

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinderkardiologie
Universitäres Herzzentrum
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Direktor: Prof. Dr. med. Jochen Weil

**POSTOPERATIVE ANTIKONGESTIVE THERAPIE
BEI KINDERN MIT FALLOTSCHER TETRALOGIE
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER HERZGLYKOSIDE:
EINE RETROSPEKTIVE STUDIE**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von

Florian Arndt
aus Hamburg

Hamburg 2009

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am: 27.10.2009

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:	PD Dr. T.S. Mir
Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in:	Prof. Dr. M. Kemper
Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in:	PD Dr. A. Haese

MEINER FAMILIE

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	6
1.1. Fallotsche Tetralogie	7
1.1.1. Anatomie	7
1.1.1.1. Ventrikelseptumdefekt	9
1.1.1.2. Pulmonalstenose	10
1.1.1.3. Überreitende Aorta	11
1.1.1.4. Rechtsventrikuläre Hypertrophie	11
1.1.1.5. Assoziierte Fehlbildungen	11
1.1.2. Pathophysiologie	12
1.1.3. Leitsymptome	13
1.1.4. Hypoxämischer Anfall	14
1.1.5. Diagnostik	15
1.1.5.1. Palpation	15
1.1.5.2. Auskultation	15
1.1.5.3. Elektrokardiogramm	16
1.1.5.4. Röntgen-Thorax	17
1.1.5.5. Echokardiographie	18
1.1.6. Therapie	19
1.1.6.1. Interventionelle Therapie	19
1.1.6.2. Chirurgische Therapie	20
1.2. Herzinsuffizienz	22
1.2.1. Pathophysiologie	22
1.2.2. Leitsymptome	26
1.2.3. Diagnostik	27
1.2.3.1. Auskultation	27
1.2.3.2. Elektrokardiogramm	27
1.2.3.3. Röntgen-Thorax	27
1.2.3.4. Echokardiographie	28
1.2.3.5. Laboruntersuchungen	28
1.2.3.6. Klassifikation	28
1.2.4. Pharmakotherapie	30
1.2.4.1. ACE-Hemmer	32

1.2.4.2.	Betarezeptor-Antagonisten	33
1.2.4.3.	Aldosteronantagonisten	34
1.2.4.4.	Diuretika	35
1.2.4.5.	Angiotensin Rezeptor Antagonisten	36
1.3.	Herzglykoside	37
2.	MATERIAL UND METHODEN	46
2.1.	Patienten	46
2.2.	Methoden	48
3.	ERGEBNISSE	50
4.	DISKUSSION	57
5.	ZUSAMMENFASSUNG	61
6.	LITERATURVERZEICHNIS	62
7.	DANKSAGUNG	69
8.	LEBENS LAUF	70
9.	ERKLÄRUNG	71

1. EINLEITUNG

Die Fallotsche Tetralogie ist ein angeborener Herzfehler, der zur Gruppe der zyanotischen Herzfehler gerechnet wird. Unbehandelt versterben zwischen 25 bis 30% der betroffenen Patienten im ersten Lebensjahr.

Die Korrekturoperation sollte daher im ersten Lebenshalbjahr stattfinden [2]. Dieser Eingriff ermöglicht über 85% der Patienten ein Überleben bis in das Erwachsenenalter [27].

Bedingt durch die Operation und die veränderte Kreislaufsituation, kann es im postoperativen Verlauf zu einer Rechtsherzinsuffizienz kommen.

Die deutsche Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sieht bei einer Herzinsuffizienz analog der NYHA Stadien III und IV den Einsatz von Herzglykosiden bei Kindern als indiziert an [20]. Jedoch konnte gezeigt werden, dass sich die rechtsventrikuläre Funktion nur bei den Patienten verbesserte, die zuvor auch eine linksventrikuläre Funktionseinschränkung hatten [46]. Aufgrund dieser Datenlage wird die Therapie der Rechtsherzinsuffizienz uneinheitlich gehandhabt. Jedoch steht ein möglicher Nutzen im Gegensatz zu den bekannten Interaktionen und unerwünschten Wirkungen [35, 36, 43].

Wir haben daher eine retrospektive Studie durchgeführt, um den Einfluss einer Therapie mit Herzglykosiden auf die Morbidität und Mortalität dieser Patientengruppe zu evaluieren.

56 Patienten (Ø 1,0; 0-21 Jahre) mit einer Fallotschen Tetralogie und rechtsventrikulärer Dysfunktion wurden untersucht. Postoperativ erhielten 31 Patienten Digitalis (DIG-Gruppe) und 25 Patienten erhielten Diuretika und/oder ACE-Hemmer (DIU-Gruppe). Die postoperative Morbidität (Beatmungsdauer, intensivmedizinische Behandlungszeit, Katecholaminbedarf, Trikuspidalinsuffizienz, rechtsventrikulärer Druck, Pulmonalklappeninsuffizienz) und das Langzeitüberleben wurden dokumentiert.

1.1. Fallotsche Tetralogie

1.1.1. Anatomie

Die Fallotsche Tetralogie betrifft je nach Autor zwischen 5,5 – 10% aller angeborenen Herzfehler [1,2] und bedarf in der Regel einer Korrekturoperation im ersten Lebenshalbjahr. Die Erkrankung verteilt sich gleichmäßig auf beide Geschlechter [3]. Der Pathomechanismus für die Entstehung einer Fallotschen Tetralogie ist unbekannt. Die Erkrankung wird zu den zyanotischen Herzfehlern gezählt.

Der von Étienne Fallot 1888 zuerst als *la maladie bleue* beschriebene Herzfehlerkomplex umfasst folgende vier anatomische Fehlbildungen:

- Ventrikelseptumdefekt
- Pulmonalstenose (valvulär und/oder subvalvulär und/oder supra-valvulär)
- Überreitende Aorta
- Konsekutive rechtventrikuläre Hypertrophie

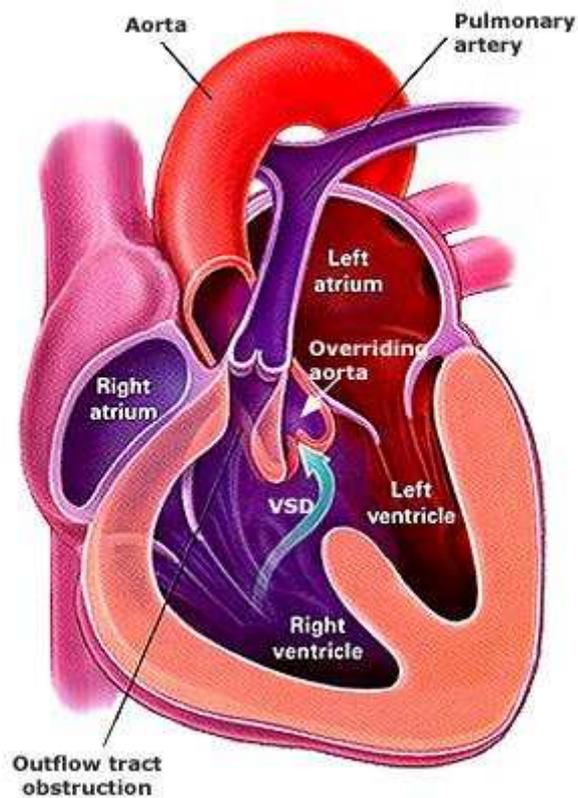


Abbildung 1: Die Fallotsche Tetralogie wird durch einen großen Ventrikelseptumdefekt (VSD), eine überreitende Aorta, eine rechtsventrikuläre Ausflussbahnobstruktion und eine rechtsventrikuläre Hypertrophie charakterisiert. Als Folge der andauernden Ausflussbahnobstruktion entwickelt sich ein Rechts-Links-Shunt über den Ventrikelseptumdefekt. Brickner ME, Hillis LD, Lange RE (2000) N Engl J Med; 342:334.

1.1.1.1. Ventrikelseptumdefekt

Der Ventrikelseptumdefekt bei Patienten mit einer Fallotschen Tetralogie ist am häufigsten ein einzelner, großer, malaligned, subaortaler Defekt, welcher in der perimembranösen Region des Septums lokalisiert ist.

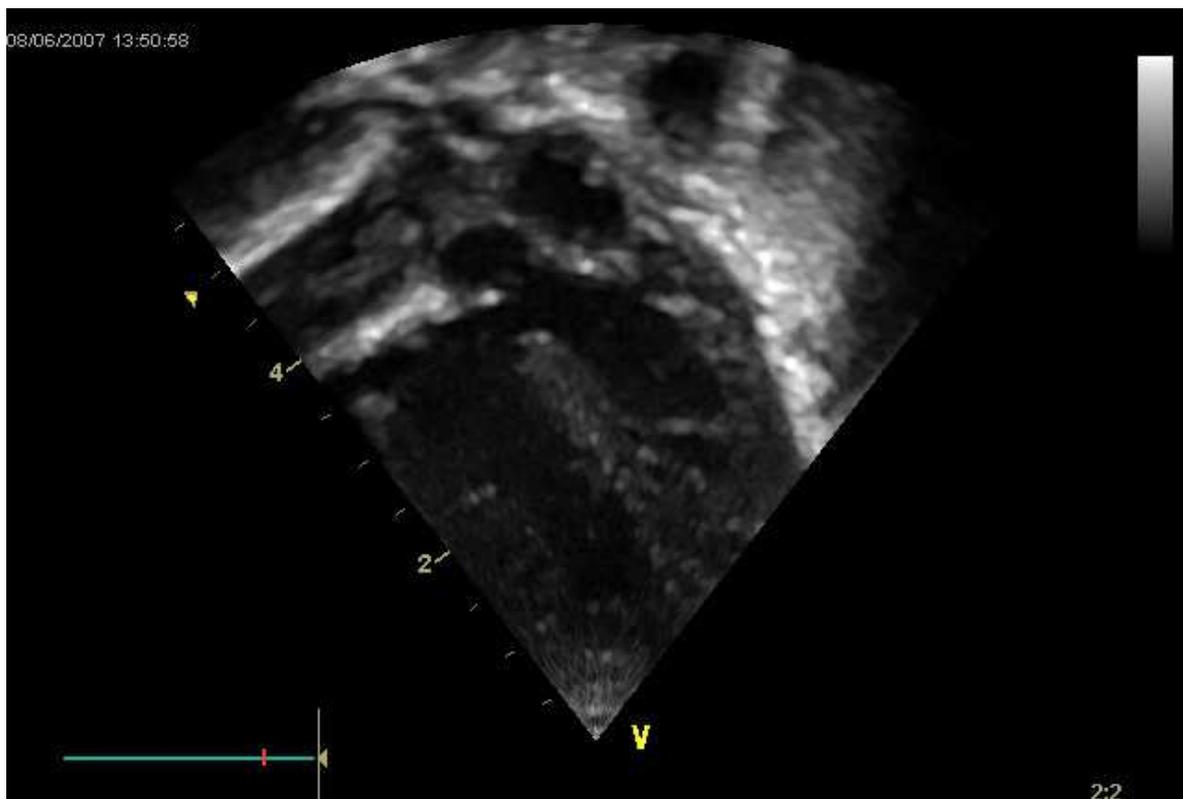


Abbildung 2: Echokardiographie bei einem Patient mit Fallotscher Tetralogie. Es zeigt sich ein großer Ventrikelseptumdefekt mit einer über das interventrikuläre Septum reitenden Aorta.

1.1.1.2. Pulmonalstenose

Die Pulmonalstenose kann auf mehreren Etagen lokalisiert sein:

- Die subvalvuläre Pulmonalstenose entsteht durch Hypertrophie von Muskelbündeln im rechtsventrikulären Ausflusstrakt.
- Die valvuläre Pulmonalstenose entsteht durch einen hypoplastischen Klappenring oder durch eine bikuspide und/oder hypoplastische Klappe.
- Die supra-valvuläre Pulmonalstenose kann entweder am Pulmonalarterienstamm oder diffus in den proximalen Pulmonalarterien lokalisiert sein, wobei die linke, proximale Pulmonalarterie in Höhe der Einmündung des Ductus arteriosus Botalli häufiger betroffen ist.

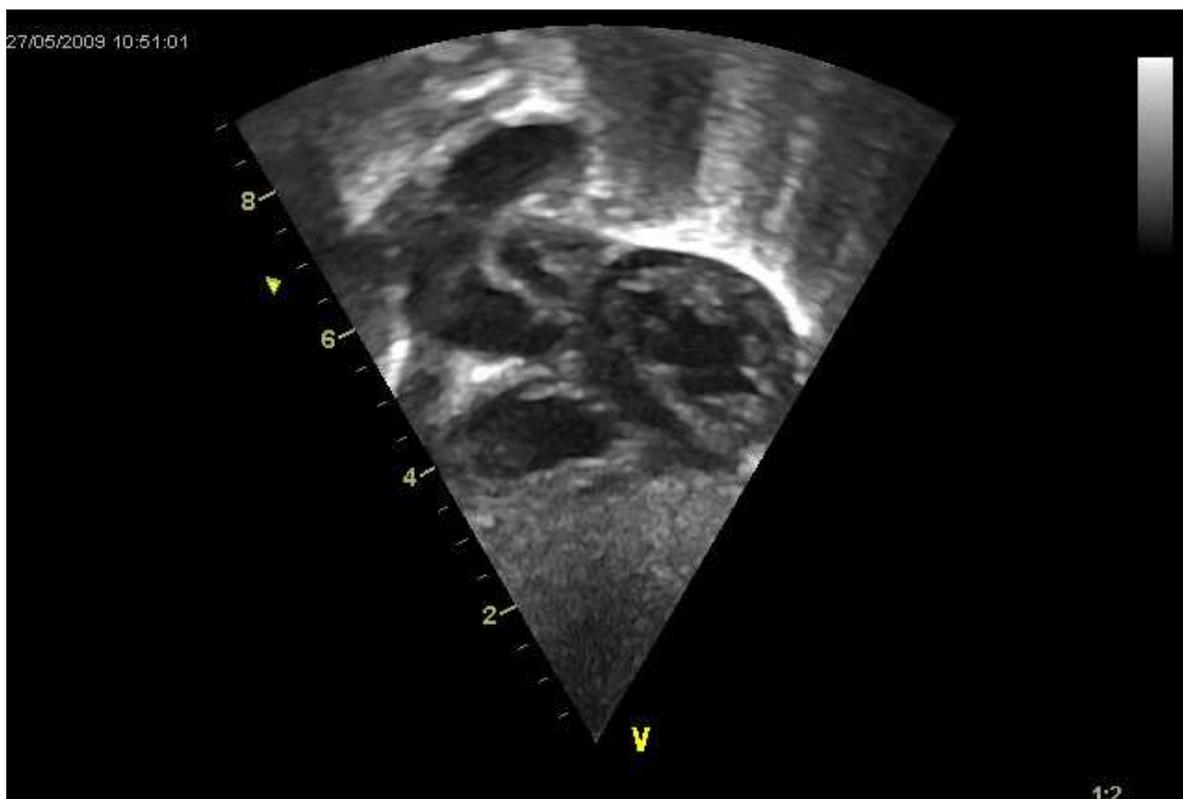


Abbildung 3: Echokardiographie bei einem Patient mit Fallotscher Tetralogie. Es zeigt sich hier eine valvuläre Pulmonalstenose.

1.1.1.3. Überreitende Aorta

Das Überreiten der Aorta über den Ventrikelseptumdefekt kann ebenfalls verschiedenstark ausgeprägt sein bis hin zum Überreiten von 50%, wobei in diesem Fall die Aorta je zur Hälfte aus dem linken und aus dem rechten Ventrikel entspringt (bei stärkerem Überreiten der Aorta über 50% wird ein sogenannter „double outlet right ventricle“ diagnostiziert).

1.1.1.4. Rechtsventrikuläre Hypertrophie

Die rechtsventrikuläre Hypertrophie entsteht durch eine Zunahme der Muskelmasse im rechten Ventrikel aufgrund der Pulmonalstenose. Der Ventrikel muss gegen diese Stenose einen höheren Druck aufwenden, um Blut in die Lungenstrombahn zu pumpen. Diese vermehrte Arbeitsleistung führt zu einer Hypertrophie des rechten Ventrikels.

1.1.1.5. Assoziierte Fehlbildungen

Zu den relevanten Begleit'anomalien zählen ein Vorhofseptumdefekt, muskuläre Ventrikelseptumdefekte, Anomalien des Aortenbogens (rechter Aortenbogen), der atypische Ursprung und Verlauf von Koronararterien, periphere Pulmonalstenosen, Atresie oder Aplasie einer Pulmonalarterie sowie Anomalien der Bronchialarterien.

Bei etwa 10% der Patienten mit Fallotscher Tetralogie liegt eine Chromosomenanomalie in Form einer Mikrodeletion 22q11 vor [4].

1.1.2. Pathophysiologie

Bedingt durch das Vorhandensein einer Pulmonalstenose muss der rechte Ventrikel mehr Kraft aufbringen, um das Blut in die Lungenarterie zu pumpen. Hierbei kommt es in der Folge zur Hypertrophie des rechten Ventrikels mit Anstieg des rechtsventrikulären Drucks. Diese Hypertrophie des rechten Herzens in Verbindung mit dem großen Ventrikelseptumdefekt führt zum Druckangleich in beiden Ventrikeln und bedingt, dass ein Teil des Körpervenensblutes nicht in die Lunge, sondern aus dem rechten Ventrikel ohne Oxygenierung durch die Aorta direkt wieder in den Körperkreislauf gelangt (Rechts-Links-Shunt). Abhängig von der Größe dieses Rechts-Links-Shunts ist die arterielle Sauerstoffsättigung herabgesetzt und die Durchblutung der Lunge vermindert. Hämodynamik und Symptomatik werden durch den Schweregrad der Pulmonalstenose bestimmt. Die Infundibulumstenose ist meist eine dynamische Obstruktion, die akut und im Langzeitverlauf zur Lungenminderdurchblutung mit hochgradiger Hypoxämie führen kann [4]. Bei ausreichender Lungenperfusion sind die Patienten zunächst azyanotisch. Bei Neugeborenen mit deutlicher Zyanose (arterielle Sauerstoffsättigung unter 70%) ist die Lungenperfusion über die Pulmonalarterie nicht ausreichend, sodass als zusätzliche Quelle der Lungenperfusion als initiale Palliation die Gabe von Prostaglandin E1 zum Offenhalten des Ductus Botalli notwendig ist [5].

1.1.3. Leitsymptome

Die klinischen Zeichen der Erkrankung sind in erster Linie abhängig von der Schwere der vorliegenden Pulmonalstenose.

Neugeborene, bei denen die Erkrankung in der Schwangerschaft noch nicht mittels Ultraschalluntersuchung diagnostiziert wurde, präsentieren ein systolisches Austreibungsgeräusch oder eine Zyanose.

Neugeborene mit einer kritischen Pulmonalstenose können bis zum Spontanverschluss des Ductus arteriosus nur eine milde Zyanose präsentieren.

Nach dem Verschluss kommt es zu einem dramatischen Einbruch des pulmonalen Blutflusses [6].

Der chronische Sauerstoffmangel führt zur Polyglobulie, zu Trommelschlegelfingern und Uhrglasnägeln [4].

Eine kleine Anzahl an Patienten hat lediglich eine milde Pulmonalstenose. Aufgrund des fehlenden Druckanstiegs im rechten Ventrikel kommt es daher über den Ventrikelseptumdefekt zu einem Links-Rechts-Shunt. Diese azyanotischen Patienten werden auch als „Pink-Fallot“ bezeichnet. Diese Patientengruppe entwickeln Zeichen einer pulmonalen Überflutung.

1.1.4. Hypoxämischer Anfall

Kinder mit Fallotscher Tetralogie sind durch hypoxämische Anfälle, die häufig in 2 Phasen verlaufen, gefährdet. Ein solcher Anfall ist durch eine Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes durch die Kontraktion des rechtsventrikulären Infundibulums bedingt.

Des Weiteren kann die Steigerung des pulmonalen Widerstandes bei niedrigem systemischem Widerstand ebenfalls einen hypoxämischen Anfall verursachen.

Auf eine initiale Unruhephase kann eine Bewusstlosigkeit folgen.

Zur Behandlung akuter hypoxämischer Anfälle werden die gebeugten Knie des Patienten gegen die Brust gedrückt, Sauerstoff und Volumen intravenös appliziert. Präklinisch kann auch Diazepam rektal verabreicht werden. In der Unruhephase wird bevorzugt Morphin (0,1 - 0,2 mg/kg KG) subkutan oder intravenös appliziert. Ansonsten Propranolol (0,05 - 0,15 mg/kg KG langsam i.v.) oder Esmolol (0,5 mg/kg KG langsam i.v.). Gleichzeitig ist damit die Indikation zur Operation gegeben [4].

1.1.5. Diagnostik

1.1.5.1. Palpation

Bei der Palpation ist eine Überaktivität des rechten Ventrikels am linken Sternalrand tastbar. Ein Schwirren ist im Säuglingsalter selten, bei älteren Kindern am linken Sternalrand nachweisbar [7].

1.1.5.2. Auskultation

Der erste Herzton ist normal und der zweite zumeist singulär, da die pulmonale Komponente des Herztons schwer zu hören ist. Das Austreibungsgeräusch wird durch die Pulmonalstenose erzeugt und nicht durch den Ventrikelseptumdefekt. Bei der Auskultation ist ein typisches Crescendo-Decrescendo Systolikum mit dem punktum maximum am oberen, linken Sternalrand zu hören [8].

1.1.5.3. Elektrokardiogramm

Das Elektrokardiogramm (EKG) bei Kindern mit einer Fallotschen Tetralogie, welche noch nicht operiert wurden, zeigt zumeist eine rechtsventrikuläre Hypertrophie. Besonders auffällig ist dies nach dem dritten Lebensmonat, da sich bis dahin die physiologische rechtsventrikuläre Hypertrophie aus der Neonatalphase bei herzgesunden Kindern zurückgebildet hat. Eine rechtsatriale Hypertrophie und eine Achsenverschiebung über 120° sowie ein prominentes R in V1 und ein dominantes S in V5 sind erkennbar.

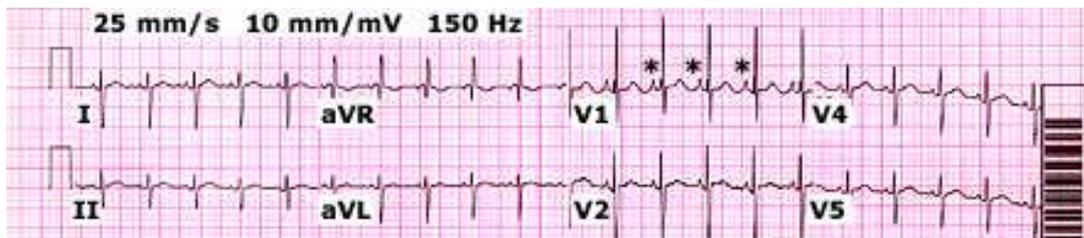


Abbildung 4: EKG eines Patienten mit Fallotscher Tetralogie. Die * in Ableitung V1 zeigen die hohe P-Welle als Zeichen der rechtsatrialen Hypertrophie

Doyle T, Kavanaugh-McHugh A, Graham T (2009) Pathophysiology; clinical features; and diagnosis of tetralogy of Fallot. UpToDate

1.1.5.4. Röntgen-Thorax

In der Röntgen-Thorax Aufnahme zeigt sich das vitiumtypische Bild einer Fallotschen Tetralogie. Röntgenologisch kann durch die Hypertrophie des rechten Ventrikels die Herzspitze angehoben sein und bei Unterentwicklung der Pulmonalgefäße das Bild des Holzschuhformherzens entstehen.



Abbildung 5: Röntgen-Thorax Aufnahme eines Kindes mit Fallotscher Tetralogie. Neben den klassischen Auffälligkeiten wie Kardiomegalie, rarifizierte Pulmonalgefäßzeichnung und angehobene Herzspitze, ist ein rechter Aortenbogen zu erkennen.

Doyle T, Kavanaugh-McHugh A, Graham T (2009) Pathophysiology; clinical features; and diagnosis of tetralogy of Fallot. UpToDate

1.1.5.5. Echokardiographie

Mittels der Echokardiographie können alle wesentlichen Besonderheiten der Fallotschen Tetralogie untersucht werden. Damit hat die Echokardiographie eine ausschlaggebende Rolle in der Diagnostik und der präoperativen Evaluation. Eine komplette echokardiographische Untersuchung kann weitere präoperative Diagnostik vermeiden.

Eine solche Untersuchung muss folgende Fragestellungen beantworten:

- Die Lokalisation und die Anzahl der Ventrikelseptumdefekte
- Die Anatomie und den Schweregrad der Pulmonalstenose
- Der Verlauf der Koronararterien und des Aortenbogens
- Ausschluss weiterer intra- und extrakardialer Fehlbildungen

1.1.6. Therapie

Unbehandelt beträgt die Letalität bis zum Ende des ersten Lebensjahres 25 bis 30% der Patienten [7,26], rund 70% bis zum 10. Lebensjahr [7].

Heutzutage erfolgt die Korrekturoperation normalerweise elektiv im ersten Lebensjahr [2]. Die Korrekturoperation ermöglicht über 85% der Patienten ein Überleben bis in das Erwachsenenalter [27].

1.1.6.1. Interventionelle Therapie

Zur Verbesserung der Lungendurchblutung und der Entwicklung der Lungenstrombahn ist eine Ballondilatation der valvulären Pulmonalstenose eine heute vielerorts praktizierte Routinemethode zur Palliation der Fallotschen Tetralogie. Besonders bei einer unterentwickelten Lungenstrombahn stellt die Ballondilatation eine Therapie dar, die zum Wachstum der Lungengefäße und des Klappenringes führt.

Bei Vorliegen von aortopulmonalen Kollateralen ist präoperativ ein interventioneller Verschluss mit Coils und/oder Schirmchen indiziert. Der präoperative Verschluss von aortopulmonalen Kollateralen senkt das Operationsrisiko signifikant. Um auch nach dem interventionellen Verschluss der aortopulmonalen Kollateralen eine adäquate Lungendurchblutung sicherzustellen, ist eine Ballondilatation des rechtsventrikulären Ausflusstraktes grundsätzlich sinnvoll [5].

1.1.6.2. Chirurgische Therapie

Als klassische Palliation wird zur Sicherstellung bzw. Steigerung der Lungendurchblutung ein aortopulmonaler Shunt angelegt (modifizierter Blalock-Taussig-Shunt). Diese Prozedur wurde erstmals erfolgreich von Blalock und Taussing 1945 durchgeführt [28].

Alternativ kann eine rechtsventrikuläre Ausflussbahnerweiterung als Palliation vorgenommen werden.

Ziel der Behandlung ist jedoch die primäre Korrektur im Neugeborenen- bzw. jungen Säuglingsalter, so dass eine vorangegangene Palliation meist nicht notwendig ist.

1954 beschrieb Lillehi die erste intrakardiale Korrekturoperation [29].

Bei der chirurgischen Korrektur wird der Ventrikelseptumdefekt so mit einem Patch verschlossen, dass die überreitende Aorta danach allein aus dem linken Ventrikel entspringt.

Zur Entlastung der rechtsventrikulären Ausflussbahnobstruktion wird eine Myokardresektion aus dem Infundibulum, eine Patcherweiterung, eine Kommissurotomie oder Resektion der valvulären Pulmonalstenose vorgenommen. Als alternatives Verfahren kann ein Homograft in Pulmonalisposition implantiert werden. Wegen der häufigen Verkalkung des Homografts und schnellen Degeneration der Pulmonalklappe (Insuffizienz und Stenose) wird diese Operationsmethode von den meisten Zentren wegen der häufigen Notwendigkeit einer frühen Reoperation vermieden [30].

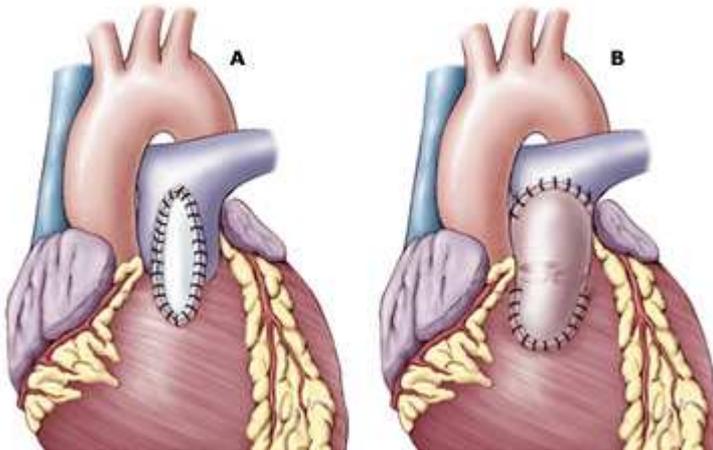


Abbildung 6: Möglichkeiten der Korrekturoperation. In der Darstellung A wurde der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt eröffnet und Patch-erweitert. In der Darstellung B wurde ein Homograft in Pulmonalisposition implantiert.

Doyle T, Kavanaugh-McHugh A, Graham T (2009) Overview of the management of tetralogy of Fallot. UpToDate

1.2. Herzinsuffizienz

1.2.1. Pathophysiologie

Bei der Herzinsuffizienz ist das Herz nicht mehr in der Lage, die Gewebe mit genügend Blut und damit genügend Sauerstoff zu versorgen, um den Gewebestoffwechsel in Ruhe oder unter Belastung sicherzustellen, obwohl dem Herzen über die zuführenden Venen genügend Blut angeboten wird [9, 10].

Das klinische Syndrom der Herzinsuffizienz beruht auf einem verminderten Auswurf des rechten, linken oder beider Ventrikel(s) und (system- oder pulmonal-) venöser Stauung proximal des/ der Ventrikel(s) und nachfolgender Entwicklung von peripheren Ödemen oder eines Lungenödems.

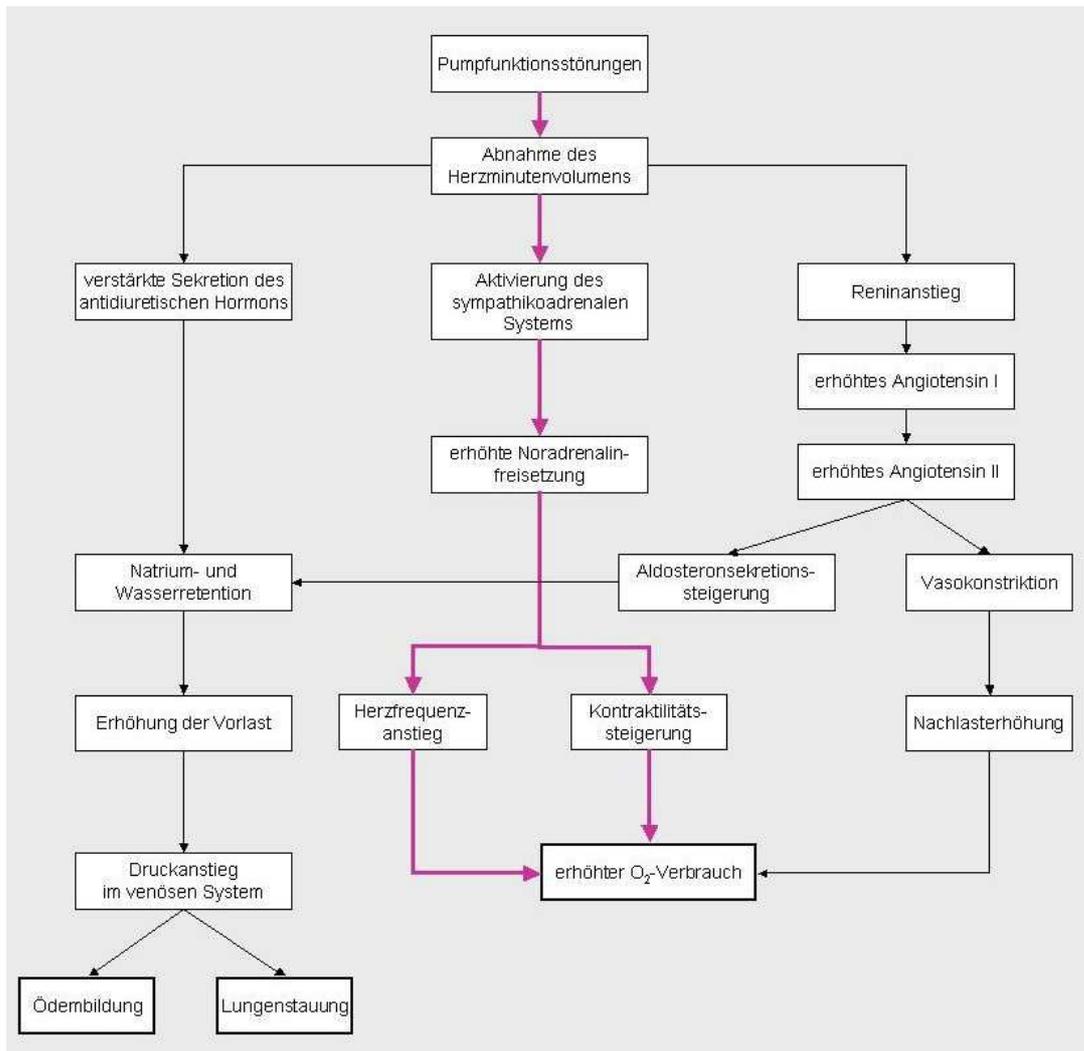


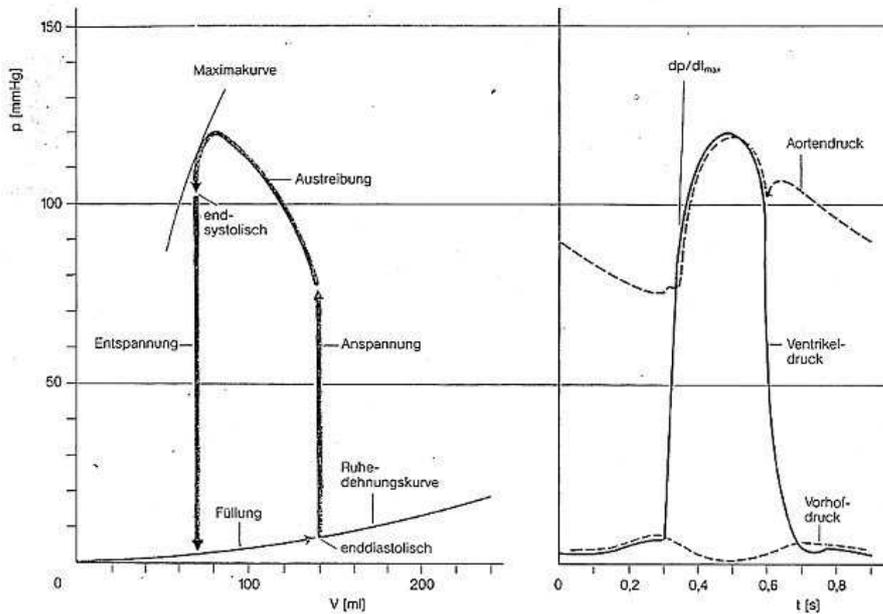
Abbildung 7: Der Teufelskreis der Herzinsuffizienz. Schematische Darstellung der Folgen einer gestörten Pumpfunktion. Kompensationsmechanismen verstärken die erhöhte Vor- und Nachlast und resultieren in einer Verschlechterung der Energiebilanz des Myokards

Nach betroffenen Herzabschnitten werden Rechts-, Links- und globale Herzinsuffizienz unterschieden und nach dem Verlauf akute und chronische Herzinsuffizienz [7]. Bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern sowie bei komplexen Herzfehlern liegt meist eine globale Herzinsuffizienz vor. Eine Vielzahl von Krankheitsbildern kann im Säuglings- und Kindesalter zur akuten und chronischen Herzinsuffizienz führen. Nach den zugrunde liegenden Funktionsstörungen können die Ursachen hierfür in folgende Gruppen eingeteilt werden [9, 10, 11]:

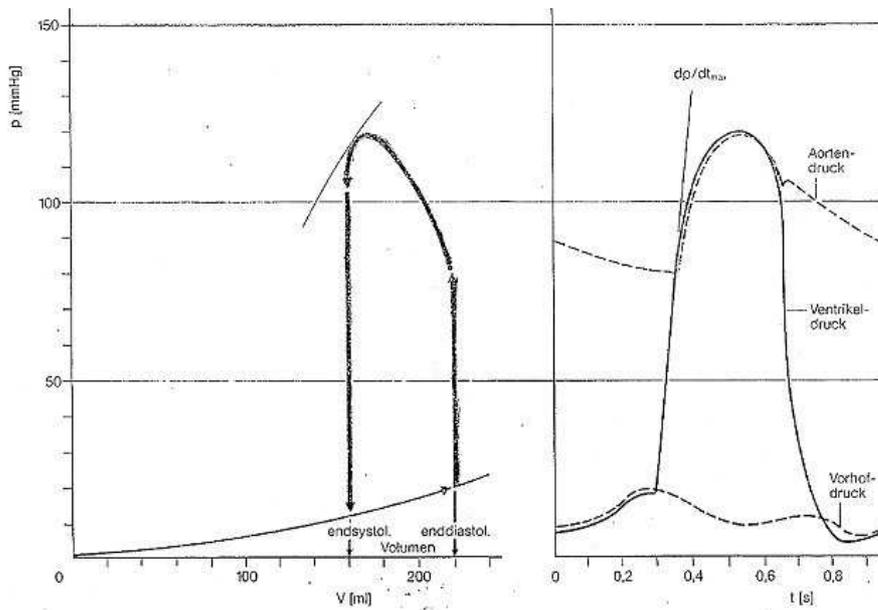
- (Systolische) Druck- und Volumenbelastung des rechten oder linken Herzens
- Behinderung der Füllung und/oder Kontraktion des rechten, linken oder beider Ventrikel
- Primäre myokardiale Insuffizienz
- Bedrohliche Herzrhythmusstörungen
- Primäre Behinderungen oder Störungen der Atmung

Im Kindesalter sind die Druck- und Volumenbelastungen des Herzens durch angeborene Herzfehler die häufigste Ursache für einen Herzinsuffizienz. Bei über 20% aller Patienten mit einem angeborenem Herzfehler tritt eine Herzinsuffizienz auf. Bei 92% dieser Patienten erfolgt dies im ersten Lebensjahr [12].

Postoperativ kann nach Korrektur angeborener Herzfehler durch Restdefekte oder Klappeninsuffizienzen eine Herzinsuffizienz auftreten.



Normwerte



Muskuläre Herzinsuffizienz mit vergrößerten enddiastolischen und endsystolischen Volumen, sowie verminderter maximaler Druckanstiegsgeschwindigkeit

Abbildung 8: Beziehung zwischen Ruhedehnungskurve und systolischer Druckentfaltung im linken Ventrikel, sowie Druckablauf im Ventrikel, Aorta und Vorhof mit Bestimmung der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit (dp/dt_{max}) in der Kammersystole.

1.2.2. Leitsymptome

Im Säuglingsalter fällt ein grau-blasses Hautkolorit auf, das durch die periphere Vasokonstriktion und die vermehrte Ausschöpfung der Erythrozyten im Gewebe hervorgerufen wird. Die Aktivitätssteigerung des autonomen Nervensystems hat eine Steigerung des Stoffwechsels (Hypermetabolismus) zur Folge und damit vermehrtes Schwitzen, Tachykardie, Müdigkeit und Trinkschwäche. Durch den Hypermetabolismus ist der Sauerstoffverbrauch erhöht, die Nahrungsaufnahme durch Trinkschwäche aber vermindert [7]. Die normale Gewichtszunahme bleibt aus und kann zu Wachstumsverzögerung führen. Durch Ödemeinlagerungen und Aszites kann das Gewicht aber in schweren Fällen dennoch zunehmen.

Durch die Verringerung des Schlagvolumens und die dadurch bedingte Blutdruckerniedrigung ist die Pulsamplitude verringert und die peripheren Pulse sind schlecht tastbar. Kompensatorisch tritt eine weitere Erhöhung der Herzfrequenz auf, die bei Neugeborenen und Säuglingen Werte von 180 – 200 Schlägen/min erreicht [12, 13, 14].

Bei einer Lungenstauung findet sich zunächst ein trockener Reizhusten, bei einem Lungenödem feinblasige Rasselgeräusche. Die Atemfrequenz kann bei Neugeborenen und Säuglingen weit über 60/min betragen (Tachypnoe). Dyspnoe, intercostale und subcostale Einziehungen treten auf. Durch die pulmonale Stauung kann es zu gehäuften bronchopulmonalen Infekten kommen. Die schwere Herzinsuffizienz führt schließlich zur Zentralisation [7].

1.2.3. Diagnostik

1.2.3.1. Auskultation

Auskultatorisch ist der erste Herzton meist abgeschwächt, die Komponenten des zweiten Herztones sind entsprechend der Auswurfleistung der Ventrikel und der Drücke in beiden großen Arterien verändert. Durch Auftreten eines hörbaren 3. oder 4. Herztones ist ein Galopprrhythmus nachweisbar. Zusätzlich können inkonstante Herzgeräusche bestehen [15].

1.2.3.2. Elektrokardiogramm

Das Elektrokardiogramm (EKG) trägt wenig zur Diagnose einer Herzinsuffizienz bei. Herzrhythmusstörungen können jedoch als Ursache für eine akute Herzinsuffizienz durch ein EKG oder ein Langzeit-EKG erfasst werden. Bei vorhandenem Herzfehler sind abnorme Richtungen des Hauptvektors und Hypertrophiezeichen nachweisbar.

1.2.3.3. Röntgen-Thorax

Röntgenologisch findet sich in der Regel eine Dilatation des Herzens oder einzelner Herzabschnitte, meist mit zusätzlicher Lungenstauung. Bei interstitiellem Lungenödem zeigt sich eine verstärkte streifige Hiluszeichnung durch Flüssigkeitseinlagerungen in den Interlobärspalten, bei alveolärem Lungenödem eine diffuse Verschattung der Lunge.

1.2.3.4. Echokardiographie

Im Echokardiogramm ist eine Dilatation des linken oder rechten Ventrikels gut erkennbar und eine Verschlechterung der Ventrikelfunktion (Verkürzungsfraktion, Ejektionsfraktion) und damit der Kontraktilität nachweisbar. Perikard- und Pleuraergüsse lassen sich sicher erfassen.

1.2.3.5. Laboruntersuchungen

Bei den Laboruntersuchungen finden sich erhöhte Plasmakonzentrationen von Adrenalin, Noradrenalin, Leberenzymen, Bilirubin, Harnstoff und Kreatinin, während Eiweiß- und Natriumgehalt erniedrigt sind. Die Bestimmung des Plasma N-BNP reflektiert die Schwere der Symptome der Herzinsuffizienz und die Beeinträchtigung der Herzfunktion [16].

1.2.3.6. Klassifikation

Bei Erwachsenen wird auf Vorschlag der New York Heart Association (NYHA) aufgrund von anamnestischen Angaben eine Einteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit in vier Stadien vorgenommen. Dabei entspricht Stadium I einer normalen Leistungsfähigkeit, Stadium II und III einer latenten Herzinsuffizienz (Belastungsinsuffizienz) und Stadium IV einer manifesten Ruheinsuffizienz.

Diese NYHA Klassifikation wurde für Kinder modifiziert.

NYHA Stadien	Körperliche Leistungsfähigkeit
I.	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
II.	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
III.	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
IV.	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

Tabelle 1: Revidierte NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz (Erwachsene)

Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (2000); Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, AWMF-Leitlinien-Register Nr.019/010.

NYHA Stadien	Körperliche Leistungsfähigkeit
I.	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Schwitzen, Luftnot.
II.	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Stärkere körperliche Belastung (je nach Alter: Trinken, Krabbeln, Laufen, Treppensteigen) verursacht Erschöpfung, Schwitzen, Luftnot.
III.	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Schwitzen, Luftnot.
IV.	Herzerkrankung mit Beschwerden (d.h. Schwitzen, Luftnot oder Zyanose) bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit. Kardiale Dystrophie bzw. Kachexie.

Tabelle 2: NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz (modifiziert für Kinder)

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (2005); Leitlinien zur rationellen Diagnostik und Therapie in der Pädiatrischen Kardiologie; Chronische Herzinsuffizienz im Kindesalter; AWMF-Leitlinien-Register Nr.023/006

1.2.4. Pharmakotherapie

Aufgrund der geringen Anzahl prospektiver, randomisierter Studien im Kindesalter [17, 18, 19] sollte die Therapieentscheidung nach folgenden Grundsätzen erfolgen:

- Die kausale Herzinsuffizienztherapie, d.h. vor allem die operative/ interventionelle Behandlung des zugrundeliegenden Herzfehlers hat gegenüber einer medikamentösen Dauertherapie den absoluten Vorrang.
- Medikamente mit einem eindeutig positiven Effekt auf Mortalität und Morbidität bei Erwachsenen (ACE-Hemmer, Betablocker und Aldosteronantagonisten) sollten Kindern nicht vorenthalten werden, solange es keine Hinweise auf spezifische Nebenwirkungen im Kindesalter gibt.
- Medikamente mit einem negativen Effekt auf Mortalität und Morbidität bei Erwachsenen (z.B. die meisten Calciumantagonisten, Phosphodiesterasehemmer bei chronischer Herzinsuffizienz) sollten bei Kindern nicht außerhalb von kontrollierten Studien eingesetzt werden.
- Spezifische Dosisempfehlungen für das Kindesalter müssen berücksichtigt werden [20].

Eine Übertragung der evidenzbasierten Therapieempfehlungen zur linksventrikulären Dysfunktion im Erwachsenenalter auf Kinder mit angeborenen Herzfehlern erscheint aufgrund der unterschiedlichen Pathophysiologie fragwürdig. Leider gibt es nur 2 prospektiv randomisierte klinische Studien zur Herzinsuffizienz bei angeborenen Herzfehlern [22, 17]. Die Therapieempfehlungen beruhen somit überwiegend auf Expertenmeinungen und müssen bei Vorliegen neuerer Studienergebnisse regelmäßig überprüft werden.

Therapieempfehlungen				
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ACE-Hemmer	indiziert	Indiziert	indiziert	indiziert
beta-Blocker	bei Hypertonie	Indiziert *	indiziert *	indiziert *
Thiazide	bei Hypertonie	bei Flüssigkeitsretention	indiziert zur Potenzierung der Schleifendiuretika	indiziert zur Potenzierung der Schleifendiuretika
Schleifendiuretika	-	bei Flüssigkeitsretention	indiziert	indiziert
Aldosteron-Antagonisten	-	bei persistierender Hypokaliämie	indiziert	indiziert
Herzglykoside	bei Vorhofflimmern	bei Vorhofflimmern und im Sinusrhythmus nach Besserung von schwerer Symptomatik	indiziert	indiziert
AT ₁ - Blocker	-	bei ACE-Hemmer NW	bei ACE-Hemmer NW	bei ACE-Hemmer NW

NW = Nebenwirkung

* nur bei stabilen Patienten, langsam einschleichend unter engmaschiger Kontrolle

Tabelle 3: Medikamentöse Stufentherapie bei linksventrikulärer Dysfunktion

Hoppe UC, Erdmann E (2001) Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Z Kardiol; 90:218-237.

1.2.4.1. ACE-Hemmer

ACE-Hemmer sind ein fester Bestandteil der Herzinsuffizienztherapie in den NYHA-Stadien I-IV, nachdem ihr positiver Effekt auf die Mortalität und Hospitalisationsrate bei Erwachsenen gesichert wurde [21, 31, 32, 33, 34].

Studien bei Kindern mit Kardiomyopathien haben vergleichbare positive Effekte auf Hämodynamik, Ventrikelfunktion und die neurohumorale Aktivität gezeigt [23]. Eine arterielle Hypotension und eine Niereninsuffizienz sollten durch eine langsame Dosissteigerung unter Blutdruck- und Kreatininkontrollen vermieden werden. Insbesondere in Kombination mit Aldosteronantagonisten kann es zu lebensbedrohlichen Hyperkaliämien kommen. Bei spezifischen Nebenwirkungen wie z.B. einem trockenen Reizhusten ist die Umstellung auf einen Angiotensin Rezeptor Antagonisten möglich.

Therapie bei angeborenen Herzfehlern:

Die ACE-Hemmer Captopril und Enalapril werden seit 1988 zur medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz bei Säuglingen mit angeborenen Herzfehlern eingesetzt. Obwohl die Größe des Links-Rechts-Shunts im hämodynamischen Akutversuch signifikant reduziert wird, gibt es zurzeit keine prospektiven Studien, die einen positiven klinischen Effekt nachweisen. Der generelle Einsatz kann somit nicht empfohlen werden. Aus hämodynamischer Sicht erscheint der Einsatz von ACE-Hemmern bei herzinsuffizienten Kindern mit Mitralklappeninsuffizienz besonders sinnvoll, bei der Fontan-Zirkulation, nach Vorhofumkehroperation einer Transposition der großen Arterien und der restriktiven Kardiomyopathie ist die Indikation individuell zu stellen [20].

1.2.4.2. Betarezeptor-Antagonisten

Betarezeptor-Antagonisten sind der zweite unverzichtbare Bestandteil einer effektiven, medikamentösen Herzinsuffizienztherapie in den NYHA-Stadien II-IV. Der positive Effekt auf die Mortalität und alle wichtigen Surrogatparameter ist eindeutig gesichert [24]. Erste kleine Studien bei Kindern mit Kardiomyopathien bestätigen übereinstimmend die positiven Effekte der Betablockertherapie auf die klinische Symptomatik und Ejektionsfraktion bei der dilatativen Kardiomyopathie [19]. Zur Herzinsuffizienztherapie sollten die für diese Indikation geprüften Betablocker Carvedilol, Metoprolol-succinat oder Bisoprolol verwendet werden. Voraussetzung vor Therapiebeginn sollte eine Normovolämie, ein systolischer Blutdruck > 90 mmHg jenseits des Kleinkindalters und eine Herzfrequenz > 65/min sein. Die Titration der Dosis sollte in Anlehnung an die Erfahrungen bei Erwachsenen über einen Zeitraum von 2-3 Monaten erfolgen und ggf. bei III- und IV-gradiger Herzinsuffizienz nach NYHA unter stationären Bedingungen durchgeführt werden. Nach einer Testdosis kann die Therapie für 2 Wochen mit einer vergleichbaren Startdosis initiiert werden. Bei stabilen Patienten kann die Dosis wöchentlich bis zum Erreichen der höchstmöglichen Zieldosis erhöht werden. Bei Zeichen einer Verschlechterung des Patienten sollte zunächst die Basismedikation angepasst (z.B. bei Stauung mehr, bei Hypotonie weniger Diuretika) und die Dosissteigerung des Betablockers verschoben werden. Als Kontraindikation gelten das Asthma bronchiale, Bradykardien, Psoriasis und der AV-Block II. und III. Grades vor der Versorgung mit einem Herzschrittmacher [20].

Therapie bei angeborenen Herzfehlern:

1998 wurde erstmals über den Einsatz des Betablockers Propranolol bei schwer herzinsuffizienten Säuglingen mit Links-Rechts-Shunt berichtet. In der prospektiven, randomisierten Studie CHF-PRO-INFANT konnte bei diesen Säuglingen, die zusätzlich zur Therapie mit Digoxin und Diuretika mit Propranolol behandelt wurden, gezeigt werden, dass unter dieser Therapie die Herzinsuffizienzsymptomatik signifikant rückläufig ist [17]. Zusätzlich war unter der Betablocker-Therapie die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems signifikant reduziert. Die sog. Titrationsphase konnte im Vergleich zu den Studien

bei herzinsuffizienten Erwachsenen mit eingeschränkter Pumpfunktion auf 2-3 Wochen verkürzt werden. Das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen unter Betablockertherapie ist bei Patienten mit Aorteninsuffizienz und bei chronotroper Inkompetenz wahrscheinlich erhöht [20].

1.2.4.3. Aldosteronantagonisten

Aufgrund des positiven Effektes auf die Mortalität und Morbidität bei Erwachsenen werden Aldosteronantagonisten in den NYHA-Stadien III und IV und bei Hypokaliämie empfohlen (Cave: Hyperkaliämie bei Kombination mit ACE-Hemmern) [20].

Therapie bei angeborenen Herzfehlern:

Aufgrund der stark erhöhten Aldosteronwerte bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern ist die zusätzliche medikamentöse Therapie mit dem Aldosteronantagonisten Spironolacton sinnvoll [18].

1.2.4.4. Diuretika

Diuretika sind in den NYHA-Stadien II-IV bei klinischen Zeichen der Flüssigkeitsretention indiziert. Wegen der durch Diuretika induzierten neurohumoralen Stimulation sollte bei einer Langzeittherapie jedoch unbedingt die Basis-Therapie in Kombination mit ACE-Hemmern, Betablockern und gegebenenfalls Spironolacton erfolgen.

Die sogenannte Diuretikaresistenz kann häufig durch eine kombinierte Nephronblockade mit einem Thiazid-Diuretikum in Kombination mit einem Schleifendiuretikum überwunden werden [25]. Von einer Diuretikaresistenz spricht man bei abgeschwächter oder aufgehobener Diuretikawirkung. Als Beispiel besteht bei der Herzinsuffizienz trotz vermehrter Flüssigkeitseinlagerung ein Missverhältnis zwischen Herzzeitvolumen und Kapazität des Gefäßsystems. Das effektiv zirkulierende Blutvolumen ist vermindert. Diese Veränderungen werden mit einer Steigerung der renalen Natrium- und Wasserresorption vorrangig proximal beantwortet. Aus diesem Grund steht am Wirkort der Schleifendiuretika weniger Filtrat zur Resorptionshemmung zur Verfügung. Gibt man diesen Patienten zusätzlich ein Thiazid-Diuretikum und hemmt damit die Natriumresorption im proximalen Tubulus, wird dadurch die Wirksamkeit des Schleifendiuretikums erhöht.

Therapie bei angeborenen Herzfehlern:

Diuretika werden seit 1956 zur medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern eingesetzt. Der positive klinische Effekt der Diuretikatherapie wird vor allem im Säuglingsalter von einer erheblichen Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems begleitet. Eine Kombinationstherapie mit Spironolacton, Betablockern und in ausgewählten Fällen mit ACE-Hemmern ist daher sinnvoll [20].

1.2.4.5. Angiotensin Rezeptor Antagonisten

Angiotensin Rezeptor Antagonisten (AT1-Rezeptorblocker) stellen eine sinnvolle Alternative zu ACE-Hemmern bei Patienten mit symptomatischer systolischer chronischer Herzinsuffizienz und ACE-Hemmer-Intoleranz zur Verbesserung der Morbidität und Sterblichkeit dar.

Sie werden als Ersatz für eine ACE-Hemmer-Therapie nur bei spezifischen Nebenwirkungen (z.B. Husten) empfohlen [20].

1.3. Herzglykoside

Neben den in den Kapiteln 1.2.4.1. bis 1.2.4.5. genannten Pharmakogruppen finden die Herzglykoside Anwendung in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz [20, 21, 44].

Da diese Arbeit den Einfluss der Digoxintherapie auf die postoperative Mortalität und Morbidität überprüfen soll, wird im Folgenden genauer auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Herzglykoside eingegangen.

Digitalis ist als Therapeutikum bei Patienten in den NYHA-Stadien III und IV indiziert. Die Digitalis Investigation Group veröffentlichte 1997 im New England Journal of Medicine ihre Untersuchungen. Diese ergaben, dass bei Sinusrhythmus und systolischer linksventrikulärer Dysfunktion (Ejektionsfraktion <35-40%) die ergänzende Gabe eines Herzglykosids zu einer Therapie mit ACE-Hemmern und Diuretikum bei Patienten im NYHA Stadium II-IV die Symptomatik und Belastbarkeit verbessert und die Notwendigkeit der Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz vermindert [35].

Therapie bei angeborenen Herzfehlern:

Bei persistierenden Symptomen ist besonders bei Neugeborenen und jungen Säuglingen eine Behandlung mit Herzglykosiden mit niedrigen Serumspiegeln (0,5-0,8 ng/ml) zu erwägen [20].

Herzwirksame Glykoside haben als gemeinsame Grundstruktur ein Steroidgerüst, 1-3 Zuckerreste und einen ungesättigten Laktonring (5- oder 6-gliedrig). Die unterschiedliche Ausstattung mit polaren Gruppen, insbesondere Hydroxylgruppen, oder die halbsynthetische Einfügung von Methyl- oder Acetylgruppen an den Zuckerresten bedingen erhebliche Unterschiede in der Lipophilie und damit in der Pharmakokinetik. Alle herzwirksamen Glykoside haben dagegen die gleichen pharmakodynamischen Eigenschaften [36].

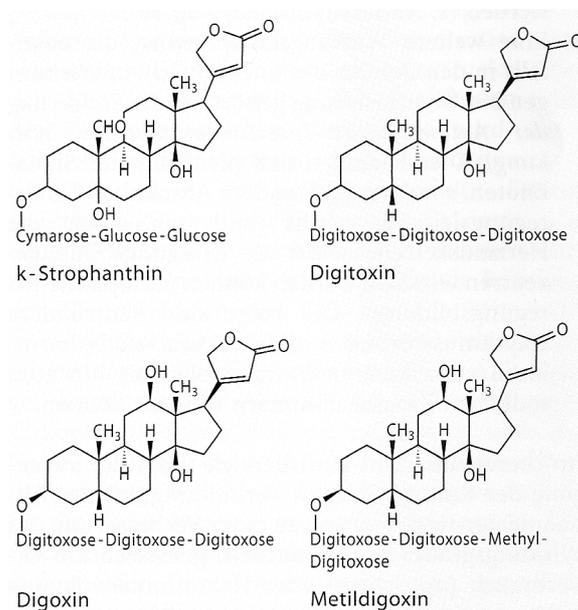


Abbildung 09: Strukturen einiger herzwirksamer Glykoside

Oberdisse E, Hackenthal E, Kuschinsky K (2002) Pharmakologie und Toxikologie. 3. vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Kapitel 18. Pharmaka zur Behandlung der Herzinsuffizienz. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, S.308 – 329

Herzglykoside wirken über eine Hemmung der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ positiv inotrop, negativ chronotrop, negativ dromotrop und positiv bathmotrop, sowie vermindern die neurohormonale Aktivierung bei Patienten mit Herzinsuffizienz [37, 38].

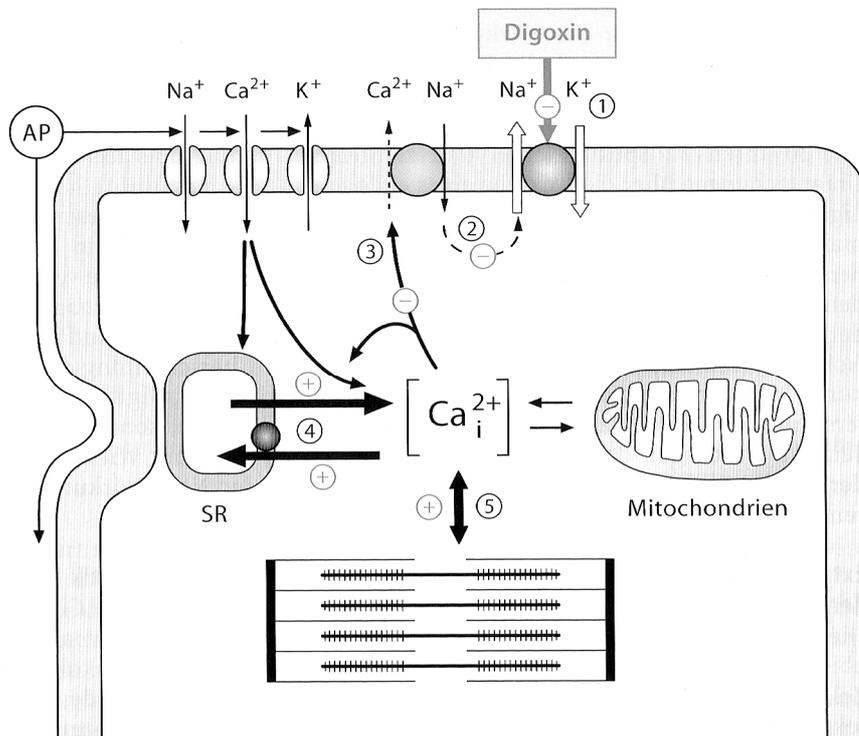


Abbildung 10: Die Wirkungsweise von herzwirksamen Glykosiden - hier am Beispiel von Digoxin - beruht auf einer Hemmung der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ (1). Es verbleibt mehr Natrium in der Zelle (2). Dadurch ist der passive Natrium-Calcium-Antiporter weniger aktiv, es verbleibt mehr Calcium in der Zelle (3). Die Calciumspeicher des sarkoplasmatischen Retikulums (SR) nehmen mehr Calcium auf und geben bei Depolarisation der Zelle (AP) mehr Calcium in das Zytosol ab (4). Dadurch steht bei jeder Kontraktion mehr Calcium für die elektromechanische Kopplung zur Verfügung (5).
 Oberdisse E, Hackenthal E, Kuschinsky K (2002) Pharmakologie und Toxikologie. 3. vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Kapitel 18. Pharmaka zur Behandlung der Herzinsuffizienz. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, S.308 – 329

Im therapeutischen Dosisbereich führt die Steigerung der Kontraktilität in Verbindung mit der Abnahme der Herzfrequenz zu einer Verbesserung des Wirkungsgrades der Herzarbeit, gemessen am Sauerstoffverbrauch pro Schlag- oder Herzminutenvolumen und zur Verbesserung der Frank-Starling Kurve des Herzens.

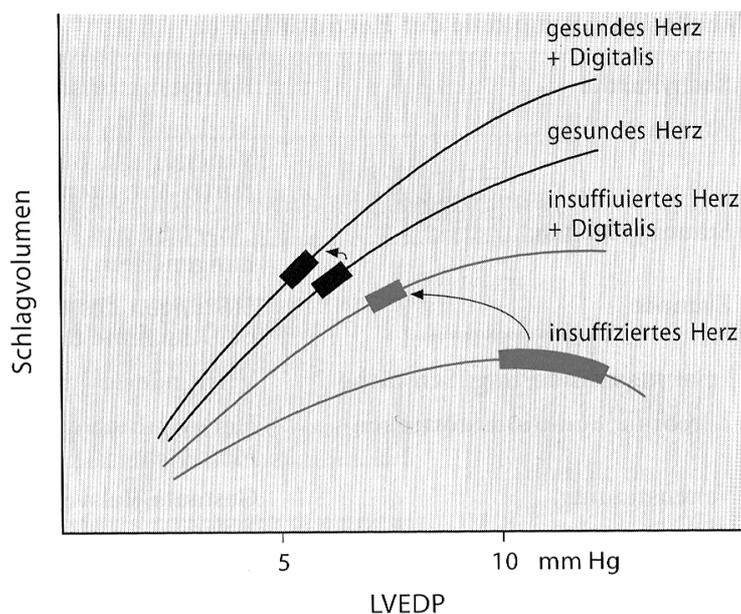


Abbildung 11: Frank-Starling Kurve des gesunden und insuffizienten Herzens unter dem Einfluss von Digitalis. Die Blöcke auf den Kurven geben die Arbeitspunkte des Herzmuskels für eine definierte Nachlast an. Beachtlich ist, dass auch das gesunde Herz auf Digitalis mit einer Steigerung der Kontraktilität antwortet. Das Schlagvolumen nimmt jedoch nur geringfügig zu. Am insuffizienten Herzen wird dagegen die diastolische Dilatation vermindert und das Schlagvolumen deutlich erhöht.

Oberdisse E, Hackenthal E, Kuschinsky K (2002) Pharmakologie und Toxikologie. 3. vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Kapitel 18. Pharmaka zur Behandlung der Herzinsuffizienz. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, S.308 – 329

Bei tachykardem Vorhofflimmern oder -flattern und systolischer linksventrikulärer Dysfunktion sind Herzglykoside zur Reduktion der Kammerfrequenz zu empfehlen. Da Herzglykoside oft die Ruhefrequenz, nicht hingegen die Belastungsfrequenz ausreichend reduzieren, können sie mit einem niedrig-dosierten Betablocker oder Kalziumantagonisten vom Verapamil-Typ oft mit Erfolg kombiniert werden [39, 40].

Bei Sinusrhythmus und systolischer linksventrikulärer Dysfunktion (Ejektionsfraktion <35-40%) kann die ergänzende Gabe eines Herzglykosids zu einer Therapie mit ACE-Hemmer und Diuretikum bei Patienten im NYHA Stadium II-IV die Symptomatik und Belastbarkeit verbessern und die Notwendigkeit der Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz vermindern [35, 41].

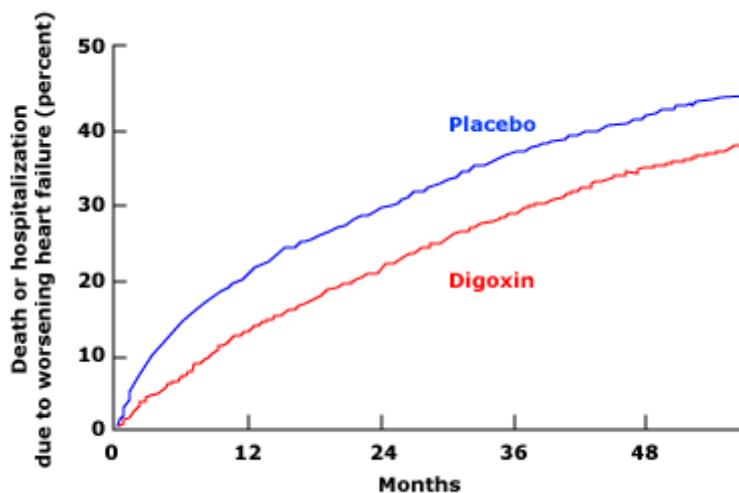


Abbildung 12: Bei den Patienten in der Digitalisgruppe kam es zu einer Verminderung der Hospitalisation aufgrund der Herzinsuffizienz.

The Digitalis Investigation Group (1997) N Engl J Med; 336:525.

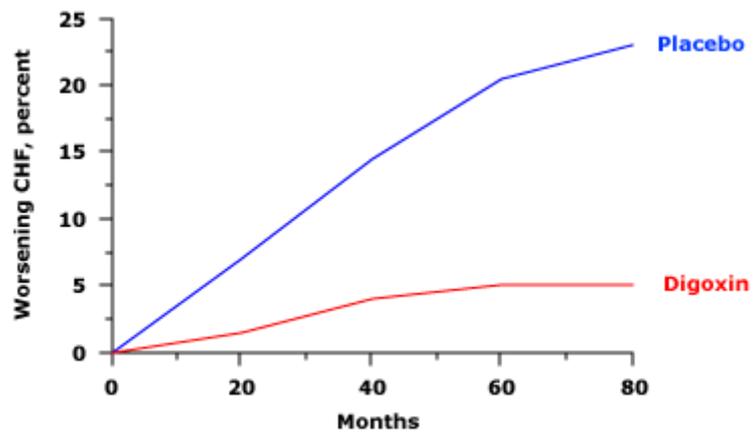


Abbildung 13: Bei den Patienten in der Placebogruppe kam es zu einem signifikant schnelleren und steileren Anstieg der Herzinsuffizienz.

Packer M, Gheorghiade M, Young JB et al (1993) N Engl J Med; 329:1.

Herzglykoside sind somit auch bei Patienten im Sinusrhythmus mit persistierender Symptomatik unter einer ACE-Hemmer-Therapie zu empfehlen. Inwieweit die günstigen Wirkungen einer Herzglykosidtherapie auch bei gleichzeitiger Gabe von β -Adrenozeptor-Blockern, deren Stellenwert in der Herzinsuffizienztherapie (NYHA II-IV) jetzt fest etabliert ist, erhalten bleibt, ist derzeit nicht geklärt. Herzglykoside haben keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität [35].

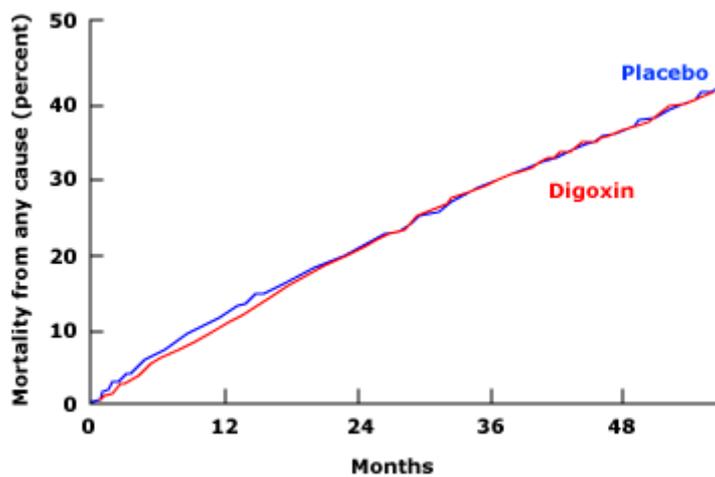


Abbildung 14: Kein Einfluss von Digitalis auf die Gesamtmortalität verglichen mit der Placebotherapie bei 6800 Patienten der Digitalis Investigation Group. The Digitalis Investigation Group (1997) N Engl J Med; 336:525.

In einer retrospektiven Analyse von Rathore et al. zeigte sich bei Männern bei niedrigen Digoxinspiegeln (0,5–0,8 ng/ml) ein Überlebensvorteil, bei mittleren Spiegel (0,9–1,1 ng/ml) kein Unterschied und bei hohen Digoxinkonzentrationen (> 1,1 ng/ml) eine Übersterblichkeit im Vergleich zu Placebo [42]. Ein ähnlicher dosisabhängiger Effekt wurde auch bei Frauen nachgewiesen.

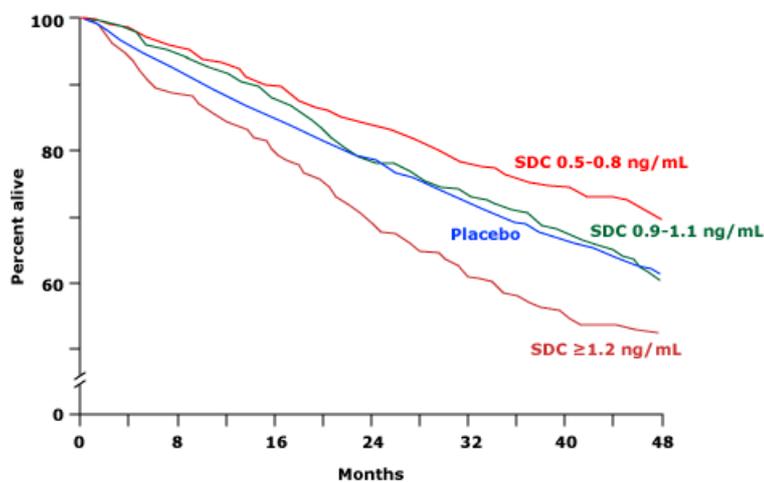


Abbildung 15: Die Auswertung von Rathore et al. erbrachte eine signifikante Verbindung von Serum-Digoxin.Konzentration (SDC) und Sterblichkeit unter den 3782 Patienten, die Digoxin erhielten.

Rathore SS, Curtis JP, Wang Y et al (2003), JAMA, 289:871.

Bei asymptomatischen Patienten mit Sinusrhythmus (nur 13% der Patienten in der DIGStudie) sollten Herzglykoside selbst bei eingeschränkter Pumpfunktion aufgrund ihrer potentiell proarrhythmischen Wirkung nicht eingesetzt werden [35, 43].

Für alle Herzglykoside gilt ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko bei Hypokaliämie.

Bei der Herzinsuffizienztherapie sind mögliche Interaktionen mit Diuretika (erhöhtes Intoxikationsrisiko bei Hypokaliämie) und Amiodaron bzw. Chinidin (Digoxinspiegelerhöhung) zu beachten. Eine Kontraindikation für Herzglykoside besteht bei Bradykardie, AV-Block II. und III. Grades, Hypo-/ Hyperkaliämie, Hyperkalziämie, Wolff-Parkinson-White-Syndrom, höhergradige Aortenstenose, hypertrophischer obstruktiver Kardiomyopathie und Karotissinussyndrom [44].

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Patienten

In dieser retrospektiven Studie wurden die Patienten mit einer Fallotschen Tetralogie eingeschlossen, die zwischen Mai 1999 und September 2005 eine biventrikuläre Korrekturoperation in der Klinik und Poliklinik für Kinderkardiologie beziehungsweise Kinderherzchirurgie erhielten und postoperativ eine rechtsventrikuläre Dysfunktion aufwiesen.

Insgesamt konnten 56 Patienten (\bar{x} 1,0; 0-21 Jahre) erfasst werden.

Die Analyse der postoperativen Pharmakotherapie ermöglichte die Differenzierung in zwei unterschiedliche Gruppen.

In der ersten Gruppe erhielten 31 Patienten zur Erweiterung ihrer antikongestiven Therapie Digitalis.

Diese Patienten werden im Folgenden als DIG-Gruppe bezeichnet.

Die übrigen 25 Patienten erhielten als antikongestive Therapie Diuretika und/oder ACE-Hemmer (DIU-Gruppe).

Zur Beantwortung der Fragestellung, ob der Einsatz von Herzglykosiden zu einem besseren postoperativen Verlauf führt, wurde die postoperative Morbidität und das Langzeitüberleben dokumentiert.

Als Parameter für die Morbidität haben wir die Beatmungsdauer, die intensivmedizinische Behandlungsdauer, sowie den Katecholaminbedarf erfasst.

Weitere Indikatoren waren der Grad der Pulmonalklappeninsuffizienz (PI), der Grad der Trikuspidalklappeninsuffizienz (TR) und der darüber ermittelte rechtsventrikuläre Druck (RVP).

Von den initial 56 Patienten konnte poststationär bei 34 Patienten (60,7%) nach einem durchschnittlichen Zeitraum von 4,8 Monaten (0,4–19,1) eine ambulante Nachuntersuchung erfolgen.

DIG-Gruppe			DIU-Gruppe		
Patient Nr.	Alter (in Jahren)	Gewicht (in KG)	Patient Nr.	Alter (in Jahren)	Gewicht (in KG)
1	0,4	7,0	32	0,7	7,0
2	0,0	2,2	33	0,7	9,1
3	0,4	5,7	34	0,7	5,0
4	1,0	7,0	35	0,3	4,9
5	21,6	47,0	36	0,0	4,0
6	0,1	3,8	37	0,9	7,6
7	0,1	2,3	38	0,5	7,1
8	0,1	4,1	39	9,0	24,2
9	0,6	8,4	40	0,0	3,3
10	0,5	8,0	41	0,8	8,0
11	0,3	6,0	42	0,4	5,6
12	0,6	7,6	43	1,2	8,7
13	0,0	3,8	44	0,7	5,8
14	0,4	6,6	45	1,0	5,6
15	1,1	7,7	46	0,5	5,2
16	0,7	6,6	47	0,2	5,0
17	0,7	4,6	48	0,7	5,9
18	0,0	3,0	49	0,4	6,3
19	0,1	3,5	50	0,3	7,7
20	0,3	5,2	51	0,7	8,2
21	0,3	10,0	52	2,0	10,0
22	0,2	4,8	53	0,4	8,9
23	0,5	7,4	54	1,2	6,8
24	0,2	5,7	55	0,3	7,8
25	0,3	5,1	56	0,7	8,0
26	0,5	6,9			
27	0,0	3,5			
28	0,9	10,6			
29	0,2	5,5			
30	0,9	8,0			
31	0,1	3,8			
Mean	1,1	7,1	Mean	1,0	7,4

Tabelle 4: Verteilung der Patienten in der DIG- und DIU-Gruppe mit Alters- und Gewichtsangaben.

2.2. Methoden

Alle Patienten der Kinderherz-Intensivstation werden in der kommerziellen Datenbank FileMaker erfasst.

In diesem Programm werden die patientenbezogenen Diagnosen, die durchgeführten Interventionen oder Operationen sowie der Zeitraum der Intensivbehandlung gespeichert.

Eine erste Abfrage lieferte somit die Patienten, die eine Korrekturoperation bei Fallotscher Tetralogie zwischen Mai 1999 und September 2005 erhalten haben.

Danach erfolgte die Unterteilung in drei zeitliche Beobachtungsabschnitte:

Der erste Abschnitt betrifft den direkt postoperativen, intensivmedizinischen Behandlungsverlauf.

Im zweiten Abschnitt wird die poststationäre Pharmakotherapie und im letzten Abschnitt das Langzeitüberleben dokumentiert.

Für den ersten Zeitabschnitt konnte nach Auswertung der Intensivbögen und Patientenakten sowie der echokardiographischen Befunde als Marker für die rechtsventrikuläre Dysfunktion der Grad der Trikuspidalklappeninsuffizienz, der darüber abgeleitete rechtsventrikuläre Druck sowie der Grad der Pulmonalklappeninsuffizienz festgelegt werden.

Diese Befunde wurden zusammen mit der Beatmungsdauer und der Dauer der Katecholamintherapie in die bereits bestehende FileMaker Datenbank patientenbezogen eingefügt.

Des Weiteren erfolgte die Erfassung der postoperativ durchgeführten antikongestiven Pharmakotherapie.

Hierbei wurde unterschieden, ob die Therapie mit Diuretika und/oder ACE-Hemmern oder zusätzlich mit Digoxin erfolgte.

Nach der Eingabe dieser Daten konnten die Patienten in zwei Gruppen (DIG- und DIU-Gruppe) unterteilt werden.

Um den weiteren poststationären Verlauf beurteilen zu können, wurden die Ambulanzakten der jeweiligen Patienten herangezogen und ausgewertet.

Die bestehenden Einträge der FileMaker Datenbank wurden nun um die aktuelle antikongestive Pharmakotherapie und um die oben genannten Echokardiographiebefunde erweitert.

Im letzten Abschnitt wurde das Langzeitüberleben erfasst.

In den ambulanten Patientenakten wird zusätzlich zu den hiesigen ambulanten Untersuchungen oder stationären Behandlungen der Schriftverkehr mit anderen Krankenhäusern oder niedergelassenen Kinderkardiologen archiviert. Aus diesem Grund konnten auch die Patienten, die poststationär nicht in der kinderkardiologischen Ambulanz untersucht wurden, erfasst werden.

3. ERGEBNISSE

Die Auswertung der erhobenen Daten erbrachte, dass Patienten mit rechtsventrikulärer Dysfunktion nach erfolgter Korrekturoperation, die zusätzlich zur antikongestiven Therapie Digitalis erhielten (DIG-Gruppe), eine höhere Beatmungsdauer (mean: 70; 0-384 h in der DIG-Gruppe versus 40; 12-128 h in der DIU-Gruppe) und einen längeren intensivmedizinischen Behandlungsverlauf (mean:139; 48-504 h in der DIG-Gruppe versus 93; 24-432 h in der DIU-Gruppe) aufwiesen.

Die Dauer der Katecholamintherapie (mean: 60; 6-225 h in der DIG-Gruppe versus 36; 0-168 h in der DIU-Gruppe) war ebenfalls bei den Patienten aus der DIG-Gruppe erhöht.

Im Intervall des Beobachtungszeitraumes des Langzeitüberlebens verstarb ein Patient aus der DIG-Gruppe. Diesem Kind wurde im Alter von eineinhalb Monaten zur Sicherstellung beziehungsweise Steigerung der Lungendurchblutung ein 4 mm messender Blalock-Interpositionsshunt von der Arteria carotis links zum Pulmonalarterienstamm angelegt.

Die Korrekturoperation erfolgte dann mit 10 Monaten.

Im Alter von knapp 4 Jahren sollte bei diesem Patienten eine Stenose der linken Pulmonalarterie interventionell dilatiert werden.

Bei der Narkoseeinleitung vor dieser elektiven Herzkatheteruntersuchung kam es zum Herz-Kreislaufstillstand.

Aus der DIU-Gruppe ist im Beobachtungszeitraum kein Patient verstorben.

DIG-Gruppe				DIU Gruppe			
Patient Nr.	Beatmungsdauer (in Stunden)	Katecholamintherapie (in Stunden)	Liegedauer (in Stunden)	Patient Nr.	Beatmungsdauer (in Stunden)	Katecholamintherapie (in Stunden)	Liegedauer (in Stunden)
1	24	36	48	32	26	0	48
2	384	225	504	33	48	24	72
3	96	88	240	34	21	0	24
4	48	70	120	35	21	0	24
5	72	89	144	36	27	48	72
6	72	80	96	37	21	0	48
7	48	64	96	38	33	0	48
8	48	58	72	39	122	168	192
9	24	35	96	40	75	144	432
10	24	27	96	41	35	24	72
11	24	22	96	42	55	48	72
12	24	36	48	43	63	48	120
13	48	75	216	44	24	24	72
14	96	105	120	45	128	144	264
15	24	23	48	46	35	24	72
16	24	42	48	47	25	48	240
17	24	32	48	48	19	0	24
18	264	130	504	49	24	24	48
19	48	48	120	50	12	0	48
20	24	42	48	51	18	0	24
21	24	6	48	52	18	24	72
22	24	22	216	53	34	24	72
23	0	25	48	54	72	24	96
24	72	75	96	55	22	24	48
25	264	40	336	56	21	24	24
26	24	35	144				
27	48	70	120				
28	24	12	96				
29	72	78	120				
30	72	89	168				
31	96	96	120				
Mean	70	60	139	Mean	40	36	93

Tabelle 5: Beatmungsdauer, Dauer der Katecholamintherapie und intensivmedizinische Behandlungszeit der Patienten der DIG- und DIU-Gruppen

Die Auswertung der postoperativ erfassten echokardiographischen Befunde ergab, dass 74% der DIG-Patienten eine Trikuspidalklappeninsuffizienz aufwiesen, über die ein rechtsventrikulärer Druck von im Mittel 26 mmHg (10-54 mmHg) ermittelt werden konnte.

Bei 90% der Patienten dieser Gruppe konnte im Mittel eine zweitgradige Pulmonalklappeninsuffizienz bei einer möglichen Graduierung von Grad 1 bis Grad 3. echokardiographisch gesichert werden.

Demgegenüber konnte in der DIU-Gruppe bei 76% der Patienten eine Trikuspidalklappeninsuffizienz nachgewiesen werden.

Über diese Klappeninsuffizienz ließ sich im Mittel ein rechtsventrikulären Druck von 21 mmHg (17-55 mmHg) berechnen.

Von den 25 Patienten der DIU-Gruppe wiesen 20 Patienten postoperativ eine Pulmonalklappeninsuffizienz auf (80%).

Der Grad dieser Insuffizienz betrug bei einer möglichen Graduierung von Grad 1 bis Grad 3 im Mittel 1,6.

DIG-Gruppe				DIU Gruppe			
Patient Nr.	TR°	RVP	PI	Patient Nr.	TR°	RVP	PI
1	2	-	1	32	2	25	1
2	-	-	-	33	2	55	-
3	-	-	-	34	1	33	2
4	1	54	2	35	-	-	-
5	1	36	3	36	1	-	2
6	1	29	2	37	-	-	1
7	1	12	1,5	38	-	-	2
8	1	25	1,5	39	2	45	1
9	-	-	1,5	40	-	-	-
10	1	35	2	41	2	-	3
11	1	15	2	42	1	-	3
12	-	-	1	43	-	-	3
13	1	38	2	44	1	25	1
14	2	35	2	45	1	40	1
15	2	30	3	46	1	-	1
16	-	-	-	47	1	20	1
17	1	42	1,5	48	1	-	-
18	2	30	2,5	49	-	-	3
19	2	20	3	50	2	35	1
20	1	-	2,5	51	1	-	2
21	-	-	1	52	1	37	1
22	1	-	2	53	1	17	1
23	-	-	2	54	1	50	-
24	2	-	3	55	1	20	1
25	1	40	3	56	1	-	1
26	1	45	2				
27	1	35	1				
28	2	45	1,5				
29	-	-	2				
30	2	10	3				
31	1	14	2,5				
Mean	1	26	2,0	Mean	1	21	1,6

Tabelle 6: Postoperative Trikuspidalklappeninsuffizienz (TR), rechtsventrikulärer Druck (RVP) und Pulmonalklappeninsuffizienz (PI) in der DIG- und DIU-Gruppe

Nach der stationären Entlassung konnten 34 von 56 Patienten (61%) ambulant nachuntersucht werden.

Der durchschnittliche poststationäre Beobachtungszeitraum betrug 4,7 Monate (0,4-19,1 Monate).

In der DIG-Gruppe erhielten bei dieser ambulanten Vorstellung noch 37% der Patienten Digitalis.

Bei 58% der DIG-Patienten konnte langfristig eine Trikuspidalklappeninsuffizienz nachgewiesen werden.

Demgegenüber hatten 27% der DIU-Patienten in der ambulanten Untersuchung eine Trikuspidalklappeninsuffizienz.

Bei 95% der Patienten der DIG-Gruppe wurde eine Pulmonalklappeninsuffizienz nachgewiesen. Der Grad dieser Insuffizienz betrug bei einer möglichen Graduierung von Grad 1 bis Grad 3 im Mittel 2,2.

In der DIU-Gruppe hatten 87% eine Pulmonalklappeninsuffizienz. Bei ihnen betrug der Grad dieser Insuffizienz im Mittel 1,6.

DIG-Gruppe				DIU Gruppe			
Patient Nr.	TR	RVP	PI	Patient Nr.	TR	RVP	PI
3	2	60	2,5	34	0	0	2
4	0	0	3	35	0	0	0
6	0	0	1	36	0	0	2
7	1	34	1,5	39	0	0	0
8	1	0	3	40	1	20	3
10	0	0	1,5	41	0	0	3
13	0	0	3	43	1	30	2
14	0	0	1	44	0	0	2
15	0	0	3	46	0	0	1
17	3	85	3	47	0	0	2
18	2,5	0	2,5	48	0	0	1
20	0	0	2,5	50	0	0	2
23	1	0	2	53	0	0	1
24	1,5	0	2,5	54	2	60	1
26	3	55	3	55	1	22	3
27	1	0	0				
28	1	45	2				
29	0	0	2,5				
31	2	50	2				
Mean	1,0	17	2,2	Mean	0,3	9	1,6

Tabelle 7: Trikuspidalklappeninsuffizienz (TR), rechtsventrikulärer Druck (RVP) und Pulmonalklappeninsuffizienz (PI) in der DIG- und DIU-Gruppe in der Follow-up Untersuchung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Patienten aus der DIG-Gruppe eine längere intensivmedizinische Behandlungsdauer benötigten. Die Beatmungszeit und die Katecholamintherapiedauer waren in dieser Gruppe ebenfalls länger als in der DIU-Gruppe (vgl Abb. 17, 18, 19).

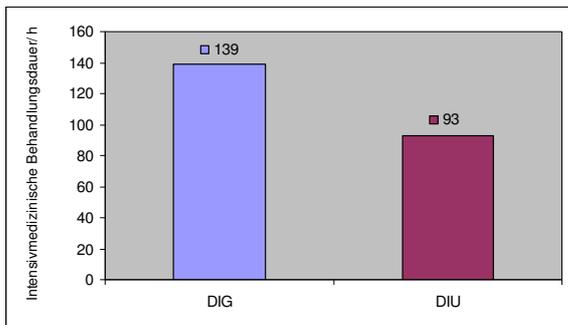


Abbildung 16: Intensivmedizinische Behandlungsdauer in Stunden

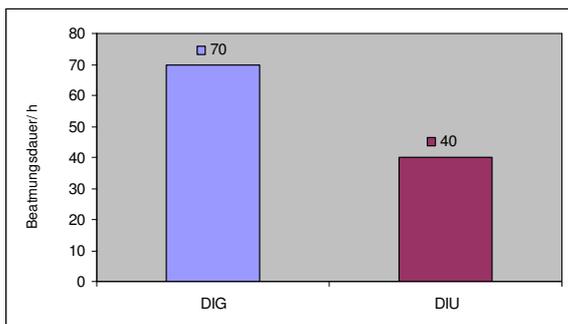


Abbildung 17: Beatmungsdauer in Stunden

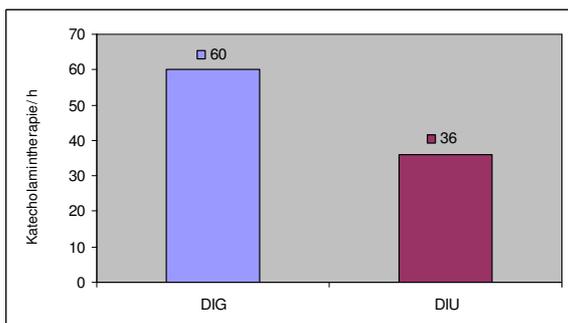


Abbildung 18: Katecholamintherapie in Stunden

Die Auswertung der Pulmonalklappeninsuffizienzen beider Untersuchungsgruppen ergab sowohl postoperativ als auch in der Follow-up Untersuchung das Vorliegen einer schwereren Insuffizienz in der DIG-Gruppe (vgl. Abb.19). Zu beachten ist der Progress der Pulmonalklappeninsuffizienz in der DIG-Gruppe, wohingegen der Grad der Pulmonalklappeninsuffizienz in der DIU-Gruppe unverändert bleibt.

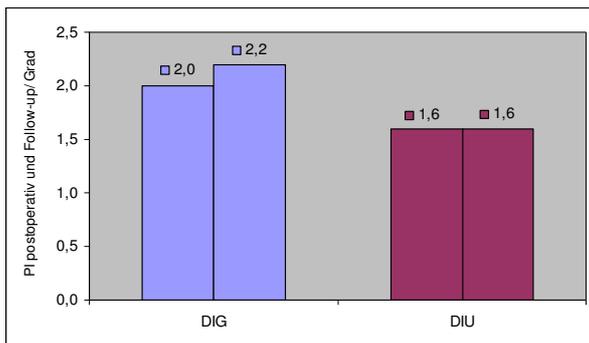


Abbildung 19: Pulmonalklappeninsuffizienz postoperativ und in der Follow-up Untersuchung

In der Zusammenschau der Ergebnisse kann man keinen positiven Effekt von Digitalis auf die postoperative Morbidität und Mortalität erkennen.

Neben der längeren und invasiveren intensivmedizinischen Behandlungsdauer fällt besonders bei den Klappeninsuffizienzen ein weiterer Progress der Insuffizienz in der DIG-Gruppe als Zeichen der rechtsventrikulären Dysfunktion auf.

4. DISKUSSION

Der Einsatz von Digitalis bei Patienten mit Herzinsuffizienz basierte über Jahre lediglich auf anekdotischen Evidenzen.

Trotzdem wurde Digitalis bei eben diesem Patientenkontext bedingt durch fehlende Studien uneinheitlich eingesetzt.

Die Digitalis Investigation Group veröffentlichte 1997 im New England Journal of Medicine ihre aussagekräftigen Untersuchungen.

Diese ergaben, dass bei Sinusrhythmus und systolischer linksventrikulärer Dysfunktion (Ejektionsfraktion <35-40%) die ergänzende Gabe eines Herzglykosids zu einer Therapie mit ACE-Hemmer und Diuretika bei Patienten im NYHA Stadium II-IV die Symptomatik und Belastbarkeit verbessert und die Notwendigkeit der Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz vermindert wird [35].

Die deutsche Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sieht ebenfalls bei einer Herzinsuffizienz analog der NYHA Stadien III und IV den Einsatz von Digitalis bei Kindern als indiziert an [20].

Allerdings begründet sich der Einsatz von Digitalis bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern auf sehr frühe klinische Studien und ist wegen der überwiegend normalen Myokardfunktion dieser Patienten heute umstritten [45], andererseits sprechen die Frequenzsenkung und neurohumoral modulierende Effekte für seinen Einsatz [20].

Über die Wirkung von Digitalis auf das rechte Herz liegen nur wenige Studien mit geringer Fallzahl und einem inhomogenem Studienkollektiv vor.

Mathur et al haben 1981 den Effekt von Digitalis auf die rechtsventrikuläre Funktion bei schwerer chronischer Atemwegsobstruktion untersucht [46].

Diese Untersuchung zeigte, dass sich die rechtsventrikuläre Funktion nur bei den Patienten verbesserte, die zuvor auch eine linksventrikuläre Funktionseinschränkung hatten.

Diese linksventrikuläre Dysfunktion konnte sich unter der Digitalistherapie verbessern.

Nach dieser Untersuchung ist die Anwendung von Digitalis bei normaler linksventrikulärer Funktion und rechtsventrikulärer Dysfunktion nicht zu empfehlen. Diese, zum Teil widersprüchlichen Aussagen zum Einsatz von Digitalis, erschwerten bisher die Therapieentscheidung und ein uneinheitlicher, wenig standardisierter Einsatz ist die Folge.

Bisweilen werden auch Patienten mit rein rechtsventrikulärer Belastung und nur geringer Symptomatik mit Digoxin behandelt.

Angesichts dieser Ausgangssituation bestand die Notwendigkeit, anhand einer retrospektiven Studie, den möglichen Nutzen von Digitalis auf die rechtsventrikuläre Dysfunktion nach erfolgter Korrekturoperation einer Fallotschen Tetralogie genau zu untersuchen.

Die von uns durchgeführte Auswertung von eben solchen 56 Patienten ergab hinsichtlich Beatmungszeit, Katecholamintherapiedauer und intensivmedizinischer Behandlungsdauer höhere Behandlungszeiten in der Gruppe der Patienten, die postoperativ Digitalis erhielten.

Zusätzlich konnten wir zeigen, dass die echokardiographisch ermittelten Parameter für das Vorliegen einer rechtsventrikulären Dysfunktion (Pulmonalklappeninsuffizienz, Trikuspidalklappeninsuffizienz und erhöhter rechtsventrikulärer Druck) postoperativ und in der Follow-up Untersuchung bei den Patienten der DIG-Gruppe höher waren.

Besonders auffällig ist, dass sich der Grad der Pulmonalklappeninsuffizienz in der DIG-Gruppe weiter erhöht, wohingegen er in der DIU-Gruppe konstant bleibt.

In der Beobachtung des Langzeitüberlebens ist ein Patient aus der Digitalisgruppe verstorben.

Aus diesen Ergebnissen kann ein möglicher Nutzen von Digitalis bei unserer Patientengruppe nicht bewiesen werden.

Ebenfalls zu berücksichtigen sind die bekannten Interaktionen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Diese können durch einen inkonstanten Glykosidbedarf des herzinsuffizienten Patienten entstehen.

Bei einer Verschlechterung der Herzfunktion, insbesondere bei einer myokardialen Ischämie, kann die Empfindlichkeit gegenüber Digitalis steigen [36].

Durch die Hemmung der renalen Natrium/Kalium ATPase kann eine toxische diuretische Wirkung entstehen. In der Praxis ist ein Kaliummangel die häufigste Ursache für eine erhöhte Digitalisempfindlichkeit.

Eine Hypokaliämie erhöht die Digitalisbindung und –wirksamkeit an der Natrium/Kalium ATPase. Diese Hypokaliämie ist meist durch Diuretika vom Typ der Saluretika oder Schleifendiuretika ausgelöst, wenn diese parallel zur Behandlung der Herzinsuffizienz gegeben werden.

Umgekehrt ist die Wirkung von Digitalis bei erhöhter Plasmakonzentration von Kalium abgeschwächt. Calciumsalze dürfen während einer Digitalistherapie nicht intravenös gegeben werden. Beta-adrenerge Agonisten und Phosphodiesterasehemmer können die arrhythmogene Wirkung von Digitalis verstärken.

Auch bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin, Chinin, Verapamil, Propafenon, Diltiazem, Nifedipin und Amiodaron sind erhöhte Digoxinplasmakonzentrationen und Überdosierungserscheinungen beobachtet worden [36].

Wegen der geringen therapeutischen Breite und den oben genannten Interaktionen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist Digitalis heutzutage nicht mehr die erste Wahl in der Therapie der Herzinsuffizienz, da mit anderen Arzneimittelgruppen (ACE-Hemmer, Betablocker) eine Senkung der Mortalität erreichbar ist [24, 31, 33, 34, 47, 48, 49, 50, 51, 52].

Des Weiteren ergaben Studien, dass bei asymptomatischen Patienten mit Sinusrhythmus (nur 13% der Patienten in der DIGStudie) Herzglykoside selbst bei eingeschränkter Pumpfunktion aufgrund ihrer potentiell proarrhythmischen Wirkung nicht eingesetzt werden sollten [35, 43].

Die Limitationen in der Aussagekraft dieser rein retrospektiven Studie liegen auf der einen Seite in der Indikationsstellung zur Digitalistherapie, auf der anderen Seite an den nicht standardisierten Untersuchungsmethoden.

Der Entschluss zum Beginn der Digitalistherapie unterlag dem jeweiligen behandelnden Arzt. Betrachtet man die postoperative Pulmonal- und Trikuspidalklappeninsuffizienz und den erhöhten rechtsventrikulären Druck, so kann vermutet werden, dass bei Kindern im klinisch instabileren Zustand mit der Digitalistherapie begonnen wurde.

Des Weiteren ist die klinische Bewertung der rechtsventrikulären Funktion schwierig.

Die echokardiographischen Untersuchungen sind zu einem großen Teil abhängig von der Erfahrung des jeweiligen Arztes und somit als problematisch in der Evaluation der rechtsventrikulären Dysfunktion anzusehen.

Die Bestimmung des B-Typ-Natriuretischen Peptids oder der rechtsventrikulären Dysfunktion mittels Magnetresonanztomographie ist in dem Beobachtungszeitraum nicht durchgeführt worden [53 und 54].

Trotz dieser genannten Limitationen konnte die Untersuchung nicht beweisen, dass eine Behandlung mit Digoxin zu einem besseren postoperativen Verlauf führt.

Diese Erkenntnis deckt sich mit der aktuellen AWMF Leitlinie zur akuten Herzinsuffizienz im Kindesalter [55].

In dieser Leitlinie wird der Einsatz von Herzglykosiden trotz der positiv inotropen Wirkung nicht empfohlen.

Da auch der Langzeitverlauf in unserer Untersuchung keinen Vorteil der Digitalistherapie nachweisen konnte, bleibt zu diskutieren, ob auch in der aktuellen Leitlinie zur chronischen Herzinsuffizienz im Kindesalter [20] der Einsatz von Herzglykosiden als obsolet betrachtet werden sollte.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Nach operativer Korrektur einer Fallotschen Tetralogie wird die Indikation zur Digitalistherapie uneinheitlich gehandhabt, da ein möglicher Nutzen nicht nachgewiesen ist. Jedoch steht dieser mögliche Nutzen im Gegensatz zu den bekannten Interaktionen und unerwünschten Wirkungen. Wir haben daher eine retrospektive Studie durchgeführt, um den Einfluss einer solchen Therapie auf die Morbidität und Mortalität dieser Patientengruppe zu evaluieren.

56 Patienten (\bar{x} 1,0; 0-21 Jahre) mit einer Fallotschen Tetralogie und rechtsventrikulärer Dysfunktion wurden untersucht. Postoperativ erhielten 31 Patienten Digitalis (DIG-Gruppe) und 25 Patienten erhielten Diuretika und/oder ACE-Hemmer (DIU-Gruppe). Die postoperative Morbidität {Beatmungsdauer, intensivmedizinische Behandlungszeit, Katecholaminbedarf, Trikuspidalinsuffizienz (TR), rechtsventrikulärer Druck (RVP), Pulmonalklappeninsuffizienz (PI)} und das Langzeitüberleben wurden dokumentiert.

Ergebnisse: Die DIG-Gruppe zeigte eine höhere Beatmungsdauer (70 zu 40 h), intensivmedizinische Behandlungszeit (139 zu 93 h) sowie eine höhere Mortalität (1 vs. 0). Die Dauer der Katecholamintherapie war mit 60 zu 36 h in der DIG Gruppe höher. 74% der DIG-Patienten hatten postoperativ eine TR, über die ein RVP von 26 mmHg ermittelt werden konnte und 90% wiesen eine im Mittel 2° PI auf (DIU: 76% TR und RVP 21 mmHg, 80% eine PI im Mittel $1,6^\circ$).

34 von 56 Patienten (61%) konnten langfristig verfolgt werden. In der DIG-Gruppe erhielten nach 4,7 Monaten noch 37% der Patienten Digitalis. Bei 58% der DIG-Patienten konnte langfristig eine TR nachgewiesen werden und bei 95% eine PI, dessen Schwere im Verlauf auf $2,2^\circ$ zunahm. (DIU: 27% TR, 87% mit PI $1,6^\circ$).

Schlussfolgerung: Der postoperative Verlauf dieser speziellen Patientengruppe konnte ausführlich dargestellt werden. Die Untersuchung konnte allerdings nicht beweisen, dass eine Behandlung mit Digoxin zu einem besseren postoperativen Verlauf führt. Zur endgültigen Klärung kann nur eine randomisierte Studie den Nutzen einer postoperativen Therapie mit Digoxin bei dieser Patientengruppe widerlegen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Speer CP, Gahr M (2000) Pädiatrie 2. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg
- 2 Report of the New England Regional Infant Cardiac Program (1980) Pediatrics
- 3 Perloff JK (1994) The Clinical Recognition of Congenital Heart Disease, 4th ed, WB Saunders, Philadelphia
- 4 Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (2003) Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in der Pädiatrischen Kardiologie; Fallotsche Tetralogie. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 023/015
- 5 Hausdorf G (2000) Intensivtherapie angeborener Herzfehler, Steinkopff Verlag, Darmstadt
- 6 Allen HD (2001) Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents, sixth edition, Lippincott Williams & Wilkens, Philadelphia
- 7 Apitz J (2002) Pädiatrische Kardiologie, 2. Auflage, Steinkopff Verlag Darmstadt
- 8 Doyle T et al. (2007) Pathophysiology; clinical features; and diagnosis of tetralogy of Fallot, UpToDate
- 9 Braunwald E, Mock MB, Watson J (1982) Congestive heart failure. Current research and clinical applications. Grune & Stratton, New York

- 10 Siegenthaler W (Hrsg) (2000) Klinische Pathophysiologie, 8. Auflage, Thieme, Stuttgart
- 11 Freedom RM, Benson LN, Smallhorn JF (1992) Neonatal heart disease. Springer, Heidelberg
- 12 Freed MD (1992) Congestive heart failure. In: Fydler DC (ed) Nadas' Pediatric Cardiology. Hanley & Belfus, Philadelphia
- 13 Anderson RH, Macartney FJ, Shinebourne EA, Tynan M (1987) paediatric Cardiology. Churchill Livingstone, Edinburgh
- 14 Ross RD, Bollinger RO, Pinsky WW (1992) Grading the severity of congenital heart failure in infants. Pediatr Cardiol 13:72-75
- 15 Zuckermann R (1965) Herzauskultation, 2. Auflage Thieme, Leipzig
- 16 Mir TS et al. (2002) Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. Pediatrics 110(6):e76
- 17 Buchhorn R, Hulpke-Wette M et al. (2001) Propranolol treatment of congestive heart failure in infants with congenital heart disease: The CHF-PRO-INFANT Trial. Int J Cardiol; 79:176-183
- 18 Hobbins SM, Fowler RS et al. (1981) Spironolactone therapy in infants with congestive heart failure secondary to congenital heart disease. Arch Dis Child; 56:934-938

- 19 Shaddy RE (1998) Beta-blocker therapy in young children with congestive heart failure under consideration for heart transplantation. *Am Heart J*; 136:19-21
- 20 Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (2005) Leitlinien zur rationellen Diagnostik und Therapie in der Pädiatrischen Kardiologie; Chronische Herzinsuffizienz im Kindesalter; AWMF-Leitlinien-Register Nr. 023/006
- 21 Hoppe UC, Erdmann E (2001) Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol*;90:218-237
- 22 Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al. (2004) Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.*; 350:2140-2150
- 23 Lewis AB, Chabot M (1993) The effect of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors on survival of pediatric patients with dilated cardiomyopathy. *Ped Cardiol*; 14:9-12
- 24 Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL (2001) Beta-blockers in congestive heart failure. *Ann Intern Med.*; 134:550-60
- 25 Channer KS, McLean KA et al (1994) Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial. *Br Heart J*; 71:146-150
- 26 Castaneda AR, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL (1994) Cardiac surgery of the neonate and infant. WB Saunders, Philadelphia, pp 215-234
- 27 Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD (1993) Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. *N Engl J Med*; 329:593

- 28 Blalock A, Taussig HB (1945) Surgical treatment of malformations of the heart: In which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. *Am J Med*; 128:189
- 29 Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, Varco RL (1955) The direct-vision intracardiac correction of congenital anomalies by controlled cross circulation; results in thirty-two patients with ventricular septal defects, tetralogy of Fallot, and atrioventricularis communis defects. *Surgery*; 38:11
- 30 Chan KC, Fyfe DA, McKay CA et al. (1994) Right ventricular outflow reconstruction with cryopreserved homografts in pediatric patients: intermediate-term follow-up with serial echocardiographic assessment. *J Am Coll Cardiol*; 24:483
- 31 Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman B, Loeb H, Wong M, Bhat G, Goldman S, Flechter RD, Doherty J, Hughes V, Carson P, Cintron G, Shabetai R, Haakenson CA (1991) comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 325:303-310
- 32 Garg R, Yusuf S (1995) for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA*. 273:1450-1456
- 33 The CONSENSUS Trial Study Group (1987) Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 316:1429-1435

- 34 The SOLVD Investigators (1991) Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 325:293-302
- 35 The Digitalis Investigation Group (1997) The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 336:525-533
- 36 Oberdisse E, Hackenthal E, Kuschinsky K (2002) *Pharmakologie und Toxikologie.* 3. vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Kapitel 18. Pharmaka zur Behandlung der Herzinsuffizienz. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, S.308 – 329
- 37 Gheorghiade M, Hall VB, Jacobsen G, Alam M, Rosman H Goldstein S (1995) Effects of increasing maintenance dose of digoxin on left ventricular function and neurohormones in patients with chronic heart failure treated with diuretics and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation.* 92:1801-7
- 38 Krum H, Bigger T, Goldsmith RL, Packer M (1995) Effect of long-term digoxin therapy on autonomic function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 25:289-294
- 39 Sarter BH, Marchlinski FE (1992) Redefining the role of digoxin in the treatment of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 69:71G-81G
- 40 Yahalom J, Klein HO, Kaplinsky E (1977) Beta adrenergic blockade as adjunctive oral therapy in patients with chronic atrial fibrillation. *Chest.* 71:592- 596
- 41 Packer M, Gheorghiade M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ, Smith LK, VanVoorhees L, Gourley LA, Jolly MK for the RADIANCE

- Study (1993) Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *N Engl J Med.* 329:1-7
- 42 Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM (2003) Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *Jama* 289:871–878
- 43 Packer M (1997) End of the oldest controversy in medicine. Are we ready to conclude the debate on digitalis? *N Engl J Med.* 336:575-576
- 44 Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Keislaufforschung (2000) Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 019/010
- 45 Kimball TR, Daniels SR, Meyer RA, et al (1991) Effect of digoxin on contractility and symptoms in infants with a large ventricular septal defect. *Am J Cardiol.*;68:1377-82
- 46 Mathur PN, Powles ACP, Pugsley SO et al. (1981) Effect of digoxin on right ventricular function in severe chronic airflow obstruction: A controlled clinical trial. *Ann Intern Med*; 95:283
- 47 The SOLVD Investigators (1992) Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*; 327:685
- 48 Flather MD, Yusuf S, Kober L et al. (2000) Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*; 355:1575

- 49 Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) (1999) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. *Lancet*; 353:2001
- 50 Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al for the US Carvedilol Heart Failure Study Group (1996) The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*; 334:1349
- 51 Goldstein S, Fagerberg B, Hjalmarson A et al. (2001) Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure. Analysis of the experience in the MERIT-HF study. *J Am Coll Cardiol*; 38:932
- 52 Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al. (2001) Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*; 344:1651
- 53 Kruger S, Graf J, Merx MW, Koch KC, Kunz D, Hanrath P et al. (2004) Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J*; 147(1):66-5
- 54 Neffke JG, Tulevski II, van der Wall EE, Wilde AA, van Veldhuisen DJ, Dodge-Khatami A et al. (2002) ECG determinants in adult patients with chronic right ventricular pressure overload caused by congenital heart disease; relation with plasma neurohormones and MRI parameters. *Heart*; 88(3):266-70
- 55 Fink C, Schranz D (2006) Leitlinien zur rationellen Diagnostik und Therapie in der Pädiatrischen Kardiologie; Akute Herzinsuffizienz im Kindesalter, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 023/032

7. DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Thomas Mir für die freundliche Überlassung dieses Themas sowie für die bereitwillige und freundschaftliche Beratung und Unterstützung.

Darüber hinaus geht ein großes Dankeschön an die Gesundheits- und Kinderkrankenpflegerinnen und Medizinisch-technischen Assistentinnen der kinderkardiologischen Ambulanz.

Frau Ines Talabudzinow und Herrn Klaus-Peter Beyersdorf danke ich für die Hilfe beim Erstellen des Layouts dieser Arbeit.

Ein großer Dank gilt Patricia, die mich immer wieder aufs Neue motivierte und mir mit viel Geduld und Ausdauer zur Seite stand.

Im Besonderen aber gilt mein Dank meiner Familie, die mich in allen Phasen meines Lebens und meiner Ausbildung unterstützte.

8. LEBENS LAUF

Persönliche Angaben

Geburtsdatum 21.10.1975 in Hamburg

Geburtsort Hamburg

Schul Ausbildung

1982 – 1986 Grundschule Wohltorf

1986 – 1996 Sachsenwaldgymnasium Reinbek
Abschluss: allgemeine Hochschulreife

Studium

2001 – 2003 Studium der Humanmedizin an der
Freien Universität Berlin

2003 – 2007 Studium der Humanmedizin an der
Universität Hamburg
Abschluss: Approbation

Tätigkeit nach der Schul Ausbildung

1996 – 1997 Zivildienstleistender Rettungsdienst ASB
Hamburg

1998 – 2007 Rettungsdienst-Verbund Stormarn GmbH

1998 – 2001 Sitzwachenvertrag Allgemeines
Krankenhaus Bergedorf

1999 – 2001 Reporter/ Redakteur RTL Nord GmbH

2005 – heute Projektmitarbeiter der
Unternehmensberatung ARBUMA
Consulting GmbH

2007 – heute Assistenzarzt in der Kinderkardiologie am
Universitären Herzzentrum Hamburg

9. ERKLÄRUNG

Eidesstattliche Versicherung:

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Florian Arndt