belastungsende (Herzfrequenzerholung) gemessen.
Der chronotrope Index wurde definiert als prozentualer Anteil der altersentsprechend vorhergesagten maximalen Herzfrequenzreserve ([Maximale Herzfrequenz - Ruheherzfrequenz] / [220 - Alter - Ruheherzfrequenz]). Gemäß Literaturdaten aus Studien bei Erwachsenen auf einem Fahrradergometer erfolgte die Definition einer chronotropen Inkompetenz als chronotroper Index unter 0,8.

Während die Ruheherzfrequenz ähnlich verteilt war zwischen den beiden Gruppen, stellten sich die maximale Herzfrequenz, die Herzfrequenzreserve, und der chronotrope Index niedriger bei den Patienten mit angeborenem Herzfehler verglichen mit der Kontrollgruppe dar. Der chronotrope Index war bei den Patienten mit singulärer Ventrikelhämodynamik am niedrigsten und korrelierte mit der maximalen Sauerstoffaufnahme. Auch die Herzfrequenzerholung war bei den Patienten mit Herzfehler ein und zwei Minuten nach Belastungsende beeinträchtigt und korrelierte mit der maximalen Sauerstoffaufnahme.
Eine chronotroper Index unter 0,8 präsentierte sich als ein relativ häufiger Befund, sogar in der herzgesunden Kontrollgruppe, was dafürsprach, dass die Schwelle von 0,8 für die

Identifizierung der chronotropen Inkompetenz bei Laufbandspiroergometrien im Kindesalter inadäquat zu hoch erscheint. Nach Normalisierung bezogen auf die 2,5te Perzentile des chronotropen Index der herzgesunden Kontrollgruppe wurde eine Schwelle bei einem chronotropen Index von 0,69 berechnet, der eine realistischere Einschätzung der chronotropen Inkompetenz in dieser Altersgruppe erlaubt.

Die Herzfrequenzantwort unter Belastung scheint daher, zusätzlich zur Messung der maximalen Sauerstoffaufnahme, ein physiologisch und klinisch wichtiger diagnostischer Parameter bei Kindern und Adoleszenten mit angeborenem Herzfehler zu sein. Jedoch müssen bei der Interpretation der Herzfrequenzantwort die altersspezifischen Besonderheiten und die speziellen Charakteristika der Methode der Belastungsuntersuchung berücksichtigt werden.

Die Ergebnisse unserer Analyse können dazu beitragen, zukünftige Studien zur chronotropen Inkompetenz bei Kindern und Jugendlichen unter Verwendung von Laufbandergometrie-Protokollen besser interpretieren zu können.

6. Literaturverzeichnis

1. Alagona P JR. Advances in pacing for the patient with sick sinus syndrome. Current opinion in cardiology; 12: 3–11(1997).

2. Amedro P, Picot MC, Moniotte S, Dorka R, Bertet H, Guillaumont S, Barrea C, Vincenti M, La Villeon G de, Bredy C, Soulatges C, Voisin M, Matecki S, Auquier P. Correlation between cardio-pulmonary exercise test variables and health-related quality of life among children with congenital heart diseases. International journal of cardiology; 203: 1052–60(2016).

3. Baba R, Iwagaki S, Tauchi N, Tsurusawa M. Is the chronotropic index applicable to children and adolescents? Circulation journal official journal of the Japanese Circulation Society; 69: 471–4(2005).

4. Balke B, Ware RW. An experimental study of physical fitness of Air Force personnel. United States Armed Forces medical journal; 10: 675–88(1959).

5. Bauer U, Niggemeyer E, Vigl M, Lange PE. Angeborene Herzfehler – Epidemiologie, Langzeitverlauf und Lebensqualität. Die Medizinische Welt; 57: 171–5(2006).

6. Baumann S. Baumann S: Psychologisches Training. In: Baumann S (Hrsg): Psychologie im Sport Meyer & Meyer Verlag Aachen S. 68-70 (2015).

7. Blum U, Meyer H, Beerbaum P: Sektion III: Rechtsherzvitien. In: Blum U, Meyer H, Beerbaum P (Hrsg) Kompendium angeborene Herzfehler bei Kindern: Diagnose und Behandlung, 1. Auflage Springer Berlin, Heidelberg S. 129-138 (2016).

8. Blum U, Meyer H, Beerbaump P: Sektion V: Komlexe Vitien, Gefäßringe, Koronaranomalien. In: Blum U, Meyer H, Beerbaum P (Hrsg) Kompendium angeborene Herzfehler bei Kindern Diagnose und Behandlung, 1. Auflage Springer Berlin Heidelberg S. 277-302 (2016).

9. Bongers BC, Hulzebos HJ, Blank AC, van Brussel M, Takken T. The oxygen uptake efficiency slope in children with congenital heart disease: construct and group validity. European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology; 18: 384–92(2011).

10. Brawner CA, Ehrman JK, Schairer JR, Cao JJ, Keteyian SJ. Predicting maximum heart rate among patients with coronary heart disease receiving beta-adrenergic blockade therapy. American heart journal; 148: 910–4(2004).

11. Bristow MR, Hershberger RE, Port JD, Gilbert EM, Sandoval A, Rasmussen R, Cates AE, Feldman AM. Beta-adrenergic pathways in nonfailing and failing human ventricular myocardium. Circulation; 82: 12-25(1990).

12. Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. Circulation; 123: 1010–20(2011).

13. Bruce RA, Blackmon JR, Jones JW, Strait G. Exercising testing in adult normal subjects and cardiac patients. 1963. Annals of noninvasive electrocardiology the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc; 9: 291–303(2004).

14. Bruce RA, Blackmon JR, Jones JW, Strait G. Exercise testing in aduts normal participants and cardiac patients. Pediatrics II: 742–56(1963).

15. Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE, Sue DY, Wasserman K, Whipp BJ. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology; 55: 1558–64(1983).

16. Camm AJ, Fei L. Chronotropic incompetence--Part II: Clinical implications. Clinical cardiology; 19: 503–8(1996).

17. Chin CF, Messenger JC, Greenberg PS, Ellestad MH. Chronotropic incompetence in exercise testing. Clinical cardiology; 2: 12–8 (1979).

18. Cicoira M, Zanolla L, Franceschini L, Rossi A, Golia G, Zamboni M, Tosoni P, Zardini P. Skeletal muscle mass independently predicts peak oxygen consumption and ventilatory response during exercise in noncachectic patients with chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology; 37: 2080–5(2001).

19. Clark AL, Coats AJ. Chronotropic incompetence in chronic heart failure. International journal of cardiology; 49: 225–31(1995).

20. Clark AL, Volterrani M, Swan JW, Coats AJ. The increased ventilatory response to exercise in chronic heart failure: relation to pulmonary pathology. Heart; 77: 138–46 (1997).

21. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. The New England journal of medicine; 341: 1351–7(1999).

22. Colucci WS, Ribeiro JP, Rocco MB, Quigg RJ, Creager MA, Marsh JD, Gauthier DF, Hartley LH. Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. Role of postsynaptic beta-adrenergic desensitization. Circulation; 80: 314–23 (1989).

23. Cropp GJ. The exercise bronchoprovocation test: standardization of procedures and evaluation of response. The Journal of allergy and clinical immunology; 64: 627–33(1979).

24. Diller G-P, Dimopoulos K, Okonko D, Uebing A, Broberg CS, Babu-Narayan S, Bayne S, Poole-Wilson PA, Sutton R, Francis DP, Gatzoulis MA. Heart rate response during exercise predicts survival in adults with congenital heart disease. Journal of the American College of Cardiology; 48: 1250–6(2006).

25. Driscoll DJ, Wolfe RR, Gersony WM, Hayes CJ, Keane JF, Kidd L, O'Fallon WM, Pieroni DR, Weidman WH. Cardiorespiratory responses to exercise of patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, and ventricular septal defect. Circulation; 87: 102-13(1993).

26. Dubowy K-O, Baden W, Bernitzki S, Peters B. A practical and transferable new protocol for treadmill testing of children and adults. Cardiology in the young; 18: 615–23(2008).

27. Ellestad MH. Chronotropic incompetence. The implications of heart rate response to exercise (compensatory parasympathetic hyperactivity?). Circulation; 93: 1485–7(1996).

28. Fox SM3, Naughton JP, Haskell WL. Physical activity and the prevention of coronary heart disease. Annals of clinical research; 3: 404–32(1971).

29. Fredriksen PM, Kahrs N, Blaasvaer S, Sigurdsen E, Gundersen O, Roeksund O, Norgaand G, Vik JT, Soerbye O, Ingjer E, Thaulow E. Effect of physical training in children and adolescents with congenital heart disease. Cardiology in the young; 10: 107–14(2000).

30. GANDEVIA B, HUGH-JONES P. Terminology for measurements of ventilatory capacity; a report to the thoracic society. Thorax; 12: 290–3(1957).

31. Giardini A, Fenton M, Derrick G, Burch M. Impairment of heart rate recovery after peak exercise predicts poor outcome after pediatric heart transplantation. Circulation; 128: 199-204(2013).

32. Giardini A, Hager A, Lammers AE, Derrick G, Muller J, Diller G-P, Dimopoulos K, Odendaal D, Gargiulo G, Picchio FM, Gatzoulis MA. Ventilatory efficiency and aerobic capacity predict event-free survival in adults with atrial repair for complete transposition of the great arteries. Journal of the American College of Cardiology; 53: 1548–55(2009).

33. Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C, Kleemann T, Kilkowski A, Bangert M, Schneider S, Schwarz A, Senges J. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. Circulation; 106: 3079–84(2002).

34. Groepenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, Boonstra A, Spreeuwenberg MD, Postmus PE, Bogaard HJ. Exercise testing to estimate survival in pulmonary hypertension. Medicine and science in sports and exercise; 40: 1725–32(2008).

35. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, Arena R, Fletcher GF, Forman DE, Kitzman DW, Lavie CJ, Myers J. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. Circulation; 126: 2261–74(2012).

36. Hager A. Spiroergometrie bei Kindern. In: Kroidl R, Schwarz S, Lehnigk B, Fritsch J: Kursbuch Spiroergometrie Technik und Befundung verständlich gemacht, 3. Auflage, Georg ThiemeVerlag, Stuttgart New York, S. 212-213 (2015).

37. Helsen F, Meester P de, van de Bruaene A, Gabriels C, Santens B, Claeys M, Claessen G, Goetschalckx K, Buys R, Gewillig M, Troost E, Voigt J-U, Claus P, Bogaert J, Budts W. Right ventricular systolic dysfunction at rest is not related to decreased exercise capacity in patients with a systemic right ventricle. International journal of cardiology; 260: 66–71(2018).

38. Higginbotham MB, Morris KG, Williams RS, Coleman RE, Cobb FR. Physiologic basis for the age-related decline in aerobic work capacity. The American journal of cardiology; 57: 1374–9(1986).

39. Hinkle LE JR, Carver ST, Plakun A. Slow heart rates and increased risk of cardiac death in middle-aged men. Archives of internal medicine; 129: 732–48(1972).

40. J. Bedienungs- und Serviceanleitung h/p/cosmos® laufbandergometer. h/p/cosmossports&medicalgmbh: 1–197(2013).

41. Janicki JS, Weber KT, Likoff MJ, Fishman AP. Exercise testing to evaluate patients with pulmonary vascular disease. The American review of respiratory disease; 129: 93-5(1984).

42. Kawasaki T, Kaimoto S, Sakatani T, Miki S, Kamitani T, Kuribayashi T, Matsubara H, Sugihara H. Chronotropic incompetence and autonomic dysfunction in patients without structural heart disease. Europace European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology; 12: 561–6(2010).

43. Kempny A, Dimopoulos K, Uebing A, Moceri P, Swan L, Gatzoulis MA, Diller G-P. Reference values for exercise limitations among adults with congenital heart disease. Relation to activities of daily life--single centre experience and review of published data. European heart journal; 33: 1386–96(2012).

44. Khairy P, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Abrahamowicz M, Pilote L, Marelli AJ. Changing mortality in congenital heart disease. Journal of the American College of Cardiology; 56: 1149–57(2010).

45. Kroidl R, Schwarz S, Lehnigk B, Fritsch J. Kursbuch Spiroergometrie Technik und Befundung verständlich gemacht. 3. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, (2015).

46. Lauer MS, Okin PM, Larson MG, Evans JC, Levy D. Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. Circulation; 93: 1520–6(1996).

47. Lindinger A, Schwedler G, Hense H-W. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). Klinische Pädiatrie; 222: 321–6 (2010).

48. Löllgen H. Chronotrope Inkompetenz aus der Serie: Neue Methoden in der kardialen Funktionsdiagnostik. Deutsches Ärzteblat: 2089–92(1999).

49. Machado FA, Denadai BS. Validity of maximum heart rate prediction equations for children and adolescents. Arquivos brasileiros de cardiologia; 97: 136–40(2011).

50. McNeer JF, Margolis JR, Lee KL, Kisslo JA, Peter RH, Kong Y, Behar VS, Wallace AG, McCants CB, Rosati RA. The role of the exercise test in the evaluation of patients for ischemic heart disease. Circulation; 57: 64–70(1978).

51. Metra M, Dei Cas L, Panina G, Visioli O. Exercise hyperventilation chronic congestive heart failure, and its relation to functional capacity and hemodynamics. The American journal of cardiology; 70: 622–8(1992).

52. Meyer FJ, Borst MM, Buschmann HC, Ewert R, Friedmann-Bette B, Ochmann U, Petermann W, Preisser AM, Rohde D, Ruhle K-H, Sorichter S, Stahler G, Westhoff M, Worth H. Exercise testing in respiratory medicine. Pneumologie (Stuttgart, Germany); 67: 16–34(2013).

53. Meyer T, Lucia A, Ernest CP, Kinderman W. A conceptual framework for performace diagnosis and training, Prescription from submaximal gas exchange parameters – therory and applications. Int J Sports Med: 38-48(2005).

54. Midgley AE, Bentley DJ, Luttikholt H, McNaughton LR, Millet GP. Challenging a dogma of exercise physiology: does an incremental exercise test for valid VO2 max determination really need to last between 8 and 12 minutes? Sports Med: 441–7(2008).

55. Moons P, Bovijn L, Budts W, Belmans A, Gewillig M. Temporal trends in survival to adulthood among patients born with congenital heart disease from 1970 to 1992 in Belgium. Circulation; 122: 2264–72(2010).

56. Pecanha T, Silva-Junior ND, Forjaz, Claudia Lucia de Moraes. Heart rate recovery: autonomic determinants, methods of assessment and association with mortality and cardiovascular diseases. Clinical physiology and functional imaging; 34: 327–39 (2014).

57. Pelliccia A, Fagard R, Bjornstad HH, Anastassakis A, Arbustini E, Assanelli D, Biffi A, Borjesson M, Carre F, Corrado D, Delise P, Dorwarth U, Hirth A, Heidbuchel H, Hoffmann E, Mellwig KP, Panhuyzen-Goedkoop N, Pisani A, Solberg EE, van-Buuren F, Vanhees L, Blomstrom-Lundqvist C, Deligiannis A, Dugmore D, Glikson M, Hoff PI, Hoffmann A, Hoffmann E, Horstkotte D, Nordrehaug JE, Oudhof J, McKenna WJ, Penco M, Priori S, Reybrouck T, Senden J, Spataro A, Thiene G. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. European heart journal; 26: 1422–45(2005).

58. Ponikowski P, Chua TP, Anker SD, Francis DP, Doehner W, Banasiak W, Poole-Wilson PA, Piepoli MF, Coats AJ. Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure. Circulation; 104: 544–9(2001).

59. Reybrouck T, Mertens L. Physical performance and physical activity in grown-up congenital heart disease. European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology; 12: 498–502(2005).

60. Robbins M, Francis G, Pashkow FJ, Snader CE, Hoercher K, Young JB, Lauer MS. Ventilatory and heart rate responses to exercise better predictors of heart failure mortality than peak oxygen consumption. Circulation; 100: 2411–7(1999).

61. Roche F, Pichot V, Da Costa A, Isaaz K, Costes F, Dall'Acqua T, Duverney D, Lacour JR, Barthelemy JC. Chronotropic incompetence response to exercise in congestive heart failure, relationship with the cardiac autonomic status. Clinical physiology (Oxford, England); 21: 335–42(2001).

62. Rosenblum O, Katz U, Reuveny R, Williams CA, Dubnov-Raz G. Exercise Performance in Children and Young Adults After Complete and Incomplete Repair of Congenital Heart Disease. Pediatric cardiology; 36: 1573–81(2015).

63. Samejima H, Omiya K, Uno M, Inoue K, Tamura M, Itoh K, Suzuki K, Akashi Y, Seki A, Suzuki N, Osada N, Tanabe K, Miyake F, Itoh H. Relationship between impaired chronotropic response, cardiac output during exercise, and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. Japanese heart journal; 44: 515–25(2003).

64. Sanders P, Kistler PM, Morton JB, Spence SJ, Kalman JM. Remodeling of sinus node function in patients with congestive heart failure: reduction in sinus node reserve. Circulation; 110: 897–903(2004).

65. Scharhag-Rosenberger F. Spiroergometrie zur Ausdauerleistungsdiagnostik. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin: 146–7(2012).

66. Scharhag-Rosenberger F SK. Die Spiroergometrie in der Sportmedizin. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin: 362–6(2013).

67. Scheidt F von, Meier S, Kramer J, Apitz A, Siaplaouras J, Bride P, Kaestner M, Apitz C. Heart Rate Response During Treadmill Exercise Test in Children and Adolescents With Congenital Heart Disease. Frontiers in pediatrics; 7: 65–72(2019).

68. Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, Sax U, Olchvary J, Peters B, Bauer U, Hense H-W. Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany a study of the Competence Network for Congenital Heart Defects. Clinical research in cardiology official journal of the German Cardiac Society; 100: 1111–7 (2011).

69. Shen Y, Zhang X, Ma W, Song H, Gong Z, Wang Q, Che L, Xu W, Jiang J, Xu J, Yan W, Zhou L, Ni YI, Li G, Zhang Q, Wang L. VE/VCO2 slope and its prognostic value in patients with chronic heart failure. Experimental and therapeutic medicine; 9: 1407–12(2015).

70. Singh TP, Curran TJ, Rhodes J. Cardiac rehabilitation improves heart rate recovery following peak exercise in children with repaired congenital heart disease. Pediatric cardiology; 28: 276–9 (2007).

71. Spiering BA, Judelson DA, Rundell KW. An evaluation of standardizing target ventilation for eucapnic voluntary hyperventilation using FEV1. The Journal of asthma official journal of the Association for the Care of Asthma; 41: 745–9(2004).

72. Sullivan MJ, Cobb FR. The anaerobic threshold in chronic heart failure. Relation to blood lactate, ventilatory basis, reproducibility, and response to exercise training. Circulation; 81: 47-58(1990).

73. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. Circulation; 104: 429–35(2001).

74. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. Journal of the American College of Cardiology; 37: 153–6(2001).

75. Ten Harkel, A D J, Takken T. Exercise testing and prescription in patients with congenital heart disease. International journal of pediatrics (2010).

76. Turley KR, Wilmore JH. Cardiovascular responses to treadmill and cycle ergometer exercise in children and adults. Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology; 83: 948–57(1997).

77. van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJM, Roos-Hesselink JW. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. Journal of the American College of Cardiology; 58: 2241–7(2011).

78. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation including pathophysiology and clinical applikations. 4. Aufl. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, (2005).

79. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, Sharma R, Hummel M, Hetzer R, Ewert R. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. Circulation; 106: 319–24(2002).

80. WHO/Europe. [24.2.2017],Online: http://www.who.int/growthref/bmifa_girls_5_19years_z.pdf?ua=1.

81. WHO/Europe. [24.1.2017], Online: http://www.who.int/growthref/bmifa_boys_5_19years_z.pdf?ua=1.

82. Wilkoff BL, Miller RE. Exercise testing for chronotropic assessment. Cardiology clinics; 10: 705–17(1992).

83. Wonisch M, Hofmann P, Pokan R, W. Kraxner W, Hödl R, Maier R, Watzinger N, Smekal G, Klein W, Fruhwald FM. Spiroergometrie in der Kardiologie – Grundlagen der Physiologie und Terminologie. J Kardiol: 383–90 (2003).

84. Zhang YY, Johnson MC2, Chow N, Wasserman K. Effect of exercise testing protocol on parameters of aerobic function. Medicine and science in sports and exercise; 23: 625–30(1991).

85. Zimmermann N. Langzeitverlauf von univentrikulären Herzfehlern nach Fontanoperation. Diplomarbeit, Universität Graz (2011).

86. Zoller D, Siaplaouras J, Apitz A, Bride P, Kaestner M, Latus H, Schranz D, Apitz C. Home Exercise Training in Children and Adolescents with Pulmonary Arterial Hypertension: A Pilot Study. Pediatric cardiology; 38: 191–8(2017).

Danksagung

Mein besonderer Dank geht an Herrn Prof. Dr. Christian Apitz für das Überlassen dieses spannenden Themas. Ebenfalls möchte ich die hervorragende Betreuung würdigen. Vielen Dank, dass sie Sie sich immer Zeit genommen haben und mir mit Ihren Ideen, Ihrem Rat und Ihrer Erfahrung eine große Hilfe waren.

Ebenfalls möchte ich mich bei dem gesamten Team der pädiatrischen Kardiologie des Universitätsklinikums Ulm, insbesondere Herrn Dr. Fabian von Scheidt für die tatkräftige und stets freundliche Hilfe und Unterstützung bedanken.

Ein herzliches Dankeschön auch an meine Eltern, die mich immer unterstützen und mir dieses Studium erst ermöglichen. Vielen Dank für euer offenes Ohr in allen Belangen!

Zum Schluss möchte ich mich noch bei meinen Freunden bedanken, die mir immer zuhören und auch die kurzen Erholungspausen unvergesslich machen. Insbesondere den Korrekturlesern meinen herzlichen Dank!

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Meier Stephanie
Geburtsort, -jahr	Landshut, 1995

Ausbildung und Studium

2002-2006	Grundschule Seligenthal Landshut
2006-2014	Hans-Carossa-Gymnasium Landshut, humanistisch
Schulabschluss	2014 allgemeine Hochschulreife, Abiturschnitt 1,2
Seit Oktober 2014	Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm
Oktober 2016	Erster Abschnitt der Ärztliche Prüfung, 2,0
Seit Oktober 2016	Dissertation an der Kinder- und Jugendklinik Ulm, Pädiatrische Kardiologie
März 2019	Publikation: von Scheidt F, Meier S, Krämer J, Apitz A, Siaplaouras J, Bride P, Kaestner M, Apitz C.Heart Rate Response During Treadmill Exercise Test in Children and Adolescents with Congenital Heart Disease. Frontiers in pediatrics 2019; 7: 65-72

Praktika und Arbeitserfahrung

Sommer 2014/Frühjahr 2015	dreimonatiges Pflegpraktikum im Klinikum Landshut

März 2017	Famulatur in der Anästhesiologie im Klinikum Landshut
September 2017	Famulatur in der hausärztlichen Versorgung
März 2018	Famulatur in einer dermatologischen sowie einer orthopädischen Praxis
August/September 2018	Famulatur in der Gynäkologie im Klinikum Landshut

Sprachen

Deutsch (Muttersprache)

Englisch B1+

Großes Latinum

Greacum

Norwegisch B1