

**Evaluation der Prävalenz schlafbezogener
Atmungsstörungen, obstruktiver
Ventilationsstörungen und des Overlap-Syndroms bei
Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
an der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Barbora Režnáková

Malacky, Slowakei

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD. Dr. med. Carmen Pizarro
2. Gutachter: Prof. Dr. Johannes Breuer

Tag der Mündlichen Prüfung: 12.12.2023

Medizinische Klinik und Poliklinik II für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Direktor: Prof. Dr. med. Georg Nickenig

Inhaltsverzeichnis
Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung.....	8
1.1 Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern	8
1.1.1 Definition und Epidemiologie.....	8
1.1.2 Ätiologie der angeborenen Herzfehler.....	11
1.1.3 Klassifikation	14
1.2 Schlafbezogene Atmungsstörungen	18
1.2.1 Das obstruktive Schlafapnoesyndrom.....	19
1.2.2 Das zentrale Schlafapnoesyndrom	22
1.3 Obstruktive Ventilationsstörungen.....	22
1.4 Das Overlap-Syndrom.....	24
1.5 Fragestellung	25
2. Material und Methoden	26
2.1 Patientenpopulation	26
2.1.1 Einschlusskriterien, Baseline-Charakteristika.....	26
2.1.2 Ausschlusskriterien	27
2.2 Polygraphie	27
2.3 Lungenfunktion	35
2.3.1 Spirometrie.....	35
2.3.2 Bodyplethysmographie.....	36
2.3.3 Diffusionskapazität und kapilläre Blutgasanalyse.....	37
2.4 Der 6-Minuten-Gehtest.....	37
2.5 Transthorakale Echokardiographie	38
2.6 Statistische Auswertung	38

3.	Ergebnisse	39
3.1	Basisdaten	39
3.1.1	Komorbiditäten und Medikamentenanamnese	41
3.2	Prävalenz der schlafbezogenen Atmungsstörungen	43
3.3	Prävalenz obstruktiver und restriktiver Ventilationsstörungen und des Overlap-Syndroms	47
3.4	Korrelationsanalyse	50
4.	Diskussion	54
4.1	Zusammenhang zwischen schlafbezogenen Atmungsstörungen und angeborenen Herzfehlern	54
4.2	Zusammenhang zwischen obstruktiven und restriktiven Ventilationsstörungen und angeborenen Herzfehlern	58
4.3	Limitationen der Studie	60
5.	Zusammenfassung	61
6.	Abbildungsverzeichnis	63
7.	Tabellenverzeichnis	64
8.	Literaturverzeichnis	66
9.	Danksagung	77

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AHA	American Heart Association
AHF	Angeborene Herzfehler
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
ASD	Atriumseptumdefekt
ASO	Arterielle Switch-Operation
AVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt
BAS	Ballonatrioseptostomie
BiPAP	Biphasische kontinuierliche Überdrucktherapie
BMI	Body mass Index
cc-TGA	Korrigierte Transposition der großen Arterien
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CL	Complex Lesions
CPAP	Continuous positive airway pressure
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
DLCO	Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenstoffmonoxid
DLCO/VA	Diffusionskoeffizient
DM II	Diabetes melitus Typ II
d-TGA	Dextro-Transposition der großen Arterien
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EEG	Elektroenzephalographie
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm

EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
EMAH	Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern
ERV	Expiratorisches Reservevolumen
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FEV1	Forcierte Einsekundenkapazität
FEF	Forcierter expiratorischer Fluss
FEV1/FVC	Tiffeneau-Index
FVC	Forcierte Vitalkapazität
FRC	Funktionelle Residualkapazität
GOLD	Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease
HI	Herzinsuffizienz
IC	Inspiratorische Kapazität
ICD	Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
ICR	Interkostalraum
IRV	Inspiratorisches Reservevolumen
ISTA	Aortenisthmusstenose
KHK	Koronare Herzkrankheit
LSL	Left-sided Lesions
nCPAP	Nasal continuous positive airway pressure
NT-proBNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
OAK	Orale Antikoagulation
ODI	Oxygen-Desaturation-Index
OSA	Obstruktive Schlafapnoe

OSAhigh	Schwergradige obstruktive Schlafapnoe
OSALow	Leichtgradige obstruktive Schlafapnoe
OSAmid	Mittelgradige obstruktive Schlafapnoe
PAPVC	Partial anomalous pulmonary venous connection
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PAH	Pulmonale Hypertonie
PFO	Persistierendes Foramen ovale
PSG	Polysomnographie
PY	Pack Years
RDI	Respiratory Disturbance Index
RSL	Right-sided Lesions
RV	Residualvolumen
Rtot	Totraum
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörungen
SL	Shunt Lesions
TLC	Totale Lungenkapazität
TOF	Tetralogy of Fallot
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VC	Vitalkapazität
VHF	Vorhofflimmern
VSD	Ventrikelseptumdefekt
VT	Atemzugvolumen
ZSA	Zentrale Schlafapnoe

1. Einleitung

1.1 Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern (EMAH) sind Patient*innen mit korrigierten, teilkorrigierten oder palliativ behandelten Herzfehlern. Solche Fehlbildungen des Herzens und der großen Gefäße sind die häufigsten angeborenen Fehlbildungen (Kallfelz et al., 1999; Niedenbach et al., 2017). Vor dem Jahr 1940 verstarben ca. 80 % der Patient*innen infolge dieser Fehlbildungen in den ersten Lebensjahren (MacMahon et al., 1953). Die Mortalität der Patient*innen durch angeborene Fehlbildungen des Kreislaufsystems sank zwischen 1990 und 2014 um ca. 60 %. Durch die Fortschritte der medizinischen Versorgung, hauptsächlich auf dem Gebiet der Kinderchirurgie, aber auch der Intensivmedizin, Anästhesiologie und Kinderkardiologie, verbesserte sich die Lebenserwartung der Patient*innen. Die Anzahl der EMAH-Patient*innen nimmt kontinuierlich zu (Kaemmerer et al., 2014). Nach einer Studie weist die Gruppe der Patient*innen mit komplexen angeborenen Herzfehlern (AHF) den höchsten prozentualen Zuwachs auf (Marelli et al., 2014). Die geschätzte Gesamtzahl der Erwachsenen mit AHF in Deutschland liegt derzeit zwischen 250.000 und 300.000 Patient*innen (Warnes et al., 2001). Nach der sog. PAN-Studie des Kompetenznetzes Angeborene Herzfehler aus den Jahren 2006 und 2007 ergibt sich eine Prävalenz von circa einem Prozent. Ähnliche Zahlen zeigen sich auch in den USA. Nach der CDC wird dort ein Prozent aller Neugeborenen oder 8,14/1000 Neugeborenen mit einem AHF diagnostiziert (Reller et al., 2008). Insgesamt lebten in den USA im Jahr 2010 1,4 Millionen Erwachsene und circa 1 Millionen Kinder mit AHF (Gilboa et al., 2016). In Europa leben nach europäischen Schätzungen insgesamt etwa 2,3 Millionen Erwachsene und 1,9 Millionen Kinder mit AHF. Daran ist erkennbar, dass in den westlichen Industrieländern inzwischen mehr Erwachsene als Kinder mit AHF leben.

Es werden jährlich auch viele Neudiagnosen von AHF, die initial gut hämodynamisch kompensiert sind, erst im Erwachsenenalter gestellt. Dazu gehören beispielsweise der Atriumseptumdefekt (ASD), die milde Aortenisthmusstenose (ISTA) oder der Morbus Ebstein (Warnes et al., 2001). Die ISTA ist die häufigste übersehene kongenitale

Malformation des Herzens, da sie nur bei ca. 50 % der Kinder in den ersten drei Lebensmonaten diagnostiziert wird. Durch eine einfache klinische Untersuchung wie Tasten des Pulses an allen vier Extremitäten könnte die Diagnose in den meisten Fällen schnell gestellt werden (Pees et al., 1999). Die spät gestellte Diagnose eines AHF und der Folgeerkrankungen haben einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität, Morbidität und Mortalität der Patient*innen.

Tab. 1: Schätzung der Zahl der Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern im Jahr 2017 in Deutschland, modifiziert nach (Marelli et al., 2007) (Statistisches Bundesamt)

	Geburtsjahr	Geburten in Deutschland	Patienten mit Herzfehlern	18-Jahre-Überlebensrate	Überlebende mit 18 Jahren
(Mittel-) schwere Herzfehler (Inzidenz)	1950-59	10 000 000	66 000	10 %	6600
	1960-79	21 180 000	139 788	35 %	11 120
	1980-89	8 860 000	58 475	50 %	29 238
	1990-95	4 020 000	26 532	70 %	18 572
Einfache Herzfehler (Inzidenz 5,4/1000)	1950-59	10 000 000	54 000	90 %	48600
	1960-79	21 180 000	114 372	90 %	102 935
	1980-89	8 860 000	47 844	90 %	43 060
	1990-95	4 020 000	43 416	95 %	41 245

Eine weitere Lücke ist auch in der Pränataldiagnostik zu sehen. Obwohl sich fast alle Schwangeren einem Organscreening unterziehen, werden die kongenitalen kardiovaskulären Fehler viel zu selten erkannt. Es werden pränatal insgesamt nur ca. zwölf Prozent der Kinder mit einem AHF diagnostiziert. Bei den komplexen Herzfehlern sind es nur ca. 41 % (Abdul-Khaliq et al., 2011). Aus diesem Grund ist eine Verbesserung der pränatalen und postnatalen Untersuchung der Kinder erforderlich, besonders wenn ein genetisches Prädispositionsrisiko oder ein Risiko für bekannte exogene Noxen besteht. Daher wird 24 Stunden nach der Geburt eines Kindes ein Screening zum Erkennen kongenitaler Herzerkrankungen mittels pulsoxymetrischer Messung empfohlen. Mehreren Studien zufolge kann die Prognose der Kinder bezüglich Re-Intervention und Re-Operation durch eine frühe Diagnosestellung positiv beeinflusst werden (Brown et al., 2006; Fuchs et al., 2007).

Die Zunahme der EMAH-Patient*innen zeigt eine Verbesserung der Überlebenschancen und führt angesichts der sich kontinuierlich vergrößernden Patientengruppe zu neuen medizinischen Herausforderungen (Warnes et al., 2001). Erreichen Kinder und Jugendliche das Erwachsenenalter (aktuell fast 90 %), so soll ein Wechsel von kinderkardiologischer zu kardiologischer Betreuung für Erwachsene erfolgen, damit die bestmöglichen und altersadaptierten Therapieansätze durchgeführt werden können (Baumgartner et al., 2014). Trotz aller Behandlungsfortschritte und Optionen können die meisten AHF jedoch nicht vollständig geheilt werden. Durch die komplexen Erkrankungsbilder, die Restdefekte und Folgeerkrankungen sind die meisten EMAH-Patient*innen chronisch herzkrank und bedürfen regelmäßiger Kontrollen, spezifischer Beratung sowie angepasster Therapien. Hierbei sollte die Beratung nicht nur Themen wie Leistungsfähigkeit sowie Belastung im Alltag und bei sportlichen Aktivitäten umfassen, sondern auch Fragen rund um Schwangerschaft, Sexualleben, Vererbung und Rehabilitationsmaßnahmen (Neidenbach et al., 2017). Von zentraler Bedeutung ist vor allem eine ausführliche Beratung zu einer möglichen Schwangerschaft und deren Risiko, da kardiale Erkrankungen, insbesondere AHF, eine der Hauptursachen für Komplikationen in der Schwangerschaft und für mütterliche Sterblichkeit sind. Durch diese Beratung kann auch eine hochriskante, ungeplante Schwangerschaft vermieden werden (Tutarel et al., 2018).

Zudem können erworbene Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit (KHK), arterielle Hypertonie, Stoffwechselerkrankungen (metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie), zerebrovaskuläre Erkrankungen oder Herzinsuffizienz (HI) den Gesundheitszustand der EMAH-Patient*innen negativ beeinflussen (Neidenbach et al., 2018, Singh et al., 2018). Bis zu einem Viertel der Patient*innen verstirbt an einer Herzinsuffizienz, die entscheidend die Mortalität und Morbidität der EMAH-Patient*innen beeinflusst (Engelings et al., 2016). Um der Entwicklung von Komorbiditäten frühzeitig vorzubeugen, ist es erforderlich, präventive Maßnahmen bereits im Kindes- und Adoleszenzalter zu etablieren. Aus diesem Grund kommt einer interdisziplinären Versorgung ein zunehmend höherer Stellenwert zu und es ist umso wichtiger, dieses relativ kleine Gebiet der Medizin durch intensive Forschung über die Restdefekte, die Langzeitfolgen und den Einfluss von Komorbiditäten zu erweitern.

1.1.2 Ätiologie der angeborenen Herzfehler

Die Genese der AHF ist multifaktoriell. Der Großteil der angeborenen Herzdefekte kommt als isolierte Fehlbildungen vor. Es wird ein Zusammenspiel von exogenen Noxen und genetischen Faktoren angenommen. Außerdem liegt in ca. 25–30 % der Fälle eine genetisch bedingte Erkrankung oder ein Syndrom zugrunde. Zu den häufigsten chromosomalen Aberrationen, die mit einem AHF einhergehen, gehören unter anderem das Down-Syndrom (Trisomie 21), das Edwards-Syndrom (Trisomie 18), das Patau-Syndrom (Trisomie 13) und die Monosomie X0 (Ullrich-Turner-Syndrom). 51 % der Kinder mit Trisomie 21 und sogar bis zu 90 % der Kinder mit Trisomie 18 und 13 sind von einem AHF betroffen. Das Ullrich-Turner-Syndrom ist häufig mit einer ISTA und das Down-Syndrom mit einem atrioventrikulären Septumdefekt (AVSD) assoziiert (Khalil, 2019). Andere Beispiele sind monogene Erbstörungen (drei – fünf Prozent), wie eine Punktmutation beim Marfan-Syndrom oder eine Mikrodeletion 22q11 (DiGeorge-Syndrom), die mit konotrunkalen Herzfehlbildungen wie der Fallot-Tetralogie, dem double outlet right ventricle oder Aortenbogenanomalien einhergehen können. Ein weiteres Beispiel einer Mikrodeletion ist das Williams-Beuren-Syndrom, das vor allem mit einer supralvalvulären Aortenstenose assoziiert ist. Das Wiederholungsrisiko bei einem Familienmitglied ersten Grades ist bei De-novo-Mutationen vernachlässigbar gering. Bei einer nicht-syndromalen, multifaktoriellen Herzerkrankung beträgt das Risiko ca. zwei bis fünf Prozent; wenn eine autosomal-dominante Mutation vorliegt, steigt das Risiko bis auf 50 %. Bei Zwillingen liegt die Häufigkeit von angeborenen Vitien bei 1,65 % (Kececioglu et al., 2013; Steffel und Lüscher, 2011; Van Aken et al., 2007). Bei Kinderwunsch und im Rahmen der Familienplanung von EMAH-Patient*innen ist es daher von Relevanz, die genetische Prädisposition für einen AHF zu identifizieren und zu benennen.

Tab. 2: Syndrome, die häufig mit Herzfehlern assoziiert sind, modifiziert nach (Schmaltz et al., 2008)

A) Chromosomale Syndrome:

Downsyndrom (Trisomie 21): Septumdefekte, Fallot Tetralogie

Turner-Syndrom (X0): bikuspidale Aortenklappe, Aortenisthmusstenose, -Aneurysma

B) Genetische Syndrome:

22q11-Syndrom (früher Catch 22): unterbrochener Aortenbogen, rechtsseitiger Aortenbogen, Ventrikelseptumdefekt (VSD), Truncus arteriosus communis, Fallot-Tetralogie, Pulmonalatresie mit VSD

Noonan-Syndrom: Pulmonalstenose, hypertrophe Kardiomyopathie, Septumdefekte, Isthmusstenose

Williams-Beuren-Syndrom: supraaortale Aortenstenose, periphere Pulmonalstenose, Gefäßstenosen

Holt-Oram-Syndrom: Vorhofseptumdefekt

Marfan-Syndrom: Mitralklappenprolaps, Aortendilatation, Aortendissektion

C) Exogen verursachte Syndrome:

Alkoholembryo-/fetopathie: Septumdefekte, Fallot-Tetralogie

Rötelembryopathie: persistierender Ductus arteriosus

Es sind bereits zahlreiche exogene Noxen bekannt, die für die Entstehung eines AHF verantwortlich sein können. Dennoch sind mehr Studien zum Erkennen weiterer Umwelteinflüsse und Risikofaktoren erforderlich.

Zu den mütterlichen Risikofaktoren zählen schlecht oder nicht frühzeitig eingestellte Stoffwechselerkrankungen wie ein Diabetes mellitus Typ I oder die Phenylketonurie. Die Phenylketonurie ist mit einem sechsfach erhöhten Risiko für insbesondere konotrunkale Defekte und ein Einkammerherz assoziiert. Durch Einhaltung einer strengen Diät kann das Risiko für AHF deutlich reduziert werden (Drogari et al., 1987). Bei maternalem Diabetes mellitus wird das Risiko für einen AHF auf vier Prozent geschätzt und liegt damit höher als das 1 % betragende Risiko in der Allgemeinbevölkerung (Liu et al, 2013). Risikobehaftet sind auch febrile Erkrankungen und Infektionen wie Röteln, Influenza, Toxoplasmose oder Coxsackie. Die Rötelinfection ist mit Defekten der Pulmonalklappe und des Ventrikelseptums assoziiert, die durch Impfung verhindert werden können (Reef et al., 2006). Des Weiteren gehören zu den nicht hereditären Ursachen für einen AHF die Alkoholembryo- und -fetopathie, Autoimmunerkrankungen wie Lupus erythematoses, Drogen und Medikamente wie Lithium, Antikonvulsiva, Retinoidsäure und Mycophenolat.

Die letzten beiden Medikamente gelten als eindeutig teratogen und gehen mit Fehlgeburten und angeborenen Herzfehlern einher (Lynch und Abel, 2015). Nachweislich wirkt sich eine hohe Luftverschmutzung insbesondere - durch Stickstoff oder Schwefeldioxid - negativ auf die Entwicklung des Fötus aus, die insbesondere zur Entwicklung einer ISTA oder Fallot-Tetralogie prädisponiert (Auger et al., 2017). Eine detaillierte Übersicht über die nicht-hereditären Ursachen enthält Tabelle 3.

Tab. 3: Nicht-hereditäre Ursachen für das Auftreten von angeborenen Herzfehlern modifiziert nach (Weber, 2019)

	Risikofaktor	Mögliche Assoziation mit Herzfehler
Maternale Erkrankungen	Phenylketonurie	Fallot-Tetralogie, Ventrikelseptumdefekt
	Präkonzeptioneller Diabetes	Isomerien, Transposition der großen Arterien (TGA), hypoplastisches Links-Herzsyndrom (HLHS), atrioventrikuläre Septumdefekte (AVSD)
Infektion	Röteln	Pulmonalklappenabnormalitäten
	Febrile Erkrankungen	Rechts- und linksobstruktive Defekte
Umweltfaktoren	Hohe Umgebungstemperatur	häufig bei „nicht kritischen“ Herz-erkrankungen
	Luftverschmutzung	Aortenisthmusstenose, Fallot-Tetralogie
Medikamente	Antidepressiva, SSRI	Septumdefekte
	Lithium	Ebstein Anomalie, VSD
	Antiepileptika	Septumdefekte, Fallot-Tetralogie
		Hypoplastische Rechtsherzläsionen
	Sulfonamide	Aortenisthmusstenose, Septumdefekte
	Antibiotika	perimembranöser VSD, Ausflusstrakt-Anomalie
	Analgetika, NSAR	HLHS, Pulmonalstenose, Fallot-Tetralogie
	Vorzeitiger Verschluss des Ductus Arteriosus (3. Trimenon)	
	Andere Teratogene:	Kombinierte Fehlbildungssyndrome mit Herzfehlern
Noxen	Retinoide, MMF	
	Alkohol	fragl. kotrunkale Fehlbildungen
	Rauchen	VSD
	Cannabis	fragl. Zusammenhang mit Herzfehlern

Als besonders kritisch wird die dritte bis achte Schwangerschaftswoche angesehen, in der die größte Gefahr einer teratogenen Schädigung des Herzens besteht. Weibliche und männliche Neugeborene sind fast gleichermaßen betroffen, wobei männliche

Neugeborene etwas häufiger an einem AHF leiden. Bei männlichen Patienten zeigt sich eine vermehrte Tendenz zur Transposition der großen Gefäße, ISTA oder Aortenstenose. Bei weiblichen Patientinnen dominieren eher der persistierende Ductus Botalli und der ASD (Riecker, 1982). Die prophylaktische Einnahme von Folsäure reduziert das Risiko für das Auftreten zahlreicher angeborener Fehlbildungen; neben der AHF sind hiervon auch unter anderem Neuralrohrdefekte, Fehlbildungen von Kiefer-Gaumen-Spalten oder der Harnwege betroffen (Tönz, 2007). Nachgewiesen wurde der Zusammenhang zwischen der Einnahme von Folsäure und einer hierdurch bedingt erniedrigten Inzidenz von konotrunkalen AHF und ISTA (Liu et al., 2016). Mit einer konsequenten Prophylaxe durch Folsäureeinnahme können zahlreiche Fehlbildungen verhindert werden; dies sollte systematisch evaluiert werden.

1.1.3 Klassifikation

AHF können nach unterschiedlichen Kriterien klassifiziert werden. Nach Empfehlungen des American College of Cardiology (ACC) werden die jeweiligen AHF je nach Schweregrad in einfach, mittelschwer und schwer eingeteilt.

Die Differenzierung in Abhängigkeit von der Komplexität hat grundlegende Bedeutung für die Therapie, Nachsorge und Prognose (Baumgartner et al., 2010). Die Klassifizierung der AHF wurde nach Warnes und Perloff modifiziert (Perloff und Warnes, 2001) und ist in Tab. 4 aufgeführt.

Generell gehören in die erste Gruppe leichtgradige Herzfehler, wie zum Beispiel ein kleiner Ventrikelseptumdefekt (VSD), ein ASD vom Secundum-Typ oder ein offenes Foramen ovale. Die mittelschweren AHF umfassen beispielsweise die Fallot-Tetralogie, die Ebstein-Anomalie oder die ISTA, während die schweren AHF durch hochkomplexe Fehlbildungen gekennzeichnet sind. In diese Gruppe fallen alle zyanotischen Vitien wie die Transposition der großen Arterien (TGA) oder das univentrikuläre Herz, aber auch nicht behandelte einfache Herzfehler, die infolge einer Eisenmenger-Reaktion zyanotisch verlaufen (Perloff und Warnes, 2001).

Ca. 55 % aller AHF werden durch einfache Defekte verursacht, die restlichen 45 % durch mittelschwere und schwere Defekte (Schmaltz et al., 2013). Die einfachen Herzfehler müssen jedoch differenziert betrachtet werden, da diese durch ein Zusammenspiel mit

anderen Komorbiditäten (z. B. Down-Syndrom, Endokarditis, Lungenerkrankungen usw.) bezüglich Prognose, Therapie und Langzeitfolgen relevant werden können. Abhängig von der Lage des einfachen Herzfehlers und beispielweise der Interaktion zu den Herzklappen kann sich im Verlauf eine komplexe Situation entwickeln; somit wäre der Herzfehler dann kein einfacher Defekt mehr (Gatzoulis et al., 1999).

Tab. 4: Klassifizierung der angeborenen Herzfehler gemäß Schweregrad, modifiziert nach (Perloff und Warnes, 2001)

Einfach	Mittelschwer	Schwer
-Native Herzfehler	-Aorto-linksventrikuläre Fistel	-Conduits, klappentragend oder nicht
-Isolierte angeborene Anomalien der Aortenklappe	-Aortenisthmusstenose	-Fontan-Operation
-Isolierte angeborene Anomalie der Mitralklappe	-Lungenvenenfehlöffnung	-Zyanotische angeborene Fehler (alle)
-Offenes Foramen ovale	-Antrio-ventrikulärer Septumdefekt	-Double outlet-Ventrikel
-Kleiner Vorhof – und Ventrikelseptumdefekt	-Rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion, signifikant	-Eisenmerger Syndrom
-Milde Pulmonalstenose	-Vorhofseptumdefekt vom Primum-Typ	-Mitralatresie
-Reparierte angeborene Herzfehler	-Offener Ductus Botalli	-Univentrikuläres Herz
-Ductus Botalli, verschlossen	-Pulmonalklappeninsuffizienz (mittel- oder hochgradig)	-Pulmonalatresie (alle Formen)
-Vorhoffseptumdefekt vom Secundum-Typ oder Sinus-venosus-Typ, verschlossen, ohne Residuen	-Pulmonalklappenstenose (mittel- oder hochgradig)	-Pulm. vascular obstructive defect
-Ventrikelseptumdefekt, verschlossen, ohne Residuen	-Sinus-Valsava-Fistel	-Transposition der großen Arterien
	-Fallot-Tetralogie	-Trikuspidalatresie
	- Ventrikelseptumdefekt mit „absent valve“	-Truncus arteriosus/Hemitruncus
	-Aortenklappeninsuffizienz	-Andere, bislang nicht aufgeführte Anomalien der AV-,VA-Verbindung
	-Mitralklappendefekt	
	-Rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion	
	-Straddling der Trikuspidal-Mitralklappe	

Des Weiteren werden die AHF in zyanotische und azyanotische Herzfehler unterteilt, wobei ca. 25 % aller Defekte auf zyanotische Fehler entfallen. Die Zyanose entsteht infolge eines Rechts-Links-Shunts, eines bidirektionalen Shunts oder einer Fehlstellung der großen Arterien, wodurch das sauerstoffarme Blut die Lunge umgeht und wieder direkt

in den großen Körperkreislauf fließt. Durch den Mangel an Sauerstoff werden Organe und Gewebe unterversorgt und es entsteht die charakteristische Blaufärbung (Zyanose). Die zyanotischen Herzfehler können entweder mit einer erhöhten oder verminderten Lungenperfusion einhergehen. Das ist von erheblicher Bedeutung, da Vitien mit einer erhöhten Lungenperfusion weniger ausgeprägt sind und klinisch leichter übersehen werden können (Khalil, 2019). Bei zyanotischen Defekten ist meist unmittelbar nach Diagnosestellung oder aber bis spätestens zum Ende des ersten Lebensjahres eine operative Versorgung notwendig. Zu den häufigsten zyanotischen Herzfehlern zählen die Fallot-Tetralogie, die Trikuspidalatresie, die TGA, die Ebstein-Anomalie und das hypoplastische Linksherz-Syndrom (Dittrich und Schirrmeyer, 2019). Die chronische Zyanose vermindert die körperliche Leistungsfähigkeit, sie erhöht die Infektanfälligkeit (u.a. Hirnabszesse oder Endokarditis) und prädisponiert zu multiplen Organschäden. Die Entwicklung von Arrhythmien, Blutungen, thromboembolischen Ereignissen, Gallensteinproblemen oder einer Niereninsuffizienz ist mit zyanotischen Herzfehlern assoziiert (Diller und Gatzoulis, 2007).

Bei den primär azyanotischen AHF liegt ein Links-Rechts-Shunt oder eine Obstruktion der Herzklappen oder der Herzgefäße vor (Aortenstenose, ISTA, Pulmonalstenose). Zusätzlich werden die azyanotischen AHF unterteilt in solche mit Druck- und solche mit Volumenbelastung. Am häufigsten kommt eine Volumenbelastung des Herzens vor, die durch Links-Rechts-Shunt-Läsionen verursacht wird. Zu den primären azyanotischen AHF mit Shunt zählen der ASD, der VSD, der AVSD und der persistierende Ductus arteriosus Botalli (Allen et al., 2001). Bei Vitien mit Links-Rechts-Shunt wird das sauerstoffreiche Blut des linken Ventrikels dem sauerstoffarmen Blut des rechten Ventrikels beigemischt. Die Symptomatik hängt vom Shuntvolumen ab, das sich im Laufe des Lebens der EMAH-Patient*innen dynamisch verändern kann (Khalil, 2019). Solange der Defekt ein geringes Ausmaß aufweist, bleiben die Herzfehler primär azyanotisch. Wenn es allerdings durch die erhöhten Druckverhältnisse im rechten Ventrikel zu einer Umkehrung des Shunts kommt (Eisenmenger-Reaktion), können sich aus primär azyanotischen zyanotische Herzfehler entwickeln (Siegenthaler, 2005).

Zu den azyanotischen Herzfehlern mit Druckbelastung des Herzens gehören Herzklappenstenosen wie die Aorten- oder Pulmonalklappenstenose, aber auch eine

ISTA. Seltener liegen Stenosen der AV-Klappen zugrunde. Bei milden Stenosen bleiben die Patient*innen meist relativ symptomarm. Im Unterschied dazu können höhergradige Stenosen sowie andere kritische AHF schnell zu einer akuten kardialen Dekompensation führen. Trotz einer raschen Intervention liegt die Sterblichkeitsrate auch heutzutage bei bis zu 25 % (Khalil, 2019). Die Klassifizierung nach Schweregrad, Pathophysiologie und Zyanose erleichtert Therapieentscheidung und Prognoseeinschätzung.

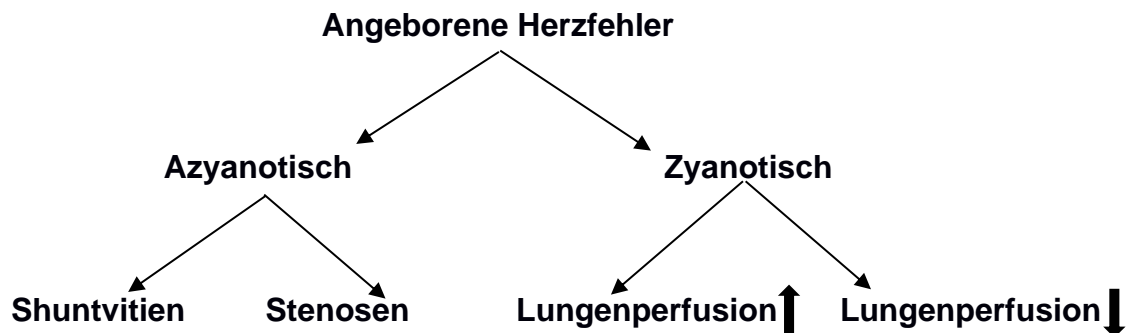


Abb. 1: Klassifikation der angeborenen Herzfehler, untergliedert in zyanotische und azyanotische Herzfehler (eigene Darstellung)

In der im Jahr 2018 herausgegebenen Leitlinie von ACC und American Heart Association (AHA) wird die Klassifikation der AHF von 2008 bearbeitet. Es wird von der klassischen Einteilung lediglich nach der Anatomie des Herzfehlers nach Warnes abgesehen, da die Schwere des AHFs nicht nur von der Anatomie, sondern viel mehr vom Outcome des durchgeführten operativen Eingriffes und der aktuellen Physiologie und des Allgemeinzustandes der Patient*innen abhängt (Stout et al., 2018). Demnach wurde die Klassifikation um physiologische Variablen erweitert. Die Variablen sind als Veränderungen der Aorta, Arrhythmie, zusätzliche Herzklappenerkrankungen, Organversagen, körperliche Belastbarkeit, Hypoxie und Zyanose, NYHA, pulmonale Hypertonie, Shunts und venöse und arterielle Stenose definiert. Dies erlaubt je nach dem aktuellen Zustand der EMAH-Patient*innen eine variable und angepasste Veränderung der Klassifikation, in der sich die Patient*innen befinden.

Eine weitere Klassifizierungsmöglichkeit ergibt sich aus Anatomie und Hämodynamik in shunt lesions (SL), right-sided lesions (RSL), left-sided lesions (LSL) und complex lesions

(CL) (Stout KK et al. 2018). Diese Aufteilung wird auch in dieser Dissertationsarbeit angewandt. Zu den shunt lesions zählen ASD, VSD, AVSD und Sinus-venosus-Defekt mit PAPVC. Vertreter der right-sided lesions sind beispielsweise die Fallot-Tetralogie, der Morbus Ebstein und die Pulmonalklappenstenose. Zu den left-sided lesions zählen Aortenisthmusstenose, Aortenklappenstenose und Mitralklappenstenose. Zu den complex lesions werden die Transposition der großen Gefäße, Eisenmenger Reaktion, Koronaranomalie oder Heterotaxie-Syndrom gezählt.

1.2 Schlafbezogene Atmungsstörungen

Zu den schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) gehören Störungen, die ausschließlich oder primär im Schlaf auftreten und somit die Erholungsphase der Patient*innen beeinträchtigen. Sie haben vielfältige Erscheinungsformen und sind hauptsächlich durch Hypopnoen und Apnoen mit oder ohne pharyngaler Obstruktion, Hypoventilation, Hypoxämie, Hyperkapnie oder respiratorische Azidose charakterisiert (Steffel und Lüscher, 2011). Die Palette der Störungen reicht also vom harmlosen Schnarchen über leichte Hypopnoe bis zu schweren Atemaussetzern. Die Pathogenese der SBAS beruht auf zentralnervösen und/oder neuromuskulären Prozessen, die im Schlaf eine Änderung der zentralen Atmungsregulation und/oder des Tonus der Muskulatur der oberen Atemwege verursachen (Riemann et al., 2017). Die SBAS sind auch durch weitere mögliche Begleiterkrankungen und Merkmale gekennzeichnet, wie z.B. Insomnie, Tagesschläfrigkeit, aber auch durch langfristige pulmonale, kardiovaskuläre, endokrine, psychiatrische, metabolische und neurologische Konsequenzen. Die Kombination aus nicht erholsamem Schlaf und den oben genannten Faktoren erhöht die Unfallneigung und prädisponiert zur Entwicklung von pulmonaler Hypertonie, arterieller Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Arteriosklerose und Schlaganfall (Riemann et al., 2017). Studien zeigen, dass die obstruktive Schlafapnoe (OSA) mit einer Hyperkoagulabilität infolge Thrombozytenaktivierung und erhöhten Fibrinogenspiegeln assoziiert ist. Hieraus erwächst die Notwendigkeit zur frühzeitigen Diagnose und Therapieeinleitung. Risikofaktoren für die Entstehung von SBAS sind unter anderem männliches Geschlecht, Adipositas, höheres Alter, enger Mundrachenraum, Alkohol- und Nikotinabusus und Schwangerschaft (Peppard et al., 2013). Die häufigsten Formen von SBAS sind mit einer Prävalenz von zwei bis vier Prozent in der mittleren

Altersgruppe die OSA und das obstruktive Schnarchen, die im obstruktiven Schlafapnoesyndrom zusammengefasst werden (Schäfer et al., 1996). Das OSA ist, wie oben beschrieben, zusätzlich durch Symptome der Schlafstörung und Folgeerkrankungen charakterisiert.

1.2.1 Das obstruktive Schlafapnoesyndrom

Bei der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) handelt es sich um eine schlafbezogene Atmungsstörung, die durch Verengung bis hin zur kompletten Verlegung der oberen Atemwege verursacht wird. Die Folge sind Atemaussetzer und Sauerstoffsättigungsabfälle mit konsekutiv verminderter Sauerstoffversorgung der Organe. Es kommt zu Weckreaktionen des Körpers (sog. Arousals), die eine Fragmentierung des Schlafes verursachen. Da dies oft mehrere hundert Male in der Nacht geschieht, führt es durch Störung der Erholungsphase oftmals zu ausgeprägter Tagesschläfrigkeit. Die Prävalenz der symptomatischen OSA beträgt nach der Wisconsin-Studie bei Erwachsenen im Alter von 30 bis 60 Jahren ca. zwei bis vier Prozent (Young et al., 1993). Die tatsächliche Prävalenz liegt jedoch auf Grund einer anzunehmenden hohen Dunkelziffer deutlich höher. Über die letzten 20 Jahre ist infolge einer gebesserten Verfügbarkeit der Diagnostik die OSA-Prävalenz um ca. 14–55 % gestiegen. Aktuell wird sie mit 79,2 % bei Männern und 54,3 % bei Frauen im Alter > 40 Jahren beziffert (Heinzer, 2017). Somit sind Männer häufiger als Frauen betroffen (Young et al., 2002). Zur Definition des Schweregrades der Schlafapnoe wird der sogenannte Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) verwendet. Die Hypopnoe bezeichnet eine Abnahme von Atemfluss oder thorakoabdominellen Atembewegungen um mehr als 30–50 % für mindestens zehn Sekunden Dauer mit gleichzeitigem Abfall der Sauerstoffsättigung um mehr als drei bis vier Prozent oder mit begleitender Weckreaktion. Die Weckreaktion wird von einem Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz begleitet, der auch tagsüber persistieren kann. Die Apnoe wird wiederum als eine Atempause von mehr als zehn Sekunden Dauer definiert, die mit einer relevanten Verringerung der Sauerstoffsättigung einhergeht. Zur Berechnung des AHI wird in der Schlafmedizin die Summe aus der Anzahl von Apnoen und Hypopnoen gebildet und durch die Gesamtschlafzeit (in Stunden) dividiert (Iber et al., 2007). Nach den deutschen Leitlinien „Nicht erholsamer Schlaf – Schlafstörungen“ wird die symptomatische OSA mit einem AHI von 5-15/h als milde Schlafapnoe definiert. Bei

einem AHI von 15-30/h spricht man von einer mittelgradigen Schlafapnoe (Riemann et al., 2017). Eine schwergradige Schlafapnoe liegt vor, wenn der AHI $>30/h$ beträgt (Riemann et al., 2017). Tagsüber können sich die Folgen des nächtlichen Geschehens in Form von Tagesschläfrigkeit, Erschöpfung, Gedächtnisstörungen, Impotenz, Kopfschmerzen, Persönlichkeitsveränderungen oder depressiver Verstimmung äußern (Levy et al., 2016).

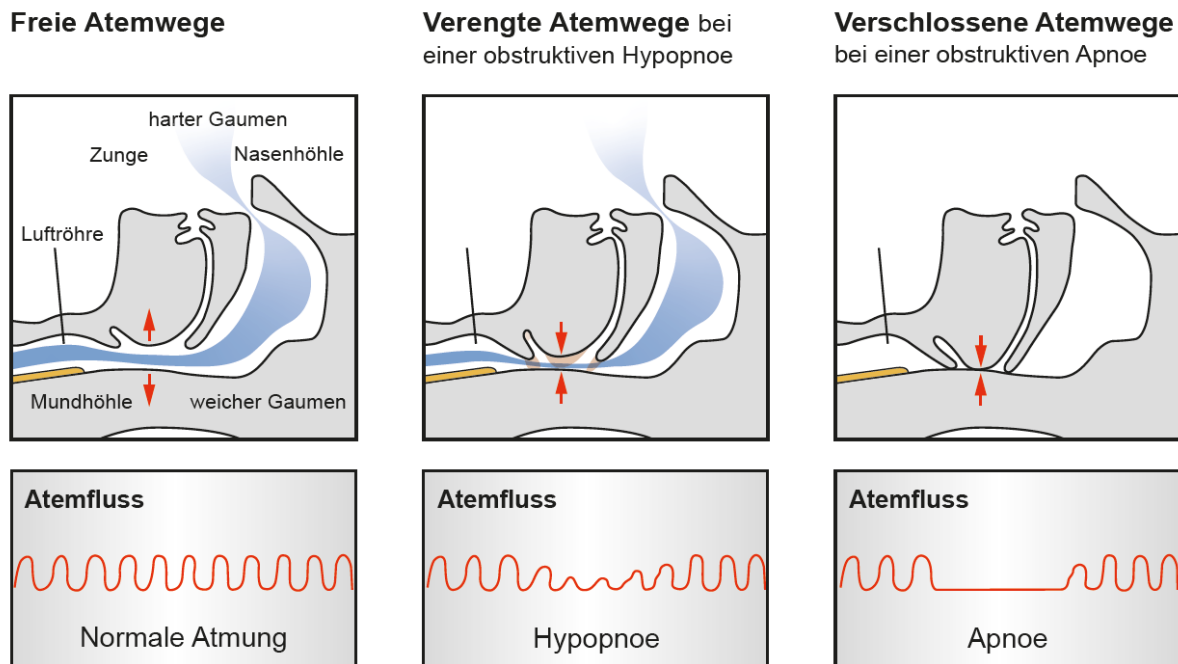


Abb. 2: Die Obstruktion der oberen Atemwege, modifiziert nach (Universitätsklinikum, 2021)

Zu den wichtigsten prädisponierenden Faktoren, die die Entstehung der OSA begünstigen, gehören ein hohes Lebensalter, männliches Geschlecht, Adipositas und kraniofaziale Besonderheiten wie kleine Kiefer, pharyngale Enge bei Tonsillenhypertrophie, langgezogener Uvula oder schlaffes Gaumensegel (Punjabi, 2008). Andere Faktoren, die eine Schlafapnoe auslösen oder negativ beeinflussen können, sind Schwangerschaft, Alkohol- und Nikotinabusus oder Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, Akromegalie, Hypothyreose oder polyzystisches Ovarialsyndrom (McNicholas, 2008). Patient*innen mit genetischen Erkrankungen wie Marfan-Syndrom, Down-Syndrom oder Pierre-Robin-Sequenz tendieren aufgrund der kraniofazialen Veränderungen ebenfalls oft zur Entwicklung einer OSA. Die Diagnose der

OSA erfolgt in vier Stufen. Beim Erstgespräch wird eine Eigen- und gegebenenfalls Fremdanamnese erhoben, denn oft fallen die nächtlichen Atemaussetzer oder das Schnarchen den Lebenspartnern der Patient*innen auf. Außerdem wird das Ausmaß des Schlafdrangs während des Tages mithilfe eines standardisierten Fragebogens, wie z.B. der Epworth Sleepiness Scale (ESS), beurteilt (Johns, 1991). Die zweite Stufe umfasst eine klinische Untersuchung mit Hauptaugenmerk auf kardiovaskulären und endokrinologischen Erkrankungen, Ventilationsstörungen, psychischen sowie neurologischen Erkrankungen. Zeigen sich typische Befunde, wird differentialdiagnostisch eine kardiorespiratorische Polygraphie ergänzt. Die vierte Stufe sieht eine Polysomnographie vor, die als Goldstandard für die Diagnose der OSA gilt. Es werden 12 Registrierkanäle verwendet, die insbesondere Schlaf-, Atmungs- und Kreislaufparameter erfassen (Penzel et al., 1993). Nach Diagnosesicherung erfolgt die Therapieeinleitung, um möglichen Konsequenzen der Erkrankung vorzubeugen. Neben Gewichtsreduktion, Veränderung der Schlafposition, Nikotinentwöhnung und Alkoholkarenz gehört die nächtliche Behandlung mit einer kontinuierlichen Atemwegsüberdruckbeatmung (CPAP) zu der effektivsten Form der Therapie, mit der sich ca. 90 % der Patient*innen behandeln lassen (Becker et al., 1995). Das Gerät funktioniert wie eine pneumatische Schiene, die die oberen Atemwege im Rachen nachts offenhält. Es besteht aus einer mit einem Schlauch verbundenen Maske und einem Gebläse, mit dem die Raumluft in die Atemwege gepumpt wird. Der effektive Beatmungsdruck muss unter Aufsicht im Schlaflabor individuell ermittelt und eingestellt werden, sonst droht Hypoventilation mit konsekutiver Hypoxämie. Sechs Monate nach Therapieeinleitung wird der Therapieeffekt mithilfe einer kardiorespiratorischen Polygraphie bestimmt (Riemann et al., 2017). Die Behandlung erfolgt ein Leben lang, kurze Unterbrechungen aufgrund akuter Krankheit werden jedoch gut toleriert.



Abb. 3: Die Anwendung des continuous positive airway pressure Gerätes, modifiziert nach (PruebasBMA, 2021)

1.2.2 Das zentrale Schlafapnoesyndrom

Die zentrale Schlafapnoe (ZSA) ist seltener als die OSA; geschätzt wird, dass sie nur maximal 20 % aller Schlafapnoe-Fälle ausmacht. Im Gegensatz zur OSA entsteht die ZSA bei geöffneten oberen Atemwegen. Es fehlt der zentrale Atemantrieb (Iber et al., 2007). Primäre ZSA besteht, wenn diese idiopathisch auftritt. Die sekundäre ZSA ist multifaktorieller Genese; beispielsweise können zerebrale Ischämie, Neoplasie oder Infektion, aber auch Herzinsuffizienz, Hypothyreose oder der chronische Gebrauch von Opiaten zur ZSA führen. Eine besondere Unterform stellt die Cheyne-Stokes-Atmung dar, die durch ein Crescendo-Decrescendo-Atemmuster charakterisiert ist und hauptsächlich im Rahmen von zerebralen Läsionen, Herzinsuffizienz oder Aufenthalt in großen Höhen beobachtet wird (Riemann et al., 2017). Therapeutisch steht die Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung im Mittelpunkt.

1.3 Obstruktive Ventilationsstörungen

Obstruktive Ventilationsstörungen sind gekennzeichnet durch eine Verengung der Atemwege, in deren Folge hauptsächlich die Expiration erschwert ist, weil die Patient*innen gegen einen erhöhten Atemwegswiderstand ausatmen müssen. Eine

obstruktive Ventilationsstörung kann durch Sekretverhalt oder einen Fremdkörper in den Atemwegen (chronische Bronchitis, Mukoviszidose), durch Verengung der Bronchien (Asthma bronchiale, chronisch obstruktive Lungenerkrankung) oder durch einen von außen einwirkenden Druck (Tumor, Ödem) verursacht werden (Nolte, 1972). In der Spirometrie wird der altersabhängige Tiffeneau-Index zur Diagnosestellung herangezogen, der sich aus dem Quotienten von forcierter Einsekundenkapazität (FEV1) und forcierter Vitalkapazität (FVC) errechnet. Eine ventilatorische Obstruktion liegt vor bei Verminderung des Tiffeneau-Indexes auf Werte unterhalb der 5. Perzentile (Z-Score kleiner als -1,645). In der Regel ist dabei auch die absolute Einsekundenkapazität vermindert. In der klinischen Beurteilung kann aufgrund des Prozentbereichs des Sollwertes von FEV1/FVC der Schweregrad der Obstruktion prognostiziert werden (Criée et al., 2015). Liegt eine obstruktive Ventilationsstörung vor, so sollte ein Bronchospasmodolysetest zur weiteren Charakterisierung durchgeführt werden. Nach der anfänglichen Messung der FEV1 wird hierfür ein kurzwirksames Beta2-Sympathomimetikum (z.B. Salbutamol) verabreicht und der FEV1-Wert nach 15 Minuten erneut bestimmt; alternativ kann die Testung mit einem kurzwirksamen Anticholinergikum (z.B. Ipratropiumbromid) nach einem Zeitabstand von 30 Minuten durchgeführt werden. Eine Reversibilität der Obstruktion liegt dann vor, wenn sich die FEV1 um mindestens zehn Prozent des Sollwertes bzw. zwölf Prozent des Ausgangswertes verbessert (Tan et al., 2012). Eine reversible Atemwegsobstruktion spricht für das Vorliegen einer asthmatischen Grunderkrankung; eine ausbleibende Reversibilität für eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD). Die weiterführende lungenfunktionelle Diagnostik hängt letztlich ab von der zu Grunde liegenden Atemwegserkrankung (Asthma, COPD, Mukoviszidose, u.a.).

Tab. 5: Die obstruktive Ventilationsstörung in der Spirometrie, modifiziert nach (Criée et al., 2015)

Definition	Schweregrad		
FEV1/FVC < LLN	I	Leicht	FEV1 > 60 % Soll
	II	Mittelschwer	FEV1 40-60 % Soll
	III	Schwer	FEV1 < 40 % Soll
(LLN = unterer Grenzwert (Z-Score < - 1,645 bzw. < 5.Perzentil))			

1.4 Das Overlap-Syndrom

Als Overlap-Syndrom wird das gleichzeitige Auftreten von obstruktiver Schlafapnoe und COPD bezeichnet (Flenley, 1985). Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ist die OSA-Prävalenz unter COPD-Patient*innen erhöht (Zamarrón et al., 2008) und variiert zwischen 11 % und 41 % (Chaouat et al., 1995). Um beide Krankheitsentitäten prognostisch positiv zu beeinflussen, sind frühzeitige Diagnose und Therapiestart von Relevanz. Die Kombination beider Erkrankungen steigert erheblich das Risiko für Arrhythmien, pulmonale Hypertonie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Ereignisse (Machado et al., 2010); zusätzlich besteht eine infolge ausgeprägter Tagesmüdigkeit und schlechter Schlafqualität verminderte Lebensqualität (Steveling et al., 2014). Overlap-Patient*innen weisen - im Vergleich zu Patient*innen mit ausschließlicher OSA – häufigere und stärkere nächtliche Hypoxien auf. Bei mittelschwerer und schwerer COPD empfiehlt sich regelmäßiges polygraphisches Screening auf eine begleitende schlafbezogene Atmungsstörung, da jeder sechste COPD-Patient im Stadium III oder IV nach Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) den Schätzungen zufolge an einer OSA leidet. Der Goldstandard für die Therapie des Overlap-Syndroms ist eine kontinuierliche Überdrucktherapie per Maske, durch die sich die Anzahl der Exazerbationen der COPD und die Häufigkeit der Krankenhausaufenthalte verringern, die Schlafqualität verbessern und die Mortalität reduzieren lässt (Marin et al., 2010). Bei Patient*innen mit ausgeprägter nächtlicher Hypoxie und Hyperkapnie tagsüber zeigt sich ein häufiges CPAP-Therapieversagen. Solche Patient*innen mit schwerer hyperkapnischer COPD sollten präferentiell einer nicht-invasiven positiven Druckbeatmung (NPPV) mit biphasischer kontinuierlicher

Überdrucktherapie (BiPAP) zugeführt werden, die das Gesamtüberleben dieser Patient*innen durch Senkung des Kohlendioxidpartialdruckes (pCO₂) verbessern kann (Köhnlein, 2014). Das Prinzip der Therapie ist ähnlich einer kontrollierten Beatmung, weil bei NPPV relativ hohe Beatmungsdrücke mit hohen Back-up-Frequenzen eingestellt werden. Es ist von Relevanz, Overlap-Patient*innen möglichst früh zu identifizieren und zu therapieren, um so ihre Lebensqualität und Überleben positiv beeinflussen zu können.

1.5 Fragestellung

Dank des beachtlichen medizinischen Fortschrittes in den letzten Jahrzehnten erreichen heutzutage über 90 % der Kinder mit AHF das Erwachsenenalter. Neben den typischen Komplikationen, mit denen ihr spezieller AHF verbunden ist, besteht die Notwendigkeit zur Früherkennung weiterer Komorbiditäten, die das kardiovaskuläre Risiko dieser Gruppe erhöhen. Die meisten Empfehlungen stützen sich hierbei auf die Expertise von EMAH-Spezialisten oder die Erfahrungen großer EMAH-Zentren. Deswegen besteht ein erheblicher Bedarf an weiterer Forschung zu diesem Thema. Der Fokus dieser Arbeit liegt daher in der Evaluation der Prävalenz von SBAS, von obstruktiven Ventilationsstörungen und des Overlap-Syndroms im Kollektiv von Erwachsenen mit unterschiedlichen angeborenen Herzfehlern.

Die durchgeführte klinische Studie befasst sich mit den folgenden Fragen:

Besteht eine erhöhte Prävalenz von Ventilationsstörungen und schlafbezogenen Atmungsstörungen im EMAH-Patient*innenkollektiv im Vergleich zur Normalbevölkerung? Wie häufig treten COPD und obstruktive Schlafapnoe (Overlap-Syndrom) im EMAH-Kollektiv gleichzeitig auf? Welcher angeborene Herzfehler ist hierfür besonders prädisponiert?

2. Material und Methoden

2.1 Patientenpopulation

2.1.1 Einschlusskriterien, Baseline-Charakteristika

Zwischen September 2018 und Dezember 2019 wurden insgesamt 100 konsekutive EMAH-Patient*innen, die sich in kardiologischer Behandlung in der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Bonn befanden, in unsere Studie eingeschlossen. Alle Patient*innen litten an einem angeborenen Herzfehler, der sich nach Anatomie und Hämodynamik des Defektes einer der folgenden vier Gruppen zuordnen ließ: SL, LSL, RSL und CL. Es handelte sich um eine heterogene Patient*innengruppe mit neu diagnostizierten, korrigierten oder teil-korrigierten AHF. Die Anzahl der Patient*innen mit jeweiligem Herzfehler ist in Tabelle 6 dargestellt. 25 Patient*innen wiesen eine SL auf, 25 Patient*innen eine LSL, 27 Patient*innen eine RSL und 23 Patient*innen eine CL. Bei keinem der Patient*innen war im Vorfeld die Diagnose einer obstruktiven Ventilationsstörung und/oder einer schlafbezogenen Atmungsstörung gestellt worden. Die Studienteilnehmer wurden einer Lungenfunktionstestung, einer kapillären Blutgasanalyse vor und nach Belastung, einem 6-Minuten-Gehtest, einer Polygraphie und einer transthorakalen Echokardiographie zugeführt. Es wurden zudem Daten wie Alter, Größe, Gewicht, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), Stadium der Herzinsuffizienz nach New York Heart Association (NYHA) und Medikation erfasst.

Tab. 6: Verteilung der angeborenen Herzfehler (eigene Darstellung)

Verteilung der AHF	N = 100
ASD	8
VSD	10
AVSD	4
ISTA	9
Aortenklappenstenose	12
Mitralklappenstenose	2
D-TGA	11
cc-TGA	2
Fallot-Tetralogie	16
M. Ebstein	5
Fontan-Zirkulation	2
Heterotaxiesyndrom	2
Eisenmenger	4
Persistierender Ductus arteriosus	1
Koronaranomalien	2
Pulmonalstenose	6
Sinus venosus Defekt mit PAPVC	4

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden all jene Patient*innen, bei denen bereits eine Ventilationsstörung und/oder schlafbezogene Atmungsstörung vorbekannt war bzw. die kognitiv denen im Rahmen der Lungenfunktion erforderlichen Atemmanövern nicht nachkommen konnten.

2.2 Polygraphie

Das Vorliegen einer schlafbezogenen Atmungsstörung wurde mittels ambulanten nächtlichen Polygraphen Embletta® MPR (Natus Medical Incorporated) geprüft .

Gleichzeitig haben die Patient*innen einen Epworth Sleepiness Scale-Kurzfragebogen ausgefüllt, durch den das Maß der Tagesschläfrigkeit erfasst wurde. Der Fragebogen umfasst acht Fragen, die jeweils eine Alltagssituation beschreiben und bei denen

retrospektiv die Wahrscheinlichkeit, einzunicken oder einzuschlafen, erfasst wird. Pro Frage können jeweils null bis drei Punkte vergeben werden; je höher der Wert im ESS-Fragebogen, desto ausgeprägter die Tagesschläfrigkeit.

Code: _____

Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit
(Epworth Sleepiness Scale)

Datum:

Die folgende Frage bezieht sich auf Ihr normales Alltagsleben in der letzten Zeit:

Für wie wahrscheinlich halten Sie es, daß Sie in einer der folgenden Situationen einnicken oder einschlafen würden, - sich also nicht nur müde fühlen?

Auch wenn Sie in der letzten Zeit einige dieser Situationen nicht erlebt haben, versuchen Sie sich trotzdem vorzustellen, wie sich diese Situationen auf Sie ausgewirkt hätten.

Benutzen Sie bitte die folgende Skala, um für jede Situation eine möglichst genaue Einschätzung vorzunehmen und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an:

0 = würde *niemals* einnicken
1 = *geringe* Wahrscheinlichkeit einzunicken
2 = *mittlere* Wahrscheinlichkeit einzunicken
3 = *hohe* Wahrscheinlichkeit einzunicken

Abb. 4: Der Epworth Sleepiness Scale Fragebogen (Schlaflabor Universitätsklinikum Bonn, 2019)

Insgesamt können so 24 Punkte erreicht werden, wobei null bis neun Punkte einem Score der gesunden Bevölkerung entspricht und \geq zehn Punkte als pathologisch gewertet werden (Johns, 1991). Von besonderer Bedeutung ist der ESS-Fragebogen bei einem AHI von 5-15/h, da er die Symptomatik der Patient*innen abbildet und nur bei symptomatischen Patient*innen hier die Diagnose einer leichten schlafbezogenen Atmungsstörung gestellt werden kann, die dann einer Therapie bedarf.

Situation	Wahrscheinlichkeit einzunicken
Im Sitzen lesend	① ② ③ ④
Beim Fernsehen	① ② ③ ④
Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag)	① ② ③ ④
Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause	① ② ③ ④
Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen	① ② ③ ④
Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten	① ② ③ ④
Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen	① ② ③ ④
Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen	① ② ③ ④
<i>Bitte nicht ausfüllen</i>	
Summe	

Abb. 5: Die 8 Fragen des Epworth Sleepiness Scale Fragebogens mit Alltagsaktivitäten, bei denen man die Wahrscheinlichkeit, einzunicken, angibt (Schlaflabor Universitätsklinikum Bonn, 2019)

Ein Polygraphie-Messgerät ist ein kleines digitales Speichergerät, das der Langzeitaufzeichnung von zumindest sechs Biosignalen während des Schlafs dient, die über mindestens sieben Stunden registriert werden. Es werden kardiorespiratorische Signale wie Atemfluss, Herzfrequenz, Schnarchen, abdominale und thorakale Atmungsbewegungen, Sauerstoffsättigung, Körperlage sowie Maskendruck gemessen und computergestützt ausgewertet. Es handelt sich um ein nichtinvasives Verfahren, das keine Kontraindikationen aufweist, aber von der Compliance der Patient*innen abhängt (Huppmann et al., 2007).

Das Gerät ist mit einer Sauerstoffbrille als Atemflusssensor zum Messen des nasalen und oralen Atemflusses ausgestattet. Über die Elektrokardiogrammelektroden (EKG) wird die Herzfrequenz erfasst und mithilfe des Pulsoxymeters werden die minimale und durchschnittliche Sauerstoffsättigung und die Dauer der Entsättigungen gemessen. Am

Thorax und Abdomen werden zwei Gurte befestigt, die als Bewegungssensoren dienen. Atembewegungen verursachen dabei wechselnde Zugspannungen auf die Messaufnehmer in den Befestigungsgurten. Ein Lagesensor ist im Hauptgerät integriert. Er unterscheidet zwischen Rücken-, Bauch- und Seitenlage. Das Gerät registriert die Anzahl der Atempausen während der Nacht, woraus der AHI berechnet wird. In der ambulanten Polygraphie wird die durchschnittliche Zahl der respiratorischen Ereignisse (Apnoe-Hypopnoe pro Stunde Aufzeichnung) als Respiratory-Disturbance-Index (RDI) bezeichnet. Die Definition des AHI wird der stationären Polysomnographie vorbehalten, da eine Schlaf-Elektroenzephalographie-Aufzeichnung (EEG) dafür unumgänglich ist.

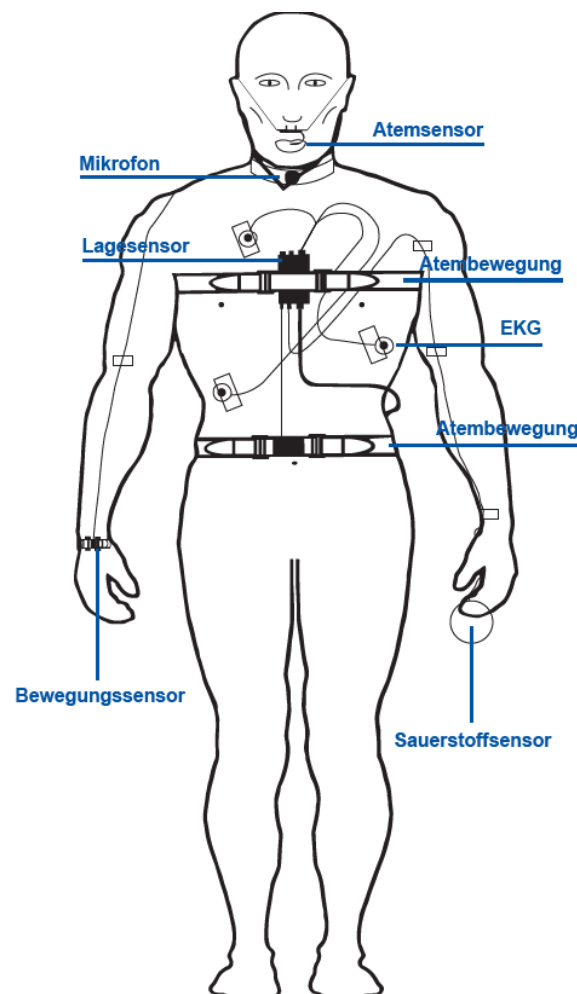


Abb. 6: Die Ausstattung eines ambulanten Polygraphiegerätes mit Atemsensor, Elektrokardiogramm-Elektroden, Bewegungssensor, Pulsoxymetern, Mikrofon und Lagesensor, modifiziert nach (Honegger, 2019)

Analysekriterien des Polygraphen Embletta® MPR (Natus Medical Incorporated)

Körperlageanalyse

Eine Änderung der Körperlage muss mindestens fünf Sekunden andauern.

Entsättigungsanalyse

Eine Sauerstoffentsättigung wird gewertet, wenn die Sauerstoffsättigung um mind. drei Prozent unter den Ausgangswert fällt. Das Plateau vor dem Anstieg muss kürzer als 20 Sekunden sein. Alle Entsättigungen, die unter 50 % liegen, werden nicht berücksichtigt.

Apnoeerkennung

Ein Apnoe-Ereignis wird gewertet, wenn die Amplitude des Atemflusssignals auf zehn Prozent der Referenzamplitude mit einer Dauer von mindestens zehn Sekunden fällt. Die Referenzamplitude wird berechnet als Mittelwert der dem Ereignis über einen Zeitraum von 100 Sekunden vorangehenden Atemflusssignalamplituden. Alle Ereignisse, die länger als 120 Sekunden andauern, werden ausgeschlossen.

Hypopnoeerkennung

Ein Hypopnoe-Ereignis wird erkannt, wenn ein Intervall des Signals von zehn Sekunden unter 70 % der Referenzamplitude fällt. Die Referenzamplitude wird berechnet als Mittelwert der dem Ereignis über einen Zeitraum von 100 Sekunden vorangehenden Amplituden. Alle Ereignisse, die länger als 120 Sekunden andauern, werden ausgeschlossen.

Analyse der Schnarchereignisse

Mindestens drei Schnarchereignisse müssen innerhalb einer Schnarchperiode auftreten. Schnarchperioden werden zusammengeführt, falls das Zeitintervall zwischen diesen weniger als zehn Sekunden beträgt. Schnarchperioden werden auch gewertet, wenn Bewegung erkannt wird.

Erkennung von Artefakten in der Pulsrate

Als Artefakt wird eine Pulsrate $< 25/\text{min}$ bzw. $> 250/\text{min}$ gewertet.

$Indexzeit = Analysezeit - Wachzeit$

Die Indexzeit setzt sich aus der gesamten Analysezeit abzüglich der Wachzeit (falls vorhanden) zusammen.

Ein Beispiel eines Auswertungsberichts des Polygraphen Embletta[®] MPR des Schlaflabors der Medizinischen Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Bonn



Polygraphie-Befund

Universitätsklinikum Bonn

Gesamte Aufzeichnungszeit: 7 Stunden 18 Minuten (438 Minuten)

Uhrzeit Licht aus: 16.Jan.20 22:42

Uhrzeit Licht an: 17.Jan.20 5:59

Patienteninformation

Name:	Werner, Waltraud	Geburtsdatum:	01.Apr.41
ID Nummer:		Alter:	78 Jahr(e)
Adresse:	[REDACTED]	Geschlecht:	W [REDACTED]
Stadt:	[REDACTED]	Größe:	entf. [REDACTED]
PLZ:		Gewicht:	entf.
E-Mail-Adresse:		BMI:	entf.
Telefon:			

Schlaf-Zusammenfassung

Apnoe/Hypopnoe

Indexzeit:	437.6	Minuten	
Apnoe + Hypopnoe (A+H):	82		11.2 / h
Rückenlage A+H:	82		12.7 / h
Nicht Rückenlage A+H:	0		0.0 / h

Körperlage

Zeit in Rückenlage:	386.3	Minuten	88.3 %
Zeit nicht in Rückenlage:	10.8	Minuten	2.5 %
Zeit in aufrechter Position:	40.6	Minuten	9.3 %
Bewegungszeit:	0.0	Minuten	0.0 %

Sauerstoffsättigung

Durchschnittliche Sauerstoffsättigung:	87.5 %		
Sauerstoff-Entsättigungs-Ereignisse (OD):	93		12.8 / h

Schnarchen

Gesamtdauer der Schnarchereignisse:	52.5	Minuten	12.0 %
Anzahl Schnarch-Episoden:	76		

Plethysmogramm

Autonomes Arousal	155		21.3 / h
-------------------	-----	--	----------

Apnoe/Hypopnoe-Statistik

Atmung	Anzahl	%	A + H/h	Rückenlage	Nicht-Rückenlage	Mittelwert [Sekunden]	Längste(r/s) [Sekunden]
Apnoe	37	45.1	5.1	37	0	32.7	87.1
Obstruktive	37	45.1	5.1	37	0	32.7	87.1
Zentrale	0	0.0	0.0	0	0	0.0	0.0
Gemischte	0	0.0	0.0	0	0	0.0	0.0
Hypopnoe (Alle):	45	54.9	6.2	45	0	28.8	49.7
Obstruktive	-	-	-	-	-	-	-
Zentrale	45	54.9	6.2	45	-	28.8	49.7
Gemischte	-	-	-	-	-	-	-
Gesamt	82		11.2	82	0	30.6	87.1

Apnoe-Entsättigungsrelation

Entsättigung	Apnoe	Obstruktive	Zentrale	Gemischte	Hypopnoe	Gesamt
>90 %	0	0	0	0	0	0
81-90 %	8	8	0	0	42	50
71-80 %	21	21	0	0	3	24
61-70 %	5	5	0	0	0	5
51-60 %	0	0	0	0	0	0
<50 %	0	0	0	0	0	0
Gesamt	34	34	0	0	45	79

Lagestatistik:

Körperlage	Indexzeit [Minuten]	Relativ [%]	Übergänge	A+H / Std	Autonomes Arousal/h
Rückenlage	386.3	88.3		12.7	22.7
Links	0.0	0.0		-	-
Bauchlage	10.7	2.4		0.0	5.6
Rechts	0.1	0.0		-	-
Aufrecht	40.6	9.3		0.0	11.8
Unbekannt	0.0	0.0		-	-
Gesamt	437.6	100.0	41 (5.6/h)		21.3

SpO2-Statistik

Mittlere Sauerstoffsättigung:	87.5 %	Sättigung < 90%:	323.6 Minuten	83.2 %
Niedrigste Sauerstoffsättigung:	59.0 %	Sättigung < 80%:	13.8 Minuten	3.6 %
Durchschnitt Entsättigung:	6.5 %	Sättigung < 70%:	1.3 Minuten	0.3 %

Bereich \ Körperlage	Rückenlage [Minuten]	Rückenlage - kumul. [Minuten]	Nicht-Rückenlage [Minuten]	Rückenlage - kumul. [Minuten]	Aufrecht [Minuten]	Kumul. aufrecht [Minuten]
98-100 %	0.0	361.6	0.0	4.3	0.0	23.4
95-97 %	0.0	361.6	0.0	4.3	0.2	23.4
90-94 %	49.1	361.6	2.4	4.3	14.0	23.1
80-89 %	298.7	312.5	1.9	1.9	9.1	9.1
70-79 %	12.5	13.8	0.0	0.0	0.0	0.0
60-69 %	1.3	1.3	0.0	0.0	0.0	0.0
50-59 %	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
< 50 %	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Entsättigungsstatistik

Körperlage	Anzahl	OD/h	Durchschnitt OD-Abfall	Durchschnitt OD
			[%]	[%]
Gesamt	93	12.8	6.5	81.5
Rückenlage	93	14.4	6.5	81.5
Nicht-Rückenlage	0	0.0	-	-

Entsättigungsabfall	Anzahl	Kumulative Nummer	OD/h	Kumulativ OD/h
<5 %	55	93	7.5	12.8
5-9 %	15	38	2.1	5.2
10-20 %	23	23	3.2	3.2
>20 %	0	0	0.0	0.0

Entsättigung - tiefster Punkt	<90 %	<85 %	<80 %	<70 %	<60 %
	Anzahl	93	48	31	6
OD/h	12.8	6.6	4.3	0.8	0.0

Herzrate-Statistik

	Mittelwert	(±STD) [bpm]	Min. [bpm]	Max. [bpm]
Gesamt	76.5	6.1	61.0	105.0
Rückenlage	75.7	5.5	61.0	105.0
Nicht-Rückenlage	88.1	4.0	74.0	100.0

Schnarchstatistik

Schnarchzeit:	52.5	Minuten
Relative Schnarchzeit:	12.0	%
Anzahl Schnarch-Episoden:	76	
Durchschnittliche Dauer der Schnarchepisoden:	0.7	Minuten
Längste Schnarchepisode:	7.7	Minuten

Respiratorische Datenintegrität

Atemfluss:	100.0	%	Prozentualer Zeitraum ohne Artefakte. Niedrige Werte, weniger als 90%, weisen normalerweise auf schlechte oder zu niedrige Signalqualität hin.
SpO2:	90.8	%	
Puls:	92.9	%	

2.3 Lungenfunktion

Zur Frage des Vorliegens einer Ventilationsstörung wurden die EMAH-Patient*innen einer Lungenfunktionstestung zugeführt. Diese bestand aus Spirometrie, Bodyplethysmographie und Diffusionskapazitätstestung für Kohlenmonoxid.

2.3.1 Spirometrie

Spirometrie ist eine unkomplizierte, preisgünstige, schnelle und nichtinvasive Lungenuntersuchung, die zur Messung von dynamischen und statischen Lungenfunktionsparametern und Atemflüssen eingesetzt wird. Durch diese Methode können obstruktive und restriktive Ventilationsstörungen objektiviert und quantifiziert werden. Daneben lassen sich Fragen nach Reversibilität einer Atemwegsobstruktion, gesteigerter Reagibilität des Bronchialsystems oder das Verhalten der Funktionswerte unter Therapie beantworten. Allerdings ist eine Messung anderer Parameter wie Diffusionskapazität oder Funktion der Atempumpe nicht allein mithilfe der Spirometrie beurteilbar (Criée et al., 2017).

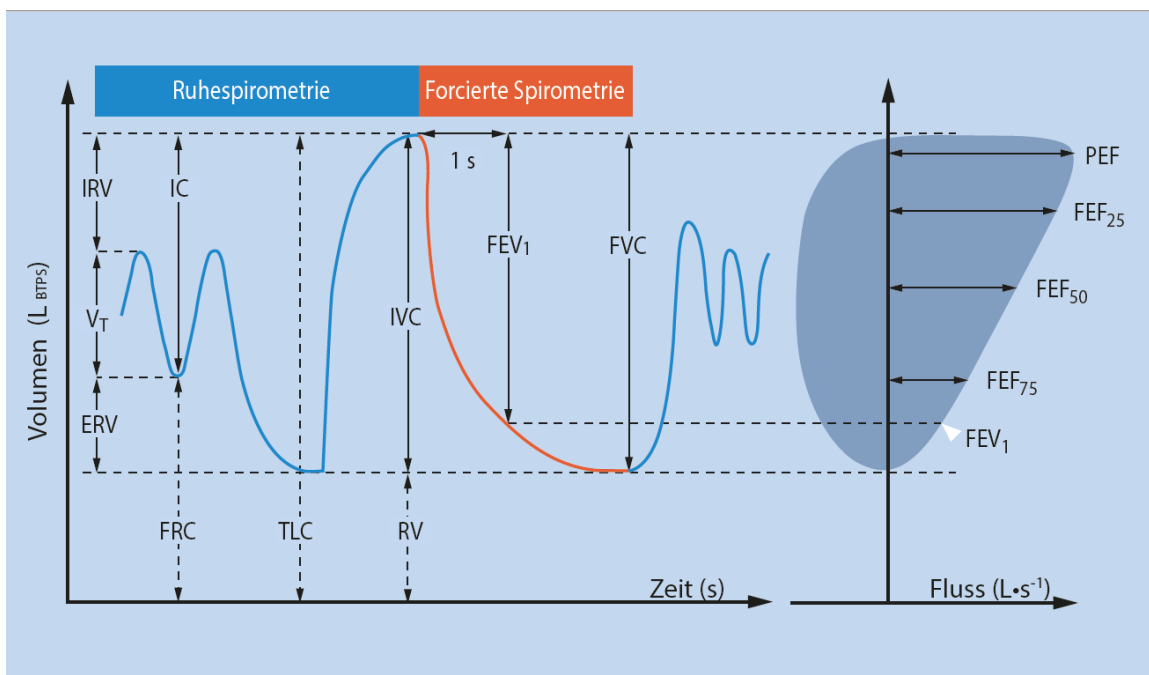


Abb. 7: Abbildung der Funktionsparameter, die in der Spirometrie beurteilt werden können: IRV = inspiratorisches Reservevolumen; ERV = expiratorisches Reservevolumen; VT = Atemzugvolumen; FRC = funktionelle Residualkapazität; TLC = totale Lungenkapazität; IC = inspiratorische Kapazität, modifiziert nach (Criée et al., 2015)

Bei der Spirometrie wird mithilfe eines Flusssensors der Luftstrom beim Atmen gemessen. Neben der Ruheatmung mit Messung des Ruheatemzugvolumens (Tidalvolumen) werden auch maximales Ein- und Ausatmen gefordert, woraus verschiedene Werte wie Peak-Flow, Vitalkapazität oder Einsekundenkapazität bestimmt werden können.

2.3.2 Bodyplethysmographie

Die Bodyplethysmographie (Synonym: Ganzkörperplethysmographie) ist eine Lungenuntersuchung, mit der auch kombinierte und komplexere Lungenerkrankungen im Detail aufgeschlüsselt werden können. Eine obstruktive Ventilationsstörung wird hierbei beispielsweise nicht anhand der forcierten Ausatmung wie bei der Spirometrie bestimmt, sondern es wird der Atemwegswiderstand während der Ruheatmung gemessen. Möglich wird dies durch den Einsatz einer fast luftdichten Kabine, durch die das Verschiebevolumen außerhalb des Thorax gemessen werden kann. Berechnen lassen sich mit diesem Verfahren das Lungenvolumen am Ende einer normalen Ausatmung, nach einer maximalen Ausatmung (Residualvolumen) sowie das Gesamtvolumen der Lunge nach maximaler Einatmung (totale Lungenskapazität) (Criée et al., 2015).

Die technische Durchführung sieht vor, dass sich die Patient*innen hierfür in die Untersuchungskabine setzen, die ungefähr die Größe einer Telefonzelle hat. Die Nasenatmung wird durch Einsatz einer Nasenklemme verhindert. Die Patient*innen werden aufgefordert, bei geschlossener Kabinentür über ein Mundstück ruhig ein- und auszuatmen. Das Mundstück ist mit einer Messapparatur, die außerhalb der Kabine liegt, verbunden und dient - gemeinsam mit einem Atemrohr - als Teil eines Messkopfes. Der Messkopf umfasst außerdem einen Strömungssensor, eine Verschlussklappe (Shutter) zur Blockierung des Atemstroms und einen Munddruckmesser. Das ganze Prozedere besteht aus drei Phasen. Am Anfang atmet der Patient*innen ruhig ein und aus. Danach atmet er ruhig weiter, diesmal aber gegen einen Verschluss. Zuletzt sollen die Patient*innen zuerst maximal ausatmen, danach maximal einatmen und wieder maximal ausatmen. Im Computer wird der Atemwegswiderstand mittels Atemschleife abgebildet, die sich ergibt, wenn für einen Atemzyklus der Atemstrom gegen den Kammerdruck (Verschiebevolumen) aufgezeichnet wird (Criée et al., 2015).

2.3.3 Diffusionskapazität und kapilläre Blutgasanalyse

Die hier untersuchten EMAH-Patient*innen wurden des Weiteren einer Diffusionskapazitätstestung zugeführt, die Rückschlüsse über etwaige Verteilungsstörungen erlaubt. Dabei wird die Fähigkeit der Lunge geprüft, Sauerstoff aus dem Alveolarraum in den pulmonalen Kapillarraum aufzunehmen und Kohlenstoffdioxid abzugeben. Es ergeben sich hieraus die Messwerte der Diffusionskapazität (DLCO, Transferfaktor) und des Transferkoeffizienten (Diffusionskapazität/ventiliertes Alveolarvolumen, DLCO/VA).

Die technische Durchführung sieht vor, dass die Patient*innen ein Testgas einatmen, dem eine kleine, unschädliche Menge Kohlenstoffmonoxid beigemischt wird. Nach Einatmung halten die Patient*innen zehn Sekunden lang die Luft an und atmen dann in eine Messapparatur aus. Die Ausatemluft wird dann analysiert und die Differenz der CO-Partialdrücke zwischen der In- und Expirationsluft gemessen. Anhand dessen können Abweichungen von den physiologischen Werten festgestellt werden. Für Sauerstoff gilt 15–20 ml/mmHg/min und für Kohlenstoffdioxid 150–250 ml/mmHg/min (Ulmer, 2004).

Zur Bestimmung der kapillären Blutgase wurden Blutproben vom hyperämisierten Ohrläppchen in Ruhe abgenommen. Im nächsten Schritt wurde eine ergometrische Belastung der Patient*innen vorgenommen und erneut Blutgase aus dem Ohrläppchen entnommen. So konnten Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidpartialdrücke und Sauerstoffsättigung in Ruhe sowie nach Belastung bestimmt werden.

2.4 Der 6-Minuten-Gehtest

Alle Patient*innen wurden einem Belastungstest in Form eines 6-Minuten-Gehtests unterzogen. Der 6-Minuten Gehtest ist ein klinischer Funktionstest, der der Abschätzung und Kontrolle der kardiovaskulären und pulmonalen Leistungsfähigkeit dient. Die Patient*innen bekamen ein mobiles Gerät, worauf die zurückgelegte Strecke in Metern abgelesen werden konnte. Es wurde dann die in sechs Minuten zurückgelegte Strecke (in Metern) bei ebenerdigem Gang erfasst.

2.5 Transthorakale Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) ist eine nicht invasive Bildgebung zur Beurteilung der einzelnen morphologischen Strukturen des Herzens, der großen, herznahen Gefäße, sowie deren Funktion und der pathologischen Veränderungen (Buck et al., 2009). Um optimale Messbedingungen für eine parasternale und apikale Anlotung zu erzielen, wurden die Patient*innen in eine Linksseitenlage mit erhöhtem Oberkörper gebracht. Die suprasternale und subkostale Beurteilung erfolgte in Rückenlage. Der Schallkopf wurde senkrecht auf dem Brustkorb angelegt und rotiert, um das Herz in allen Schnittebenen betrachten zu können. Mithilfe dieser Untersuchung konnte man die Wanddicke und Funktion der Herzkammern, Morphologie und Funktion der Herzklappen, peri- und parakardiale Veränderungen, Vorliegen einer Herzinsuffizienz, sowie den Zustand des angeborenen Herzfehlers beurteilen.

2.6 Statistische Auswertung

Quantitative Variablen wurden mittels Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Kategorische Variablen wurden in absoluten Zahlen und in Prozent dargestellt. Die Auswertung der Daten wurde mit der SPSS Software (IBM SPSS Statistics 26) vorgenommen. Das Signifikanzniveau wurde dabei auf $p < 0,05$ festgelegt. Für die Berechnung der Korrelation wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet. Bezüglich der Stärke einer Korrelation wurden die konservativen Richtlinien von Cohen (1988) genutzt, da diese am weitesten verbreitet sind. Basierend auf diesen Richtlinien sind Korrelationen „klein bzw. schwach“, wenn $r = 0,10$, „mittel bzw. moderat“, wenn $r = 0,30$ und „groß bzw. stark“, wenn $r = 0,50$. Für den interkohortalen Vergleich von kategorischen Variablen wurde der exakte Fisher-Test verwendet. Bei kontinuierlichen, parametrischen Variablen wurde die einfaktorielle ANOVA angewandt, bei kontinuierlichen, nicht-parametrischen Variablen der Kruskal-Wallis-Test.

3. Ergebnisse

3.1 Basisdaten

In die durchgeführte Studie wurden 100 Patient*innen mit AHF eingeschlossen, hiervon waren 54 % Männer und 46 % Frauen. Das mittlere Alter betrug $42,3 \pm 14,6$ Jahre und der mittlere BMI $25,9 \pm 5,5$ kg/m². 18 Patient*innen waren adipös (BMI ≥ 30 kg/m²). Die Mehrzahl der Patient*innen war kardial oligo- bis asymptomatisch. Die Hälfte der Patient*innen war im NYHA-Stadium I; im NYHA-Stadium III-IV befanden sich 13 % des Gesamtkollektivs. Von den 100 Patient*innen waren 26 (26 %) Raucher und 5 (5 %) Ex-Raucher (siehe Tabelle 7).

Tab. 7: Basisdaten des untersuchten EMAH-Kollektivs

Variablen	EMAH-Patient*innen n=100
Alter (Jahre)	42,3 \pm 14,6
Männer	54 (54 %)
Frauen	46 (46 %)
NYHA	
I	50 (50 %)
II	37 (37 %)
III	12 (12 %)
IV	1 (1 %)
BMI (kg/m ²)	25,9 \pm 5,5
Adipositas	
Grad I	9 (9 %)
Grad II	4 (4 %)
Grad III	5 (5 %)
Raucher	26 (26 %)
Nichtraucher	69 (69 %)
Ex-Raucher	5 (5 %)

Die EMAH-Patient*innen wurden anhand des zugrundeliegenden Herzfehlers und der Hämodynamik des Defektes in vier Subgruppen unterteilt; shunt lesions (SL), right-sided

lesions (RSL), left-sided lesions (LSL) und complex lesions (CL). In der Gruppe der complex lesions war das mittlere Alter der Patient*innen mit $38,4 \pm 12,5$ Jahren niedriger als das der Gesamtkohorte und der restlichen Gruppen ($p=0,47$). In der Patient*innengruppe der shunt lesions lag der Anteil an weiblichen Patientinnen mit 60 % im Gruppenvergleich am höchsten. Die meisten männlichen Patienten (64 %) waren in der LSL-Gruppe vertreten. Aktive Raucher waren nahezu gleichmäßig über alle Subgruppen (24 %; 32 %; 26 %, 22 %) verteilt. Detaillierte Werte sind zum Vergleich Tabelle 8 zu entnehmen.

Tab. 8: Basisdaten, stratifiziert nach dem zugrundeliegenden Herzfehler

Variablen	SL n = 25	LSL n = 25	RSL n = 27	CL n = 23	p-Wert
Alter (Jahre)	43,6 ± 14,5	42,04 ± 15,8	44,7 ± 15,4	38,4 ± 12,5	0,47
Männer	10 (40 %)	16 (64 %)	16 (59 %)	12 (52 %)	
Frauen	15 (60 %)	9 (36 %)	11 (41 %)	11 (48 %)	0,36
NYHA					< 0,05
I	14 (56 %)	15 (60 %)	15 (55 %)	6 (26 %)	
II	9 (36 %)	8 (32 %)	8 (30 %)	12 (52 %)	
III	2 (8 %)	2 (8 %)	4 (15 %)	4 (17 %)	
IV	0 (0 %)	0	0	1 (4 %)	
BMI (kg/m ²)	26,7 ± 6,5	26,5 ± 5,3	24,7 ± 3,6	25,9 ± 6,4	0,52
Adipositas	7 (28 %)	5 (20 %)	1 (4 %)	5 (22 %)	0,29
Grad I	3 (12 %)	2 (8 %)	1 (4 %)	3 (13 %)	
Grad II	3 (12 %)	1 (4 %)	0	0	
Grad III	1 (4 %)	2 (8 %)	0	2 (9 %)	
Raucher	6 (24 %)	8 (32 %)	7 (26 %)	5 (22 %)	0,21
Nichtraucher	16 (64 %)	15 (60 %)	20 (74 %)	18 (78 %)	
Ex-Raucher	3 (12 %)	2 (8 %)	0	0	

Der häufigste Defekt war mit 16 % die Fallot-Tetralogie gefolgt von d-TGA mit cc-TGA mit insgesamt 13 %, Aortenklappenstenose (12 %), VSD (10 %), ISTA (9 %), und ASD (8 %). Andere Herzfehler wie AVSD, Morbus Ebstein oder Herzfehler nach Eisenmerger Reaktion waren weniger häufig vertreten. Eine genaue Darstellung der zugrundeliegenden Herzfehler ist Tabelle 6 zu entnehmen.

3.1.1 Komorbiditäten und Medikamentenanamnese

Von den in die Studie aufgenommenen Patient*innen litten bis auf 8 Personen alle an verschiedenen zusätzlichen Begleit- bzw. Folgeerkrankungen. Fast ein Drittel der Patient*innen hatte Vorhofflimmern (VHF) oder Vorhofflattern (28 %). Des Weiteren hatten 24 Patient*innen (24 %) eine arterielle Hypertonie, die zusammen mit Diabetes mellitus und Depression laut Drake et al. (Drake et al., 2020) eine häufige Komorbidität bei EMAH-Patient*innen mit einem positiven OSA-Screening ist. Von den 100 Patient*innen verstarben während des Beobachtungszeitraums drei (3 %) Patient*innen, zwei davon mit CL und einer mit RSL. Eine weibliche Patientin mit einer cc-TGA verstarb mit 62 Jahren aufgrund einer stark eingeschränkten Ejektionsfraktion (EF) im Rahmen ihres AHFs. Die Patientin befand sich bereits im palliativen Setting. Der zweite Fall war ein männlicher 29-jähriger Patient mit D-TGA, der postoperativ aufgrund ausgeprägter Komplikationen an eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) angeschlossen wurde. Es kam zu einem Multiorganversagen mit anschließendem Tod. Die dritte Patientin litt an einer terminalen Fallot-Tetralogie und verstarb aufgrund eines kombinierten kardiogenen und septischen Schocks.

Aufgrund der zugrundeliegenden Erkrankung und der Komorbiditäten sind die meisten EMAH-Patient*innen auf eine medikamentöse Therapie angewiesen. Die Hälfte der EMAH-Patient*innen nahm einen Beta-Blocker (β -Blocker), 29 % nahmen ein Diuretikum, 12 % Statine und 34 % orale Antikoagulantien (OAK) ein. Die Patient*innen in der CL-Subgruppe (n=3, 13 %) nahmen am häufigsten Medikamente für pulmonalarterielle Hypertonie (p=0,02). In Tabelle 9 sind die wichtigsten eingenommenen Herz-Kreislauf-Medikamente, Statine, blutverdünnende Medikamente und Medikamente für pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) aufgelistet.

Tab. 9: Medikation im Gesamtkollektiv

Medikamente	n = 100
Orale Antikoagulation	34 (34 %)
Thrombozytenaggregationshemmer	16 (16 %)
Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer (ACE) oder Sartane	31 (31 %)
β-Blocker	50 (50 %)
Statine	12 (12 %)
Diuretika	29 (29 %)
Calcium-Antagonisten	6 (6 %)
Herzglykoside	4 (4 %)
PAH-Medikamente	5 (5 %)

Die Verteilung der Komorbiditäten und der Medikamente wurde im Rahmen der Studie in jeder der vier Gruppen ebenfalls betrachtet. Dabei ist zu erkennen, dass die in Tab. 10 aufgelisteten Erkrankungen nahezu gleichmäßig über die vier Gruppen verteilt sind. Die arterielle Hypertonie tritt häufiger bei Patient*innen mit SL und LSL mit jeweils 28 % auf. An Vorhofflimmern und Vorhofflattern litt ein Drittel (33 %) der Patient*innen mit RSL sowie 32 % der Patient*innen mit SL. Träger eines Schrittmachers oder eines implantierbaren Cardioverter-Defibrillators (ICD) waren 30 % der Patient*innen mit RSL. In den restlichen Subgruppen ergab sich mit 8 % (SL), 4 % (LSL) und 17 % (CL) eine deutlich niedrigere Häufigkeit ($p < 0,02$ für den interkohortalen Vergleich).

Tab. 10: Komorbiditäten und Medikation, stratifiziert nach dem zugrundeliegenden Herzfehler

Komorbiditäten	SL n = 25	LSL n = 25	RSL n = 27	CL n = 23	p-Wert
art. Hypertonie	7 (28 %)	7 (28 %)	5 (19 %)	5 (22 %)	0,82
Depression	3 (12 %)	1 (4 %)	0	0	0,11
Dyslipidämie	5 (16 %)	2 (2 %)	4 (4 %)	4 (9 %)	0,68
Diabetes mellitus Typ II (DM II)	1 (4 %)	1 (4 %)	1 (4 %)	0	1,00
Vorhofflimmern, Vorhofflattern	8 (32 %)	6 (24 %)	9 (33 %)	6 (26 %)	0,89
Schrittmacher, ICD	2 (8 %)	1 (4 %)	8 (30 %)	4 (17 %)	0,02
Hypothyreose	7 (28 %)	1 (4 %)	2 (7 %)	3 (13 %)	0,08
KHK	1 (4 %)	2 (8 %)	3 (11 %)	1 (4 %)	0,84
Exitus letalis	0	0	1 (4 %)	2 (9 %)	0,18
Orale Antikoagulation	8 (32 %)	8 (32 %)	10 (37 %)	8 (35 %)	0,41
Thrombozytenagg regationshemmer	2 (8 %)	6 (24 %)	4 (15 %)	4 (17 %)	0,33
ACE-Hemmer oder Sartane	3 (12 %)	13 (52 %)	5 (18,5 %)	10 (43,5 %)	0,07
β-Blocker	10 (40 %)	15 (60 %)	14 (52 %)	11 (48 %)	0,39
Statine	3 (12 %)	1 (4 %)	5 (19 %)	3 (13 %)	0,32
Diuretika	4 (16 %)	5 (20 %)	10 (37 %)	10 (43 %)	0,10
Calcium- Antagonisten	0	4 (16 %)	1 (4 %)	1 (4 %)	0,56
Herzglykoside	0	1 (4 %)	3 (11 %)	0	0,40
Pulmonale Hypertonie- Medikamente	0	0	2 (7 %)	3 (13 %)	0,02

3.2 Prävalenz der schlafbezogenen Atmungsstörungen

Die Gesamtprävalenz der obstruktiven Schlafapnoe innerhalb des untersuchten EMAH-Kollektivs betrug 40,0 %. Es wurden insgesamt 27 Patient*innen mit einem AHI 5-15/h diagnostiziert, die damit eine milde OSA aufwiesen. Um die Anzahl der EMAH-Patienten

mit einem milden obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom zu diagnostizieren, wurde der ESS-Fragebogen herangezogen. Hier erreichten nur 7 Patient*innen mehr als 10 Punkte und wiesen damit ein mildes obstruktives Schlafapnoe-Syndrom auf. Des Weiteren gab es 7 Patient*innen (7,0 %) mit einem mittelschweren und 6 (6,0 %) mit einem schweren obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom. Von diesen 20 Patient*innen waren 70 % Männer (n=14).

Tabelle 11 stellt die Verteilung der Herzfehler bei Patient*innen mit nachgewiesenem OSA-Syndrom dar. Ein obstruktives Schlafapnoesyndrom ließ sich am häufigsten bei Patient*innen mit ISTA (n=4/9, 44,4 %), Fallot-Tetralogie (n=6/16, 37,5 %) und Sinus-venosus-Defekt mit PAPVC (n=1/3, 33,3 %) nachweisen.

Tab. 11: Nachweis eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms je angeborenen Herzfehler

	n = 20	Anteil des jeweiligen AHF mit OSA-Syndrom am Gesamtkollektiv des jeweiligen AHF
Fallot-Tetralogie	6	37,5 %
ISTA	4	44,4 %
M.Ebstein	2	40,0 %
Pulmonalstenose mittel bis hochgradig	1	16,6 %
ASD	1	12,5 %
D-TGA	1	9,0 %
AVSD	1	25,0 %
Sinus venosus Defekt mit PAPVC	1	33,3 %
Eisenmenger-Syndrom	1	25,0 %
valvuläre Aortenklappenstenose	1	7,7 %
Koronaranomalie	1	50,0 %

Die höchste Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms ergab sich in der RSL-Gruppe (Fallot-Tetralogie, M. Ebstein, mittel- bis hochgradige Pulmonalstenose) mit 9 Patient*innen, von denen 78 % männlichen Geschlechts waren. In der LSL-Gruppe war der Anteil an Patient*innen mit schwerer Schlafapnoe (AHI \geq 30/h) am höchsten. Zwischen

den Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied ($p=0,33$). Ein detaillierter Vergleich ist Tabelle 12 zu entnehmen.

Tab. 12: Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms in der Gesamtkohorte und in den vier Subgruppen

Variablen	Gesamtkohorte (n = 100)	SL (n = 25)	LSL (n = 25)	RSL (n =27)	CL (n = 23)	p-Wert
OSA-Syndrom insgesamt	20	3 (12 %)	5 (20 %)	9 (33 %)	3 (13 %)	0,33
OSA low + ESS >10	7	1 (33 %)	0 (0%)	4 (45 %)	2 (67 %)	0,29
OSA mid	7	2 (67 %)	1 (20 %)	4 (45 %)	0	0,19
OSA high	6	0 (0 %)	4 (80 %)	1 (11 %)	1 (33 %)	0,94

Die Komorbiditäten, die in der Gesamtkohorte nachgewiesen wurden, waren auch unter OSA-Patient*innen in unterschiedlichen Häufigkeit nachgewiesen. Nahezu ein Drittel diagnostizierter Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern und Vorhofflattern, Hypothyreose und KHK ist auf die Patient*innen mit einem OSA-Syndrom zurückzuführen. Die Verteilung der Komorbiditäten bei Patient*innen mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom ist in Tabelle 13 dargestellt.

Tab. 13: Verteilung der Komorbiditäten und Todesfälle im EMAH-Gesamtkollektiv und bei Patient*innen mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom

Komorbiditäten	Gesamtkohorte (n = 100)	OSA-Patient*innen (n=20)
Arterielle Hypertonie	24 (24 %)	7 (29 %)
Depression	4 (4 %)	2 (50 %)
Dyslipidämie	15 (15 %)	3 (20 %)
DM II	3 (3 %)	2 (67 %)
Vorhofflimmern, Vorhofflattern	29 (29 %)	9 (32 %)
Schrittmacher, implantierbarer Cardioverter-Defibrillator (ICD)	15 (15 %)	3 (20 %)
Hypothyreose	13 (13 %)	4 (31 %)
KHK	7 (7 %)	2 (29 %)
Exitus letalis	3 (3 %)	1 (33 %)

In Tabelle 14 sind die Ergebnisse der Polygraphie in der Gesamtkohorte und in den vier Subgruppen dargestellt. Der mittlere AHI betrug $7,3 \pm 11,9/h$ und der mittlere Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI) $8,3 \pm 12,6/h$ in der Gesamtkohorte. Der höchste mittlere AHI-Wert von $10,9 \pm 20,1/h$ wurde in der LSL-Gruppe gemessen. Auch wenn die RSL-Gruppe die meisten Patient*innen mit OSA aufwies, entsprach der mittlere AHI von $7,4 \pm 8,2/h$ dem Mittelwert der Gesamtkohorte. Es zeigte sich ein häufigeres Auftreten von Hypopnoen als Apnoen in allen Gruppen bis auf die LSL-Gruppe, in der es gleich viele Apnoen wie Hypopnoen gab. Die mittlere Sauerstoffsättigung lag in der Gesamtkohorte bei $92,9 \pm 3,9 \%$ und nur in der CL-Gruppe lag sie mit $91,1 \pm 5,7 \%$ unterhalb des Mittelwertes der Gesamtkohorte. Die minimale Sauerstoffsättigung während der Aufzeichnung war in allen Gruppen $84,5 \pm 8,4 \%$ mit Ausnahme der LSL-Gruppe, in der die Sauerstoffsättigung mit $87,2 \pm 7,5 \%$ am höchsten war. In dem interkohortalen Vergleich wurde keine signifikanten Zusammenhänge nachgewiesen. Die detaillierten Werte sind Tabelle 14 zu entnehmen.

Tab. 14: Polygraphische Ergebnisse in der Gesamtkohorte und in den vier Subgruppen

Variablen	Gesamtkohorte (n = 100)	SL (n = 25)	LSL (n = 25)	RSL (n = 27)	CL (n = 23)	p-Wert
Mittlere Aufzeichnungszeit (min)	400,1 ± 77,5	393,0 ± 87,1	408,6 ± 83,4	397,1 ± 74,8	402,1 ± 66,3	0,91
Autonome Arousal (1/h)	14,8 ± 17,4	12,5 ± 14,4	18,7 ± 17,5	13,2 ± 19,7	14,6 ± 17,7	0,38
Schnarchereignisse	5,5 ± 17,8	9,8 ± 29,0	2,0 ± 5,0	7,7 ± 17,5	2,0 ± 6,8	0,30
Mittlere SO2 (%)	92,9 ± 3,9	93,5 ± 2,9	94,5 ± 1,8	92,7 ± 3,6	91,1 ± 5,7	0,13
Minimale SO2 (%)	84,2 ± 8,2	83,5 ± 10,4	87,2 ± 7,5	84,2 ± 6,7	83,1 ± 8,4	0,32
AHI (1/h)	7,3 ± 11,9	6,2 ± 6,3	10,9 ± 20,1	7,4 ± 8,2	4,5 ± 6,9	0,29
Apnoe (1/h)	2,8 ± 6,9	1,8 ± 3,0	5,9 ± 12,9	2,1 ± 2,5	1,5 ± 2,6	0,10
Hypopnoe (1/h)	4,7 ± 7,1	4,5 ± 5,4	5,8 ± 9,6	5,4 ± 7,0	3,00 ± 5,9	0,55
ODI (1/h)	8,3 ± 12,6	7,8 ± 8,2	11,7 ± 20,8	8,4 ± 9,1	5,5 ± 7,3	0,40
Mittlere Herzfrequenz (bpm)	67,5 ± 14,9	70,6 ± 18,8	69,3 ± 12,3	64,6 ± 15,8	65,5 ± 11,2	0,45
Minimale Herzfrequenz (bpm)	50,7 ± 13,4	53,1 ± 18,5	52,9 ± 12,9	48,6 ± 10,2	48,4 ± 10,8	0,49
Maximale Herzfrequenz (bpm)	105,0 ± 33,5	100,4 ± 19,0	106,9 ± 31,4	108,9 ± 45,6	103,4 ± 32,2	0,84

3.3 Prävalenz obstruktiver und restriktiver Ventilationsstörungen und des Overlap-Syndroms

Lungenfunktionell wurde der Anteil an obstruktiven und restriktiven Ventilationsstörungen im EMAH-Kollektiv erhoben. Die totale Lungenkapazität war in der RSL-Gruppe mit $82,3 \pm 14,8$ %/Soll und in der CL-Gruppe mit $86,8 \pm 19,1$ %/Soll niedriger als in der SL- und LSL-Patientengruppe. Die mittlere Einsekundenkapazität lag in der Gesamtkohorte bei $3,7 \pm 8,8$ L, während die RSL-Gruppe einen Wert von $5,9 \pm 16,8$ L aufwies. Der Tiffeneau-

Index, durch den das Vorliegen einer obstruktiven Ventilationsstörung definiert wird, war bei 19 von 100 Patient*innen kleiner als 80 %. Der durchschnittliche Wert lag bei $87,2 \pm 10,2$ % in der Gesamtkohorte und am niedrigsten war er mit $84,5 \pm 8,8$ % in der SL-Gruppe. Nach Durchführung eines Bronchospasmodolysetests war die Obstruktion bei 4 Patient*innen reversibel, was für das Vorliegen eines Asthma bronchiale spricht. Bei den restlichen 15 Patient*innen wurde eine COPD diagnostiziert. Die COPD-Prävalenz in der jeweiligen Subgruppe (SL, LSL, RSL und CL) betrug 4,8 %, 4,8 %, 5,1 % und 4,4 % ($p=0.69$).

Die Diffusionskapazität in der CL-Gruppe war mit $5,7 \pm 1,7$ %/Soll niedriger im Vergleich zur Gesamtkohorte ($6,5 \pm 1,7$ %) und den restlichen Subgruppen. Die Diffusionskapazität korrelierte positiv mit der TLC (Pearson $r=0,38$, $p < 0,001$ für absolute TLC und Pearson $r=0,44$, $p < 0,001$ für TLC des Prädiktionwertes). Beide hingen mit der Belastbarkeit bezogen auf die Distanz im 6-Minuten Gehstest zusammen (Pearson $r=0,43$, $p < 0,001$ für absolute TLC und Pearson $r=0,37$, $p=0,001$ für DLCO des Prädiktionwertes).

Tab. 15: Lungenfunktionelle Ergebnisse in der Gesamtkohorte und in den vier Subgruppen

Variablen	Gesamtkohorte (n=100)	SL (n = 25)	LSL (n= 25)	RSL (n = 27)	CL (n = 23)	p-Wert
TLC absolut (L)	5,5 ± 1,5	5,8 ± 1,4	6,3 ± 1,8	4,9 ± 1,3	5,1 ± 1,2	< 0,01
TLC relativ (%/Soll)	91,4 ± 19,2	99,0 ± 22,1	97,8 ± 15,5	82,3 ± 14,8	86,8 ± 19,1	< 0,01
FVC absolut (L)	3,4 ± 1,1	3,4 ± 1,1	3,9 ± 1,1	3,1 ± 1,1	3,2 ± 1,0	0,06
FVC relativ (%/Soll)	81,9 ± 17,2	83,9 ± 20,6	88,5 ± 12,1	77,6 ± 17,2	77,6 ± 16,2	0,09
RV absolut (L)	2,1 ± 1,0	2,4 ± 1,2	2,3 ± 1,3	1,8 ± 0,6	1,9 ± 0,8	0,08
RV relativ (%/Soll)	114,3 ± 50,9	132,5 ± 65,1	119,5 ± 46,9	96,5 ± 32,2	109,3 ± 50,4	0,09
FEV1 absolut (L)	3,7 ± 8,8	2,8 ± 0,9	3,2 ± 0,8	5,9 ± 16,8	2,7 ± 0,8	0,09
FEV1 relativ (%/Soll)	79,5 ± 17,2	80,4 ± 21,7	86,8 ± 9,9	77,9 ± 18,4	72,6 ± 13,7	0,05
Tiffeneau (%)	87,2 ± 10,2	84,5 ± 8,8	87,8 ± 10,0	89,8 ± 12,2	86,3 ± 8,6	0,32
RV absolut (L)	2,1 ± 1,0	2,4 ± 1,2	2,3 ± 1,3	1,8 ± 0,6	1,9 ± 0,8	0,08
Rtot relativ (%/Soll)	119,1 ± 63,0	111,2 ± 41,8	94,5 ± 21,2	143,8 ± 92,8	124,4 ± 61,1	0,05
DLCO relativ (%/Soll)	66,6 ± 15,7	75,8 ± 19,4	68,3 ± 13,5	63,8 ± 11,2	57,8 ± 13,3	< 0,01
DLCO/VA relativ (%/Soll)	84,9 ± 17,8	93,0 ± 19,8	81,9 ± 14,8	86,3 ± 15	77,4 ± 19,2	0,04

Lungenfunktionell ließ sich anhand der totalen Lungenkapazität bei 24 Patient*innen eine Restriktion nachweisen. Die Anzahl der Patient*innen mit einer restriktiven

Ventilationsstörung variierte stark nach jeweiliger EMAH-Subgruppen. Während in der RSL-Subgruppe 40,7 % und in der CL-Subgruppe 30,4 % der Patient*innen eine Restriktion zeigten, lag der Anteil unter den SL- und LSL-Patient*innen gerade mal bei jeweils 12 %. (TLC relativ; 69,55 % vs. 68,86 % vs. 75 % vs. 75,67 %, $p < 0,05$ für den interkohortalen Vergleich zwischen allen vier Subgruppen).

Drei Patient*innen litten gleichzeitig an einer COPD und OSA, das als Overlap-Syndrom bezeichnet wird. Patient*innen mit Overlap-Syndrom wiesen ausgeprägte nächtliche Desaturationen auf, die anhand der minimalen nächtlichen O₂-Sättigung gemessen wurden (67.5 ± 12.0 % vs. 84.2 ± 8.2 %, $p < 0.01$).

3.4 Korrelationsanalyse

In Tabelle 16 sind die Korrelationen in der Kohorte mit leichtgradigem obstruktiven Schlafapnoesyndrom (OSALow, AHI 5-15/h und ESS ≥ 10 /h), mittelgradigem obstruktiven Schlafapnoesyndrom (OSAmid, AHI 15-30/h) und schwergradigem obstruktiven Schlafapnoesyndrom (OSAhigh, AHI > 30 /h) dargestellt. Es wurde festgestellt, dass die Gruppen OSALow und OSAmid beide mit dem Alter positiv korrelieren, d. h., dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen zunehmendem Patientenalter und Auftreten von OSA zu beobachten ist (OSALow: Pearson's $r=0,212$, $p=0,03$; OSAmid: Pearson's $r=0,223$, $p=0,03$). In der Gruppe mit schwergradiger obstruktiver Schlafapnoe (OSAhigh) zeigte sich keine Korrelation zum Patientenalter, jedoch zum BMI (Pearson's $r=0,326$, $p=0,001$) und zum Vorliegen einer Adipositas (Pearson's $r=0,277$, $p=0,005$).

Tab. 16: Korrelationsanalyse in der Gesamtkohorte

Variablen	OSAlow		OSAmid		OSAhigh	
	Pearson's r	p-Wert	Pearson's r	p-Wert	Pearson's r	p-Wert
Alter	0,212	0,030	0,223	0,026	0,156	0,120
BMI	0,166	0,099	0,137	0,175	0,326	0,001
Adipositas	0,098	0,333	0,089	0,377	0,277	0,005
Geschlecht	-0,109	0,279	-0,096	0,342	-0,149	0,140
NYHA	0,115	0,254	-0,026	0,799	0,067	0,507
EF des Systemventrikels	-0,027	0,798	0,035	0,739	-0,001	0,993
NT-proBNP	-0,071	0,488	-0,039	0,703	-0,009	0,932
Pack Years	-0,032	0,758	0,015	0,882	-0,093	0,371

In der Gruppe mit shunt lesions ergab die polygraphische Diagnostik keinen Patienten mit schwergradiger obstruktiver Schlafapnoe. Analog zur Gesamtkohorte, wiesen die Patient*innen mit leichtgradiger OSA eine positive Korrelation zum Lebensalter auf (Pearson's $r=0,457$, $p=0,02$). Zusätzlich zeigte sich eine Korrelation zu der Anzahl an pack years (Pearson's $r=-0,500$, $p=0,01$). In der Patientengruppe mit mittelgradiger obstruktiver Schlafapnoe (OSAmid) kamen keine signifikanten Korrelationen zur Darstellung.

Tab.17: Korrelationsanalyse in der Patientengruppe mit shunt lesions

Variablen	OSAlow		OSAmid	
	Pearson's r	p-Wert	Pearson's r	p-Wert
Alter	0,457	0,017	0,134	0,514
BMI	0,318	0,106	0,148	0,471
Adipositas	0,213	0,267	0,220	0,261
Geschlecht	-0,21	0,294	-0,086	0,669
NYHA	-0,073	0,706	-0,068	0,727
EF	0,185	0,365	-0,032	0,880
NT_proBNP	-0,148	0,461	-0,060	0,769
Pack Years	-0,500	0,011	0,244	0,241

In der Gruppe mit left-sided lesions zeigten nur Patient*innen mit schwergradiger obstruktiver Schlafapnoe (OSAhigh) signifikante Korrelationen, nämlich zum Lebensalter (Pearson´s $r=0,437$, $p=0,03$) und zum NT-proBNP (Pearson´s $r=0,561$, $p=0,005$).

Tab.18: Korrelationsanalyse in der Patientengruppe mit left-sided lesions

Variablen	OSALow		OSAmid		OSAhigh	
	Pearson´s r	p-Wert	Pearson´s r	p-Wert	Pearson´s r	p-Wert
Alter	-0,051	0,810	-0,001	0,998	0,437	0,029
BMI	0,188	0,367	0,193	0,354	0,336	0,100
Adipositas	0,171	0,414	0,137	0,514	0,171	0,414
Geschlecht	-0,327	0,110	-0,153	0,465	-0,327	0,110
NYHA	-0,157	0,454	-0,153	0,465	0,184	0,378
EF	0,213	0,318	-0,049	0,821	-0,139	0,517
NT_proBNP	-0,18	0,411	-0,081	0,714	0,561	0,005
Pack Years	0,167	0,447			-0,134	0,541

In der Gruppe mit right-sided lesions zeigten Patient*innen mit mittelgradiger obstruktiver Schlafapnoe eine Korrelation zum Lebensalter (Pearson´s $r=0,409$, $p=0,03$) und Patient*innen mit schwergradiger obstruktiver Schlafapnoe eine Korrelation zum BMI (Pearson´s $r=0,454$, $p=0,02$) und zur Adipositas (Pearson´s $r=1,00$, $p<0,001$).

Tab. 19: Korrelationsanalyse in der Patientengruppe mit right-sided lesions

Variablen	OSALow		OSAmid		OSAhigh	
	Pearson´s r	p-Wert	Pearson´s r	p-Wert	Pearson´s r	p-Wert
Alter	0,05	0,803	0,409	0,034	-0,061	0,762
BMI	0,003	0,990	0,329	0,094	0,454	0,017
Adipositas	-0,127	0,527	-0,082	0,685	1,000	0,000
Geschlecht	-0,208	0,298	-0,134	0,506	-0,163	0,418
NYHA	-0,082	0,685	0,109	0,657	0,109	0,589
EF	-0,388	0,050	0,147	0,474	-0,194	0,342
NT_proBNP	-0,120	0,552	-0,144	0,474	-0,043	0,832
Pack Years	0,191	0,340	-0,212	0,288	-0,100	0,620

In der Gruppe mit complex lesions zeigten Patient*innen mit schwergradiger obstruktiver Schlafapnoe eine Korrelation zum BMI (Pearson´s $r=0,576$, $p=0,04$) und zur Adipositas (Pearson´s $r=0,638$, $p=0,001$).

Tab. 20: Korrelationsanalyse in der Patientengruppe mit complex lesions

Variablen	OSALow		OSAhigh	
	Pearson´s r	p-Wert	Pearson´s r	p-Wert
Alter	0,394	0,063	-0,008	0,973
BMI	0,151	0,491	0,576	0,040
Adipositas	0,126	0,566	0,638	0,001
Geschlecht	-0,083	0,708	0,223	0,307
NYHA	0,270	0,212	0	1,000
EF	0,085	0,745	0,432	0,083
NT_proBNP	-0,121	0,583	-0,085	0,700
Pack Years	0,168	0,443	-0,098	0,656

4. Diskussion

Da EMAH-Patient*innen infolge des medizinischen Fortschritts der letzten Jahrzehnte ein stark wachsendes Patientenkollektiv darstellen, ist deren Untersuchung auf Komorbiditäten essentiell. Der Fokus der hier durchgeführten Studie lag auf der Analyse der Prävalenz von obstruktiven Ventilationsstörungen, sowie schlafbezogenen Atmungsstörungen und dem gleichzeitigen Auftreten beider Störungen, dem sogenannte Overlap-Syndrom.

4.1 Zusammenhang zwischen schlafbezogenen Atmungsstörungen und angeborenen Herzfehlern

SBAS inklusive OSA sind bedeutende Erkrankungen, die allgemein vermehrt mit kardiovaskulären Ereignissen einhergehen. Allerdings gibt es nur wenige Daten zur Prävalenz der SBAS im EMAH-Kollektiv. In der hier durchgeführten Studie mit 100 EMAH-Patient*innen ergab sich eine Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe von 40 % und des obstruktiven Schlafapnoesyndroms von insgesamt 20 %. Im Vergleich dazu liegt die Prävalenz der OSA in der Allgemeinbevölkerung zwischen 2–4 % (Young et al., 2016).

Die Prävalenz für das milde sowie mittelschwere obstruktive Schlafapnoesyndrom betrug jeweils 7 % und für die schwere obstruktive Schlafapnoe 6 %. Die Ergebnisse einer Studie von Harada und Kollegen (Harada et al., 2019) zeigen eine noch höhere Prävalenz der Schlafapnoe bei EMAH-Patient*innen, die bei 63 % lag. Die Diskrepanz zu unseren Untersuchungsergebnissen ergibt sich insbesondere daraus, dass in der Studie von Harada nur EMAH-Patient*innen eingeschlossen wurden, die eine akute Indikation zur stationären Aufnahme hatten und damit eher in einem dekompensierten kardialen Zustand waren. Im Unterschied dazu kamen die meisten unserer Patient*innen, die an der hier durchgeführten Studie teilnahmen, ohne akute Beschwerden in die EMAH-Universitätsambulanz zur regulären Kontrolle. An einer anderen Studie von Drake und Kollegen (Drake et al., 2020) nahmen 145 EMAH-Patient*innen teil, von denen 31 % ein positives Ergebnis für eine Schlafapnoe aufwiesen. Dabei wurde eine Schlafapnoe lediglich anhand des Berliner Fragebogens diagnostiziert, eine polygraphische Untersuchung fand nicht statt.

In unserer Studie korrelierten BMI und Adipositas mit dem Vorliegen einer obstruktiven Schlafapnoe, also bekannte Risikofaktor für die OSA-Entstehung. Durch ein gutes Adipositas-Management mit Veränderung der Essgewohnheiten, Bewegung und eventueller psychologischer Unterstützung kann die Prävalenz von obstruktiver Schlafapnoe gesenkt und ein verbessertes Langzeit-Outcome erzielt werden, das dem der Allgemeinbevölkerung ähnelt (Nishihata et al., 2015). Die Adipositas gilt auch in der Allgemeinbevölkerung als Risikofaktor für die Entstehung der OSA (Horner et al., 1989; Mortimore et al., 1998), hinzukommen Alter und Geschlecht. Männer erkranken zweimal häufiger als Frauen an einer OSA (Holman, 2005; Ravenell et al., 2016). Dies bewies sich auch in unserer Studie. 14 von 20 Patient*innen (70 %) mit einem OSA-Syndrom waren Männer. Auch das durchschnittliche Alter aller Patient*innen in der Nicht-OSA-Kohorte war mit $38,08 \pm 14,62$ vs. $49,75 \pm 13,82$ bzw. $49,85 \pm 13,92$ Jahren kleiner als das durchschnittliche Alter der Patient*innen, bei denen eine OSA bzw. ein OSA-Syndrom diagnostiziert wurde.

Während andere Studien sich häufig nur auf eine bestimmte angeborene Herzerkrankung fokussierten (Hjortshoj et al., 2016), teilten wir die Gesamtkohorte in vier Subgruppen je nach Anatomie und Hämodynamik des Herzfehlers ein. Dies ermöglichte zum einen die Identifikation von Subgruppen-spezifischen Besonderheiten der polygraphischen Untersuchungsbefunde. Zum anderen war ein Vergleich zwischen den einzelnen Subgruppen möglich.

Pädiatrische Studien zu AHF haben gezeigt, dass Kinder mit Fallot-Tetralogie und mit TGA nach einer Switch-OP häufig an einer Schlafapnoe leiden (Herold et al., 2006). Diese Tendenz lässt sich zum Teil auch im adulten AHF-Kollektiv nachvollziehen: 37,5 % der Patient*innen mit Fallot-Tetralogie (n=6/16) zeigten in der polygraphischen Untersuchung ein obstruktives Schlafapnoesyndrom. Der Anteil positiver Polygraphie-Befunde betrug bei unseren Patient*innen mit TGA allerdings nur 9 % (n=1/11), auch wenn andere Studien (Cotts et al., 2014) ein erhöhtes Risiko für schlafbezogene Atmungsstörungen bei EMAH-Patient*innen mit einer d-TGA nach Switch-OP berichten.

Eine frühere umfangreiche Metaanalyse mehrerer Studien zeigte, dass Patient*innen mit OSA ein erhöhtes Risiko haben, an Diabetes mellitus Typ II zu erkranken (Hoyos et al., 2017). Im Rahmen unserer Studie gab es drei (3 %) Patient*innen mit einem Diabetes

mellitus Typ II und zwei davon litten gleichzeitig an einer OSA ($p= 1,00$ im interkohortalen Vergleich). Von insgesamt 20 EMAH-Patient*innen mit einem OSA-Syndrom wiesen somit 10 % einen Diabetes mellitus auf. Da der Datensatz klein ist, müsste man noch mehr Patient*innen einschließen, um eine höhere Signifikanz zu erzielen. In einer Studie von Drake und Kollegen (Drake et al., 2020) stellte sich eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Entwickeln von Diabetes mellitus Typ II bei EMAH-Patient*innen heraus. Des Weiteren zeigten auch andere Studie, dass die Prävalenz von Diabetes mellitus Typ II und arterieller Hypertonie bei EMAH-Patient*innen größer als in der Allgemeinbevölkerung ist (Lui et al., 2017). Aufgrund dieser Ergebnisse könnte es von Bedeutung sein, bei EMAH-Patient*innen mit Diabetes mellitus auch ein OSA-Screening durchzuführen, um Spätfolgen der OSA zu verhindern.

Als weitere wichtige Komorbidität gilt die arterielle Hypertonie. Die arterielle Hypertonie kann Folgeerscheinung einer nicht suffizient therapierten OSA sein (Peppard et al., 2000). In unserer Studie hatten 24 Patienten*innen (24 %) der Gesamtkohorte einen arteriellen Hypertonus. Davon waren 66,7 % EMAH-Patient*innen, die an einer OSA (37,5 %) oder OSA-Syndrom (29,2 %) litten. Im Vergleich dazu wiesen Nicht-OSA-Patient*innen nur in 33,3 % eine arterielle Hypertonie auf. Spätfolgen der arteriellen Hypertonie wie Herzinfarkt, Schlaganfall etc. erhöhen die Morbidität und Mortalität zusätzlich. Deswegen sind eine gute medikamentöse Einstellung, Lifestyle-Änderung und eine regelmäßige Kontrolle erforderlich.

Eine der wichtigsten Komorbiditäten im EMAH-Kollektiv stellen Arrhythmien dar. Diese können sowohl supraventrikulären wie ventrikulären Ursprungs sein; nach einer OP im Bereich der Vorhöfe (z. B. Fontan, Mustard/Senning) sind Sinusdysfunktionen häufig (Gatzoulis et al., 2000; Sarkar et al., 1999). In unserer Studie wiesen 32 % der OSA-Patient*innen Vorhofflimmern und/oder -flattern auf und 20 % der OSA-Patient*innen waren Schrittmacher- oder ICD-Träger. Nach früheren Studien haben EMAH-Patient*innen mit OSA ein größeres Risiko, ein Vorhofflimmern zu entwickeln, das in vielen Fällen nach ablativer Therapie oder Kardioversion rezidiert (Ayas et al., 2016). Weiterhin ist bekannt, dass eine CPAP-Therapie die Vorhofflimmer-Rezidivrate effektiv senken kann (Green und Schulmann, 2010). Eine korrekte Einstellung von CPAP-Geräten erfolgt im Schlaflabor unter Berücksichtigung des vorliegenden Herzfehlers. Nicht jeder

EMAH-Patient toleriert eine solche CPAP-Therapie gut, da der kontinuierliche positive Atemwegsdruck den Rückfluss von venösem Blut reduziert und ein erniedrigtes Herzzeitvolumen generiert. Es gibt AHF, wie z.B. das Einkammerherz nach Fontan-OP, bei denen die cPAP-Therapieeinleitung vorsichtig erfolgen muss, um ein Gleichgewicht zwischen der OSA-induzierten Hypoxie und der cPAP-induzierten intrathorakalen Druckerhöhung zu erzielen (Watson et al., 2009).

Innerhalb der Kohorte der 100 untersuchten Patient*innen kamen weitere Komorbiditäten mit unterschiedlicher Häufigkeit vor. Eine Depression, die einige häufige OSA-assozierte Begleiterkrankung darstellt, war nur bei vier unserer EMAH-Patient*innen bekannt, im OSA-Kollektiv wiesen nur zwei Patient*innen eine Depression auf. An Dyslipidämie litten 15 % der untersuchten Patient*innen. Des Weiteren zeigte sich mit 13 % ein häufiges Vorkommen einer Hypothyreose. Dennoch soll die Hypothyreose möglichst früh behandelt werden, weil sie mit einer verschlechterten diastolischen und systolischen Funktion sowie mit einem häufigeren Vorkommen von Atherosklerose und Myokardinfarkt assoziiert ist (Fazio et al., 2004).

Sieben Prozent der EMAH-Patient*innen litten an einer KHK, von denen 2 Patient*innen ein OSA-Syndrom aufwiesen. Insgesamt drei Patient*innen sind an den Folgen des vorliegenden Herzdefektes verstorben, einer dieser drei Patient*innen wies eine OSA-Syndrom auf.

Da EMAH-Patient*innen aufgrund ihrer kardialen Vorbelastung besonders gefährdet sind, ist es von zentraler Bedeutung, Komorbiditäten frühzeitig zu erfassen. Durch eine frühzeitige Diagnose und geeignete Behandlung der Schlafapnoe verbessert sich die Lebensqualität der Patient*innen. Mithilfe der CPAP-Therapie kann die Anzahl der nächtlichen Atemaussetzer, der Enttächtigungen und der autonomen Arousals reduziert werden. Dies wirkt sich positiv auf das Auftreten kardiovaskulärer Folgeerkrankungen aus und trägt zur Lebensqualität der Patient*innen bei (Parish und Somers, 2004). Aufgrund der häuslichen Behandlung ist eine gute Compliance der Patient*innen erforderlich. Von Relevanz ist zudem, dass die Patient*innen die Handhabung des Therapiegeräts verstehen und mit dessen Funktion vertraut sind. Aus diesem Grund ist eine enge Zusammenarbeit zwischen betreuendem Kardiologen, Schlafmediziner und Patienten von zentraler Bedeutung für den Therapieerfolg.

4.2 Zusammenhang zwischen obstruktiven und restriktiven Ventilationsstörungen und angeborenen Herzfehlern

Erwachsene mit AHF können im Laufe ihres Lebens aufgrund der veränderten kardiovaskulären Physiologie und Hämodynamik mehrere nicht kardiale Komorbiditäten entwickeln. Unter anderen sind mit AHF häufig pleuropulmonale Erkrankungen und Lungenfunktionsstörungen assoziiert, deren genaue Prävalenz nicht bekannt ist (Liu et al., 2017; Pianosi et al., 2009). Alonso-Gonzalez und Kollegen untersuchten 1188 EMAH-Patient*innen lungenfunktionell und verfolgten sie über im Median 6,7 Jahre nach. 47 % wiesen eine restriktive Ventilationsstörung auf. Das Vorliegen einer mindestens mittelgradigen Restriktion ging mit einem 1,6-fach erhöhten Mortalitätsrisiko einher (Alonso-Gonzalez et al., 2013). EMAH-Patient*innen mit nicht korrigierten Herzfehlern, mit schweren Herzfehlern wie Einkammerherz, zyanotischen Defekten oder Korrektur der Defekte in späteren Lebensjahren weisen ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung von Lungenerkrankungen auf (Alonso-Gonzalez et al., 2013; Gaultier et al., 1986). Präoperative pulmonale Erkrankungen stellen einen Risikofaktor für einen verlängerten intensivstationären Aufenthalt, für diverse kardiologische Ereignisse und für eine gesteigerte Krankenhausmortalität dar (Abarbanell et al., 2008; Rodriguez et al., 2013). Gemäß des deutschen Nationalregisters für EMAH-Patient*innen weisen verstorbene Patient*innen eine höhere Rate an extrakardialen Komorbiditäten auf im Vergleich zu nicht-verstorbenen EMAH-Patient*innen. Zu den häufigsten extrakardialen Komorbiditäten zählen Nierenerkrankungen (21 %), Lungenerkrankungen (18 %) und Lebererkrankungen (6 %) (Engelings et al., 2016). Aufgrund dieser Beobachtungen ist es von entscheidender Bedeutung, pulmonale Komorbiditäten und Folgeschäden frühzeitig zu erfassen und zu therapieren.

In der hier vorliegenden Studie untersuchten wir sowohl das Vorliegen von restriktiven wie obstruktiven Ventilationsstörungen. Hierfür erfolgte eine ausgiebige lungenfunktionelle Diagnostik inkl. Spirometrie, Bodyplethysmographie und pulmonale Diffusionstestung; im Falle einer obstruktiven Störung wurde eine Bronchospasmolysetestung zur Differenzierung zwischen Asthma bronchiale und COPD durchgeführt. Während o.g. Studie durch Alonso-Gonzalez eine Prävalenz der Restriktion von 47 % zeigte (Alonso-

Gonzalez et al., 2013), fallen Angaben zur Obstruktion niedriger aus. Nach einer Studie aus den USA wurden 20,4 % der untersuchten EMAH-Patient*innen mit einer COPD diagnostiziert (Singh et al., 2018). Diese Prävalenz liegt etwas höher als die von uns beobachtete COPD-Prävalenz von 15 %. Diese Diskrepanz ergibt sich primär daraus, dass zwar der Anteil an obstruktiven Ventilationsstörungen in unserer Studie 19 % betrug, die angeschlossene Bronchospasmodysetestung aber nur eine COPD-Prävalenz von 15 % zeigte. Die restlichen vier Prozent der EMAH-Patient*innen litten an einer Asthma bronchiale. Im Gegensatz hierzu wurde in der Studie von Singh et al. keine Bronchospasmodysetestung durchgeführt. Drei der hier mit COPD diagnostizierten Patient*innen wiesen zusätzlich ein obstruktives Schlafapnoesyndrom auf, so dass hier die Diagnose eines Overlap-Syndroms gestellt werden konnte (Prävalenz von 3 % im Gesamtkollektiv).

Die bisherigen Studiendaten zeigen, dass eine Restriktion unter EMAH-Patient*innen häufiger anzutreffen ist als eine Obstruktion (Rigolin et al., 1997). In einer Studie von Ginde et al. wurde die Prävalenz von restriktiven Ventilationsstörungen bei EMAH-Patient*innen und in der Allgemeinbevölkerung verglichen. Dabei zeigte sich, dass die Prävalenz bei EMAH-Patient*innen mit 40 % vs. 9 % in der Allgemeinbevölkerung relevant höher liegt. In unserer Studie zeigten 24 Patient*innen (24 %) eine Restriktion. Nach älteren Literaturangaben sind insbesondere Patient*innen mit einem univentrikulären Herzen nach Fontaine-OP (89 %), mit operierter Fallot-Tetralogie (76 %), Pulmonalklappenstenose (60 %) und ISTA (42 %) von restriktiven Ventilationsstörungen betroffen (Ginde et al. 2013). Die Daten unserer Studie zeigen ähnliche Ergebnisse. Die meisten Patient*innen, bei denen eine restriktive Ventilationsstörung diagnostiziert wurde, wiesen eine Fallot-Tetralogie (8) auf, gefolgt von d-TGA (5), ISTA (3), Pulmonalstenose (2) und jeweils einem Patienten mit M. Ebstein, ASD, AVSD, VSD, nach Fontan-OP und Eisenmenger Reaktion. Restriktive Ventilationsstörungen bei EMAH-Patient*innen sind meistens multifaktoriell bedingt. Sie können als Folgeschäden aufgrund von früheren Operationen inklusive Alterationen des Lungenparenchyms, der Pleura und einer Zwerchfellparese auftreten. Eine Zwerchfellparese wurde bei 10 % der Patient*innen gesehen. Hinzu kommen nicht selten auch Brust- und Rückendeformitäten (Skoliose, Kyphose) oder neuromuskuläre Störungen der Atemmechanik (Cohen et al., 2013; Mok et al., 2013). Bei Skoliose kann es zum verringerten Lungenvolumen, zur reduzierten

Anzahl der Alveolen und zur abnormalen Entwicklung der Muskelatmung kommen (Berend und Marlin, 1979; Weber et al., 1979). Außerdem kann eine Linksherzinsuffizienz eine restriktive Ventilationsstörung hervorrufen.

4.3 Limitationen der Studie

Eine entscheidende Limitation der Studie ist, dass es sich um eine monozentrische Studie handelt und entsprechend die Gesamtstudienpopulation sowie die Subgruppen klein ausfallen. Die Subgruppen ergeben sich aus primär hämodynamischen Kriterien, umfassen aber unterschiedliche AHF und weisen damit eine gewisse Heterogenität auf, so dass die Risikofaktoren für die Entwicklung von Ventilations- und schlafbezogenen Atmungsstörungen innerhalb der Gruppen variieren können.

Um die Prävalenz der Schlafapnoe bei EMAH-Patient*innen zu bestimmen, wurde eine ambulante Polygraphie durchgeführt. Da die Patient*innen das Gerät zuhause bedienen, kam es manchmal zu technischen Problemen. Dennoch weist die ambulante Polygraphie eine hohe Sensibilität und Spezifität auf, sodass sie von der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung als erster Schritt zur Beurteilung einer Schlafapnoe empfohlen wird (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin 2009). Genauere Ergebnisse werden allerdings mithilfe einer Polysomnographie erreicht, die in einem medizinischen Schlaflabor durchgeführt wird und weiterführend auch ein Elektromyogramm (EMG), EEG und Elektrookulogramm (EOG) umfasst.

Die Qualität der Ergebnisse der Lungenfunktion hängt stark von der Mitarbeit der Patient*innen ab, so dass es infolge eingeschränkter Mitarbeit zu Einschränkungen in der Validität der Lungenfunktionsergebnisse gekommen sein kann.

5. Zusammenfassung

Hintergrund: Dank des beachtlichen medizinischen Fortschritts in den letzten Jahrzehnten erreichen heutzutage über 90 % der Kinder mit angeborenen Herzfehlern das Erwachsenenalter. In Deutschland leben derzeit circa 200.000 bis 300.000 Erwachsene mit angeborenem Herzfehler (EMAH) – mit steigender Tendenz. Damit entsteht in zunehmendem Maße eine neue Gruppe von Patient*innen, die eine spezielle medizinische Versorgung benötigen. Neben den typischen Komplikationen, mit denen ihr spezieller angeborener Herzfehler verbunden ist, besteht die Notwendigkeit zur Früherkennung weiterer Komorbiditäten, die ihr kardiovaskuläres Risiko beeinflussen können. Der Fokus dieser Arbeit lag auf der Evaluation der Prävalenz schlafbezogener Atmungsstörungen, obstruktiver Ventilationsstörungen und des Overlap-Syndroms. Der Begriff ‚Overlap-Syndrom‘ kennzeichnet das gleichzeitige Auftreten von obstruktiver Schlafapnoe (OSA) und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).

Methoden: 100 Erwachsene mit angeborenen Herzfehler, eingeteilt in vier Subgruppen je nach Anatomie und Hämodynamik des Herzfehlers, wurden mittels 6-Kanal-Polygraphie auf das Vorliegen einer vorher nicht bekannten schlafbezogenen Atemstörung untersucht. Durch Spirometrie, Bodyplethysmographie und pulmonale Diffusionskapazitätstestung wurden Ventilations- und Diffusionsstörungen diagnostiziert.

Ergebnisse: 54 % der Patient*innen waren Männer, im Mittel waren die Patient*innen 42,3 Jahre alt und wiesen einen mittleren Body Mass Index (BMI) von $25,9 \pm 5,5$ kg/m² auf. Das Kollektiv war insgesamt oligo- bis asymptomatisch (NYHA I 50 %; NYHA II 37 %; NYHA III 12 %; NYHA IV 1 %) und wies eine gute Funktion der Systemventrikels auf (Ejektionsfraktion $57,3 \pm 8,7$ %).

Der mittlere Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) lag bei $7,33 \pm 11,89$ /h. Der durchschnittliche Oxygen-Desaturation-Index lag bei $8,34 \pm 12,55$ /h. Insgesamt wiesen 40 % der Patient*innen pathologische AHI-Werte auf. Von 27 Patient*innen mit einem AHI im Bereich 5–15/h wiesen 7 (7 %) im Epworth Sleepiness Scale Fragebogen eine erhöhte Tagesschläfrigkeit auf, so dass hier ein leichtgradiges obstruktives Schlafapnoesyndrom

vorlag. Bei 7 % (n = 7) ergab sich eine mittelgradige und bei 6 % (n = 6) eine schwergradige obstruktive Schlafapnoe. Bei Betrachtung des jeweils vorliegenden angeborenen Herzfehlers wiesen 30 % der Patient*innen mit einer Fallot-Tetralogie sowie 20 % der Patient*innen mit Aortenisthmusstenose pathologische AHI-Werte auf. Das Vorliegen einer obstruktiven Schlafapnoe korrelierte mit dem Lebensalter und Body mass Index der Patient*innen.

Lungenfunktionell wurden bei 19 % der Patient*innen obstruktive Ventilationsstörungen festgestellt. Im Bronchospasmodolysetest erwies sich bei vier Patient*innen die Obstruktion reversibel, bei den übrigen 15 Patient*innen (15 %) wurde eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung diagnostiziert. Das gleichzeitige Auftreten von chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und obstruktiver Schlafapnoe wurde bei drei Patient*innen (3 % des Gesamtkollektivs) beobachtet. Restriktive Ventilationsstörungen kam in 24 % der Patient*innen vor.

Zusammenfassung: Im hier untersuchten Gesamtkollektiv wiesen 40 % der Erwachsenen mit angeborenen Herzfehler pathologische AHI-Werte auf. Besonders betroffen waren Patient*innen mit Fallot-Tetralogie bzw. Aortenisthmusstenose. Hier empfiehlt sich ein polygraphisches Screenen und – bei positivem polygraphischen Befund – eine weitergehende polysomnographische Abklärung und Therapieeinleitung, um Folgeschäden frühzeitig abzuwenden.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Klassifikation der angeborenen Herzfehlern, untergliedert in zyanotische und azyanotische Herzfehler (eigene Darstellung).....	17
Abb. 2:	Die Obstruktion der oberen Atemwege modifiziert nach (Universitätsklinikum Ulm, 2021).....	20
Abb. 3:	Die Anwendung des continuous positive airway pressure Gerätes, modifiziert nach (PruebasBMA, 2021).....	222
Abb. 4:	Der Epworth Sleepiness Scale Fragebogen (Schlaflabor Universitätsklinikum Bonn, 2019).....	28
Abb. 5:	Die 8 Fragen des Epworth Sleepiness Scale Fragebogens mit Alltagsaktivitäten, bei denen man die Wahrscheinlichkeit, einzunicken, angibt (Schlaflabor Universitätsklinikum Bonn, 2019).....	29
Abb. 6:	Die Ausstattung eines ambulanten Polygraphiegerätes mit Atemsensor, Elektrokardiogramm-Elektroden, Bewegungssensor, Pulsoxymetern, Mikrofon und Lagesensor, modifiziert nach (Honegger, 2019).....	30
Abb. 7:	Abbildung der Funktionsparameter, die in der Spirometrie beurteilt werden können: IRV = inspiratorisches Reservevolumen; ERV = expiratorisches Reservevolumen; VT = Atemzugvolumen; FRC = funktionelle Residualkapazität; TLC = totale Lungenskapazität; IC = inspiratorische Kapazität, modifiziert nach (Criée et al., 2015).....	35

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Schätzung der Zahl der Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern im Jahr 2017 in Deutschland, modifiziert nach (Marelli et al., 2007) (Statistisches Bundesamt).....	9
Tab. 2:	Syndrome, die häufig mit Herzfehlern assoziiert sind, modifiziert nach (Schmaltz et al, 2008)	12
Tab. 3:	Nicht hereditäre Ursachen für das Auftreten von angeborenen Herzfehlern modifiziert nach (Weber, 2019)	13
Tab. 4:	Klassifizierung der angeborenen Herzfehlern gemäß Schweregrad, modifiziert nach (Perloff und Warnes, 2001)	15
Tab. 5:	Die obstruktive Ventilationsstörung in der Spirometrie, modifiziert nach (Criée et al., 2015).....	24
Tab. 6:	Verteilung der angeborenen Herzfehlern (eigene Darstellung)	27
Tab. 7:	Basisdaten des untersuchten EMAH-Kollektivs	39
Tab. 8:	Basisdaten, stratifiziert nach dem zugrundeliegenden Herzfehler	40
Tab. 9:	Medikation im Gesamtkollektiv.....	42
Tab. 10:	Komorbiditäten und Medikation, stratifiziert nach dem zugrundeliegenden Herzfehler.....	43
Tab. 11:	Nachweis eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms je angeborenen Herzfehler.....	44
Tab. 12:	Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms in der Gesamtkohorte und in den vier Subgruppen.....	45
Tab. 13:	Verteilung der Komorbiditäten und Todesfälle im EMAH-Gesamtkollektiv und bei Patient*innen mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom.....	46
Tab. 14:	Polygraphische Ergebnisse in der Gesamtkohorte und in den vier Subgruppen.....	477
Tab. 15:	Lungenfunktionelle Ergebnisse in der Gesamtkohorte und in den vier Subgruppen.....	49
Tab. 16:	Korrelationsanalyse in der Gesamtkohorte	51
Tab. 17:	Korrelationsanalyse in der Patientengruppe mit shunt lesions.....	51
Tab. 18:	Korrelationsanalyse in der Patientengruppe mit left-sided lesions.....	52

Tab. 19: Korrelationsanalyse in der Patientengruppe mit right-sided lesions.....52

Tab. 20: Korrelationsanalyse in der Patientengruppe mit complex lesions.....53

8. Literaturverzeichnis

Abarbanell GL, Goldberg CS, Devaney EJ, Ohye RG, Bove EL, Charpie JR. Early surgical morbidity and mortality in adults with congenital heart disease: the University of Michigan experience. *Congenit Heart Dis* 2008; 3: 82-89

Abdul-Khaliq H, Berger F. Angeborene Herzfehler: Die Diagnose wird häufig zu spät gestellt. *Dtsch Arztebl International* 2011: 1683-1684

Allen DH, Gutgesell HP, Clark EB. Moss and Adam's Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. Including the Fetus and Young Adults. *Circulation*, 2001; 104: 139-140

Alonso-Gonzalez R, Borgia F, Diller GP, Inuzuka R, Kempny A, Martinez-Naharro A, Tutarel O, Marino P, Wustmann K, Charalambides M, Silva M, Swan L, Dimopoulos K, Gatzoulis M. Abnormal lung function in adults with congenital heart disease: prevalence, relation to cardiac anatomy, and association with survival. *Circulation*, 2013; 127: 882-890

Auger N, Fraser WD, Sauve R, Bilodeau-Bertrand M, Kosatsky T. Risk of congenital heart defects after ambient heat exposure early in pregnancy. *Environ Health Perspect* 2017; 125: 8-14

Ayas NT, Taylor CM, Laher I. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Curr Opin Cardiol* 2016; 31: 599-605

Baumgartner H. An important attempt to improve the outcome of congenital heart disease in Europe. *Eur Heart J* 2014: 674-675

Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, Lung B, Kluin J, Lang IM, Meijboom F, et al. Recommendations for organization of care for adults with congenital heart disease and for training in the subspecialty of Grown-up Congenital Heart Disease in Europe: a position paper of the Working Group of on Grown-up Congenital Heart Disease. *Eur Heart J* 2014: 686-690

Baumgartner H., Bonhoeffer P, De Groot NM. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Hart J* 2010: 2915-2957

Becker H, Stammnitz A, Schneider H, Peter JH, von Wichert P. Die nasale continuous positive airway pressure (nCPAP)-Therapie bei obstruktiven schlafbezogenen Atmungsstörungen. *Dtsch med Wschr* 1995; 120: 783-789

Berend N, Marlin GE. Arrest of alveolar multiplication in kyphoscoliosis. *Pathol* 1979; 11: 485-491

Brown KL, Ridout DA, Hoskote A, Verhulst L, Ricci M, Bull C. Delayed diagnosis of congenital heart disease worsens preoperative condition and outcome of surgery in neonates. *Heart* 2006: 1298- 1302

Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler K. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 82-86

Cohen S, Ginde S, Bartz P, Earing M. Extracardiac complications in adults with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis* 2013; 8: 370- 380

Cotts T, Smith KR, Lu Jimmy, Dorfman AL, Norris MD. Risk for sleep-disordered breathing in adults after atrial switch repairs for d-looped transposition of the great arteries. *Pediatr Cardiol* 2014; 35: 888-892

Criée CP, Baur X, Berdel D, Bösch D, Gappa M, Haidl P, Husemann K, Jörres R, Kabitz H, Kardos P, Köhler D, Magnussen H, Merget R, Mitfessel H, Nowak D, Ochmann U, Schürmann W, Smith H, Sorichter S, Voshaar T, Worth H. Leitlinie zur Spirometrie. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie. 2015: 156-160

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin. S3-Leitlinie: Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen Somnologie. 2009: 4-160

Diller G, Gatzoulis M. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2007: 1039-1050

Dittrich S, Schirrmeyer J. Kardiologie. In: Papan C, Weber LT Hrsg. Repetitorium Kinder- und Jugendmedizin: Zur Vorbereitung auf die Facharztprüfung: Springer Verlag, 2019: 282-293

Drake M, Ginde S, Cohen S, Bartz, P , Sowinski J, Reinhardt E, Saleska T, Earing MG. Prevalence, Risk Factors, and Impact of Obstructive Sleep Apnea in Adults with Congenital Heart Disease. *Pediatric Cardiology* 2020; 41: 724-728

Drogari E, Beasley M, Smith I, Lloyd JK. Timing of strict diet in relation to fetal damage in maternal phenylketonuria. An international collaborative study by the MRC/DHSS Phenylketonuria Register. *Lancet* 1987; 2: 927-930

Engelings CC., Helm PC, Abdul-Khaliq H, Asfour B, Bauer UM, Baumgartner H, Kececioglu D, Körten MA, Diller GP, Tutarel O. Cause of death in adults with congenital heart disease: an analysis of the German National Register for Congenital Heart Defects. *Int J Cardiol* 2016; 211: 31-36

Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 31-50

Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 1985; 6: 51-61

Fuchs IB, Müller H, Abdul-Khaliq H, Harder T, Dudenhausen JW, Henrich W. Immediate and long-term outcomes in children with prenatal diagnosis of selected isolated congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007: 38-43

Gatzoulis M, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, Rosenthal M, Nakazawa M, Moller JH, Gillette PC, Webb GD, Redington AN. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multi-centre study. *Lancet* 2000; 356: 975-981

Gatzoulis MA, Freeman MA, Siu SC, Webb GD, Harris L. Atrial arrhythmia after surgical closure of atrial septal defects in adults. *N Engl J Med* 1999: 839-846

Gaultier C, Boule M, Thibert M, Leca F. Resting lung function in children after repair of tetralogy of Fallot. *Chest* 1986; 89: 561-567

Gilboa SM, Devine OJ, Kucik JE, Oster ME, Riehle-Colarusso T, Nembhard WN, Xu P, Correa A, Jenkins K, Marelli AJ. Congenital Heart Defects in the United States. Estimating the Magnitude of the Affected Population in 2010. *Circulation* 2016: 101-109

Ginde S, Bartz P, Hill G, Danduran MJ, Biller J, Sowinski J, Tweddell JS, Earing MG. Restrictive lung disease is an independent predictor of exercise intolerance in the adult with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis* 2013; 8: 246- 254

Green DE, Schulman DA. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Curr Treat Opt Cardiovasc Med* 2010; 12: 342-354

Harada G., Takeuchi D., Inai K., Shinohara T., Nakanishi T. Prevalence and risk factors of sleep apnea in adult patients with congenital heart disease. *Cardiology in the Young* 2019; 576-582

Heinzer R. Epidemiology, risk factors and phenotypes of sleep breathing disorders. *Presse Med* 2017; 46: 388-394

Herold SE, Young TW, Ge D, Snieder H, Lovrekovic GZ. Sleep disordered breathing in pediatric patients with tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol* 2006; 27: 243-249

Hjortshoj CS., Jensen AS, Christensen JAE, Jennum P, Sondergaard L. Sleep-disordered breathing in Eisenmenger Syndrome. *International Journal of Cardiology* 2016; 214: 23-24

Holman ML. Obstructive sleep apnea syndrome: implications for primary care. *Nurse Pract* 2005; 30: 39-43

Honegger U. 2019, Respiratorisch Polygraphie, <http://www.druhonegger.ch/polygraphie.html>

Horner RL, Mohiaddin RH, Lowell DG, Shea SA, Burman ED, Longmore DB, Guz A. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnea and weight matched controls. *Eur Respir J*, 1989; 2: 613-622

Hoyos CM, Frager LF, Patel SR. OSA and cardiometabolic risk: what's the bottom line? *Respirology* 2017; 22: 420-429

Huppmann M, Schreiber W, Moder G, Fugger B, Kapfhammer G, Stiebellehner L. Empfehlungen zur ambulanten Polygraphie der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie. *Wiener klinische Wochenschrift* 2007: 326-330

Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. *American Academy of Sleep Medicine* 2007; 3: 10-107

Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness. The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14: 103-109

Kaemmerer H, Lummert E, Engelhardt A, Ewert. Angeborene Herzfehler: Zur Nachsorge ermuntern. *Hausarzt* 2014; 17: 38-41

Kallfelz HC. Das Kind wird zum Erwachsenen– Entwicklung von Diagnostik und Behandlung angeborener Herzfehler während der letzten Jahrzehnte und ihre Bedeutung für die Erwachsenenkardiologie. *Herz* 1999; 259-262

Kececioglu, D und Rose, C. Erkrankungen des Herzens und der Gefäße, Herzrhythmusstörungen, kardiologische Intensivmedizin. In Speer CP, Hrsg, Pädiatrie, Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2013

Khalil M. Herz und Gefäße. *Pädiatrie* 2019; 453-483

Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, Karg O, Laier-Groeneveld G, Nava S, Schönhofer B, Schucher B, Wegscheider K, Criée CP, Welte T. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 698-705

Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, Lavie L, Pépin JL. Obstructive sleep Apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 1: 15015

Liu S, Joseph KS, Lisonkova S, Van den Hof M, Evans J, Lim K, Little J, Sauve R, Kramer MS. Association between maternal chronic conditions and congenital heart defects: A population-based cohort study. *Circulation* 2013; 128: 583-589

Liu S, Joseph KS, Luo W, León JA, Lisonkova S, Rouleau J, Van den Hof M, Sauve R, Kramer MS. Canadian Perinatal Surveillance System (Public Health Agency of Canada): Effect of folic acid food fortification in Canada on congenital heart disease subtypes. *Circulation* 2016; 134: 647-655

Lui GK, Saidi A, Bhatt AB, Burchill LJ, Deen JF, Earing MG, Gewitz M, Ginns J, Kay JD, Kim YY, Kovacs AH, Krieger EV, Wu FW, Yoo SJ. Diagnosis and management of noncardiac complications in adults with congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 136: 348-392

Lynch TA, Abel DE. Teratogens and congenital heart disease. *JDMS* 2015; 31: 301-305

Machado M-CL, Vollmer WM, Togeiro SM, Bilderback AL, Oliveira M-VC, Leitao FS, Queiroga F Jr, Lorenzi-Filho G, Krishnan JA. CPAP and survival in moderate-to-severe

obstructive sleep apnoea syndrome and hypoxaemic COPD. *Eur Respir J* 2010; 35: 132-137

MacMahon B, McKeown T, Record RG. The incidence and life expectation of children with heart disease. *Br Heart J* 1953: 121-127

Buck T, Breithardt OA, Faber L, Fehske W, Flachskampf FA, Franke A, Hagendorff A, Hoffmann R, Kruck I, Kücherer H, Menzel T, Pethig K, Tiemann K, Voigt JU, Weidemann F, Nixdorff U. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clin Res Cardiol Suppl*, 2009; 4:3-51: 4-44

Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation* 2007; 115: 163-172

Marelli, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Guo L, Dendukuri N, Kaouache M. "Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010." *Circulation*, 2014: 749-756

Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *ATS Journal* 2010; 182: 325-331

McNicholas WT. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 154-160

Mok Q, Ross-Russell R, Mulvey D, Green M, Shinebourne EA. Phrenic nerve injury in infants and children undergoing cardiac surgery. *Br Heart J* 1991; 65: 287-292

Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 280-283

Neidenbach R, Schelling J, Pieper L, Sanftenberg L, Oberhoffer R, De Haan F, Weyad M, Schlensak C, Loßnitzer D, Nagdyman N, Von Kodolitsch Y, Kallfelz H, Helm P, Bauer U, Ewert P, Meinertz T, Kaemmerer H. Sind Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern ausreichend versorgt? *Z Herz- Thorax- und Gefäßchirurgie* 2017: 228-240

Neidenbach RC, Lummert E, Vigl M, Zchoval R, Fischereider M, Engelhardt A, Pujol C, Oberhoffer R, Nagdyman N, Ewert P, Hauser M, Kaemmerer H. Non-cardiac comorbidities in adults with inherited and congenital heart disease: Report from a single center experience of more than 800 consecutive patients. *Cardiovasc Diagn Ther* 2018; 8: 423-431

Nishihata Y, Takata Y, Usui Y, Kato K, Yamaguchi T, Shiina K, Yamashina A. Continuous positive airway pressure treatment improves cardiovascular outcomes in elderly patients with cardiovascular disease and obstructive sleep apnea. *Heart Vessels* 2015; 30: 61-69

Nolte D. Die obstruktive Ventilationsstörung. *Klin Wochenschr* 1972; 50: 349-359

Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clinic Proc* 2004; 79: 1036-1046

Pees C, Haas NA, Lange PE. The clinical diagnosis of aortic isthmus stenosis. *Dtsch Med Wochenschr* 1999: 1329-1334

Penzel T, Hajak G, Hoffmann RM, Lund R, Pollmächer T, Schäfer T, Schulz H, Sonnenschein W, Spieweg I. Empfehlungen zur Durchführung und Auswertung polygraphischer Ableitungen im diagnostischen Schlaflabor. *Z EEG-EMG* 1993; 24: 65-70

Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 1006 - 1014

Peppard, Young, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-1384

Perloff JK, Warnes CA. Challenges posed by adults with repaired congenital heart disease. *Circulation* 2001: 2637-2643

Pianosi PT, Johnson JN, Turchetta A, Johnson BD. Pulmonary function and ventilatory limitation to exercise in congenital heart disease. *Congenit Heart Dis* 2009; 4: 2-11

PruebasBMA, CC BY-SA 3.0. 2021, CPAP. <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0>

Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 136-143

Ravenell RA, Rogers A, Donat M, Sexias A, Ogedegbe C, McFarlane SI, Jean-Luis G. Predictors of obstructive sleep apnea risk among blacks with metabolic syndrome. *J Obes Overweight* 2016; 1: 1-7

Reef SE, Grant GB, Patel M, Knapp JK, Dabbagh A. The epidemiological profile of rubella and congenital rubella syndrome in the United States, 1998–2004: the evidence for absence of endemic transmission. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 126-132

Reller MD, Strickland MJ, Riehle-Colarusso T, Mahle WT, Correa A. Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998-2005. *J Pediatr* 2008: 807-813

Riecker G. Angeborene Herzfehler. In Riecker Hrsg, *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der Gefäße*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 1982

Riemann D, Baum E, Cohrs S, Crönlein T, Hajak G, Hertenstein E, Klose P, Langhorts J, Mayer G, Nissen C, Pollmächer T, Rabstein S, Schlarb A, Sitter H, Weeß HG, Wetter T, Spiegelhalder K. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie* 2017; 21: 2-44

Rigolin VH, Li JS, Hanson MW, Sullivan MJ, Robiolio PA, Hearne SE, Baker WA, Harrison JK, Bashore TM. Role of right ventricular and pulmonary functional abnormalities in limiting exercise capacity in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol*, 1997; 80: 315- 322

Rodriguez FH, Moodie DS, Parekh DR, Franklin WJ, Morales DJS, Zafar F, Adams GJ, Friedman RA, Rossano JW. Outcomes of heart failure-related hospitalization in adults with congenital heart disease in the United States. *Congenit Heart Dis* 2013; 8: 513-519

Sarkar D, Bull C, Yates R, Wright D, Cullen S, Gewilling M, Clayton R, Tunstill A, Deanfield J. Comparison of long-term outcomes of atrial repair of simple transposition with implications for a late arterial switch strategy. *Circulation* 1999; 100: 176-181

Schäfer, Harald, Ekkhard Hasper, Santiago Ewig, and Berndt, Lüderitz. *Schlafbezogene Atmungsstörungen: Etabliertes und Neues in Diagnostik und Therapie*. Deutsches Ärzteblatt 1996; 93: 48-54

Schlaflabor Universitätsklinik Bonn. Analysekriterien bei Auswertung eines ambulanten Polygraphie-Gerätes 2019

Schmaltz AA, Bauer U, Baumgartner H, Cesnjevar R, De Haan F, Franke C, Gabriel H, Gohlke-Bärwolf C, Hagl S, Hess J, Hofbeck M, Kaemmerer H, Kallfelz HC, Lange PE, Nock H, Oechslin E, Schirmer KR, Tebbe U, Trigo Trindade P, Weyand M, Breithardt G. Medizinische Leitlinie zur Behandlung von Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH), Clin Resch Card 2008; 97: 194-214

Schmaltz AA, Bauer UM. Adults with congenital heart disease: treatment and medical problems. Herz 2013; 38: 639-665

Schmaltz AA, Bauer UM. Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern. Herz 2013; 38: 639-654

Siegenthaler W. Siegenthalers Differentialdiagnose: Innere Krankheiten – vom Symptom zur Diagnose. Stuttgart. New York; Georg Thieme Verlag, 2005

Sin D, Wu L, Man S. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. Cheest 2005; 127: 1952-1959

Singh S, Desai R, Fong H, Sadolikar A, Samani S, Goya IH. Extra-cardiac comorbidities or complications in adults with congenital heart disease: a nationwide inpatient experience in the United States. Cardiovasc Diagn Ther 2018: 814-819

Statistisches Bundesamt, 2019, Geburtenzahl. www.destatis.de

Steffel, J. Lüscher, T. Herz- Kreislauf. Berlin Heidelberg: Springer, 2011

Steveling EH, Clarenbach CF, Miedinger D, Enz C, Dürr S, Maier S, Sievi N, Zogg S, Leuppi JD, Kohler M. Predictors of the Overlap Syndrome and Its Association with Comorbidities in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Respiration, 2014; 88: 451-457

Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bouzkurt B, Broberg CS, Colman JM, Crumb SR, Dearani JA, Fuller S, Gurvitz M, Khairy P, Landzberg MJ, Saidi A, Valente AM, Van Hare GF. 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: A report of the American Collage of Cardiology/American Heart Association task force on clinicalpractice guidelines. Circulation 2018; 139: 698-800

Tan WC, Vollmer WM, Lamprecht B, Mannino DM, Jithoo A, Nizankowska-Mogilnicka E, Mejza F, Gislason T, Burney PGJ, Buist AS. Worldwide patterns of bronchodilator responsiveness: results from the burden of obstructive lung disease study. *Thorax* 2012; 67: 718–726

Tönz O. Folsäure – ein Breitbandprophylaktikum." *Schweiz Zeitschr Gynäkologie* 2007; 2007: 18-23

Tutarel O, Bauer UMM, Diller GP. Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern: Was zu beachten ist. *Dtsch Arztebl* 2018: 26-30

Ulmer WT. *Lungenfunktions-Manual*, Stuttgart New York: Thieme-Verlag, 2004

Universitätsklinikum Ulm, 2021, Das obstruktive Schlafapnoe Syndrom, <https://www.uniklinik-ulm.de/hals-nasen-und-ohrenheilkunde/schlafmedizin/obstruktives-schlafapnoesyndrom.html>

Van Aken H, Reinhardt K, Welte T, Weigand M. *Intensivmedizin*. Stuttgart New York: Thieme-Verlag, 2007

Warnes CA, Liberthson R, Danielson GK, Dore A, Harris L, Hoffman J, Somerville J, Williams R, Webb G. Task force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life. *J Amer Coll Cardiol* 2001; 37: 1170-1175

Watson NF, Bushnell T, Jones TK, Stout K. A novel method for the evaluation and treatment of obstructive sleep apnea in four adults with complex congenital heart disease and Fontan repairs. *Sleep Breath* 2009; 13: 421-424

Weber B, Smith JP, Briscoe WA, Friedman SA, King TK. Pulmonary function in asymptomatic adolescents with idiopathic scoliosis. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 389-397

Weber RW, Stahel MCH. Risiko und Prävention angeborener Herzfehler. *Prophylaxe präkonzeptionell und in der Schwangerschaft. Schwerpunkt Pädiatrie* 2019; 3: 13 -17

Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230–1235

Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217–1239

Zamarrón C, García Paz V, Morete E, del Campo Matías F. Association of chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea consequences. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3: 671-682

9. Danksagung

Mein Dank gilt besonders meiner Doktormutter Frau Priv.-Doz. Dr. med. Carmen Pizarro für die Überlassung des Themas sowie für die fachliche und freundliche Unterstützung, sowie Begutachtung meiner Dissertation.

Des Weiteren möchte ich mich bei meiner Doktorbetreuerin Frau Dr. med. Diana Momčilovič herzlich bedanken, die mich während der gesamten Erarbeitung meiner Dissertation unermüdlich fachlich und freundlich unterstützte.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei Frau Karin Springmann aus dem Schlaflabor der Medizinischen Klinik II für ihre Unterstützung bei der Auswertung von Polygraphien bedanken.

Nicht zuletzt gilt ein großer Dank meiner Familie und meinem Freund, die mich immer motivierten und unterstützten.