

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Malte Kelm

**Eisenstatus, Anämie und funktionelle Kapazität bei Erwachsenen mit  
angeborenen Herzfehlern**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Isabelle Esther Reuter

2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Tobias Zeus

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Frank Pillekamp

Für Leo

## Abstract

With an estimated two billion people affected, iron deficiency (ID) is the most common deficiency disease worldwide and the most common cause of anemia. In recent decades, ID and anemia have been shown to occur frequently in patients with heart failure (HF) and are associated with increased mortality and decreased exercise capacity. In addition, affected patients with HF have been shown to benefit from regular administration of iron supplements. HF is a common complication in adults with congenital heart disease (ACHD), whose number is increasing. However, for this patient group, the prevalences of ID and anemia and their associations with exercise capacity are unknown. Their evaluation was the aim of this study.

A retrospective analysis of patients from the ACHD outpatient clinic of the University Hospital Düsseldorf was performed for the period from January 2017 to January 2019. This resulted in a collective of 310 ACHD with a mean age of  $33 \pm 11$  years and 48% women. Anemia was present in 4% of patients (hemoglobin (Hb)  $< 12$  g/dL in women or  $< 13$  g/dL in men), and ID was present in 5% to 15% of patients (2 of 3: ferritin  $< 12$   $\mu$ g/L; transferrin saturation (TSAT)  $< 15\%$ ; zinc protoporphyrin  $> 1.24$   $\mu$ mol/L red blood cells). Thus, the prevalences of ID and anemia were not increased in ACHD compared with the general population. According to the alternative ID definition for HF patients (ferritin  $< 100$   $\mu$ g/L or  $< 300$   $\mu$ g/L and TSAT  $< 20\%$ ), ID was more frequent in ACHD patients (59%) than in two previously described HF collectives (37% and 42.5%).

While there was no significant association between ID and exercise capacity for different ID definitions, a significant correlation was found between ferritin concentration and achieved metabolic equivalents (METs) during exercise testing ( $r = 0.201$ ;  $p = 0.048$ ). This suggests that an ID definition suitable for ACHD remains to be found.

Excluding Eisenmenger patients, who have expectedly high Hb levels with low exercise capacity, anemia was significantly associated with decreased peak oxygen consumption (peak  $VO_2$ ) ( $p = 0.041$ ). In addition, low Hb in these patients was associated with low peak  $VO_2$  ( $r = 0.309$ ,  $p < 0.001$ ) and low METs ( $r = 0.292$ ;  $p = 0.004$ ).

Future prospective studies should aim to find an ID definition suitable for ACHD and investigate whether iron supplementation may improve exercise capacity in ACHD with ID.

## Zusammenfassung

Mit geschätzten zwei Milliarden betroffenen Menschen ist Eisenmangel (EM) die weltweit häufigste Mangelerkrankung und die häufigste Ursache für Anämie. In den letzten Jahrzehnten hat sich gezeigt, dass EM und Anämie bei Patienten mit Herzinsuffizienz (HF) häufig auftreten und mit einer erhöhten Mortalität und einer verringerten Belastbarkeit assoziiert sind. Außerdem wurde gezeigt, dass betroffene Patienten mit HF von regelmäßiger Gabe von Eisenpräparaten profitieren. HF ist eine häufige Komplikation bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH), deren Zahl zunimmt. Für dieses Patientenkollektiv sind die Prävalenzen von EM und Anämie und ihre Zusammenhänge mit der Belastbarkeit jedoch unbekannt. Ihre Evaluation war Ziel dieser Studie.

Es erfolgte eine retrospektive Analyse der Patienten aus der EMAH-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf für den Zeitraum von Januar 2017 bis Januar 2019. Es ergab sich ein Kollektiv von 310 EMAH mit einem mittleren Alter von  $33 \pm 11$  Jahren und 48 % Frauen. Bei 4 % der Patienten lag eine Anämie (Hämoglobin (Hb)  $< 12$  g/dL bei Frauen bzw.  $< 13$  g/dL bei Männern) und bei 5 bis 15 % der Patienten ein EM (2 von 3: Ferritin  $< 12$   $\mu$ g/L; Transferrin-Sättigung (TSAT)  $< 15$  %; Zink-Protoporphyrin  $> 1,24$   $\mu$ mol/L rote Blutkörperchen) vor. Damit waren die Prävalenzen von EM und Anämie bei EMAH nicht gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht. Nach der alternativen EM-Definition für HF-Patienten (Ferritin  $< 100$   $\mu$ g/L oder  $< 300$   $\mu$ g/L und TSAT  $< 20$ %) war EM bei EMAH-Patienten (59 %) häufiger als in zwei beschriebenen HF-Kollektiven (37% und 42,5%).

Während sich für verschiedene EM-Definitionen kein signifikanter Zusammenhang zwischen EM und Belastbarkeit zeigte, konnte eine signifikante Korrelation zwischen Ferritin-Konzentration und erreichten metabolischen Äquivalenten (METs) beim Belastungstest nachgewiesen werden ( $r = 0,201$ ;  $p = 0,048$ ).

Unter Ausschluss der Eisenmangel-Patienten, die erwartbar hohe Hb-Werte bei geringer Belastbarkeit aufweisen, war Anämie signifikant mit einer verringerten maximalen Sauerstoffaufnahme (max.  $VO_2$ ) assoziiert ( $p = 0,041$ ). Außerdem war eine niedrige Hb-Konzentration bei diesen Patienten mit geringer max.  $VO_2$  ( $r = 0,309$ ,  $p < 0,001$ ) und niedrigen METs ( $r = 0,292$ ;  $p = 0,004$ ) verbunden.

In zukünftigen prospektiven Studien sollte versucht werden, eine für EMAH geeignete EM-Definition zu finden, und untersucht werden, ob Eisensubstitution die Belastbarkeit von EMAH mit EM verbessern kann.

# Abkürzungsverzeichnis

## A

ACE Angiotensin-konvertierendes Enzym  
AHF angeborener Herzfehler  
AS Aortenklappenstenose  
ASD Atriumseptumdefekt  
AT Angiotensin

## C

CoA Aortenisthmusstenose  
COPD chronisch obstruktive Lungenerkrankung  
CRP C-reaktives Protein

## E

EF Ejektionsfraktion  
eGFR geschätzte glomeruläre Filtrationsrate  
EM Eisenmangel  
EMAH Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern  
EPP Erythrozyten-Protoporphyrin

## H

Hb Hämoglobin  
HF Herzinsuffizienz

## I

INR International Normalized Ratio

## L

LDH Laktat-Dehydrogenase

## M

max. VO<sub>2</sub> maximale Sauerstoffaufnahme

MCHC mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration  
MCV mittleres korpuskuläres Volumen  
METs Metabolische Äquivalente  
MRT Magnetresonanztomographie

## N

NSAR Nichtsteroidales Antirheumatikum  
NT-proBNP N terminales pro brain natriuretic peptide  
NYHA New York Heart Association

## P

PDA Persistierender Ductus arteriosus Botalli

## S

sTfR löslicher Transferrinrezeptor

## T

TOF Fallot-Tetralogie  
TSAT Transferrin-Sättigung  
TSH Thyroidea stimulierendes Hormon

## U

UKD Universitätsklinikum Düsseldorf

## V

VSD Ventrikelseptumdefekt

## W

WHO Weltgesundheitsorganisation

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
1.1 ANGEBORENE HERZFEHLER .....	1
1.1.1 <i>Epidemiologie</i> .....	1
1.1.2 <i>Grundlagen</i> .....	2
1.2 EISENSTOFFWECHSELSTÖRUNGEN/EISENMANGEL UND ANÄMIE .....	7
1.2.1 <i>Epidemiologie</i> .....	7
1.2.2 <i>Grundlagen Eisenmangel</i> .....	8
1.2.3 <i>Einteilung Eisenmangel und Eisenmangelanämie</i> .....	9
1.2.4 <i>Klinik</i> .....	10
1.3 EISENMANGEL BEI HERZINSUFFIZIENZ .....	11
1.4 ZIELSETZUNG UND HYPOTHESE DER ARBEIT .....	12
<b>2. MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>13</b>
2.1 AUFBAU DER STUDIE .....	13
2.1.1 <i>Studiendesign</i> .....	13
2.1.2 <i>Datenerhebung und Datenmanagement</i> .....	13
2.1.3 <i>Ethikvotum</i> .....	13
2.1.4 <i>Einschluss- und Ausschlusskriterien</i> .....	14
2.1.5 <i>Umgang mit fehlenden Daten</i> .....	14
2.2 PATIENTENKOLLEKTIV .....	14
2.2.1 <i>Basischarakteristika</i> .....	14
2.2.2 <i>Herzfehler-Einteilung</i> .....	15
2.2.3 <i>Aktuelle Klinik, Bildgebungs- und Funktionsbefunde</i> .....	16
2.2.4 <i>Laborwerte</i> .....	18
2.2.5 <i>Eisenmangel- und Anämie-Definitionen</i> .....	18
2.2.6 <i>Begleiterkrankungen und Medikation</i> .....	19
2.3 STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	20
<b>3. ERGEBNISSE</b> .....	<b>21</b>
3.1 PATIENTEN-CHARAKTERISTIKA .....	21
3.1.1 <i>Allgemeine Patientencharakteristika</i> .....	21
3.1.2 <i>Herzfehler, Systemventrikel und erfolgte Eingriffe/Korrekturen</i> .....	21
3.1.3 <i>Begleiterkrankungen und Medikamente</i> .....	24
3.1.4 <i>Laborparameter</i> .....	25
3.1.5 <i>Eisenmangel</i> .....	28
3.1.6 <i>Anämie</i> .....	29
3.1.7 <i>Symptomatik der Patienten</i> .....	30
3.2 ANALYSE VON ZUSAMMENHÄNGEN .....	33
3.2.1 <i>Eisenmangel</i> .....	33
3.2.2 <i>Anämie</i> .....	35
3.2.3 <i>Symptomatik und Leistungsfähigkeit</i> .....	38
3.2.4 <i>Andere Zusammenhänge</i> .....	42
<b>4. DISKUSSION</b> .....	<b>43</b>
4.1 PATIENTENKOLLEKTIV DER STUDIE .....	43
4.2 EISENMANGEL IN EMAH.....	45
4.2.1 <i>Ergebnisse</i> .....	45
4.2.2 <i>Prävalenzvergleiche</i> .....	46
4.3 ANÄMIE IN EMAH.....	48
4.3.1 <i>Ergebnisse</i> .....	48
4.3.2 <i>Prävalenzvergleiche</i> .....	49
4.4 FUNKTIONELLE KAPAZITÄT IN EMAH.....	51
4.4.1 <i>Ergebnisse</i> .....	51
4.4.2 <i>Prävalenzvergleiche</i> .....	52
4.5 LIMITATIONEN DER STUDIE .....	54

4.6 SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSBLICK .....	54
<b>5. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>56</b>
<b>6. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>62</b>
6.1 ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	62
6.2 TABELLENVERZEICHNIS .....	62
<b>7. ANHANG .....</b>	<b>63</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Angeborene Herzfehler

### 1.1.1 Epidemiologie

Weltweit wird etwa jedes 100. Kind mit einem Herzfehler geboren [1, 2]. Das entspricht jährlich etwa 1,35 Millionen Kindern auf der ganzen Welt. Das Überleben dieser Kinder und ihr Erreichen des Erwachsenenalters sind in den letzten Jahren signifikant wahrscheinlicher geworden. Dies liegt vor allem daran, dass durch den medikamentösen und chirurgischen Fortschritt der medizinischen Behandlung die Mortalität der Patienten mit schweren angeborenen Herzfehlern (AHF) stetig gesunken ist [3]. Heutzutage erreichen über 90 % der Kinder das Erwachsenenalter [4, 5]. Zusätzlich werden durch bessere diagnostische Möglichkeiten immer mehr einfache AHF diagnostiziert [6]. Dies führt, zusammen mit der bereits genannten geringeren Mortalität, zu einer steigenden Prävalenz von Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH) in unserer Gesellschaft. Aktuell leben in Deutschland etwa 330.000 Erwachsene mit AHF [7]. Außerdem kommt es auch innerhalb des Kollektivs der Patienten mit AHF zu einer Zunahme des Anteils an Erwachsenen im Vergleich zu Kindern auf inzwischen etwa 66% [6].

Da Patienten mit AHF ein Leben lang chronisch herzkrank sind und bleiben, brauchen sie regelmäßige, lebensbegleitende Kontrollen durch spezialisierte Kardiologen. Das liegt zum einen an bereits bestehenden aber auch an sich potentiell entwickelnden Rest- und Folgezuständen [8, 9]. Häufig kommt es zu Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Klappenfehlern, pulmonalvaskulären Erkrankungen, Aortopathien, einer Neigung zu infektiöser Endokarditis und anderen nicht-kardialen Komorbiditäten [10, 11]. Einige der Erkrankungen manifestieren sich anders als bei erworbenen Herzerkrankungen und benötigen auch eine vom Standard abweichende individuelle Behandlung [11]. In Deutschland wird die flächendeckende EMAH-Versorgung aktuell durch ein Netzwerk von 22 überregionalen EMAH-Zentren, sechs EMAH-Schwerpunktkliniken, wovon die Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie der Universitätsklinik Düsseldorf eine ist, und neun EMAH-Schwerpunktpraxen gewährleistet [12]. Darüber hinaus gibt es in Deutschland über 300 Kardiologen und Kinderkardiologen mit der Zusatzqualifikation „Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern“, geregelt durch die

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie [9]. Seit 2018 ist die Zusatz-Weiterbildung „Spezielle Kardiologie für Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern“ Teil der Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer, was der zunehmenden Bedeutung dieser Spezialisierung Rechnung trägt [13, 14].

### 1.1.2 Grundlagen

Die Entwicklung des menschlichen Herzens beginnt bereits sehr früh in der Schwangerschaft, etwa ab dem 16. Embryonaltag. Schon zwischen der 3. und 8. Schwangerschaftswoche können so durch eine fehlerhafte Organbildung AHF entstehen [15, 16].

Bei den meisten Patienten wird eine multifaktorielle Ursache des Herzfehlers angenommen. Hierbei spielen Umwelteinflüsse wie Drogen, Alkohol und bestimmte Medikamente, Infektionen wie zum Beispiel Röteln oder auch die Genetik, zum Beispiel chromosomale Störungen, wie eine Trisomie 21, eine große Rolle [8]. Häufig ist die Ursache aber auch unklar [16].

Es existieren verschiedene Möglichkeiten AHF zu klassifizieren. Zum einen kann eine Einteilung der Herzfehler anhand ihrer Komplexität erfolgen [17]. Zum anderen erfolgt häufig eine Einteilung in zyanotische und azyanotische Vitien [8]. Auch eine Einteilung nach der American Heart Association in Shuntvitien, linksseitige und rechtsseitige, sowie komplexe Fehlbildungen ist möglich [18]. Im Folgenden werden die häufigsten AHF in absteigender Prävalenz näher beleuchtet.

Der häufigste AHF ist der Ventrikelseptumdefekt (VSD) (s. Tabelle 1). Hierbei handelt es sich um einen Wanddefekt des Ventrikelseptums, der dazu führt, dass arterielles Blut aus dem linken Ventrikel entlang des Druckgefälles in den rechten Ventrikel fließen kann. Dies bezeichnet man als einen Links-Rechts-Shunt. Je nach Größe des Defekts können die Symptome nach der Geburt unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Sie reichen von einer Beschwerdefreiheit, über eine eingeschränkte Belastbarkeit, rezidivierende bronchopulmonale Defekte bis hin zu Zeichen einer Herzinsuffizienz, die sich bei Säuglingen durch eine schnelle Atmung, vermehrtes Schwitzen und eine Trinkschwäche mit fehlender Gewichtszunahme äußert. Bei größeren Defekten kann es durch die gesteigerte Belastung schon ab dem 2. Lebensjahr zu einer irreversiblen Widerstandserhöhung im Pulmonalkreislauf

kommen, was zu einer Shunt-Umkehr führt. Dies bezeichnet man als Eisenmenger-Reaktion. Kleinere Defekte verschließen sich häufig spontan und benötigen daher keinerlei Therapie. Bei mittelgroßen und großen VSDs sowie kleinen Defekten mit Zusatzkriterien, wie z.B. intrakardialen Schäden, erfolgt ein chirurgischer Patchverschluss oder bei günstiger Lage des Defekts auch ein interventioneller Verschluss mittels zweier Schirmchen. Kleine, hämodynamisch nicht relevante VSDs haben keine zwingende Verschlussindikation. [19]

<b>Herzfehler</b>	<b>Abkürzung</b>	<b>Anteil (%)</b>	<b>zyanotisch/ azyanotisch</b>
Ventrikelseptumdefekt	VSD	31	azyanotisch
Atriumseptumdefekt	ASD	7	azyanotisch
Persistierender Ductus arteriosus	PDA	7	azyanotisch
Pulmonalklappenstenose	PS	7	azyanotisch
Aortenisthmusstenose	CoA	5 - 8	azyanotisch
Aortenklappenstenose	AS	3 - 6	azyanotisch
Fallot-Tetralogie	TOF	5,5	zyanotisch
Atrioventrikulärer Septumdefekt	AVSD	4,8	azyanotisch
Transposition der großen Gefäße	TGA	4,5	zyanotisch
Hypoplastisches Linksherzsyndrom	HLHS	3,8	zyanotisch
Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt	PA+VSD	2,5 - 3,4	zyanotisch
Pulmonalatresie ohne Ventrikelseptumdefekt	PA	2,4	zyanotisch
Trikuspidalatresie	TrA	1 - 2	zyanotisch
Double Inlet Ventricle (singulärer Ventrikel)	DIV	1,5	zyanotisch
Double Outlet Right Ventricle	DORV	1,2	zyanotisch
Angeborene korrigierte Transposition der großen Gefäße	ccTGA	1	azyanotisch
Truncus arteriosus communis	TAC	0,5 - 1	zyanotisch
Supravalvuläre Aortenstenose (Williams-Beuren-Syndrom)	Suprav. AS	0,4	azyanotisch

Tabelle 1: **Häufigkeiten angeborener Herzfehler.**

Anteil einzelner Herzfehler an der Gesamtheit angeborener Herzfehler nach Angaben des Kompetenznetzes Angeborene Herzfehler e. V. [20]. Zusätzlich sind gängige Abkürzungen angegeben und ob es sich um einen azyanotischen oder zyanotischen Herzfehler handelt.

Beim zweithäufigsten AHF, dem Atriumseptumdefekt (ASD), kommt es ebenfalls zu einem Links-Rechts-Shunt. Die Symptome der betroffenen Kinder sind ähnlich wie

bei einem VSD, treten jedoch oft erst nach dem 3. Lebensjahr auf. Anhand ihrer Lage unterscheidet man drei Formen des ASDs. Am häufigsten liegt in etwa 70 % der Fälle ein Ostium-secundum-Defekt (ASD II) vor. Hierbei liegt der Defekt mittig im Vorhofseptum und es kommt im Verlauf häufig zu einem spontanen Verschluss. Bei etwa 20 % der ASDs reicht der Defekt bis an den Rand des Septums zwischen die Klappen in die Ventrikel. Dies bezeichnet man als einen Ostium-primum-Defekt (ASD I). Die dritte Form ist der Sinus-venosus-Defekt. Auch hier liegt der Defekt am Rand des Septums, allerdings in der Nähe der Hohlvenen. Ein Shuntvolumen > 30 % stellt eine Indikation zum Verschluss dar. ASDs vom Sekundumtyp sind meist interventionell verschließbar. ASDs vom Primumtyp und Sinus-venosus-Defekte müssen hingegen in der Regel mittels einer Naht oder eines Patches operativ versorgt werden. [19]

Mit ebenfalls 7 % ist auch der persistierende Ductus arteriosus Botalli (PDA) ein häufiger AHF (s. Tabelle 1). Normalerweise kommt es in den ersten Tagen nach der Geburt zu einem spontanen Verschluss des Gefäßes, das im Mutterleib Aorta und Pulmonalarterie des Kindes verbunden hat. Bleibt es jedoch offen, so entsteht auch hier ein Links-Rechts-Shunt und im Pulmonalkreislauf befindet sich zu viel Blut, welches gleichzeitig im Systemkreislauf fehlt. Handelt es sich nur um ein kleines Shuntvolumen, sind die Patienten in der Regel beschwerdefrei. Bei größeren Shuntvolumina kommt es zu einer eingeschränkten Belastbarkeit, Luftnot bei Belastung und Herzklopfen. Außerdem sind eine Herzinsuffizienz, rezidivierende bronchopulmonale Infekte und bei Frühgeborenen eine nekrotisierende Enterokolitis mögliche Symptome. Bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten kommt es im ersten Lebensjahr zu einem spontanen Verschluss des PDAs. Bleibt dieser aus, oder erlaubt die Symptomatik kein Abwarten, erfolgt ein interventioneller Verschluss mit Hilfe eines Occluders. Ein chirurgischer Verschluss erfolgt nur, wenn ein interventionelles Vorgehen nicht möglich ist. [19]

Bei einer Pulmonalklappenstenose, beziehungsweise einer Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes, kann die Verengung subvalvulär (20 %), valvulär (> 60 %) oder supra-valvulär (15 %) liegen. Sowohl der Pulmonal- als auch der Systemkreislauf werden, anders als bei den zuvor erläuterten AHFs, von den gleichen Mengen Blut durchflossen. Abhängig von der Größe der Stenose, nimmt durch die sequentielle Schaltung jedoch das gesamte Herz-Zeit-Volumen ab. Dadurch kann es zu Luftnot und Herzschmerzen bei Belastung, Synkopen und

Herzrhythmusstörungen kommen. Leichte Stenosen ohne hämodynamische Wirksamkeit müssen nicht behandelt werden. Ansonsten ist die interventionelle Behandlung mit Hilfe eines aufdehnenden Ballons oder Stents die Methode der ersten Wahl. Alternativ erfolgt chirurgisch eine Kommissurotomie oder Patcherweiterung. [19]

Die Aortenisthmusstenose (CoA) betrifft doppelt so viele Männer wie Frauen [8]. Unterschieden werden die kritische CoA, die bis zum Verschluss des Ductus arteriosus Botalli nicht hämodynamisch wirksam war, weshalb sich keine Kollateralarterien gebildet haben, sowie die nicht-kritische CoA mit ausgebildeten Kollateralen. Bei der kritischen CoA handelt es sich nach der Geburt um eine Notfallsituation. Verschließt sich der Ductus kommt es zu einer Zyanose der unteren Körperhälfte. Daher wird zunächst eine Therapie mit Prostaglandin-E eingeleitet, um den Ductus bis zur Operation oder seltener Katheterintervention offen zu halten. Bei der nicht-kritischen CoA ist eine Therapieindikation gegeben, wenn zwischen oberer und unterer Körperhälfte eine Blutdruckdifferenz  $\geq 20$  mmHg oder eine relevante Stenose mit arterieller Hypertonie vorliegt. [19]

Eine angeborene Aortenklappenstenose (AS) haben 3 bis 6 % der Patienten mit AHF (s. Tabelle 1). Durch einen fehlerhaften Aufbau öffnet sich die Aortenklappe nicht weit genug. Meist ist sie bikuspid anstatt trikuspid angelegt. Es erfolgt eine Einteilung anhand des Schweregrades. Bei einer kritischen AS kommt es nach der Geburt zu einer schweren Herzinsuffizienz, so dass schon zeitnah nach der Geburt eine invasive Behandlung indiziert ist. Bei Kindern mit einer mittel bis schweren AS kann es unter anderem zu einer schnellen Ermüdbarkeit, Angina pectoris und Ohnmachtsanfällen kommen. Triviale und leichte AS verursachen in der Regel keine Symptome. Therapeutisch kommen eine interventionelle Ballondilatation, eine chirurgische Klappenvergrößerung oder ein chirurgischer Klappenaustausch in Frage. [19]

Die Fallot'sche Tetralogie (TOF) ist der häufigste zyanotische AHF. Es handelt sich um eine Kombination von vier Herzfehlern. Die Patienten haben eine Pulmonalstenose, eine Hypertrophie des rechten Ventrikels, einen VSD und eine über dem VSD reitende Aorta. Durch die Behinderung des venösen Blutflusses aus dem rechten Ventrikel in den Pulmonalkreislauf wird ein Teil des venösen Blutes stattdessen über den VSD in die Aorta gepumpt. Dieser Rechts-Links-Shunt

verursacht eine Zyanose. Zu Beginn äußert sich die TOF bei Säuglingen durch eine zentrale Zyanose, die vor allem beim Schreien deutlich wird. Im Verlauf ist diese zunehmend und verbunden mit Luftnot. Es kann zu hypoxämischen Krisen kommen. Unabhängig von der Symptomatik ist bei einer TOF immer eine Behandlung indiziert. Am häufigsten erfolgt im ersten Lebensjahr eine operative Primärkorrektur des Vitiums. [19]

Etwas mehr als 85 % der bei Patienten mit AHF durchgeführten Operationen und interventionellen Eingriffe erfolgen bereits in der Säuglings- und Kinderzeit bis zu einem Alter von 18 Jahren [21]. Demnach werden nur 14,5 % der operativen oder interventionellen Eingriffe bei Erwachsenen durchgeführt [21]. Hierunter fallen Patienten, die ihre Diagnose erst im Erwachsenenalter erhalten haben, aber auch Patienten, bei denen ein Folgeeingriff nötig wird. Die Zahlen zeigen, dass die meisten AHF nach einer Versorgung im Kindesalter keiner erneuten Operation oder Intervention bedürfen. Dennoch ist eine kontinuierliche Nachsorge bis ins hohe Erwachsenenalter entscheidend, um häufig bestehende Rest- und Folgezustände rechtzeitig zu erkennen und gegebenenfalls behandeln zu können [22]. Als Restzustände werden anatomische oder hämodynamische Abweichungen bezeichnet, die auch nach einem Eingriff weiterhin bestehen bleiben, wohingegen Folgezustände anatomische oder hämodynamische Abweichungen sind, die aus einem durchgeführten Eingriff resultieren [22]. Eine Übersicht über häufige Rest- und Folgezustände liefert Tabelle 2. Gemeinsam mit den häufigsten Langzeitkomplikationen Herzinsuffizienz, Endokarditiden, Herzrhythmusstörungen und pulmonaler Hypertonie tragen diese zu einer erhöhten Morbidität trotz sinkender Letalität bei Patienten mit AHF bei [23]. Um sowohl die Morbidität als auch die Mortalität bei EMAH positiv zu beeinflussen, ist der Anschluss an eine zertifizierte medizinische Betreuung im Erwachsenenalter von großer Bedeutung. Hier kann eine individuell an den Patienten angepasste Beratung bezüglich präventiver Maßnahmen wie ausreichender Bewegung, gesunder Ernährung und adäquatem Lebensstil, aber auch hinsichtlich zeitgemäßer Therapieoptionen erfolgen [22].

Vitium	Restzustände	Folgezustände
Ventrikelseptumdefekt	– Rest-Shunt	– Rhythmusstörungen
	– Pulmonale Hypertonie	– Trikuspidalinsuffizienz
Vorhofseptumdefekt	– Rest-Shunt	– Postkardiotomiesyndrom
	– Pulmonale Hypertonie	– Rhythmusstörungen
Pulmonal- oder Aortenklappenstenose	– Restgradient	– Klappeninsuffizienz
	– Ventrikeldysfunktion	
Aortenisthmusstenose	– Restgradient	– Re-Stenose
	– Arterieller Hypertonus	– Aortenaneurysma
	– Bikuspidale Aortenklappe	– Schäden der A. Subclavia sinistra
Fallotsche Tetralogie	– Restgradient	– Pulmonalinsuffizienz
	– Restdefekte	– Aneurysma des rechtsventrikulären Ausflusstrakts
Komplette Transposition der großen Gefäße	– Rechter Ventrikel als Systemventrikel	– Rhythmusstörungen
	– Trikuspidalinsuffizienz	– Systemvenenkanal-/Lungenvenenkanal-Baffle-Obstruktion
	– Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts (RVOTO)	– Rhythmusstörungen
	– Rest-Shunt	
Zustand nach Conduit-Interposition	– Rest-Shunt	– Verkalkungen
	– Ventrikeldysfunktion	– Degeneration
Zustand nach Fontan-Operation	– Rest-Shunt	– Obstruktionen
	– Ventrikeldysfunktion	– Thromben
		– Eiweißverlustsyndrom

Tabelle 2: **Typische Rest- und Folgezustände bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern.** Angegeben sind relevante Rest- und Folgezustände häufiger Vitien. Übernommen von Neidenbach et al. [22].

## 1.2 Eisenstoffwechselstörungen/Eisenmangel und Anämie

### 1.2.1 Epidemiologie

Es wird geschätzt, dass weltweit etwa 2 Milliarden Menschen an einem Eisenmangel (EM) leiden [24]. Damit ist EM die weltweit häufigste Mangelerkrankung [25]. In Europa sind etwa 10 % der Bevölkerung von einem EM betroffen und in Entwicklungsländern mehr als 50 % der Frauen im gebärfähigen Alter [26]. Auch Säuglinge und Kleinkinder weisen ein erhöhtes Risiko für einen EM auf [25]. Zu einem EM kommt es, wenn ein Missverhältnis zwischen Eisenresorption und -bedarf besteht. Da Eisen eine zentrale Rolle bei der Erythropoese spielt, kann ein Mangel diese stören und zu einer Anämie führen [27].

Mit einem Anteil von mindestens 50 % ist EM die weltweit häufigste Ursache für Anämien [25]. Laut einem Bericht der Weltgesundheitsorganisation (WHO) litten 2005 etwa 1,6 Milliarden Menschen unter einer Anämie, was 24,8 % der Weltbevölkerung entsprach [28]. Die WHO definiert eine Anämie als eine Hämoglobin-Blutkonzentration von unter 12 g/dL für Frauen und unter 13 g/dL für Männer [29].

### 1.2.2 Grundlagen Eisenmangel

Das Spurenelement Eisen übernimmt im menschlichen Körper wichtige Funktionen. So ist es zum Beispiel essentieller Bestandteil der Hämatopoese. Als zentraler Teil des Hämoglobins (Hb) fungiert es als Sauerstoffträger und sorgt so für eine Verteilung des Sauerstoffs im Körper. Dieses Hämeisen macht 70 % des Eisenbestandes des Menschen aus. Weitere 18 % werden intrazellulär in Form von Ferritin und Hämosiderin gespeichert. Diesen Anteil bezeichnet man als Depoteisen. Eisen in Knochenmark, Myoglobin und eisenhaltigen Enzymen wird als Funktionseisen bezeichnet und macht 12 % unseren Körpereisens aus. An Transferrin gebunden und damit Transporteisen sind nur 0,1 % des Eisenbestandes unseres Organismus. [30]

EM kann verschiedene Ursachen haben. Meist liegt der Grund in einem gesteigerten Verlust oder Verbrauch. Der häufigste Grund für einen gesteigerten Eisenverlust ist die Menstruation bei Frauen [26]. Bei Säuglingen und Kindern kommt es am häufigsten zwischen dem 6. und 24. Lebensmonat zu einem EM. In diesem Zeitraum ist der wachstumsbedingte Eisenbedarf im Verhältnis zum Eisenangebot in der Nahrung oft zu groß [27]. Aber auch eine mangelhafte oder gestörte Eisenaufnahme können einen EM verursachen. Eine gute Übersicht über verschiedene Ursachen bietet die Leitlinie „Eisenmangel und Eisenmangelanämie“ der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie [27]:

### 1. Verlust durch Blutung:

- Refluxösophagitis, Hernien, Ulcera, Polypen
- Karzinome, chronische Entzündung, Angiodysplasien, M. Osler, u.a.
- Menstruation
- Blutspenden
- Dialyse
- pulmonale Hämosiderose

### 2. Erhöhter Bedarf:

- Schwangerschaft
- Wachstum
- Hochleistungssport
- chronische intravasale Hämolyse

### 3. verminderte Aufnahme:

- inadäquate Ernährung
- atrophische Gastritis, Achlorhydrie, Magenresektion, bariatrische OP
- Malabsorption, Zöliakie, M. Whipple
- chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

## 1.2.3 Einteilung Eisenmangel und Eisenmangelanämie

Abhängig vom Schweregrad unterscheidet man drei Stadien des EMs. Initial führt ein Eisendefizit zu einer Reduzierung der Eisenspeicher. Das Serum-Ferritin und der Eisengehalt im Knochenmarkt sind reduziert. Die Erythropoese wird hierdurch noch nicht beeinflusst. Man spricht von einem Speichereisenmangel. Als beweisend für einen solchen Mangel gilt ein Ferritinwert  $< 15 \mu\text{g/L}$  bei Frauen und  $< 30 \mu\text{g/L}$  bei Männern [27]. Beim zweiten Stadium kommt es durch den EM zu einer eisendefizitären Erythropoese. Einen Hinweis hierauf liefert die Eisen-Transferrinsättigung (TSAT). Fällt diese unter 20 %, ist die Eisenversorgung des Knochenmarks gestört. Normalerweise sind 20 – 45 % des Transferrins gesättigt. Auch die Konzentration des löslichen Transferrinrezeptors (sTfR) verändert sich. Zielzellen des Eisens exprimieren Transferrinrezeptoren auf ihrer Oberfläche, die eine Aufnahme der Transferrin-Eisen-Komplexe in die Zelle ermöglichen. Die Zahl dieser Rezeptoren wird kompensatorisch hochreguliert, wenn es zu einer

Unterversorgung der Zellen mit Eisen kommt. Dies kann indirekt über den steigenden sTfR, bei dem es sich um ein Abspaltungsprodukt des membranständigen Transferrinrezeptors handelt, im Serum gemessen werden. Der Hb-Wert liegt bei einer eisendefizitären Erythropoese noch im Normbereich. Bei Stadium drei fällt letztlich der Hb-Wert unter die Norm und es liegt eine Eisenmangelanämie vor. Typische Laborbefunde sind außerdem eine verminderte Erythrozytenzahl und ein erniedrigter Hämatokrit. Im Blutbild zeigen sich unterschiedlich große und unregelmäßig geformte Erythrozyten, die kleiner (mikrozytär) und blasser (hypochrom) sind als normal. Man spricht von einer mikrozytären, hypochromen Anämie. [30]

Die bisher erläuterte Form des EMs, bei dem die Eisenspeicher leer sind, bezeichnet man auch als absoluten EM [26]. Hiervon zu unterscheiden ist der funktionelle EM. Speichereisen ist in diesem Fall zwar vorhanden, wird der Erythropoese aber nicht in ausreichender Menge zur Verfügung gestellt [26]. Diese Form des EMs führt beispielsweise im Rahmen von chronischen Entzündungen oder Tumorerkrankungen zu der Anämie der chronischen Erkrankungen. Diese ist initial normochrom, normozytär und zeigt erst im Verlauf ein hypochrom, mikrozytäres Blutbild [27].

#### 1.2.4 Klinik

Die klinischen Symptome eines EMs sind vielfältig und überlagern sich häufig mit den allgemeinen Symptomen einer Anämie (Blässe der Schleimhäute, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Schwäche, Tachykardie, Schwindel, Angina pectoris) [27]. Typisch für einen EM sind z.B. trophische Störungen wie eine Rillenbildung und Brüchigkeit der Nägel, diffuser Haarausfall, Aphthen der Mundschleimhaut, Mundwinkelrhagaden, Atrophie der Zungenschleimhaut mit schmerzhafter Dysphagie und trockene Haut, sowie Juckreiz. Ebenso können unspezifische psychische oder neurologische Störungen wie Kopfschmerzen, Konzentrationsmangel, *restless legs*, depressive Verstimmungen und leichte Erregbarkeit durch einen EM bedingt sein. Auch Erschöpfungszustände und eine Verminderung der Leistungsfähigkeit können Zeichen eines EMs sein. [26, 31, 32]

### 1.3 Eisenmangel bei Herzinsuffizienz

Sowohl absoluter als auch funktioneller EM und Anämie sind häufige Begleiterkrankungen bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz (HF) [33-36]. So zeigten Cohen-Solal et al. etwa, dass bis zu ca. 80 % der Patienten mit einer dekompensierten HF gleichzeitig einen EM aufweisen [37]. Hohe Relevanz hat dies, da ein EM nachweislich mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist, und zwar unabhängig davon, ob bei den Patienten gleichzeitig eine Anämie vorliegt [38]. In verschiedenen Studien konnte auch gezeigt werden, dass EM und Anämie unabhängige Prädiktoren der Mortalität bei HF sind [33, 34]. Die Relevanz von EM und Anämie bei herzinsuffizienten Patienten wurde in den letzten Jahren unter anderem in den Studien FAIR-HF und CONFIRM-HF weiter untersucht [39, 40]. Es konnte gezeigt werden, dass EM und Anämie mit einer Verschlechterung der Symptome und körperlichen Belastbarkeit der Patienten einhergehen [39, 40]. Eine Eisensubstitution hingegen verbessert funktionelle Kapazität, Symptome und Lebensqualität der Patienten [39, 40]. In der AFFIRM-AHF Studie wurde untersucht, welchen Effekt eine intravenöse Eisensubstitution mit Eisencarboxymaltose auf das klinische Ergebnis bei Patienten nach Stabilisierung einer akuten HF im Vergleich zu einer Placebo-Gruppe hat. Es konnte gezeigt werden, dass die intravenöse Gabe von Eisencarboxymaltose sicher ist und gleichzeitig das Hospitalisierungsrisiko der Patienten aufgrund einer Verschlechterung der HF senkt [41]. Ein Einfluss der Eisensubstitution auf die Inzidenz des kardiovaskulären Todes der Patienten konnte nicht festgestellt werden [41]. Da die positiven Effekte einer Eisensubstitution nicht nur bei Patienten mit einer Eisenmangelanämie, sondern auch mit einem präanämischen beziehungsweise subklinischen EM beobachtet wurden [39, 40], empfiehlt die neue Leitlinie für Herzinsuffizienz von 2021 ein regelmäßiges Screening aller HF-Patienten auf EM und Anämie, sowie bei Vorliegen eines EMs eine intravenöse Eisensubstitution mit Eisencarboxymaltose [42]. Eine alleinige orale Eisensubstitution über ein Jahr zeigte keine Verbesserung des Hb oder anderer relevanter Parameter und hat mehr Nebenwirkungen [43].

Analoge Daten zu Prävalenzen von EM und Anämie bei EMAH mit Subklassifizierung der Vitien, sowie Zusammenhängen mit Symptomatik und Leistungsfähigkeit fehlen in der aktuellen Literatur.

## 1.4 Zielsetzung und Hypothese der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, die Prävalenzen von EM und Anämie, sowie deren Zusammenhänge mit Symptomatik und Belastbarkeit, bei EMAH zu bestimmen. Zusätzlich sollten die erhobenen Daten des EMAH-Kollektivs sowohl mit der Normalbevölkerung als auch mit HF-Patienten verglichen werden.

Folgende Hypothesen wurden aufgestellt:

1. Die Prävalenzen von EM und Anämie sind bei EMAH höher im Vergleich zur Normalbevölkerung.
2. EM und Anämie sind bei EMAH mit geringerer Belastbarkeit assoziiert.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Aufbau der Studie

#### 2.1.1 Studiendesign

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse der Patienten der Spezialambulanz für Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD). Das UKD ist eine von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zertifizierte EMAH-Schwerpunktklinik [44]. Eingeschlossen in die Studie wurden alle Patienten, die sich in genannter Sprechstunde im Zeitraum von Januar 2017 bis Januar 2019 vorgestellt hatten und über eine Dokumentation dieser Vorstellung inklusive Eisenstoffwechsel spezifischer Laborwerte verfügten.

#### 2.1.2 Datenerhebung und Datenmanagement

Die retrospektive Datenerhebung erfolgte über eine Abfrage von „medico“, dem zentralen klinischen Informationssystem des UKD. Die benötigten Daten konnten hier aus Ambulanzbriefen, Pflegeberichten, Funktionsuntersuchungen, Sonographie-Befunden, radiologischen Befunden und dem Labor der Patienten abgerufen werden. In Microsoft Excel wurde eine Datenbank erstellt, in der Basischarakteristika, Herzfehler, Funktionsbefunde, aktuelle Klinik, Laborwerte, sowie andere Vorerkrankungen und eine mögliche Medikation der Patienten erfasst wurden. Es wurden keine zusätzlichen Daten neu erhoben.

Kam es zu wiederholten Vorstellungen eines Patienten, wurden zunächst alle Vorstellungen dieses Patienten erfasst. Zur Auswertung der Daten wurde dann die Vorstellung mit dem jeweils vollständigsten Datensatz verwendet. Hatten zwei Vorstellungen einen vergleichbar vollständigen Datensatz, so wurde die aktuellere Vorstellung gewählt. Diese Auswahl wurde getroffen, um eine Verzerrung durch Mehrfachnennung besonders kranker Patienten zu vermeiden.

#### 2.1.3 Ethikvotum

Für die Studie liegt ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vom 30.01.2019 unter der Referenznummer 2019-

375-RetroDEuA vor. Die Überprüfung ergab keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der retrospektiven Datenanalyse. Eine Tierversuchsgenehmigung war für die Arbeit nicht erforderlich.

#### 2.1.4 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten die Patienten einen angeborenen Herzfehler haben. Es spielte dabei keine Rolle, ob der Herzfehler operativ behandelt worden war oder nicht. Handelte es sich bei dem angeborenen Herzfehler um ein persistierendes Foramen ovale und lagen ansonsten keine weiteren kardialen Defekte vor, so wurden die Patienten nicht in die Studie eingeschlossen.

Zusätzlich war eine gute Dokumentation der Vorstellung in der EMAH-Ambulanz notwendig: Die klinische Symptomatik und aktuelle Blutwerte der Patienten inklusive der Laborwerte bezüglich des Eisenstoffwechsels und des Blutbildes mussten vorliegen.

#### 2.1.5 Umgang mit fehlenden Daten

Ziel war es, mit Hilfe von Briefen und verschiedenen Befundberichten, eine möglichst vollständige Datenbank zu erstellen. Sollten dennoch einzelne Daten nicht ermittelbar gewesen sein, wurden diese in der Datenbank entsprechend gekennzeichnet und in der folgenden Analyse als fehlend behandelt. Von einer Imputation wurde abgesehen.

## 2.2 Patientenkollektiv

### 2.2.1 Basischarakteristika

Folgende Basischarakteristika der Patienten wurden aus den Akten ermittelt: Vorstellungsdatum, Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI).

Jeder Patientenvorstellung wurde eine Fallnummer zugeordnet und jeder Patient erhielt zusätzlich eine Patientennummer, anhand derer später sichergestellt werden konnte, dass einzelne Patienten nicht mit mehr als einem Fall in der Auswertung berücksichtigt wurden. Die Datenanalyse erfolgte dann anonymisiert.

### 2.2.2 Herzfehler-Einteilung

In Ermangelung deutscher Fachbegriffe und zum besseren Verständnis werden an einigen Stellen die englischen Fachbegriffe genutzt. Die Herzfehler wurden nach der American Heart Association in folgende vier Subgruppen unterteilt [18]:

#### 1. Shuntvitien:

Hierzu gehören Atriumseptumdefekte, Lungenvenenfehlmündungen, Ventrikelseptumdefekte, Atrioventrikuläre Septumdefekte und ein persistierender *Ductus arteriosus*.

#### 2. linksseitige Fehlbildungen:

Zu dieser Gruppe gehören ein *Cor Triatriatum*, kongenitale valvuläre Mitralklappenfehler, Subaortenstenosen, kongenitale valvuläre Aortenstenosen, supra- und subaortenstenosen, Aortenisthmusstenosen und Aortopathien.

#### 3. rechtsseitige Fehlbildungen:

Hierunter fallen valvuläre Pulmonalstenosen, periphere Pulmonalarterienstenosen, ein *Double-Chambered Right Ventricle*, die Ebstein-Anomalie, Fallot-Tetralogie und *Right Ventricle to Pulmonary Artery Conduit*.

#### 4. komplexe Fehlbildungen:

Hierzu gehören eine Transposition der großen Arterien (mit *atrial switch*, mit *arterial switch*, mit *Rastelli type repair, congenitally corrected*), eine Fontan Operation bei Einzelventrikel-Physiologie (inkl. Trikuspidalatresie und *Double Inlet Left Ventricle*), *Hypoplastic Left Heart Syndrome/Norwood Repair*, *Truncus arteriosus*, *Double Outlet Right Ventricle*, eine schwere pulmonal arterielle Hypertonie und das Eisenmenger-Syndrom, sowie Koronaranomalien und Koronararterien-Fisteln.

Die Herzfehler wurden in der Datenbank entsprechend kodiert und den Patienten und ihrer angeborenen kardialen Grunderkrankung zugeordnet. Wenn ein kombiniertes Herzvitium vorlag, so wurde das hämodynamisch relevantere als Hauptdiagnose gewählt und der Patient in diese Subgruppe einsortiert. Zu den

Aortopathien wurden genetische Aortopathien (z.B. Marfan-Syndrom, Loeys-Dietz-Syndrom) sowie uni- und bikuspidale Aortenklappenfehler gezählt.

Zusätzlich wurde für jeden Fall festgelegt, welcher anatomische Ventrikel der Systemventrikel war und, ob eine funktionell univentrikuläre Situation vorlag.

Es wurde dokumentiert, ob ein Eisenmenger-Syndrom vorlag, ob bei den Patienten in der Vergangenheit eine chirurgische Korrektur des Herzfehlers erfolgt war und ob es sich um einen zyanotischen oder azyanotischen Defekt handelte (vgl. Tabelle 1).

### 2.2.3 Aktuelle Klinik, Bildgebungs- und Funktionsbefunde

Für die Beurteilung der aktuellen Funktionalität des Herzens der Patienten wurden zum einen Herzultraschallbefunde (Echokardiographie) und zum anderen, wenn vorhanden, Magnetresonanztomographie (MRT) Befunde genutzt. Die in Echokardiographie und MRT ermittelten Ejektionsfraktionen (EF), Wandstärken und kardialen Dimensionen des System- und Nicht-System-Ventrikels wurden dokumentiert. Wurde im Befund nur eine Aussage bezüglich der Größenordnung der Einschränkung beziehungsweise Funktion der Ventrikel angegeben, so wurde auch dies als normal, leichtgradig, mittelgradig oder hochgradig eingeschränkt notiert. Es wurde angenommen, dass eine normale EF bei  $\geq 55\%$ , eine leicht eingeschränkte bei  $45 - 54\%$ , eine mittelgradig eingeschränkte bei  $30 - 44\%$  und eine hochgradig eingeschränkte EF bei  $< 30\%$  vorlag [45]. Außerdem wurde die in den Befunden beschriebene aktuelle Funktionalität der verschiedenen Herzklappen dokumentiert. Hier wurde unterschieden, ob eine normale Funktionalität der Klappen gegeben war oder eine geringe, mittelgradige oder hochgradige Insuffizienz oder Stenose vorlag, oder sogar eine Atresie. Die Angabe eines sehr geringgradigen Insuffizienzsignals oder gar nur Refluxes einer Herzklappe im Herzultraschallbefund wurden nicht als Klappenfehler gewertet. Bei Befunden, die sich nicht auf den genauen Grad des Klappenfehlers festlegen wollten, wurde immer der gravierendere Grad angenommen. Wurde bei Patienten zusätzlich zum Herzultraschall ebenso eine MRT-Untersuchung des Herzens durchgeführt, so wurden die hierbei ermittelten kardialen Funktionsdaten denen des Ultraschalls in der späteren Auswertung vorgezogen. In Bezug auf Klappenfehler wurden die Befunde des Ultraschalls bevorzugt.

Es wurde außerdem das *New York Heart Association* (NYHA) Stadium der Patienten erhoben. Sofern dieses nicht explizit im Brief angegeben war, wurde es entsprechend der angegebenen Leistungsfähigkeit der Patienten nach der NYHA-Klassifikation ermittelt [46]:

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

Zusätzlich wurde dokumentiert, ob die Patienten andere Symptome angegeben hatten, z.B. Angina pectoris, Luftnot, Schwindel, Fatigue oder Kopfschmerzen.

Es wurden folgende Funktionstests für körperliche Belastbarkeit berücksichtigt: Spiroergometrie, Ergometrie und der Sechs-Minuten-Gehtest. Die Leistungsfähigkeit der Patienten, bei denen eine Spiroergometrie erfolgt war, wurde im Rahmen der Auswertung anhand der maximalen Sauerstoffaufnahme (max. VO<sub>2</sub>) abgeschätzt. Für die Patienten, bei denen eine Ergometrie erfolgt war, wurde die Leistungsfähigkeit anhand der erreichten Metabolischen Äquivalente (METs) beurteilt. Beim Sechs-Minuten-Gehtest zählte die absolvierte Strecke in Metern nach sechs Minuten.

Aus dem Ruhe-Elektrokardiogramm wurde die Herzfrequenz dokumentiert.

#### 2.2.4 Laborwerte

Es erfolgte bei jeder Vorstellung routinemäßig eine Blutabnahme und die Laborwerte der eingeschlossenen Patienten wurden dokumentiert. Zum einen wurden grundlegende Parameter erfasst, u.a. Leukozyten, Thrombozyten, Erythrozyten, Hb, Hämatokrit, mittleres korpuskuläres Volumen (MCV) und mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC), Thyroidea stimulierendes Hormon (TSH), Kreatinin, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), Bilirubin, C-reaktives Protein (CRP), Laktat-Dehydrogenase (LDH), Troponin, N-terminales *pro brain natriuretic peptide* (NTproBNP) und *International Normalized Ratio* (INR).

In Bezug auf den Eisenstoffwechsel der Patienten wurden die aktuellen Werte für Eisen, TSAT, Ferritin, Transferrin und sTfR erhoben.

#### 2.2.5 Eisenmangel- und Anämie-Definitionen

Es gibt keine allgemein akzeptierte Definition für EM [47, 48]. Daher wurden sechs verschiedene Definitionen für EM zur Analyse des Kollektivs genutzt und die Ergebnisse miteinander verglichen (s. Tabelle 3). Zum einen eine Definition nach Mast et al., wonach ein EM vorliegt, wenn der Ferritin-Wert unter 30 µg/L liegt [49]. Ähnlich ist die Definition nach Camaschella et al., bei der ein EM vorliegt, wenn der Ferritin-Wert unter 30 µg/L oder die TSAT unter 16 % liegt [48]. Außerdem wurde die Definition der Herzinsuffizienz-Leitlinie von 2021 genutzt, die EM definiert als einen Zustand bei dem der Ferritin-Wert unter 100 µg/L liegt, oder unter 300 µg/L, wenn zusätzlich die TSAT kleiner als 20 % ist [42]. Ursprünglich wurde diese Definition 2009 von Anker et al. verwendet [39]. Aus der Übersichtsarbeit von Peyrin-Birout et al. von 2015 wurde die Empfehlung übernommen, Ferritin-Werte unter 100 µg/L und zusätzlich eine TSAT unter 20 % als einen absoluten EM zu definieren [47]. Die Diagnose eines funktionellen EMs wurde in der gleichen Arbeit empfohlen für Ferritin-Werte größer als 100 µg/L bei einer TSAT unter 20 %. Damit ergab sich für beide Formen des EMs zusammengefasst, dass zur Diagnosestellung eines EMs die TSAT unter 20 % liegen sollte. Außerdem wurde zum Prävalenz-Vergleich noch eine EM-Definition nach Looker et al. genutzt. Es mussten 2 von 3 der folgenden Kriterien zutreffen: Ein Ferritin-Wert unter 12 µg/L, eine TSAT unter 15% und Erythrozyten-Protoporphyrin (EPP) größer 1,24 µmol/L rote Blutkörperchen [50]. Da letzterer Wert nicht in der EMAH-Ambulanz bestimmt

wurde, konnte für diese Definition nur ein Bereich für die EM-Prävalenz im Patientenkollektiv berechnet werden. Für die Grenzen dieses Bereichs wurde einmal mit ausschließlich positiven EPP-Tests gerechnet und einmal mit ausschließlich negativen.

<b>Autoren</b>	<b>Definition</b>
Looker et al., 1997	mind. 2 von 3: Ferritin-Wert < 12 µg/L TSAT < 15% EPP > 1,24 µmol/L rote Blutkörperchen
Mast et al., 1998	Ferritin < 30 µg/L
Anker et al., 2009	Ferritin < 100 µg/L oder Ferritin < 300 µg/L und TSAT < 20 %
Peyrin-Birout et al., 2015	TSAT < 20 %
Peyrin-Birout et al., 2015 (absoluter EM)	Ferritin < 100 µg/L und TSAT < 20 %
Camaschella, 2015	Ferritin < 30 µg/L oder TSAT < 16 %

Tabelle 3: **Definitionen für Eisenmangel.**

Dargestellt sind die verwendeten sechs Definitionen für Eisenmangel. TSAT, Transferrinsättigung; EPP, Erythrozyten-Protoporphyrin.

Anämie wurde analog zu den Empfehlungen der WHO definiert als ein Hb-Wert von unter 12 g/dL für Frauen und unter 13 g/dL für Männer [29]. Anhand des MCV wurde analysiert, ob eine mikro- ( $\leq 80$  fL), normo- (80 – 96 fL) oder makrozytäre ( $\geq 96$  fL) Anämie vorlag [51].

Hatte ein Patient sowohl eine Anämie, als auch einen EM, so wurde davon ausgegangen, dass bei diesem Patienten eine Eisenmangelanämie vorlag.

### 2.2.6 Begleiterkrankungen und Medikation

Es wurden ausgewählte Begleiterkrankungen der Patienten, sowie ihre aktuelle Medikation retrospektiv erfasst. Wurde eine Begleiterkrankung in der Diagnosenliste nicht benannt, so wurde angenommen, dass sie nicht besteht.

Zu den erfassten Erkrankungen zählten pulmonale Hypertonie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Asthma bronchiale, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Migräne, chronisch entzündliche Darmerkrankungen,

Polymenorrhö und Depressionen. Eine chronische Niereninsuffizienz wurde definiert als eine eGFR < 60 mL/min. Wurde im Ambulanzbrief der Verdacht auf eine Erkrankung geäußert, so wurde diese als gegeben angenommen.

Hatten die Patienten in der Sprechstunde angegeben ein Medikament aus einer der folgenden Wirkstoffgruppen regelmäßig einzunehmen, so wurde dies ebenfalls erhoben: Antikoagulantien, Thrombozytenaggregationshemmer, Eisenpräparate, ACE-Hemmer beziehungsweise AT1-Antagonisten, Calcium-Antagonisten, Betablocker, Diuretika und Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR).

### 2.3 Statistische Auswertung

Der erhobene Datensatz wurde mit IBM SPSS (Version 26) statistisch ausgewertet und enthielt metrisch-, ordinal- und nominal-skalierte Variablen.

Für metrische Variablen wurde der Mittelwert mit Standardabweichung ermittelt. Kategoriale Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten aufgeführt.

Zum Vergleich zweier Gruppen wurden verschiedene statistische Tests durchgeführt: Bei metrischen Daten wurde zunächst mittels des Shapiro-Wilk-Tests bewertet, ob diese normalverteilt oder logarithmisch normalverteilt waren. War dies der Fall, so wurden sie mithilfe eines T-Tests verglichen. Waren die Variablen nicht normalverteilt, so wurde ein Zusammenhang durch einen Man-Whitney-U-Test untersucht. Für Mittelwertvergleiche von mehr als zwei Gruppen wurde auf einen signifikanten Zusammenhang mittels einfaktorieller Varianzanalysen (ANOVA) geprüft. Zusammenhänge von kategorialen Variablen wurden bei einer erwarteten Häufigkeit  $\leq 5$  mit dem Fisher-Test und ansonsten mit dem Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz geprüft.

Korrelationen zweier Variablen wurden bei metrischen, normalverteilten Variablen nach Pearson geprüft. Die Spearman-Korrelation wurde verwendet, wenn eine Variable metrisch und die andere ordinal war und, wenn beide Variablen metrisch waren, mindestens eine aber nicht normalverteilt.

Es wurde immer zweiseitig getestet. Das Signifikanzniveau wurde in dieser Arbeit auf einen alpha-Fehler von 5 % festgelegt, beziehungsweise einen p-Wert von 0,05.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Patienten-Charakteristika

#### 3.1.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Von Januar 2017 bis Januar 2019 erfüllten 525 Patientenvorstellungen die grundsätzlichen Voraussetzungen, um in die Studie eingeschlossen zu werden. Darunter befanden sich allerdings auch Wiedervorstellungen, sodass 215 Vorstellungen nicht berücksichtigt wurden. Es ergab sich demnach ein Patientenkollektiv von 310 verschiedenen Patienten. 51,6 % der Patienten waren männlich und 48,4 % weiblich. Der jüngste Patient war 17 und der älteste 77 Jahre alt. Das mittlere Alter betrug 33 Jahre. Der durchschnittliche BMI lag bei 25,1 kg/m<sup>2</sup> (s. Tabelle 4).

	Männlich		Weiblich		Gesamt	
	$\bar{x} \pm \sigma$	N	$\bar{x} \pm \sigma$	N	$\bar{x} \pm \sigma$	N
<b>Alter (a)</b>	33 ± 11	160	33 ± 12	150	33 ± 12	310
<b>Größe (cm)</b>	177 ± 8	159	165 ± 9	142	171 ± 11	301
<b>Gewicht (kg)</b>	81 ± 16	160	66 ± 14	140	74 ± 17	300
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,8 ± 4,6	159	24,4 ± 5,0	141	25,1 ± 4,9	300

Tabelle 4: **Allgemeine Patientencharakteristika.**

Dargestellt sind die Altersverteilung, Gewicht, Größe und BMI des Patientenkollektivs dieser Studie. Es handelt sich bei den Werten um Mittelwerte  $\bar{x}$  ( $\pm$  Standardabweichung  $\sigma$ ). Da nicht bei allen Patienten Größe und Gewicht angegeben waren, variiert die Kollektivgröße N. BMI, Body-Mass-Index.

#### 3.1.2 Herzfehler, Systemventrikel und erfolgte Eingriffe/Korrekturen

Alle vom Kompetenznetzwerk Angeborene Herzfehler e.V. genannten häufigen Herzfehler [20] (vgl. Tabelle 1) fanden sich auch unter den Patienten der EMAH-Ambulanz des UKD (s. Tabelle 5). Zusätzlich traten im untersuchten Kollektiv Lungenvenenfehlmündungen, Aortopathien, Kongenitale valvuläre Mitralklappenfehler, *Double-Chambered Right Ventricle*, Ebstein-Anomalien und Koronaranomalien auf. Die Häufigkeiten der einzelnen Herzfehler addieren sich zu mehr als 100 %, da bei einem kombinierten Herzvitium, die verschiedenen Herzfehler einzeln erfasst wurden.

Herzfehler	Abkürzung	Anteil (%)
Ventrikelseptumdefekt	VSD	10,6
Atriumseptumdefekt	ASD	10,3
Persistierender Ductus arteriosus	PDA	7,4
Pulmonalklappenstenose	PS	11,3
Aortenisthmusstenose	CoA	14,8
Aortenklappenstenose	AS	6,1
Fallot-Tetralogie	TOF	15,8
Atrioventrikulärer Septumdefekt	AVSD	7,4
Transposition der großen Gefäße	TGA	10,0
Hypoplastisches Linksherzsyndrom	HLHS	0,3
Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt	PA+VSD	1,3
Pulmonalatresie ohne Ventrikelseptumdefekt	PA	0,3
Trikuspidalatresie	TrA	1,9
Double inlet ventricle (singulärer Ventrikel)	DIV	0,3
Double outlet right ventricle	DORV	2,6
Angeborene korrigierte Transposition der großen Gefäße	ccTGA	1,9
Truncus arteriosus communis	TAC	1,6
Supravalvuläre Aortenstenose (Williams-Beuren-Syndrom)	Suprav. AS	0,3
Lungenvenenfehlöffnung	APVC	4,5
Aortopathie		4,5
Kongenitale valvuläre Mitralklappenfehler		2,3
<i>Double-chambered right ventricle</i>	DCRV	1,0
Ebstein-Anomalie		2,6
Koronaranomalien		1,3

Tabelle 5: **Häufigkeiten angeborener Herzfehler im EMAH-Kollektiv des Uniklinikums Düsseldorf.**

Die oberen Herzfehler und Abkürzungen sind übernommen vom Kompetenznetzwerk Angeborene Herzfehler e. V. [20]. Die unteren Herzfehler sind ergänzt. Die Häufigkeiten addieren zu mehr als 100 %, da Patienten ggf. mehrere Herzfehler haben.

Die Patienten verteilten sich fast gleichmäßig auf die vier verschiedenen Herzfehlergruppen Shuntvitien, linksseitige Fehlbildungen, rechtsseitige Fehlbildungen und komplexe Fehlbildungen (s. Abb. 1). Auch die Geschlechter waren mit 48 %, 53 %, 46 % und 60 % männlichen Patienten gleichmäßig in allen vier Herzfehlergruppen vertreten. 202 (65,2 %) Patienten hatten einen primär azyanotischen AHF und 108 (34,8 %) einen primär zyanotischen AHF.

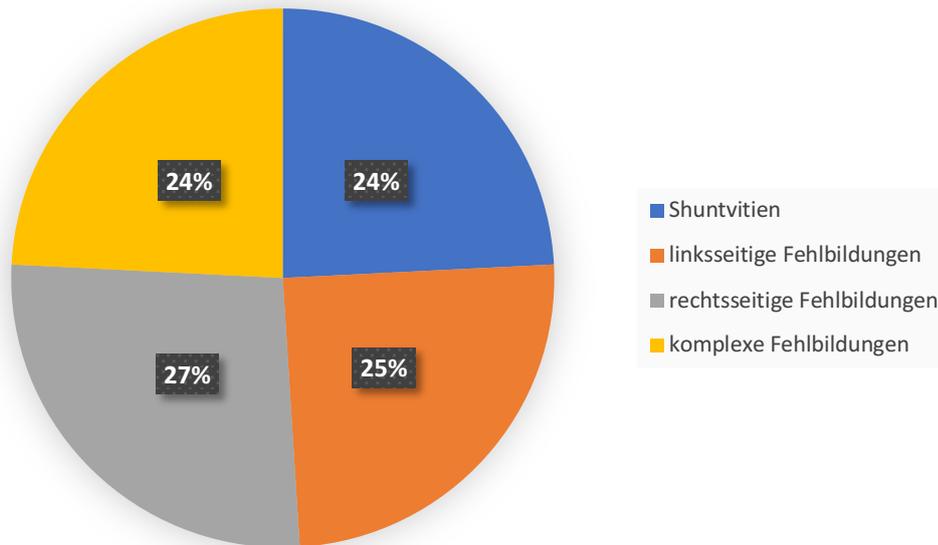


Abb. 1: **Verteilung der Herzfehlergruppen.**

Prozentuale Anteile der Herzfehlergruppen Shuntvitien, links-, rechtsseitigen und komplexen Fehlbildungen.

Bedingt durch die Herzfehler und erfolgten Eingriffe war bei 7,4 % der Patienten der rechte Ventrikel der funktionelle Systemventrikel (s. Abb. 2). Bei 4,5 % lag eine rein univentrikuläre Zirkulation vor.

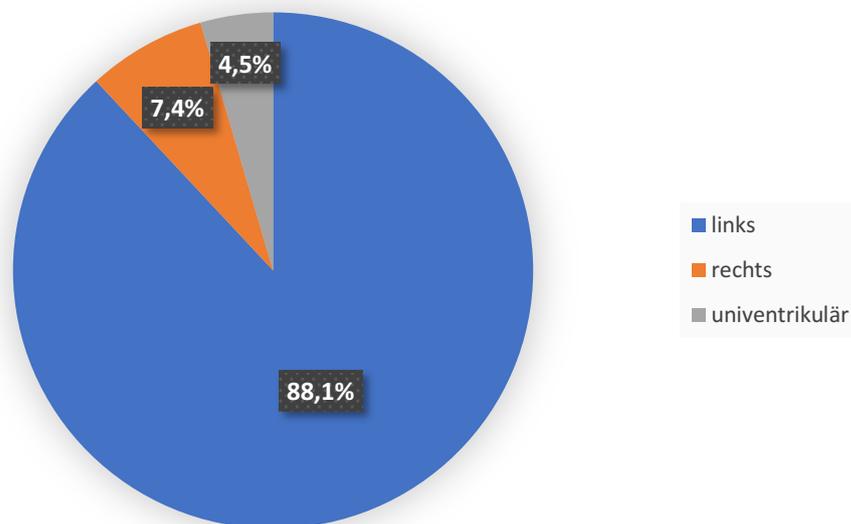


Abb. 2: **Verteilung der Systemventrikel.**

Prozentuale Anteile der Patienten mit linksseitigem und rechtsseitigem Systemventrikel, sowie univentrikulärer Zirkulation.

Neun Patienten (2,9 %) wiesen ein Eisenmenger-Syndrom auf. Bei 82,9 % war in der Vergangenheit eine operative oder interventionelle Korrektur bzw. Palliation des Herzfehlers erfolgt.

### 3.1.3 Begleiterkrankungen und Medikamente

Die häufigste erfasste Begleiterkrankung im untersuchten Patientenkollektiv war arterielle Hypertonie (s. Tabelle 6). Weitere häufige Begleiterkrankungen (Anteil > 5 %) waren eine Trisomie 21, Migräne, Asthma bronchiale und pulmonale Hypertonie.

Begleiterkrankung	Anteil (%)				Gesamt	N
	SV	LF	RF	KF		
Arterielle Hypertonie	14,7	28,6	15,5	13,5	18,1	56
Pulmonale Hypertonie	6,7	-	2,4	12,2	5,2	16
Chronische Niereninsuffizienz	1,3	1,3	2,4	2,7	1,6	5
Diabetes mellitus	4,0	-	-	1,4	1,3	4
Trisomie 21	10,7	-	3,6	5,4	4,8	15
Asthma bronchiale	4,0	9,1	3,6	5,4	5,5	17
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	2,7	-	-	1,4	1,0	3
Migräne	6,7	11,7	2,4	4,1	6,1	19
Chronisch entzündliche Darmerkrankung	-	-	1,2	-	0,3	1
Zöliakie	-	1,3	-	-	0,3	1
Gastritis, Ösophagitis oder Enteritis	-	1,3	-	1,4	0,6	2
Reflux	-	1,3	-	-	0,3	1
Polymenorrhö	-	-	3,6	-	1,0	3
Depression	12,0	2,6	1,2	4,1	4,8	15

Tabelle 6: **Begleiterkrankungen des Patientenkollektivs.**

Gesamtanteil und -anzahl (N) der Patienten mit den erfassten Begleiterkrankungen bei einer Kollektivgröße von n=310, sowie Anteile an den Herzfehlergruppen Shuntvitien, linksseitige Fehlbildungen, rechtsseitige Fehlbildungen und komplexe Fehlbildungen.

SV, Shuntvitien; LF, linksseitige Fehlbildungen; RF, rechtsseitige Fehlbildungen; KF, komplexe Fehlbildungen.

Die Patienten mit linksseitigen Fehlbildungen hatten mit 28,6 % am häufigsten eine arterielle Hypertonie als Begleiterkrankung im Vergleich zu den anderen Herzfehlergruppen. Dieser Zusammenhang ist allerdings statistisch grenzwertig nicht signifikant ( $p = 0,051$ ). Eine pulmonale Hypertonie trat hingegen mit 12,2 % am häufigsten in der Gruppe der komplexen Herzfehler auf ( $p = 0,002$ ). Shuntvitien-Patienten hatten mit einem Anteil von 10,7 % am häufigsten eine Trisomie 21 ( $p = 0,012$ ). Depression trat mit einem Anteil von 12,0 % signifikant häufiger bei Shuntvitien-Patienten auf, als bei anderen Patienten aus dem EMAH-Kollektiv ( $p = 0,013$ ).

Die am häufigsten eingenommenen Medikamente waren Betablocker, ACE-Hemmer und Antikoagulanzen (s. Tabelle 7). Patienten mit komplexen Herzfehlern

erhielten allgemein mehr Medikamente: Mit 23,0 % waren Patienten mit komplexen Herzfehlern am häufigsten antikoaguliert ( $p < 0,001$ ). Auch die Einnahme von ACE-Hemmern ( $p = 0,028$ ), kaliumsparenden Diuretika ( $p = 0,020$ ) und Schleifen-Diuretika ( $p = 0,014$ ) war bei Patienten mit komplexen Herzfehlern signifikant häufiger.

Medikament	Anteil (%)				N	
	SV	LF	RF	KF	Gesamt	
Antikoagulantium	12,0	3,9	4,8	23,0	10,6	33
Thrombozyten-Aggregationshemmer	2,7	7,8	7,1	6,8	6,1	19
Eisenpräparat	1,3	-	1,2	4,1	1,6	5
ACE-Hemmer	10,7	13,0	3,6	17,6	11,0	34
AT <sub>1</sub> -Antagonist	5,3	9,1	9,5	6,8	7,7	24
Calcium-Antagonist	5,3	3,9	1,2	1,4	2,9	9
Betablocker	16,0	16,9	19,0	25,7	19,4	60
Schleifen-Diuretikum	4,0	-	6,0	10,8	5,2	16
Thiazid-Diuretikum	4,0	7,8	4,8	8,1	6,1	19
Kaliumsparendes Diuretikum	1,3	-	2,4	8,1	2,9	9
Protonenpumpeninhibitor	4,0	5,2	3,6	1,4	3,5	11
Verhütungspille	5,3	5,2	4,8	10,8	6,5	20
NSAR	1,3	-	3,6	-	1,3	4

Tabelle 7: **Medikation des Patientenkollektivs.**

Gesamtanteil und -anzahl (N) der Patienten, die ausgewählte Medikamente einnahmen, bei einer Kollektivgröße von  $n=310$ , sowie Anteile an den Herzfehlergruppen Shuntvitien (SV), linksseitige Fehlbildungen (LF), rechtsseitige Fehlbildungen (RF) und komplexe Fehlbildungen (KF).

ACE, Angiotensin-konvertierendes Enzym; AT<sub>1</sub>, Angiotensin 1; NSAR, Nichtsteroidales Antirheumatikum.

### 3.1.4 Laborparameter

Die Auswertung der Laborparameter zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern beim Eisenstoffwechsel: Der mittlere Ferritin-Spiegel bei Frauen lag bei einem Viertel des mittleren Werts der Männer ( $p < 0,001$ ) (s. Tabelle 8). Auch die durchschnittliche Transferrin-Sättigung war bei Frauen im Patientenkollektiv geringer ( $p < 0,001$ ).

	Männlich		Weiblich		Gesamt	
	$\bar{x} \pm \sigma$	N	$\bar{x} \pm \sigma$	N	$\bar{x} \pm \sigma$	N
Leukozyten (Tsd./ $\mu$ L)	6,89 $\pm$ 1,89	160	7,25 $\pm$ 2,03	150	7,06 $\pm$ 1,96	310
Erythrozyten (Mio./ $\mu$ L)	5,26 $\pm$ 0,50	159	4,70 $\pm$ 0,51	150	4,98 $\pm$ 0,58	309
Hämoglobin (g/dL)	15,7 $\pm$ 1,5	160	13,8 $\pm$ 1,7	150	14,8 $\pm$ 1,9	310
Hämatokrit (%)	46,1 $\pm$ 4,8	160	41,4 $\pm$ 4,6	150	43,8 $\pm$ 5,3	310
MCV (fL)	87,5 $\pm$ 4,7	160	88,2 $\pm$ 5,7	150	87,8 $\pm$ 5,2	310
MCHC (g/dL)	34,1 $\pm$ 1,1	160	33,2 $\pm$ 1,2	150	33,7 $\pm$ 1,2	310
Thrombozyten (Tsd./ $\mu$ L)	224 $\pm$ 50	160	255 $\pm$ 67	150	239 $\pm$ 60	310
Ferritin ( $\mu$ g/L)	209 $\pm$ 279	160	58 $\pm$ 51	150	136 $\pm$ 216	310
TSAT (%)	29,7 $\pm$ 11,6	160	23,2 $\pm$ 11,6	150	26,6 $\pm$ 12,0	310
Transferrin (mg/dL)	249 $\pm$ 34	160	288 $\pm$ 52	150	268 $\pm$ 48	310
sTfR (mg/L)	1,30 $\pm$ 0,77	144	1,37 $\pm$ 0,62	144	1,34 $\pm$ 0,70	288
Eisen ( $\mu$ g/dL)	102 $\pm$ 35	160	91 $\pm$ 44	150	97 $\pm$ 40	310
Troponin (ng/L)	5,16 $\pm$ 6,43	159	2,01 $\pm$ 5,33	150	3,63 $\pm$ 6,12	309
NTproBNP (ng/L)	146 $\pm$ 214	160	256 $\pm$ 516	150	200 $\pm$ 394	310
Bilirubin (mg/dL)	0,72 $\pm$ 0,47	156	0,56 $\pm$ 0,41	146	0,64 $\pm$ 0,45	302
CRP (mg/dL)	0,25 $\pm$ 0,76	159	0,30 $\pm$ 0,59	150	0,27 $\pm$ 0,68	309
LDH (U/L)	206 $\pm$ 52	160	204 $\pm$ 62	150	205 $\pm$ 57	310
Kreatinin (mg/dL)	0,98 $\pm$ 0,16	160	0,78 $\pm$ 0,17	150	0,88 $\pm$ 0,19	310
eGFR (mL/min)	102 $\pm$ 16	158	102 $\pm$ 19	150	102 $\pm$ 17	308
TSH (mU/L)	2,47 $\pm$ 2,48	158	1,99 $\pm$ 1,15	149	2,24 $\pm$ 1,96	307
INR	1,14 $\pm$ 0,36	159	1,21 $\pm$ 0,49	150	1,17 $\pm$ 0,43	309

Tabelle 8: **Laborwerte des Patientenkollektivs.**

Es handelt sich bei den Werten um Mittelwerte  $\bar{x}$  ( $\pm$  Standardabweichung  $\sigma$ ). Da nicht bei allen Patienten ein vollständiges Labor vorlag, variiert die Kollektivgröße N.

MCV, mittleres Erythrozyteneinzelvolumen; MCHC, mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration; TSAT, Transferrinsättigung; sTfR, löslicher Transferrinrezeptor; NTproBNP, N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; CRP, C-reaktives Protein; LDH, Laktatdehydrogenase; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; TSH, Thyreoidea-stimulierendes Hormon; INR, international normalized ratio.

Eine Untersuchung der Perzentilen verdeutlichte die Größe des Unterschiedes der Ferritin-Werte zwischen den Geschlechtern: Das untere Quartil (25. Perzentil) des männlichen Kollektivs liegt über dem oberen Quartil (75. Perzentil) des weiblichen Kollektivs (s. Abb. 3)

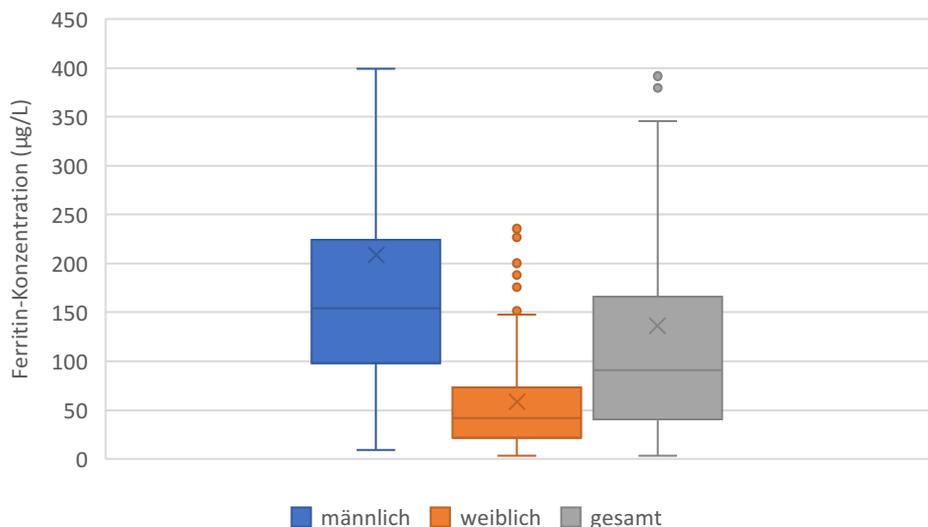


Abb. 3: **Verteilung der Ferritin-Werte.**

Boxplot für männliche Patienten, weibliche Patienten und das Gesamtkollektiv. Alle Werte, die über dem anderthalbfachen des Interquartilsabstandes liegen, sind als Ausreißer markiert (o). Der Mittelwert ist als x markiert. Neun weitere Ausreißer sind auf der Skala der Abbildung nicht erkennbar. Im Anhang befindet sich die Abbildung mit allen Ausreißern (Abb. 20).

Ferritin und NTproBNP wiesen im Verhältnis zum Mittelwert sehr hohe Standardabweichungen auf (s. Tabelle 8). Da keiner der gemessenen Werte negativ sein kann, deuteten diese hohen Standardabweichungen darauf hin, dass die Verteilung stark von einer Normalverteilung abwich. Diese Vermutung wurde für beide Merkmale mit dem Shapiro-Wilk-Test bestätigt.

Es zeigte sich, dass die Verteilungen von Ferritin und NTproBNP eher einer logarithmischen Normalverteilung entsprachen. Für die logarithmische Normalverteilung war der Shapiro-Wilk-Test für NTproBNP, sowie bei den Frauen für Ferritin positiv. Für die logarithmischen Werte wurden auch die Standardabweichungen im Verhältnis zu den Mittelwerten kleiner und damit besser interpretierbar (s. Tabelle 9). In der Folge wurden für Korrelationsuntersuchungen daher nur diese logarithmierten Werte verwendet.

	Männlich		Weiblich		Gesamt	
	$\bar{x} \pm \sigma$	N	$\bar{x} \pm \sigma$	N	$\bar{x} \pm \sigma$	N
Ig Ferritin ( )	$2,17 \pm 0,34$	160	$1,60 \pm 0,40$	150	$1,90 \pm 0,46$	310
Ig NTproBNP ( )	$1,86 \pm 0,51$	160	$2,12 \pm 0,45$	150	$1,99 \pm 0,50$	310

Tabelle 9: **Logarithmierte Laborwerte des Patientenkollektivs.**

Es handelt sich bei den Werten um Mittelwerte  $\bar{x}$  ( $\pm$  Standardabweichung  $\sigma$ ) bei der Kollektivgröße N.

Ig, dekadischer Logarithmus; NTproBNP, N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid.

### 3.1.5 Eisenmangel

Die unterschiedlichen Definitionen für EM lieferten deutlich voneinander abweichende Prävalenzen für EM (s. Abb. 4). Unabhängig von der Definition zeigte sich, dass Frauen signifikant häufiger einen EM hatten ( $p < 0,001$ ).

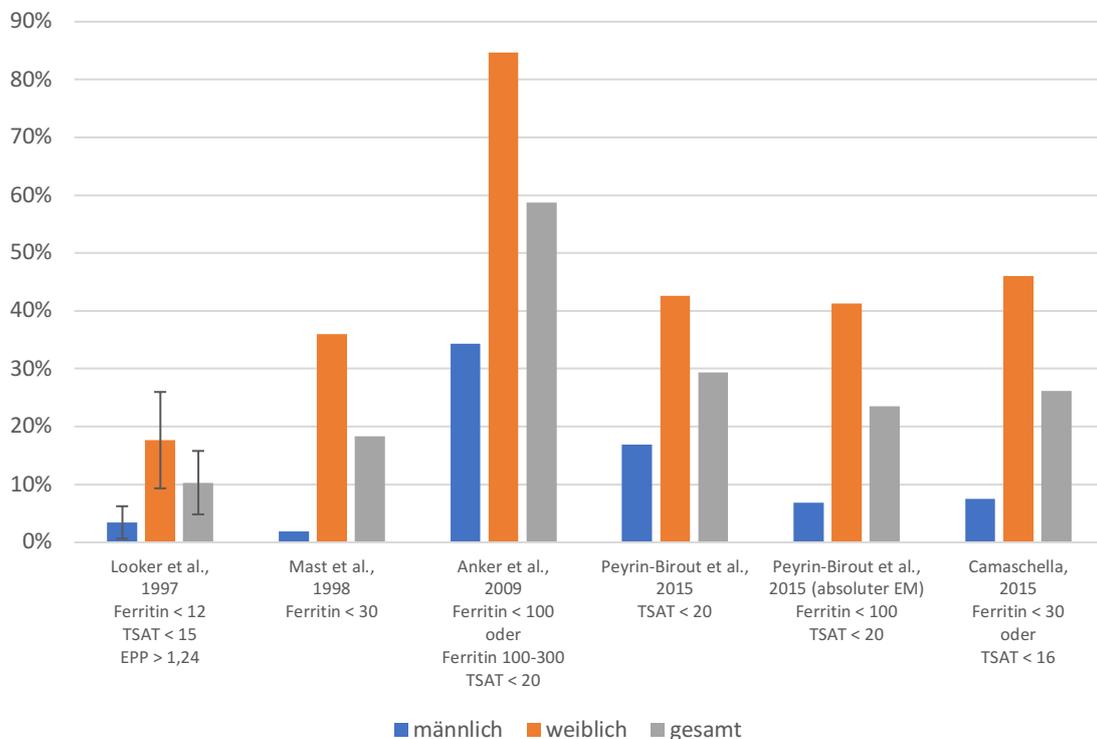


Abb. 4: Eisenmangel-Prävalenzvergleich der Geschlechter.

Vergleich der Prävalenzen für verschiedene Eisenmangel-Definitionen für Männer, Frauen und das gesamte Patientenkollektiv. Da EPP nicht bestimmt wurde, ist ein Bereich für die Prävalenz nach Looker et al. angegeben. Ferritin in  $\mu\text{g/L}$ , TSAT in %, EPP in  $\mu\text{mol/L}$  rote Blutkörperchen. TSAT, Transferrinsättigung; EPP, Erythrozyten-Protoporphyrin.

Nach der EM-Definition für herzinsuffiziente Patienten (Anker et al.), wiesen 34 % der Männer und 85 % der Frauen einen EM auf [35, 40, 41, 52-54]. Deutlich geringer war die EM-Prävalenz nach der Definition der Übersichts-Arbeit von Peyrin-Birout et al. [47]. Hier wurde unterteilt in funktionellen und absoluten EM. Ein EM unabhängig von der Genese lag bei 17 % der Männer und 43 % der Frauen vor. Insgesamt hatten 29 % der Patienten einen EM. Ein rein funktioneller EM lag bei 10 % der Männer und 2 % der Frauen vor. Damit hatten 5 % der Patienten einen funktionellen EM. Einen absoluten EM hatten 24 % der Patienten, 7 % der Männer und 41 % der Frauen. Damit waren männliche Patienten häufiger von einem funktionellen EM betroffen, während weibliche Patienten häufiger einen absoluten EM aufwiesen.

Unabhängig von der Definition zeigte sich, dass die Eisenmangelprävalenz nicht mit der Herzfehlergruppe zusammenhing (s. Abb. 5).

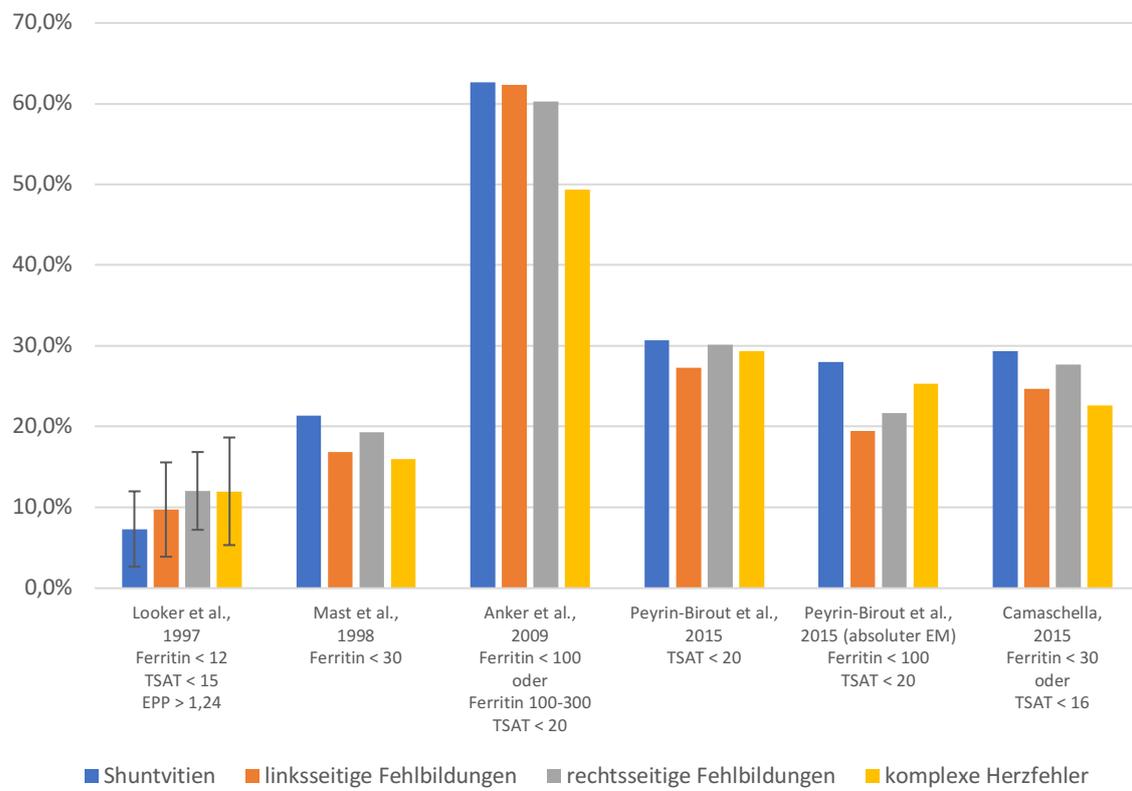


Abb. 5: **Eisenmangel-Prävalenzvergleich der Herzfehlergruppen.**

Vergleich der Prävalenzen für verschiedene Eisenmangel-Definitionen für die verschiedenen Herzfehlergruppen. Da EPP nicht bestimmt wurde, ist ein Bereich für die Prävalenz nach Looker et al. angegeben. Ferritin in µg/L, TSAT in %, EPP in µmol/L rote Blutkörperchen. TSAT, Transferrinsättigung; EPP, Erythrozyten-Protoporphyrin.

### 3.1.6 Anämie

Nach der WHO-Definition hatten 2,5 % der männlichen und 6,0 % der weiblichen Patienten eine Anämie. Dies entsprach mit 13 Patienten 4,2 % des Gesamtkollektivs.

Sechs der 13 Anämie-Patienten hatten eine mikrozytäre Anämie, während sieben eine normozytäre Anämie hatten und bei keinem Patienten eine makrozytäre Anämie vorlag.

Acht der Patienten mit Anämie wiesen gleichzeitig einen EM nach den Definitionen von Mast et. al., Peyrin-Birout et al. und Camaschella et al. auf. Nach der Herzinsuffizienz-Definition von Anker et al. waren es neun Patienten. Damit waren wahrscheinlich zwei Drittel der Anämien durch einen EM bedingt.

### 3.1.7 Symptomatik der Patienten

Die große Mehrheit der Patienten gab keine Einschränkung der Belastbarkeit an und ließ sich demnach der NYHA-Klasse I zuordnen (s. Abb. 6). Zu Einschränkungen (NYHA II bis IV) kam es nur bei 16,5 % der Patienten.

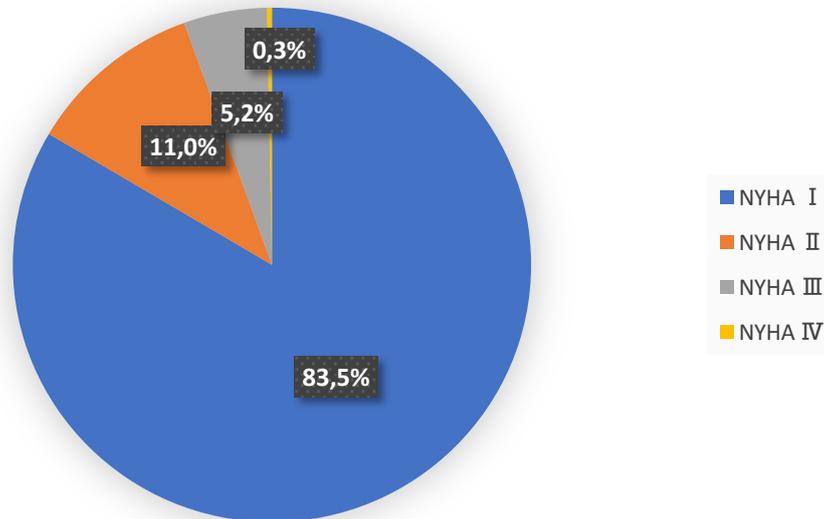


Abb. 6: **Verteilung der NYHA-Klassen.**

Prozentuale Anteile der NYHA-Klassen I - IV im Patientenkollektiv (N = 310).

NYHA, *New York Heart Association*.

Die Patienten mit komplexen Herzfehlern hatten mit 26 % am häufigsten eine NYHA-Klasse > I, im Vergleich zu 18 % der Patienten mit Shuntvitien, 17 % der Patienten mit rechtsseitigen Fehlbildungen und nur 5 % der Patienten mit linksseitigen Fehlbildungen (s. Abb. 7).

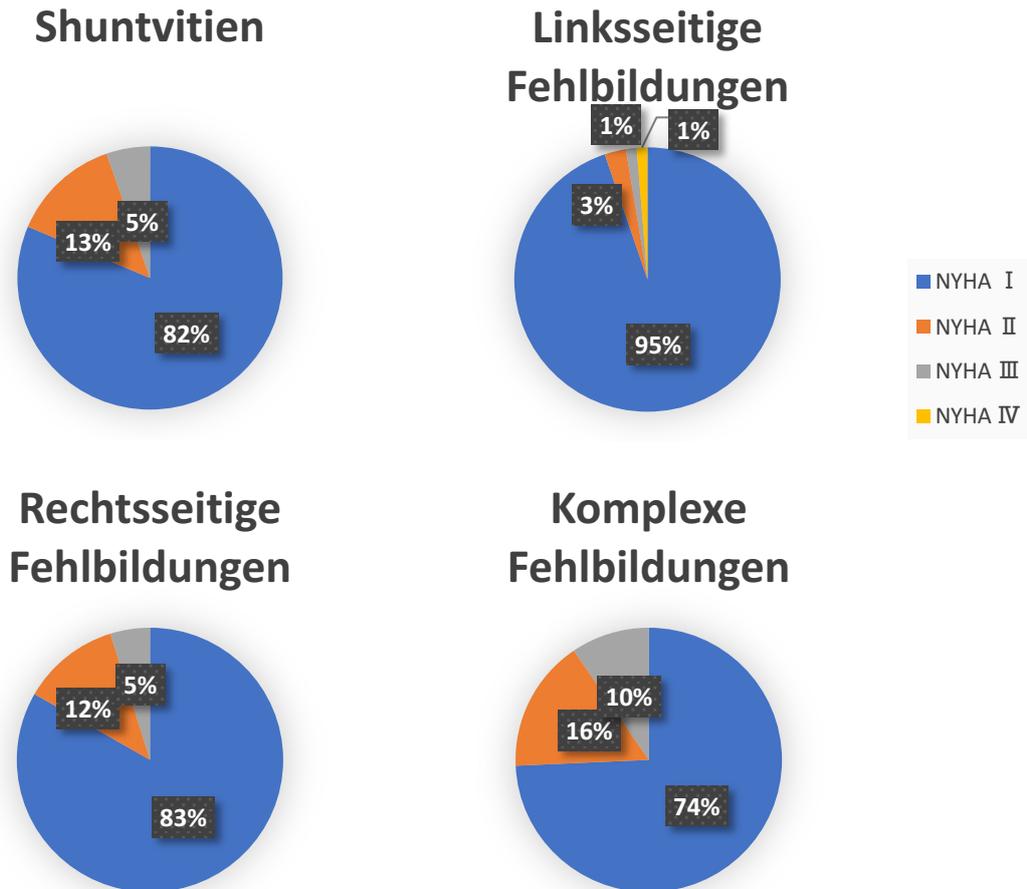


Abb. 7: **NYHA-Prävalenzen in den vier Herzfehlergruppen.**  
 Prozentuale Anteile der NYHA-Klassen I – IV.  
 NYHA, *New York Heart Association*.

Bei der Vorstellung in der Ambulanz klagten 13,2 % der Patienten über Luftnot, 6,5 % über Schwindel, 4,2 % über Brustschmerzen und 2,9 % über Kopfschmerzen. 2,6 % der Patienten gaben an, unter einer allgemeinen Erschöpfung beziehungsweise Müdigkeit (Fatigue) zu leiden.

Die große Mehrheit der Patienten hatte eine normale EF des Systemventrikels und etwa 15 % der Patienten wiesen eine Einschränkung der Pumpfunktion auf (s. Abb. 8). Bei 110 Patienten konnte die EF genauer beziffert werden. Der Mittelwert lag bei diesen Patienten bei  $59 \pm 7$  %. Die niedrigste EF lag bei 32 % und die höchste bei 80 % mit einem Median von 60 %.

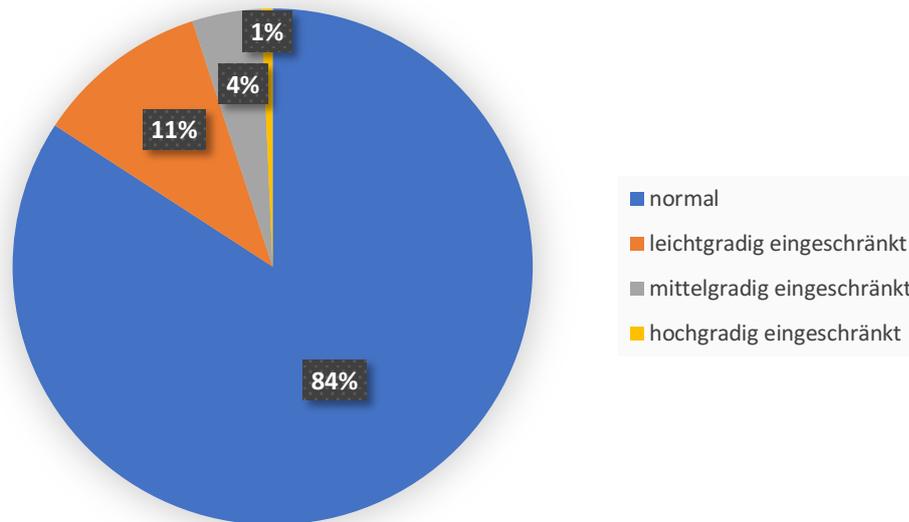


Abb. 8: **Pumpfunktion des Systemventrikels.**

Prozentualer Anteil der Patienten (N = 305) mit normaler, leichtgradig, mittelgradig oder hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion des Systemventrikels.

Bei den Ergebnissen der Spiroergometrie und Ergometrie zeigte sich jeweils ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Geschlecht (s. Tabelle 10). Männer waren in beiden Fällen leistungsfähiger ( $p < 0,001$  und  $p = 0,004$ ).

	Männlich		Weiblich		Gesamt	
	$\bar{x} \pm \sigma$	N	$\bar{x} \pm \sigma$	N	$\bar{x} \pm \sigma$	N
VO <sub>2</sub> max (mL/min·kg)	24,5 ± 6,9	86	20,4 ± 5,0	68	22,7 ± 6,4	154
METs Ergometrie	8,3 ± 2,2	53	7,0 ± 2,0	44	7,7 ± 2,2	97
6-Minuten Gehstest (m)	341 ± 171	5	376 ± 87	12	366 ± 113	17

Tabelle 10: **Belastbarkeitsuntersuchungen des Patientenkollektivs.**

Es handelt sich bei den Werten um Mittelwerte  $\bar{x}$  ( $\pm$  Standardabweichung  $\sigma$ ) bei der Kollektivgröße N.

METs, metabolische Äquivalente.

Die max. VO<sub>2</sub> konnte bei 154 Patienten ermittelt werden. Sie lag im Bereich von 7,8 – 38,6 mL/min·kg mit einem Median von 22,3 mL/min·kg und einem Mittelwert von 22,7 ± 6,4 mL/min·kg. Bei Patienten mit einer NYHA-Klasse II-IV lag die mittlere max. VO<sub>2</sub> bei 16,7 ± 4,5 mL/min·kg und war damit signifikant geringer als bei Patienten mit NYHA I bei denen sie 24,2 ± 6,0 mL/min·kg betrug ( $p < 0,001$ ).

Bei 97 Patienten war eine Belastungsdiagnostik mittels Ergometrie erfolgt. Die erreichten METs lagen zwischen 3,1 und 13,0 mit einem Median von 7,8 und einem Mittelwert von 7,7 ± 2,2. Die Patienten mit NYHA II-IV leisteten im Mittel 4,5 ± 0,6

und die Patienten mit NYHA I  $8,0 \pm 2,0$ . Auch hier zeigten die symptomatischeren Patienten also eine signifikant schlechtere Belastbarkeit ( $p < 0,001$ ).

Die 17 Patienten, bei denen ein Sechs-Minuten-Gehtest durchgeführt wurde, schafften in der vorgegebenen Zeit 123 – 538 m. Es ergab sich ein Median von 395 m und ein Mittelwert von  $366 \pm 113$  m. Die Patienten der NYHA-Klassen II-IV liefen im Mittel 359 m und die der Klasse I 378 m. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Gehstrecke ( $p = 0,746$ ). Unter den 17 Patienten, bei denen ein Gehtest durchgeführt wurde, waren 7 der 9 Eisenmangel-Patienten des Kollektivs.

## 3.2 Analyse von Zusammenhängen

### 3.2.1 Eisenmangel

Für die Untersuchung statistischer Zusammenhänge mit EM wurde hier ausschließlich die Definition von Peyrin-Birout et. al (d.h. TSAT  $< 20$  %) verwendet [47]. Die p-Werte für die anderen EM-Definitionen befinden sich im Anhang (Tabelle 11).

Patienten mit EM hatten ein geringeres Gewicht ( $70,5 \pm 17,6$  kg vs.  $75,0 \pm 16,8$  kg,  $p = 0,011$ ), waren häufiger weiblich ( $p < 0,001$ ), jünger ( $p = 0,003$ ) und hatten häufiger Kopfschmerzen ( $p = 0,021$ ) als Patienten ohne EM. Außerdem hatten sie einen niedrigeren Hb-Wert ( $14,1 \pm 2,0$  g/dL vs.  $15,1 \pm 1,8$  g/dL,  $p < 0,001$ ), wiesen häufiger eine Anämie auf ( $p = 0,014$ ) und hatten einen niedrigeren MCV-Wert ( $86,3 \pm 5,1$  fL vs.  $88,5 \pm 5,1$  fL,  $p < 0,001$ ).

Im CHF-Kollektiv wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von EM und der max.  $VO_2$  berichtet [51]. Im EMAH-Kollektiv zeigte sich hier kein signifikanter ( $p = 0,741$ ) Zusammenhang (s. Abb. 9). Ebenso zeigte sich kein Zusammenhang zwischen EM mit den erreichten METs bei der Ergometrie ( $p = 0,364$ ) und mit der Distanz beim Sechs-Minuten-Gehtest ( $p = 0,352$ ).

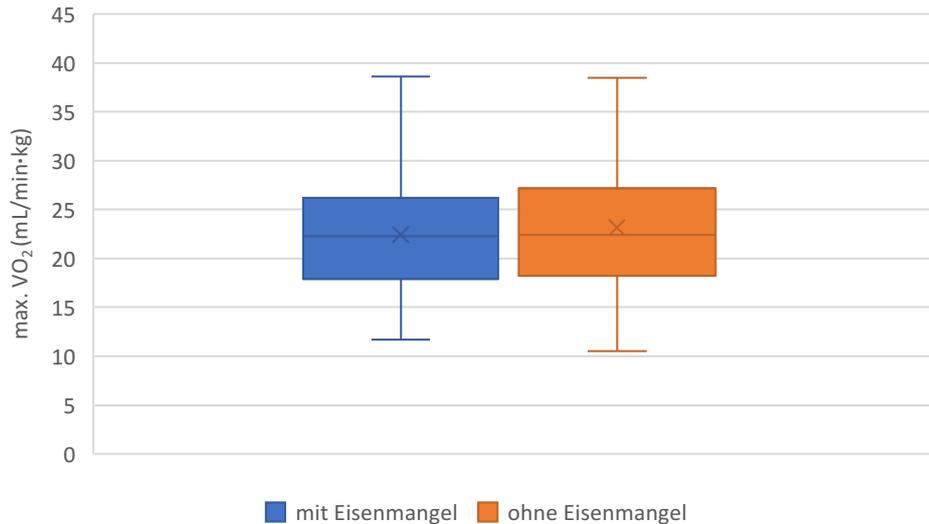


Abb. 9: **Verteilung der maximalen Sauerstoffaufnahme pro Körpergewicht abhängig von Eisenmangel.**

Boxplot für Patienten mit (N = 40) und ohne (N = 114) Eisenmangel nach der Definition von Peyrin-Birout et al. Der Mittelwert ist mit x markiert. max. VO<sub>2</sub>, maximale Sauerstoffaufnahme.

Auch kein Zusammenhang zeigte sich zwischen EM und der NYHA-Klasse ( $p = 0,544$ ), dem NtProBNP-Wert ( $p = 0,859$ ) und der Ejektionsfraktion des Systemventrikels ( $p = 0,383$ ). Auch mit Angina ( $p = 0,762$ ), Luftnot ( $p = 0,447$ ), Schwindel ( $p = 0,948$ ) und Fatigue ( $p = 0,697$ ) zeigte sich keine Assoziation.

Ebenfalls wurde untersucht, ob Patienten mit einem Eisenmangel-Syndrom signifikant häufiger unter einem EM litten, was in unserem Kollektiv nicht der Fall war ( $p = 0,725$ ). Auch für den Ferritin-Wert ( $p = 0,329$ ) und die TSAT ( $p = 0,366$ ) konnte kein Zusammenhang mit dem Vorliegen eines Eisenmangel-Syndroms festgestellt werden. Die Patienten wiesen allerdings signifikant höhere sTfR-Werte auf ( $p < 0,001$ ), als die Patienten ohne Eisenmangel-Syndrom.

Zwischen Ferritin-Wert und der max. VO<sub>2</sub>, ( $p = 0,572$ ) sowie dem Sechs-Minuten Gehstest ( $p = 0,440$ ) zeigten sich keine signifikanten Korrelationen. Der Ferritin-Wert korrelierte allerdings mit den erreichten METs bei der Ergometrie ( $r = 0,201$ ,  $p = 0,048$ ). Die im CHF-Kollektiv beschriebene Korrelation zwischen der TSAT und der max. VO<sub>2</sub> zeigte sich in unserem Kollektiv nicht ( $p = 0,330$ ) [54]. Ebenso korrelierte die TSAT weder signifikant mit den Ergebnissen der Ergometrie ( $p = 0,830$ ), noch mit denen des Sechs-Minuten-Gehstests ( $p = 0,250$ ).

### 3.2.2 Anämie

Patienten mit einer Anämie waren nach vier von fünf untersuchten EM-Definitionen signifikant häufiger von einem EM betroffen als Patienten ohne Anämie (s. Tabelle 11 im Anhang). Nur nach der Definition der CHF-Leitlinie zeigte sich hier kein Zusammenhang [42].

Außerdem hatten Patienten mit einer Anämie häufiger Luftnot ( $p = 0,019$ ), häufiger eine NYHA-Klasse  $> 1$  ( $p = 0,045$ ) und einen höheren NTproBNP-Wert ( $651,2 \pm 831,2$  ng/L vs.  $179,8 \pm 353,0$  ng/L,  $p = 0,010$ ) als Patienten ohne Anämie. Sie wiesen einen niedrigeren MCV-Wert ( $78,3 \pm 11,2$  fL vs.  $88,2 \pm 4,3$  fL,  $p = 0,001$ ) auf, eine geringere TSAT ( $16,2 \pm 13,7$  % vs.  $27,0 \pm 11,8$  %,  $p = 0,003$ ) und einen geringeren Ferritin-Wert ( $102,7 \pm 764,3$  µg/L vs.  $157,8 \pm 154,7$  µg/L,  $p = 0,030$ ).

Außerdem zeigte sich, dass Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz signifikant häufiger ( $p = 0,022$ ) eine Anämie hatten. Auch die Einnahme von ACE-Hemmern ( $p = 0,042$ ), AT<sub>1</sub>-Antagonisten ( $p = 0,012$ ), Betablockern ( $p = 0,023$ ) und Diuretika ( $p = 0,006$ ) hing signifikant mit dem Vorliegen einer Anämie zusammen.

Zwischen Anämie und Alter ( $p = 0,331$ ), Geschlecht ( $p = 0,124$ ), Gewicht ( $p = 0,887$ ), Herzfehlergruppe ( $p = 0,428$ ) und EF des Systemventrikels ( $p = 0,864$ ) konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden. Außerdem wurde bei den Symptomen neben der Luftnot (s. oben) keine weitere signifikante Assoziation gefunden.

Mit der Belastbarkeit konnte kein Zusammenhang festgestellt werden, weder für die max. VO<sub>2</sub> in der Spiroergometrie ( $p = 0,058$ ), noch für METs bei der Ergometrie ( $p = 0,110$ ). Stellt man die Ergebnisse der Spiroergometrie von anämischen und nicht anämischen Patienten graphisch dar (s. Abb. 10), fällt jedoch auf, dass Patienten mit einer Anämie durchschnittlich schlechtere Ergebnisse erzielen. Zusätzlich befindet sich unter den wenigen Patienten mit Anämie ein Ausreißer mit sehr guter Belastbarkeit. Bei einer größeren Kollektivgröße ließe sich eventuell ein signifikanter Zusammenhang nachweisen. Außerdem befanden sich unter den Patienten, bei denen eine Spiroergometrie durchgeführt wurde, vier Patienten mit einem Eisenmenger-Syndrom. Diese wiesen eine Polyglobulie auf und wurden somit laut Definition nicht als anämische Patienten erfasst, waren jedoch nur

eingeschränkt belastbar. Werden diese Patienten nicht berücksichtigt, so ergibt sich zwischen Anämie und der max.  $VO_2$  ein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,041$ ).

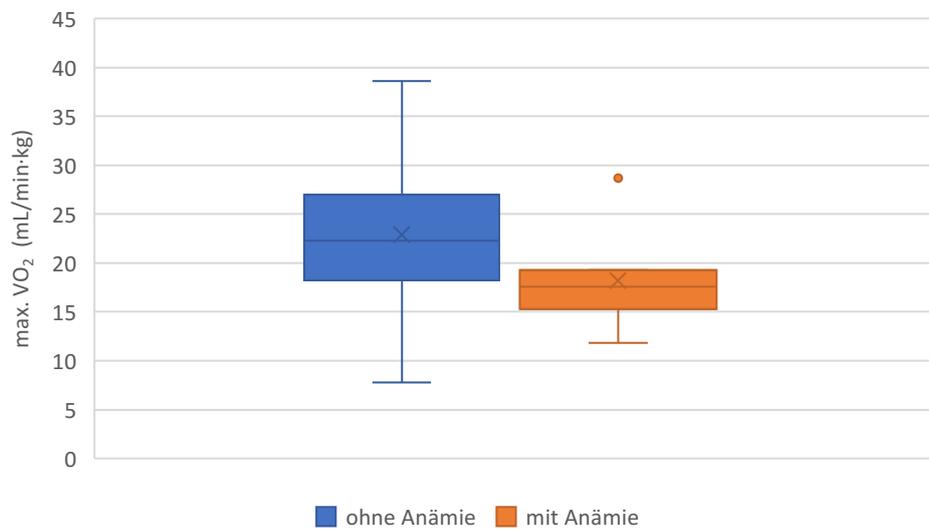


Abb. 10: **Verteilung der maximalen Sauerstoffaufnahme pro Körpergewicht abhängig von Anämie.**

Boxplot für Patienten mit ( $N = 7$ ) und ohne ( $N = 147$ ) Anämie nach Definition der WHO. Alle Werte, die über dem anderthalbfachen des Interquartilsabstandes liegen, sind als Ausreißer markiert (o). Der Mittelwert ist mit x markiert.

max.  $VO_2$ , maximale Sauerstoffaufnahme; WHO, Weltgesundheitsorganisation.

Dieser Zusammenhang zeigte sich ebenfalls in Bezug auf einen niedrigeren Hb-Wert. Dieser korrelierte signifikant mit einer schlechteren Belastbarkeit der Patienten, sowohl für max.  $VO_2$  in der Spiroergometrie ( $r = 0,221$ ,  $p = 0,006$ ) (s. Abb. 11), als auch für METS in der Ergometrie ( $r = 0,292$ ,  $p = 0,004$ ) (s. Abb. 12). Die Patienten mit Eisenmenger-Syndrom und Polyglobulie hatten eine schlechte Leistungsfähigkeit und sorgen für eine Verzerrung des Ergebnisses (s. Abb. 11). Schließt man diese vier Patienten von der Auswertung aus, so erhält man eine noch stärkere Korrelation zwischen dem Hb-Wert und der max.  $VO_2$  ( $r = 0,309$ ,  $p < 0,001$ ).

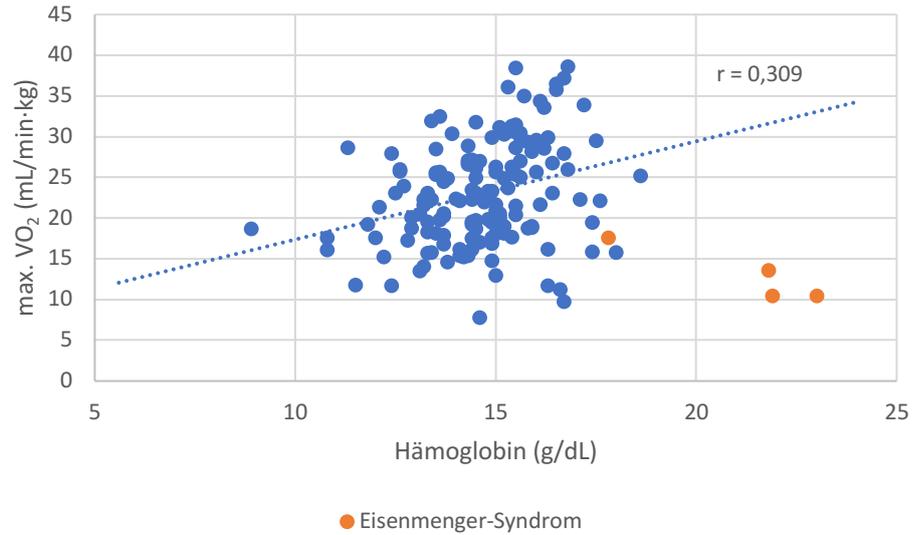


Abb. 11: **Verteilung der maximalen Sauerstoffaufnahme pro Körpergewicht abhängig vom Hämoglobin-Wert.**

Streudiagramm der maximalen Sauerstoffaufnahme in der Spiroergometrie abhängig vom Hämoglobin-Wert mit Korrelationsgerade und Spearman-Korrelationskoeffizient  $r$  für die Patienten ohne Eisenmenger-Syndrom ( $N = 150$ ). Bei den roten Punkten handelt es sich um die Werte der Patienten mit Eisenmenger-Syndrom ( $N = 4$ ).  
 max.  $VO_2$ , maximale Sauerstoffaufnahme.

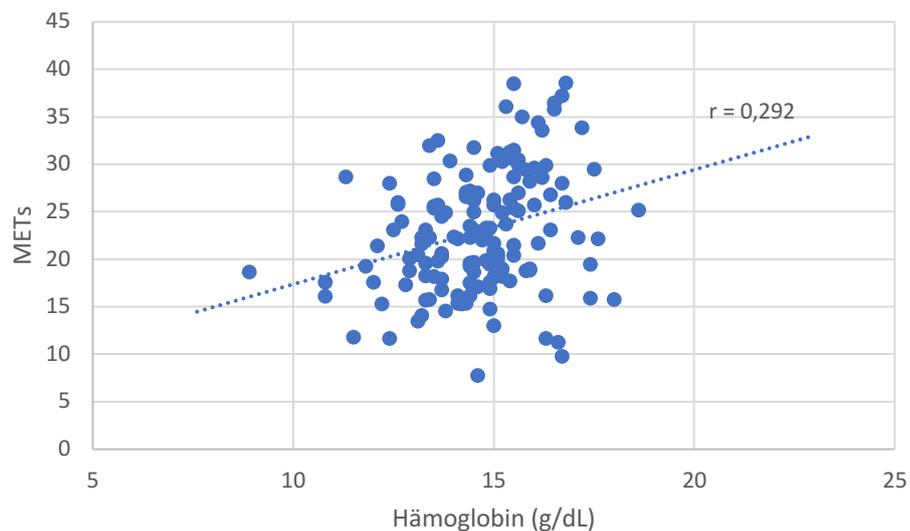


Abb. 12: **Verteilung der METs abhängig vom Hämoglobin-Wert.**

Streudiagramm der maximal erbrachten Leistung in der Ergometrie abhängig vom Hämoglobin-Wert der Patienten ( $N = 97$ ) mit Korrelationsgerade und Spearman-Korrelationskoeffizient  $r$ .  
 METs, metabolische Äquivalente.

### 3.2.3 Symptomatik und Leistungsfähigkeit

Die Schwere der Symptomatik der Patienten gemessen an der NYHA-Klasse hing signifikant von der Herzfehlergruppe ab ( $p = 0,007$ ): Patienten mit komplexen Herzfehlern waren am stärksten eingeschränkt. Die geringsten Einschränkungen in Bezug auf die NYHA-Klasse wiesen die Patienten mit linksseitigen Fehlbildungen auf. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der NYHA-Klasse und damit, ob der AHF primär zyanotisch oder azyanotisch war ( $p = 0,108$ ). Ebenso zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Herzfehlergruppen und angegebenen Symptomen (Schwindel, Kopfschmerzen, Fatigue, Brustschmerzen) der Patienten.

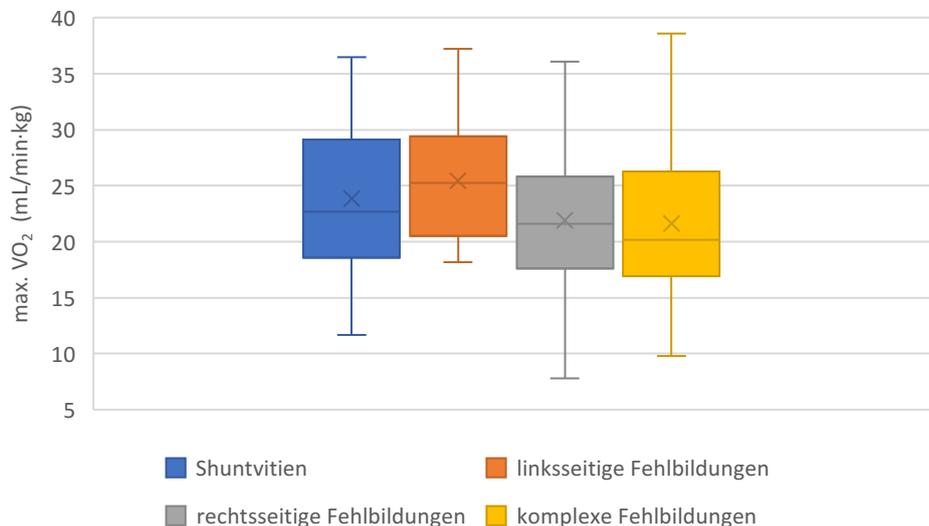


Abb. 13: **Verteilung der maximalen Sauerstoffaufnahme pro Körpergewicht nach Herzfehlergruppen.**

Boxplot für Patienten mit Shuntvitien (N = 30), linksseitigen Fehlbildungen (N = 22), rechtsseitigen Fehlbildungen (N = 51) und komplexen Fehlbildungen (N = 51). Der Mittelwert ist mit x markiert. max. VO<sub>2</sub>, maximale Sauerstoffaufnahme.

Auch bei der erbrachten Leistung in der Spiroergometrie zeigte sich zwischen den vier verschiedenen Herzfehlergruppen kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,070$ ). Tendenziell schnitten die Patienten mit rechtsseitigen und komplexen Fehlbildungen schlechter ab (s. Abb. 13).

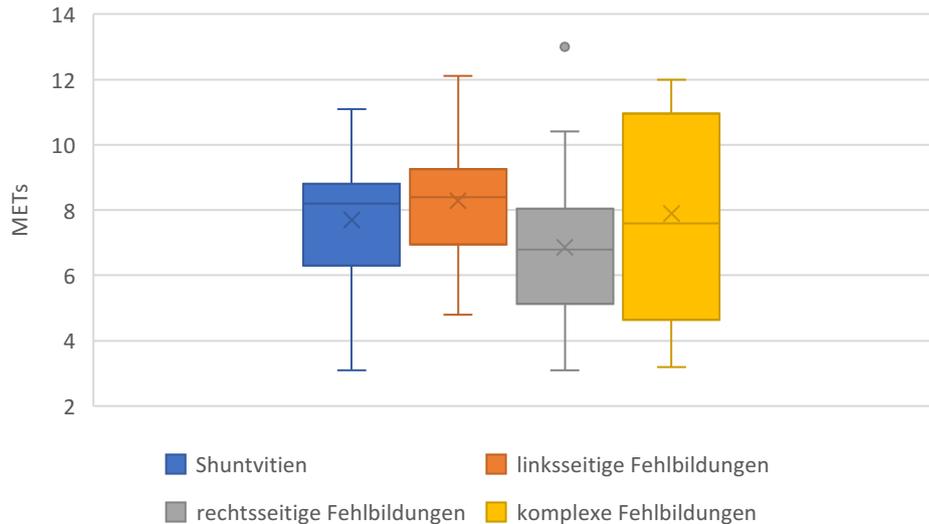


Abb. 14: **Verteilung der metabolischen Äquivalente nach Herzfehlergruppen.**

Boxplot für Patienten mit Shuntvitien (N = 23), linksseitigen Fehlbildungen (N = 37), rechtsseitigen Fehlbildungen (N = 28) und komplexen Fehlbildungen (N = 9). Alle Werte, die über dem anderthalbfachen des Interquartilsabstandes liegen, sind als Ausreißer markiert (o). Der Mittelwert ist mit x markiert.

METs, metabolische Äquivalente.

Auch in der Ergometrie zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Herzfehlergruppe und Belastbarkeit ( $p = 0,065$ ). Wieder lässt sich jedoch eine ähnliche Tendenz der Belastbarkeit der einzelnen Gruppen erkennen (s. Abb. 14). Dabei fällt auf, dass Patienten mit komplexen Fehlbildungen bei der Ergometrie im Mittel besser abschneiden, verglichen mit den Ergebnissen der Spiroergometrie. Zu beachten ist hier jedoch die kleine Fallzahl von nur neun Patienten. In dem untersuchten Kollektiv wurde bei Patienten mit komplexen und rechtsseitigen Fehlbildungen deutlich häufiger eine Spiroergometrie durchgeführt, als bei den anderen Patienten (s. Abb. 15).

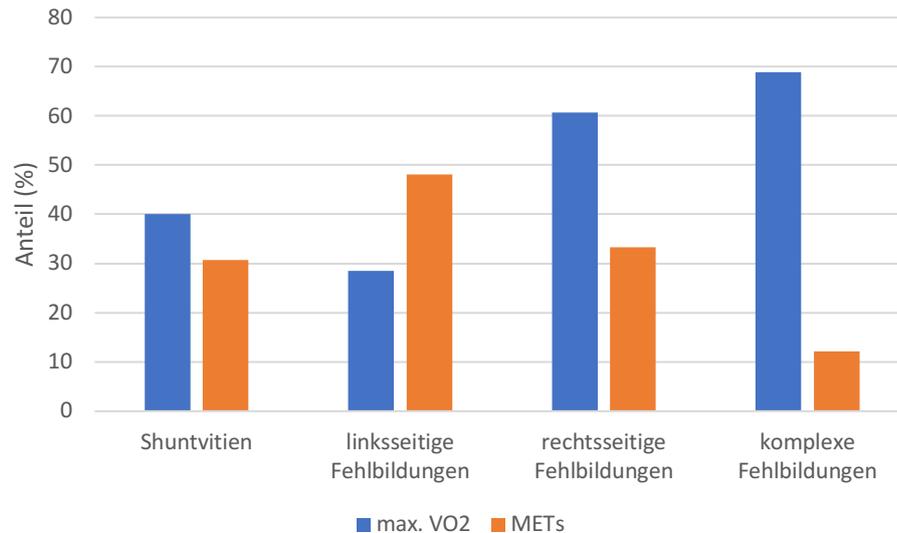


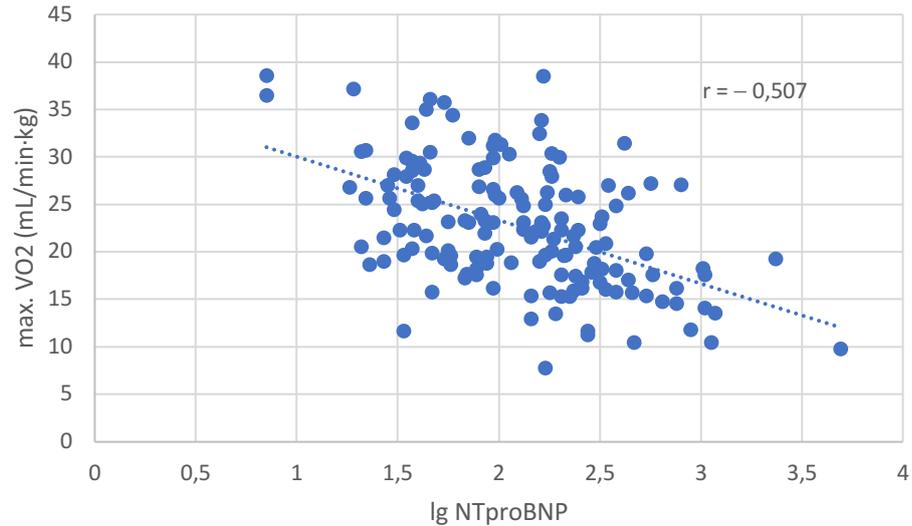
Abb. 15: **Anteil spiroergometrisch und ergometrisch untersuchter Patienten nach Herzfehlergruppen.**

Prozentualer Anteil von Patienten bei denen ein Belastungstest (Spiroergometrie gemessen in max. VO<sub>2</sub> oder Ergometrie gemessen in METs) durchgeführt wurde.

max. VO<sub>2</sub>, maximale Sauerstoffaufnahme; METs, metabolische Äquivalente.

Patienten mit einer NYHA-Klasse > I zeigten sowohl in der Spiroergometrie als auch in der Ergometrie eine signifikant schlechtere Belastbarkeit als die Patienten der NYHA-Klasse I ( $p < 0,001$ ). Beim Sechs-Minuten-Gehtest zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied der Gehstrecke ( $p = 0,746$ ).

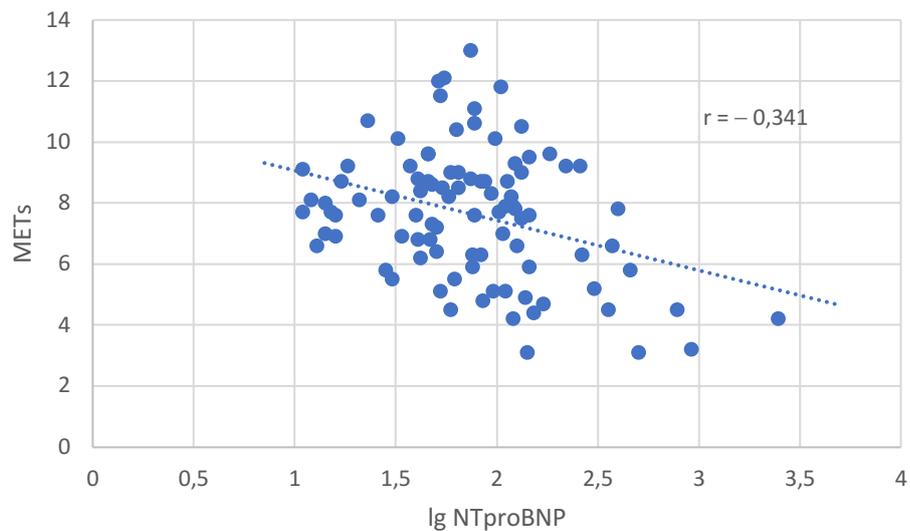
Außerdem war im untersuchten Kollektiv ein höherer NTproBNP-Wert signifikant mit einer niedrigeren max. VO<sub>2</sub> ( $r = -0,507$ ,  $p < 0,001$ ) in der Spiroergometrie und geringeren METs ( $r = -0,341$ ,  $p = 0,001$ ) in der Ergometrie korreliert (s. Abb. 16 und Abb. 17).



**Abb. 16: Verteilung der maximalen Sauerstoffaufnahme abhängig vom NTproBNP-Wert.**

Streudiagramm der maximalen Sauerstoffaufnahme in der Spiroergometrie abhängig vom NTproBNP-Wert der Patienten (N = 154) mit Korrelationsgerade und Pearson-Korrelationskoeffizient r.

max. VO<sub>2</sub>, maximale Sauerstoffaufnahme; NTproBNP, N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; lg, dekadischer Logarithmus.



**Abb. 17: Verteilung der METs abhängig vom NTproBNP-Wert.**

Streudiagramm der maximal erbrachten Leistung in der Ergometrie abhängig vom NTproBNP-Wert der Patienten (N = 95) mit Korrelationsgerade und Pearson-Korrelationskoeffizient r.

METs, metabolische Äquivalente; NTproBNP, N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; lg, dekadischer Logarithmus.

Die Leistungsfähigkeit der vier Patienten mit Eisenmenger-Syndrom, bei denen eine Spiroergometrie erfolgt war, erwies sich als signifikant reduziert im Vergleich zum Rest des Kollektivs ( $13,05 \pm 3,37$  mL/min·kg vs.  $22,97 \pm 6,31$  mL/min·kg,

$p = 0,002$ ). Dieser Zusammenhang konnte für die Leistung beim Sechs-Minuten-Gehtest nicht nachgewiesen werden ( $p = 0,606$ ).

### 3.2.4 Andere Zusammenhänge

Die Laborwerte TSAT, Hb, Ferritin und Eisen sind alle signifikant miteinander korreliert ( $p < 0,001$ ). Außerdem ist sTfR mit allen diesen Werten außer Hb korreliert ( $p < 0,001$ ).

## 4. Diskussion

### 4.1 Patientenkollektiv der Studie

Von den 310 eingeschlossenen Patienten, waren 51,6 % der EMAH männlich. Damit entsprach die Geschlechterverteilung dieser Studie der klassischen gleichmäßigen Geschlechterverteilung bei EMAH [55]. Auch in anderen Studien zu EMAH lag eine ähnliche Verteilung vor: So war der Anteil männlicher Patienten in dem niederländischen Register „CONgenital CORvitia“ laut einer Studie von Verheugt et al. 50,2 % [56]. Auch Dimopoulos et al. (49,6 %) und Rodríguez-Hernández et al. (56 %) beschrieben in ihren Studien eine ähnliche Geschlechterverteilung [57, 58]. Das mittlere Alter der Patienten betrug 33 Jahre. In den bereits erwähnten anderen EMAH-Kollektiven lag das mediane Alter bei Verheugt et al. bei 35 Jahren, bei Rodríguez-Hernández et al. bei 30 Jahren und das mittlere Alter des Kollektivs von Dimopoulos et al. lag bei 36,5 Jahren [56-58]. Deutlich älter waren hingegen die Herzinsuffizienz-Kollektive von Jankowska et al. und van Haehling et al. mit einem mittleren Alter von 55 und 69 Jahren [53, 59]. Außerdem waren die Patienten der Herzinsuffizienz-Studien deutlich häufiger männlich. Das Kollektiv von Jankowska et al. bestand aus 88 % Männern und das von van Haehling aus 75 % [53, 59].

Bezüglich des Schweregrades der Symptomatik des Düsseldorfer EMAH-Kollektivs lässt sich nur bedingt eine Aussage treffen. Im Vergleich zu einem amerikanischen Kollektiv von Lin et al. und einem Kollektiv der Universitätsmedizin Göttingen scheinen die Düsseldorfer Patienten im Schnitt eine geringere NYHA-Klasse zu haben [60, 61]. Eine NYHA-Klasse I (Lin 49,1 %, Göttingen 75,9 %) wies die Mehrheit der Düsseldorfer Patienten mit 83,5 % auf. 11 % der Patienten wurden NYHA II (Lin 36,1 %, Göttingen 14,9 %), 5,2 % NYHA III (Lin 14,2 %, Göttingen 7,7 %) und 0,3 % NYHA IV (Lin 0,6 %, Göttingen 1,5 %) zugeordnet. Allerdings wurden in die erwähnten Studien nur Patienten mit mittelschweren und schweren angeborenen Herzfehler eingeschlossen, während ein solcher Ausschluss leichter AHF in unserer Studie nicht erfolgt war. Der Unterschied lässt sich also vermutlich durch die Patienten mit leichten AHF erklären, die tendenziell eine geringere Symptomatik und damit eine geringere NYHA-Klasse als Patienten mit mittelschweren oder sogar schweren AHF aufweisen.

Unterstützt wird dies durch unsere Daten bezüglich der einzelnen Herzfehlergruppen. Patienten mit komplexen Herzfehlern litten signifikant häufiger an einer pulmonalen Hypertonie ( $p = 0,002$ ) und waren auch signifikant häufiger antikoaguliert ( $p < 0,001$ ) als die Patienten der anderen Herzfehlergruppen. Auch die Rate an Patienten dieser Gruppe, die ACE-Hemmer ( $p = 0,028$ ), Schleifen-Diuretika ( $p = 0,014$ ) und kaliumsparende Diuretika ( $p = 0,020$ ) einnahmen, war signifikant höher. Patienten mit komplexen Herzfehlern hatten außerdem mit 26 % am häufigsten eine NYHA Klasse  $> I$  ( $p = 0,008$ ).

Der Vergleich der einzelnen Herzfehlerprävalenzen des untersuchten EMAH-Kollektivs des Uniklinikums Düsseldorf mit denen des Kompetenznetzwerks angeborene Herzfehler e.V. zeigt zum Teil starke Abweichungen (s. Abb. 18). Besonders deutlich ist dies z.B. bei den VSDs (31 % und 10,6 %) oder der Fallot'schen Tetralogie (5,5 % und 15,8 %) zu sehen.

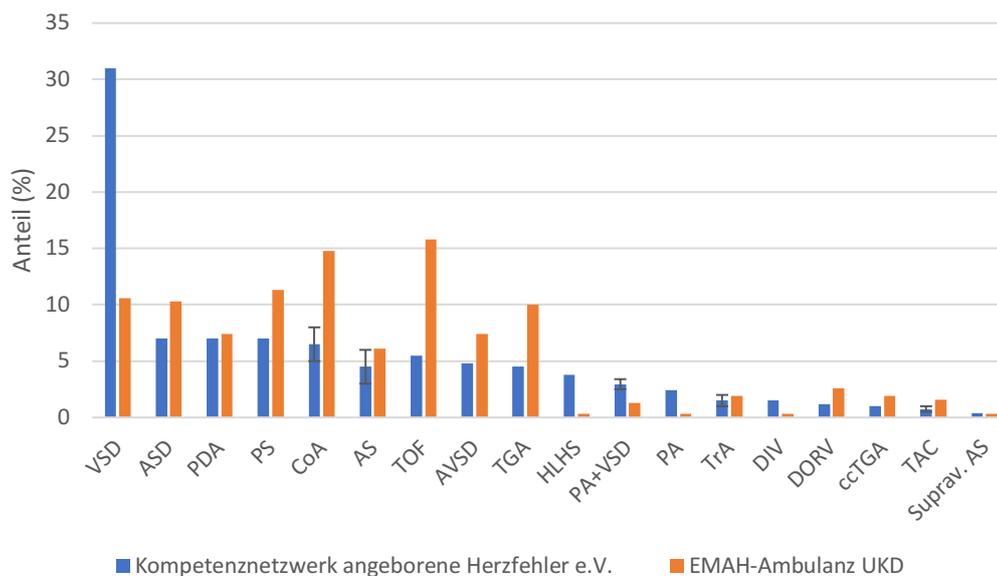


Abb. 18: **Häufigkeiten angeborener Herzfehler.**

Vergleich der Häufigkeiten angeborener Herzfehler zwischen den Patienten der EMAH-Ambulanz des UKD und den Daten des Kompetenznetzwerks angeborene Herzfehler e.V. [20]. VSD, Ventrikelseptumdefekt; ASD, Atriumseptumdefekt; PDA, Persistierender Ductus arteriosus ; PS, Pulmonalklappenstenose; CoA, Aortenisthmusstenose; AS, Aortenklappenstenose; TOF, Fallot-Tetralogie; AVSD, Atrioventrikulärer Septumdefekt; TGA, Transposition der großen Gefäße; HLHS, Hypoplastisches Linksherzsyndrom; PS + VSD, Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt; PA, Pulmonalatresie ohne Ventrikelseptumdefekt; TrA, Trikuspidalatresie; DIV, Double inlet ventricle (singulärer Ventrikel); DORV, Double outlet right ventricle; ccTGA, Angeborene korrigierte Transposition der großen Gefäße; TAC, Truncus arteriosus communis; Suprav. AS, Supravalvuläre Aortenstenose (Williams-Beuren-Syndrom).

Diese Abweichungen sind vermutlich darauf zurück zu führen, dass Patienten mit gut pallierten oder reparierten AHF, die sich subjektiv gesund fühlen, oft nicht

erkennen, dass sie dennoch chronisch herzkrank sind und daher an keine spezialisierte Sprechstunde angebunden sind [9]. In einer Studie von 2021 bezüglich der Versorgungssituation von EMAH gaben 49,7 % der Patienten an, bei Problemen, die mit ihrem AHF zusammenhingen, zuerst ihren Hausarzt zu konsultieren. Fast die Hälfte der Patienten wusste nicht, dass es zertifizierte EMAH-Spezialisten oder -Zentren gibt. [62]

Die Patientenkollektive von Verheugt et al. und Dimopoulos et al. wiesen eine ähnliche Verteilung der einzelnen Herzfehler im Vergleich zu unserem Kollektiv auf [56, 57]. Allerdings wurden in die Studie von Dimopoulos et al. nur azyanotische Patienten eingeschlossen [57]. In der Studie von Rodríguez-Hernández et al. finden sich keine genaue Angaben zu den Prävalenzen einzelner Herzfehler des Kollektivs, allerdings schlossen sie ebenso nur azyanotische Patienten ein, die sich zusätzlich in einem stabilen Zustand befinden mussten [58]. Analysiert wurden die Kollektive von Dimopoulos und Rodríguez-Hernández auch nur in Bezug auf das Vorliegen einer Anämie und nicht, wie in dieser Arbeit, zusätzlich auf einen EM und die funktionelle Kapazität der Patienten [57, 58].

## 4.2 Eisenmangel in EMAH

### 4.2.1 Ergebnisse

Unabhängig von der Definition für EM hatten signifikant mehr weibliche als männliche Patienten einen EM ( $p < 0,001$ ). Dies ist nicht überraschend und hängt unter anderem mit dem geringen Durchschnittsalter der Patienten zusammen. Frauen im gebärfähigen Alter haben z.B. durch Eisenverluste während der Menstruation einen höheren Eisenbedarf, der oft nur ungenügend gedeckt wird [26]. Dass Patienten mit einem EM signifikant jünger waren ( $p = 0,003$ ) als Patienten ohne einen EM, stützt diese These weiter. Aber auch in der Studie von Jankowska et al. hing ein EM signifikant mit dem weiblichen Geschlecht zusammen, Frauen scheinen also auch postmenopausal ein höheres Risiko für das Vorliegen eines EMs zu haben [53].

Wie zu erwarten war, kommt es durch einen EM bei unseren Patienten zu einer gestörten Hämoglobinproduktion. So hing EM signifikant mit einem geringeren Hb-Wert ( $p < 0,001$ ), sowie einem geringeren MCV ( $p < 0,001$ ) zusammen. Ebenso

hatten Patienten mit einem EM signifikant häufiger eine Anämie, als Patienten ohne einen EM ( $p = 0,014$ ).

Nach den Definitionen von Mast et al. ( $p = 0,002$ ) und Camaschella et al. ( $p = 0,043$ ) zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Symptomatik (NYHA-Klasse) und EM bei EMAH. Dieser Zusammenhang wurde auch von Jankowska et al. beschrieben, konnte in unserem Kollektiv mit gleicher Definition aber nicht nachgewiesen werden ( $p = 0,390$ ) [53].

Zwischen der Herzfehlergruppe und einem EM konnte kein Zusammenhang festgestellt werden.

Abhängig von der Definition für EM ergaben sich große Unterschiede in der EM-Prävalenz des Kollektivs. So wiesen 18 % der EMAH nach der strengeren Definition von Mast et al. (Ferritin  $< 30 \mu\text{g/L}$ ) einen EM auf, während nach der großzügigeren Definition von Anker et al. (Ferritin  $< 100 \mu\text{g/L}$  oder  $< 300 \mu\text{g/L}$ , wenn TSAT  $< 20 \%$ ) mit 59 % mehr als die Hälfte der Patienten von einem EM betroffen waren. Bei dem großen Prävalenzunterschied von 41 % im selben Kollektiv ist fraglich, welche EM-Definition sich am besten für das besondere Kollektiv der EMAH-Patienten eignet.

Insbesondere auch für Patienten mit Eisenmenger-Syndrom stellt sich die Frage, mittels welcher Definition ein EM am sichersten erfasst wird. So litten diese Patienten laut der getesteten EM-Definitionen nicht häufiger unter einem EM als der Rest des Kollektivs. Allerdings wiesen sie signifikant höhere sTfR-Werte auf, was ein Hinweis darauf sein kann, dass EM bei diesen Patienten unterdiagnostiziert wird.

## 4.2.2 Prävalenzvergleiche

### 4.2.2.1 Normalbevölkerung

Für einen Vergleich mit der Normalbevölkerung konnte lediglich die Studie von Looker et. al. verwendet werden [50, 63]. In besagter Studie wurde die EM-Prävalenz in der Bevölkerung der Vereinigten Staaten von Amerika in den Jahren 1999 – 2000 untersucht. Die Prävalenzen lagen für Männer und Frauen ab 16 Jahren bei 2 % bzw. 10 %. Nach der gleichen EM-Definition (mangels EPP-Wert konnte nur ein Bereich ermittelt werden) lag die Prävalenz bei den Männern des EMAH-Kollektivs zwischen 1 % und 6 % und bei den Frauen zwischen 9 % und

26 %. Da die Prävalenzen der Normalbevölkerung jeweils innerhalb des berechneten Bereichs lagen, konnte hier kein signifikanter Unterschied zwischen den Eisenmangelprävalenzen der Normalbevölkerung und des EMAH-Patientenkollektivs festgestellt werden.

#### *4.2.2.2 Herzinsuffizienz-Patienten*

Nach der HF-Definition von Anker et al. war die EM-Prävalenz des EMAH-Kollektivs sowohl insgesamt (59 %), als auch bei den weiblichen Patienten (85 %) höher als im CHF-Kollektiv (37 und 43 %) (s. Abb. 19) [53, 59]. Diese Differenz zwischen EMAH- und CHF-Kollektiv ist auf die hohe EM-Prävalenz bei weiblichen EMAH-Patienten zurückzuführen. Das EMAH-Kollektiv ist mit durchschnittlich 33 Jahren weitaus jünger, als die CHF-Kollektive der beiden Studien mit einem Durchschnittsalter von 55 Jahren (Jankowska et al.) und 69 Jahren (van Haehling et al.) [53, 59]. Außerdem lag der Anteil von Männern bei 88 % und 75 %. Der Anteil an menstruierenden Frauen ist damit im verglichenen EMAH-Kollektiv deutlich größer und ihre Ferritin-Werte geringer. Dies kann ein möglicher Grund für ein höheres Vorkommen von EM nach dieser Definition sein. Für unser junges Kollektiv müssten demnach evtl. geringere Ferritin-Grenzwerte gewählt werden, um nicht auch viele, vermutlich nicht von EM betroffene, Patientinnen falsch zu erfassen. Bei den Männern zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Vorkommen von EM im Vergleich zu den CHF-Kollektiven [53, 59], was wiederum darauf hinweist, dass die gewählte Definition zumindest für Männer des EMAH-Kollektivs geeignet sein könnte.

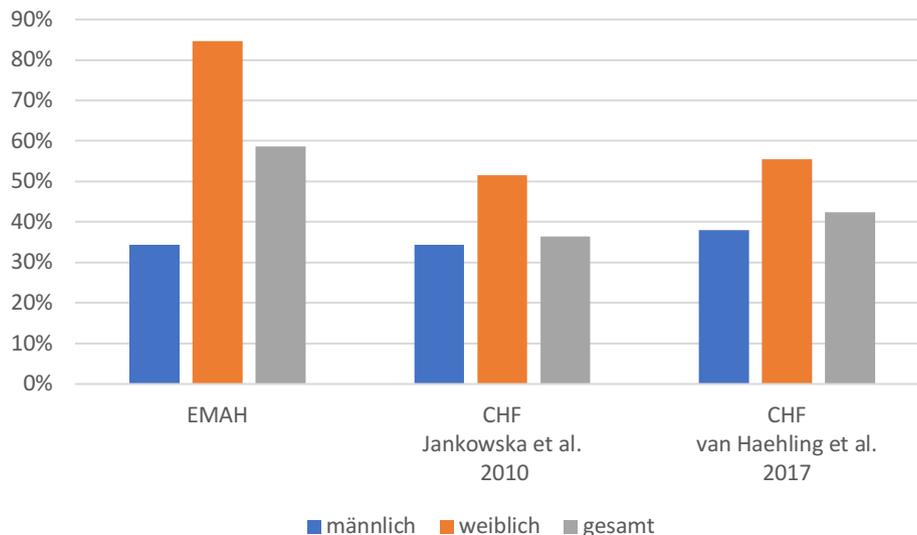


Abb. 19: **Eisenmangel-Prävalenz nach HF-Definition.**

Vergleich der Prävalenzen zwischen EMAH-Kollektiv und dem CHF-Kollektiv. Für das CHF-Kollektiv werden zwei verschiedene Studien von Jankowska et al. und van Haehling et al. verglichen. EMAH, Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern; CHF, chronische Herzinsuffizienz; HF, Herzinsuffizienz.

## 4.3 Anämie in EMAH

### 4.3.1 Ergebnisse

Eine Anämie hatten 8 % der weiblichen und 2,5 % der männlichen Patienten des EMAH-Kollektivs. Von den 13 Anämien waren sechs mikrozytär und sieben normozytär. In der Studie von Rodriguez-Hernandez et al. lag der Anteil mikrozytärer Anämien bei 43 % und war damit vergleichbar hoch wie in unserem Kollektiv. Insgesamt bestand auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem niedrigeren MCV und dem Vorliegen einer Anämie ( $p < 0,001$ ), was darauf hinweist, dass EM auch in unserem EMAH-Kollektiv eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Anämien spielt. Ähnliches beobachteten auch Dimopoulos et al. und Rodriguez-Hernandez et al. in ihren EMAH-Kollektiven [57, 58]. Nach den Definitionen von Peyrin-Birout et al., Mast et al. und Camaschella et al. lag bei acht der 13 Anämie-Patienten gleichzeitig ein EM vor. Nach der Definition von Anker et al. waren es neun Patienten. Die Relevanz von EM wird dadurch weiter verdeutlicht, dass sich für alle Definitionen, bis auf die von Anker et al., ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines EMs und einer Anämie zeigte ( $p = 0,001; 0,003; 0,006; 0,014$ ).

Außerdem hatten Patienten mit einer Anämie signifikant häufiger eine NYHA-Klasse > I ( $p = 0,045$ ), einen höheren NTproBNP-Wert ( $p = 0,010$ ), eine geringere TSAT ( $p = 0,003$ ) und einen geringeren Ferritin-Wert ( $p = 0,030$ ) als Patienten ohne Anämie. Die Zusammenhänge zwischen Anämie und Ferritin und NTproBNP konnten auch Rodriguez-Hernandez et al. in ihrem Kollektiv nachweisen [58]. Auch die Einnahme von ACE-Hemmern ( $p = 0,042$ ), AT<sub>1</sub>-Antagonisten ( $p = 0,012$ ) und Betablockern ( $p = 0,023$ ) hing signifikant mit dem Vorliegen einer Anämie zusammen. Dies weist zusammen mit der höheren NYHA-Klasse und den höheren NTproBNP-Werten bei anämischen Patienten darauf hin, dass vor allem schwerer betroffene Patienten gefährdet sind eine Anämie zu entwickeln. Insbesondere dieser Teil der Patienten sollte regelmäßig hierauf untersucht und gegebenenfalls behandelt werden. Andererseits könnte auch die Anämie selbst einer der Gründe für eine höhere NYHA-Klasse sein. Anämien verringern die Leistungsfähigkeit und hingen in unserem Kollektiv auch mit Luftnot signifikant zusammen ( $p = 0,019$ ).

Auch mit chronischer Niereninsuffizienz ( $p = 0,022$ ) und der Einnahme von Diuretika ( $p = 0,006$ ) zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang. Durch einen Erythropoetinmangel kommt es bei niereninsuffizienten Patienten häufig zu einer normochromen Anämie [64]. Analog fanden auch Dimopoulos et al., dass eine Diuretika-Einnahme ein unabhängiger Hinweis für eine Anämie ist [57].

## 4.3.2 Prävalenzvergleiche

### 4.3.2.1 Normalbevölkerung

Die Anämie-Prävalenz in diesem EMAH-Kollektiv lag bei 4,2 %. Es wird geschätzt, dass die Prävalenz in Europa 5 – 10 % beträgt [27]. Damit liegt unser Kollektiv etwas unter der erwarteten Häufigkeit. Bei den Patientinnen im reproduktiven Alter (15 – 49) lag die Prävalenz von Anämie in unserem Kollektiv bei nur 6 %. Dies ist deutlich geringer als die von der WHO geschätzte Prävalenz in der gleichen Altersgruppe der deutschen Normalbevölkerung (18 %) [28, 65].

### 4.3.2.2 Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern

Im Vergleich zu den 4,2 % anämischen Patienten in unserem Kollektiv hatten in einem vergleichbaren Kollektiv von Martínez-Quintana et al. 8,6 % der EMAH eine

Anämie [66]. In der Studie von Rodríguez-Hernández et al. waren es 9 % der Patienten. Zusätzlich konnte dort ein Zusammenhang zwischen der Komplexität des Herzfehlers und einer höheren Anämie-Prävalenz (33 %) beschrieben werden [58]. Diesen Zusammenhang gab es in unserem EMAH-Kollektiv nicht. Noch häufiger kam eine Anämie mit 13,1 % im Kollektiv von Dimopoulos et al. vor. Zusätzlich wurde dort eine höhere Prävalenz bei Patienten mit ccTGA oder Ebstein-Anomalie beschrieben [57]. Auch dieser Zusammenhang bestand im düsseldorfer Kollektiv nicht.

#### *4.3.2.3 Herzinsuffizienz-Patienten*

Die Anämie-Prävalenz im EMAH-Kollektiv lag mit 4,2 % deutlich unter den Anämie-Prävalenzen des CHF-Kollektivs von van Haehling et al. (18,9 %) und Ezekowitz et al. (17 %) [59]. Dieser Unterschied wird vor allem an dem geringeren Alter (33 vs. 69 bzw. 78 Jahre) der EMAH liegen und daran, dass sie größtenteils keine Symptome hatten (83,5 % NYHA I), wohingegen in die Studie von van Haehling et al. zum Beispiel nur Patienten mit Symptomen eingeschlossen wurden. Damit handelt es sich bei diesem CHF-Kollektiv um ein deutlich kränkeres Kollektiv, nicht nur in Bezug auf kardiale Erkrankungen, sondern vermutlich auch in Bezug auf andere Erkrankungen. Unterstützt wird diese Hypothese auch durch die deutlich häufigere Einnahme von Medikamenten im Vergleich zu unserem Kollektiv [59]. Dass mit steigendem Alter die Prävalenz von Anämie steigt, wurde schon in mehreren Studien gezeigt [36, 67, 68], wobei es einen weiteren Prävalenz-Höhepunkt für Frauen zwischen 40 und 49 Jahren gibt [68]. In der Studie von van Haehling et al. hatte nur jeder zweite Patient mit Anämie einen EM [59]. In der Studie von Ezekowitz et al. waren es sogar nur 21 % [36]. Im Gegensatz hierzu hatten unabhängig von der EM-Definition etwa zwei Drittel der EMAH mit Anämie gleichzeitig einen Eisenmangel, was verdeutlicht, dass obwohl die Prävalenz von Anämien selbst geringer ist, EM eine wichtige Rolle in ihrer Genese bei EMAH spielt.

## 4.4 Funktionelle Kapazität in EMAH

### 4.4.1 Ergebnisse

Im CHF-Kollektiv wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von EM und der max.  $VO_2$  berichtet [51]. Im EMAH-Kollektiv zeigte sich hier kein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,741$ ). Allerdings konnte zwischen Ferritin und den erreichten METs in der Ergometrie eine signifikante Korrelation nachgewiesen werden ( $r = 0,201$ ;  $p = 0,048$ ).

Zwischen Anämie und Belastbarkeit konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden, weder für max.  $VO_2$  ( $p = 0,058$ ) noch für die erreichten METs bei der Ergometrie ( $p = 0,110$ ). Allerdings hatten von den 154 Patienten, bei denen eine Spiroergometrie durchgeführt wurde, nur sieben eine Anämie. Bei diesen Patienten lag die max.  $VO_2$  im Mittel bei 18,21 mL/min·kg, wohingegen sie bei Patienten ohne Anämie bei 22,93 mL/min·kg lag. Bei einem größeren Kollektiv, mit mehr anämischen Patienten könnte sich der beobachtete Zusammenhang ggf. als signifikant erweisen. Außerdem befanden sich unter den Patienten, bei denen eine Spiroergometrie durchgeführt wurde, vier Patienten mit einem Eisenmenger-Syndrom, welche eine Polyglobulie aufwiesen. Sie wurden daher nicht als anämische Patienten erfasst. Ihre Leistungsfähigkeit war jedoch signifikant reduziert im Vergleich zum Rest des Kollektivs. Wurden diese Patienten bei der Auswertung nicht berücksichtigt, so ergab sich zwischen Anämie und der max.  $VO_2$  trotz der geringen Zahl anämischer Patienten ein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,041$ ).

Dieser Zusammenhang zeigte sich deutlicher in Bezug auf den Hb-Wert. Ein niedrigerer Hb-Wert korrelierte signifikant mit einer schlechteren Belastbarkeit, sowohl für max.  $VO_2$  ( $r = 0,221$ ,  $p = 0,006$ ), als auch für die METs bei der Ergometrie ( $r = 0,292$ ,  $p = 0,004$ ). Noch eindeutiger wurde diese Korrelation für die max.  $VO_2$ , wenn man auch hier die Patienten mit Eisenmenger-Syndrom und einhergehender Polyglobulie von der Auswertung ausschloss ( $r = 0,309$ ,  $p < 0,001$ ).

Signifikante Zusammenhänge zeigten sich auch zwischen der Belastbarkeit und NYHA-Klasse der Patienten. Wie zu erwarten schnitten die Patienten mit einer NYHA-Klasse  $> I$  schlechter in den Funktionsuntersuchungen ab, als asymptotische Patienten ( $p < 0,001$ ). Bei ihnen lag die mittlere max.  $VO_2$  bei nur  $16,7 \pm 4,5$  mL/min·kg und die erreichten METs bei  $4,5 \pm 0,6$ , während sie bei

Patienten der NYHA-Klasse I bei  $24,2 \pm 6,0$  mL/min·kg und  $8,0 \pm 2,0$  lagen. Auch zeigten Frauen eine signifikant schlechtere Belastbarkeit als Männer [69, 70]. Beim Sechs-Minuten-Gehtest konnte kein Leistungsunterschied abhängig von der NYHA-Klasse oder dem Geschlecht festgestellt werden.

Neben der NYHA-Klasse korrelierte auch ein höherer NTproBNP-Wert mit einer schlechteren Belastbarkeit. Diese Korrelation erwies sich als signifikant sowohl für die Spiroergometrie ( $r = -0,507$ ;  $p < 0,001$ ) als auch für die Ergometrie ( $r = -0,341$ ;  $p = 0,001$ ).

## 4.4.2 Prävalenzvergleiche

### 4.4.2.1 Normalbevölkerung

Im Vergleich zur Normalbevölkerung zeigte das Düsseldorfer EMAH-Kollektiv in den Funktionstests eine eingeschränkte Belastbarkeit. So betrug die max.  $\text{VO}_2$  gemessen in der Spiroergometrie  $24,5 \pm 6,9$  mL/min·kg bei den Männern und  $20,4 \pm 5,0$  mL/min·kg bei den Frauen. Als Referenzwert für gesunde Probanden, die 30-39 Jahre alt sind, gibt eine niederländische Studie für Männer  $45,50 \pm 7,62$  mL/min·kg und für Frauen  $35,84 \pm 8,03$  mL/min·kg an [69]. Die *Study of Health in Pomerania* gibt für 30-jährige Männer  $35,9$  mL/min·kg und ebenso alte Frauen  $29,3$  mL/min·kg an [70].

Auch bei der Ergometrie schnitten die EMAH Patienten schlecht im Vergleich zur Normalbevölkerung ab. METs  $< 9$  gelten für Männer mit 30 – 49 Jahren als schlecht, während Werte von 9 - 12 als unterdurchschnittlich gelten [71]. Die Männer unseres Kollektivs lagen mit einem Mittelwert von  $8,3 \pm 2,2$  also deutlich unter den erwarteten Werten für einen gesunden Probanden.

Die Patienten liefen beim Sechs-Minuten-Gehtest im Mittel  $366 \pm 113$  m. Bei gesunden Probanden erwartet man eine Gehstrecke von  $581 \pm 67$  m bei Frauen und  $609 \pm 80$  m bei Männern [72]. Diese großen Unterschiede rühren vermutlich daher, dass es sich bei den Patienten, die den Gehtest anstelle einer der anderen Belastbarkeitsuntersuchungen durchführten, um einen sehr kranken Teil der Patienten handelte. So hatten sieben der 17 Patienten ein Eisenmangel-Syndrom, während fünf Patienten eine geistige Retardierung hatten (drei davon ohne

Eisenmenger-Syndrom). Auch war die Kollektivgröße mit nur 17 Patienten sehr klein.

#### *4.4.2.2 Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern*

Eine ähnlich eingeschränkte Belastbarkeit von EMAH beschreiben auch Diller et al. bei einem londoner sowie Hösch bei einem göttinger-EMAH-Kollektiv [61, 73]. Die Patienten aus Göttingen hatten eine max.  $VO_2$  von  $23,4 \pm 8,4$  mL/min·kg, während die londoner Patienten eine max.  $VO_2$  von  $21,7 \pm 8,5$  mL/min·kg erreichten. Diese Ergebnisse decken sich sehr gut mit dem Mittelwert von  $22,7 \pm 6,4$  mL/min·kg, der in unserem Kollektiv bestimmt wurde. Analog zu den Daten von Diller et al. fällt auch in dem Düsseldorfer Kollektiv auf, dass selbst asymptotische EMAH eine eingeschränkte Belastbarkeit ( $24,2 \pm 6,0$  mL/min·kg) im Vergleich zur Normalbevölkerung aufweisen. Dies kann als Hinweis dafür angesehen werden, dass die NYHA-Klasse bei EMAH die wahre Einschränkung der funktionellen Kapazität unterschätzt [73]. Dies liegt vermutlich daran, dass die Patienten, durch eine lebenslange Anpassung an ihre Einschränkungen, die tatsächlichen Auswirkungen auf ihre Leistungsfähigkeit subjektiv nicht wahrnehmen. Zu einem ähnlichen Schluss kommen auch Diller et al. [73]. Besondere Relevanz hat dies, da festgestellt werden konnte, dass eine niedrigere max.  $VO_2$  mit einem erhöhten Risiko für Anzahl und Dauer von Krankenhausaufenthalten und Tod einhergeht [73].

#### *4.4.2.3 Herzinsuffizienz-Patienten*

Beim Vergleich mit zwei Studien, in denen die körperliche Belastbarkeit von Patienten mit einer chronischen HF untersucht wurde, zeigte unser Kollektiv in der Spiroergometrie eine bessere Belastbarkeit ( $22,7 \pm 6,4$  mL/min·kg vs.  $16,5 \pm 5,1$  mL/min·kg bzw.  $14,6 \pm 4,4$  mL/min·kg) [51, 54]. Die noch schlechtere Belastbarkeit der HF-Kollektive in der Spiroergometrie wird zum einen durch das deutlich höhere Alter der Patienten begründet sein. Mit einem Alter von  $55 \pm 11$  und  $64 \pm 11$  Jahren sind die Patienten im Schnitt fast doppelt so alt, wie unsere Patienten. Ein weiterer Grund könnte die durchschnittlich höhere NYHA-Klasse der Patienten in beiden Studien von NYHA > II sein. Besonders stark betroffene EMAH absolvierten anstelle einer Spiroergometrie häufig nur einen Sechs-Minuten-

Gehtest. Bei diesem schnitten die AHF-Patienten unserer Studie mit nur  $366 \pm 113$  m im Vergleich zu  $448 \pm 126$  m bei den HF-Patienten schlechter ab [51].

#### 4.5 Limitationen der Studie

Eine der Hauptlimitationen der vorliegenden Arbeit ist das retrospektive Studiendesign. Dieses erlaubte keine nachträgliche Ergänzung von Daten zur Erhöhung der Qualität der Datenerhebung. Es war nur bei 154 von 310 Patienten eine Spiroergometrie erfolgt und bei nur 97 Patienten lagen Daten zu einer Ergometrie vor. Dadurch wurde das Studienkollektiv in Bezug auf diese Untersuchungen kleiner, was eine weitere Limitation der Studie, die geringe Kollektivgröße, verschärft. Eine geringe Anzahl an Patienten ist in der EMAH-Forschung ein generelles Problem. So lag die Patientenzahl der anderen in dieser Studie erwähnten EMAH-Kollektive auch nur zwischen 207 und 830 Patienten [57, 58, 61, 66, 73]. Da eine kleine Studienpopulation zu geringen Fallzahlen führt, wie in unserem Fall z.B. in Bezug auf Anämie (13 Patienten), limitiert dies die Genauigkeit der statistischen Untersuchungen. Ergänzend zu dieser monozentrischen Studie sollten also prospektive, multizentrische Beobachtungsstudien durchgeführt werden, die eine größere Kollektivgröße gewährleisten. Außerdem sollten die Daten nach vorher festgelegten Standards erhoben werden, um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Eine weitere Schwierigkeit liegt in der Definition von EM. Da es keine allgemeingültige Definition für EM gibt [47], nutzen die unterschiedlichen Studien verschiedene Definitionen. Dies gilt insbesondere dann, wenn es sich um unterschiedliche Patientengruppen handelt. Um dieser Problematik zu begegnen, wurden hier verschiedene Definitionen für EM getestet. Welche Definition in Zukunft insbesondere für EMAH geeignet ist, sollte ebenso Inhalt zukünftiger Studien sein.

#### 4.6 Schlussfolgerungen und Ausblick

Ziel dieser Arbeit war es, die Prävalenzen von EM und Anämie, sowie deren Zusammenhänge mit Symptomatik und Belastbarkeit bei EMAH zu bestimmen. Daher wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Die Prävalenzen von EM und Anämie sind bei EMAH höher im Vergleich zur Normalbevölkerung.

Diese Hypothese konnte mit unserem Kollektiv nicht bestätigt werden. Weder für EM noch für Anämie konnte eine höhere Prävalenz bei EMAH als in der Normalbevölkerung festgestellt werden. Allerdings zeigte sich je nach EM-Definition ein großer Prävalenzunterschied von EM. Es ist fraglich, ob für die Bestimmung eines EM bei EMAH nicht eine andere EM-Definition von Nöten ist als für die Normalbevölkerung.

2. EM und Anämie sind bei EMAH mit geringerer Belastbarkeit assoziiert.

Diese Hypothese konnte in Teilen bestätigt werden. Zwar konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen EM und Belastbarkeit nachgewiesen werden, jedoch zeigte sich eine Assoziation zwischen Anämie und einer geringeren Belastbarkeit bei EMAH. Schloss man die Patienten mit einem Eisenmangel-Syndrom von der Auswertung aus, so ergab sich zwischen Anämie und max.  $\text{VO}_2$  ein signifikanter Zusammenhang. Als noch deutlicher erwies sich der signifikante Zusammenhang zwischen Hb-Wert und Belastbarkeit. Je geringer der Hb-Wert der Patienten, desto schlechter schnitten sie in den Belastbarkeitsuntersuchungen ab.

Das Patientenkollektiv der EMAH wächst durch die modernen Behandlungsmethoden stetig an und seine optimale medizinische Behandlung bringt neue Herausforderungen mit sich. Weitere wissenschaftliche Studien, vorzugsweise prospektive, multizentrische Beobachtungsstudien mit großer Kollektivgröße, sind notwendig, um EM insbesondere für EMAH zu definieren und Risikogruppen innerhalb des EMAH-Kollektivs besser identifizieren zu können. Ob eine Eisensubstitution bei EMAH eine Besserung der Belastbarkeit bewirkt, sollte ebenso Thema dieser Arbeiten sein.

## 5. Literaturverzeichnis

1. van der Linde, D., et al., *Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(21): p. 2241–7.
2. Liu, Y., et al., *Global birth prevalence of congenital heart defects 1970–2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies*. Int J Epidemiol, 2019. **48**(2): p. 455–463.
3. Khairy, P., et al., *Changing mortality in congenital heart disease*. J Am Coll Cardiol, 2010. **56**(14): p. 1149–57.
4. Moons, P., et al., *Temporal trends in survival to adulthood among patients born with congenital heart disease from 1970 to 1992 in Belgium*. Circulation, 2010. **122**(22): p. 2264–72.
5. Mandalenakis, Z., et al., *Survival in Children With Congenital Heart Disease: Have We Reached a Peak at 97%?* J Am Heart Assoc, 2020. **9**(22): p. e017704.
6. Marelli, A.J., et al., *Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010*. Circulation, 2014. **130**(9): p. 749–56.
7. Seidel, L., et al., *Facts about the General Medical Care of Adults with Congenital Heart Defects: Experience of a Tertiary Care Center*. J Clin Med, 2020. **9**(6).
8. Gerd Herold und Mitarbeiter, *Innere Medizin*. Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern (EMAH). 2018.
9. Freilinger, S., et al., *Aktuelles zur Versorgungssituation von Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler in Deutschland*, in *herzmedizin*. 2021, Mediengruppe Oberfranken – Fachverlage GmbH & Co. KG. p. 6.
10. Mair, J., et al., *[Adults with congenital heart disease presenting to the emergency department : Potential pitfalls]*. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2022. **117**(2): p. 100–111.
11. Neidenbach, R., et al., *Improving medical care and prevention in adults with congenital heart disease—reflections on a global problem—part I: development of congenital cardiology, epidemiology, clinical aspects, heart failure, cardiac arrhythmia*. Cardiovasc Diagn Ther, 2018. **8**(6): p. 705–715.

12. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. *EMAH Zertifizierung von überregionalen EMAH-Zentren & EMAH-Schwerpunkten*. [cited 2022 24.08.22]; Available from: <https://emah.dgk.org>.
13. Bundesärztekammer, *(Muster-)Weiterbildungsordnung 2018*, A.d.d. Ärztekammern, Editor. 2018: Berlin.
14. Ärztekammer Nordrhein, *Weiterbildungsordnung der Ärztekammer Nordrhein*. 2020.
15. Redaktion, P. *Embryonale Herzentwicklung*. 08.2019 19.05.2022]; Available from: <https://www.pschyrembel.de/Embryonale%20Herzentwicklung/AOVVK>.
16. MEDICO, P. *Informationen zum Bereich Angeborene Herzfehler*. Angeborene Herzfehler 19.05.2022]; Available from: <https://www.primomedico.com/de/behandlung/angeborene-herzfehler/>.
17. Baumgartner, H., et al., *2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease*. Eur Heart J, 2021. **42**(6): p. 563–645.
18. Stout, K.K., et al., *2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. Circulation, 2019. **139**(14): p. e698–e800.
19. Blum, U., et al., *Kompendium angeborene Herzfehler bei Kindern*. 2021.
20. Kompetenznetz Angeborene Herzfehler e. V. *Angeborene Herzfehler*. 19.05.2022]; Available from: <https://www.kompetenznetz-ahf.de/wir/presse/zahlen-und-fakten/>.
21. Beckmann, A., et al., *German Registry for Cardiac Operations and Interventions in Patients with Congenital Heart Disease: Report 2020–Comprehensive Data from 6 Years of Experience*. Thorac Cardiovasc Surg, 2021. **69**(S 03): p. e21–e31.
22. Neidenbach, R., et al., *Angeborene Herzfehler im Langzeitverlauf*. Pädiatrie, 2017. **29**(6): p. 28–33.
23. Ministeri, M., et al., *Common long-term complications of adult congenital heart disease: avoid falling in a H.E.A.P.* Expert Rev Cardiovasc Ther, 2016. **14**(4): p. 445–62.

24. Zimmermann, M.B. and R.F. Hurrell, *Nutritional iron deficiency*. The Lancet, 2007. **370**(9586): p. 511–520.
25. Hastka, J., G. Metzgeroth, and N. Gattermann. *Eisenmangel und Eisenmangelanämie*. 2021 Juli 2021.
26. Gerd Herold und Mitarbeiter, *Innere Medizin*. Eisenmangel und Eisenmangelanämie. 2018.
27. Hastka, J., G. Metzgeroth, and N. Gattermann. *Eisenmangel und Eisenmangelanämie*. 2022 Juli 2022 16.11.2022]; Available from: [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/eisenmangel\\_und\\_eisenmangelanaemie/@@guideline/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/eisenmangel_und_eisenmangelanaemie/@@guideline/html/index.html).
28. WHO, *Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005 : WHO global database on anaemia*. 2008, World Health Organization.
29. WHO, *Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity*. 2011, World Health Organization.
30. Gerd Herold und Mitarbeiter, *Innere Medizin*. Eisenstoffwechsel. 2018.
31. Lopez, A., et al., *Iron deficiency anaemia*. Lancet, 2016. **387**(10021): p. 907–16.
32. Auerbach, M. and J.W. Adamson, *How we diagnose and treat iron deficiency anemia*. Am J Hematol, 2016. **91**(1): p. 31–8.
33. Okonko, D.O., et al., *Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(12): p. 1241–51.
34. Klip, I.T., et al., *Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis*. Am Heart J, 2013. **165**(4): p. 575–582 e3.
35. Jankowska, E.A., et al., *Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives*. Eur Heart J, 2013. **34**(11): p. 816–29.
36. Ezekowitz, J.A., F.A. McAlister, and P.W. Armstrong, *Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure*. Circulation, 2003. **107**(2): p. 223–5.
37. Cohen-Solal, A., et al., *High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure*. Eur J Heart Fail, 2014. **16**(9): p. 984–91.

38. Rangel, I., et al., *Iron deficiency status irrespective of anemia: a predictor of unfavorable outcome in chronic heart failure patients*. *Cardiology*, 2014. **128**(4): p. 320–6.
39. Anker, S. D., et al., *Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency*. *N Engl J Med*, 2009. **361**(25): p. 2436–48.
40. Ponikowski, P., et al., *Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency†*. *Eur Heart J*, 2015. **36**(11): p. 657–68.
41. Ponikowski, P., et al., *Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial*. *The Lancet*, 2020. **396**(10266): p. 1895–1904.
42. McDonagh, T.A., et al., *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. *Eur Heart J*, 2021. **42**(36): p. 3599–3726.
43. Silverberg, D.S., et al., *Intravenous iron in heart failure: beyond targeting anemia*. *Curr Heart Fail Rep*, 2011. **8**(1): p. 14–21.
44. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. *Zertifizierte EMAH-Zentren*. EMAH – Zertifizierung von überregionalen EMAH-Zentren & EMAH-Schwerpunkten 2022 22.11.2022; Available from: <https://emah.dgk.org/zertifizierte-emah-zentren/>.
45. Buck, T., et al., *Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie*. *Clinical Research in Cardiology Supplements*, 2009. **4**(S1): p. 3–51.
46. Hoppe, U.C., et al., *[Guidelines for therapy of chronic heart failure]*. *Z Kardiol*, 2005. **94**(8): p. 488–509.
47. Peyrin-Biroulet, L., N. Williet, and P. Cacoub, *Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review*. *Am J Clin Nutr*, 2015. **102**(6): p. 1585–94.
48. Camaschella, C., *Iron-deficiency anemia*. *N Engl J Med*, 2015. **372**(19): p. 1832–43.
49. Mast, A.E., et al., *Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations*. *Clinical chemistry*, 1998. **44** 1: p. 45–51.
50. Looker, A. C., et al., *Prevalence of Iron Deficiency in the United States*. *JAMA*, 1997. **277**(12): p. 973–976.

51. Ebner, N., et al., *The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure*. Int J Cardiol, 2016. **205**: p. 6–12.
52. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur Heart J, 2016. **37**(27): p. 2129–2200.
53. Jankowska, E. A., et al., *Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure*. Eur Heart J, 2010. **31**(15): p. 1872–80.
54. Jankowska, E. A., et al., *Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure*. J Card Fail, 2011. **17**(11): p. 899–906.
55. Riecker, G., *Angeborene Herzfehler*, in *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der Gefäße*, G. Riecker, Editor. 1982, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 237–263.
56. Verheugt, C. L., et al., *Gender and outcome in adult congenital heart disease*. Circulation, 2008. **118**(1): p. 26–32.
57. Dimopoulos, K., et al., *Anemia in adults with congenital heart disease relates to adverse outcome*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(22): p. 2093–100.
58. Rodriguez-Hernandez, J.L., F. Rodriguez-Gonzalez, and E. Martinez-Quintana, *Anemia in Adolescents and Young Adult Patients With Congenital Heart Disease*. J Pediatr Hematol Oncol, 2018. **40**(8): p. 620–624.
59. von Haehling, S., et al., *Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: The PrEP Registry*. Clin Res Cardiol, 2017. **106**(6): p. 436–443.
60. Lin, E. Y., et al., *Predicting Outcomes Using the Heart Failure Survival Score in Adults with Moderate or Complex Congenital Heart Disease*. Congenit Heart Dis, 2015. **10**(5): p. 387–95.
61. Hösch, T.H., *Herzinsuffizienz bei Erwachsenen mit einem angeborenen Herzfehler – wie zuverlässig ist die klinische Schweregradeinteilung nach NYHA bei der Beurteilung der Herzinsuffizienz dieser Patienten? [Dissertation]*. 2019, Göttingen: Medizinische Fakultät der Georg-August-Universität zu Göttingen.

62. Neidenbach, R., et al., *Systematic assessment of health care perception in adults with congenital heart disease in Germany*. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2021. **11**(2): p. 481–491.
63. Looker, A.C., M.E. Cogswell, and E.W. Gunter, *Iron deficiency—United States, 1999–2000*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2002. **51**(40): p. 897–9.
64. Gerd Herold und Mitarbeiter, *Innere Medizin*. Renale Anämie. 2018.
65. WHO, *The global prevalence of anaemia in 2011*. 2015, World Health Organization.
66. Martinez–Quintana, E. and F. Rodriguez–Gonzalez, *Iron deficiency anemia detection from hematology parameters in adult congenital heart disease patients*. *Congenit Heart Dis*, 2013. **8**(2): p. 117–23.
67. Go, A.S., et al., *Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study*. *Circulation*, 2006. **113**(23): p. 2713–23.
68. Le, C.H., *The Prevalence of Anemia and Moderate–Severe Anemia in the US Population (NHANES 2003–2012)*. *PLoS One*, 2016. **11**(11): p. e0166635.
69. van der Steeg, G.E. and T. Takken, *Reference values for maximum oxygen uptake relative to body mass in Dutch/Flemish subjects aged 6–65 years: the LowLands Fitness Registry*. *Eur J Appl Physiol*, 2021. **121**(4): p. 1189–1196.
70. Koch, B., et al., *Reference values for cardiopulmonary exercise testing in healthy volunteers: the SHIP study*. *Eur Respir J*, 2009. **33**(2): p. 389–97.
71. Jette, M., K. Sidney, and G. Blumchen, *Metabolic equivalents (METs) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity*. *Clin Cardiol*, 1990. **13**(8): p. 555–65.
72. Cazzoletti, L., et al., *Six–minute walk distance in healthy subjects: reference standards from a general population sample*. *Respir Res*, 2022. **23**(1): p. 83.
73. Diller, G.P., et al., *Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication*. *Circulation*, 2005. **112**(6): p. 828–35.

## 6. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### 6.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: <b>Verteilung der Herzfehlergruppen.</b>	23
Abb. 2: <b>Verteilung der Systemventrikel.</b>	23
Abb. 3: <b>Verteilung der Ferritin-Werte.</b>	27
Abb. 4: <b>Eisenmangel-Prävalenzvergleich der Geschlechter.</b>	28
Abb. 5: <b>Eisenmangel-Prävalenzvergleich der Herzfehlergruppen.</b>	29
Abb. 6: <b>Verteilung der NYHA-Klassen.</b>	30
Abb. 7: <b>NYHA-Prävalenzen in den vier Herzfehlergruppen.</b>	31
Abb. 8: <b>Pumpfunktion des Systemventrikels.</b>	32
Abb. 9: <b>Verteilung der maximalen Sauerstoffaufnahme pro Körpergewicht abhängig von Eisenmangel.</b>	34
Abb. 10: <b>Verteilung der maximalen Sauerstoffaufnahme pro Körpergewicht abhängig von Anämie.</b>	36
Abb. 11: <b>Verteilung der maximalen Sauerstoffaufnahme pro Körpergewicht abhängig vom Hämoglobin-Wert.</b>	37
Abb. 12: <b>Verteilung der METs abhängig vom Hämoglobin-Wert.</b>	37
Abb. 13: <b>Verteilung der maximalen Sauerstoffaufnahme pro Körpergewicht nach Herzfehlergruppen.</b>	38
Abb. 14: <b>Verteilung der metabolischen Äquivalente nach Herzfehlergruppen.</b>	39
Abb. 15: <b>Anteil spiroergometrisch und ergometrisch untersuchter Patienten nach Herzfehlergruppen.</b>	40
Abb. 16: <b>Verteilung der maximalen Sauerstoffaufnahme abhängig vom NTproBNP-Wert.</b>	41
Abb. 17: <b>Verteilung der METs abhängig vom NTproBNP-Wert.</b>	41
Abb. 18: <b>Häufigkeiten angeborener Herzfehler.</b>	44
Abb. 19: <b>Eisenmangel-Prävalenz nach HF-Definition.</b>	48
Abb. 20: <b>Vollständige Verteilung der Ferritin-Werte.</b>	63

### 6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: <b>Häufigkeiten angeborener Herzfehler.</b>	3
Tabelle 2: <b>Typische Rest- und Folgezustände bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern.</b>	7
Tabelle 3: <b>Definitionen für Eisenmangel.</b>	19
Tabelle 4: <b>Allgemeine Patientencharakteristika.</b>	21
Tabelle 5: <b>Häufigkeiten angeborener Herzfehler im EMAH-Kollektiv des Uniklinikums Düsseldorf.</b>	22
Tabelle 6: <b>Begleiterkrankungen des Patientenkollektivs.</b>	24
Tabelle 7: <b>Medikation des Patientenkollektivs.</b>	25
Tabelle 8: <b>Laborwerte des Patientenkollektivs.</b>	26
Tabelle 9: <b>Logarithmierte Laborwerte des Patientenkollektivs.</b>	27
Tabelle 10: <b>Belastbarkeitsuntersuchungen des Patientenkollektivs.</b>	32
Tabelle 11: <b>Korrelationsmaße für verschiedene Eisenmangeldefinitionen.</b>	64

## 7. Anhang

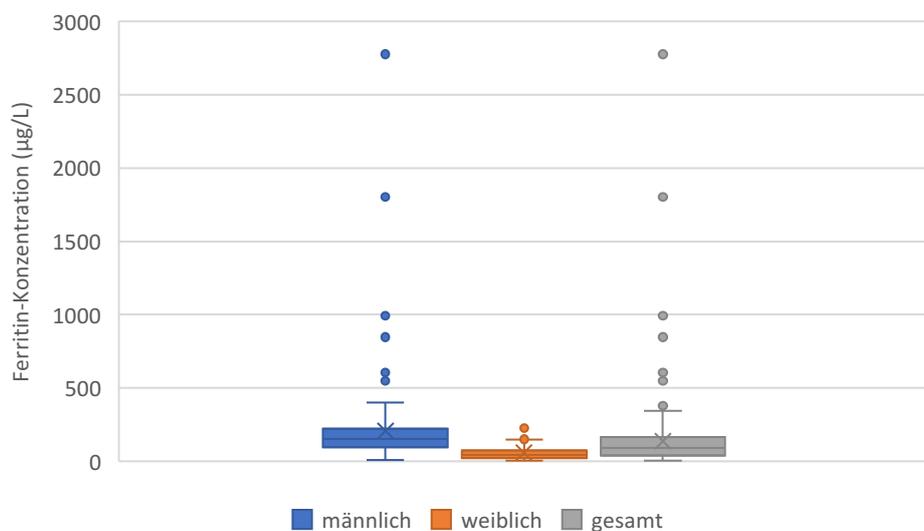


Abb. 20: **Vollständige Verteilung der Ferritin-Werte.**

Boxplot für männliche Patienten, weibliche Patienten und das Gesamtkollektiv. Alle Werte, die über dem anderthalbfachen des Interquartilsabstandes liegen, sind als Ausreißer markiert (o). Der Mittelwert ist als x markiert.

p	Mast	Anker	PB	abs. PB	Camasch.	Test
Alter	0,33	<b>0,007</b>	<b>0,003</b>	<b>0,015</b>	0,15	MWU
Geschlecht	<b>&lt; 0,001</b>	X <sup>2</sup> /Fisher				
Gewicht	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,011</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	MWU
Anämie	<b>0,001</b>	0,43	<b>0,014</b>	<b>0,003</b>	<b>0,006</b>	X <sup>2</sup> /Fisher
Hb	<b>&lt; 0,001</b>	MWU				
MCV	<b>0,007</b>	0,43	<b>&lt; 0,001</b>	<b>0,008</b>	<b>0,019</b>	MWU
Ig NtProBNP	0,12	0,87	0,71	0,61	0,38	t-Test
Anämie	<b>0,001</b>	0,431	<b>0,024</b>	<b>0,003</b>	<b>0,006</b>	X <sup>2</sup> /Fisher
max. VO <sub>2</sub>	0,22	0,13	0,74	0,83	0,63	t-Test
6MWT	0,096	0,67	0,35	0,35	0,11	t-Test
METs (Ergo)	<b>0,037</b>	0,073	0,36	0,25	0,27	t-Test
NYHA 2-4	0,15	0,22	0,99	0,72	0,35	X <sup>2</sup> /Fisher
HF	0,13	0,3	0,26	0,24	0,24	MWU
System-EF	0,36	0,52	0,38	0,41	0,51	MWU
Angina	0,2	0,84	0,44	0,63	0,23	X <sup>2</sup> /Fisher
Luftnot	<b>0,005</b>	0,73	0,45	0,33	0,093	X <sup>2</sup> /Fisher
Schwindel	0,3	0,29	0,95	0,32	0,14	X <sup>2</sup> /Fisher
Fatigue	0,45	0,29	0,43	0,28	0,35	X <sup>2</sup> /Fisher
Kopfschmerz	0,063	0,058	<b>0,021</b>	<b>0,036</b>	0,056	X <sup>2</sup> /Fisher
Arterielle Hypertonie	<b>0,005</b>	<b>0,018</b>	0,265	0,145	0,058	X <sup>2</sup> /Fisher

p	Mast	Anker	PB	abs. PB	Camasch.	Test
Pulmonale Hypertonie	0,088	0,752	1,000	0,544	0,379	X <sup>2</sup> /Fisher
CKD	0,597	0,235	0,185	0,342	0,346	X <sup>2</sup> /Fisher
DM	1,000	1,000	0,584	1,000	0,576	X <sup>2</sup> /Fisher
Trisomie 21	0,321	0,665	0,773	0,758	0,767	X <sup>2</sup> /Fisher
Asthma bronchiale	0,747	0,619	0,412	0,378	0,574	X <sup>2</sup> /Fisher
COPD	0,458	0,571	1,000	0,554	1,000	X <sup>2</sup> /Fisher
Migräne	0,761	0,579	0,459	0,406	0,593	X <sup>2</sup> /Fisher
CED	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	X <sup>2</sup> /Fisher
Zöliakie	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	X <sup>2</sup> /Fisher
Gastritis, Ösophagitis oder Enteritis	<b>0,033</b>	0,514	0,085	0,055	0,068	X <sup>2</sup> /Fisher
Reflux	0,184	1,000	0,294	0,235	0,216	X <sup>2</sup> /Fisher
Polymenorrhö	0,458	0,270	1,000	0,554	1,000	X <sup>2</sup> /Fisher
Depression	0,321	0,521	1,000	1,000	0,369	X <sup>2</sup> /Fisher
Antikoagulantium	0,062	0,326	0,899	0,594	0,157	X <sup>2</sup> /Fisher
Thrombozyten-Aggregationshemmer	1,000	0,375	0,764	1,000	0,420	X <sup>2</sup> /Fisher
Eisenpräparat	<b>0,045</b>	1,000	0,153	0,087	0,114	X <sup>2</sup> /Fisher
ACE-Hemmer	0,127	<b>0,001</b>	0,234	0,086	0,108	X <sup>2</sup> /Fisher
AT <sub>1</sub> -Antagonist	0,588	0,182	0,983	0,861	0,539	X <sup>2</sup> /Fisher
Calcium-Antagonist	0,374	<b>0,036</b>	0,063	0,122	0,118	X <sup>2</sup> /Fisher
Betablocker	0,260	0,127	<b>0,037</b>	0,162	0,126	X <sup>2</sup> /Fisher
Diuretika	0,165	<b>0,003</b>	0,072	0,265	0,064	X <sup>2</sup> /Fisher
PPI	0,226	0,766	0,518	0,468	0,073	X <sup>2</sup> /Fisher
NSAR	0,558	0,145	0,584	0,237	0,280	X <sup>2</sup> /Fisher

Tabelle 11: **Korrelationsmaße für verschiedene Eisenmangeldefinitionen.**

Definitionen nach Mast et al. (Mast), Anker et al. (Anker), Peyrin-Birout et al. (PB), Camaschella (Camasch) und absoluter Eisenmangel nach Peyrin-Birout et al. (abs. PB).

Hb, Hämoglobin; MCV, mittleres korpuskuläres Volumen; NTproBNP, N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; max. VO<sub>2</sub>, maximale Sauerstoffaufnahme; 6MWT, Sechs-Minuten-Gehtest; METs, metabolische Äquivalente; NYHA, funktionelle Gruppe nach *New-York-Heart-Association*; HF, Herzfrequenz; System-EF, Ejektionsfraktion des Systemventrikels; CKD, chronische Niereninsuffizienz; DM, Diabetes mellitus; COPD, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CED, Chronisch entzündliche Darmerkrankung; ACE, Angiotensin-konvertierendes Enzym; AT<sub>1</sub>, Angiotensin 1; PPI, Protonenpumpeninhibitor; NSAR, Nichtsteroidales Antirheumatikum.

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertationsschrift unterstützt haben.

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Tobias Zeus meinen Dank für die Ermöglichung dieser Doktorarbeit aussprechen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Georg Wolff, der mir jederzeit mit guten Ratschlägen bei allen fachlichen und organisatorischen Fragen zur Seite stand, mir mit guten Ideen und konstruktiven Rückmeldungen stets weiter half und mich mit Geduld immer wieder motivierte, die Arbeit fortzusetzen und zu einem guten Abschluss zu bringen.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Frank Pillekamp für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Des Weiteren danke ich Dr. med. Athanasios Karathanos für den Forschungsansatz und die anfängliche Betreuung.

Meinen tiefsten Dank möchte ich an meine Familie richten, insbesondere an meine Eltern Babette und Bernd, für ihre stetige Motivation und die bedingungslose Unterstützung in allen Lebenslagen.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinem Ehemann Leonard für seinen Rat, seine Ermutigungen, seine Bestätigung und unendliche Liebe bedanken. Ohne dich hätte ich es nicht geschafft.