

RISIKOESTIMATION UND FRÜHERKENNUNG EINER VERSAGENDEN FONTANZIRKULATION

Dr. Thomas Borth-Bruhns
Nachsorgeklinik Tannheim gGmbH

Gemeindewaldstr. 75
78052 VS-Tannheim
Tel. 07705-920-301
Fax 07705-920-198
e-mail: borth-bruhns@tannheim.de

KURZÜBERSICHT

STUDIENZIEL

Entwicklung und Validierung eines Früherkennungsverfahrens für eine gefürchtete Spätkomplikation mit hoher Sterblichkeit nach Operation von komplexen angeborenen Herzfehlern bei Kindern mittels Labor und Ultraschall.

VORLEISTUNG

Laufend seit 5/2006, aktuell 184 Patienten evaluiert

METHODIK

Problemspezifische Bestandsaufnahme bei ca. 200 Patienten (Blutwerte, Ultraschall) und Erstellung eines prädiktiven Risikoscore („Risikoprofil“). Nachbeobachtung bezüglich der tatsächlichen Auftretenshäufigkeit der Komplikation innerhalb der folgenden 3-5 Jahre (formal: prospektive Kohortenstudie).

BEREITS ETABLIERTE KOOPERATIONEN

Pädiatrisches Studiensekretariat für Klinische Studien der Univ.-Kinderklinik Tübingen

BEANTRAGTE SACHMITTEL

Personalkosten (Dateneingabe, Followup-Patientenkontakt)

Kosten für Statistiker und Studiensekretariat

Reise-/Sachkosten

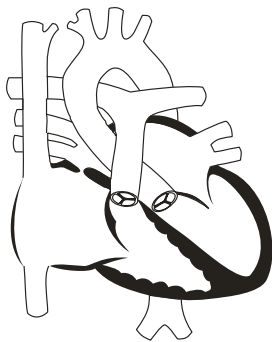
Bislang keine Drittmittelförderung.

EINLEITUNG

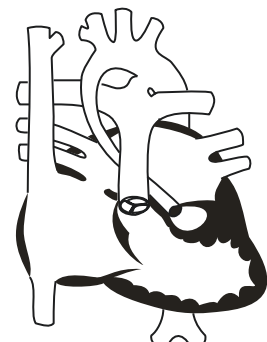
Angeborene Herzfehler gehören zu den häufigsten Fehlbildungen des Menschen. Pro Jahr kommen allein in Deutschland fast 7000 Kinder mit diesem Problem zur Welt. Gut 70% dieser Kinder haben schwere Herzfehler, die operativ behandelt werden müssen. Durch die exzellenten Fortschritte der Medizin haben diese Kinder heute eine sehr gute Zukunftsperspektive, man geht davon aus, daß fast 90% das Erwachsenenalter erreichen. Dies führt dazu, daß mehr und mehr Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern in unserer Gesellschaft leben. Hochrechnungen des Kompetenznetzes für Angeborene Herzfehler in Berlin gehen mittlerweile von fast 250.000 Menschen mit angeborenem Herzfehler in Deutschland aus – schon heute ist die Hälfte dieser Patienten über 18 Jahre alt.

Ein nicht unerheblicher Teil der Kinder leidet an komplizierten Herzfehlern, in der Regel Kombinationen aus Defekten im Herzen mit Unter- oder Nichtanlagen von Herzklappen und Gefäßen. Die Maximalvariante – nämlich die komplette Nichtanlage einer Herzhälfte („Einkammerherz“) ist dabei in diesem Spektrum erschreckend häufig – man kann von ca. 5000 lebenden Patienten in Deutschland ausgehen. Noch vor wenigen Jahren gab es keine erfolgversprechenden Behandlungsmöglichkeiten für diese schwerstkranken Neugeborenen und ihr rascher Tod war meist unausweichlich. Ab Mitte der 90er Jahre waren die chirurgischen und kinder-kardiologischen Behandlungsverfahren aber so weit verfeinert, daß man heute auch diesen Kindern Hilfe anbieten kann.

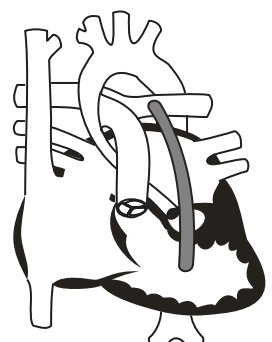
In mehreren großen Eingriffen am offenen Herzen – in der Regel erstmals im Neugeborenenalter, der zweite Schritt im Alter von 6 Monaten und die Komplettierung im Alter von zwei Jahren - werden die Blutströme so umgeleitet, daß die fehlende Herzhälfte „überbrückt“ ist (Fontan-Zirkulation; Abb.).



Normales Herz

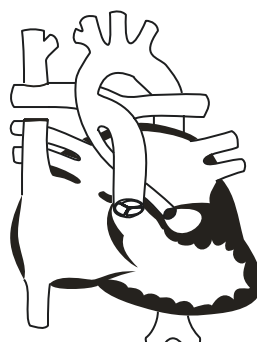


Einkammerherz mit stark unterentwickelter linker Kammer
(Hypoplastisches Linksherz-Syndrom)



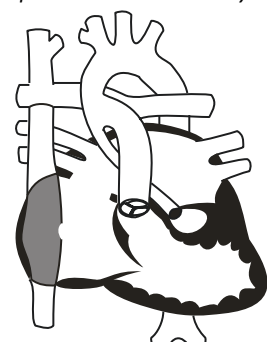
1. Operation

Sicherstellung der Körper- und Lungendurchblutung



2. Operation

Halbe Kreislauftrennung



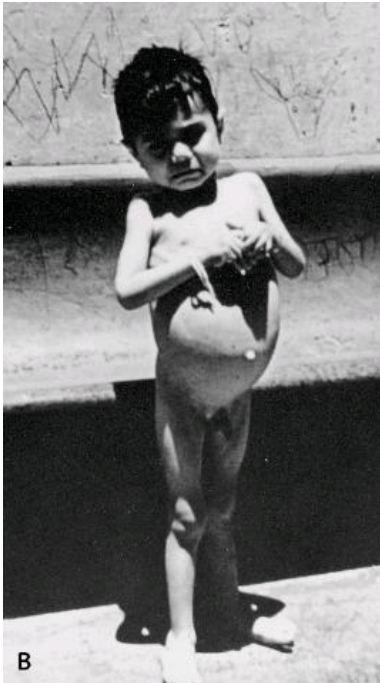
3. Operation (Fontan-Operation)

Endgültige Kreislauftrennung

Erst dann sind die Kinder von der bedrohlichen chronischen Sauerstoffmangelsituation und der Herzschwäche durch Doppelbelastung der vorhandenen Herzkammer (Lungen- plus Körperblut) befreit. Naturgemäß können durch die Operationen aber keine „normalen“ Verhältnisse geschaffen werden – es ist bislang leider noch nicht gelungen, implantierbare Herzkammern zu züchten, so daß die Kinder auch nach Abschluß der Operationen weiterhin mit einem „halben“ Herzen leben müssen. Sofern die drei Operationen überlebt werden, ist die körperliche Leistungsfähigkeit im Anschluß nur noch wenig beeinträchtigt, in psychologischen Studien fand sich eine überraschend gute Selbsteinschät-

zung der Patienten bezüglich ihrer Gesamt-Lebensqualität. Dennoch handelt es sich um keine „Heilung“ – die Kinder bleiben lebenslang chronisch herzkrank, viele brauchen langfristig Herzmedikamente.

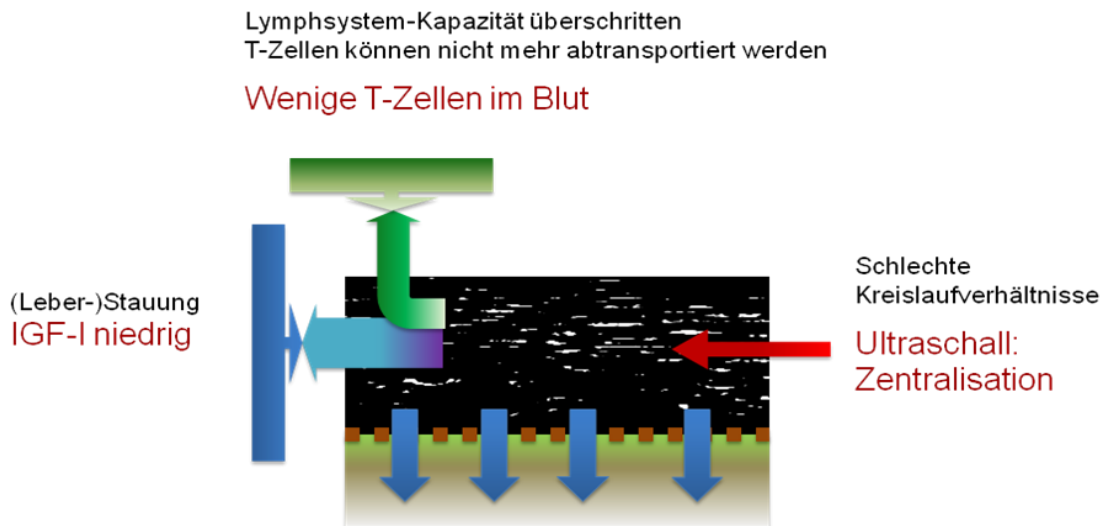
Das täglich größer werdende Kollektiv der Kinder nach Fontan-Operation dürfte in Zukunft die Herausforderung schlechthin für alle an der Nachsorge beteiligten Institutionen werden: aktuelle Beobachtungsstudien belegen nämlich, daß fast alle Patienten mittelfristig teilweise gravierende Spätprobleme entwickeln. Sehr häufig (ca. 75%) sind dies Herzrhythmusstörungen und eine zunehmende Pumpschwäche des Herzens, außerdem bilden sich häufig Gefäßkurzschlüsse im Körper, die unter Umständen die gefürchtete Zyanose wieder entstehen läßt. Narbige Verengungen an den Gefäßnähten oder Thrombosen können die Patienten Jahre oder Jahrzehnte nach der erfolgreichen Operation wieder schwer beeinträchtigen. Neuere Studien zeigen ein im Langzeitverlauf stark unterproportionales Lungengefäßwachstum, ein sukzessiver erheblicher Abfall der körperlichen Belastbarkeit (bei 30jährigen Fontanpatienten nur noch ca. 10-20% der Altersnorm) und zunehmende Leberprobleme, so dass eine Fontanzirkulation als chronische, obligat progrediente schwere Herzerkrankung betrachtet werden muss.



Die gefürchtetste Komplikation ist das komplette Versagen des Fontankreislaufs („failing Fontan“): überraschend treten (im Mittel 3-4 Jahre nach der Komplettierungsoperation) plötzlich schwere Wassereinlagerungen in der Bauch- und Brusthöhle auf, die Belastbarkeit nimmt rapide ab, auch in Ruhe wird die Atemnot der Kinder immer stärker. Quälende chronische Bauchschmerzen und Durchfälle mit Verlust lebenswichtiger Eiweiße in den Darm („Eiweißverlust-Enteropathie“) bringen die Kinder rasch in einen bedenklichen körperlichen Zustand (Abb.). Aktuellen Studien zufolge tritt diese Komplikation bei rund 5% der Kinder im Mittel 3,8 Jahre nach der Fontan-Operation auf – es ist aber zu befürchten, daß mit zunehmender Zahl an extrem komplexen Herzfehlern im Kollektiv der „Fontan-Patienten“ diese Quote in Zukunft stark ansteigen wird. Zahlreiche medikamentöse und chirurgische Behandlungsmöglichkeiten wurden vorgeschlagen von denen bedauerlicherweise keine die Erwartungen einer langfristigen Heilung erfüllt hat. In der Verzweiflung werden bei den Kindern alle Behandlungen nacheinander (in der Regel erfolglos) versucht und dennoch versterbt innerhalb fünf Jahren über die Hälfte der Kinder. Erschreckend ist die Tatsache, daß es bislang nicht gelungen ist, ein zuverlässiges Früherkennungsverfahren für ein Fontanversagen zu finden.

Die Ursachen für ein Eiweißverlustsyndrom sind bis heute nicht geklärt. Eine aktuelle und plausible Theorie geht davon aus, daß es sich um eine chronische Entzündung des Darms handelt – endoskopische Befunde bei den Patienten würden dazu passen. Als Auslöser der Entzündung wird eine Darm-Durchblutungsstörung postuliert – bei Fontanpatienten ist die Darmdurchblutung schon von vornherein grenzwertig: hohe Venendrucke (vor dem Herzen) und niedrige Auswurfleistung als Folge der fehlenden zweiten Herzkammer sind obligat bei allen Patienten. Wenn ein zusätzlicher Belastungsfaktor dazukommt (z.B. eine zunehmende Klappenundichtigkeit) kann das a priori nur grenzwertig kompensierte System „umkippen“. Im Vorfeld entwickeln aber sich zunächst Kompensationsmechanismen („Sparprogramm“ des Körpers): eine Drosselung der Durchblutung nicht lebenswichtiger Organe (z.B. Haut, Darm) um eine weiterhin ausreichende Durchblutung der lebenswichtigen Organe (Leber, Nieren – aus der Oberbauchorganarterie) zu gewährleisten. Je eklatanter das Mißverhältnis aus unzureichendem Auswurf des Herzens und Bedarf der Organe ist, desto stärker wird die Engstellung (=Widerstandserhöhung) z.B. der Darmarterie. Tatsache ist, daß beim Großteil der Fontanpatienten eine aktive Kompensation mit überproportionaler Engstellung der Darmarterie festgestellt werden kann, die mit zunehmenden Problemen der Patienten dann deutlich zunimmt (eigene Erfahrungen). Insofern ist ein hoher Prozentsatz von noch(?) asymptomatischen Patienten, die aber in der Zukunft ein Fontanversagen entwickeln werden zu befürchten. Der sensibelste Parameter für eine Leberstauung scheint der Wachstumsfaktor IGF-I zu sein. Laborchemisch haben umfangreiche Studien gezeigt, daß schon bei beginnender noch symptomloser Darmentzündung unter anderem relevante Mengen an bestimmten Abwehrzellen (T-Lymphozyten) in den Darm verloren werden – lange bevor schwere Eiweißmangelzustände und Durchfälle das Vollbild der Erkrankung widerspiegeln. Insofern

könnte die Bestimmung der T-Lymphozyten ein denkbarer Frühmarker zu sein – dies ist bislang aber noch nicht erforscht.



Denkbarer Mechanismus der Eiweißverlust-Enteropathie und denkbare Messparameter zur Früherkennung

Ziel der Studie ist es, die dringend benötigte Früherkennung eines Fontanversagens zu entwickeln und auf ihre Vorhersagegenauigkeit zu untersuchen. In der Nachsorgeklinik Tannheim bieten sich dafür ideale Voraussetzungen, da der Anteil an Kindern nach Fontan-Operation, die aus zahlreichen Herzzentren Deutschlands zugewiesen werden recht hoch ist (ca. 60-70 pro Jahr, Tendenz zunehmend). Seit Mai 2006 läuft die Erfassung der Parameter und das (bislang lückenhafte) Followup, aus den mittlerweile rekrutierten Patienten konnten Voranalysen erstellt werden, die Hinweise auf eine gute Sensitivität und Spezifität des Verfahrens ergaben .

HYPOTHESE

Ein berechneter Index gestattet eine Diagnose einer Eiweißverlust-Enteropathie im subklinischen/noch asymptomatischen Früh-Stadium.

AKTUELLER STAND DER STUDIE

PATIENTENKOLLEKTIV

184 Patienten nach Fontan-Operation im Alter von 1;8-17 Jahre (Mittelwert 6,5 Jahre). Zeitintervall nach Fontan-OP im Mittel 32 Monate (2-161).

FALLZAHLKALKULATION

Statistische Vorausberechnungen haben ergeben, daß bei einer geschätzten Auftretenshäufigkeit eines Fontanversagens von ca. 5-10% ca. 200 Patienten evaluiert werden müssen um eine signifikante Aussage machen zu können.

METHODIK

Zeitpunkt 1:

- Während Rehaaufenthalt Ultraschall, Messung der Darmdurchblutung, Laborbestimmung verschiedener Marker (T-Zellen, IGF-I) und Kalkulation des individuellen Risikoprofils („Fontan-Index“). Erfassung weiterer kinischer und laborchemischer Parameter mit denkbarem prognostischem Einfluss:

Klinisch:	Länge des Vaters	Ob. CPC insp.
Name	Länge der Mutter	Ob. CPC expsp.
Vorname	Maximale Belastbarkeit	Unt. CPC insp.
Geb.-Dat.	(Ergometrie; W/kg)	Unt. CPC expsp.
Untersuchungsdatum	VC (% Soll; Lungenfunktion)	Neo-LPA insp.
Adresse/Telefon	SO2	Neo-LPA expsp.
Herzzentrum		Nakata-Index
e-mail	Labor:	Echo: FS
Datum der Fontan-OP	T-Zellen/ μ l	Echo: EF
Alter bei TCPC (J.)	IGF-I	Systolische Funktionsklasse 1-4
TCPC-Typ	Lymphozyten/ μ l	Diastolische Funktionsklasse 1-4
Alter bei Untersuchung (J.)	NTproBNP (ng/ml)	Klappeninsuffizienz in Grad 1-4
Länge	Natrium (mmol/l)	Vmax (Tr. coel)
Gewicht	Calcium (mmol/l)	Vmin (Tr. coel)
Geschlecht	Magnesium (mmol/l)	Vmax (AMS)
Fontan-Klasse (Klinisch) I-IV	Cholinesterase (U/l)	Vmin (AMS)
Syndrom	Hb (g/dl)	
Ödemneigung	GE (g/dl)	Berechnet:
Zwerchfellparese	Albumin (%; Elektrophorese)	Längenperzentile
Grundrhythmus	γ GT	SDS Länge (Prader 1997)
Schrittmacher	AP	Elternadjustierter Längen-SDS
Chylothorax/Vorschädigung	GPT (U/l)	Gewichtsporzentile
Darm-Vorschädigung		SDS Gewicht (Reinken 1980)
Diagnose	Ultraschall:	BMI
Morphologie des Systemventri- kels	VCI insp.	BMI Perzentile (Krohmeier 2001)
Fenestrierung	VCI expsp.	RI (TC)
Stenosen der Lungengefäße	V. hep. insp.	RI (AMS)
Kollateralen	V hep. expsp.	RI (TC) - RI (AMS)
Antikoagulation	Tunnel insp.	RI-Differenz Perzentile
Rp-Medikamente	Tunnel expsp.	T-Zellen Perzentile
ACE-Hemmer	dP Fenster	IGF-I Perzentile
Diuretika	VCS insp.	Fontan-Index
	VCS expsp.	Indexklasse 1-4

KLINISCHER ZUSTAND DER PATIENTEN

Fontan-Klassen - Definition

I: unbeeinträchtigt, keine Medikamente

II: unbeeinträchtigt unter Ausscheidungsmedikamenten

III: beginnende Wassereinlagerungen trotz Ausscheidungsmedikamenten

IV: versagende Fontanzirkulation

Zeitpunkt 2:

- Followup, Patientenkontakt mindestens 3 Jahre später: aktueller Status? Fontanversagen ja/nein?

Aktueller Status

Datum letzte Info

Datum Ereignis (Failing/Tod)

Nach dem Followup-Termin endet der Beobachtungszeitraum ohne spezielle Abschlußuntersuchung.

SPEZIFISCHE BERECHNUNGEN

- Berechnung eines "Fontan-Index" aus den Parametern Darmdurchblutung, IGF-I und T-Lymphozyten mit jeweils 33% Gewichtung:

$$\text{Index} = ((T\text{-Zellen-Perzentile}) + (\text{Widerstandsdifferenz-Perzentile}) + (\text{IGF-I-Perzentile}))/3$$

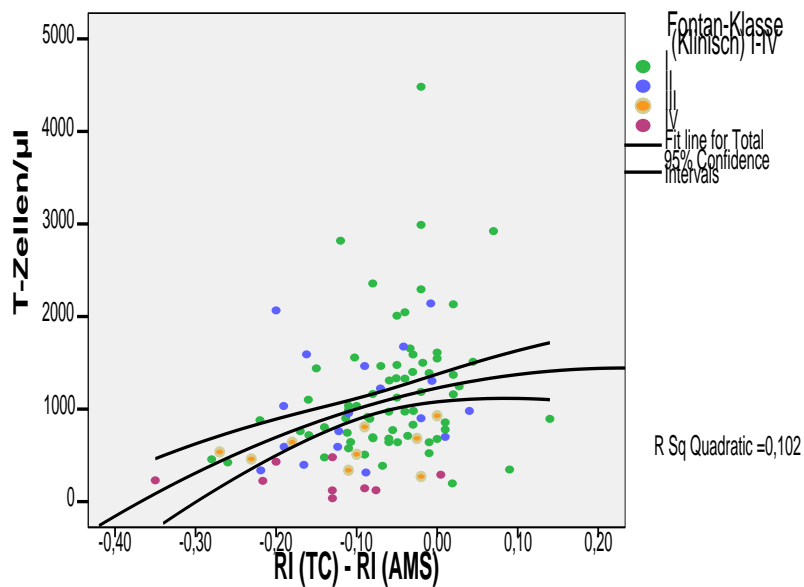
Die Perzentilen für IGF-I werden durch eine Software bestimmt (Auxxovision), die Perzentilen für die Widerstandsdifferenz und die T-Zellen sind aus dem Studienkollektiv generiert, entsprechen also lediglich der Verteilung innerhalb der untersuchten Patienten und nicht innerhalb der Bevölkerung.

KOOPERATIONSPARTNER

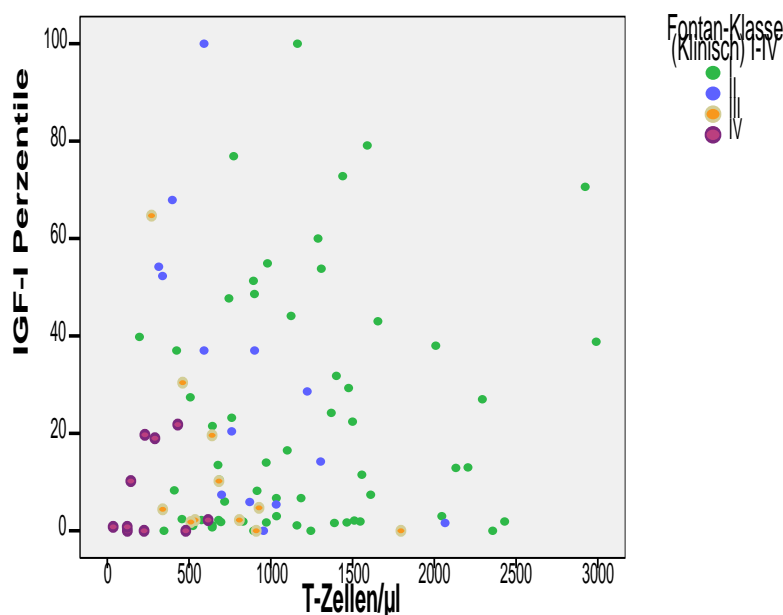
- Studienplanung und Monitoring: Pädiatrisches Studiensekretariat für Klinische Studien der Univ.-Kinderklinik Tübingen (PD Dr. J. Riethmüller),
- Statistische Beratung: Institut für Biometrie der Universität Tübingen

VORLÄUFIGE ERGEBNISSE

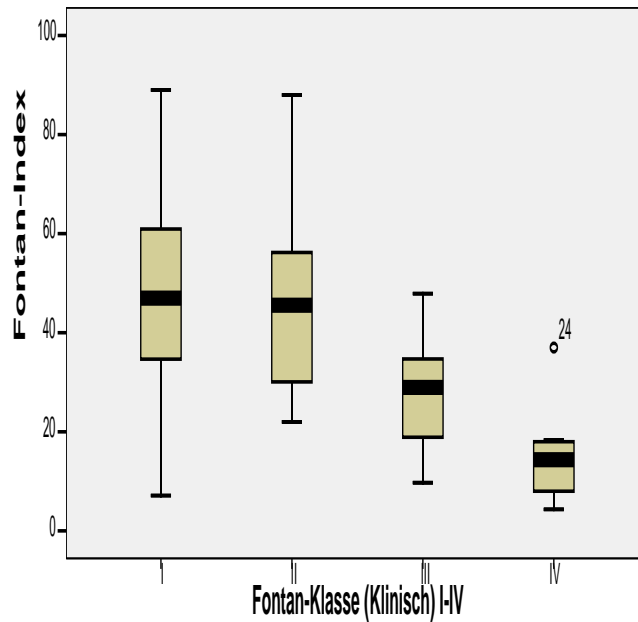
Wenn T-Zellen und Widerstandsdifferenz in Beziehung zueinander gesetzt werden (Abb.) zeigt sich ein eindeutiger Zusammenhang: Patienten mit schlechter Darmdurchblutung haben praktisch immer auch stark erniedrigte T-Lymphozyten. Ein Teil der völlig symptomlosen Patienten liegt (schon?) in einem ungünstigen Spektrum. Dies könnten Kandidaten sein, die mittelfristig ein Fontanversagen entwickeln – andererseits gibt es Patienten mit Problemen und/oder Medikamenten, die ein exzellentes Profil aufweisen – hier ist möglicherweise eine Erholung in der Zukunft zu erwarten.



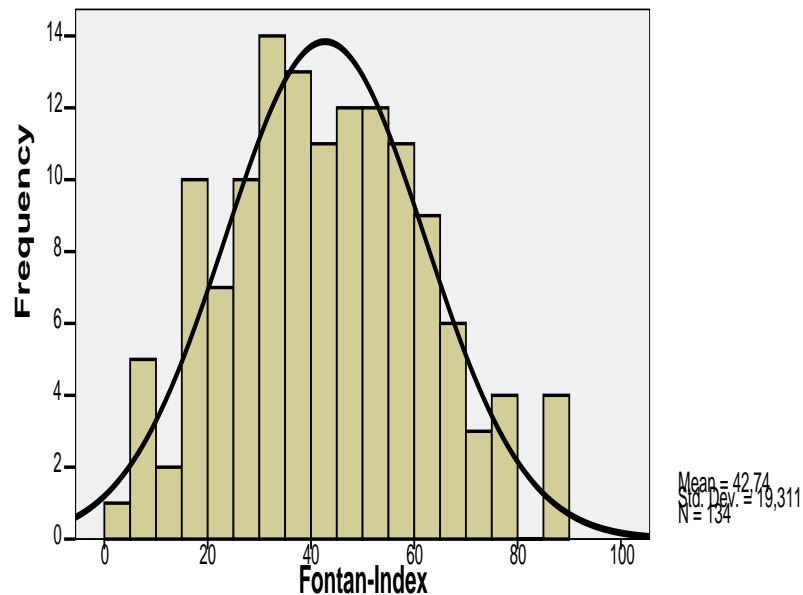
Wenn T-Zellen und IGF-I in Beziehung zueinander gesetzt werden (Abb.) zeigt sich dass Patienten mit beginnenden Problemen oder Failing Fontan nicht überraschend extrem niedrige IGF-I-Werte und T-Zellen aufweisen. Ein Teil der klinisch gut kompensierten Patienten ist im Bereich der Failing-Patienten. Diese Patienten könnten Kandidaten für ein späteres Fontanversagen sein.



Wenn der berechnete Fontanindex in Beziehung zur funktionellen Klasse gesetzt wird, ergibt sich ein deutlicher Trend: Patienten, denen es unter Medikamenten noch sehr gut geht und Patienten mit beginnenden Problemen zeigen schlechtere Indexwerte (Abb.). Diese Unterschiede sind statistisch hoch signifikant (Kruskal Wallis Test, $p < 0,001$)

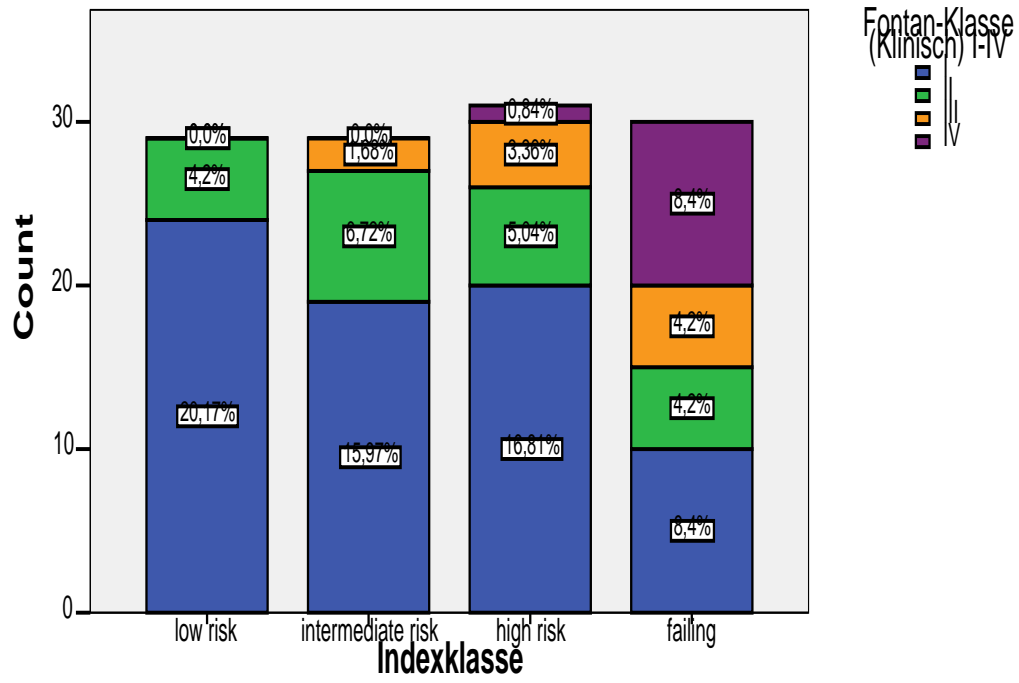


Das untersuchte Kollektiv zeigt eine Normalverteilung des Index, die in etwa einem Fontan-Riskospektrum entsprechen dürfte (Abb.). Jedem neu rekrutierten Patienten kann aufgrund seines Index exakt ein Prozentrang im Vergleich zum Gesamtkollektiv zugeordnet werden. Arbeitshypothese: je niedriger der Index desto höher die Gefahr für ein zukünftiges Fontanversagen.



Verteilungskurve; niedriger Index (z.B. unter 20)= hohes Risiko für zukünftiges Versagen?

Dies korreliert nur lose mit dem klinischen Zustand der Patienten: Die Patienten mit funktioneller Klasse II und III finden sich zwar häufiger im "schlechteren" Indexbereich, erschreckenderweise sind aber auch 12,6% Klasse-I-oder II-Patienten im Failing-Bereich (Abb.) – es ist also zu befürchten, dass der Anteil von versagenden Fontankreisläufen auf zukünftig mindestens 13% ansteigen wird - also über 600 Patienten in Deutschland.



ANTRAGSTELLER

Name	Dr. med. Thomas Borth-Bruhns geb. Bruhns
Geburtsdatum/ –ort	19. Mai 1964, Reutlingen
Familienstand	verheiratet, vier Kinder
Staatsangehörigkeit	deutsch
Ausbildung	
1970-1974	Grundschule in Reutlingen
1974-1984	Gymnasium mit Abschluß Allgemeine Hochschulreife in Reutlingen
1984-1991	Studium der Humanmedizin an der Universität Tübingen
Berufl. Werdegang	
1986-1991	Wissenschaftliche Hilfskraft am Anatomischen Institut der Universität Tübingen, Abteilung für Experimentelle Embryologie (Leitung: Prof. Dr. U. Drews).
1991-1992	Arzt im Praktikum am Anatomischen Institut der Universität Tübingen.
1992-1994	Arzt im Praktikum und Wissenschaftlicher Assistent an der Universitätskinderklinik Düsseldorf, Abteilung für Kinderkardiologie. Leitung: Univ.-Prof. Dr. M. Bourgeois.
1994-2004	Wissenschaftlicher Assistent an der Universitätskinderklinik Tübingen, Abteilung für Kinderkardiologie. Leitung: bis 2000 Prof. Dr. J. Apitz, ab 2000: Prof. Dr. M. Hofbeck.
2004-2005	Wissenschaftlicher Assistent an der Universitätskinderklinik Würzburg, Abteilung für Neonatologie. Leitung: Prof. Dr. C. P. Speer
2005	Oberarzt (Leitung Intensivstation) am Kinderherzzentrum Duisburg, Leitung: PD Dr. O. N. Krogmann
2006	Assistenzarzt an der Neurologischen Fach-Kinderklinik Schömburg, Leitung: PD Dr. G. Niemann
Seit 2006	Chefarzt Kardiologie, Nachsorgeklinik Tannheim
Weiterbildungen	
1993	Promotionsarbeit („Computerunterstützte Darstellung von dreidimensionalen Strukturen für den Anatomie- und Embryologieunterricht“) – Note „sehr gut“
2000	Facharzt für Kinderheilkunde
2002	Fakultative Weiterbildung „Spezielle Pädiatrische Intensivmedizin“
2004	Fakultative Weiterbildung „Pädiatrische Kardiologie“
Lehrtätigkeit	
	Regelmäßige Vorträge auf Kongressen, Symposien und Fortbildungsveranstaltungen. Dozent für das Fach Kinderkardiologie an der Kinderkrankenpflegeschule des Universitätsklinikum Tübingen 1996-1999 und 2001-2002.
Veröffentlichungen	Bruhns T, Schwenk H (1988). Photorealistic imaging of three-dimensional reconstructions of serial sections. Eur J Cell Biol 25(48):121-122. Böhmer S, Bruhns T, Degenhardt F, Drews U, Schneider J (1993). Vergleich von vagino- und abdominosonographischen Meßergebnissen mit embryologischen Wachstumskurven der Frühschwangerschaft. Geburtsh. u. Frauenheilk. 53:792-799. Bruhns T, Schmalenberger A, Heusch A, Krogmann ON, Bourgeois M (1993). Arrhythmias after surgery of secundum atrial septal defect in childhood – a Holter follow-up study. Cardiol Young 1993;3(Suppl):126. Bruhns T, Dannecker G, Plinkert P, Rebmann H, Mantel K, Niethammer D (1997). Ein benigner Hypopharynx tumor als Ursache eines schweren Stridor congenitus. Monatsschr. Kinderheilk. 145:322.



- Mielke G, Sieverding L, Borth-Bruhns T, Eichhorn K, Wallwiener D, Gembruch U (2002). Prenatal diagnosis and perinatal management of left coronary artery to right atrium fistula. *Ultrasound Obstet Gynecol* 19: 612-615.
- Borth-Bruhns T, Sauer S, Hofbeck M, Schweinsberg F (2003). Klinisches Bild, diagnostische Vorgehensstrategie und Behandlung bei einem Fall von Quecksilbervergiftung im Kindesalter. *Umweltmed Forsch Prax* 8(4):206
- Just L, Kürsten A, Borth-Bruhns T, Lindenmaier W, Rohde M, Dittmar K, Bader A. (2006). Formation of three-dimensional fetal myocardial tissue cultures from rat for long-term cultivation. *Dev Dyn.* 235(8):2200-9.
- Borth-Bruhns T, Gass M. (2005) Fractally coated myocardial pacemaker leads in children. *J Interv Card Electrophysiol.* 14(1):37-43.
- Borth-Bruhns T, Ziemer G, Hofbeck M. (2005). Hypoplasia of the left heart with discordant ventriculoarterial connections. *Cardiol Young.* 15(6):650-3.
- Riethmueller J, Borth-Bruhns T, Kumpf M, Vonthein R, Wiskirchen J, Stern M, Hofbeck M, Baden W. (2006). Recombinant human deoxyribonuclease shortens ventilation time in young, mechanically ventilated children. *Pediatr Pulmonol.* 41(1):61-6. Erratum in: *Pediatr Pulmonol.* 2006 Apr;41(4):388.
- Bruhns T, Schwenk H, Rauch D, Drews U (1989). Computereinsatz beim Erstellen anatomischer Darstellungen. In: Paul M. (Ed.): *GI - 19. Jahrestagung, I, Computergestützter Arbeitsplatz*, München, 18.-20. Oktober 1989, Proceedings. Springer, ISBN 3-540-51821- 5. Bd. 222:441-451.
- Coautor des "Taschenatlas der Embryologie" von U. Drews (1994), Thieme-Verlag, Stuttgart, New York.
- Borth-Bruhns T, Petruch U, Taylor G. (2001). *Der kleine Hoppe-Seyler-Rümelin. Handbuch der Universitätskinderklinik Tübingen*, 2. Auflage, 329 S.
- Borth-Bruhns T (2002). Embryologische Entwicklung des Herzens und Störungen der Herzentwicklung. In: Apitz J (Hrsg.). *Pädiatrische Kardiologie*. ISBN 3-7985-1322-8, Steinkopff-Verlag, Darmstadt, 2. Auflage. S. 16-27.
- Kumpf M, Borth-Bruhns T, Nollert G. Angeborene Herzfehler. In: Mewis C, Riessen R, Spyridopoulos I (Hrsg.) *Kardiologie compact*. ISBN 3-13-130741-2, Thieme-Verlag, Stuttgart, New York. S. 470-504.
- Borth-Bruhns T, Eichler A (2004). *Pädiatrische Kardiologie*. ISBN 3-540-40616. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 281 S.

Bücher/Buchbeiträge

Tannheim, den 16.1.2013

T. Borth-Bruhns