

**Verlauf und prädiktive echokardiographische Parameter bei kongenitaler
Aortenklappenstenose**

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

Hartmut Bernd Ferdinand Stoll

aus Köln

2010

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Johannes Breuer
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Armin Welz

Tag der Mündlichen Prüfung: 21.10.2010

Abteilung für Kinderkardiologie der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. Johannes Breuer

Meinen Eltern Marieluise und Bernd Stoll
in Liebe und Dankbarkeit,
meinen Geschwistern Christina und Bernd
und Kamontorn.

Inhaltsverzeichnis	
Abkürzungsverzeichnis	7
1 Einleitung	8
2 Grundlagen	10
2.1 Ätiologie und Epidemiologie	10
2.1.1 Ätiologie	10
2.1.2 Epidemiologie	10
2.2 Pathologische Anatomie und Physiologie	11
2.2.1 Pathologische Anatomie	11
2.2.2 Pathologische Physiologie	12
2.3 Einteilungskriterien des Schweregrades	13
2.4 Therapie	15
2.4.1 Ballondilatation	15
2.4.2 Kommissurotomie	16
2.4.3 Weiterführende Eingriffe	16
2.5 Nachsorge	18
3 Patientengut und Methodik	18
3.1 Patientengut	18
3.2 Methodik	20
3.2.1 Datenerhebung	20
3.2.2 Erfasste Daten	20
3.2.3 Datenerfassung und Datenauswertung	22
3.2.4 Statistik	22
4 Ergebnisse	23
4.1 Darstellung des Patientengutes	23
4.1.1 Geschlechterverteilung	23
4.1.2 Ausgangsbefund bei Erstdiagnose und Progredienz	23
4.1.3 Familienanamnese	26
4.1.4 Verdachtsdiagnose	27
4.1.5 Alter bei Erstdiagnose	29
4.1.6 Intrauteriner Verlauf	31
4.1.7 Klinische Symptomatik	31
4.1.8 Auskultation	33
4.2 Apparative Diagnostik	33
4.2.1 Echokardiographie	34
4.2.2 Röntgen-Thorax Aufnahmen	39
4.3 Invasive Diagnostik	40
4.3.1 Herzkatheter-Untersuchung	40
4.4 Postnatale Intervention/Verlauf	42
4.4.1 Leichtgradige Aortenklappenstenose	42
4.4.2 Mittelgradige Aortenklappenstenose	42
4.4.3 Hochgradige Aortenstenose	43
4.5 Operation/postinterventioneller Verlauf	47
4.5.1 Leichtgradige Aortenklappenstenose	47

4.5.2	Mittelgradige Aortenklappenstenose	47
4.5.3	Hochgradige Aortenklappenstenose	47
4.6	Verlauf der einzelnen Schweregrade	48
4.6.1	Verlauf bei kritischer Aortenstenose	48
4.6.2	Postpartale Echokardiographie inklusive Verlauf bei kritischer Aortenklappenstenose	58
4.7	Verlauf echokardiographischer Parameter bei nicht-kritischer Stenose	73
4.7.1	Verlauf bei hochgradiger Aortenklappenstenose	73
4.7.2	Verlauf bei mittelgradiger Aortenklappenstenose	79
4.7.3	Verlauf bei leichtgradiger Aortenklappenstenose	85
5	Diskussion	89
5.1	Studie	89
5.2	Patientengut	89
5.3	Verlauf der Aortenklappenstenose	89
5.3.1	Ausgangsbefund und Progression	89
5.3.2	Pränataldiagnostik	90
5.3.3	Intrauteriner Verlauf	91
5.3.4	Postnatale Symptomatik	92
5.3.5	Herzkatheter	93
5.3.6	Therapie	94
5.3.6.1	Ballondilatation und chirurgischer Eingriff	94
5.3.7	Postinterventioneller Verlauf	96
5.4	Prädiktive Kriterien	98
5.4.1	Fetale Parameter	98
5.4.2	Postnatale echokardiographische Faktoren	100
5.4.3	Ausgewählte echokardiographische Parameter	104
6	Zusammenfassung	109
7	Anhang	111
8	Literaturverzeichnis	129
9	Danksagung	144
10	Lebenslauf	145

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AoK	Aortenklappe
AKE	Aortenklappenersatz
AÖF	Aortenklappenöffnungsfläche
AS	Aortenklappenstenose
ASD	atrialer Septumdefekt
DP	Druckgradient
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
FS	fractional shortening (Verkürzungsfraction)
HZV	Herzzeitvolumen
IVSD	Interventrikularseptumdicke
KG	Körpergröße
KL	Körperlänge
KOF	Körperoberfläche
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LVEDd	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVM	linksventrikuläre Masse
LVPWd	enddiastolische Hinterwanddicke des linken Ventrikels
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt
MW	Mittelwert
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
Pmax	maximaler Druckgradient
Pmean	mittlerer Druckgradient
SD	Standardabweichung
VSD	Ventrikelseptumdefekt

1 Einleitung

Die valvuläre Aortenstenose in ihren verschiedenen Ausprägungen macht etwa vier bis sechs Prozent aller angeborenen Herzfehler aus, wobei die valvuläre Stenose neben der subvalvulären und supra-valvulären Form mit 75 bis 80% der Gesamtzahl die häufigste Art ist. In drei bis zehn Prozent der Fälle handelt es dabei sich um eine kongenitale Aortenklappenstenose (Nadas und Fyler, 1976; Olley et al., 1978; Trinkle et al., 1975). Neben einer leicht bis hochgradigen Ausprägung der Aortenklappenstenose führt eine kongenitale Klappenveränderung in zehn Prozent der Fälle zu einer kritischen Läsion bereits im Neugeborenenalter. Dies entspricht zwei bis acht Fällen auf 100.000 Neugeborene (0,02-0,08%). Eine kritische Aortenklappenstenose liegt definitionsgemäß dann vor, wenn infolge der Stenose eine Beeinträchtigung des Herzzeitvolumens vorliegt. Bei Neugeborenen bedeutet dies eine Abhängigkeit des systemischen Blutflusses von einem offenen Duktus arteriosus.

Die Behandlung der Wahl bei reiner Stenose ist heute die interventionelle perkutane Ballonvalvuloplastie, welche 1983 erstmalig beschrieben wurde (Lababidi et al., 1983). Mit diesem relativ sicheren Verfahren kann der Druckgradient meist so weit reduziert werden, dass klinische Stabilität für mehrere Jahre erzielt werden kann. Verschiedene Studien zeigen eine signifikante hämodynamische Verbesserung (Gao et al., 2001; Knirsch et al., 2008; Wang et al., 2007). Ist eine perkutane Ballondilatation nicht erfolgreich, so stellt die chirurgische Valvulotomie eine Alternative neben weiteren chirurgischen Verfahren dar. Diese wurde erstmalig 1959 durch Swan und Kortz erfolgreich durchgeführt (Swan und Kortz, 1956). Die Möglichkeiten der interventionellen Korrektur haben die Prognose der Erkrankung wesentlich verbessert.

Arbeitsgruppen wie Rhodes et al. (1991) haben mit Hilfe prädiktiver Faktoren einen so genannten Überlebensscore entwickelt. Jedoch blieb die Rolle unabhängiger Risikofaktoren für den Erfolg einer Intervention bislang unklar (Knirsch et al., 2008). Obwohl die operative Behandlung der valvulären Aortenstenose im Kindesalter zum primär therapeutischen Behandlungskonzept gehört, gibt es bislang nur wenige Langzeitergebnisse.

Im Rahmen dieser Studie soll der natürliche Verlauf der kongenitalen valvulären Aortenklappenstenose unter besonderer Berücksichtigung ihrer kritischen Ausprägung dargestellt werden. Auch wurden prä- sowie postnatal erfasste Parameter auf ihren Vorhersagewert für den Verlauf der Er-

krankung hin untersucht. Dabei wurde besonderes Augenmerk auf echokardiographische Parameter gerichtet.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden sowohl retrospektiv als auch teils prospektiv alle Fälle von 1979 bis Ende 2003 erfasst, welche in der Abteilung Kinderkardiologie des Zentrums für Kinderheilkunde der Universität Bonn mit der Diagnose einer kongenitalen valvulären Aortenstenose behandelt wurden.

2 Grundlagen

2.1 Ätiologie und Epidemiologie

2.1.1 Ätiologie

In den meisten Fällen einer kongenitalen valvulären Aortenstenose sind die Ursachen unbekannt. Die kongenitale valvuläre Aortenstenose ohne weitere Fehlbildungen des Körpers scheint zu ungefähr 90% multifaktoriell bedingt zu sein, d.h. das Zusammenwirken von äußeren Einflüssen und genetischen Faktoren führt zu einer Störung der Embryonalentwicklung. In ca. 10% spielen genetische Faktoren in Form von Chromosomenaberrationen eine Rolle. Beispiele hierfür sind die Trisomien 21, 18 und 13 aber auch das Ullrich-Turner oder DiGeorge Syndrom. Eine familiäre Häufung ist möglich, wobei bei erkranktem Vater ein Wiederholungsrisiko von drei Prozent und bei betroffener Mutter eines von 13-18% für die Kinder besteht (Friedman und Kirkpatrick, 1993).

2.1.2 Epidemiologie

Unter den angeborenen Herzfehlern gehören Anomalien der Aortenklappe zu den häufigsten Fehlern und werden bei 0,04-0,34 von 1000 Lebendgeburten gefunden (Latson, 1990). Sie machen 3,8% aller kongenitalen Herzfehler im ersten Lebensjahr aus (Apitz et al., 1971; Hoffman und Christianson, 1978; Nadas und Fyler, 1978; Olley et al., 1978; Trinkle et al., 1975). Als häufigste Form einer linksventrikulären Obstruktion wird die rein valvuläre Aortenstenose dabei mit bis zu 75-80% angegeben (Singer, 1994).

Die bikuspidale Aortenklappe ist die häufigste angeborene Fehlbildung des Herzens und führt häufig aufgrund degenerativer und entzündlicher Veränderungen zu einer erworbenen Aortenklappenstenose und Insuffizienz (Roberts, 1970).

In Abhängigkeit ihrer Lokalisation werden die Aortenstenosen in valvuläre, subvalvuläre und supra-valvuläre Stenosen eingeteilt. Eine valvuläre Aortenstenose findet sich drei- bis fünfmal häufiger bei Jungen als bei Mädchen (Braunwald et al., 1963; Kirklin und Barrat-Boyes, 1993). In 20% der Fälle treten zusätzliche kardiale Fehlbildungen wie etwa ein Ventrikelseptumdefekt, eine Aortenisthmusstenose, ein hypoplastischer linker Ventrikel, eine Endokardfibrose, ein per-

sistierender Duktus arteriosus, oder andere Anomalien des linksventrikulären Ausflusstraktes hinzu (Bernhard et al., 1973; Braunwald et al., 1963; Kirklin und Barrat-Boyes, 1993; Latson, 1990; Mulder et al., 1968). Shone beschrieb 1963 den durch Obstruktionen der linken Ausflussbahn gebildeten Fehlbildungskomplex, der aus Aortenklappenstenose, Mitralstenose sowie subvalvulärer Tunnelstenose besteht und nicht selten durch eine zusätzliche Aortenisthmusstenose ergänzt wird (Shone et al., 1963). Diese werden jedoch als Extremformen einer embryonalen Fehlsteuerung angesehen (Fyler, 1992).

Ein Syndrom, welches durch das Vorhandensein einer Aortenklappenstenose besonders charakterisiert wird, ist selten. Hier ist z.B. das Ullrich-Turner-Syndrom zu nennen, bei dem häufig eine bikuspidale Aortenklappe (30-50%) mit der Möglichkeit einer späteren Aortenklappenstenose auftritt (Singer, 1994).

2.2 Pathologische Anatomie und Physiologie

2.2.1 Pathologische Anatomie

Die Aortenklappenstenose des Neugeborenen und Säuglings, welche in schwerwiegenden Fällen einen akuten Notfall darstellt, unterscheidet sich wesentlich von der stenotischen Klappe des älteren Kindes und Jugendlichen.

Häufig wird bei Neugeborenen nicht nur eine rein valvuläre Aortenstenose diagnostiziert. Es handelt sich oft um einen Mißbildungskomplex, der neben Anomalien der Klappe auch solche des Ventrikels, der Mitralklappe und der Aorta umfasst und enge Beziehungen zum hypoplastischen Linksherz aufweist. Wie bereits beschrieben finden sich besonders häufig ein hypoplastischer linker Ventrikel, eine Endokardfibrose, Anomalien der Mitralklappe, des linksventrikulären Ausflusstraktes und der Aorta sowie ein enger Klappenring (Braunwald et al., 1963; Latson, 1990).

Die Aortenklappe kann trikuspid, bikuspid oder unikuspid mit myxoider Veränderung angelegt sein (Peretz et al., 1969; Robicsek et al., 1969). Bei Kindern und Jugendlichen dominiert die bikuspidale Aortenklappe die stenotisch wird, wenn die freien Ränder im Verhältnis zum Aorten-

klappenring zu kurz sind, durch degenerative Veränderungen zu kurz werden oder wenn die Kommissuren unvollständig getrennt sind (Fyler, 1992). Durch fibrotischen Umbau und später durch die Verkalkung der Klappe kann es zu einer Verschlechterung der hämodynamischen Situation kommen.

Bei der kritischen Aortenklappenstenose werden häufig verdickte myxödematös veränderte Klappen mit engem Klappenring diagnostiziert (Leung et al., 1991).

2.2.2 Pathologische Physiologie

In der fetalen Entwicklung kommt es in Folge der linksventrikulären Obstruktion zur Ausbildung eines systolischen Druckgradienten. Aufgrund von Hyperplasie des fetalen Myokards und konzentrischer Hypertrophie des kindlichen Herzmuskels ergibt sich eine Zunahme der linksventrikulären Muskelmasse, so dass die gesamte Ventrikelgeometrie gegenüber dem Normalventrikel verändert wird. Bei ungenügender Anpassung des Myokards an den Druckgradienten ist die Ventrikelfunktion beeinträchtigt. Bereits intrauterin kann diese durch Myokardischämie, Zellnekrosen und Narbenbildung sowie besonders durch eine begleitende Endokardfibrose schwer verändert sein. Das altersentsprechend zunehmende Herzzeitvolumen bei persistierender Aortenstenose führt zu einer fortschreitenden Hypertrophie, mit der die zunächst ebenfalls zunehmende Verbesserung der Koronarperfusion nicht mehr Schritt halten kann. Folge dieser Vorgänge ist eine relative Koronarinsuffizienz, welche vor allem subendokardiale Myokardschichten wie Papillarmuskeln besonders betrifft.

Zumeist überwindet der adäquat hypertrophierte linke Ventrikel die Obstruktion in seiner Ausflußbahn ohne Drucksteigerung in der Enddiastole und ohne wesentliche Zunahme des linksatrialen Druckes. Es kommt erst zu einer Änderung, wenn es zu einer Funktionseinschränkung der linksventrikulären Muskulatur kommt.

2.3 Einteilungskriterien des Schweregrades

Zur Bestimmung des Schweregrades wird der transvalvuläre Druckgradient über der Aortenstenose im cw- Doppler, von parasternal, jugulär oder apikal über die Flußbeschleunigung quantifiziert. Der maximale instantane Druckgradient wird mittels cw-Dopplerechokardiographie aus der maximalen Flussgeschwindigkeit in der Stenose anhand der vereinfachten Bernoulli-Gleichung bestimmt: Druckgradient = vierfaches Geschwindigkeitsquadrat ($\Delta P = 4v^2$).

Dabei gelten folgende Grenzwerte:

Schweregrad	Systolischer Druckgradient zwischen LV und Aorta; Pmax (mmHg)	Klappenöffnungsfläche (cm ² /m ² KOF)
I leicht	<50	>0,8
II mäßig	50-70	0,5-0,8
III schwer	>70	<0,5
kritisch	beim Neugeborenen duktusabhängige Systemperfusion	

Tabelle 1: Echokardiographische Einteilung (Friedman und Kirkpatrick, 1993) des Schweregrades einer Aortenklappenstenose nach dem systolischen Druckgradienten zwischen LV und Aorta in delta Pmax (mmHg) in Bezug zur Klappenöffnungsfläche (KÖF; in cm²/m² KOF)

Da der Druckgradient gemäß Bernoulli-Gleichung von der Flussgeschwindigkeit im Quadrat abhängig ist, fällt er bei Halbierung des Klappendurchflusses auf ein Viertel. Er ist somit insbesondere bei geringem Schlagvolumen, wie es im Neugeborenenalter vorliegt oder infolge Myokarddysfunktion kein zuverlässiger Parameter des Stenosegrades. Darüber hinaus ist zu beachten, dass zwischen Druckgradient und Klappenöffnungsfläche ebenfalls kein linearer, sondern ein invers exponentieller Zusammenhang besteht: Eine geringfügige Abnahme der Öffnungsfläche bei hochgradiger Stenose bedingt bereits eine massive Steigerung des Druckgradienten. Den Gradienten als lineares Maß der Hochgradigkeit einer Aortenklappenstenose zu betrachten ist daher auch unabhängig vom Durchflussvolumen irreführend.

Um den Schweregrad einer Aortenklappenstenose zu bestimmen, ist bei schallbaren Patienten mit korrekt bestimmbarer Klappenöffnungsfläche eine Katheteruntersuchung zur Diagnostik über-

flüssig. Indiziert ist die invasive Untersuchung allerdings bei Divergenz zwischen klinischer Einschätzung und echokardiographischer Evaluation zur hämodynamischen Quantifizierung.

Im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung wird der transvalvuläre Druckgradient entweder aus einer simultanen linksventrikulären- und Aortendruckkurve entnommen oder mittels Pigtailrückzug aus dem linken Ventrikel in die Aorta ascendens.

In der invasiven Diagnostik kann analog zur echokardiographischen Untersuchung der maximale instantane Druckgradient (höchster zeitgleich existierender Gradient in der Systole) sowie der mittlere Gradient (Mittelung des Druckunterschieds zwischen Ventrikel und Aorta über die gesamte Systole) bestimmt werden. Es wird jedoch häufig aus Gründen der sofortigen Erkennbarkeit der sogenannte Gipfel-Gipfel-Gradient angegeben, ein zeitgleich nicht existenter Gradient. Er ergibt sich aus Subtraktion des systolischen Aortendruckgipfels vom zeitlich etwas früheren systolischen Ventrikeldruckgipfel. Im Vergleich beider Methoden liegt der maximale instantane Dopplergradient immer höher als der invasiv bestimmte Gipfel-Gipfel-Gradient. Mittlerer und maximaler instantaner Gradient sind invasiv und dopplerechokardiographisch bestimmt identisch.

In der invasiven Diagnostik wird die Aortenklappenöffnungsfläche gemäß der empirischen, hydraulischen Gorlin-Formel bestimmt: $(\text{Herzzeitvolumen}/\text{systolische Ejektionszeit} \times \text{Herzfrequenz}) / (44,3 \times \text{Wurzel aus mittlerem Gradienten})$. Im Neugeborenenalter oder bei Myokardschädigung wird bei niedrigem Herzzeitvolumen die Öffnungsfläche falsch zu klein berechnet und damit der Schweregrad der Stenose überschätzt.

2.4 Therapie

Gesundheitszustand des Kindes, anatomische Gegebenheiten (Dimensionen) und Begleitfehlbildungen sowie Erfahrung des betreffenden Zentrums mit der jeweiligen Methode entscheiden über die Wahl der notwendigen Intervention bzw. das operative Vorgehen. Es gibt verschiedene Alternativen: antero- oder retrograde Ballondilatation, Kommissurotomie, transvenikuläre Klappensprengung, Norwood-Operation oder eine Herztransplantation. Bei valvulärer Aortenklappenstenose erscheint die Ballondilatation im Herzkatheterlabor als primäre Therapieoption, alternativ die chirurgische Valvulotomie. Bei hochgradiger Stenosierung bzw. kritischer Aortenklappenstenose im Neugeborenenalter ist eine passagere Prostaglandin-Infusion aufgrund der Duktusabhängigkeit bis zur interventionellen bzw. chirurgischen Therapie notwendig. Reststenosen nach vorausgegangenen Eingriffen können abhängig von der vorbestehenden Aortenklappeninsuffizienz erneut interventionell oder chirurgisch therapiert werden, wobei sämtliche Eingriffe an der Aortenklappe als Palliation anzusehen sind. In bis zu 35% der Fälle ist mittel- bis langfristig bei den Patienten mit hämodynamisch relevanter Aortenklappenstenose ein chirurgischer Klappenersatz notwendig. Ein weiteres Drittel der Patienten ist primär inoperabel und kann heute neueren Methoden wie dem Aortenklappenersatz mittels Katheter zugeführt werden (Olsen et al., 2009).

2.4.1 Ballondilatation

Unter einer Ballondilatation im Rahmen einer perkutanen transluminalen Valvuloplastie (PTV) versteht man in der Angiologie eine Methode zur Aufdehnung einer Stenose mittels eines an einem Gefäßkatheter angebrachten Ballons, der sich erst an der verengten Stelle ruckartig unter hohem Druck entfaltet und diese meist so umformt, dass sie den Blutstrom nicht mehr behindert.

Die Ballondilatation der valvulären Aortenstenose wird bei Neugeborenen und Säuglingen als auch häufiger bei älteren Kindern durchgeführt. Bereits in den 90er Jahren sind ihre Ergebnisse denen der Kommissurotomie ähnlich, wenn auch Neugeborene und Säuglinge häufiger eine hämodynamisch wirksame Aortenklappeninsuffizienz entwickeln (Sholler et al., 1988). Aktuellere größere Studien zeigen eine adäquate Befreiung von der linksventrikulären Obstruktion mit minimaler Komplikationsrate (McCrindle, 1996; Pedra et al., 2004). Dieser Eingriff ermöglicht es, den Zeitpunkt einer chirurgischen Intervention bis ins Erwachsenenalter zu verschieben (Echigo, 2001; Kusa et al., 2004).

2.4.2 Kommissurotomie

Bei Kindern und Jugendlichen mit meist fehlenden Verkalkungen ist die Kommissurotomie Eingriff der Wahl zur Beseitigung einer Aortenklappenstenose. Unter dieser versteht man die Durchtrennung von verschmolzenen Klappensegelrändern. Trotz fachgerechter Kommissurotomie sind postoperative Aortenklappeninsuffizienzen keine Seltenheit (Lakier et al., 1974; Moller et al., 1966). Um eine höhergradige Aortenklappeninsuffizienz zu vermeiden, werden unvollständig entwickelte Kommissuren nicht inzidiert und die Ausdehnung der Kommissurotomie bis zum Klappenring vermieden (Castaneda und Norwood, 1985). Bei ca. 10-15% der Kinder ist nach Jahren ein prothetischer Klappenersatz notwendig. Rezidivstenosen können eventuell einer erneuten Kommissurotomie zugeführt werden, bevor auch sie durch einen endgültigen Klappenersatz behandelt werden müssen. Auch bei schwer fehlgebildeten Klappen hat die Kommissurotomie oft nur aufschiebenden Charakter bis zum endgültigen Klappenersatz. Jedoch ermöglicht die chirurgische Intervention eine Beseitigung der linksventrikulären Ausflußtraktsverengung mit geringer Morbidität und Mortalität. Ausgenommen davon sind Kinder mit kritischer Aortenklappenstenose, die aufgrund ihrer komplexen Anatomie eine deutlich höhere Morbidität und Mortalität aufweisen (Brown et al., 2003).

2.4.3 Weiterführende Eingriffe

Nach klappenerhaltendem Eingriff in Form einer perkutanen Aortenklappendilatation oder einer chirurgischen Kommissurotomie kommt es im Verlauf häufig zu der Notwendigkeit eines Herzklappenersatzes. Hier kommen künstliche Herzklappen, menschliche Spenderklappen, tierische Klappenpräparate oder die eigene Pulmonalklappe in Frage. Bei der sogenannten Ross-Operation wird die Aortenklappe durch die patienteneigene Pulmonalklappe ersetzt, welche selbst durch einen Homograft ersetzt wird. Dies hat den Vorteil, dass die neue Aortenklappe „mitwächst“ und der Patient keine Antikoagulantien einnehmen muss und dass die Pulmonalklappe in Aortenklappenposition länger standhält und weniger verkalkt als eine biologische Klappe. Auch die Gefahr von Thromboembolien sowie Klappeninfektionen sei deutlich geringer (Hanke et al., 2007). Ein möglicherweise später notwendiger Austausch der Pulmonalklappe ist chirurgisch weniger kompliziert, weil die Koronararterien nicht reimplantiert werden müssen. Erfahrungen mit diesem Eingriff über zehn Jahre zeigen vielversprechende Ergebnisse (Bechtel und Sievers, 2005; Stewart et al., 2007). Bei Kleinkindern und Neugeborenen gibt es laut Hanke et al. (2007)

keine Alternative zur Ross-Operation, da Klappenprothesen in den notwendigen Größen nicht zur Verfügung stünden.

Patienten mit einer kongenitalen kritischen Aortenklappenstenose müssen in Abhängigkeit von der Funktion des linken Ventrikels weiteren Eingriffen zugeführt werden. Ist unklar, ob der linke Ventrikel in Zukunft eine regelrechte Funktion erlangen wird, so ist es möglich, ihm über die sogenannte Giessen-Prozedur eine Erholungspause zu verschaffen. Dabei wird ein „Banding“ der Pulmonalarterienäste durchgeführt, um den Durchfluss über die Lunge zu drosseln. Zudem wird der Duktus arteriosus Botalli mittels Stent dauerhaft offengehalten und ein Teil des Blutflusses der Aorta zugeführt. Erlangt der linke Ventrikel nicht die notwendige Funktion, so kann bei hypoplastischem linken Herzen eine Mehrphasen-Operation nach Norwood, Glenn und Fontan durchgeführt werden. Ziel ist es, die Hintereinanderschaltung beider Kreisläufe mittels totaler kavopulmonaler Anastomose zu erreichen. Mit der Norwood-Operation als erstem Schritt wird zunächst die duktusabhängige System- und Koronarperfusion erreicht und der pulmonale Durchfluss reduziert. Bei dieser Operation wird aus dem Pulmonalarterienstamm und dem hypoplastischen Aortenbogen mit oder ohne Fremdmaterial eine neue, aus dem rechten Ventrikel entspringende, Aorta geschaffen. Die Pulmonalklappe wird dabei zur neuen Aortenklappe. Über eine Atrioseptektomie wird der ungestörte Abfluss der Lungenvenen in den rechten Vorhof gewährleistet. Die vom Pulmonalarterienstamm abgesetzte Pulmonalarterienbifurkation wird rekonstruiert und in der Regel über einen modifizierten Blalock-Taussig-Shunt mit dem Truncus brachiocephalicus oder alternativ über ein Goretex-Rohr mit dem rechten Ventrikel verbunden. Diese Variante wird in der Kinderklinik Bonn aufgrund guter Erfahrung bevorzugt eingesetzt.

Im Alter von etwa vier bis sechs Monaten schließt sich die sogenannte Glenn-Operation an, im Rahmen derer eine obere bidirektionale kavopulmonale Anastomose erstellt wird. Dadurch fließt das Blut der oberen Körperhälfte direkt in die Lunge unter Umgehung des Herzens. In einem Abstand von weiteren ein bis drei Jahren erfolgt dann die Komplettierung zur totalen kavopulmonalen Anastomose nach Fontan. Dazu erfolgt die Verbindung der unteren Hohlvene mit dem Pulmonalarterienstamm, so dass nun Lungen- und Körperkreislauf getrennt sind und das Blut fast normale Sauerstoffsättigungen aufweist.

2.5 Nachsorge

Für alle behandelten Aortenklappenstenosen besteht die Notwendigkeit lebensbegleitender kardiologischer Überwachung (Brown et al., 2003). Dabei richten sich die zeitlichen Intervalle zwischen den Untersuchungen und die Untersuchungsmethoden nach dem jeweiligen aktualisierten Operationsergebnis und den aufgrund der bisherigen Erfahrungen zu erwartenden postoperativen Problemen. Handelt es sich um einen unkomplizierten Verlauf, so kann man sich auf ein- bis zweijährige Abstände beschränken. Bei zunehmender Progredienz von Stenose oder Insuffizienz bzw. der elektrischen Instabilität sind kürzere Abstände notwendig. Eroglu (2006) empfiehlt auch bei leichtgradiger Aortenklappenstenose ein sechsmonatiges Kontrollintervall. Reoperationen sollten rechtzeitig, d.h. vor dem Eintritt schwerer Funktionsstörungen durchgeführt werden.

Die Methode der Wahl zur regelmäßigen postoperativen Kontrolle ist die Echokardiographie mit ihren verschiedenen Methoden, die eine sehr gute Beurteilung des Operationsergebnisses zulässt.

Herzkatheteruntersuchungen und Angiokardiographie sind nicht routinemäßig erforderlich. Sie sind nur dann notwendig, wenn es mit den genannten Methoden nicht eindeutig gelingt, die entsprechende kardiale Situation zu klären.

3 Patientengut und Methodik

3.1 Patientengut

Es wurden all diejenigen Patienten erfasst, die im Zeitraum von 1979 bis 2003 in der Abteilung für Kinderkardiologie des Universitätsklinikums Bonn die Diagnose der valvulären Aortenklappenstenose erhalten haben. Es erfolgte im Wesentlichen eine retrospektive Analyse der Daten. Einzelne Fälle, die während der Auswertung hinzukamen, wurden prospektiv einbezogen.

Zur Graduierung des Schweregrades wurde folgende Einteilung verwendet:

Leicht:	Druckgradient <50mmHg; KÖF > 0,8cm ² /m ²
Mäßig:	Druckgradient 50-70 mmHg; KÖF 0,5-0,8 cm ² /m ²
Schwer:	Druckgradient >70mmHg; KÖF < 0,5cm ² /m ²
Kritisch:	beim Neugeborenen duktusabhängige Systemperfusion

Tabelle 2: Dopplerechokardiographische Einteilung (Friedman und Kirkpatrick, 1993) des Schweregrades einer Aortenklappenstenose nach dem maximalen instantanen Druckgradienten zwischen LV und Aorta in delta Pmax (mmHg) in Bezug zur Klappenöffnungsfläche (KÖF; in cm²/m² KÖF)

Das Interesse dieser Arbeit gilt primär der kongenitalen valvulären Aortenstenose in ihren verschiedenen Schweregraden mit besonderer Berücksichtigung der kritischen Form retro- aber auch prospektiv. Die subvalvuläre als auch supra-valvuläre Aortenstenose wurde nicht beachtet, so dass sich das Kollektiv auf 74 Patienten reduzierte (Tabelle 3).

Es ließ sich nicht vermeiden, auch Kinder mit kardialen/nicht-kardialen Begleitfehlbildungen und Erkrankungen in die Studie einzuschließen. Dazu mehr in Kapitel 4.1.2.

Schweregrad der Aortenstenose	Anzahl der Fälle	in Prozent %
leichtgradig	23	31,1
mittelgradig	16	21,6
hochgradig	17	23,0
kritisch	18	24,3
Total	74	100,0

Tabelle 3: Schweregrade der Aortenklappenstenose: leicht-, mittel-, hochgradig und kritisch in Anzahl der Fälle sowie in Prozent der Gesamtheit

3.2 Methodik

3.2.1 Datenerhebung

Alle Patienten der Abteilung für Kardiologie der Universität Bonn, die sich zwischen 1979 und 2003 mit einer valvulären Aortenstenose vorstellten, wurden retrospektiv aber auch teilweise prospektiv erhoben. Hierzu wurden die Untersuchungsbefunde mit Hilfe der stationären Akten, der Ultraschall- sowie der Herzkatheter-Befunde und der Operationsberichte unter Verwendung eines eigens erstellten Auswertungsbogens erfasst. Zusätzlich wurden die Befunde einzelner Patienten im Verlauf dieser Arbeit prospektiv erhoben; ebenfalls mit einem eigens erstellten Auswertungsbogen (siehe Anhang S.111).

3.2.2 Erfasste Daten

Es wurden alle verfügbaren Daten mit Hilfe zweier im Anhang befindlicher Auswertungsbögen erhoben.

Folgende Unterlagen wurden zur Auswertung herangezogen: klinische Untersuchungsbefunde, Röntgenbefunde, EKG, prä- und postnatale Ultraschallbefunde, Herzkatheterbefunde sowie Operationsberichte.

Die klinischen Untersuchungsbefunde gaben Auskunft über den Kreislaufzustand und die symptomatischen Beschwerden des Patienten.

Die Röntgen-Thorax-Aufnahmen ergaben Informationen über das Vorliegen einer Linksherzbelastung in Form von Linksherzhypertrophie bis hin zu einer Kardiomegalie. Außerdem wurden Zeichen der kardiopulmonalen Stauung dokumentiert. Ferner wurden Vorhandensein und Ausmaß einer Aortendilatation beurteilt.

Bei der Sichtung der EKG-Befunde wurden Hypertrophiezeichen, Lagetyp sowie weitere auffällige Parameter berücksichtigt.

Die echokardiographischen Untersuchungen umfassten Aufnahmen im M-Mode, im 2D-Echo sowie im Farb-Doppler prä- und postnatal. Siehe hierzu die detaillierten Protokolle im Anhang ab Seite 111.

Fetale echokardiographische Untersuchungen ergaben Informationen über Ausmaß und eine mögliche Zunahme der Aortenklappenstenose in Form einer Erhöhung des transvalvulären Gradienten, das Vorhandensein einer Mitralklappeninsuffizienz, einer Endokardfibroelastose, eines reversen Flusses über den Duktus arteriosus Botalli und eine Beurteilung der linksventrikulären Kontraktilität und Größe (Protokoll Seite 112).

Ein M-Mode-Echokardiogramm wird für lineare Messungen verschiedener Durchmesser und sehr schneller Bewegungen z.B. der Klappen verwendet. In unserer Studie erfolgte die Erfassung folgende Parameter: RVDd (rechtsventrikulärer diastolischer Durchmesser), IVSd (diastolische Interventrikularseptumdicke), LVDd (linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser), LVPWd (diastolische linksventrikuläre Hinterwanddicke), IVSs (systolische Interventrikularseptumdicke), LVDs (linksventrikulärer systolischer Durchmesser), LVPWs (systolische linksventrikuläre Hinterwanddicke). Zudem wurden die Verkürzungsfraction in Prozent und das Verhältnis LA/Ao (Durchmesser linker Vorhof/Durchmesser der Aorta) erfasst (Protokoll Seite 117).

Das postnatale 2D-Echokardiogramm wurde in parasternal langer Achse, im apikalen Vierkammerblick und von suprasternal durchgeführt. In der parasternal langen Achse wurden die Durchmesser von Aortenklappenannulus, Aortenwurzel, von Mitralklappenring sowie die Aortenklappenanatomie erfasst. Im apikalen Vierkammerblick wurden die linksventrikuläre Länge, die rechtsventrikuläre Länge und Anzeichen für eine mögliche Endokardfibroelastose festgehalten. Von suprasternal wurde der Durchmesser der ascendierenden Aorta und des Aortenbogens gemessen (siehe Protokoll Seite 119ff.).

Die Dopplermessung erfasste den maximalen sowie mittleren instantanen Druckunterschied (höchster zeitgleich existierender Gradient in der Systole) über dem linksventrikulären Ausflusstrakt (P_{max}/P_{mean} in mmHg), das Vorhandensein einer Aortenklappeninsuffizienz, einer Mitralklappenstenose oder Insuffizienz (Protokoll Seite 119ff.).

Im Rahmen einer Herzkatheter-Untersuchung wurde das Ausmaß der Aortenklappenstenose über die Erfassung des maximalen und mittleren transvalvulären „Gipfel-zu-Gipfel“ Gradienten

bestimmt. Weitere Parameter, welche auch im Rahmen der echokardiographischen Untersuchung erfasst wurden, waren: Vorhandensein einer Aortenklappeninsuffizienz, einer Aortenbogenhypoplasie, einer Aortenisthmusstenose, eines offenen persistierenden Duktus arteriosus Botalli, eines pulmonalen Hypertonus, einer Mitralklappeninsuffizienz und der linksventrikulären Kontraktilität. Für eine ausführlichere Darstellung siehe Protokoll Seite 119.

3.2.3 Datenerfassung und Datenauswertung

Die mit Hilfe der Erfassungsbögen gesammelten Daten umfassten pro Patient ca. 190 Parameter retrospektiv sowie 45 Parameter prospektiv, die in einer Filemaker-Tabelle (Filemaker Pro 5.5) und Microsoft-Excel-Tabelle archiviert wurden. Echokardiographische Verlaufsdaten wurden in Excel-Tabellen gespeichert. Jeder Patient erhielt eine eindeutige Identifizierung. Zur statistischen Auswertung wurde „SPSS“ (Version 13) genutzt. Einige Daten waren unvollständig. Dies ist darauf zurückzuführen, dass manche Patienten zur weiteren ambulanten Nachsorge in anderen Kliniken vorstellig wurden oder dass eine chirurgische Intervention an einer häufig heimatnahen Klinik durchgeführt wurde, so dass uns diese Daten selten zur Verfügung standen.

3.2.4 Statistik

Um die Abweichungen zweier Leistungen vom Mittelwert besser vergleichbar machen zu können, mussten sie zuvor an der Unterschiedlichkeit aller Werte im jeweiligen Kollektiv relativiert werden. Dies geschieht, indem die Abweichungen durch die Standardabweichung im jeweiligen Kollektiv dividiert werden. Das Ergebnis wird als Z-Wert bezeichnet. Hierzu griffen wir auf die Normwerte nach Daubeney et al. (1999) sowie Kampmann et al. (2000) zurück.

Mit Hilfe eines Signifikanztests lässt sich ein beobachtetes Ergebnis statistisch mit einem (geringen) Irrtumsvorbehalt vom Zufall abgrenzen. Dies erfolgte in unserer Studie mit Hilfe des Chi²-Tests (Asymptotische Signifikanz (2-seitig)). Eine Signifikanz wurde bei $p < 0,05$ (5%) angenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Darstellung des Patientengutes

Im Zeitraum zwischen 1977 und 2003 wurden im Zentrum für Kinderheilkunde der Universität Bonn, Abteilung Kinderkardiologie, 74 Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden einer kongenitalen valvulären Aortenstenose ermittelt.

4.1.1 Geschlechterverteilung

Im untersuchten Patientenkollektiv von 74 Patienten mit valvulärer Aortenstenose waren 54 Knaben (73%) und 20 (27%) Mädchen im Alter zwischen 0 Tagen und 21 Jahren. Dies entspricht einem Verhältnis in der Verteilung der Geschlechter von m:w = 2,7:1, was ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechts bei der Verteilung der valvulären Aortenstenose zeigt. Hinsichtlich des Schweregrades der Aortenklappenstenose zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Geschlechtern.

4.1.2 Ausgangsbefund bei Erstdiagnose und Progredienz

Wie bereits beschrieben, wurde zur Bestimmung des Schweregrades der maximale transvalvuläre Druckgradient über der Aortenklappenstenose im cw-Doppler über die Flußbeschleunigung quantifiziert sowie eine mögliche Duktusabhängigkeit der Systemperfusion herangezogen.

Auffällig ist die Verteilung bei den mittelschweren und kritischen Aortenklappenstenosen bei Diagnosestellung: 13/54 (24,1%) der männlichen Patienten zeigten bei Diagnose eine kritische Ausprägung des Herzfehlers wohingegen nur 4/20 (20%) der weiblichen Patienten diesen Schweregrad aufzeigten. Ebenso zeigten 12/54 (22,2%) der männlichen Patienten eine mittelschwere Ausprägung, bei den weiblichen Patienten nur 2/20 (10%).

Schweregrad bei Diagnose		maximaler Schweregrad der AS im Verlauf				Total
		leichtgradig	mittelgradig	hochgradig	kritisch	
leichtgradig		23	8	7	0	38
	mittelgradig	0	8	5	1	14
	hochgradig	0	0	5	0	5
	kritisch	0	0	0	17	17
Total		23	16	17	18	74

Tabelle 4: Beziehung des Schweregrads bei Diagnose zum maximalen Schweregrad im Verlauf der Erkrankung in absoluter Anzahl

Die Erfassung des maximalen Schweregrades im Verlauf der Erkrankung zeigt, dass von 38 initial bei Diagnose leichtgradig eingestuften Patienten 39,5% eine Zunahme der Stenosierung erfahren. 21,1% der Patienten entwickeln eine mittelgradige, 18,4% der Patienten eine hochgradige Aortenklappenstenose.

Bei den mittelgradigen Aortenklappenstenosen entwickeln fünf Patienten eine hochgradige und ein Patient sogar eine kritische Stenosierung. Die intrauterin als mittelgradig eingestufte Aortenklappenstenose wurde unmittelbar postpartal aufgrund einer Zunahme des transvalvulären Gradienten und einer duktusabhängigen Systemperfusion als kritisch eingestuft.

Die hochgradigen Aortenklappenstenosen zeigen im Verlauf keine Zunahme.

Insgesamt zeigen 28,4% aller erfassten Patienten eine Progression der valvulären Aortenstenose im Verlauf.

Es wurde in dieser Studie versucht, sich rein auf die isolierte Aortenklappenstenose zu konzentrieren. Dies war nicht immer möglich. So gab es zudem folgende Begleitfehlbildungen und Erkrankungen, welche unter Umständen die Letalität der Erkrankung beeinflussten.

- Bei Patienten mit leichtgradiger Aortenklappenstenose:
 - Fehlmündung von Lungenvenen (n=1)
 - Aortenisthmusstenose (n=7)
 - Hypoplasie des Aortenbogens (n=2)
 - Kombination aus Aortenisthmusstenose und Hypoplasie des Aortenbogens (n=2)
 - V.a. Marfan-Syndrom (n=1)
 - Shone-Komplex (n=2)
 - Goldenhar-Syndrom (n=1)
 - β -Thalassämie (n=1)

- bei mittelgradiger Aortenklappenstenose:
 - Williams-Beuren-Syndrom (n=1)

- bei hochgradiger Aortenklappenstenose:
 - Aortenisthmusstenose (n=1)
 - Ulrich-Turner-Syndrom (n=1)
 - Von Willebrandt-Jürgens-Syndrom (n=1)

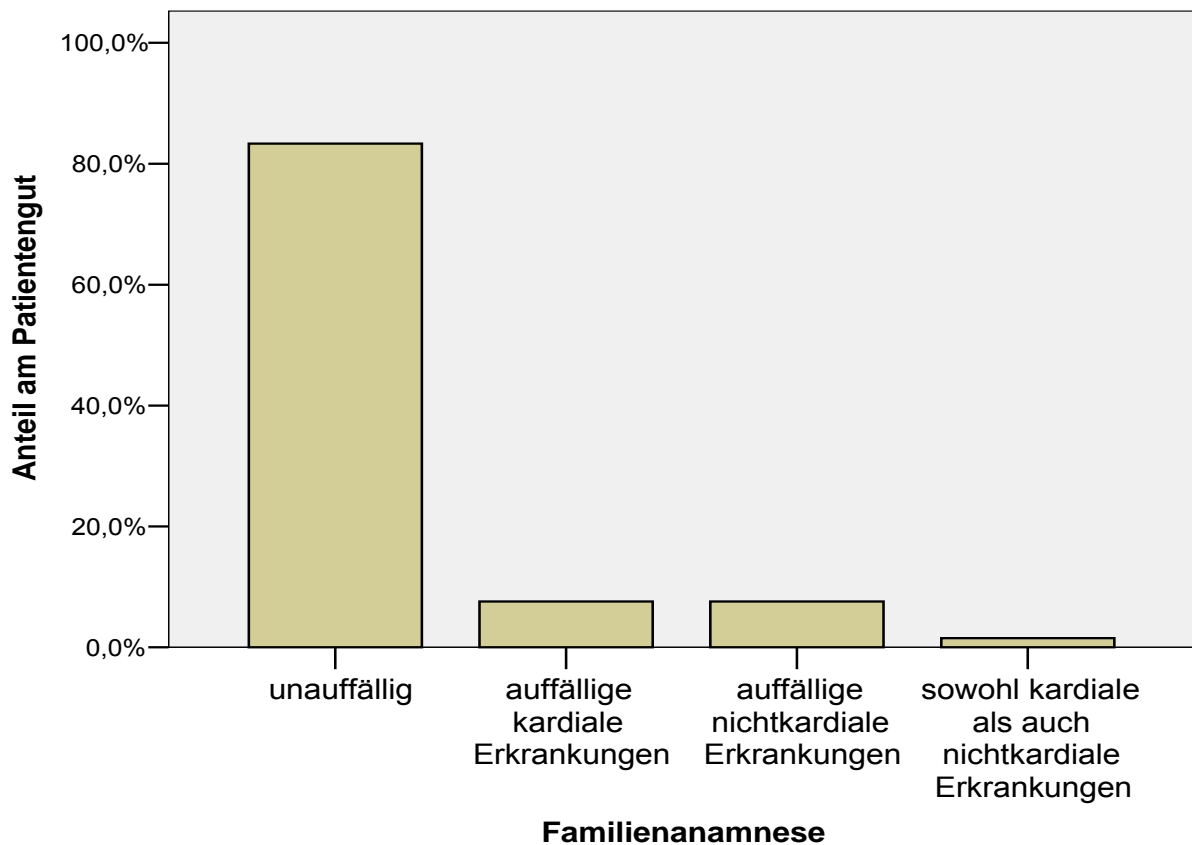
- Bei kritischer Aortenklappenstenose lagen bei erster Erfassung zusätzliche Merkmale vor:

Aortenklappeninsuffizienz	Keine wesentliche AI bei Erstdiagnose
Aortenklappenmorphologie	verdickt in 13 Fällen bikuspid in zwei Fällen trikuspid in einem Fall
Mitralklappeninsuffizienz	leichtgradig in drei Fällen mittelgradig in zwei Fällen hochgradig in drei Fällen
Mitralklappenstenose	hochgradig in zwei Fällen
Trikuspidalklappeninsuffizienz	leichtgradig in drei Fällen hochgradig in zwei Fällen
Aortenisthmusstenose	leichtgradig in einem Fall
Aortenbogenhypoplasie	in zwei Fällen
Pulmonale Hypertonie	in zwei Fällen
Begleitende Herzfehler	VSD in einem Fall ASD mit Hirnatrophie in einem Fall

Tabelle 5: weitere Merkmale bei kritischer Aortenklappenstenose

4.1.3 Familienanamnese

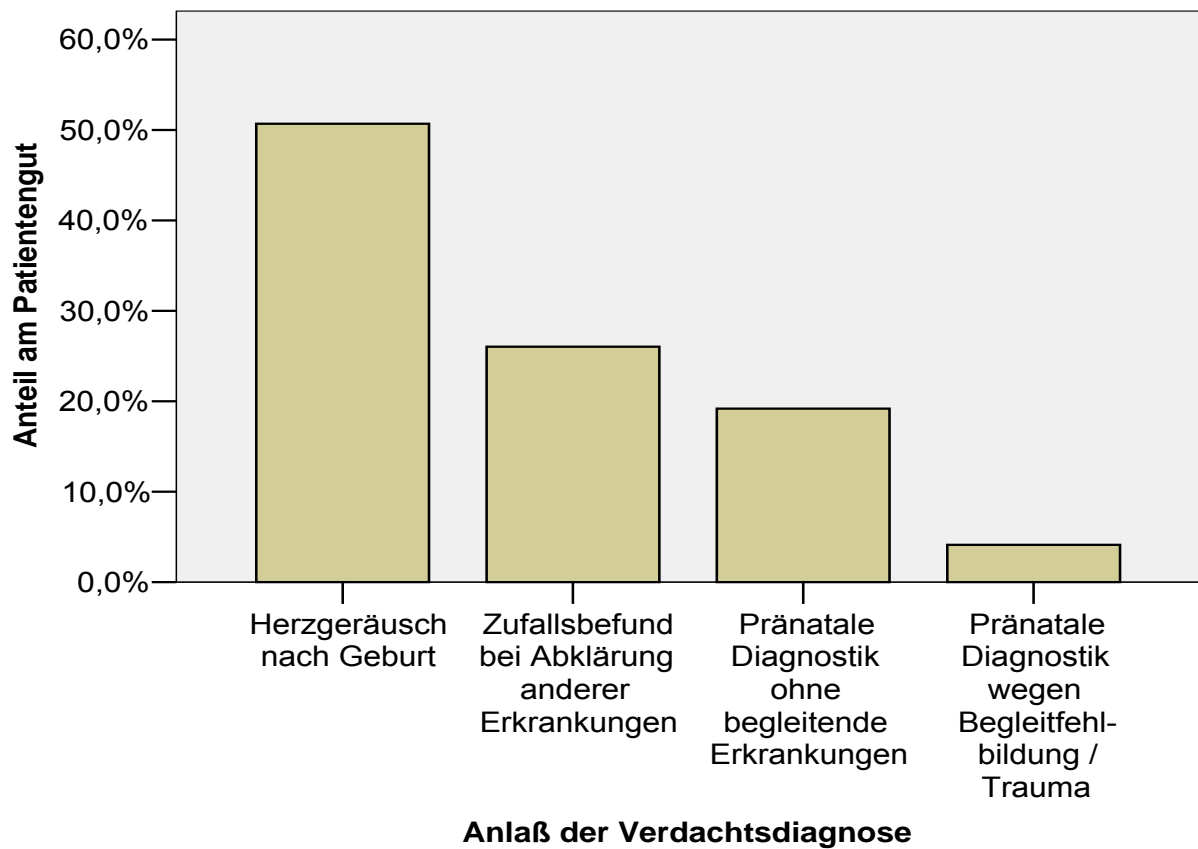
Die Untersuchung der Familienanamnese ergab, dass bei acht Prozent der Kinder auffällige kardiale Erkrankungen z.B. im Sinne einer koronaren Herzerkrankung im engeren Familienverband bekannt waren. 83% der Kinder zeigten eine unauffällige Familienanamnese. Weitere acht Prozent wiesen auffällige nicht-kardiale Erkrankungen in der Familienanamnese auf. In einem Prozent der Fälle ist die Familienanamnese unklar. In der Normalpopulation schätzt man das Vorkommen einer koronaren Herzkrankheit auf ca.vier-sieben Prozent. Gegenüber der Allgemeinbevölkerung besteht somit kein wesentlich erhöhtes statistisches Risiko.



Graphik 1:
 Familienanamnese der Patienten in Prozent des Patientengutes
 Säule 1 (von links): „unauffällig“
 Säule 2: „auffällige kardiale Erkrankungen“
 Säule 3: „auffällige nichtkardiale Erkrankungen“
 Säule 4: „sowohl kardiale als auch nicht-kardiale Erkrankungen“

4.1.4 Verdachtsdiagnose

In 50% der Fälle ergab sich die Verdachtsdiagnose aufgrund eines unmittelbar postnatal festgestellten Herzgeräusches. Als Zufallsbefund müssen 19/74 Fällen deklariert werden. Mit Hilfe der Pränataldiagnostik gestellte Verdachtsdiagnosen belaufen sich auf 17/74 Fälle wobei vor allem die kritischen Aortenstenosen in 10/17 Fällen klar hervortreten. Aber auch drei leichtgradige, drei mittelgradige als auch zwei hochgradige Aortenklappenstenosen wurden mittels fetaler Echokardiographie diagnostiziert (23. bis 37.SSW).



Graphik 2:

„Anlaß der Verdachtsdiagnose“ des Patientenguts in Prozent

Säule 1 (von links): „Herzgeräusch nach Geburt“

Säule 2: „Zufallsbefund bei Abklärung anderer Erkrankungen“

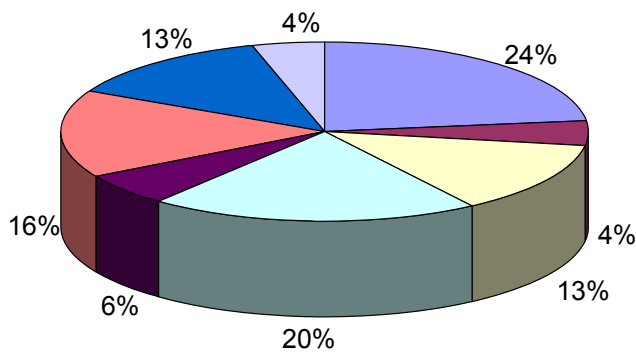
Säule 3: „Pränatale Diagnostik ohne begleitende Erkrankungen“

Säule 4: „Pränatale Diagnostik wegen Begleitfehlbildung/Trauma“

4.1.5 Alter bei Erstdiagnose

Der Zeitpunkt der ersten Verdachtsäußerung im Hinblick auf einen Herzfehler von Seiten der Eltern oder des betreuenden Arztes lag bei allen Kindern sehr unterschiedlich.

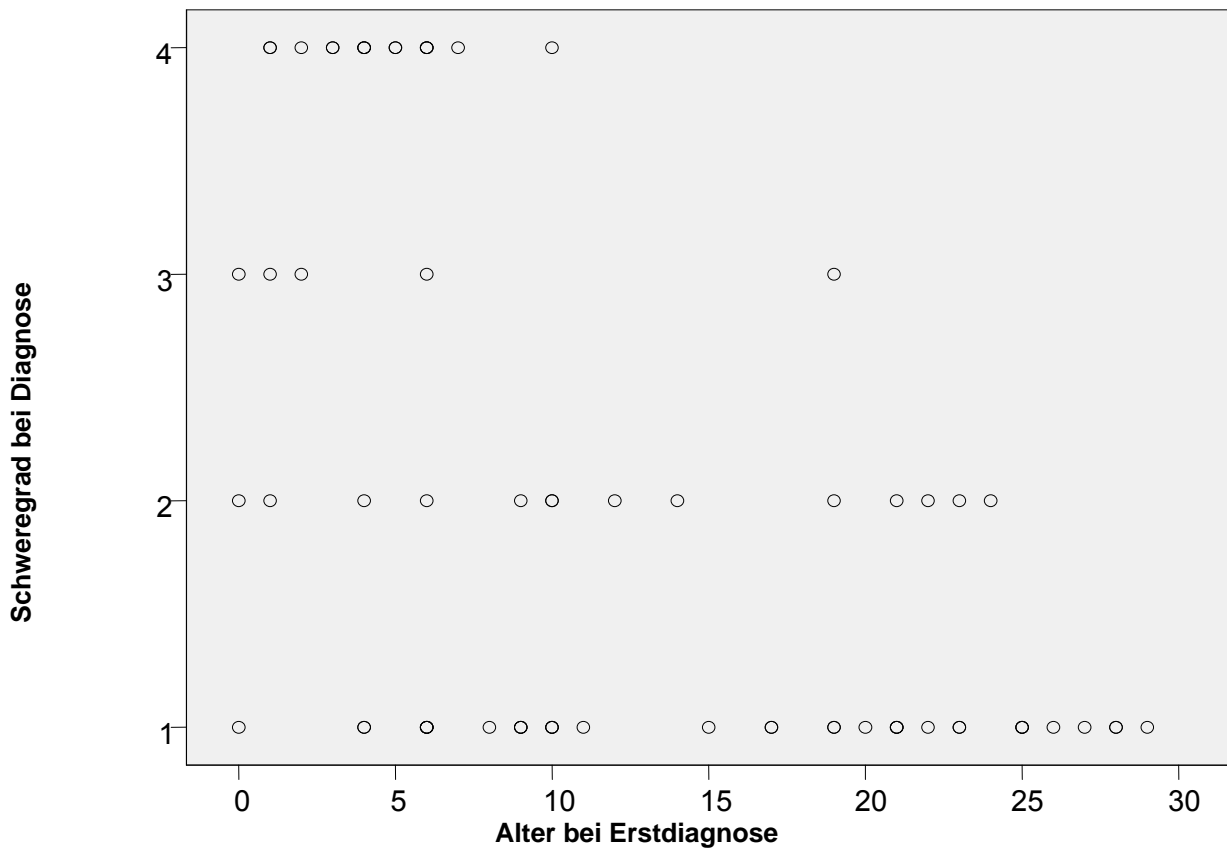
Alter bei Erstdiagnose



Graphik 3: Alter bei Erstdiagnose in Prozent

- fetal
- Tag der Geburt
- In der ersten Lebenswoche
- bis 6. Lebensmonat
- bis 12. Lebensmonat
- bis zum 5. Lebensjahr
- bis zum 10. Lebensjahr
- bis zum 20. Lebensjahr

Die Auswertung des Alters bei Erstdiagnose ergab, dass bereits 24% der Aortenklappenstenosen im Rahmen des pränatalen Screenings erfasst wurden. In der ersten Lebenswoche wurden 13%, innerhalb des ersten halben Lebensjahres 20% diagnostiziert. Somit erhielten 61% der Fälle ihre Diagnose in den ersten sechs Lebensmonaten.



Graphik 4:

y-Achse : Schweregrad bei Diagnose:

1=leichtgradig
 2=mittelgradig
 3=hochgradig
 4=kritisch

x-Achse: Alter bei Erstdiagnose:

0=bei Geburt
 2-5=20-40 Schwangerschaftswoche
 6=erste Lebenswoche
 18=im 12.Lebensmonat
 29=16-20.Lebensjahr

Wie zu erwarten ergibt sich mit der Schwere der Aortenklappenstenose ein engeres Zeitfenster für den Zeitpunkt der Diagnose. Bei leichtgradigen Fällen reicht der Zeitpunkt der Diagnose von pränatal bis zum zwanzigsten Lebensjahr, wohingegen die hochgradigen und kritischen Fälle zu- meist bis zur ersten Lebenswoche diagnostiziert wurden.

4.1.6 Intrauteriner Verlauf

Der intrauterine Verlauf der nicht-kritischen Verlaufsformen trat nur in den Fällen hervor, bei denen neben einer Aortenklappenstenose weitere schwerwiegende Herzerkrankungen bestanden. So wurde in insgesamt sechs Fällen eine vorzeitige Entbindung eingeleitet. Davon in drei Fällen aufgrund einer mütterlichen Indikation und in drei weiteren Fällen wegen einer Zustandsverschlechterung des Kindes.

In keinem Fall wurde bei den nicht-kritischen Fällen intrauterin im Rahmen einer echokardiographischen Untersuchung eine Zunahme der Aortenklappenstenose im Sinne einer transvalvulären Gradientenerhöhung beobachtet. Ebenfalls traten im Gegensatz zur kritischen Verlaufsform weder eine Mitralinsuffizienz, ein Erguss, ein reverser Fluss noch eine Endokardfibroelastose auf. Einzig eine Reduzierung der linksventrikulären Kontraktilität konnte in vier Fällen diagnostiziert werden.

Die ebenfalls dokumentierten Parameter Geburtsmodus, Geburtsgewicht, Länge sowie Gestationsalter wiesen keine signifikanten Unterschiede in den verschiedenen Gruppen auf.

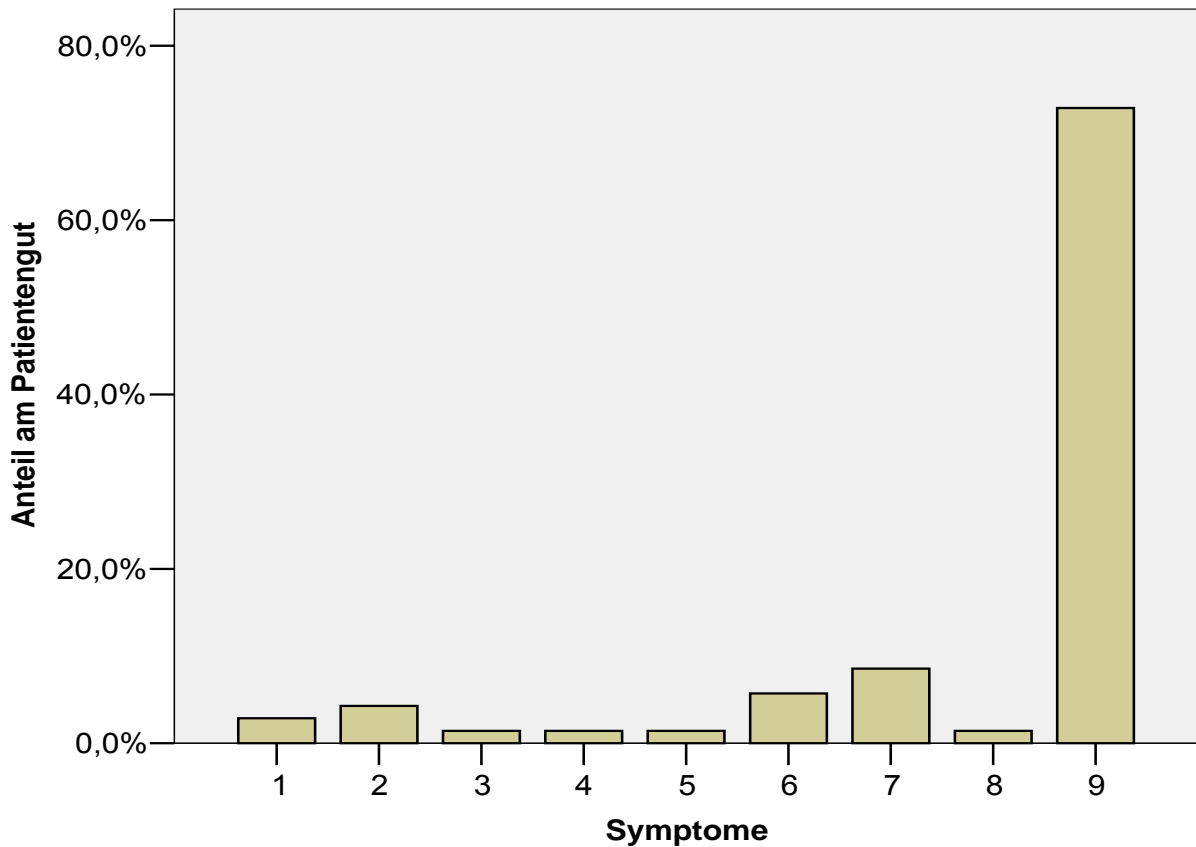
Der Verlauf der kritischen Aortenklappenstenose wird in Kapitel 4.6.1 diskutiert.

4.1.7 Klinische Symptomatik

Auf Befragung der Patienten oder deren Eltern ergaben sich folgende Beschwerdeformen: 2/70 Patienten zeigten ein vermehrtes Schwitzen, 6/70 Kindern klagten über eine Kombination von Symptomen wie z.B. Tachykardie, Ödembildung, pektanginöser Beschwerden oder Schwindel.

Objektive Symptome wie eine Synkope wurden bei einem Kind beschrieben; eine Zyanose zeigte sich bei 3/70 Kindern. Eine manifeste Herzinsuffizienz trat bei kritischen Patienten in vier von sieben Fällen auf. 51/74 Patienten waren beschwerdefrei. Eine Korrelation zum Schweregrad der Stenose besteht nicht.

65/71 Patienten waren bei Diagnosestellung klinisch stabil. Sechs Patienten mit kritischer Aortenklappenstenose waren instabil.



Graphik 5:

Symptome (x-Achse) in Prozent (y-Achse) bei Diagnosestellung

Säule 1 (von links): „Schwitzen“

Säule 2: „Zyanose“

Säule 3: „Schwindel (Bewußtseinsverlust, Synkope)“

Säule 4: „Ödeme“

Säule 5: „Tachykardie“

Säule 6: „Kreislauf labilität“

Säule 7: „Kombination“

Säule 8: „Brustschmerz“

Säule 9: „Keine Besonderheiten“

4.1.8 Auskultation

Der auskultatorische Befund ergab einen unauffälligen ersten Herzton. Der in der Literatur beschriebene, atemunabhängige Austreibungsklick, der sogenannte „ejection click“ über der Herzspitze, war in unseren Patientenprotokollen nicht ausdrücklich beschrieben. Dagegen fand man in Einzelfällen eine paradoxe Spaltung des zweiten Herztones über der Aorta.

Vom ersten Herzton abgesetzt ist das raue, hochfrequente systolische Herzgeräusch, vor allem über dem 2. ICR rechts parasternal mit Fortleitung in die Karotiden hörbar.

In Anlehnung an die Laustärkegradeinteilung nach Levine (1949) wurde ein Systolikum bei Diagnosestellung bei 69/70 Kindern erfasst. 80% dieser Patienten hatten ein 2-3/6 Systolikum im zweiten ICR rechts parasternal.

Ein gießendes Diastolikum im Anschluß an den zweiten Herzton fand sich als Zeichen einer präoperativ vorhandenen Aortenklappeninsuffizienz bei neun Patienten.

Bei der Feststellung des Blutdrucks wiesen 54/71 einen altersentsprechenden Normbefund auf.

Eine Hypertonie hatten fünf, eine Hypotonie elf Patienten bei Erstdiagnose. Zwei der Patienten mit einer Hypertonie wiesen eine leichtgradige Aortenisthmusstenose auf.

4.2 Apparative Diagnostik

Um eine bestmögliche Früherkennung des Klappenfehlers zu gewährleisten und zur Objektivierung der Befunde ist es unerlässlich im Anschluss an die klinische Untersuchung apparative Hilfsmittel einzusetzen.

Die nicht-invasive Diagnostik umfasste die Echokardiographie, das Elektrokardiogramm sowie Röntgenuntersuchungen.

Die Ergebnisse der Echokardiographie werden auch gesondert im Kapitel „Verlauf“ der einzelnen Schweregrade besprochen. Besonderer Augenmerk wurde auf die Erfassung und Auswertung von folgenden echokardiographischen Parametern im Verlauf gelegt: Durchmesser von Aortenannulus und Aortenwurzel (nur selten erfasst), mittlerer und maximaler Druckgradient

über der Aortenklappe, Interventrikularseptumdicke, linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser und linksventrikuläre Hinterwanddicke.

4.2.1 Echokardiographie

Merkmal im 1.Echo aller Schweregrade		Verstirbt?		Total	χ^2 -Test
		Nein	Ja		
					Asymp.Sig. (2-sided): p
Aortenklappeninsuffizienz	keine	41	9	50	
	leichtgradig	13	0	13	
	mittelgradig	3	0	3	
	keine Graduierung	3	1	4	
					0,307
Aortenklappenmorphologie	verdickt	27	8	35	
	bikuspid	16	1	17	
	trikuspid	16	1	17	
					0,135
LV-Dilatation	keine	25	0	25	
	ja	3	3	6	
					0,000
LV-Hypertrophie	keine	27	3	30	
	ja	8	2	10	
					0,015
Mitralinsuffizienz	keine	49	4	53	
	leichtgradig	4	1	5	
	mittelgradig	0	2	2	
	hochgradig	1	2	3	
					0,000
Mitralstenose	keine	58	9	67	
	leichtgradig	1	0	1	
	hochgradig	0	2	2	
					0,004

Tabelle 6.a:

Signifikanzbestimmung der Variablen „Verstirbt?“ in Beziehung zum „Merkmal im 1.Echo aller Schweregrade“ über einen asymp.Sig. (2-sided) χ^2 -Test

1.Spalte: Merkmal im ersten Echokardiogramm aller Schweregrade

2.Spalte: Schweregrad bzw. Vorkommen des Merkmals

3.Spalte: Merkmal „Verstirbt?“ / ja oder nein

4.Spalte: Anzahl insgesamt

5.Spalte: χ^2 -Test; p signifikant <0,05 (5%); bezieht sich auf „Verstirbt“ ja oder nein

Merkmal im 1.Echo aller Schweregrade		Verstirbt?		Total	χ^2 -Test
		Nein	Ja		Asymp.Sig. (2-sided): p
RV-Dilatation	keine	14	1	15	0,214
	ja	6	2	8	
Trikuspidalinsuffizienz	keine	40	5	45	0,005
	leichtgradig	6	1	7	
	mittelgradig	2	0	2	
	hochgradig	0	2	2	
Isthmusstenose	keine	49	9	58	0,664
	leichtgradig	4	1	5	
	mittelgradig	4	0	4	
Retrograde Perfusion Aorta	nein	49	3	52	0,000
	ja	2	6	8	
Aortenbogenhypoplasie	keine	53	9	62	0,571
	ja	3	1	4	
pulmonaler Hypertonus	nein	49	5	54	0,042
	ja	3	2	5	

Tabelle 6.b:

Signifikanzbestimmung der Variablen „Verstirbt?“ in Beziehung zum „Merkmal im 1.Echo aller Schweregrade“ über einen asymp.Sig. (2-sided) χ^2 -Test

1.Spalte: Merkmal im ersten Echokardiogramm aller Schweregrade

2.Spalte: Schweregrad bzw. Vorkommen des Merkmals

3.Spalte: Merkmal „Verstirbt?“ / ja oder nein

4.Spalte: Anzahl insgesamt

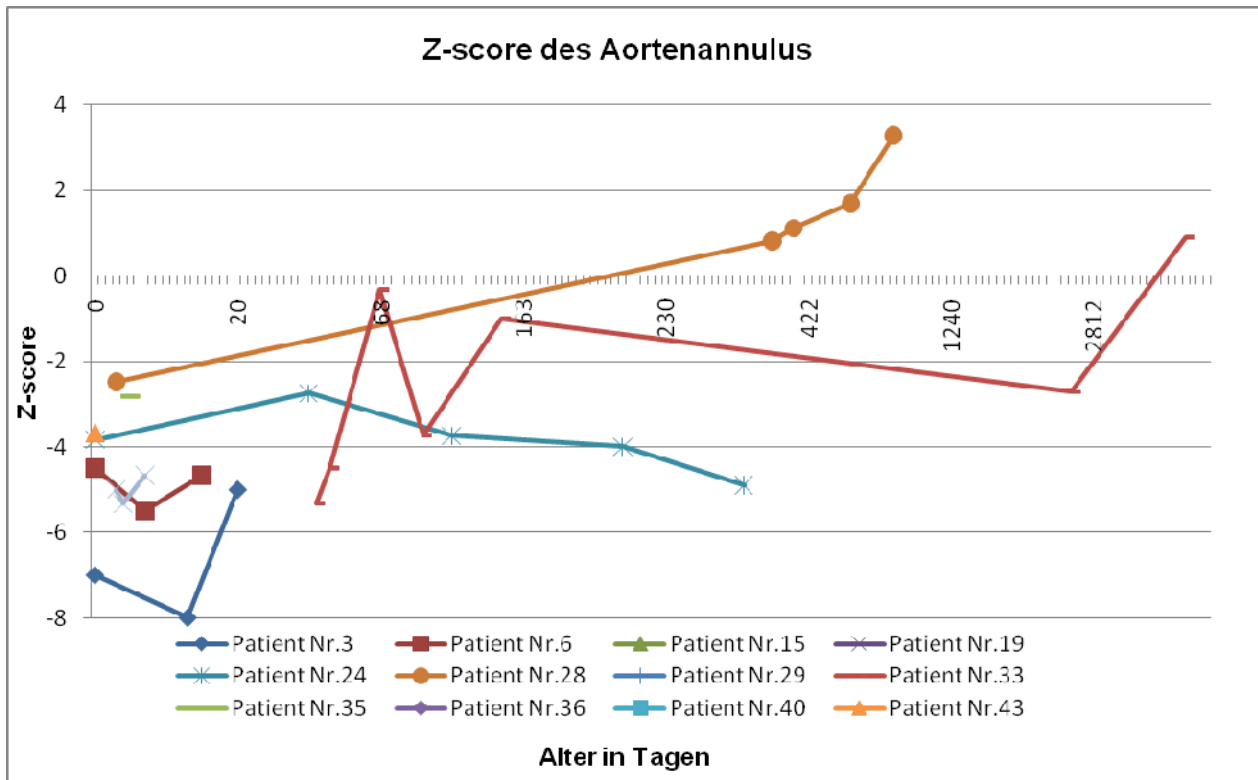
5.Spalte: χ^2 -Test; p signifikant <0,05 (5%); bezieht sich auf „Verstirbt“ ja oder nein

Das Vorliegen einer linksventrikulären- /rechtsventrikulären Hypertrophie oder Dilatation wurde über die Auswertung der M-Mode-Echokardiographie und Vergleich unserer Werte mit den Normwerten nach Kampmann et al. (2000) erfasst. Eine Mitralklappeninsuffizienz wurde in der ein/zweidimensionalen Echokardiographie über die Erfassung einer Vergrößerung des linken Vorhofs, einer verstärkten Kontraktion des linken Ventrikels mit vermehrter Wandamplitude (Volumenbelastung) und einer Dilatation des linken Ventrikels erfasst. Zudem erfolgte eine Graduierung über die in der Farbdoppler-Echokardiographie registrierte turbulente Flußmar-

kierung im linken Vorhof. Die Quantifizierung einer Aortenklappeninsuffizienz erfolgte über die Berechnung des Verhältnisses von LVOT-Durchmesser zum Durchmesser des Insuffizienzjets. Die Aortenklappenmorphologie wurde in der 2D-Echokardiographie erfasst. Zur Graduierung einer Mitralklappenstenose wurde das Verhältnis von mittlerem transvalvulären Druckgradienten zur Körperoberfläche bestimmt.

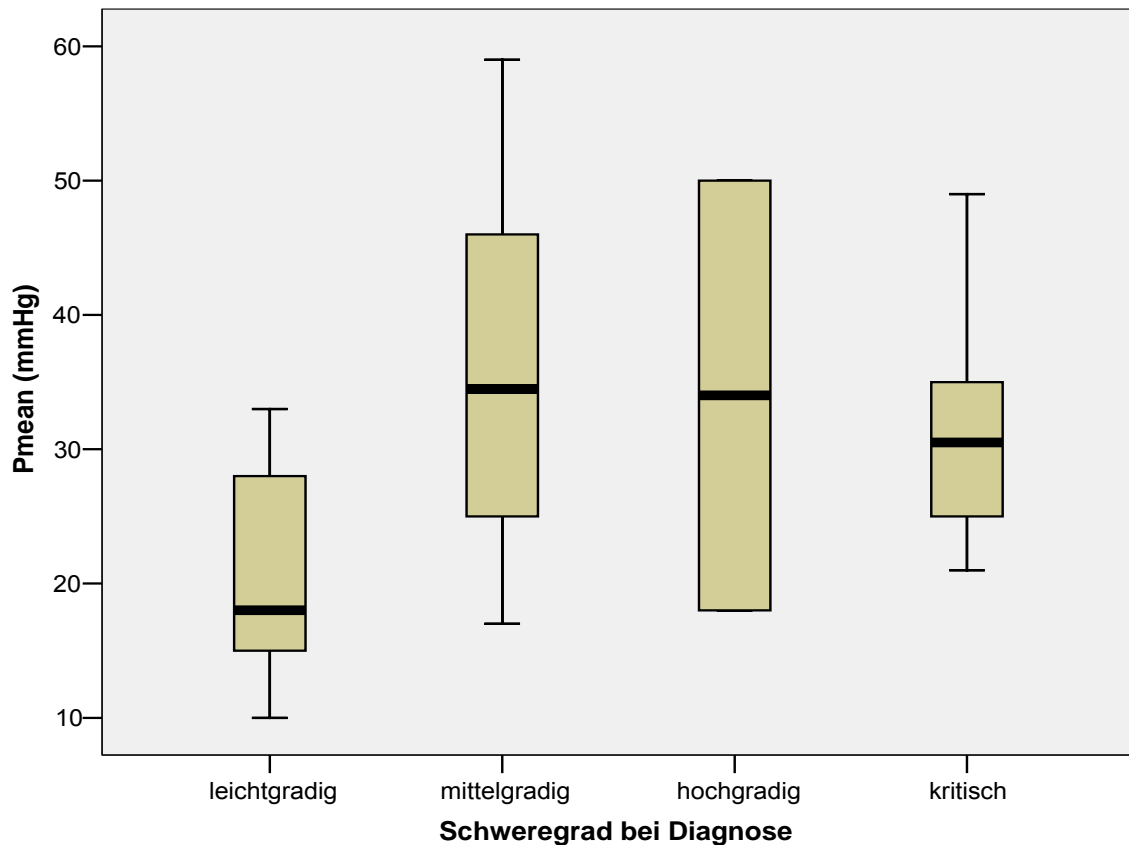
Die Auswertung von Tabelle 6.a und 6.b, welche die Signifikanz der Variablen „Verstirbt“ in Abhängigkeit eines Merkmals untersucht, ergibt folgendes: echokardiographische Parameter, die eine statistische Signifikanz aufweisen, sind in unserem Kollektiv folgende: linksventrikuläre Dilatation und Hypertrophie ($p=0,000$ bzw. $p=0,015$), Mitralinsuffizienz und Mitralstenose ($p=0,000$ bzw. $p=0,004$), Trikuspidalinsuffizienz ($p=0,005$), eine retrograde Perfusion der Aorta ($p=0,000$) sowie das Vorhandensein eines pulmonalen Hypertonus ($p=0,042$). Auch wenn es bei der Auswertung nicht immer zur Bestätigung einer Signifikanz reicht, so sind bei einer Erkrankung, die im Wesentlichen multifaktoriell bedingt ist, höchstwahrscheinlich auch Faktoren wie eine morphologisch und anatomisch veränderte Aortenklappe von Bedeutung. Gerade bei kritischer Ausprägung als Grenzbefund zum hypoplastischen Linksherzsyndrom spielen auch Faktoren wie eine Aortenbogenhypoplasie und eine Aortenklappeninsuffizienz sowohl für den unmittelbaren postnatalen aber auch für den peri- und postinterventionellen Verlauf eine wichtige Rolle. In Abhängigkeit von der Zusammensetzung des Patientenkollektivs ließe sich bei einer größeren Anzahl von mittel- und hochgradigen Aortenklappenstenosen möglicherweise auch eine Signifikanz von „Rechtsherzstrukturen“ nachweisen, wie zum Beispiel einer rechtsventrikulären Dilatation.

Bei unserem Patientengut wurden im Hinblick auf Aortenannulus und Aortenwurzel nur vereinzelt Daten erfasst, so dass eine statistische Auswertung in Hinblick auf den Verlauf nicht möglich ist. Die Besprechung von IVSD, LVPWd und LVDD erfolgt in gesonderten Kapiteln.



Graphik 6: Z-score des Aortenannulus (y-Achse) bei kritischer Aortenklappenstenose; Norm -2 bis +2; x-Achse: Alter in Tagen; Patienten versterben: Nr.3, 6, 15, 29, 35, 36, 40, 51

Anhand dieser Graphik wird deutlich, dass die wenigen erfassten Aortenannuli bei kritischer Stenose in unserem Patientengut einen sehr geringen Durchmesser besaßen. Eine statistische Auswertung war aufgrund der geringen Anzahl erfasster Werte nicht möglich.



Graphik 7: mittlerer instantaner echokardiographischer Gradient Pmean (mmHg) nach Schweregrad (leicht-hochgradig und kritisch)

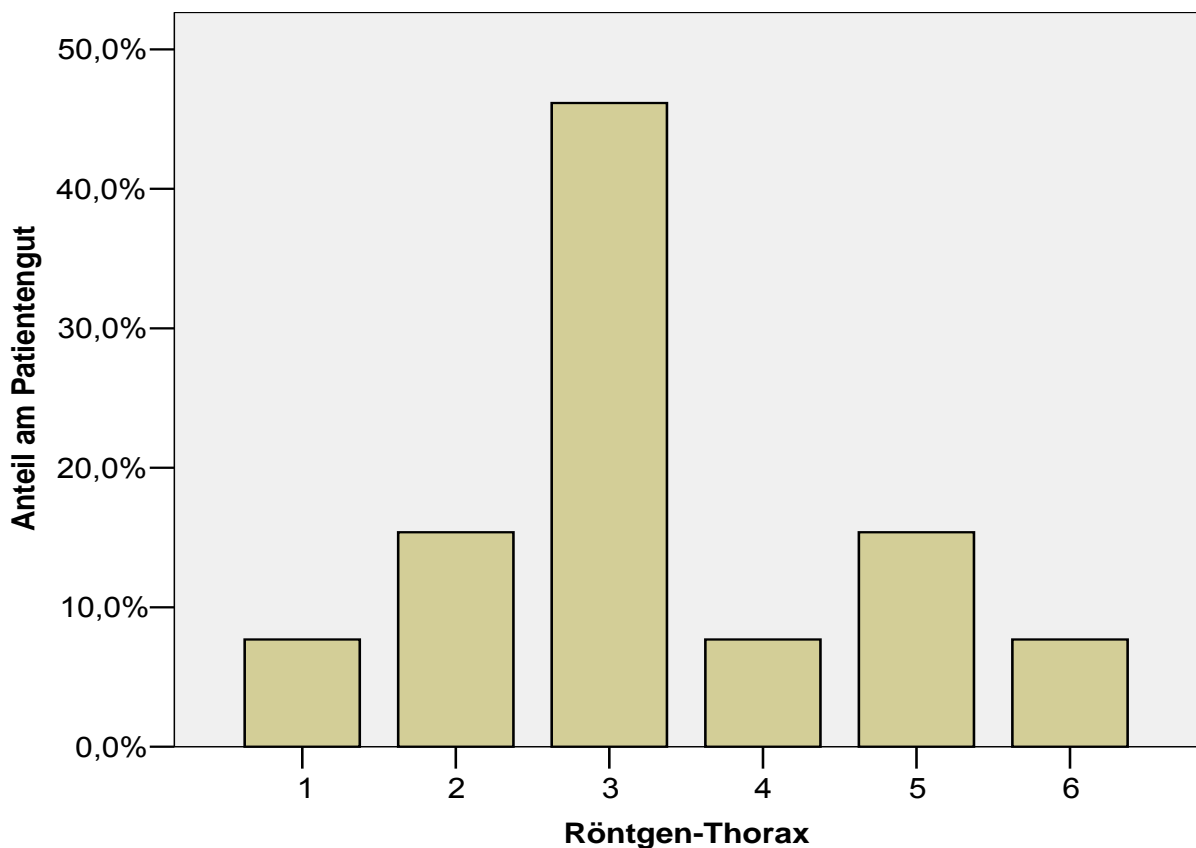
Aufgrund der eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion bei hochgradigen und kritischen Aortenklappenstenosen baut der linke Ventrikel keinen adäquaten transaortalen Druck auf. Hinzukommt ein kleiner linker Ventrikel sowie eine retrograde Perfusion über den Duktus arteriosus Botalli. Bei den wenigen hochgradigen Aortenklappenstenosen wurde laut Aktenlage nur der mittlere Gradient dokumentiert. Bei den im ersten Echokardiogramm erfassten Stenosen liegt der Mittelwert mit Standardabweichung bei:

Schweregrad	Pmax: Mittelwert±SD (mmHg)	Pmean: Mittelwert±SD (mmHg)
leichtgradig	34,73±14,18	20,60±7,58
mittelgradig	65,22±19,03	36,00±14,97
hochgradig	-	34,00±22,63
kritisch	66,33±17,67	31,83±9,85

Tabelle 7: maximaler Druckgradient (Pmax) sowie mittlerer Druckgradient (Pmean) in Form von Mittelwert plus/minus Standardabweichung (SD) in mmHg der Schweregrade

4.2.2 Röntgen-Thorax-Aufnahmen

Als weiteres diagnostisches Hilfsmittel wurden zusätzlich die Befunde der Röntgen-Thorax-Aufnahmen berücksichtigt. 52,5% der Patienten zeigten auffällige Röntgen-Thorax-Untersuchungen (21/40), hier vor allem die kritischen Fälle. Insgesamt 19 Patienten zeigten eine Kardiomegalie. Insbesondere Kinder mit linksventrikulären Belastungszeichen, einer Kardiomegalie und einem Lungenödem hatten eine schlechte Prognose. In dieser Studie verstarben insgesamt neun Kinder mit dieser Konstellation.



Graphik 8:

Röntgen-Thorax-Ergebnisse bei kritischer Aortenklappenstenose in Prozent aller kritischen Fälle

Säule 1 (von links): „normal/altersentsprechend“

Säule 2: „Kardiomegalie“

Säule 3: „Kardiomegalie mit Lungenödem“

Säule 4: „Plattentelektasen“

Säule 5: „Kardiomegalie mit Zeichen der Linksherzbelastung“

Säule 6: „Kardiomegalie, Pleuraerguß, Lungenödem“

4.3 Invasive Diagnostik

4.3.1 Herzkatheter-Untersuchung

Bezüglich der Hämodynamik des Klappenfehlers liefert die Herzkatheter-Untersuchung neben qualitativen Aussagen über die anatomischen Verhältnisse an der Aortenklappe exakte Werte über die Druckdifferenz zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta, ausgedrückt durch den Druckgradienten ΔP , der als Maß der Stenosierung in therapeutischer und prognostischer Sicht beurteilt werden muss. Wie bereits in Kapitel 2.3 beschrieben wurde, liegt der invasiv bestimmte Gipfel-Gipfel-Gradient des Herzkatheters im Vergleich zum instantanen Gradienten der Dopplerechokardiographie immer niedriger.

Im Gegensatz zu den kritischen Verläufen, bei denen sämtliche Herzkatheter bis zur ersten Lebenswoche durchgeführt wurden, verteilen sich die ersten Eingriffe bei den niederen Schweregraden bis hin zum 20. Lebensjahr. Während bei leicht- bis hochgradigen Aortenstenosen der Herzkatheter in den ersten Jahren des Beobachtungszeitraumes als diagnostisches Instrument zum Beispiel zur Bestätigung einer Verdachtsdiagnose oder zur weiteren Abklärung auffälliger Befunde diente und keine unmittelbare Dilatation notwendig war, so wurde dieser bei den kritischen Aortenstenosen primär aufgrund einer akuten Notsituation bei zunehmender Instabilität oder direkt zur geplanten perkutanen Ballondilatation eingesetzt.

Auch im Herzkatheter bestätigt sich, dass das Vorhandensein eines pulmonalen Hypertonus ($p=0,000$), einer Mitralinsuffizienz ($p=0,001$) sowie einer herabgesetzten linksventrikulären Kontraktilität ($p=0,000$) einen prädiktiven Wert für den Verlauf der Erkrankung zu haben scheinen. Eine Aortenklappeninsuffizienz, welche nicht durch einen Eingriff künstlich induziert wird, scheint bei unserem Patientengut auf den Verlauf primär keinen Einfluss zu haben. Dies kann jedoch auch auf die geringe Patientenanzahl zurückzuführen sein. Da die Mehrheit unserer Patienten keine Aortenbogenhypoplasie oder eine Aortenisthmusstenose aufwiesen, ließen sich hier auch keine verlässlichen Daten über deren prädiktiven Wert erheben.

Merkmal 1.Herzkatheter		Verstirbt?		Total	χ^2 -Test
		Nein	Ja		Asymp.Sig. (2-sided): p
Aorteninsuffizienz	keine	21	9	30	0,051
	leichtgradig	15	0	15	
	mittelgradig	1	0	1	
Aortenbogenhypoplasie	keine	36	6	42	0,072
	ja	2	2	4	
Aortenisthmusstenose	keine	35	8	43	0,756
	ja	3	1	4	
Kombination ISTA und Aortenbogenhypoplasie	keine	36	9	45	0,482
	ja	2	0	2	
pulmonaler Hypertonus	nein	23	0	23	0,000
	ja	8	7	15	
Mitralinsuffizienz	keine	29	3	32	0,001
	leichtgradig	6	1	7	
	mittelgradig	0	2	2	
	hochgradig	1	2	3	
LV-Kontraktilität	hypokontraktil	1	6	7	0,000
	normokontraktil	10	0	10	
	hyperkontraktil	12	1	13	

Tabelle 8:

Signifikanzbestimmung der Variablen „Verstirbt?“ in Beziehung zum „Merkmal im 1.Herzkatheter“ aller Schweregrade über einen asymp.Sig. (2-sided) χ^2 -Test

1.Spalte: Merkmal im ersten Herzkatheter aller Schweregrade

2.Spalte: Schweregrad bzw. Vorkommen des Merkmals

3.Spalte: Merkmal „Verstirbt?“ / ja oder nein

4.Spalte: Anzahl insgesamt

5.Spalte: χ^2 -Test; p signifikant <0,05 (5%); bezieht sich auf „Verstirbt“ ja oder nein

4.4 Postnatale Intervention/Verlauf

4.4.1 Leichtgradige Aortenklappenstenose

Bei den Patienten mit leichtgradiger Aortenklappenstenose wurde in 27 Fällen bei gleichbleibendem oder nur geringfügig ansteigendem Gradienten keine Intervention notwendig. Bei sechs Patienten wurde wegen einer Progression eine solitäre Ballondilatation durchgeführt, welche für eine persistierende Gradientenerniedrigung sorgte. Ein Patient musste aufgrund eines unbefriedigenden Dilatationsergebnisses mehrmals dilatiert werden, um eine signifikante Druckerniedrigung zu erreichen. Zwei Patienten erhielten eine Kommissurotomie und bei einem Patienten kam es erneut zu einer Verschlechterung des maximalen Druckgradienten ohne bisherige erneute Intervention. Keiner der Patienten verstarb. Siehe auch Kapitel 4.7 Verlauf echokardiographischer Parameter bei nicht-kritischer Stenose.

4.4.2 Mittelgradige Aortenklappenstenose

In acht Fällen wurde auf eine Intervention verzichtet. Eine isolierte Ballondilatation oder bei Koexistenz eines weiteren Herzfehlers in Kombination mit einem anderen Eingriff genügte in fünf Fällen. Einen besonderen Verlauf wies ein Neugeborenes auf, welches in der 34.SSW die Diagnose einer mittelgradigen Aortenstenose erhielt. Nach seiner Geburt kam oben genannter Patient bei persistierendem Duktus arteriosus und Links-Rechts-Shunt zur Überwachung auf Intensivstation und wies ohne Intervention stabile kardiovaskuläre Verhältnisse auf. Daher erfolgte die Verlegung auf kardiologische Normalstation ohne spezifische Therapie. Im weiteren Verlauf zeigte sich eine Zunahme der aortalen Stenose mit Ermüdung des linken Ventrikels, die sich in einer Abnahme der Verkürzungsfraction und einer linksventrikulären Dilatation äußerte. Es wurde die Diagnose einer hochgradigen bis kritischen Aortenklappenstenose gestellt und im Alter von vier Wochen wurde operativ eine Kommissurotomie durchgeführt. Postoperativ war sein Kreislauf, welcher intermittierende Blutdruckeinbrüche zeigte, nur unter Katecholaminen zu stabilisieren. Unter Ausbildung einer mittelgradigen Mitralklappeninsuffizienz wies er radiologisch ein Lungenödem sowie ein Vorwärts- und Rückwärtsversagen auf. Nach einer kurzfristigen Stabilisierung kam es unter Ausbildung eines Perikardergusses erneut zu einer Zunahme der Kreislaufinstabilität. Trotz einer anschließenden Punktion kann sich der Ventrikel nicht

erholen, es kommt zum kardiopulmonalen Arrest. Intensivste Reanimation und Legen eines passageren Schrittmachers bleiben vergebens und der Patient verstirbt mit 33 Tagen.

4.4.3 Hochgradige Aortenklappenstenose

Bei den fünf Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose wurde in drei Fällen bei steigendem Gradienten eine Ballondilatation durchgeführt. In einem Fall musste eine weitere Dilatation erfolgen, um eine langfristige Besserung zu erreichen. Ein Verlauf ist unbekannt.

	Verlauf						
Schweregrad bei Diagnose	2.Spalte	3.Spalte	4.Spalte	5.Spalte	6.Spalte	7.Spalte	Total
leicht	24	3	6	0	0	3	36
mittel	6	1	3	2	0	2	14
hoch	0	0	3	1	0	0	4
Total	30	4	12	3	0	5	54

Tabelle 9:

Verlauf des einzelnen Schweregrades von leicht- bis hochgradig (1.Spalte) aller Patienten

Verlauf aufgesplittet nach

2.Spalte: „gleichbleibend/abnehmend, ohne Intervention“

3.Spalte: „bisher keine Intervention trotz Zunahme (des Gradienten)“

4.Spalte: „nach Dilatation langfristige Besserung“

5.Spalte: „Redilatation mit langfristiger Besserung“

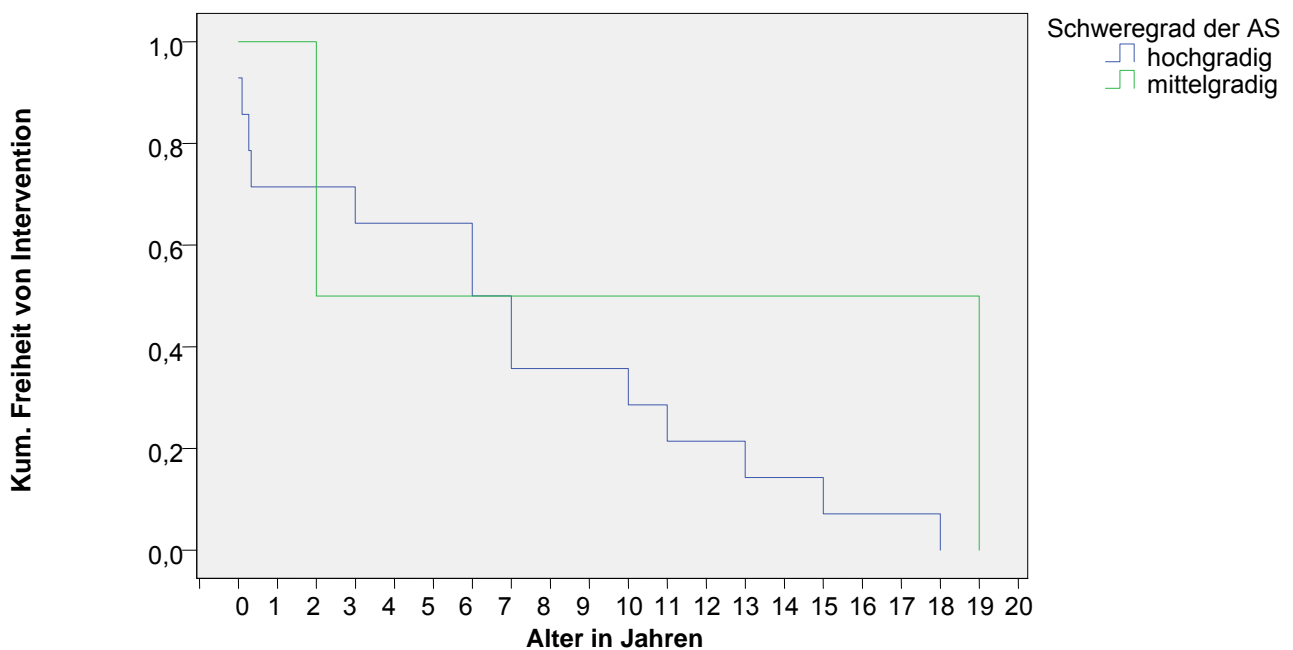
6.Spalte: „Dilatation, trotzdem langfristig Exitus letalis“

7.Spalte: „Kommissurotomie“

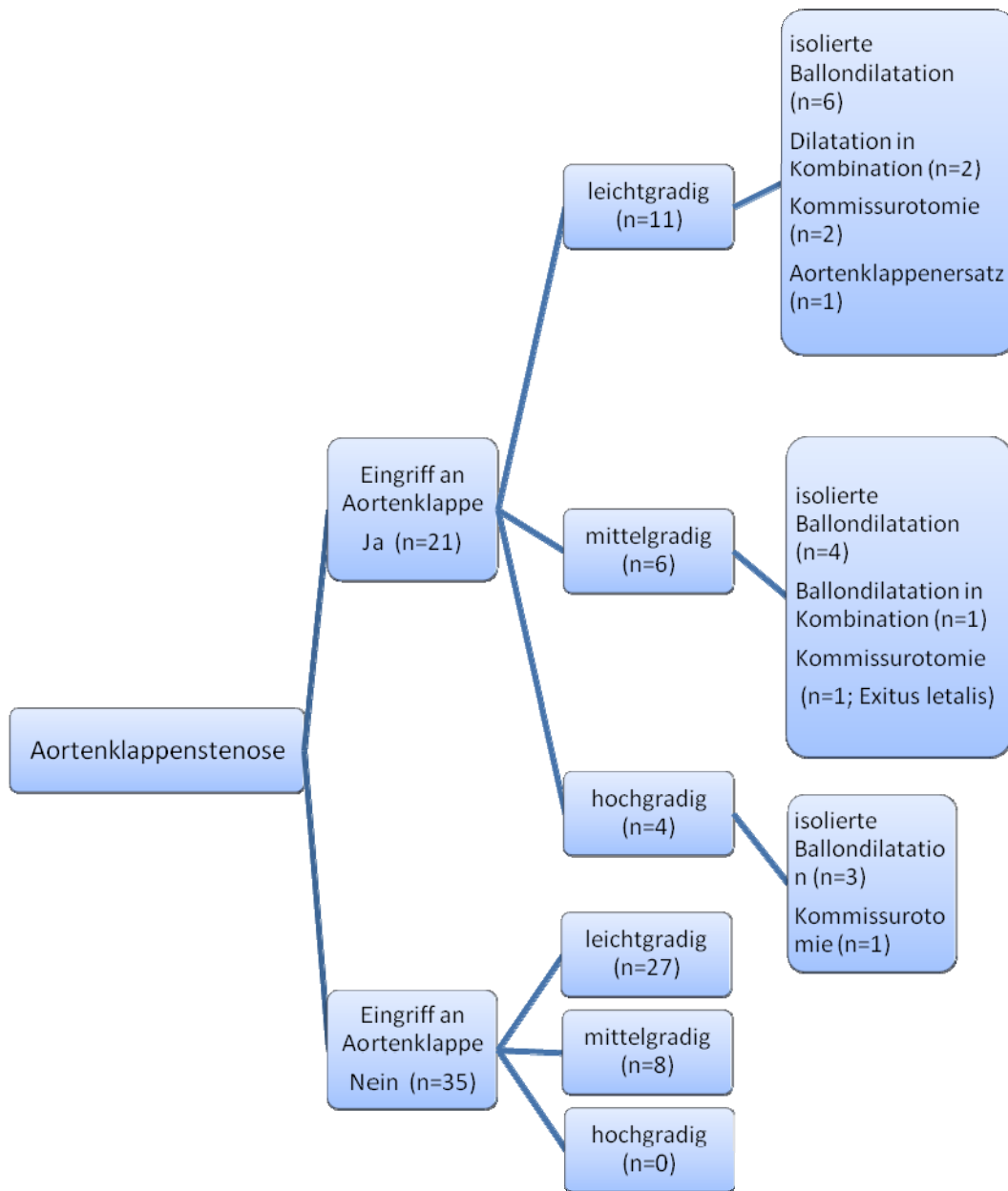
Bei der Mehrzahl der Patienten mit leichtgradiger Aortenklappenstenose wird keine Intervention nötig, da eine Progression ausbleibt. Zeigt sich eine Progression, so ist diese nur geringfügig und der Patient weist keine körperlichen Symptome auf, so dass auch hier keine Notwendigkeit für eine Intervention vorliegt. Nur in einer geringen Anzahl der Fälle wird aufgrund einer deutlichen Progression hin zu einer mittelgradigen Aortenklappenstenose eine Dilatation erfolgreich durchgeführt ohne spätere Redilatation. Je höher der Schweregrad desto häufiger bleibt es nicht bei

einem konstanten transvalvulären Gradienten und desto häufiger machen körperliche Einschränkungen eine Intervention notwendig. In diesen mittel- bis hochgradigen Fällen wird, wie aus obiger Tabelle ersichtlich, auch eine Redilatation zur Erzielung einer längerfristigen transvalvulären Druckerniedrigung notwendig.

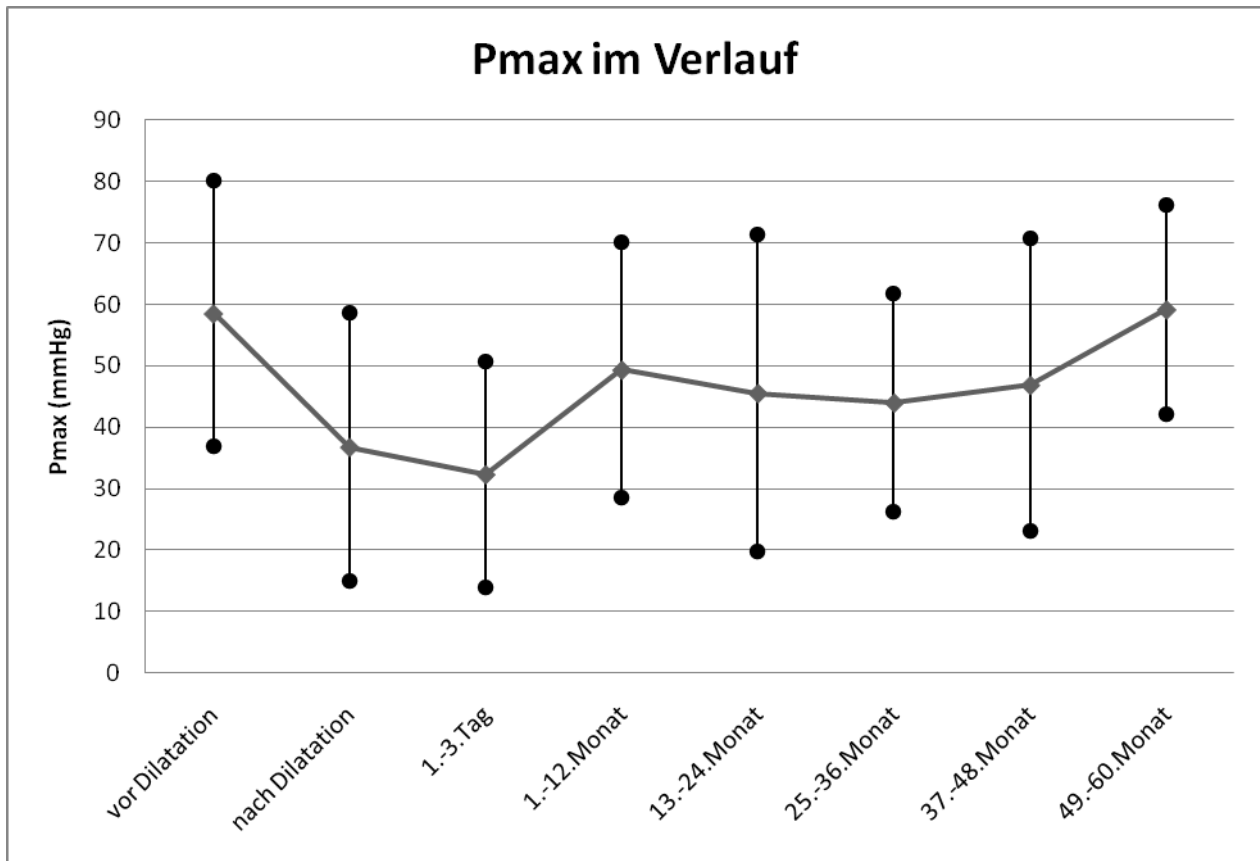
Eine Intervention im Sinne einer Kommissurotomie erfolgt bei leicht- bis mittelgradiger Ausprägung, um über die Durchtrennung der Aortenklappensegel eine Verbesserung der Funktion zu erzielen. Dies geschieht bei unserem Patientengut nicht bei hochgradiger Stenose, obwohl dieser Schweregrad auch nur begrenzt in unserem Kollektiv vorhanden ist. Ein Exitus letalis bei nicht-kritischer Aortenklappenstenose tritt nicht ein. Zur detaillierteren Darstellung siehe bitte unbedingt auch Kapitel 4.7: Verlauf echokardiographischer Parameter bei nicht-kritischer Stenose.



Graphik 9: Freiheit von Intervention nach Kaplan-Meier bei mittel- und hochgradiger Aortenklappenstenose (max. Schweregrad im Verlauf); x-Achse Alter in Jahren bei Intervention, y-Achse kumulative Freiheit von Intervention



Graphik 10: postnatale Intervention und Verlauf bei valvulärer Aortenstenose der Schweregrade leicht-hochgradig; Darstellung des Schweregrades bei Diagnose; jegliche Eingriffe wurden aufgrund einer Progression im Sinne einer transvalvulären Gradientenerhöhung durchgeführt



Graphik 11: Verlauf des maximalen instantanen Druckgradienten Pmax (Mittelwert aller dokumentierten Fälle) vor und nach Intervention gemessen im Echokardiogramm; Pmax in mmHg (y-Achse), Zeit in Tagen/Monaten (x-Achse)

Diese letzte Graphik, welche die Entwicklung des Mittelwertes aller erfassten maximalen Druckgradienten über der Aortenklappe im Verlauf vor und nach Intervention zeigt, verdeutlicht eine in vielen Studien beschriebene Tatsache. Auch in unserem Patientengut bestätigt sich, dass eine perkutane Ballondilatation nur als ein palliativer Eingriff zu verstehen ist. Der Verlauf nach einem Eingriff ist jedoch individuell sehr unterschiedlich und bei den in dieser Arbeit dokumentierten Fällen zeigt sich, dass durchaus eine langfristige Druckerniedrigung zu erreichen ist. Viele der Patienten steigen nach Dilatation zunächst erneut mit dem transvalvulären Druckgradienten an, fallen dann jedoch im Verlauf von bis zu fünf Jahren ohne erneuten Eingriff auf Werte unterhalb des Ausgangsbefundes ab. Dies natürlich in unterschiedlich starkem Ausmaß.

4.5 Operation/postinterventioneller Verlauf

4.5.1 Leichtgradige Aortenklappenstenose

Bei den leichtgradigen Fällen wurde keine Operation in Hinblick auf die Stenose notwendig. Sieben der Patienten werden bis auf eine Ausnahme meist in höherem Lebensalter dilatiert (Median=9 Jahre) und dies aufgrund einer Zunahme des Stenosierungsgrades mit Entwicklung körperlicher Symptome. Siehe hierzu auch Kapitel 4.7 Verlauf echokardiographischer Parameter bei nicht-kritischer Stenose. Einzig zur ISTA-Resektion sowie zur Aortenbogenkorrektur wurden Operationen komplikationslos durchgeführt. Eine hochgradige Aortenklappeninsuffizienz bei kombiniertem Aortenklappenvitium seit Geburt (geringe Aortenklappenstenose) führte in einem Fall zu einer Aortenklappenprothese im Alter von 14 Jahren. Bis auf zwei Fälle, welche postinterventionell zunächst instabil waren und sich mit der Zeit regenerierten waren alle übrigen Fälle zu jedem Zeitpunkt in stabilem Allgemeinzustand.

4.5.2 Mittelgradige Aortenklappenstenose

Bei den Patienten mit mittelgradiger Aortenklappenstenose kommt es wie bereits erläutert bei einem Patienten im Verlauf zu einer Progression. Er erhält eine Kommissurotomie und verstirbt nach dem Eingriff an linksventrikulärem Herzversagen. Weitere Eingriffe waren eine Korrekturoperation mit Patchverschluss eines VSD sowie die komplikationslose Resektion einer fibrösen Ringleiste. Alle anderen Patienten waren immer in stabilem Allgemeinzustand.

4.5.3 Hochgradige Aortenklappenstenose

Bei den Patienten mit im Verlauf maximal hochgradig entwickelter Aortenklappenstenose wurde in fünf Fällen eine Kommissurotomie wegen eines zunehmenden Gradienten, Hinzutreten von kardialen Symptomen sowie einer zunehmenden linksventrikulären Hypertrophie komplikationsfrei und in stabilem Zustand durchgeführt. Weitere Eingriffe wurden nicht aufgrund der Aortenklappenstenose vollzogen.

4.6 Verlauf der einzelnen Schweregrade

4.6.1 Verlauf bei kritischer Aortenklappenstenose

Von 74 erfassten Patienten zeigten insgesamt 24% (n=17) eine kritische Ausprägung der kongenitalen valvulären Aortenstenose als Ausgangsbefund bei Erstdiagnose. 76,5% davon männlichen und 23,5% weiblichen Geschlechts.

Als kritisch wurden all diejenigen Patienten eingestuft, deren Körperkreislauf bei hochgradiger Aortenklappenstenose über einen persistierenden Duktus arteriosus über den kleinen Körperkreislauf mitversorgt wurde.

Alle Patienten mit kritischer Aortenklappenstenose wurden bei Routineuntersuchungen erfasst: Im Rahmen von pränatalen Ultraschalluntersuchungen wurde in 58,8 % (n=10) die Verdachtsdiagnose gestellt, 41,2% (n=7) wurden postnatal erfasst. Dabei fielen zwei Kinder initial aufgrund ihres Herzgeräusches auf.

Pränatale Patientenerfassung bei kritischer Aortenklappenstenose:

In der Universitätskinderklinik wurden 11 der 17 kongenitalen kritischen Aortenklappenstenosen bereits pränatal mittels fetaler Echokardiographie erkannt. Die früheste Verdachtsdiagnose wurde in der 19.SSW geäußert, die späteste in der 38.SSW mit einem Median in der 29.SSW.

Pränatale Echokardiographie bei kritischer Aortenklappenstenose:

In der pränatal durchgeführten echokardiographischen Untersuchung zeigten drei von neun Patienten eine intrauterine Zunahme der Aortenstenose. 55% hatten zudem eine Mitralinsuffizienz (83% davon versterben, fünf von sechs Kindern) und in 36% der Fälle ließ sich ein reverser Fluss über den Duktus arteriosus in den Aortenbogen darstellen (drei von vier Kindern versterben). Siehe auch Tabelle 10.

Fünf Feten zeigten eine eingeschränkte Verkürzungsfraction von kleiner 28% und weitere fünf eine deutlich eingeschränkte Verkürzungsfraction von kleiner 20%. Jeweils drei von fünf Fällen überleben dies nicht.

Insgesamt 82% der fetal diagnostizierten kritischen Fälle wiesen eine mehr oder minder stark ausgeprägte Endokardfibroelastose auf; 67% derer versterben im weiteren Verlauf. 18% (zwei Patienten) weisen keine Endokardfibroelastose auf, davon verstirbt ein Neugeborenes.

Der linke Ventrikel war in vier Fällen dilatiert (drei versterben) und in drei Fällen hypoplastisch angelegt (zwei versterben).

Nur zwei Kinder litten zusätzlich unter einem Perikard- oder Pleuraerguss, beide versterben. Jedoch auch Feten ohne Erguss versterben (5/9).

Merkmal intrauterin		Verstirbt		Total	χ^2 -Test Asymp.Sig. (2-sided): p
		Nein	Ja		
AS zunehmend	ja	1	2	3	0,931
	nein	4	9	13	
Mitralinsuffizienz	ja	1	5	6	0,393
	nein	3	5	8	
Reverser Fluss	ja	1	3	4	-
Endokardfibroelastose	ja	3	6	9	0,658
	nein	1	1	2	
LV- Kontraktilität	FS kleiner 28%	2	3	5	0,819
	FS kleiner 20%	2	4	6	
LV- Größe	normal	0	1	1	0,801
	dilatiert	1	3	4	
	hypoplastisch	1	2	3	
Erguss	keiner	4	5	9	0,237
	Perikard/Pleura	0	2	2	

Tabelle 10:

Signifikanz des Merkmals „Verstirbt“ in Abhängigkeit eines intrauterinen Merkmals (1.Spalte)

2.Spalte: Vorkommen/Graduierung

3.Spalte: „Verstirbt“, ja oder nein

4.Spalte: „Gesamtanzahl“

5.Spalte: χ^2 -Test; p signifikant <0,05 (5%); bezieht sich auf „Verstirbt“ ja oder nein

Für sich genommen zeigt keiner dieser Parameter einen signifikanten Bezug zum Verlauf des Patienten. Dies scheint auf die hohe Letalität zurückzuführen zu sein. Man kann jedoch vermuten, dass auch bei gleichbleibender Aortenklappenstenose eine Mitralinsuffizienz, eine Endokardfibroelastose, ein in seiner Funktion stark eingeschränkter dilatierter oder hypoplastischer linker Ventrikel wesentlich zum Verlauf der Erkrankung beitragen.

Die Kombinationen aus zunehmender Aortenklappenstenose und eingeschränkter linksventrikulärer Kontraktilität (FS kleiner 20%; $p=0,025$), einem reversen Fluss und einer Mitralinsuffizienz ($p=0,046$) sowie einem dilatierten linken Ventrikel und einer Mitralinsuffizienz ($p=0,046$) ergeben jedoch einen signifikanten Zusammenhang zum Verlauf (Tab.11).

Merkmalkombination intrauterin		Verstirbt		Total	χ^2 -Test
		Nein	Ja		
					Asymp.Sig. (2-sided): p
AS zunehmend mit eingeschränkter LV- Kontraktilität (FS<20%)	ja	1	0	1	
	nein	0	4	4	
					0,025
reverser Fluss über Duktus mit Mitralin- suffizienz	ja	0	3	3	
	nein	1	0	1	
					0,046
dilatiertes LV mit Mitralinsuffizienz	ja	0	3	3	
	nein	1	0	1	
					0,046

Tabelle 11:

Signifikanz des Merkmals „Verstirbt“ in Abhängigkeit einer intrauterinen Merkmalkombination (1.Spalte)

2.Spalte: Vorkommen

3.Spalte: „Verstirbt“, ja oder nein

4.Spalte: „Gesamtanzahl“

5.Spalte: χ^2 -Test; p signifikant <0,05 (5%); bezieht sich auf „Verstirbt“ ja oder nein

Intrauteriner Verlauf bei kritischer Aortenklappenstenose:

Der intrauterine Verlauf der elf bei uns pränatal gesehenen Patienten gestaltete sich in 64% des Patientenkollektivs auffällig. Ein Kind musste in-utero reanimiert werden. Eine vorzeitige Entbindung erfolgte in vier Fällen aufgrund einer intrauterinen Verschlechterung der linksventrikulären Funktion mit zunehmender Hypokontraktilität und Dilatation. Ein auffälliges Kind wurde beobachtet und spontan zur Welt gebracht.

Insgesamt starben sieben von elf bei uns pränatal als kritisch eingestuften Kindern im Verlauf.

Intrauteriner Verlauf	Postnatale Intervention					Total
	2.Spalte	3.Spalte	4.Spalte	5.Spalte	6.Spalte	
unauffällig	1	2(1)	0	0	1	4
auffällig, Intervention in-utero ohne vorzeitige Entbindung	0	0	1	0	0	1
auffällig, vorzeitige Entbindung	0	3(1)	0	1	1	5
Total	1	5(2)	1	1	2	10

Tabelle 12: Verlauf sowie Intervention bei kritischer Aortenklappenstenose: pränatal erkannt; fett= verstirbt

- 1.Spalte: intrauteriner Verlauf
- 2.Spalte: „keine Intervention“
- 3.Spalte: „Ballonvalvuloplastie“
- 4.Spalte: „Dilatation einer AS und MS“
- 5.Spalte: „Kommissurotomie“
- 6.Spalte: „Dilatation und Rashkind-Manöver“

Postnatale Diagnosestellung bei kritischer Aortenklappenstenose:

Postnatal wurde die Diagnose bei drei Neugeborenen in der ersten Lebenswoche gestellt, sowie bei zwei Kindern im ersten und vierten Lebensmonat. Ein im Ausland geborenes Kind wurde aufgrund von starkem Schwitzen beim Trinken erst im ersten Lebensmonat vorgestellt. Ein weiteres wurde mit der auswärtigen Diagnose eines hypoplastischen Linksherzsyndroms in stark reduziertem Allgemeinzustand erst im vierten Lebensmonat zur zweiten Meinung vorgestellt. Hier be-

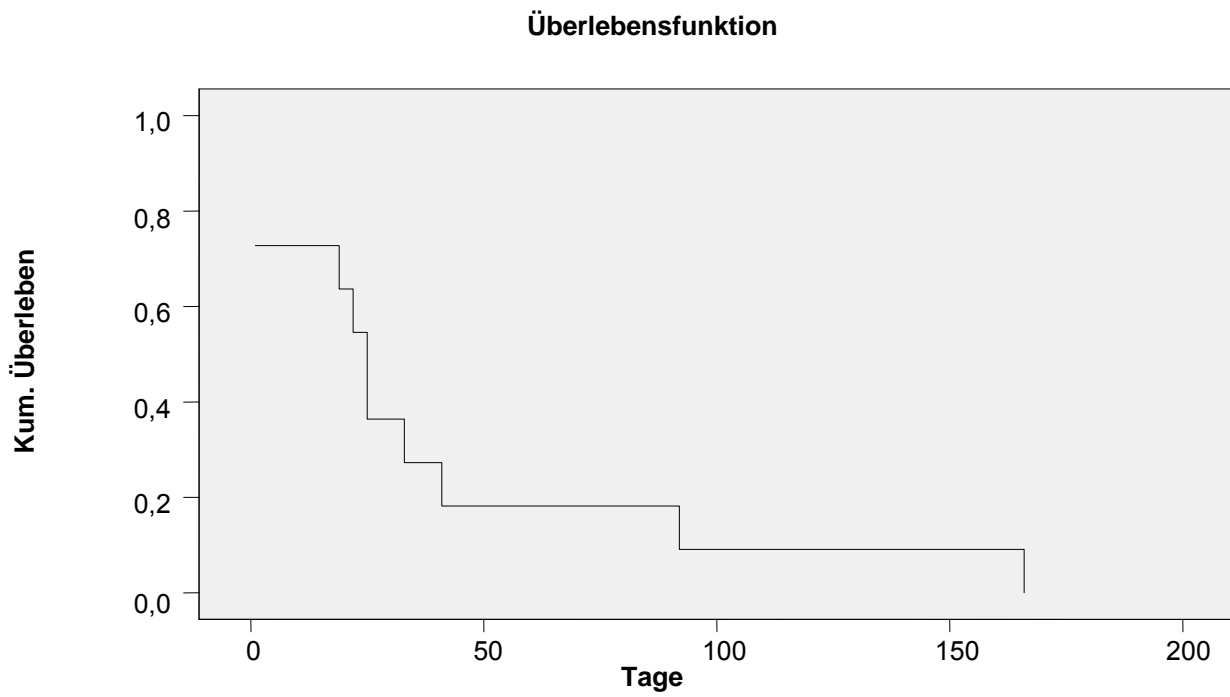
stand kein hypoplastisches Linksherzsyndrom, sondern eine kritische Aortenklappenstenose. Obwohl versucht wurde, sich auf die isolierte Aortenklappenstenose zu konzentrieren, war dies nicht immer möglich. So lagen bei kritischer Aortenklappenstenose weitere Erkrankungen vor, die einen mehr oder weniger großen Einfluss auf die Letalität der Erkrankung haben können. Bei kritischer Aortenklappenstenose waren dies (siehe auch Kapitel 4.1.2):

Aortenklappeninsuffizienz	keine wesentliche AI bei Erstdiagnose
Aortenklappenmorphologie	verdickt in 13 Fällen bikuspid in zwei Fällen trikuspid in einem Fall
Mitralklappeninsuffizienz	leichtgradig in drei Fällen mittelgradig in zwei Fällen hochgradig in drei Fällen
Mitralklappenstenose	hochgradig in zwei Fällen
Trikuspidalklappeninsuffizienz	leichtgradig in drei Fällen hochgradig in zwei Fällen
Aortenisthmusstenose	leichtgradig in einem Fall
Aortenbogenhypoplasie	in zwei Fällen
Pulmonale Hypertonie	in zwei Fällen
Begleitende Herzfehler	VSD in einem Fall ASD mit Hirnatrophie in einem Fall

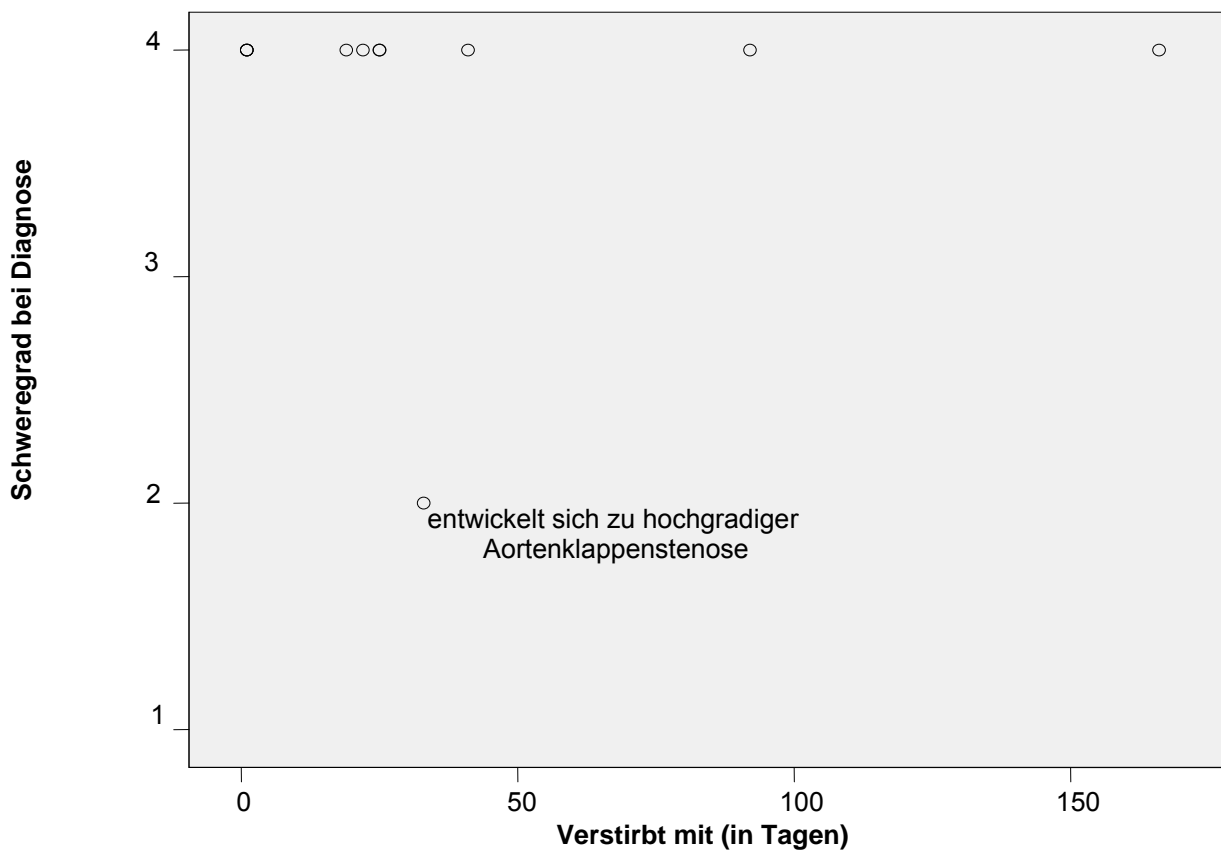
Tabelle 13: Begleiterkrankungen bei kritischer Aortenklappenstenose

Verlauf bei kritischer Aortenklappenstenose:

Insgesamt 10 der 17 Kinder versterben im Verlauf ihrer Erkrankung. Sie versterben im Median am 23,5. Tag (mean 39,30)[1-166 Tage]. Direkt postpartal versterben drei Patienten. Im Alter von drei bis vier Wochen (19., 22., 25., 25.Ltg.) versterben weitere vier Kinder.



Graphik 12: Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier bei kritischer Aortenklappenstenose; x-Achse=Alter in Tagen, y-Achse=kumulatives Überleben



Graphik 13: Darstellung des Todeszeitpunktes (x-Achse, Alter in Tagen) in Beziehung zum Schweregrad bei Diagnose (y-Achse); Schweregrad: 1=leichtgradig; 2=mittelgradig; 3=hochgradig; 4=kritisch

Jenseits des Neugeborenenalters versterben am Tag 41, nach 3 Monaten und 166 Tagen weitere drei Kinder.

Als Ursache ergab sich im Wesentlichen ein linksventrikuläres Versagen. Dabei litten mindestens sieben der zehn Verstorbenen unter einem pulmonalen Hypertonus (versterben an Tag: 1, 19, 22, 25, 25, 41, 92).

Perinataler Verlauf bei kritischer Aortenklappenstenose:

Das Gestationsalter bei den kritischen Aortenklappenstenosen lag im Mittel bei der 36.SSW (min=19SSW; max=38SSW). Dabei wurden 11/17 spontan zur Welt gebracht, fünf wurden elektiv per Kaiserschnitt entbunden. Das Geburtsgewicht lag im Mittel bei 2810g (min=2500g; max=4680g) und die Geburtslänge bei 50cm (min=46cm; max=58cm).

Unmittelbar postpartal erhielten 14/17 Neugeborenen Prostaglandin-Präparate; davon sechs für jeweils einen Tag. Ein Neugeborenes erhielt maximal 34 Tage lang Prostaglandin E1. Bei zwei Kindern ist die Prostaglandingabe nicht erfasst. Ein Kind wurde nach Geburt in Italien im ersten Monat vorgestellt. Hierzu fanden sich keine perinatalen Angaben.

14/17 Kindern lagen unmittelbar postpartal im Mittel für 17,3 Tage zur Überwachung auf der Intensivstation.

Postnataler Verlauf bei kritischer Aortenklappenstenose:

Postnatal wiesen 10/13 Patienten körperliche Symptome in Form einer Zyanose oder Ödemen auf. Dabei waren 8/14 in einem stabilen Zustand. Die sechs instabilen Patienten verstarben im Verlauf genauso wie drei der stabilen. In Bezug auf weitere kardiale Begleiterkrankungen siehe Tabelle 12.

Bei der Analyse des Blutdruckstatus fielen 7/14 Patienten durch eine Hypotonie auf. Diese gehören zu den Patienten, die im Verlauf der Erkrankung versterben.

Bei der Röntgen-Thorax-Aufnahme ergab sich für 11/12 Patienten ein auffälliger Befund. Alle wiesen eine Kardiomegalie auf. Sieben Patienten ließen außerdem eine Lungenstauung erkennen.

Postnatale Intervention bei kritischer Aortenklappenstenose:

16/17 Patienten erhielten einen Eingriff an der Aortenklappe. Ein Neugeborenes verstarb unmittelbar postpartal ohne Intervention. Dieses zeigte ein hypoplastisches Linksherzsyndrom mit unter anderem hochgradiger Mitralklappenstenose sowie einem hypoplastischen Aortenbogen.

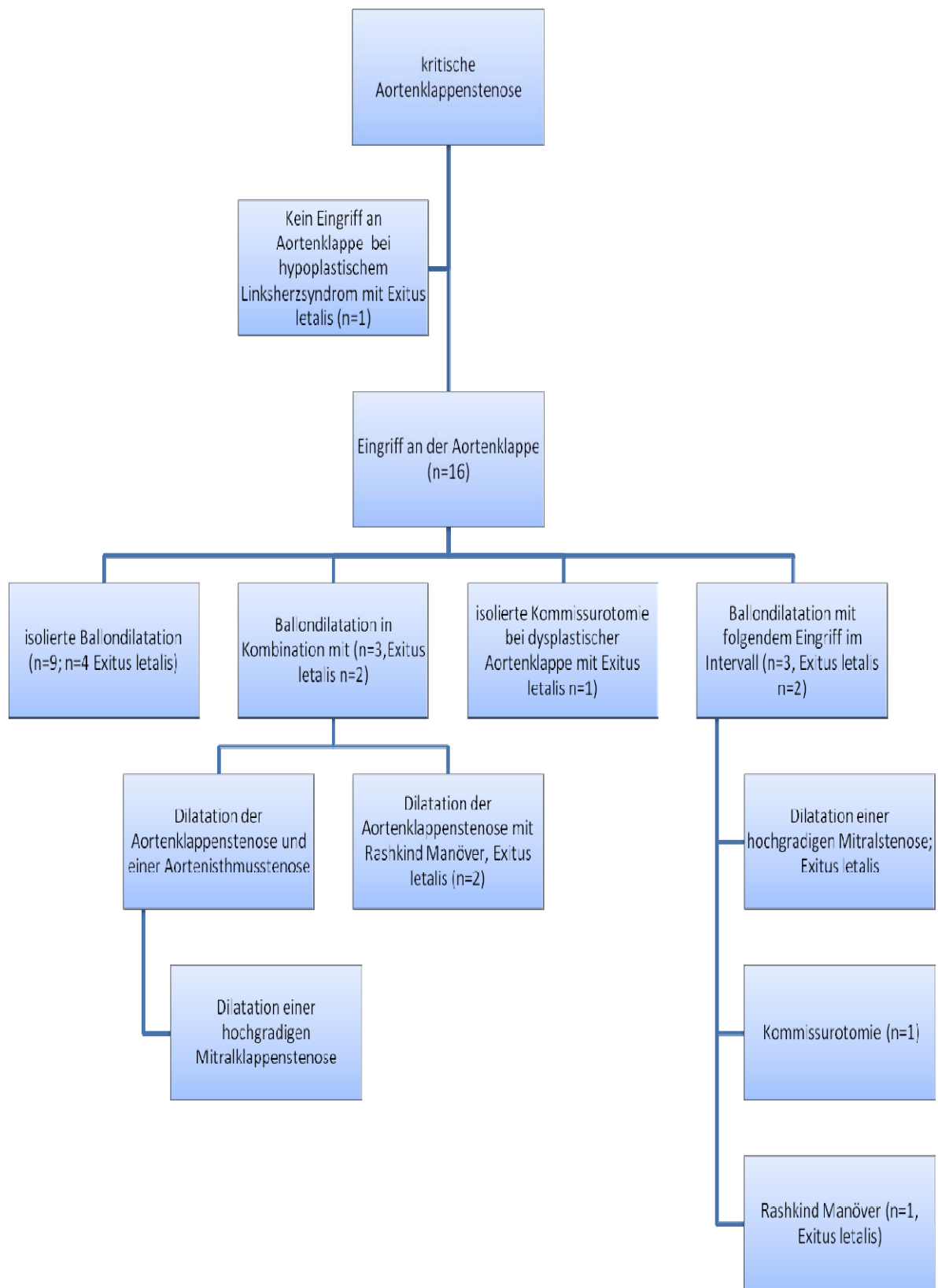
Eine isolierte Ballondilatation der Aortenklappe erhielten neun der 17 Patienten, davon verstarben vier Patienten im Verlauf.

Eine perkutane Ballondilatation in direkter Kombination mit einem weiteren Eingriff erfolgte in drei Fällen. Bei einem Patienten wurde im Rahmen des gleichen Eingriffes eine Aortenisthmusstenose dilatiert und im weiteren Verlauf erfolgte zudem ein Dilatationsversuch einer hochgradigen Mitralklappenstenose. Dieser Patient überlebt. Die beiden anderen Patienten erhalten zusätzlich ein sogenanntes Rashkind-Manöver. Der erste Patient wurde mit einer kritischen Aortenklappenstenose sowie einer ausgeprägten Endokardfibroelastose geboren. Der linke Ventrikel war stark dilatiert bei massiver Mitralklappeninsuffizienz. Bei restriktivem Foramen ovale wurde vergeblich der Versuch eines Rashkind-Manövers durchgeführt. Einen Tag später kam es zum akuten Kammerversagen. Beim zweiten Patienten wurde bei zunehmender arterieller Hypoxämie und Hypotonie ein Rashkind-Manöver am ersten Lebenstag durchgeführt. Postoperativ kam es zu einer weiteren Verschlechterung des Allgemeinzustandes und progredienter Hypoxämie. Innerhalb von 24 Stunden verstirbt der Patient.

Ein Patient erhielt keine Ballondilatation. Stattdessen entschied man sich bei verdickter dysplastischer Aortenklappe zu einer Kommissurotomie. Trotz erfolgreicher Intervention erleidet der Patient postoperativ ein akutes Kreislaufversagen und verstirbt.

In drei Fällen wurde neben einer Ballondilatation im Intervall ein weiterer chirurgischer/interventioneller Eingriff vorgenommen. In einem Fall war dies die Dilatation einer Mitralklappenstenose (verstirbt), in einem zweiten Fall eine Kommissurotomie sowie in einem weiteren Fall ein Rashkind-Manöver (verstirbt).

Im postinterventionellen Verlauf ergab die Ballondilatation in fünf Fällen eine langfristige Besserung ohne bisherige Notwendigkeit einer weiteren Intervention. Neun Patienten verstarben im Verlauf nach Dilatation.



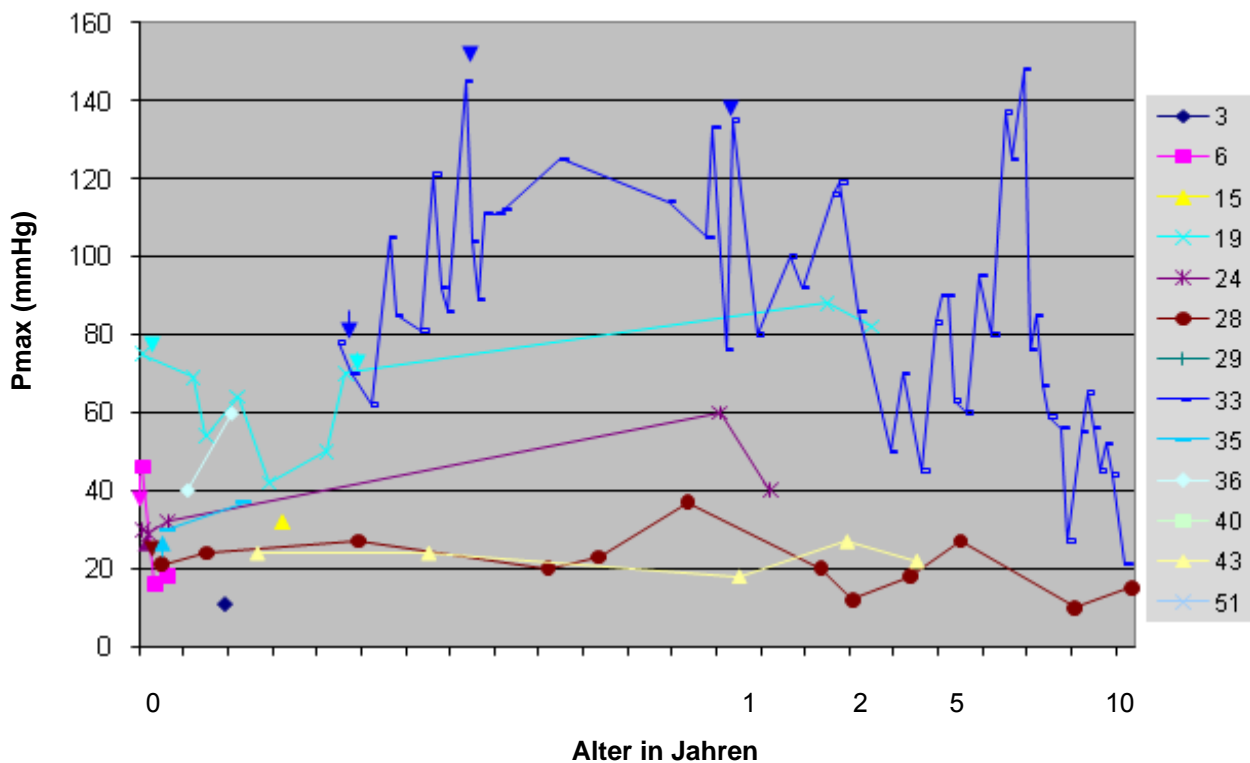
Graphik 14: Eingriffe bei kritischer Aortenklappenstenose, Erläuterungen siehe „Postnatale Intervention“

4.6.2 Postpartale Echokardiographie inklusive Verlauf bei kritischer Aortenklappenstenose

Das erste postpartale Echokardiogramm wurde in 13 Fällen in der ersten Lebenswoche erhoben. Zwei weitere im ersten sowie vierten Lebensmonat.

Bei der Auswertung der Interventrikularseptumdicke, des linksventrikulären diastolischen Durchmessers sowie der linkventrikulären posterioren Wanddicke verwendeten wir Z-scores.

Transvalvulärer Druckgradient bei kritischer Aortenklappenstenose

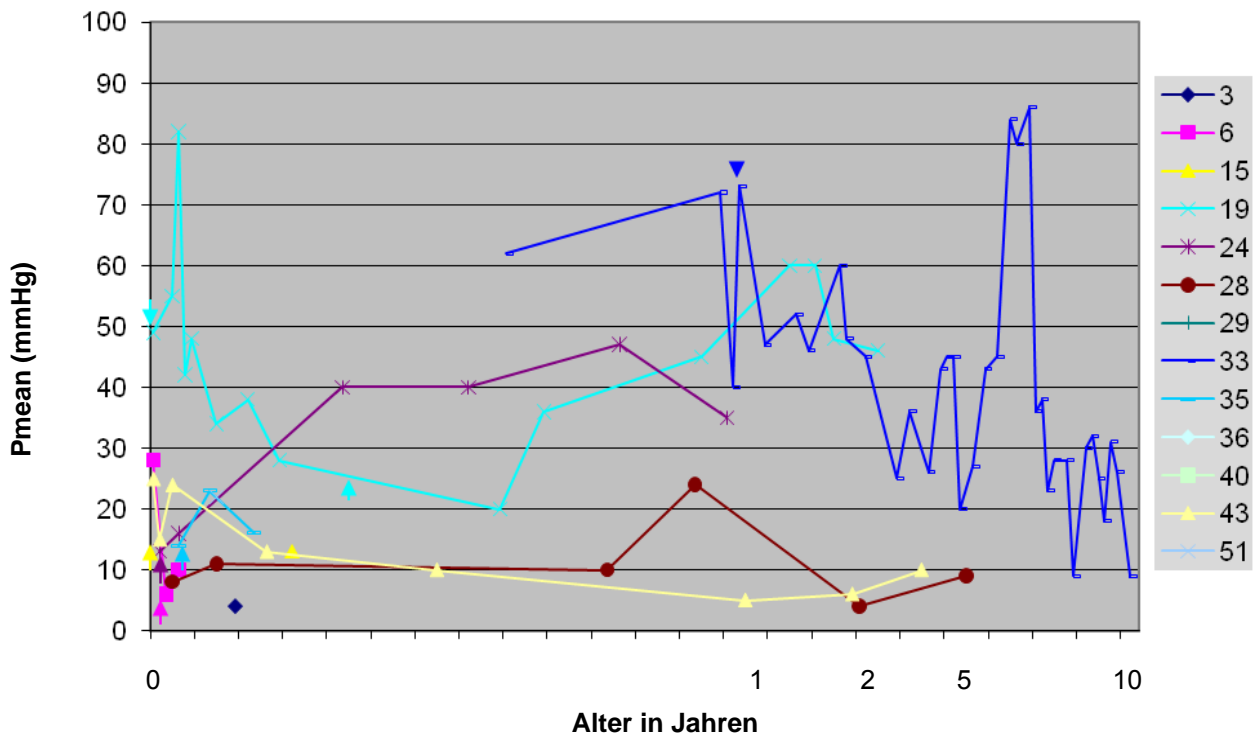


Graphik 15: maximaler Druckgradient (Pmax in mmHg, y-Achse) im cw-Doppler (Echokardiographie) im Verlauf (Jahre, x-Achse) mit den Zeitpunkten einer Intervention (Pfeil)

versterben : Pat. 3,6,15,29,35,36,40,51

leben : Pat. 19,24,28,33,43

Patient Nr.33: geboren in Italien mit V.a. hypoplastisches Linksherzsyndrom, Einweisung wegen starken Schwitzens beim Trinken, Verdacht eines Herzvitiums bei Geburt in Italien ohne dortige Diagnostik; Patient Nr.28: Z.n. erfolgreicher Ballondilatation einer kritischen Aortenstenose des Neugeborenen (Bonn 12/91)



Graphik 16: mittlerer Druckgradient (Pmean in mmHg, y-Achse) im cw-Doppler (Echokardiographie) im Verlauf (Jahre, x-Achse) mit den Zeitpunkten einer Intervention (Pfeil)

versterben : Pat. 3,6,15,29,35,36,40,51

leben : Pat. 19,24,28,33,43

Patient Nr.33: geboren in Italien mit V.a. hypoplastisches Linksherzsyndrom, Einweisung wegen starken Schwitzens beim Trinken, Verdacht eines Herzvitiums bei Geburt in Italien ohne dortige Diagnostik; Patient Nr.28: Z.n. erfolgreicher Ballondilatation einer kritischen Aortenstenose des Neugeborenen (Bonn 12/91)

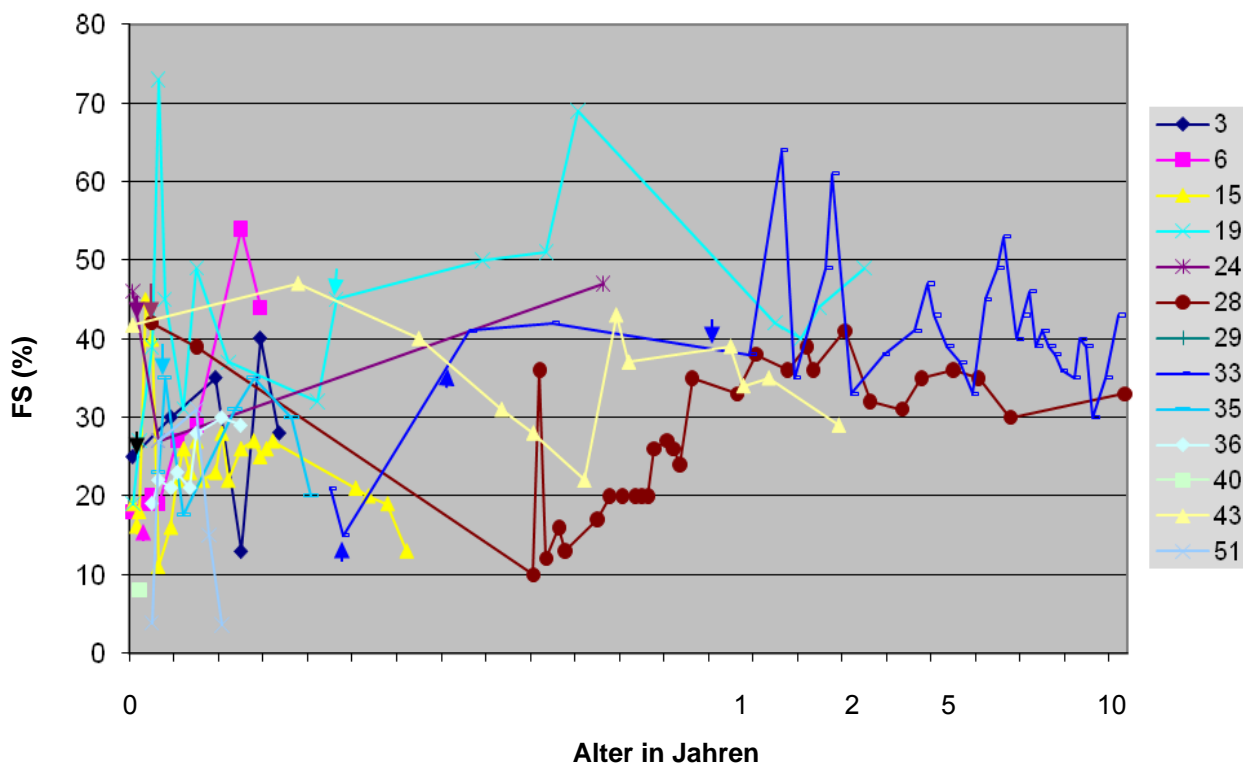
Pmax-Werte rangieren bei den hier erfassten kritischen Aortenstenosen zwischen 11 und 78mmHg (mean=39mmHg) bei Erstuntersuchung, Pmean zwischen vier und 62mmHg (mean=24mmHg). Patienten die überleben liegen bei der Erstuntersuchung / vor Eingriff bei Pmax-Werten zwischen 21 und 78mmHg (mean=46mmHg) und Pmean zwischen acht und 62 mmHg (mean= 31mmHg).

Patienten die versterben liegen bei Pmax zwischen 11 und 46mmHg bei Erstuntersuchung und bei Pmean zwischen vier und 28mmHg (mean=16mmHg). Die Patienten die überleben und eine Intervention in Form einer Dilatation erhielten, zeigen zwar ein kurzzeitige Besserung (Mittelwert 68 Tage, Median sechs Tage) d.h. Abnahme des Pmax/Pmean, aber im weiteren Verlauf kommt es erneut zu einem Ansteigen des Drucks, im Median nach sechs Tagen. Pmax bzw. Pmean scheinen keine guten/zuverlässigen Parameter für die Erfolgskontrolle einer Dilatation zu

sein. Unter Umständen ist der Anstieg von Pmean nach Dilatation Ausdruck der verbesserten Ventrikelfunktion.

Fazit: Hohe maximale und mittlere transvalvuläre Druckgradienten scheinen auf eine bessere Überlebenschance hinzudeuten als von Beginn an niedrigere Drücke. Der Gradient scheint bei kritischen Aortenklappenstenosen im Neugeborenenalter aber nicht aussagekräftig zu sein, was eine Aussage über das Überleben angeht. Auffällig ist, dass der Initialgradient bei überlebenden Kindern höher ist als bei Kindern die versterben. Ebenso fällt auf, dass mit Verbesserung der Ventrikelfunktion nach Dilatation Pmax nur geringfügig abfällt und Pmean sogar ansteigt als Ausdruck der verbesserten Auswurfleistung.

Verkürzungsfraction (systolische Durchmesserverkürzung) bei kritischer Aortenklappenstenose



Graphik 17: Verkürzungsfraction (FS%, y-Achse) im Verlauf (Alter in Jahren, x-Achse) mit Markierung der Interventionszeitpunkte (Pfeil)

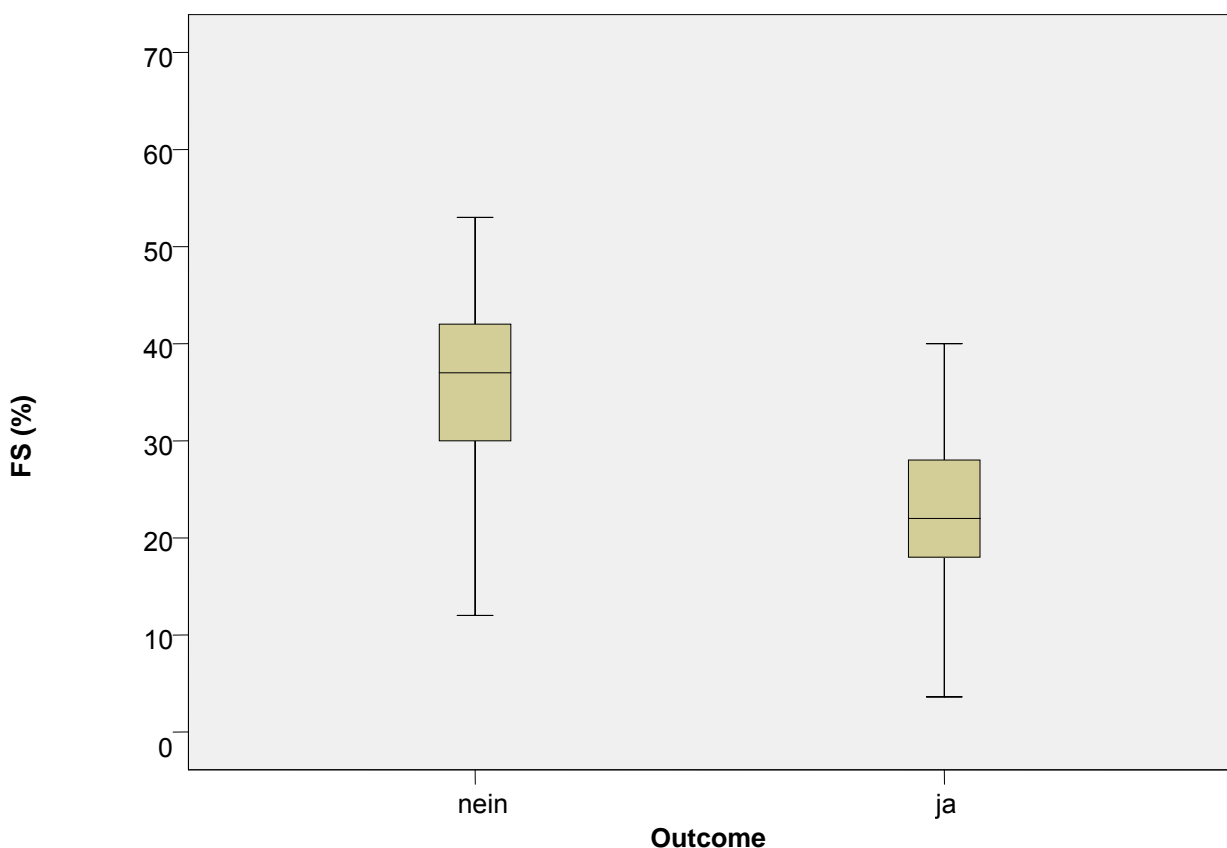
versterben : Patient Nr. 3,6,15,29,35,36,40,51

leben : Patient Nr. 19,24,28,33,43

Patient Nr.33: geboren in Italien mit V.a. hypoplastisches Linksherzsyndrom, Einweisung wegen starken Schwitzens beim Trinken, Verdacht eines Herzvitiums bei Geburt in Italien ohne dortige Diagnostik; Patient Nr.28: Z.n. erfolgreicher Ballondilatation einer kritischen Aortenstenose des Neugeborenen (Bonn 12/91)

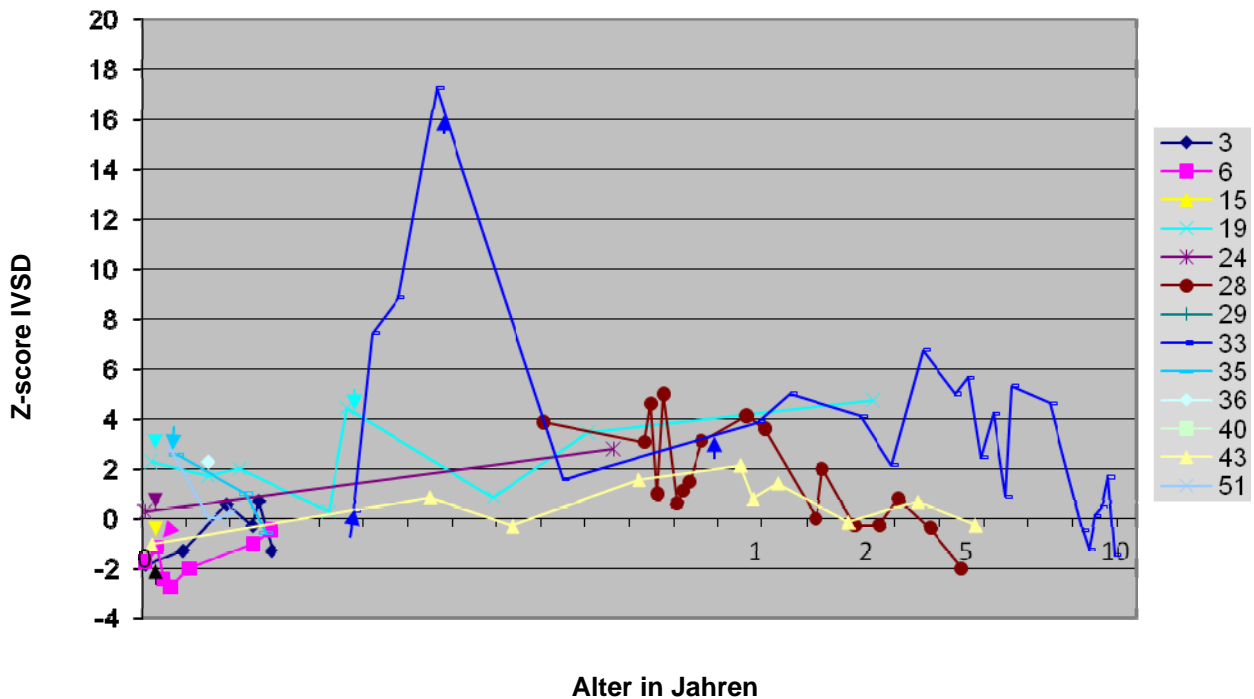
Die Verkürzungsfraction bei kritischer Aortenklappenstenose liegt bei unserem Patientenkollektiv zwischen acht und 46 % bei Erstuntersuchung (mean=24,1%). Patienten die überleben haben eine FS zwischen 19 und 46% (mean= 35,6%), diejenigen die versterben zwischen acht und 25 % (mean=15,8%). Die Patienten die überleben, pendeln sich (bei letzter Vorstellung) bei Werten zwischen 30 und 45% (mean=40.2%) ein, diejenigen die versterben liegen bis auf eine Ausnahme unter 30% (mean=20.8%). Mittelwert FS Überleben: 36.9%; Mittelwert FS Versterben: 21.9%

Eine gestörte linksventrikuläre Funktion mit vermindertem Auswurf scheint eine schlechte Voraussetzung für das Überleben zu sein. Gerade kritische Aortenklappenstenosen mit muskelstarkem linken Ventrikel und hohem Druckgradienten zur Erhaltung einer noch „normalen“ Verkürzungsfraction haben eine größere Überlebenschance als bereits bei Geburt muskelschwache linke Ventrikel, die nicht in der Lage sind, über erhöhte Drücke eine ausreichende Verkürzungsfraction zur Verfügung zu stellen.



Graphik 18: Beziehung zwischen der Verkürzungsfraction FS [%] (y-Achse) und dem Outcome (x-Achse); nein=verstirbt nicht oder ja=verstirbt

Interventrikularseptumdicke im Verlauf bei kritischer Aortenklappenstenose



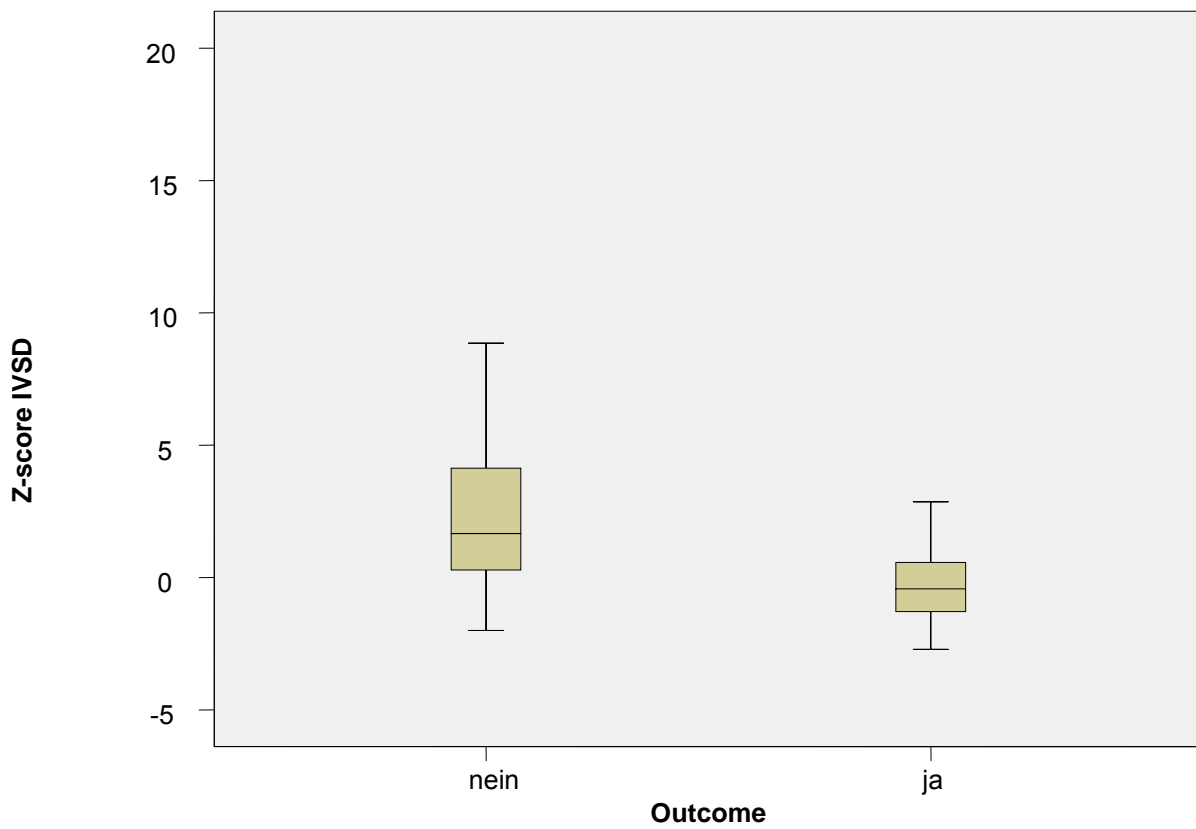
Graphik 19: Z-score der Interventrikularseptumdicke (y-Achse) im Verlauf (Alter in Jahren, x-Achse) mit Markierung der Interventionszeitpunkte (Pfeil)

versterben : Patient Nr. 3,6,15,29,35,36,40,51

leben : Patient Nr. 19,24,28,33,43

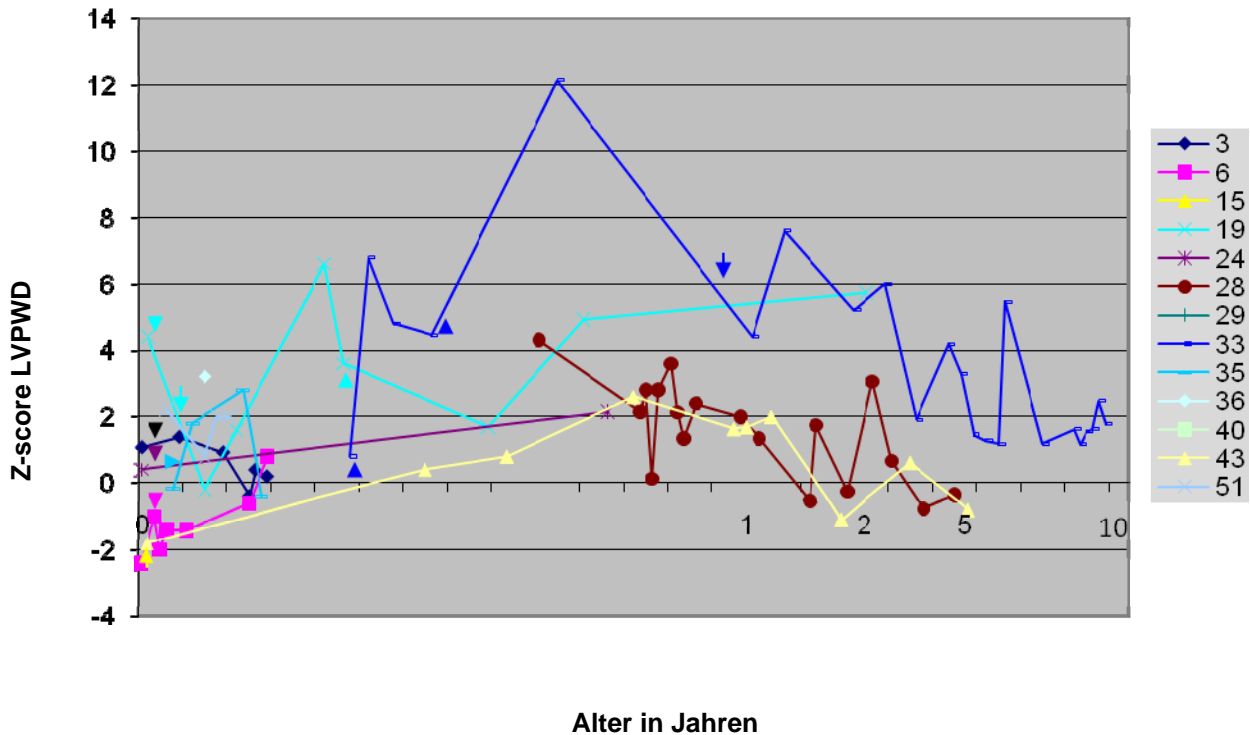
Patient Nr.33: geboren in Italien mit V.a. hypoplastisches Linksherzsyndrom, Einweisung wegen starken Schwitzens beim Trinken, Verdacht eines Herzvitiums bei Geburt in Italien ohne dortige Diagnostik; Patient Nr.28: Z.n. erfolgreicher Ballondilatation einer kritischen Aortenstenose des Neugeborenen (Bonn 12/91)

Auch hier zeigt sich ein zum übrigen Bild passender Befund. Patienten die überleben pendeln sich bei Z-scores zwischen null und zwei bzw. einer vergrößerten Interventrikularseptumdicke bis Z-score vier ein wohingegen Patienten die versterben eher eine geringere Interventrikularseptumdicke aufweisen und bei Z-scores zwischen null und minus zwei liegen.



Graphik 20: Beziehung zwischen Z-score der Interventrikularseptumdicke und dem Outcome; Z-score der Interventrikularseptumdicke (y-Achse); Outcome (x-Achse) als nein=verstirbt nicht oder ja=verstirbt

LVPWd (enddiastolische Hinterwanddicke des linken Ventrikels) bei kritischer Aortenklappenstenose



Graphik 21: Z-score LVPWd (y-Achse) im Verlauf (Alter in Jahren, x-Achse) mit Markierung der Interventionszeitpunkte (Pfeil)

versterben : Pat. 3,6,15,29,35,36,40,51

leben : Pat. 19,24,28,33,43

Patient Nr.33: geboren in Italien mit V.a. hypoplastisches Linksherzsyndrom, Einweisung wegen starken Schwitzens beim Trinken, Verdacht eines Herzvitiums bei Geburt in Italien ohne dortige Diagnostik; Patient Nr.28: Z.n. erfolgreicher Ballondilatation einer kritischen Aortenstenose des Neugeborenen (Bonn 12/91)

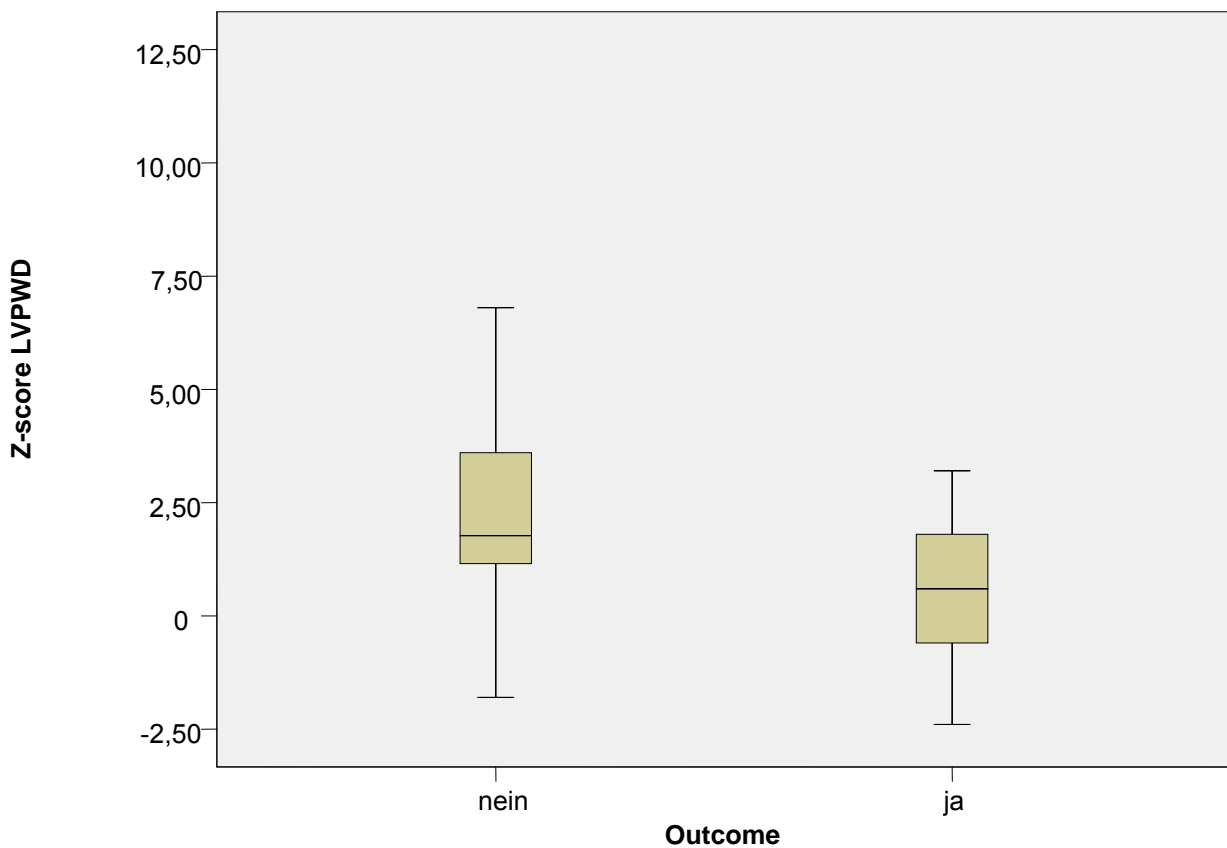
LVPWd Z-scores rangieren bei Patienten mit kritischer Aortenklappenstenose zwischen -2,4 und 4,4 bei Erstuntersuchung (max. zwischen 7,6 und -2,4; der „Ausreisser“ der blauen Kurve ist womöglich ein Messfehler).

Patienten die überleben liegen bei der Erstuntersuchung/vor Eingriff bei Z-scores zwischen -1,8 und 4,4. Patienten die versterben liegen bei Z-scores zwischen -2,4 und 3,2 bei Erstuntersuchung.

Der Z-score der Überlebenden liegt bei fortlaufender Beobachtung zwischen 2,15 und -0,8; eine Ausnahme: Patient Nr. 19 mit 5,5.

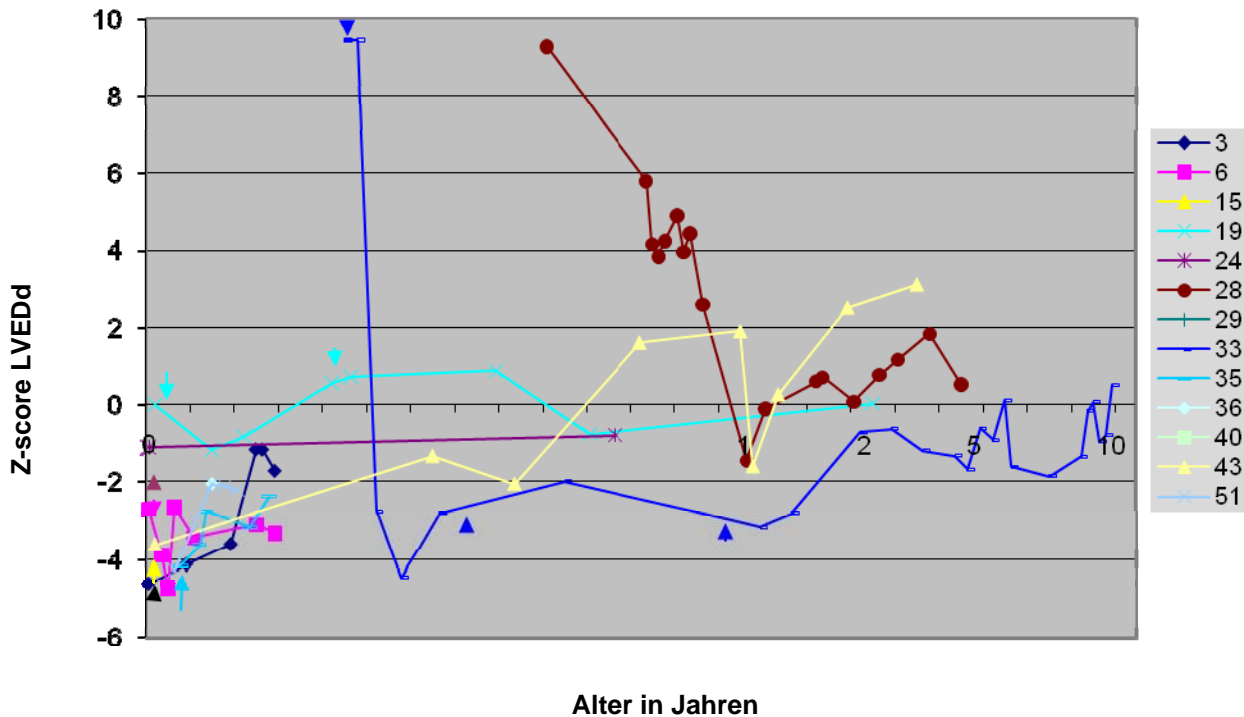
Auffallend ist, dass Patienten die versterben in Bezug auf die LVPWd nahe im Bereich des Mittelwertes für normale LVPWd liegen wohingegen Patienten die nicht versterben eher größere LVPWds zeigen, d.h. eher Z-scores größer/gleich zwei zeigen.

Fazit: Patienten mit einer kleinen LVPWd versterben im Verlauf eher als Patienten mit einer von Beginn an größeren LVPWd, die sich im Verlauf normalisiert. LVDD ist ein exklusiver Parameter der linksventrikulären Dicke (Hypertrophie). Die IVSd kann auch durch eine rechtsventrikuläre Hypertrophie vergrößert sein.



Graphik 22: Beziehung zwischen Z-score LVPWd und dem Outcome; Z-score der Interventrikularseptumdicke (y-Achse); Outcome (x-Achse) als nein=verstirbt nicht oder ja=verstirbt

LVEDd (Maximaler innerer Durchmesser der linken Hauptkammer) bei kritischer Aortenklappenstenose



Graphik 23: Z-score LVEDd (y-Achse) im Verlauf (Alter in Jahren, x-Achse) mit Markierung der Interventionszeitpunkte (Pfeil)

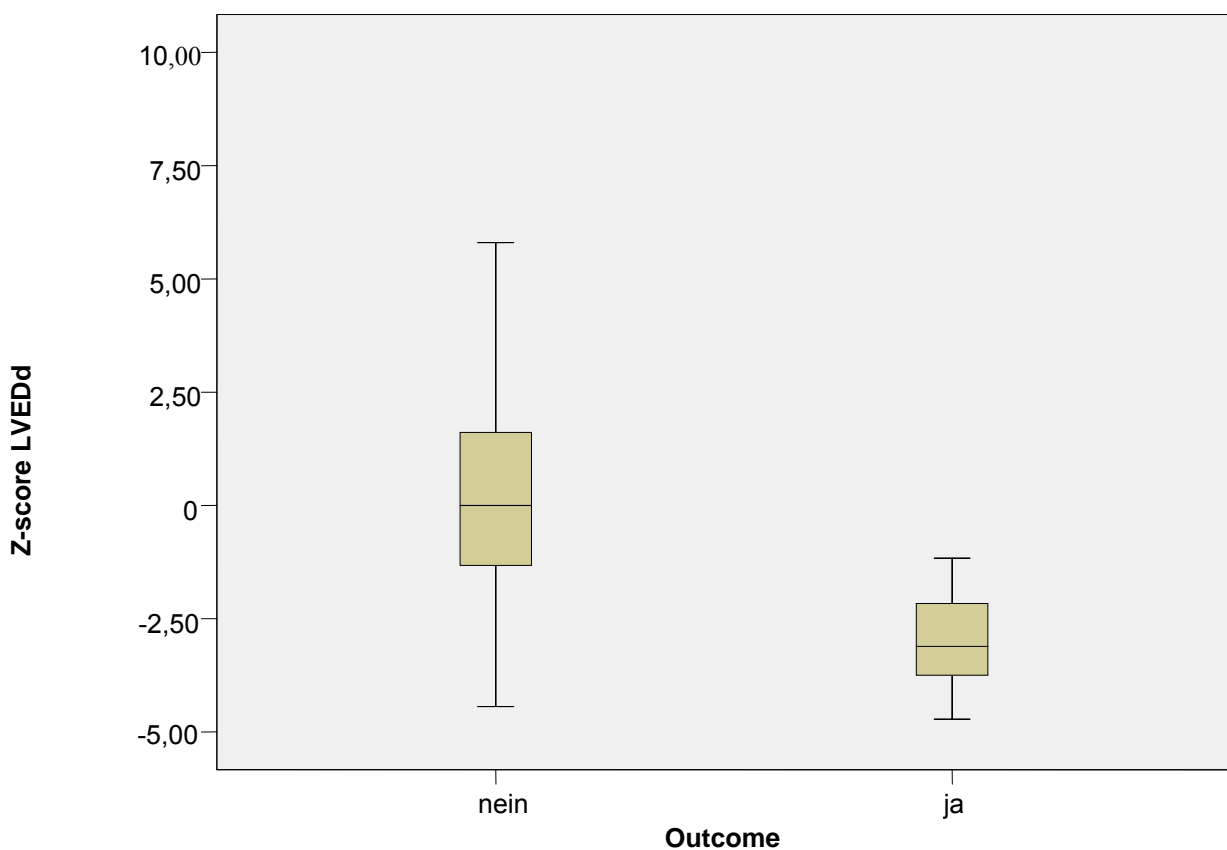
versterben : Patient Nr. 3,6,15,29,35,36,40,51

leben : Patient Nr. 19,24,28,33,43

Patient Nr.33: geboren in Italien mit V.a. hypoplastisches Linksherzsyndrom, Einweisung wegen starken Schwitzens beim Trinken, Verdacht eines Herzvitiums bei Geburt in Italien ohne dortige Diagnostik; Patient Nr.28: Z.n. erfolgreicher Ballondilatation einer kritischen Aortenstenose des Neugeborenen (Bonn 12/91)

LVEDd Z-scores rangieren bei Patienten mit kritischer Aortenklappenstenose zwischen -4,61 und 9,5 (median = -2.39). Patienten die überleben liegen bei Erstuntersuchung und vor Eingriff bei Z-scores zwischen -3,61 und 9,45(median=0). Patienten die versterben liegen bei Z-scores zwischen -2,72 und -4,61 (median=-4.17) bei Erstuntersuchung, haben also einen eher kleinen linken Ventrikel, wohingegen Patienten die überleben eher einen größeren bzw. normwertigen linken Ventrikel (median=0) besitzen.

Fazit: Für den Verlauf scheint ein „kleiner“ linker Ventrikel einen negativen Einfluss zu besitzen. Patienten mit einem zunächst hypertrophen Ventrikel haben bessere Überlebenschancen und erreichen im Verlauf sowohl mit als auch ohne Eingriff Z-score Normwerte zwischen -2 und +2. So benötigt Patient Nr. 33 insgesamt drei Eingriffe an der Aortenklappe um letztendlich einen Z-score um null zu erreichen. Er zeigt somit ein Aufholwachstum. Anders Patient Nr. 28: dieser erreicht auch ohne Eingriff im Verlauf einen Wert zwischen null und eins.



Graphik 24: Beziehung zwischen Z-score LVEDd und dem Outcome; Z-score LVEDd (y-Achse); Outcome (x-Achse) als nein=verstirbt nicht oder ja=verstirbt

Weitere echokardiographische Parameter:

Eine Aorteninsuffizienz wurde bei keinem Kind mit kritischer Aortenklappenstenose diagnostiziert. Die Aortenklappe wurde morphologisch in 13 von 16 Angaben als „verdickt“ beschrieben. Acht dieser Kinder versterben.

Eine Mitralinsuffizienz zeigten insgesamt acht von vierzehn Kindern in der ersten postpartalen Echokardiographie. Drei Neugeborene wiesen eine leichtgradige (ein Kind verstirbt), zwei eine mittelgradige (beide versterben) und drei Kinder eine hochgradige (zwei Kinder versterben) Mitralklappeninsuffizienz auf. Fünf der acht Kinder mit der Kombination aus Mitralinsuffizienz und kritischer Aortenstenose versterben. Vier Kinder versterben auch ohne das Vorliegen einer Mitralinsuffizienz.

Eine hochgradige Mitralklappenstenose ergab sich in zwei Fällen. Beide Kinder versterben. Vierzehn Kinder hatten keine Mitralklappenstenose. Neun dieser versterben im Verlauf.

Ein offenes Foramen ovale wurde in acht von dreizehn Fällen diagnostiziert. In acht Fällen wurde keine Angabe zum Vorliegen gemacht. Hierbei ergab sich in sechs Fällen ein Links-Rechts-Shunt (fünf versterben), in einem Fall ein Rechts-Links-Shunt (verstirbt). Eine Aussage kann nicht getroffen werden.

Eine Trikuspidalinsuffizienz wurde in leichter Form in drei Fällen (ein Kind stirbt) und in hochgradiger Ausprägung in zwei Fällen (versterben) dokumentiert. Aber auch fünf von acht Neugeborenen ohne Trikuspidalinsuffizienz versterben.

Einen persistierenden Duktus arteriosus Botalli wiesen definitionsgemäß alle Kinder mit kritischer Aortenklappenstenose auf. Bei der näheren Beurteilung des offenen Duktus arteriosus Botalli ergab sich in sechs Fällen ein Rechts-Links-Shunt und in drei Fällen ein Links-Rechts-Shunt. Drei der Kinder mit einem Rechts-Links-Shunt versterben, ebenso wie alle Kinder mit einem Links-Rechts-Shunt. Auch hier ist die Datenlage nicht ausreichend um eine Aussage über Signifikanz zu geben.

Eine retrograde Perfusion der Aorta zeigten sieben Patienten; sechs davon versterben im Verlauf. Eine Aortenisthmusstenose hatte nur ein Patient (leichtgradig, verstirbt) und eine Hypoplasie des Aortenbogens zwei Patienten (einer verstirbt).

Zum Zeitpunkt der ersten Echokardiographie litten nur zwei Patienten unter einem pulmonalen Hypertonus, beide versterben.

Ganze acht von siebzehn Patienten wiesen jedoch eine Endokardfibroelastose auf, alle versterben.

Merkmal im 1.Echo		Verstirbt?		Total	χ^2 -Test Asymp.Sig. (2-sided): p
		Nein	Ja		
Aorteninsuffizienz	keine	6	9	15	
Aortenklappenmorphologie	verdickt	5	8	13	
	bikuspid	1	1	2	
	trikuspid	0	1	1	
					0,691
LV-Dilatation	ja	1	3	4	
					-
LV-Hypertrophie	ja	1	2	3	
	nein	0	2	2	
					0,549
LA-Dilatation	nein	3	5	8	
	ja	2	4	6	
					0,872
Mitralinsuffizienz	keine	2	4	6	
	leichtgradig	2	1	3	
	mittelgradig	0	2	2	
	hochgradig	1	2	3	
					0,496
Mitralstenose	keine	5	9	14	
	hochgradig	0	2	2	
					0,308

Tabelle 14a: echokardiographische Parameter bei kritischer Stenose inklusive Signifikanzanalyse; Signifikanz des Merkmals „Verstirbt“ in Abhängigkeit eines Merkmals im ersten Echokardiogramm (1.Spalte)

2.Spalte: Vorkommen/Graduierung

3.Spalte: Merkmal „Verstirbt“ als nein/ja

4.Spalte: „Gesamtanzahl“

5.Spalte: χ^2 -Test; p signifikant <0,05 (5%); bezieht sich auf „Verstirbt“ ja oder nein

Merkmal im 1.Echo		Verstirbt?		Total	χ^2 -Test Asymp.Sig. (2-sided): p
		Nein	Ja		
offenes Foramen ovale	nein	2	3	5	0,569
	ja	2	6	8	
RV-Dilatation	keine	0	1	1	0,361
	ja	2	2	4	
Trikuspidalinsuffizienz	keine	3	5	8	0,323
	leichtgradig	2	1	3	
	hochgradig	0	2	2	
Isthmusstenose	keine	5	9	14	0,464
	leichtgradig	0	1	1	
Aortenbogenhypoplasie	keine	4	9	13	0,591
	ja	1	1	2	
pulmonaler Hypertonus	nein	4	5	9	0,237
	ja	0	2	2	

Tabelle 14b: echokardiographische Parameter bei kritischer Stenose inklusive Signifikanzanalyse; Signifikanz des Merkmals „Verstirbt“ in Abhängigkeit eines Merkmals im ersten Echokardiogramm (1.Spalte)

2.Spalte: Vorkommen/Graduierung

3.Spalte: Merkmal „Verstirbt“ als nein/ja

4.Spalte: „Gesamtanzahl“

5.Spalte: χ^2 -Test; p signifikant <0,05 (5%); bezieht sich auf „Verstirbt“ ja oder nein

Für sich alleine genommen, zeigt keiner dieser einzelnen Parameter einen signifikanten Zusammenhang zum Verlauf der kritischen Aortenklappenstenose. Betrachtet man diese Parameter bezogen auf alle Aortenklappenstenosen, so haben viele sehr wohl Einfluss auf den Verlauf dieser Erkrankung. Erläuterungen hierzu finden sich im Kapitel Ergebnisse „Erstes Echokardiogramm postpartal“. Signifikante Parameter sind eine linksventrikuläre Dilatation und Hypertrophie, eine Mitralinsuffizienz, eine Mitralstenose, eine Trikuspidalinsuffizienz sowie ein pulmonaler Hypertonus. Wie in den Kapiteln zuvor, lässt sich auch hier ein Einfluss einer Aortenklappeninsuffizienz, wahrscheinlich aufgrund des geringen Vorkommens, nicht sicher nachweisen. Auch die Klappenmorphologie wird unabhängig von einer hier nicht nachweisbaren Signifikanz bei dem multifaktoriellen Krankheitsbild sicher zum Verlauf beitragen. Abhängig vom Krankheitsverlauf wird sich auch eine zusätzliche Aortenisthmusstenose, ein offenes Foramen

ovale oder eine Aortenbogenhypoplasie unabhängig von der Analyse nicht positiv auf das Geschehen oder zukünftige operative Eingriffe (z.B. Norwood-OP) auswirken.

Herzkatheter bei kritischer Aortenklappenstenose:

Bei sechszehn der achtzehn im Verlauf kritischen Patienten wurde ein oder mehrmals eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Im Verlauf erhielten vier Kinder einen, sechs der Kinder einen erneuten HK, drei erhielten drei Hk, und ein Kind musste insgesamt sechsmal katheterisiert werden. Zwölf von vierzehn Untersuchungen fanden bereits in der ersten Lebenswoche statt.

Indikation zum ersten Herzkatheter:

Sechs Patienten wurden elektiv mit anschließender Ballondilatation der Aortenklappe katheterisiert; bei sechs Patienten als Notfallindikation bei zunehmender Verschlechterung der Herzinsuffizienz, sowie bei einem Patienten zur Verifizierung der Verdachtsdiagnose. Alle waren unmittelbar vor dem Herzkatheter stabil und wurden retrograd katheterisiert. Es wurden vierzehn Ballondilatationen durchgeführt, dreizehn erfolgreich.

In acht von zwölf Fällen stimmte die Einschätzung des Schweregrades der ersten Echokardiographie mit dem Befund der Herzkatheteruntersuchung überein.

In fünf von vierzehn Fällen stellte sich die Aortenklappenstenose noch nicht als kritische Form dar.

Einen pulmonalen Hypertonus in Form einer enddiastolischen rechtsventrikulären Mitteldruck-erhöhung wiesen zehn Patienten auf. Sieben dieser Kinder verstarben. Drei der Kinder litten unter einer hochgradigen Mitralinsuffizienz.

Unabhängig vom postinterventionellen Zustand verbrachten alle Patienten mindestens einen Tag zur Überwachung auf der Intensivstation.

Merkmale HK bei kritischer Aortenstenose		Verstirbt		Total	χ^2 -Test
		Nein	Ja		Asymp.Sig. (2-sided): p
Aorteninsuffizienz	keine	3	9	12	0,118
	leichtgradig	1	0	1	
Aortenbogenhypoplasie	keine	5	6	11	0,224
	vorhanden	0	2	2	
Aortenisthmusstenose	keine	5	8	13	0,439
	vorhanden	0	1	1	
pulmonaler Hypertonus	ja	3	7	10	
Mitralinsuffizienz	keine	2	3	5	0,177
	leichtgradig	1	1	2	
	mittelgradig	0	2	2	
	hochgradig	1	2	3	
LV-Kontraktilität	hypokontraktil	1	6	7	0,171
	normokontraktil	1	0	1	
	hyperkontraktil	1	1	2	

Tabelle 15: Herzkatheter-Merkmale bei kritischer Stenose inklusive Signifikanz
 Signifikanz des Merkmals „Verstirbt“ in Abhängigkeit eines Merkmals im Herzkatheter (HK)
 (1.Spalte)
 2.Spalte: Vorkommen/Graduierung
 3.Spalte: Merkmal „Verstirbt“ als nein/ja
 4.Spalte: „Gesamtanzahl“
 5.Spalte: χ^2 -Test; p signifikant <0,05 (5%); bezieht sich auf „Verstirbt“ ja oder nein

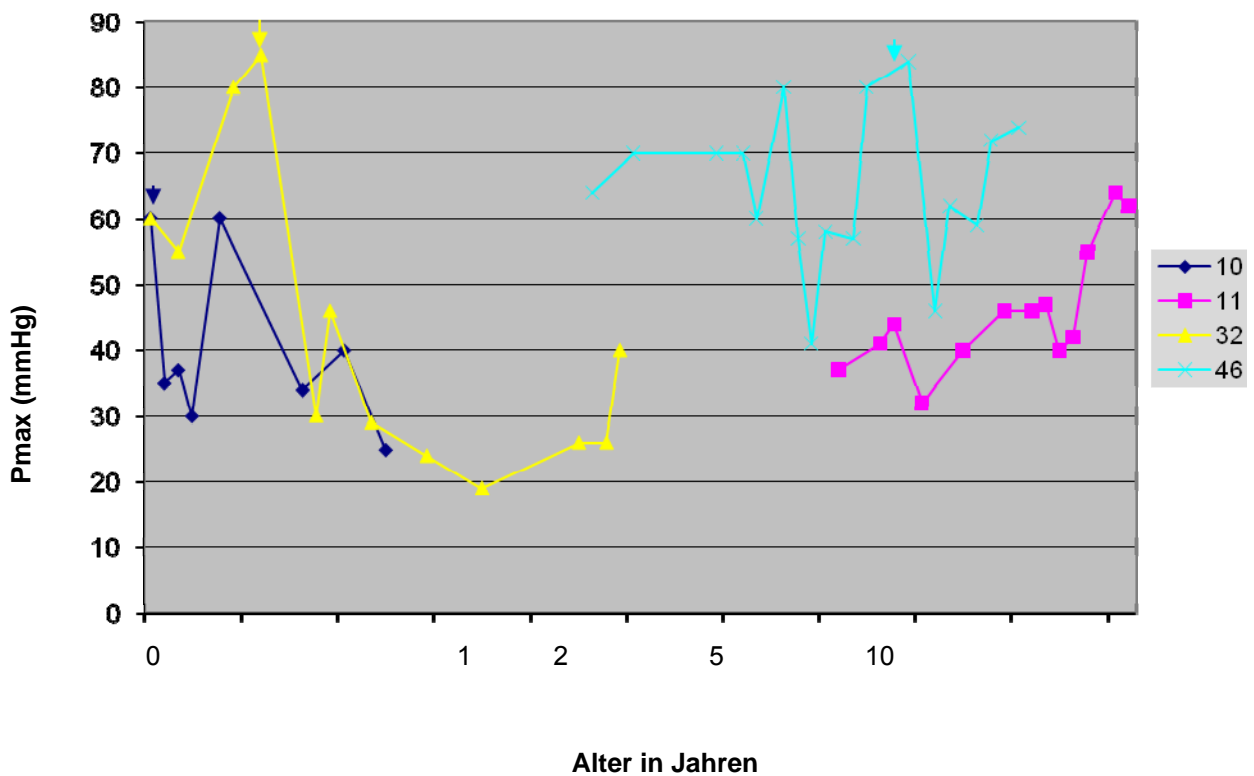
Aufgrund der geringen Fallzahl bzw. der wenigen erfassten Daten des ersten Herzkatheters bei kritischer Aortenklappenstenose lassen sich auch hier keine Signifikanzen erheben. Betrachtet man diese Tabelle jedoch im Zusammenhang mit den vorhergehenden Analysen, so ist ein Einfluss eines pulmonalen Hypertonus, einer Mitralinsuffizienz sowie einer geringen linksventrikulären Funktion sehr wahrscheinlich. Drei von sieben Patienten mit einem pulmonalen Hypertonus sowie sechs von sieben Patienten mit einem hypokontraktilen linken Ventrikel versterben im Verlauf ebenso wie fünf Patienten (von zwölf) mit einer Mitralklappeninsuffizienz. Es ist

anzunehmen, dass auch eine Aortenisthmusstenose sowie eine Aortenbogenhypoplasie bei kritischer Aortenklappenstenose zum oft letalen Verlauf dieser Erkrankung beitragen.

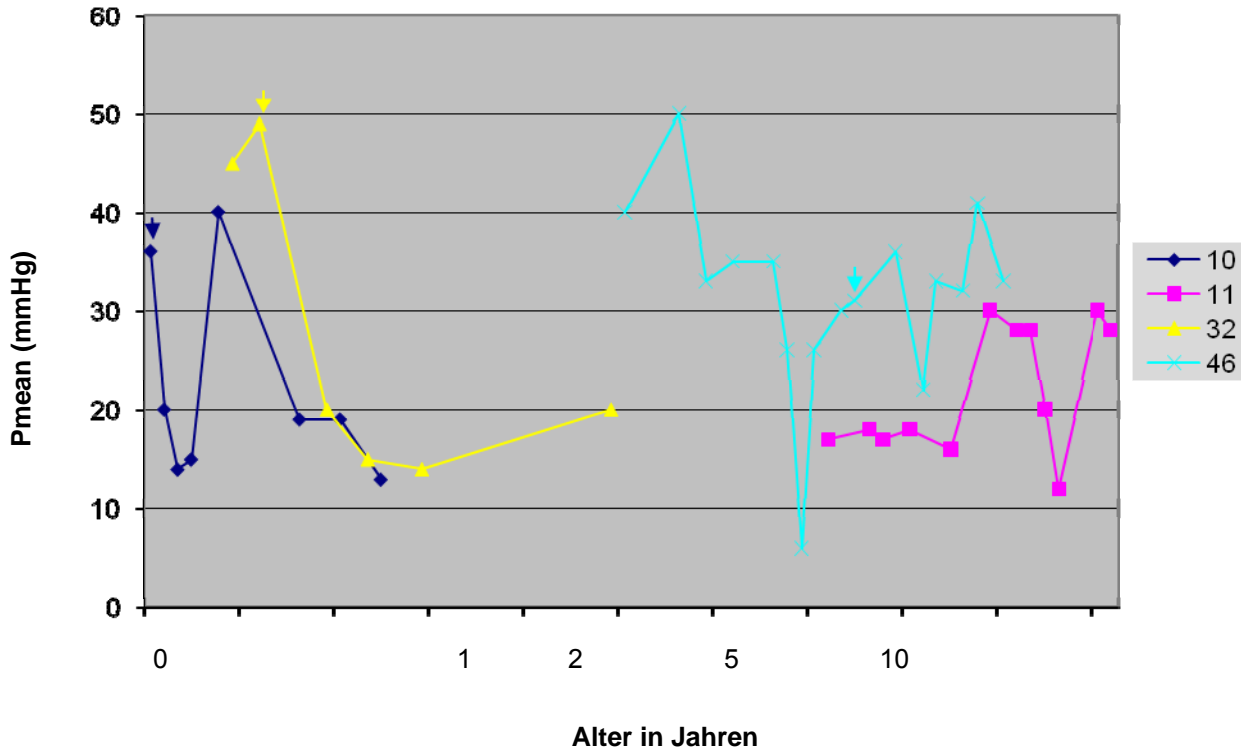
4.7 Verlauf echokardiographischer Parameter bei nicht-kritischer Stenose

4.7.1 Verlauf bei hochgradiger Aortenklappenstenose

Druckgradienten Pmax und Pmean bei hochgradiger Aortenstenose



Graphik 25: maximaler Druckgradient (Pmax in mmHg, y-Achse) im cw-Doppler (Echokardiographie) im Verlauf (Jahre, x-Achse) mit den Zeitpunkten einer Intervention (Pfeil)



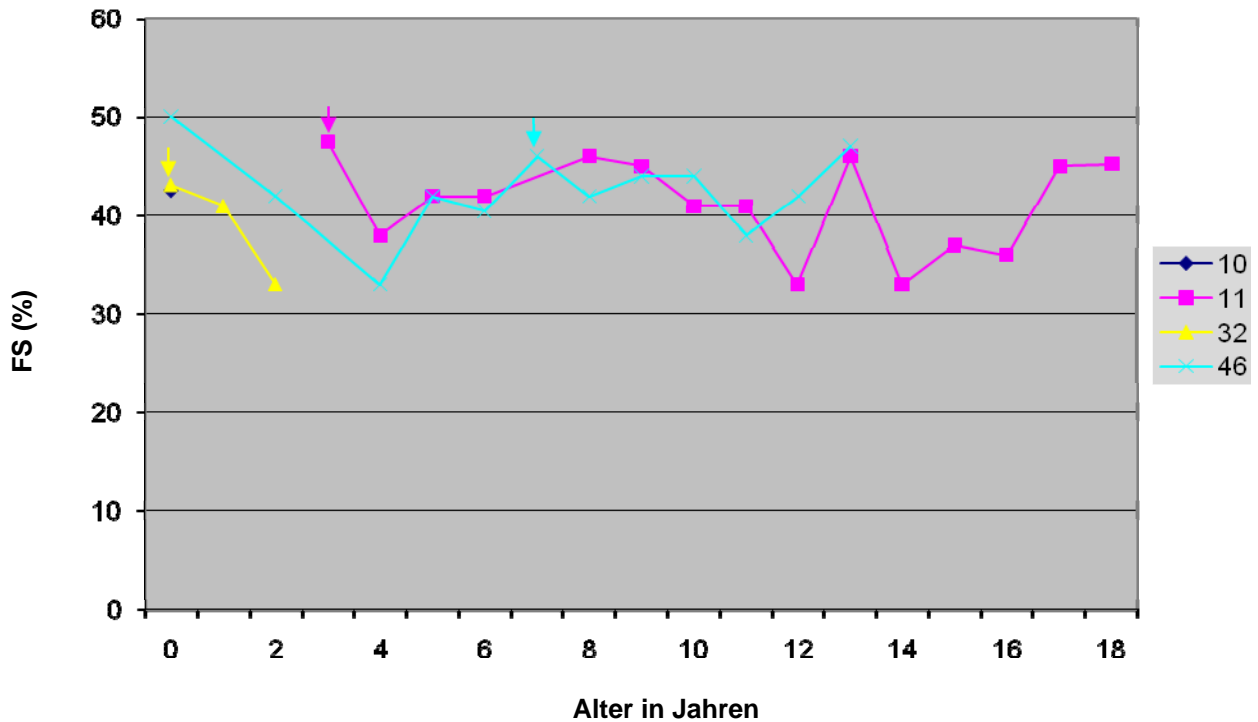
Graphik 26: mittlerer Druckgradient (Pmean in mmHg, y-Achse) im cw-Doppler (Echokardiographie) im Verlauf (Jahre, x-Achse) mit den Zeitpunkten einer Intervention (Pfeil)

Bei den Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose rangiert der maximale Druckgradient zwischen 30 und 64mmHg (mean=48mmHg) bei erstmaliger Dokumentation, Pmean zwischen 17 und 45mmHg (mean=30mmHg). Alle vier hier dargestellten Patienten überleben und erhalten im Laufe ihres Lebens eine Intervention an ihrer Aortenklappe.

Auffallend ist, dass die beiden ersten Patienten sehr früh eine Intervention erhalten (mit einem bzw. 30 Lebenstagen) und im Verlauf bei niedrigeren mittleren Druckgradienten (kleiner 20 mmHg) bleiben, als die beiden Patienten, die erst mit mehreren Jahren (drei bzw. sieben Jahre) eine Intervention erhalten und welche auf diese nicht wirklich mit einer langfristigen Besserung des mittleren Druckgradienten reagieren (Pmean bei letzter Dokumentation 62 bzw. 74mmHg).

Es scheint, dass eine frühe Intervention eine eher zu erwartende langfristige Verbesserung der Druckverhältnisse verspricht als eine Intervention im späteren Lebensalter.

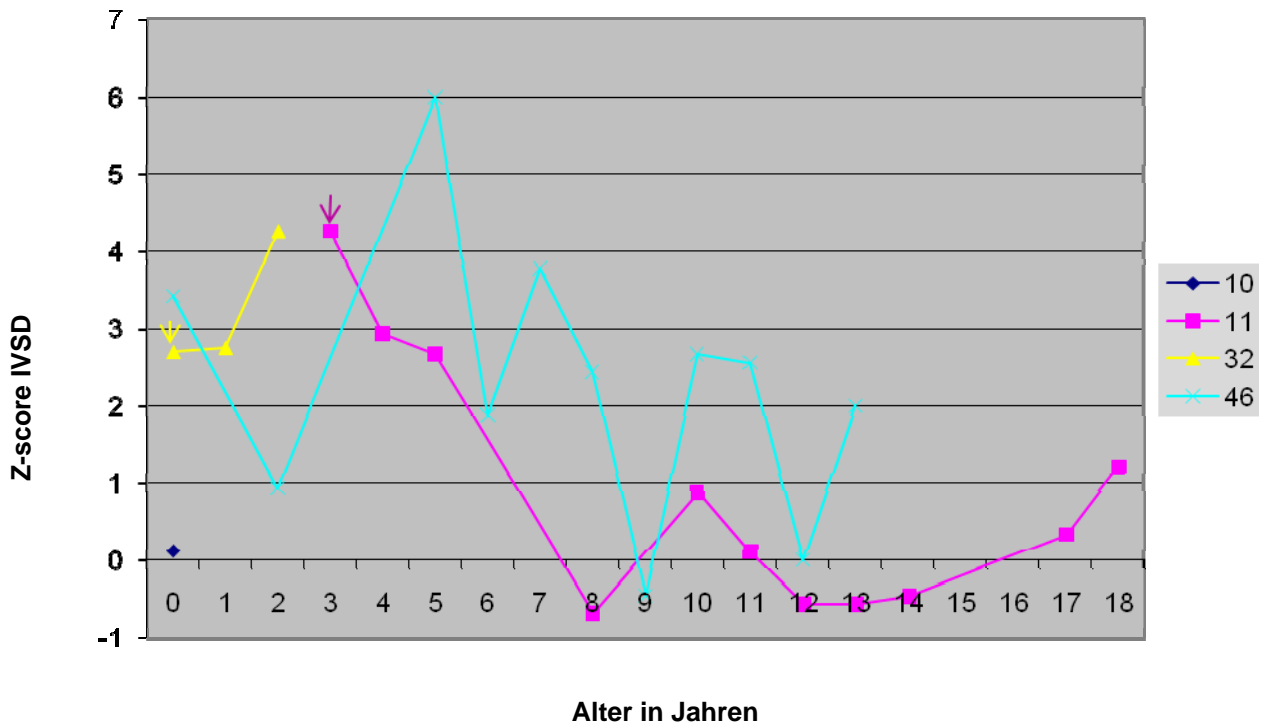
Verkürzungsfraction bei hochgradiger Aortenklappenstenose



Graphik 27: Verkürzungsfraction (in Prozent, y-Achse) im Verlauf (Alter in Jahren, x-Achse) mit Markierung der Interventionszeitpunkte (Pfeil)

Die Verkürzungsfraction bei den hier dargestellten Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose liegt bei allen vier Patienten über die Jahre hinweg konstant zwischen 30 und 50%. Alle Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose weisen somit eine dem Normkollektiv entsprechende Verkürzungsfraction auf.

Interventrikularseptumdicke bei hochgradiger Aortenklappenstenose



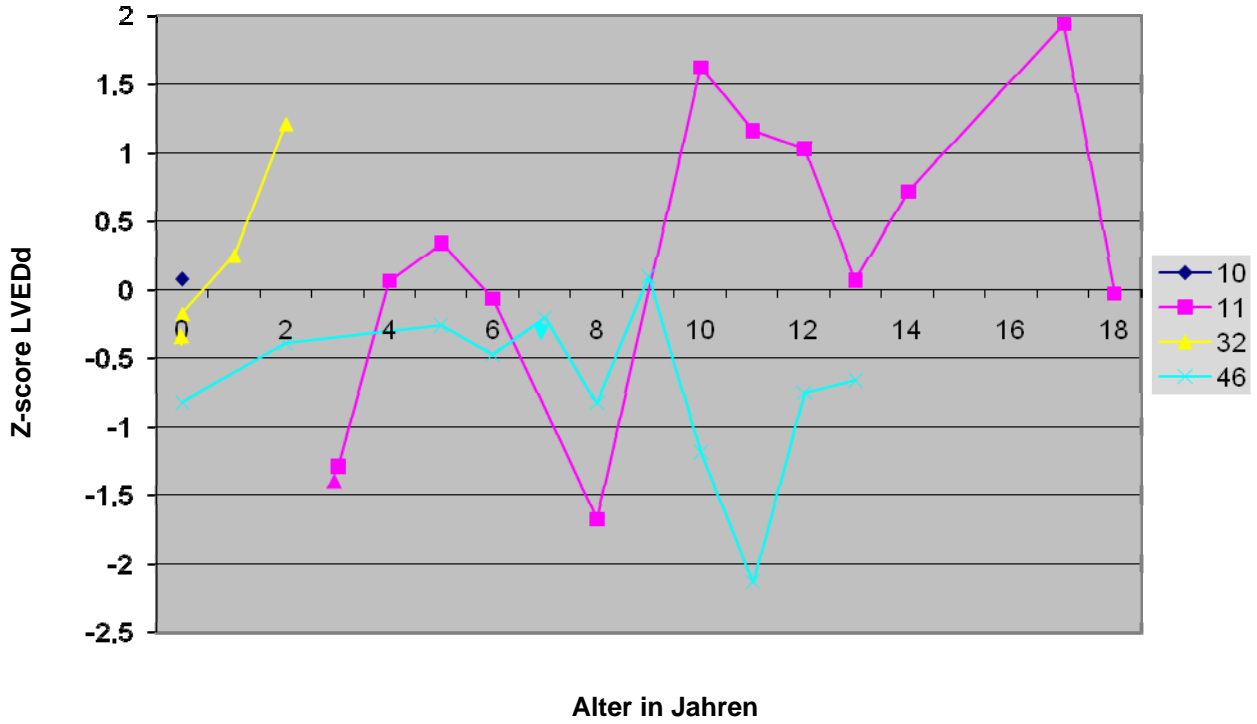
Graphik 28: Z-score der Interventrikularseptumdicke (y-Achse) im Verlauf (Alter in Jahren, x-Achse) mit Markierung der Interventionszeitpunkte (Pfeil)

Patienten die frühzeitig dilatiert werden haben eine normale (Patient Nr.10) oder vergrößerte Interventrikularseptumdicke (Pat.Nr. 32). Besser zu beurteilen aufgrund einer längerfristigen Dokumentation sind die beiden Patienten Nr.11 und Nr.46, die erst später dilatiert wurden.

Patient Nr.11 zeigt nach Dilatation im Alter von drei Jahren eine Besserung der Interventrikularseptumdicke im Sinne einer Größenabnahme von Z-score größer vier auf Normwerte zwischen zwei und minus zwei innerhalb von 2,5 Jahren. In den weiteren 13 Jahren bleibt die Interventrikularseptumdicke dann im Normbereich. Patient Nr.46 zeigt eher erhöhte Z-score Werte für die Interventrikularseptumdicke. Nach Dilatation nimmt diese auf Normwerte ab und bei letzter Dokumentation ist sie normwertig.

Fazit: linksventrikuläre Hypertrophie als Zeichen einer Aortenklappenstenose

LVEDd (Maximaler innerer Durchmesser der linken Hauptkammer)

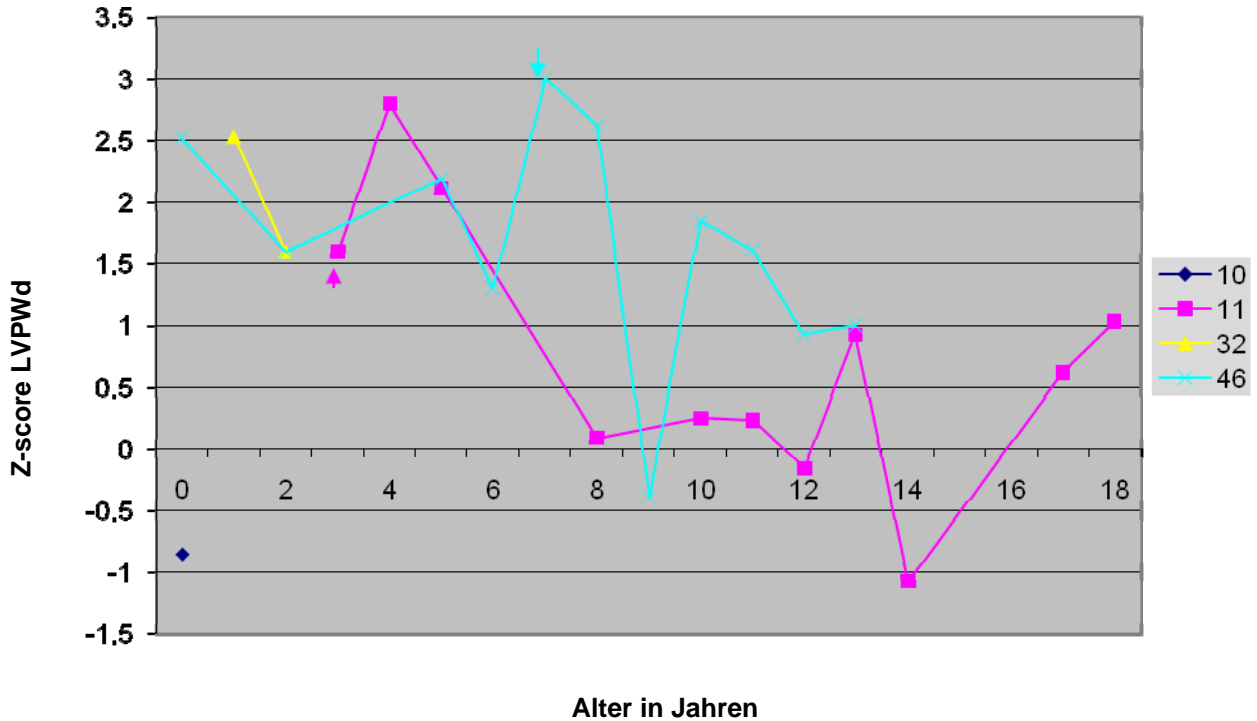


Graphik 29: Z-score LVEDd (y-Achse) im Verlauf (Alter in Jahren, x-Achse) mit Markierung der Interventionszeitpunkte (Pfeil)

Insgesamt liegen alle Z-scores der vier Patienten im Verlauf stets im Bereich der Norm. Der maximale Ventrikeldurchmesser der beiden Kinder, die früh dilatiert wurden ist normwertig groß. Nach Dilatation nimmt die Größe des linken Ventrikels von Pat. Nr.32 auf einen Z-score von 1,2 auf -0,2 zu. Bei Patient Nr.42 nimmt die LVDD nach Dilatation eher ab und wird im Vergleich zur Norm kleiner bei Z-scores zwischen null und minus zwei.

Patient Nr.11 wird mit drei Jahren dilatiert. Auch hier ist der Verlauf nicht wirklich kontinuierlich geprägt. Die Größe nimmt zunächst auf positive Normwerte zu, fällt dann wieder auf das Ausgangsniveau ab um sich dann letzten Endes auf positive Werte zwischen null und zwei einzupendeln. Ob man hier wirklich eine Aussage über einen Effekt der Dilatation auf die Entwicklung von LVDD machen kann ist fraglich. Sie ist sehr unterschiedlich und die Dilatation scheint keinen wesentlichen Einfluß zu haben.

LVPWd (enddiastolische Hinterwanddicke des linken Ventrikels)



Graphik 30: Z-score LVPWd (y-Achse) im Verlauf (Alter in Jahren, x-Achse) mit Markierung der Interventionszeitpunkte (Pfeil)

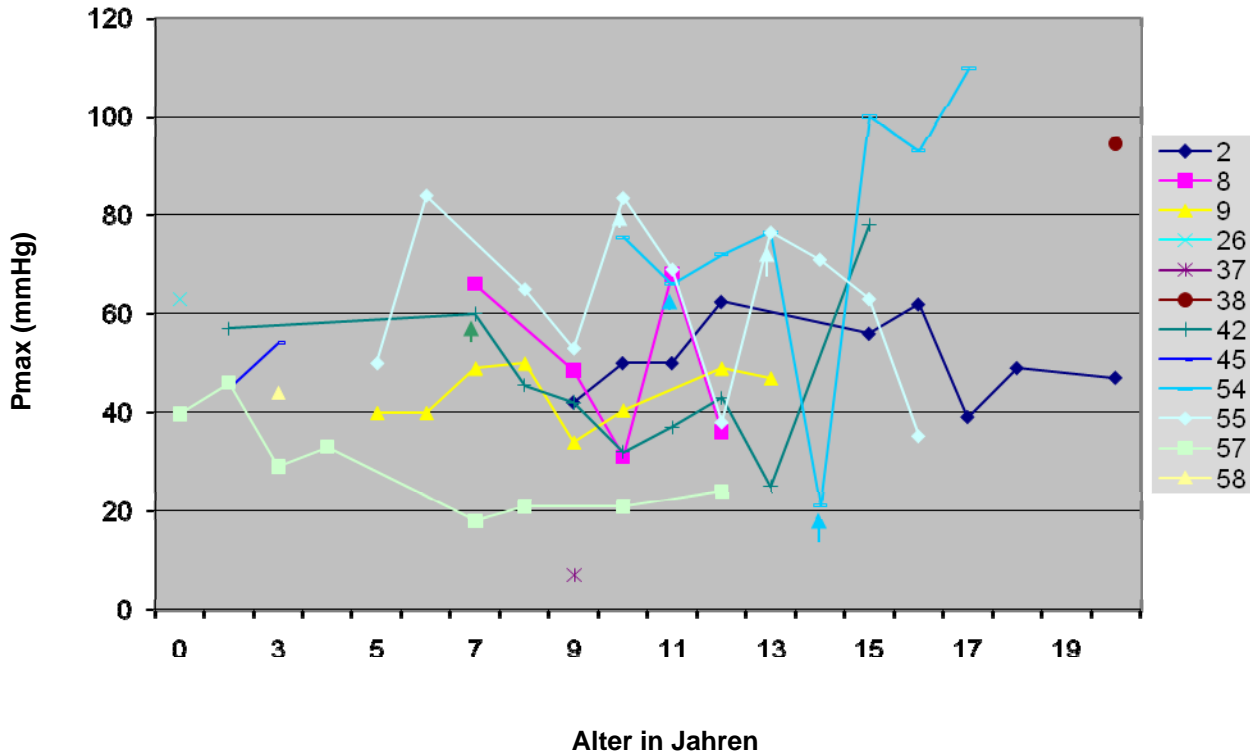
Auch die Z-scores der Hinterwanddicke der vier Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose liegen durchweg innerhalb der Norm.

Bei Patient Nr.11 nimmt LVPWd nach Dilatation nach einem kurzen Anstieg über zehn Jahre hinweg fast kontinuierlich ab, nähert sich zuletzt jedoch dem Ausgangswert wieder an. Auch bei Patient Nr.46 nimmt nach Dilatation bei einem leicht vergrößerten LVPWd im Vergleich zur Norm die Dicke kontinuierlich ab, um sich zuletzt innerhalb der Norm einzupendeln.

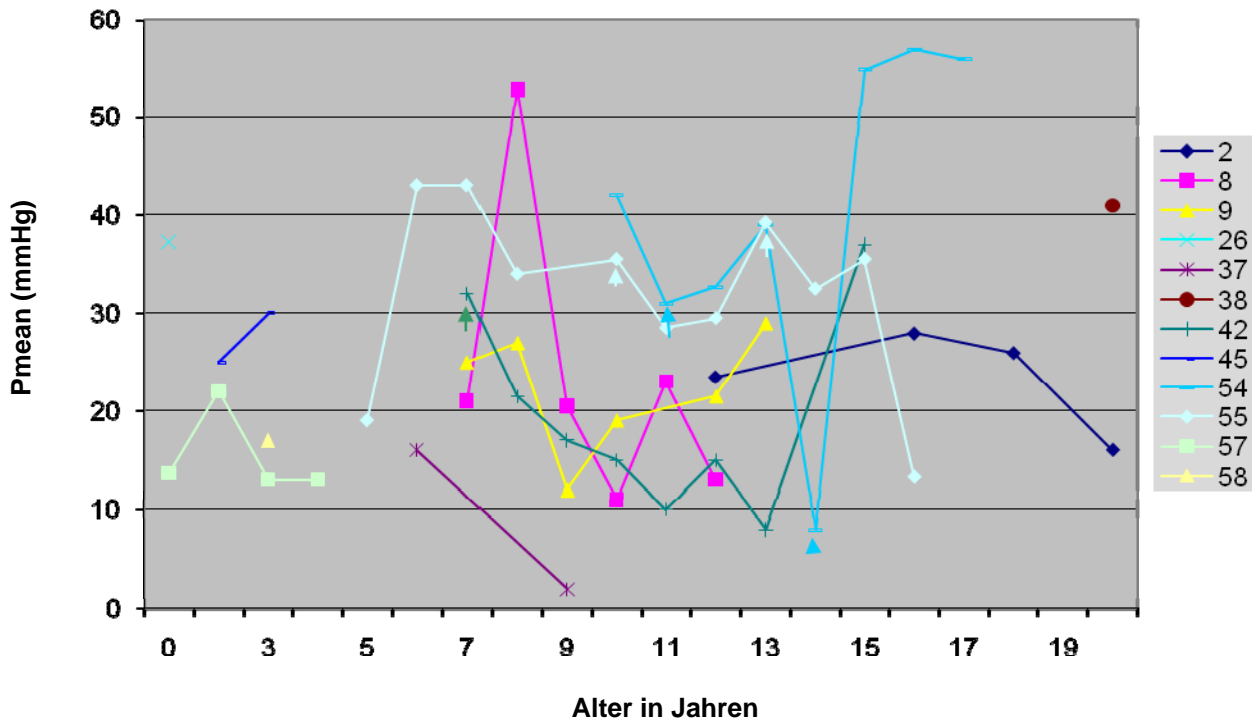
Zusammenfassung: Hochgradige Aortenklappenstenosen zeichnen sich in unserem Patientengut nicht durch eine verdicktes Interventrikularseptum, eine verdickte linksventrikuläre Hinterwand oder einen vergrößerten maximalen inneren Durchmesser der linken Kammer aus. Einzig der maximale und mittlere transvalvuläre Gradient scheint eine Aussage über die Schwere der Stenose zu ermöglichen.

4.7.2 Verlauf bei mittelgradiger Aortenklappenstenose

Druckgradienten Pmax und Pmean bei mittelgradiger Stenose



Graphik 31: maximaler Druckgradient (Pmax in mmHg, y-Achse) im cw-Doppler (Echokardiographie) im Verlauf (Jahre, x-Achse) mit den Zeitpunkten einer Intervention (Pfeil)



Graphik 32: mittlerer Druckgradient (Pmean in mmHg, y-Achse) im cw-Doppler (Echokardiographie) im Verlauf (Jahre, x-Achse) mit den Zeitpunkten einer Intervention (Pfeil)

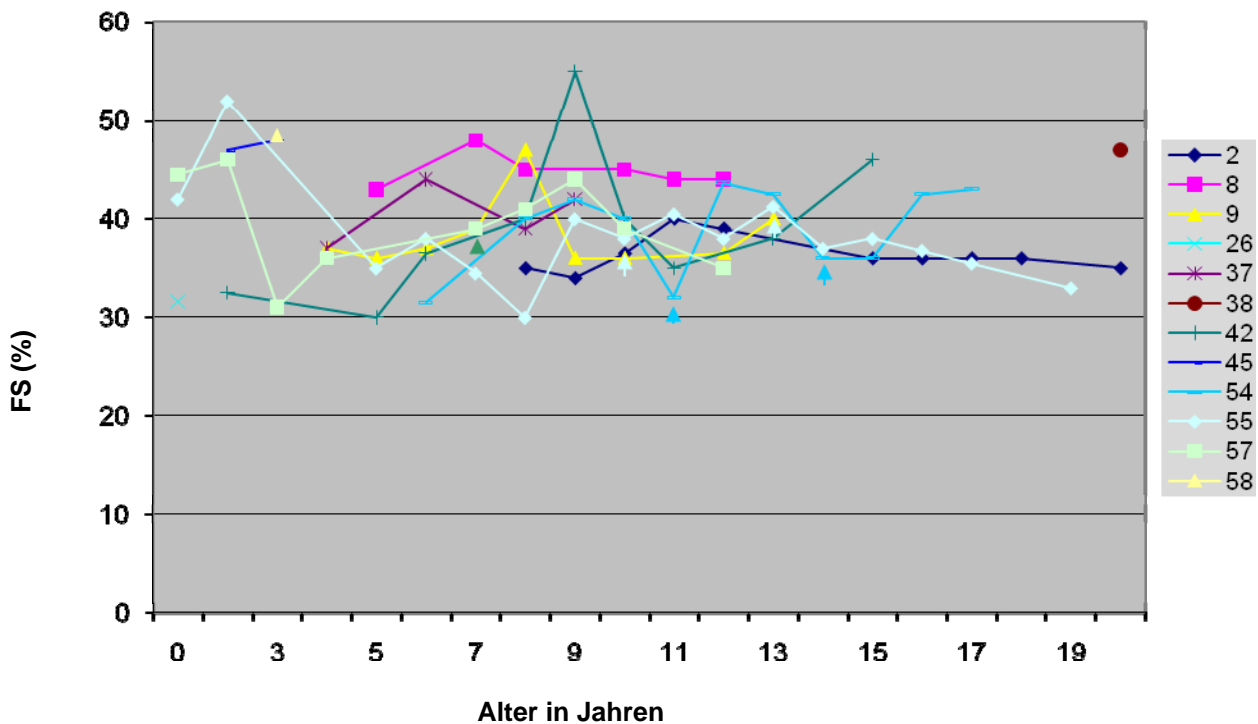
Bei Erstvorstellung betrug der maximale transvalvuläre Druckgradient im Mittel 56mmHg, der Pmean 25mmHg. Bei letztmaliger Vorstellung betrug Pmax (mean) 49 mmHg und Pmean (mean) 22mmHg. Auffallend in beiden Grafiken sind vier Patienten. Die restlichen Patienten bleiben sowohl bei Pmax als auch bei Pmean relativ konstant zwischen Pmax 63-18mmHg, bzw. Pmean 30-2mmHg, ohne größere Schwankungen zu zeigen.

Patient Nr.42 wird mit sieben Jahren bei einem Pmax/Pmean von 60 bzw. 32mmHg dilatiert und bessert sich innerhalb von sechs Jahren auf 25/8mmHg, um dann wieder in zwei Jahren auf 78/37 mmHg anzusteigen. Profitiert hat er dennoch von der Intervention. Bei Patient Nummer acht wird es sich bei dem hohen Wert um einen Messfehler handeln, bei sonst unauffälligem Verlauf. Patient Nr.55 wird zweimal dilatiert, mit zehn und dreizehn Jahren. Beide Dilatationen erreichen eine Verbesserung des Pmax/Pmean. Bei der ersten Dilatation im Alter von zehn Jahren bei einem Pmax/Pmean von 83/35mmHg bessert sich der Druckgradient innerhalb von zwei Jahren auf 38 zu 29mmHg. Innerhalb eines Jahres erfolgt ein erneuter Anstieg auf Pmax/Pmean von 76 zu 39mmHg mit erneuter Dilatation und Besserung innerhalb von drei Jahren auf 35 zu 13mmHg.

Patient Nr.54 wird ebenfalls zweimal dilatiert. Mit elf und vierzehn Jahren. Mit elf Jahren Dilatation bei Pmax/Pmean von 66 zu 31mmHg. Hier erfolgt keine Besserung sondern ein weiterer Anstieg innerhalb von zwei Jahren auf 76 zu 39mmHg. Danach, ohne Dilatation, zeigt sich ein Abfall innerhalb eines Jahres auf Pmax/Pmean von 21/8mmHg. Eine weitere Dilatation erfolgt und wiederum entwickelt Patient Nr.5 einen Anstieg auf Pmax/Pmean von bis zu 110/56mmHg innerhalb von drei Jahren. Zudem entwickelt er eine hochgradige Pulmonalstenose. Zu beachten ist, dass sich dieser Patient mit bereits grenzwertigen Befunden zum Follow-up vorstellte.

Bei den mittelgradigen Aortenklappenstenosen profitierten direkt nur Patienten Nr.55 und Nr.42 von ihren Dilatationen.

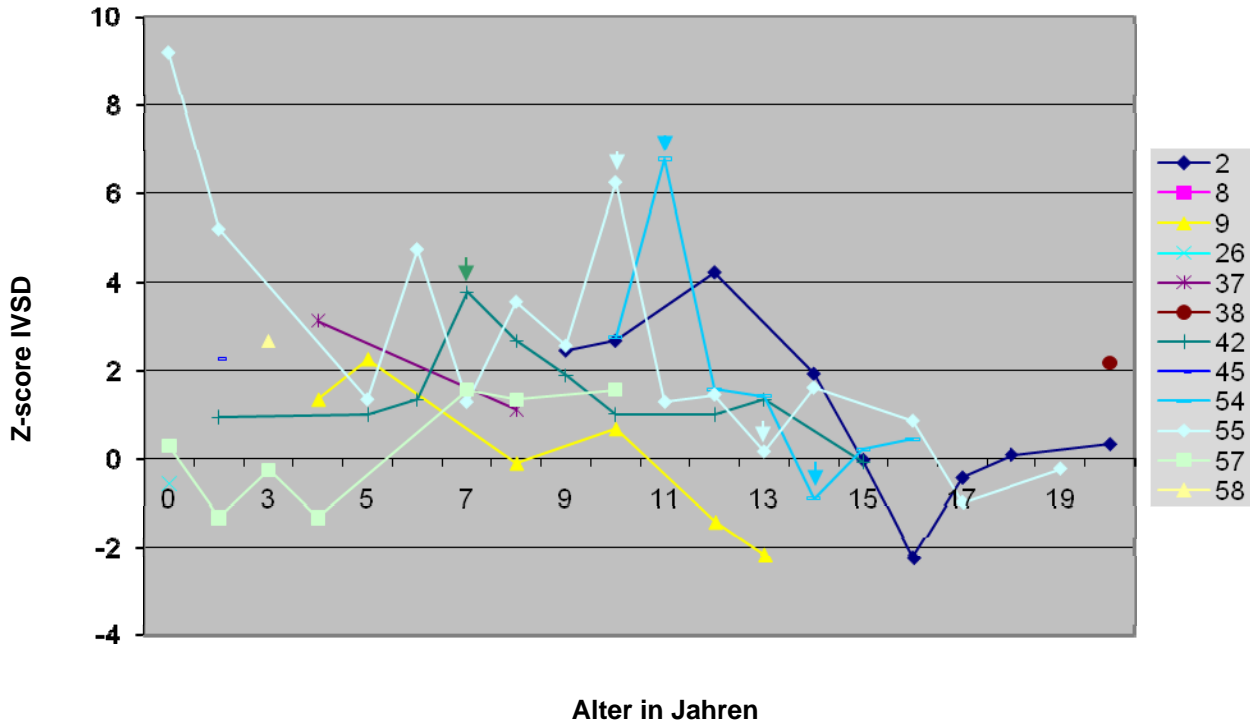
Verkürzungsfraction bei mittelgradiger Aortenklappenstenose



Graphik 33: Verlauf der Verkürzungsfraction (in Prozent, y-Achse) über die Zeit (Jahre, x-Achse)

Alle Patienten weisen eine normale Verkürzungsfraction auf.

Interventrikularseptumdicke bei mittelgradiger Aortenklappenstenose

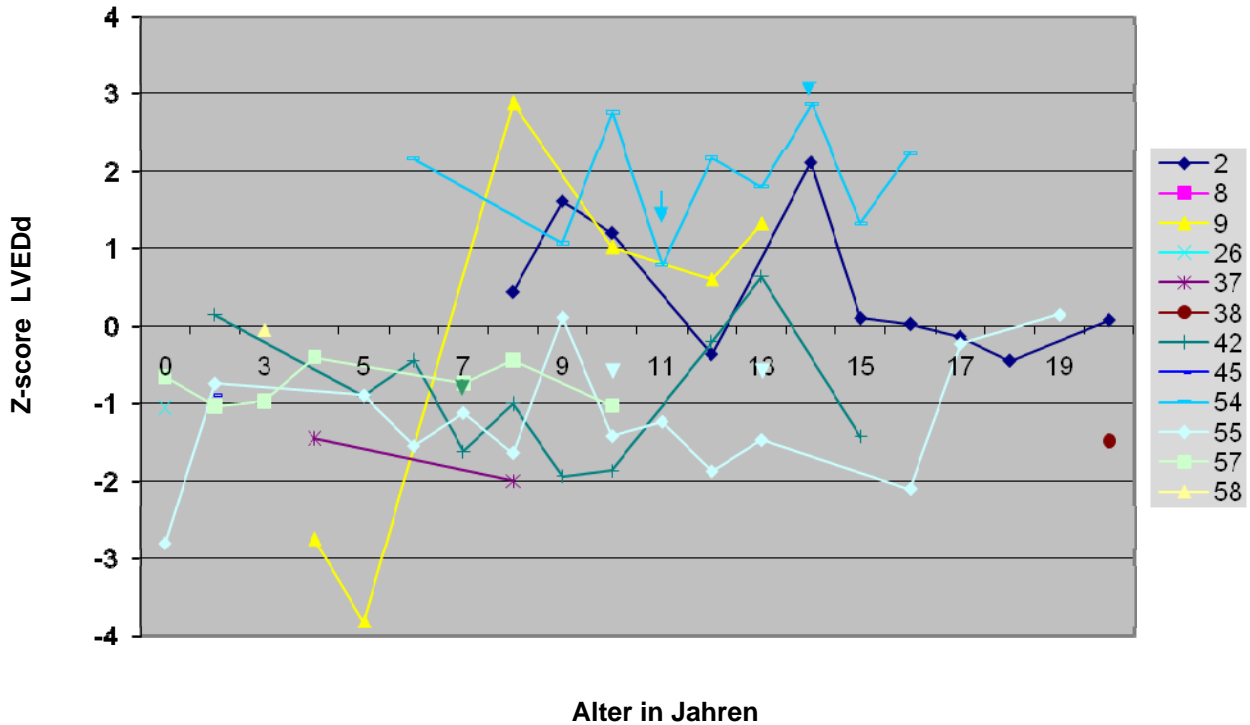


Graphik 34: Z-score der Interventrikularseptumdicke (y-Achse) im Verlauf (Alter in Jahren, x-Achse) mit Markierung der Interventionszeitpunkte (Pfeil)

Auch hier zeigt sich, dass bis zur letztmaligen Untersuchung alle IVSDs der Patienten im Normbereich liegen oder etwas zu klein sind (Pat. 9). Auffällig ist, dass die Dilatation bei den drei Patienten einen direkten Effekt auf die IVSD zu haben scheint. Patient Nr.55 wird mit einer Z-score-IVSD von 6,25 dilatiert und bessert sich in einem Zeitraum von neun Jahren auf einen Z-score von -0,24. Auch Patient Nr.54 wird bei einem Z-score von 6,8 dilatiert und bessert sich innerhalb von fünf Jahren auf einen Z-score von 0,4. Ebenso Patient Nr.42, dilatiert bei 3,8 und Besserung auf -0,1 in acht Jahren. Alle drei entwickeln nach Dilatation ausgehend von einem zu dicken Interventrikularseptum eine normwertige IVSD.

Auch bei mittelgradiger Aortenklappenstenose kann bereits eine muskuläre Hypertrophie vorliegen.

LVEDD (Maximaler innerer Durchmesser der linken Hauptkammer)

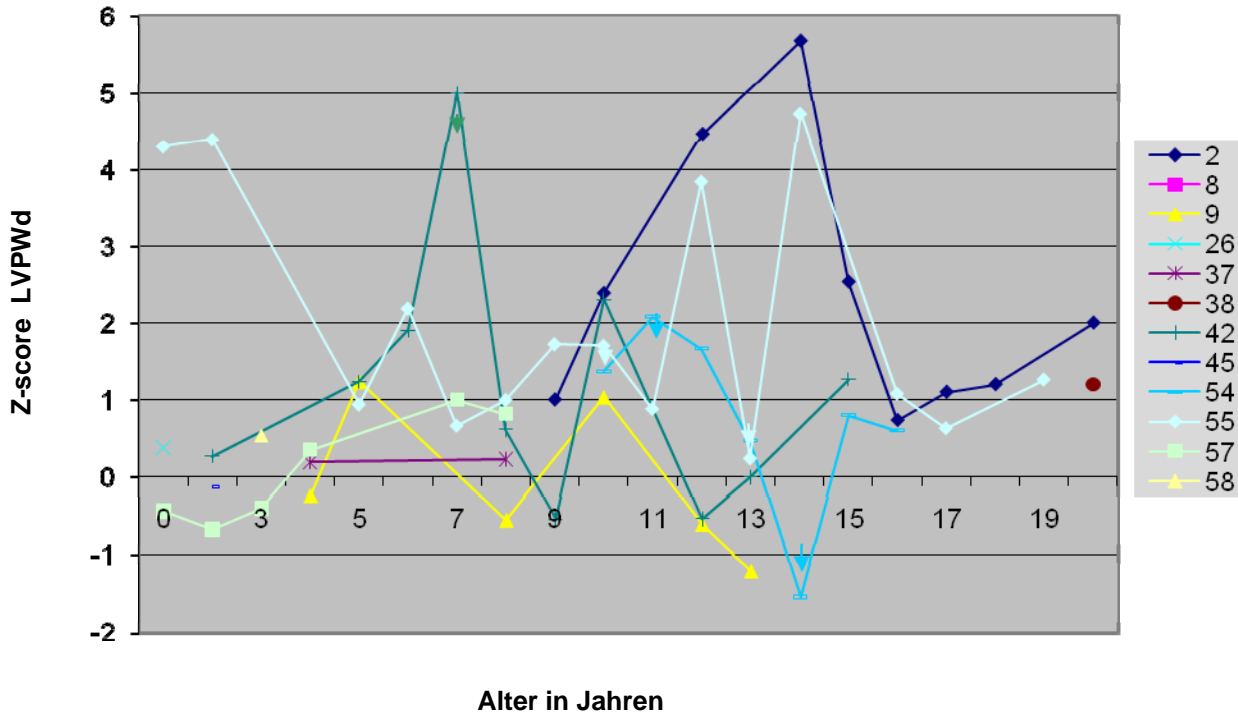


Graphik 35: Z-score LVEDD (y-Achse) im Verlauf (Alter in Jahren, x-Achse) mit Markierung der Interventionszeitpunkte (Pfeil)

LVEDD Z-scores rangieren bei Patienten mit einer mittelgradigen Aortenklappenstenose zwischen max. 2,2 und min. -2,8 bei Erstuntersuchung (median = 2,89, mean=2,88). Diese sind verglichen mit dem Normkollektiv leicht vergrößert. Betrachtet man aber die gesamte Grafik so fällt auf, dass bis auf zwei Ausnahmen alle Patienten innerhalb der Norm zwischen Z-score 2 und -2 für LVEDD liegen. Einen direkten Effekt auf die LVEDD scheint eine Dilatation (hier Pat. Nr. 42,54,52) nicht zu haben. Die LVEDD der betroffenen Patienten liegt in oder knapp außerhalb der Norm. Bei letztmaliger Untersuchung hat nur Patient Nr.54 einen leicht vergrößerten LVEDD, alle anderen sind normwertig.

Bei mittelgradiger Aortenklappenstenose liegt allenfalls nur eine geringfügige Dilatation des linken Ventrikels vor.

LVPWd (enddiastolische Hinterwanddicke des linken Ventrikels)

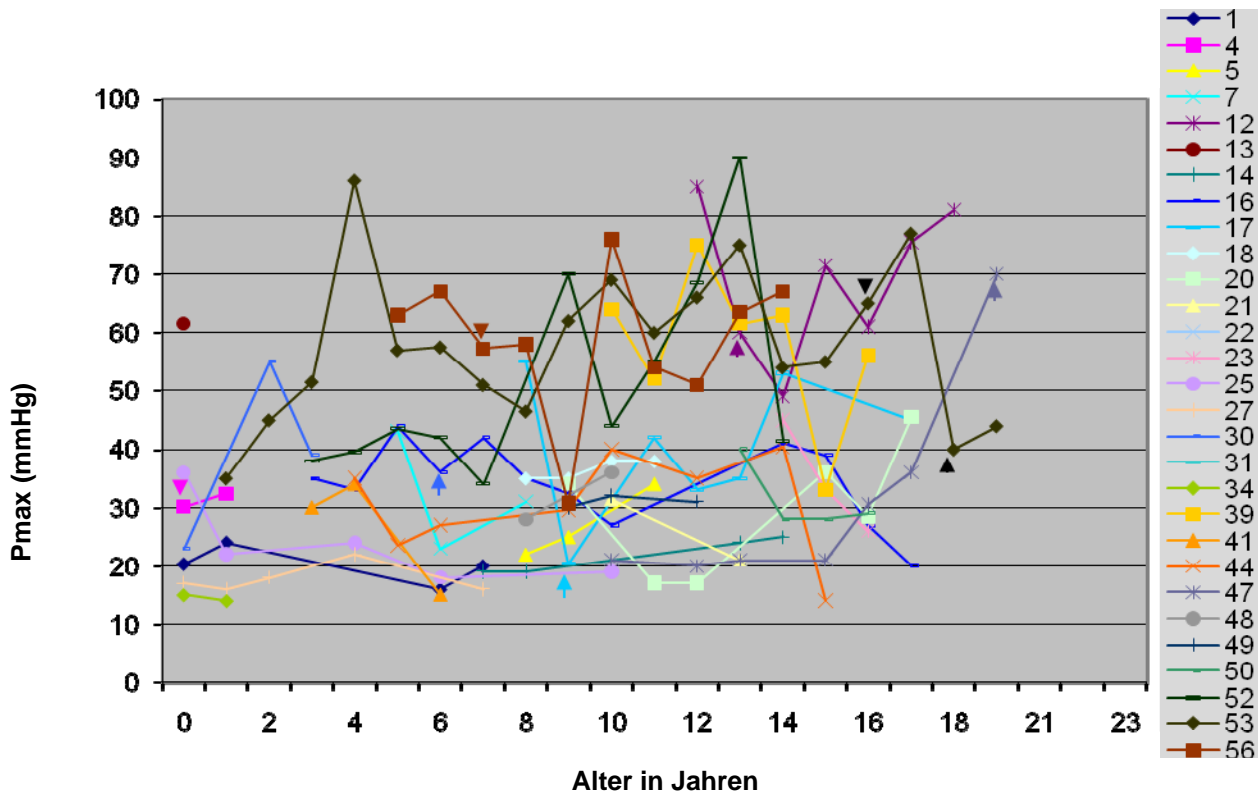


Graphik 36: Z-score LVPWd (y-Achse) im Verlauf (Alter in Jahren, x-Achse) mit Markierung der Interventionszeitpunkte (Pfeil)

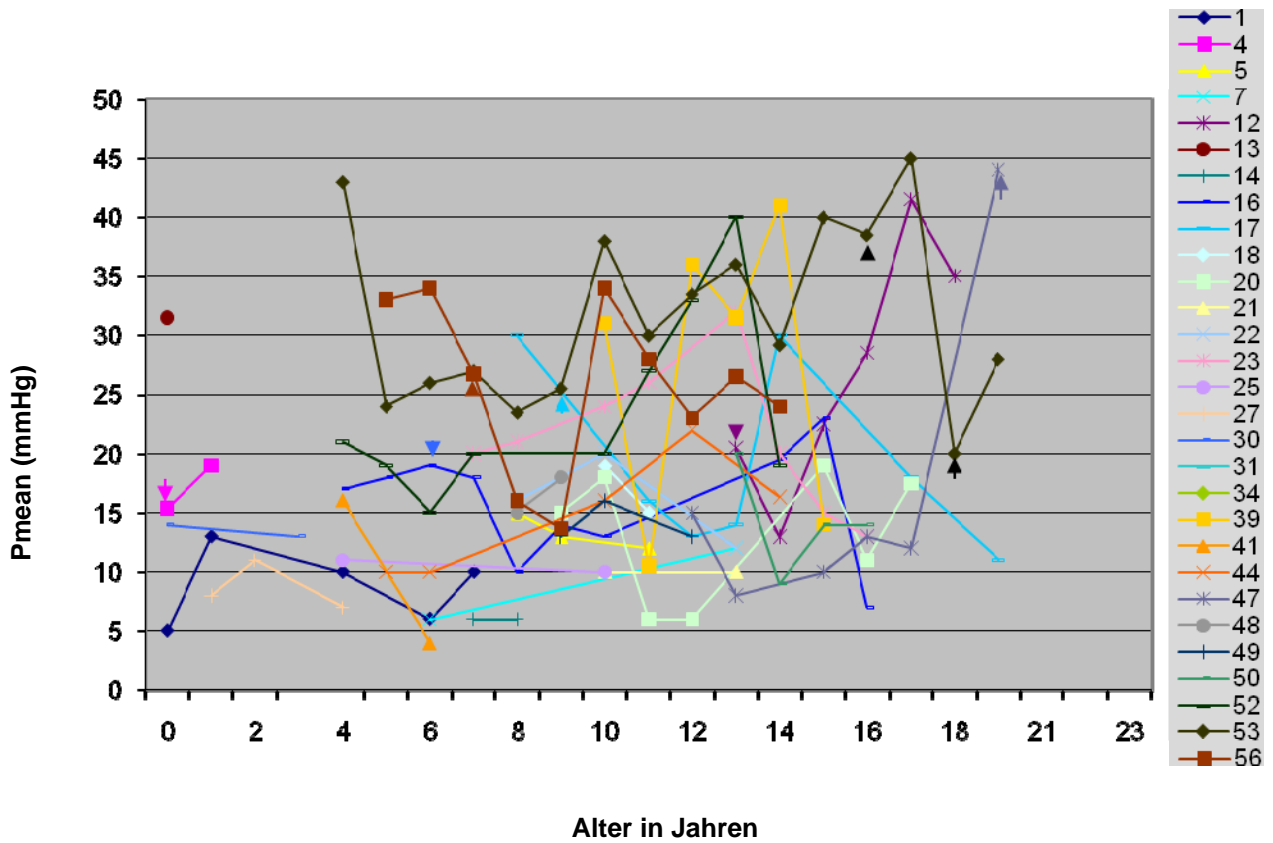
Bis auf drei Ausnahmen liegen alle Patienten bis zur letzten Vorstellung weitestgehend innerhalb der Norm. Patient Nr.42 entwickelt bis zum siebten Lebensjahr einen Z-score LVPWd von fünf, wird dilatiert und sein LVPWd bessert sich innerhalb von acht Jahren auf einen Z-score von 1,3. Patient Nr.55 stellt sich mit einem vergrößerten LVPWd vor (Z-score von 4,3), welcher sich im Verlauf ohne Dilatation bessert. Dieser wird dann bei normwertigem LVPWd mit zehn Jahren dilatiert (wegen hohen transvalvulären Gradienten), dann erneute Dilatation mit 13 Jahren bei ebenfalls normwertigem LVPWd (zu beiden Zeitpunkten vergrößert sich LVPWd nach Dilatation innerhalb von einem Jahr auf hohe Werte um 3,8 bzw. 4,7 bei deutlich niedrigeren maximalen und mittleren Druckgradienten. Ohne weitere Dilatation erholt sich dann auch LVPWd aufgrund der geringeren Belastung auf einen Wert von 1,3 innerhalb von fünf Jahren. Patient Nr.54 wird ebenfalls zweimal dilatiert, bewegt sich mit LVPWd aber stets innerhalb der Norm. Auch ohne Dilatation entwickelt Patient Nr.2 innerhalb von fünf Jahren eine Zunahme des Z-scores LVPWd von eins auf 5,7, um dann ohne Dilatation in weiteren sechs Jahren auf Normwerte abzufallen.

4.7.3 Verlauf bei leichtgradiger Aortenklappenstenose

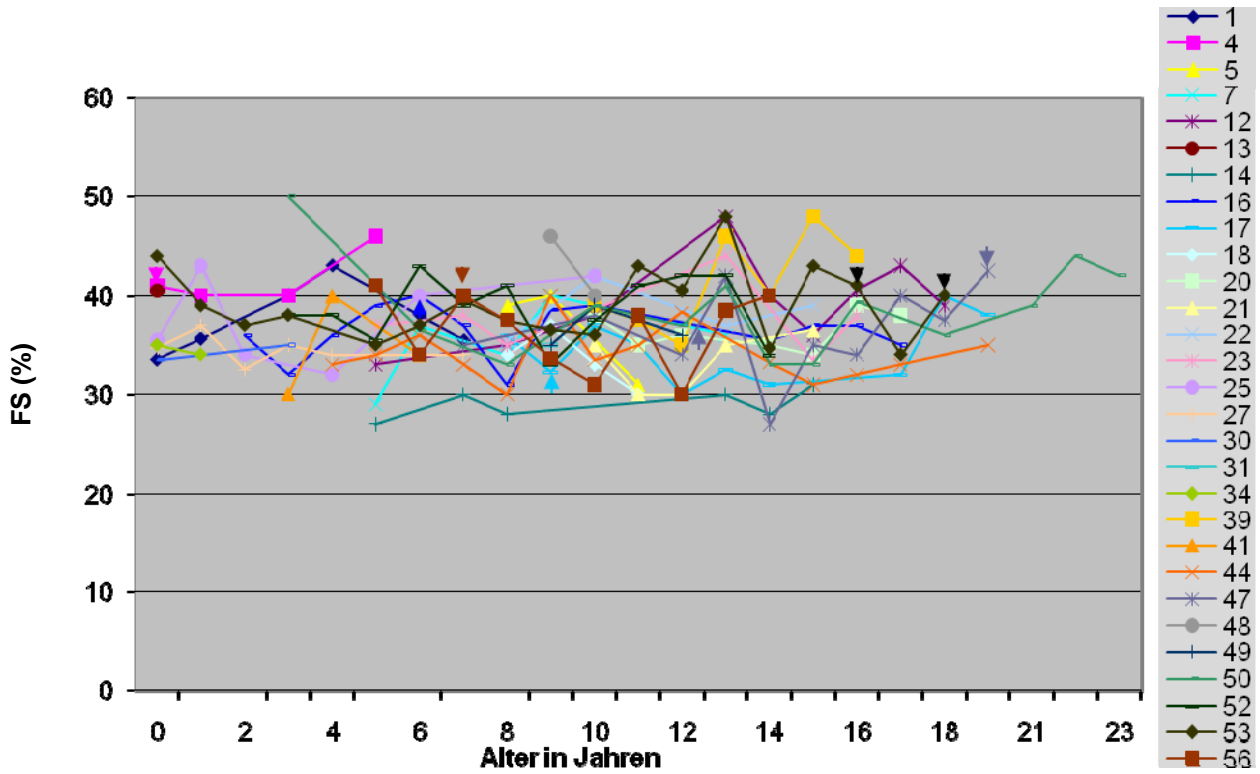
Wie bereits in einem vorherigen Kapitel beschrieben, verstirbt von den Patienten mit leichtgradiger Aortenklappenstenose kein einziger. Es kann jedoch eine Progression der einzelnen Parameter im Verlauf erfasst werden. Sieben dieser Patienten werden bis auf eine Ausnahme meist in höherem Lebensalter dilatiert (Median=9 Jahre) und dies aufgrund einer Zunahme des Stenosegrades mit Entwicklung körperlicher Symptome. Die Erfassung des maximalen Schweregrades im Verlauf der Erkrankung zeigte bereits, dass von 38 initial bei Diagnose leichtgradig eingestuften Patienten 39,5% eine Zunahme der Stenosierung erfahren. 21,1% der Patienten entwickeln eine mittelgradige, 18,4% der Patienten eine hochgradige Aortenklappenstenose. Dies wird durch die nun folgenden Graphiken beschrieben. Ein Patient musste nach erfolgreicher Dilatation mit 16 und 18 Jahren erneut dilatiert werden um eine langfristige Gradientenerniedrigung zu erzielen.



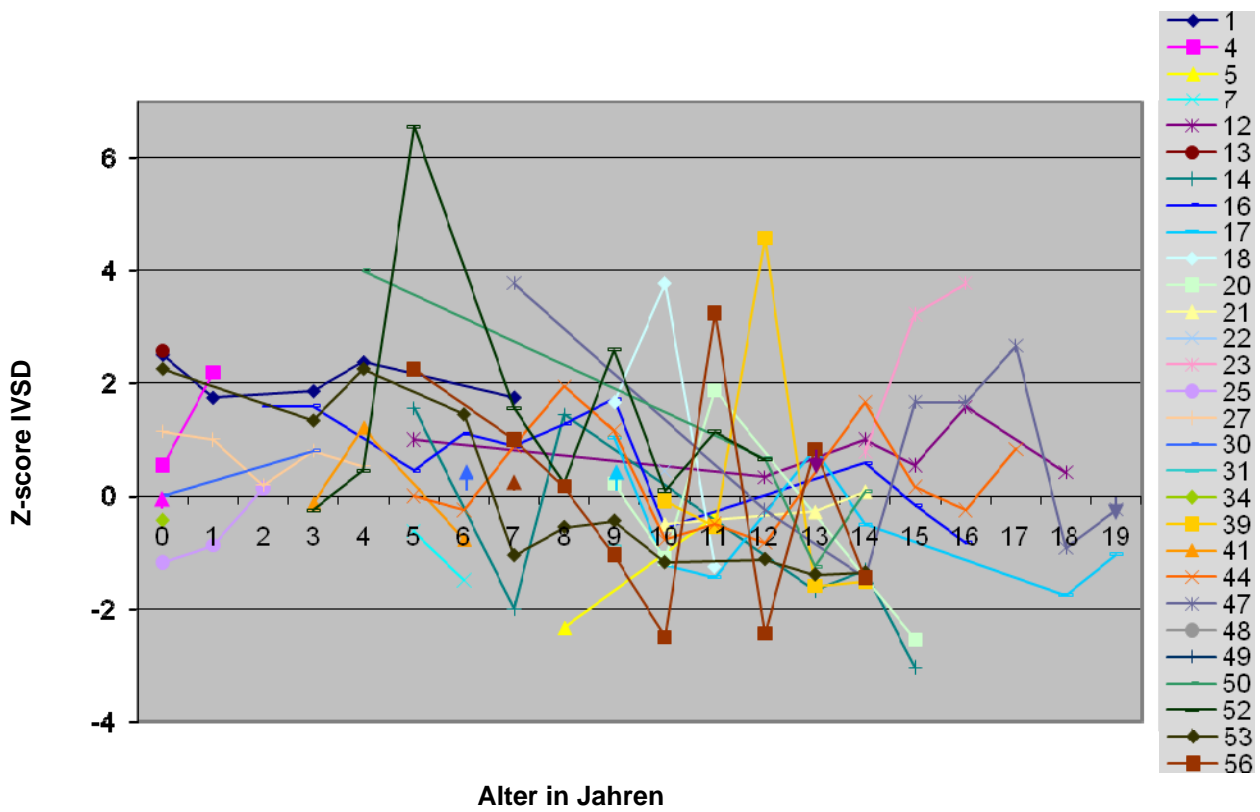
Graphik 37: maximaler Druckgradient (Pmax in mmHg, y-Achse) im cw-Doppler (Echokardiographie) im Verlauf (Jahre, x-Achse) mit den Zeitpunkten einer Intervention (Pfeil)



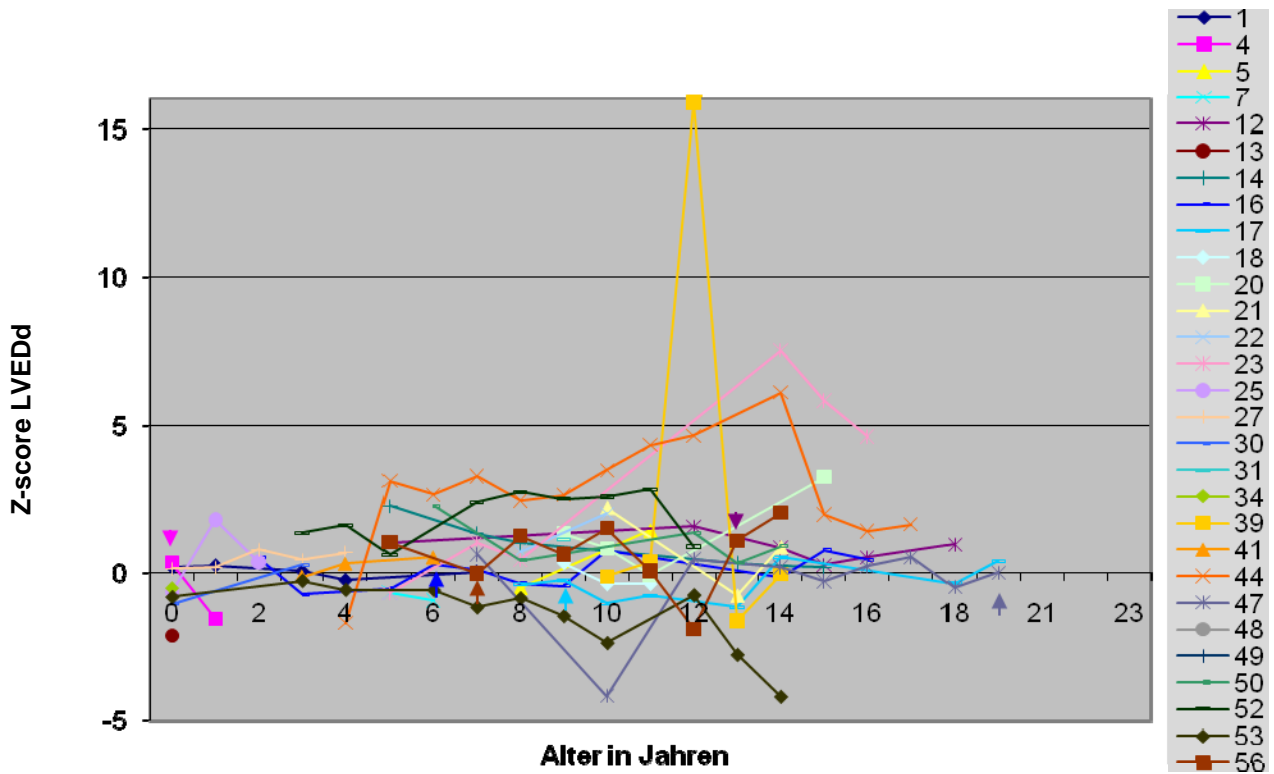
Graphik 38: mittlerer Druckgradient (Pmean in mmHg, y-Achse) im cw-Doppler (Echokardiographie) im Verlauf (Jahre, x-Achse) mit den Zeitpunkten einer Intervention (Pfeil)



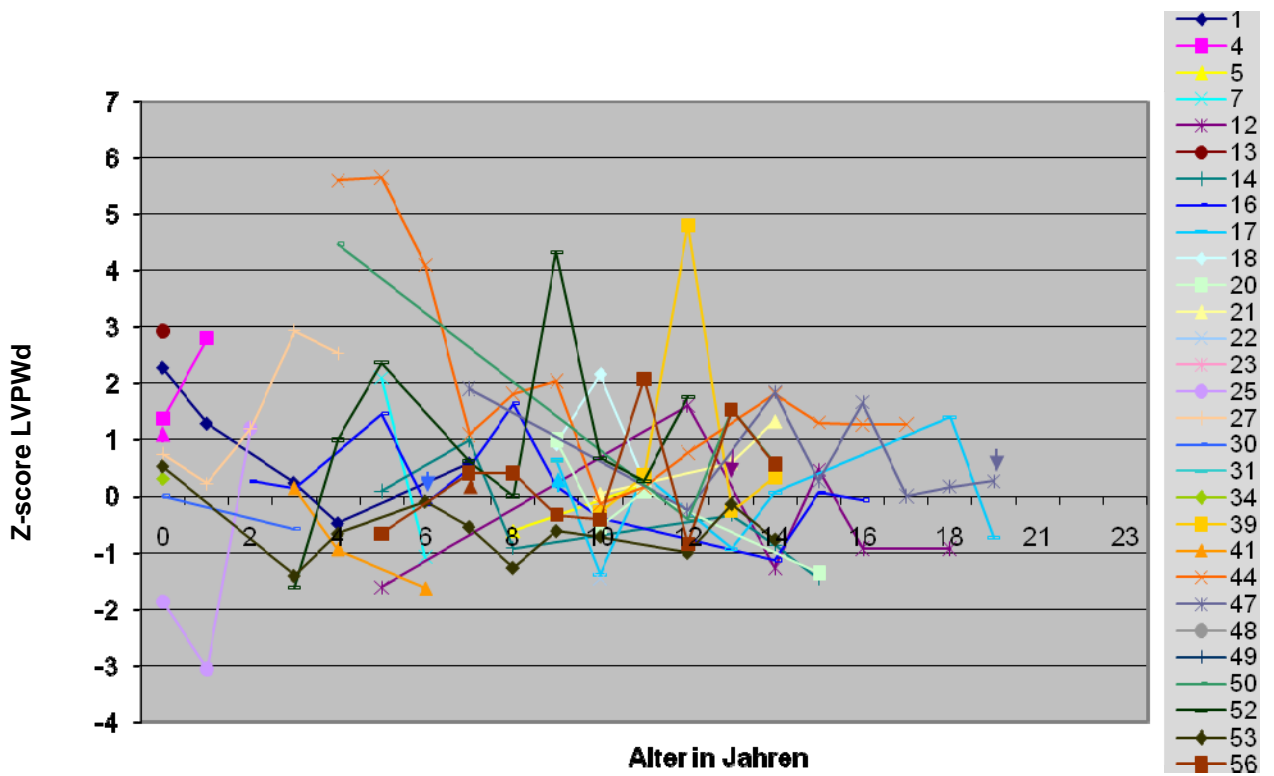
Graphik 39: Verlauf der Verkürzungsfraction (% , y-Achse) über die Zeit (Jahre, x-Achse)



Graphik 40: Z-score der Interventrikularseptumdicke (y-Achse) im Verlauf (Alter in Jahren, x-Achse) mit Markierung der Interventionszeitpunkte (Pfeil)



Graphik 41: Z-score LVEDd (y-Achse) im Verlauf (Alter in Jahren, x-Achse) mit Markierung der Interventionszeitpunkte (Pfeil)



Graphik 42: Z-score LVPWd (y-Achse) im Verlauf (Alter in Jahren, x-Achse) mit Markierung der Interventionszeitpunkte (Pfeil)

5 Diskussion

5.1 Studie

Diese Studie mit einer Fallzahl von 74 Patienten und einem Beobachtungszeitraum von bis zu 24 Jahren soll den Verlauf der kongenitalen valvulären Aortenstenose unseres Patientenkollektivs darstellen und mögliche prä- sowie postnatale prädiktive Faktoren aufzeigen. Dabei sollte zum Einen ein Schwerpunkt auf dem Verlauf der kritischen Aortenklappenstenose liegen als auch ein weiterer auf der Erfassung möglicher prädiktiver Parameter für den Verlauf einer Aortenklappenstenose. Hierbei wurden besonders die echokardiographischen Verlaufsparemeter vor und nach einer Intervention analysiert.

5.2 Patientengut

In unserem Patientengut waren 73% der betroffenen Patienten männlichen und 27% weiblichen Geschlechts. Dies entspricht einem Verhältnis von 2,7:1 mit einem Überwiegen des männlichen Geschlechts. Hier findet sich eine Übereinstimmung der bereits 1963 durch Braunwald et al. beschriebenen Knabenwendigkeit der Erkrankung. Hinsichtlich des Schweregrades ergab sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den Geschlechtern.

5.3 Verlauf der Aortenklappenstenose

5.3.1 Ausgangsbefund und Progression

Auch wenn es hinsichtlich des Schweregrades in Bezug auf das Gesamtkollektiv in unserem Patientengut keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern gab, so zeigte sich doch, dass eine kritische und mittelgradige Ausprägung häufiger beim männlichen Geschlecht zu beobachten war.

Bei der Mehrzahl der Patienten mit einer valvulären Aortenstenose nimmt die Problematik mit dem Alter zu (Ankeney et al., 1983; el-Said et al., 1972; Friedman et al., 1971). In unserem Patientenkollektiv ist interessant, dass ca. 40 % der initial als leichtgradig eingestuften Patienten sowie 43% der mittelgradig eingestuften Patienten über die Jahre eine Zunahme der Stenosierung zeigen. Insgesamt wiesen 28,4% aller erfassten Patienten eine Progression der valvulären Aortenstenose im Verlauf auf. Neben Campbell (1968) und Mody und Mody (1975) beobachten auch

Eroglu et al. (2006) eine Progression von ca. 33% der als initial leichtgradig eingestuften Patienten in einem Zeitintervall von 3,7 Jahren und empfehlen aufgrund dessen Verlaufskontrollen in halbjährigem Abstand.

Diese Ergebnisse stehen den Untersuchungen von Ardura et al. (2006) und Yap et al. (2007) entgegen, die einen relativ stabilen Gradienten bei leichtgradiger Aortenklappenstenose im Verlauf feststellen und ein Kontrollintervall von ein bis zwei Jahren empfehlen.

Die Wahrscheinlichkeit eine ausgeprägte Aortenklappenstenose zu entwickeln lässt sich zudem anhand des Stenosierungsgrades bei Erstdiagnose vorhersagen; nach Friedman et al. (1971), Hossack et al. (1980) und Mills et al. (1978) entwickeln nur 20% aus einer leichtgradigen eine mittelgradige Aortenklappenstenose wohingegen 60% der Patienten mit einer mittelgradigen Stenose eine hochgradige Stenose entwickeln.

Zusammenfassend weisen mehrere Studien, die sich mit dem natürlichen Verlauf der Aortenklappenstenose beschäftigen, auf eine Progression und Interventionsbedürftigkeit in 15-40% der Fälle hin (Keane et al., 1993; Kitchinger et al., 1993).

5.3.2 Pränataldiagnostik

Mit der Schwere der Aortenklappenstenose ergibt sich ein engeres Zeitfenster für den Zeitpunkt der Diagnose. Hochgradige und kritische Fälle werden pränatal bzw. innerhalb der ersten Lebenswoche, alle anderen Schweregrade bis zum 20. Lebensjahr erfasst. Die pränatale Erfassung von Patienten mit einer kritischen Aortenklappenstenose beträgt 59%.

61% der Patienten erhielt die Diagnose einer Aortenklappenstenose innerhalb der ersten sechs Lebensmonate. Bereits 24% wurden im Rahmen des pränatalen Screenings mittels fetaler Echokardiographie erfasst und erhielten in zehn von siebzehn Fällen die Diagnose einer kritischen Aortenklappenstenose. Dabei wurde die früheste Verdachtsdiagnose bereits in der 19. Schwangerschaftswoche gestellt.

Die fetale Echokardiographie im Rahmen der Pränataldiagnostik erlaubt heute die frühzeitige Erfassung kongenitaler Herzerkrankungen und hat sich als Standard zur Evaluation des Schweregrades einer Aortenklappenstenose etabliert (Staniczyk et al., 2005); die heute geläufigen echokardiographischen Parameter sind jedoch in ihrer prädiktiven Eigenschaften im Hinblick auf

das Auftreten von Symptomen begrenzt (Dal-Bianco et al., 2008). Mögliche prädiktive Faktoren für die intrauterine Entwicklung eines hypoplastischen Linksherzsyndroms aus einer kritischen Aortenklappenstenose wurden von Mäkikallio et al. (2006) beschrieben und beinhalten unter anderem eine schlechte linksventrikuläre Funktion.

Auch Chang et al. (1991) bestätigen die hohe Zuverlässigkeit der fetalen Echokardiographie in der Vorhersage einer kritischen linksventrikulären Ausflussbahnobstruktion und Kadar (2004) schreibt ihr einen wesentlichen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung zu.

Paladini et al. (2002) demonstrieren in ihrer Studie, dass eine zuverlässige Darstellung der Klappenanatomie bereits fetal möglich ist und empfehlen weiterhin bei Vorliegen einer positiven Familienanamnese die routinemäßige Suche nach einer bikuspiden Aortenklappe. Eine positive Familienanamnese liegt in 7,6% unseres Patientengutes vor, sie ist damit aber nicht wesentlich gegenüber der Normalpopulation mit geschätzten 4% erhöht.

5.3.3 Intrauteriner Verlauf

Studien die sich mit dem intrauterinen Verlauf bei fetaler Aortenklappenstenose befassen sind bislang rar und wurden nur um die Arbeitsgruppen von Tworetzky berichtet. Tworetzky et al. (2004) dokumentieren in ihrer Studie das linksventrikuläre Wachstum bei fetaler Aortenklappenstenose nach jeweils erfolgreichem bzw. frustanem Dilatationsversuch in-utero. Hochrisikopatienten, die eine Tendenz zur Entwicklung eines hypoplastischen Linksherzsyndroms bereits fetal zeigen, können demnach mit Hilfe der Echokardiographie erkannt werden und es wird so eine rechtzeitige intrauterine Intervention ermöglicht. In ihrer Studie weisen alle Patienten nach erfolgreicher intrauteriner Dilatation ein fortschreitendes linksventrikuläres Wachstum auf.

Kohl et al. (2000) führen die schwachen Ergebnisse früherer fetaler Ballondilatationen bei kritischer Aortenklappenstenose auf technische Probleme sowie eine hohe postnatale Mortalität zurück. In einer Untersuchung von McLean et al. (2006) zeigen zwar einige Feten nach Ballondilatation ein bedeutsames Wachstum linksventrikulärer Strukturen, jedoch sieht auch Gardiner (2008) bislang nur eine schleichende Entwicklung effektiver Therapien zum intrauterinen Management kardialer Erkrankungen. Einzelfälle mit positivem Ausgang nach intrauteriner Ballondilatation bei kritischer Aortenklappenstenose lassen hoffen; zur generellen Befürwortung

fehlt zurzeit aber noch ein genaueres Verständnis der Hämodynamik als auch eine Verbesserung der Kathertertechnologie (Allan et al., 1995).

Bei den nicht-kritischen Verlaufsformen trat in unserem Patientengut der intrauterine Verlauf nur in den Fällen hervor, bei denen neben einer Aortenklappenstenose weitere schwerwiegende Herzerkrankungen bestanden. Aufgrund dieser schwerwiegenden Begleiterkrankungen wurde in sechs Fällen eine vorzeitige Entbindung eingeleitet. Davon in drei Fällen wegen einer mütterlichen Indikation und in drei weiteren Fällen wegen einer Zustandsverschlechterung des Kindes. In keinem Fall wurde dabei im Rahmen einer echokardiographischen Untersuchung eine Zunahme der fetalen Aortenklappenstenose beobachtet. Im Gegensatz zur kritischen Verlaufsform, bei der intrauterin eine Mitralinsuffizienz, ein Erguss, ein reverser Fluss im Aortenbogen sowie eine Endokardfibroelastose auftraten, ließen sich diese zusätzlichen Faktoren bei nicht-kritischer Aortenstenose intrauterin nicht nachweisen. Einzig eine Reduzierung der linksventrikulären Kontraktilität konnte in vier Fällen diagnostiziert werden. Im Gegensatz dazu trat der intrauterine Verlauf bei kritischer Aortenklappenstenose deutlicher hervor. 64% der kritischen Fälle waren auffällig. Ein Kind musste intrauterin reanimiert werden und eine vorzeitige Entbindung erfolgte in vier Fällen aufgrund einer intrauterinen Verschlechterung der linksventrikulären Funktion mit zunehmender Hypokontraktilität und Dilatation. Auch Simpson und Sharland (1997) beobachteten bei 27 fetal diagnostizierten Aortenklappenstenosen ein gestörtes linksventrikuläres Wachstum mit eingeschränkter Ejektionsfraktion.

Wie auch in unserem Patientengut zu erkennen, interpretieren Sharland et al. (1991) die fetale linksventrikuläre Dysfunktion als Resultat verschiedener sich addierender Erkrankungen inklusive primärer linksventrikulärer Endokardfibroelastose und Mitralstenose.

5.3.4 Postnatale Symptomatik

Bei nicht-kritischer valvulärer Aortenstenose sind Patienten mit leichtgradiger Ausprägung oft lange Zeit beschwerdefrei und werden meist erst im Kindes- und Jugendalter auffällig. Beschwerden können sein: leichte Ermüdbarkeit, Belastungsdyspnoe, pektanginöse Beschwerden oder gar Synkopen (Braunwald et al., 1963).

Nach Cohen et al. (1972) und Moller et al. (1966) weisen 95% der Kinder ein normales Wachstum und eine regelrechte Entwicklung auf.

Bei kritischer Aortenklappenstenose jedoch zeigen die betroffenen Neugeborenen bereits unmittelbar postnatal Symptome in Form von Trinkschwäche, Tachypnoe, peripheren Ödemen sowie einem beginnenden Lungenödem als Zeichen eines Linksherzversagens. Diese Beschwerdesymptomatik deckt sich mit den Beobachtungen in unserem Patientenkollektiv.

5.3.5 Herzkatheter

Obwohl die Entscheidung über eine mögliche operative Intervention bereits über die Echokardiographie möglich ist, so ist eine Herzkatheteruntersuchung stets indiziert für die Durchführung einer herzkatheterbasierten Intervention. Eine Herzkatheteruntersuchung ist heute zur Diagnosestellung nicht mehr indiziert sondern nur noch zur geplanten Ballonvalvuloplastie. Eine Operation ist heute ohne vorherige Herzkatheteruntersuchung beim Neugeborenen gut möglich.

In unserem Patientengut wurde bei leicht- bis mittelgradigen Aortenklappenstenosen der Herzkatheter als rein diagnostisches Instrument zum Beispiel zur Bestätigung einer Verdachtsdiagnose oder zur weiteren Abklärung auffälliger Befunde eingesetzt, bei geringen Gradienten war keine unmittelbare Dilatation notwendig. Bei den kritischen Aortenklappenstenosen hingegen wurde eine Herzkatheteruntersuchung primär aufgrund einer akuten Notsituation bei zunehmender Instabilität oder direkt zur geplanten perkutanen Ballondilatation eingesetzt und dies meist innerhalb der ersten Lebenswoche.

Wenngleich das Hauptaugenmerk dieser Studie auf der Auswertung echokardiographischer Parameter liegt, so wurde auch eine Signifikanzanalyse der Herzkatheter-Parameter vorgenommen. Auch im Herzkatheter bestätigt sich die Beobachtung, dass das Vorhandensein eines pulmonalen Hypertonus ($p=0,00$), einer Mitralinsuffizienz ($p=0,001$) sowie einer herabgesetzten linksventrikulären Kontraktilität ($p=0,00$) einen prädiktiven Wert für den Verlauf der Erkrankung zu haben scheinen (Seite 41).

5.3.6 Therapie

Varadarajan et al. (2006) bestätigen eine Besorgnis erregende Prognose für konservativ behandelte Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose. Zudem bemerken Kirklin und Barrat-Boyes (1993), dass perinatal diagnostizierte Aortenklappenstenosen meist hochgradiger Natur sind und ohne zeitnahe Therapie innerhalb weniger Tage bis Wochen letal enden.

Somit ist eine verzögernde medikamentöse Therapie gerade bei der kritischen Aortenklappenstenose kontraindiziert (Harstreiter et al., 1963; Kugler et al., 1979; Moller et al., 1966;). Aufgrund einer geringeren Toleranz gegenüber einer Druck- und Volumenbelastung raten auch Satomi et al. (2001) zu einer baldigen Entlastung der Stenose nach Diagnosestellung.

5.3.6.1 Ballondilatation und chirurgischer Eingriff

Neugeborene mit kritischer Aortenklappenstenose sind sehr krank, können sich in ihrem Allgemeinzustand rapide verschlechtern und versterben ohne Intervention meist innerhalb von wenigen Wochen. Da eine Aortenklappenstenose oft bereits in-utero relevant ist, zeigen Neugeborene häufig eine Fibroelastose des linken Ventrikels, eine reduzierte linksventrikuläre Kontraktilität und in einigen Fällen eine Mitralklappensuffizienz.

Bevor eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt wird, sollte überlegt werden, ob der Patient von einem biventrikulären Eingriff profitiert. Rhodes et al. (1991) haben untersucht, welche Parameter für die Entscheidung von Bedeutung sind, eine biventrikuläre oder eher eine Norwood-Prozedur durchzuführen. Dabei entstand ein Punktesystem auf der Basis von mehreren linksventrikulären Strukturen. Deren Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit kleineren linksventrikulären Parametern eher von einer Norwood-Prozedur profitieren als von einer Valvulotomie. Auch Egito et al. (1997), Hawkins et al. (1998) sowie McCrindle et al. (2001) fügen hinzu, dass Patienten mit einem sehr kleinen linken Ventrikel und sehr kleinen Aorten- und Mitralklappenannuli einer Norwood-Operation oder einer Herztransplantation unterzogen werden sollten. Eine Studie der kinder-kardiologischen Abteilung der Universität Bonn aus dem Jahre 2008 vergleicht das Outcome einer Patientengruppe nach Durchführung einer Norwood-Sano-Palliation (RV-PA-Kanal) mit denen einer Norwood-Operation mittels modifiziertem Blalock-Taussig-Shunt (Vlajnic et al., 2009). Die Ergebnisse nach einer Norwood-Sano-Palliation waren signifikant besser als bei der bisherigen Versorgung mittels modifiziertem Blalock-Taussig-Shunt. Mehr als

95% der untersuchten Kinder nach einer Norwood-Sano-Palliation überlebten den Eingriff im Vergleich zu 55% nach einer modifizierten Blalock-Taussig-Versorgung. Die Ergebnisse der Norwood-Operation werden also mit wachsender Erfahrung deutlich besser. Weitere Studien müssen zeigen, dass die nachfolgende zweischrittige Fontan-Operation dann ebenfalls ein geringeres Risiko aufweist, um die Entscheidung zwischen einer Ballonvalvuloplastie und einer univentrikulären Versorgung bei einem grenzwertig großen linken Ventrikel zu vereinfachen.

Die Ballonvalvuloplastie hat sich (bislang) zur Therapie der Wahl bei Neugeborenen mit kritischer Aortenklappenstenose entwickelt (McC Crindle et al., 2001; McElhinney et al., 2005). Betrachtet man die Ergebnisse im Hinblick auf Verlauf, Effizienz des Eingriffs und Frequenz von wichtigen Komplikationen, so ist eine perkutane Ballonvalvuloplastie vergleichbar mit einer chirurgischen Valvuloplastie (McC Crindle et al., 2001; Mosca et al., 1995). Pedra et al. (2004) sprechen sogar von exzellenten Langzeitergebnissen. Jedoch ist der Erfolg einer Dilatation nicht immer gegeben (Villalba et al., 2002). Auch Egito et al. (1997) bestätigen, dass eine Ballondilatation bei Neugeborenen mit kritischer Aortenklappenstenose effektiv ist, wenn auch Reinterventionen häufiger sind (40%) als bei chirurgischer Kommissurotomie.

Trotz der Möglichkeit, die Ballongröße oder den Inflationsdruck anzupassen, so bleibt dieser Eingriff eine „blinder“. Da im Rahmen der Dilatation die Klappe an den Stellen reißt, die den geringsten Widerstand aufweisen, besteht die Gefahr einer Aortenklappeninsuffizienz (Lupinetti, 2004).

In unserer Studie werden solitäre perkutane Ballondilatationen erfolgreich bei sechs Patienten mit leichtgradiger (im Verlauf Progression zur mittelgradigen und hochgradigen AS), bei fünf Patienten mit mittelgradiger, drei Patienten mit hochgradiger sowie neun Patienten mit kritischer Aortenklappenstenose durchgeführt. Bei einem Patienten mit leichtgradiger Stenose sowie einem mit hochgradiger Stenose musste mindestens eine Redilatation bei steigendem Gradienten erfolgen. Sechs der Patienten mit kritischer Aortenklappenstenose erhielten eine Ballondilatation in Kombination mit weiteren Eingriffen: Dilatation einer Mitralstenose (1X), Rashkind Manöver (3X), Kommissurotomie (1X) sowie einmalig mit Dilatation einer Aortenisthmusstenose sowie Mitralklappenstenose. Es handelt sich um eine retrospektive Studie mit zum Teil relativ „altem“ Patientengut. Die Indikation für eine Ballonvalvuloplastik besteht für alle Patienten mit kritischer Aortenklappenstenose, die einer biventrikulären Korrektur zugeführt werden sollen. Für den

selektiven Blutfluß in den linken Ventrikel sollte daher das Foramen ovale nicht dilatiert werden. In verzweifelten Fällen und bei im Verlauf univentrikulärer Reparatur kann die Eröffnung des Foramen ovale als Notfall- oder Palliativeingriff indiziert sein. Im Verlauf ist dann ggf. eine Stent-Implantation in den Duktus arteriosus Botalli mit bilateralem Pulmonalisbändchen (Giessen-Prozedur) zu diskutieren. Eine Dilatation der Mitralklappe bei Mitralstenose ist im Neugeborenenalter als Notfalleingriff zu werten und beinhaltet eine hohe Mortalität.

Neben einem Aortenklappenersatz bei einem Patienten mit mittel-hochgradiger Aortenklappeninsuffizienz wurde im Wesentlichen die Kommissurotomie als chirurgischer Eingriff der Wahl in acht Fällen durchgeführt und sorgte im weiteren Verlauf bis auf eine Ausnahme für einen erniedrigten transvalvulären Gradienten. Dabei scheint der langfristige Erfolg dieses Eingriffs von der Morphologie der Klappe abzuhängen. Bhabra et al. (2003) zeigen eine 33% Wahrscheinlichkeit einer Reinterventionsfreiheit bei zweisegliger gegenüber einer 92% Wahrscheinlichkeit bei dreisegliger Morphologie der Aortenklappe über zehn Jahre.

In einer Studie von Bauer et al. (2004) und Connolly et al. (2000) ist ein Aortenklappenersatz trotz präoperativer hochgradiger linksventrikulärer Dysfunktion, einem erniedrigten transvalvulären Druckgradienten sowie einer erhöhten operativen Mortalität mit einer deutlich verbesserten linksventrikulären Funktion verbunden, wobei das Überleben vom frühen Zeitpunkt der Intervention abhängig ist.

5.3.7 Postinterventioneller Verlauf

Bis auf einen Patienten mit mittelgradiger Aortenklappenstenose, der eine akute Verschlechterung hin zu einer hochgradigen bis kritischen Aortenklappenstenose erfährt, versterben nur Patienten mit einer kritischen Ausprägung der Aortenklappenstenose (59%). In fünf Fällen mit kritischer Aortenklappenstenose ergibt die Ballondilatation im postinterventionellen Verlauf eine langfristige Besserung ohne bisherige Notwendigkeit einer weiteren Intervention. Neun Patienten mit kritischer Aortenklappenstenose versterben im Verlauf nach Dilatation; ein Kind ohne Intervention unmittelbar nach Geburt. Ein Patient muss redilatiert werden mit langfristiger Besserung; ein Patient verbleibt unauffällig. Bereits Pelech et al. (1987) erkannten in einer frühen Studie, dass die Überlebenschance bei kritischer Aortenklappenstenose sehr gering ist. Nach Robinson et al. (2000) liegt die Überlebensrate für Patienten mit hochgradiger bis kritischer Aortenklappenstenose nach drei Jahren bei 76%, bei duktusabhängiger Perfusion bei 38%. Neue

Untersuchungen von Fratz et al. (2008) zeigen jedoch sehr gute Langzeitergebnisse mit einer 10 Jahres-Freiheit eines Aortenklappenersatzes bei 2/3 der Patienten. Diese Ergebnisse sind aber sehr wahrscheinlich abhängig von der Patientenauswahl, da Patienten mit abnormaler Aortenklappenanatomie nicht in die Studie miteinbezogen wurden.

Der Verlauf bei kritischer Aortenklappenstenose ist abhängig von den anatomischen Gegebenheiten, der funktionellen Integrität der linksventrikulären Strukturen sowie der Effektivität der gewählten Intervention (Latson et al., 1981; Lofland et al., 2001). Neugeborene mit kritischer Aortenklappenstenose stellen eine heterogene Gruppe dar, deren Prognose wesentlich vom Ausmaß der Hypoplasie des linken Ventrikels und der Mitralklappe und bereits eingetretener Myokardveränderungen (Endokardfibroelastose) bestimmt wird (Rhodes et al., 1991).

Patienten die im Verlauf ihrer Erkrankung eine Intervention benötigen, erfahren oft eine Reintervention (Sandor et al., 1980; Wheller et al., 1988). In unserem Patientengut mussten vier Patienten redilatiert werden, um eine zufriedenstellende Druckerniedrigung zu erreichen.

In ihrer Studie wiesen McElhinney et al. (2005) eine Reinterventionsrate von 53% auf. Sie führten diese auf ein "junges Alter bei Ersteingriff", einen hohen transvalvulären Gradienten sowie eine zu geringe Druckreduzierung im Rahmen des ersten Eingriffs zurück wobei aufgrund des Risikos einer Aorteninsuffizienz im Regelfall eine vorsichtige Klappendilatation mit ggf. verbleibendem Restgradienten durchgeführt wurde. Auch Knirsch et al. (2008) und McCrindle et al. (1996) sehen einen Zusammenhang zwischen einem frühen Interventionsalter unter 28 Lebenstagen, Latiff et al. (2003) gar in der ersten Lebenswoche, und einer hohen Reinterventionsrate. Zusätzlich erfahren laut Knirsch et al. (2008) Patienten mit reduzierter systolischer Funktion eine kürzere Interventionsfreiheit. Nach Hawkins et al. (1998) erfolgt eine Reintervention meist aufgrund einer erneuten linksventrikulären Ausflussbahnobstruktion und laut Gaynor et al. (1995) nur selten wegen einer Regurgitation, die dann zu einer chirurgischen Intervention führt.

Nach Peuster et al. (2002) ist eine Redilatation mit einem erhöhten Risiko verbunden, eine hochgradige Aortenklappeninsuffizienz zu entwickeln, und es sollte daher eine chirurgische Therapie präferiert werden. Sie wiesen in ihrer Studie ein ähnliches Patientengut auf wie unseres, deren 17 Patienten mit kritischer Aortenklappenstenose in 14 Fällen nach Durchführung einer perkutanen

Ballondilatation eine anhaltende Druckerniedrigung erfahren. Drei Patienten mussten redilatiert und ein Patient stirbt aufgrund von Linksherzversagen bei Endokardfibroelastose.

Im mittel- bis langfristigen Verlauf unterscheidet sich laut McCrindle et al. (2001) eine chirurgische von einer perkutanen Ballonvalvuloplastie im Vorkommen einer bedeutenden Aortenklappeninsuffizienz (eher Ballonvalvuloplastie) und einer Residualstenose (eher chirurgische Valvotomie).

Han et al. (2007) sehen die Möglichkeit, dass sich linksventrikuläre Strukturen nach Intervention normalisieren, jedoch bedingt die persistierende Mitralklappenhypoplasie eine Limitation des Langzeitmanagements.

Bedauerlicherweise ist der Erfolg der besten Eingriffe, vor allem der chirurgischen Interventionen, durch das Vorhandensein einer Endokardfibroelastose, einer niedrigen Auswurffraktion sowie eines hohen linksventrikulären enddiastolischen Druckes bei kritischer Aortenklappenstenose limitiert und die Mortalität dieser Neugeborenen wird zwischen neun und 33% angegeben (Gundry und Behrendt, 1986; Karl et al., 1990; Pelech et al., 1987; Turley et al., 1990).

5.4 Prädiktive Kriterien

5.4.1 Fetale Parameter

Bislang gibt es nur wenige Studien zur Erfassung pränataler echokardiographischer Parameter, die für den Verlauf einer Aortenklappenstenose von Bedeutung sind. Mäkikallio et al. (2006) identifizierten echokardiographische Parameter, welche eine Vorhersage über die Entwicklung einer intrafetalen Aortenklappenstenose hin zu einem hypoplastischen Linksherzsyndrom erlauben. Dies soll die Patientenauswahl zur Durchführung einer Valvuloplastie erleichtern und deren Prognose verbessern, da dieser Eingriff vor Entwicklung einer Linksherzhypoplasie erfolgen muss, um eine Progression der Stenose verhindern zu können. Bei Feten mit einer Aortenklappenstenose und einer normalen linksventrikulären Größe ließen diese Parameter leider keine Vorhersagen zu. Zeigten Feten bereits eine Entwicklung hin zum hypoplastischen Linksherzsyndrom, so wiesen diese meist einen reversen Blutfluss im Aortenbogen, einen Links-Rechts-Shunt über das Foramen ovale, einen monophasischen Mitralklappeneinstrom sowie eine mittel- bis hochgradige linksventrikuläre Funktionsstörung auf. Eine biventrikuläre Korrektur bei kritischer

Aortenklappenstenose in-utero war bei den Feten möglich, die einen Vorwärtsfluß über den Aortenbogen, keinen restriktiven Einstrom in den linken Ventrikel und eine normale linksventrikuläre Funktion vor der 30.SSW hatten.

Obwohl sich in unserer Studie solitäre intrauterine Marker für einen ungünstigen Verlauf aufgrund der geringen Menge an kritischen Aortenklappenstenosen nicht signifikant nachweisen lassen (S.49, Tab.10), ergibt jedoch die Kombination einzelner Parameter einen signifikanten Zusammenhang zum Überleben/Versterben des Patienten. Diese sind wie bereits beschrieben (S.50, Tab.11): Mitralinsuffizienz, reverser Fluss über den Duktus arteriosus Botalli in den Aortenbogen, eine eingeschränkte linksventrikuläre Kontraktilität, eine linksventrikuläre Dilatation sowie eine bereits intrauterin zunehmende Aortenklappenstenose. Die Kombinationen aus zunehmender Aortenstenose und eingeschränkter linksventrikulärer Kontraktilität (FS kleiner 20%; $p=0,025$), einem reversen Fluss über einen persistierenden Duktus arteriosus Botalli und einer Mitralinsuffizienz ($p=0,046$) sowie einem dilatierten linken Ventrikel und einer Mitralinsuffizienz ($p=0,046$) zeigen einen signifikanten Zusammenhang zum Verlauf (Tab.11, S.50).

Bei den nicht-kritischen Aortenklappenstenosen wurde in keinem Fall im Rahmen einer echokardiographischen Untersuchung eine Zunahme der Aortenklappenstenose beobachtet. Ebenfalls treten im Gegensatz zur kritischen Verlaufsform weder eine Mitralinsuffizienz, ein Erguss, ein reverser Fluss noch eine Endokardfibroelastose auf. Einzig eine Reduzierung der linksventrikulären Kontraktilität konnte in vier Fällen diagnostiziert werden.

Wenngleich auch eine fetale Endokardfibroelastose bei der kritischen Aortenklappenstenose keine Signifikanz zum Verlauf zeigt, so nehmen wir doch an, dass sie bei einer größeren Fallzahl durchaus signifikant sein könnte. Allerdings ist sowohl prä- wie auch postnatal die echokardiographische Darstellung der Endokardfibroelastose nicht immer quantitativ möglich. Weitere Studien sind notwendig um zu klären, ob sich eine endokardiale Fibroelastose aufgrund der erhöhten Druckbelastung des linken Ventrikels entwickelt oder ob sie eine eigenständige Erkrankung darstellt, deren Progression nicht mehr zu stoppen ist, wenn sie erst einmal aufgetreten ist.

Dies wird durch zukünftige Studien zu klären sein, die sich mit der fetalen Echokardiographie in Hinblick auf die Erfassung prädiktiver Parameter beschäftigen werden.

5.4.2 Postnatale echokardiographische Faktoren

Heutzutage ist die Echokardiographie zur Abklärung einer kongenitalen Aortenklappenstenose sensitiv und spezifisch genug, um eine diagnostische Herzkatheteruntersuchung überflüssig zu machen (Hagler et al., 1986; Huhta et al., 1987; Krabill et al., 1987).

Bereits Latson (1981) deutet an, dass M-Mode- und 2D-Echokardiographie gut zur Beurteilung der linksventrikulären Größe herangezogen werden können. Zudem vermittelt die 2D-Echokardiographie wichtige Informationen über funktionelle und anatomische Läsionen. So spielen nach Cazzaniga et al. (1998) der Grad der Aortenklappeninsuffizienz sowie endomyokardiale Anomalien eine wichtige Rolle für den mittelfristigen Verlauf der Erkrankung. In unserem Patientengut wurde echokardiographisch bei kritischer Aortenklappenstenose keine Aortenklappeninsuffizienz (präoperativ/präinterventionel) beschrieben.

Nach einer Analyse von Hawkins et al. (1998) haben folgende Faktoren Einfluss auf den (malignen) Verlauf der kritischen Aortenklappenstenose: endokardiale Fibroelastose, junges Alter und geringe Körperoberfläche. Den besten Vorhersagewert für eine späte Reintervention wies der präoperativ bestimmte Aortenannulus auf. Leider konnte dieser Wert in unserer Studie nur unzureichend erfasst werden. Weitere Studien bestätigen den prädiktiven Wert von Endokardfibroelastose sowie „jungem Alter“ (Gundry et al., 1986). Auch Egito et al. (1997), die sich speziell mit Neugeborenen unter drei Monaten auseinandergesetzt haben, sehen neben einer linksventrikulären Hypoplasie vor allem die Endokardfibroelastose als wichtigen prädiktiven Faktor für die frühe und späte Mortalität. Dies wird ebenfalls durch Ladusans et al. (1989) sowie Lofland et al. (2001) bestätigt. Weder anhand der fetal noch mit den postnatal erfassten Parametern ließ sich einer Endokardfibroelastose eine Signifikanz zuweisen, wenngleich wir einen Zusammenhang zum Verlauf bei größerer Patientenzahl vermuten.

Auch wenn eine Normalisierung der Größenverhältnisse nach perkutaner Ballonvalvuloplastie erreicht wird, so haben dennoch weitere funktionelle Anomalien der Aorten- und Mitralklappe sowie des linken Ventrikels Einfluss auf die langfristigen Ergebnisse (McElhinney et al., 2005). Im Rahmen unserer Studie wurden einige echokardiographische Parameter auf ihren prädiktiven Charakter hin untersucht. Bezogen auf die Gesamtheit aller untersuchten Aortenklappenstenosen wiesen folgende echokardiographische Parameter einen signifikanten Zusammenhang zum Verlauf der Stenose auf: linksventrikuläre Dilatation und Hypertrophie, Mitralsuffizienz und

Mitralstenose, Trikuspidalinsuffizienz, eine retrograde Perfusion der Aorta sowie das Vorhandensein eines pulmonalen Hypertonus (Tabelle 6.a/6.b Seite 34-35). In einer Studie von Hammon et al. (1988) gab es keine überlebenden Patienten mit kritischer Aortenklappenstenose und einem linksventrikulären Volumen kleiner 20ml/m^2 (der Körperoberfläche). Eine erhöhte Mortalität zeigte sich auch bei präinterventionell erhöhtem mittleren Pulmonalarteriendruck größer 50mmHg . Dies trifft auch auf zwei unserer Patienten mit kritischer Aortenklappenstenose sowie pulmonalem Hypertonus zu, die postpartal versterben. Rhodes et al. (1991) haben einen Überlebensscore errechnet, der auf ihrer Analyse morphologischer Besonderheiten bei 65 Neugeborenen und Säuglingen mit kritischer Aortenklappenstenose beruht. Demnach ist die Größe des linken Ventrikels nicht für das Überleben des Kindes entscheidend, wenn nicht gleichzeitig eine adäquat große Mitralklappe vorhanden ist und das Volumen, die Muskelmasse des linken Ventrikels und seine Ausflußbahn genügend groß sind. Dies können wir nur bestätigen. Gerade die Patienten, welche eine kritische Aortenklappenstenose in Kombination mit einem hypotrophen linken Ventrikel sowie einer hochgradigen Mitralklappenstenose aufweisen haben ein sehr schlechtes Outcome (Seite 36). Eine schlechte Prognose haben laut Rhodes et al. (1991) Patienten mit einem Mitralklappenannulus kleiner 9mm (oder einer kleinen Mitralklappenfläche), einem linksventrikulären Volumen kleiner 20ml/m^2 , linksventrikulären „inflow dimensions“ kleiner 25mm , Endokardfibroelastose, oder einem Aortenklappenannulus kleiner 5mm im Durchmesser (Leung et al., 1991; Rhodes et al., 1991). Anhand der nur geringen Anzahl an erfassten Aortenannuli-Durchmesser bei kritischer Aortenklappenstenose läßt sich in unserer Studie leider keine Signifikanz nachweisen. Die wenigen erfassten Annuli-Durchmesser (Graphik sechs Seite 37) lassen jedoch vermuten, dass ein geringer Aortenklappendurchmesser mit einer erhöhten Letalität verbunden ist. Die Patienten unseres Patientenkollektives mit kritischer Aortenklappenstenose und geringem Aortenklappendurchmesser versterben im Verlauf. Auch Agnoletti et al. (2006) sehen in einem kleinen Aortenklappenannulus einen limitierenden Faktor. In einer ähnlichen Studie beschreiben Leung et al. (1991), dass ein zufriedenstellendes operatives Ergebnis bei einem Mitralklappendurchmesser kleiner 9mm und einem Aortenklappendurchmesser kleiner 5mm nicht erreicht werden kann. Schleich et al. (1993) belegen zudem einen prädiktiven Wert von Aortenannuli kleiner sieben Millimeter sowie einem geringen postinterventionellen Gradienten. Kitchinger et al. (1995) sehen im kleinen Aortenannulus einen prädiktiven Faktor für ein schlechtes Outcome, Hawkins et al. (1998) als Faktor für eine mögliche Reintervention. McElhinney et al. (2005) merken an, dass bei vielen Patienten mit kritischer Aorten-

klappenstenose diese nicht nur stenotisch und dysplastisch ist. Vielmehr weisen diese Patienten oft auch weitere hypoplastische Strukturen wie einen kleinen Aortenannulus auf. Dieser lag in ihrer Studie, wie auch in unserer, vor einer Intervention bei kleiner Z-score minus eins. Ihre Studie ergab, dass es keine wesentliche Korrelation zwischen der Größe des Aortenannulus und Aortenwurzel und dem Auftreten einer postinterventionellen Aortenklappenstenose und Insuffizienz gibt. Wie auch bei einem unserer Fälle normalisierte sich der Z-score des Aortenannulus nach Intervention innerhalb eines Jahres. Eine Signifikanz der Parameter „Aortenbogenhypoplasie“ und einer „Aortenisthmusstenose“ ließ sich weder anhand der echokardiographischen noch im Rahmen der im Herzkatheter erfassten Werte belegen.

Der Ansicht, dass auch das linksventrikuläre Volumen eine entscheidende Rolle spielt, stehen Studien von Hammon et al. (1988) entgegen. In unserer Analyse haben Patienten mit kleinem linken Ventrikel jedoch ein schlechteres Outcome als Patienten mit einem zunächst hypertrophen Ventrikel (Seite 66, LVEDd). Dies zeigt sich auch in der signifikanten Beziehung zwischen Funktion des linken Ventrikels, ausgedrückt durch die systolische Durchmesserverkürzung, und dem Verlauf (Seite 60). Patienten mit einem muskelstarken linken Ventrikel und einem hohen transvalvulären Gradienten zur Erzeugung einer annähernd normalen Durchmesserverkürzung haben eine größere Überlebenschance als Patienten mit einem muskelschwachen linken Ventrikel.

Parsons et al. (1991) zeigen signifikante Unterschiede zwischen Patienten die überleben und denen die versterben in: Alter bei Intervention, Mitralklappendurchmesser, linksventrikulärem enddiastolischen Durchmesser und weiteren Parametern. Robinson et al. (2000) nennen die Mitralklappenstenose sowie einen Aortenklappendurchmesser kleiner sechs Millimeter, McCrindle et al. (1996) ebenfalls einen kleinen Aortenannulus, eine enge Aortenwurzel sowie aufsteigende Aorta, Alter kleiner drei Monate, einen hohen präoperativen Gradienten sowie zu kleine Ballons als wichtige Risikofaktoren. Im Rahmen unserer Analyse ließ sich ein „hoher präoperativer Gradient“ als Risikofaktor nicht bestätigen (siehe Seite 58/59). Zu den hier genannten Faktoren fügen Reich et al. (2004) noch eine bikuspidale Aortenklappe, eine Funktionseinschränkung des linken Ventrikels oder der Mitralklappe und geringe operative Erfahrung hinzu. Eine morphologische Auffälligkeit der Aortenklappe lag auch in vielen Fällen unseres Kollektivs vor, eine Signifikanz zum Verlauf ließ sich jedoch nicht nachweisen (Seite 70).

Obwohl ein retrograder Fluss in den grossen Gefäßen in der Literatur im Wesentlichen in der Fetaldiagnostik Beachtung findet, so ließ sich sowohl fetal (in Kombination mit einer Mitralinsuffizienz, Seite 50) als auch postnatal eine Signifikanz zum Verlauf nachweisen (Seite 36). Dies deckt sich mit Beobachtungen durch Mäkikallio et al. (2006), wonach Feten mit einem retrograden Fluss und weiteren signifikanten Parametern zu der Entwicklung eines hypoplastischen Linksherzsyndroms neigen. Auch Wloch et al. (2004) weisen einem retrograden Fluss im Aortenbogen eine Signifikanz zu. Deren Patienten mit bereits fetal diagnostizierter Aortenklappenstenose zeigten zudem einen kleinen linken Ventrikel sowie eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion. Nach Balmer et al. (2004), McElhinney et al. (2005) sowie Reich et al. (2004) zählt der zunehmende aortale retrograde Fluß zu den wesentlichen Hinweisen auf einen notwendigen chirurgischen Eingriff nach perkutaner Ballonvalvuloplastie.

Neben diesen echokardiographischen Parametern bestätigen Pelech et al. (1987), dass auch andere Faktoren einen Einfluss auf die Mortalität haben: schwere kongestive Herzinsuffizienz mit Hepatomegalie, eine schwache periphere Perfusion mit metabolischer Azidose, Kardiomegalie sowie eine rechtsventrikuläre Hypertrophie.

Bisher verwendete Scores berücksichtigen bei Patienten mit hochgradigen und kritischen neonatalen Aortenklappenstenosen daher eine Kombination von Parametern:

- Körperoberfläche
- Durchmesser des Aortenannulus
- Länge des linken Ventrikels
- Endokardfibroelastose (Colan, 2006)

Weitere entscheidende Faktoren sind die Größe des Mitralklappenannulus und der Funktionsstatus des linken Ventrikels (Hickey et al., 2007).

In der Datenbank der „Congenital Heart Surgeons Society (CHSS)“ erfolgten Analysen und Risiko-Scores bei biventrikulärer Korrektur von kongenitalen Aortenklappenstenosen, die insbesondere einen kleinen Mitralklappenannulus, einen kleinen Durchmesser des linksventrikulären Ausflußtraktes, den Nachweis einer linksventrikulären Dysfunktion und den Durchmesser des

Aortenbogens beinhalten. Ein zusätzlicher negativ-prädiktiver Faktor war zudem eine Trikuspidalinsuffizienz.

Vergleichen wir die publizierten Risikofaktoren mit denen unserer Patientengruppe, so zeigt sich ebenfalls, dass alle Kinder mit schwerer Endokardfibroelastose und linksventrikulärer Funktionsstörung (Restriktion; meist verbunden mit Mitralklappeninsuffizienz) und Kinder die im Verlauf der Erkrankung einen schweren Lungenhochdruck erwerben, versterben. Trotz der Analyse von über 362 Neonaten mit kritischer Aortenklappenstenose in der Studie von Hickey et al. (2007) konnten jedoch keine eindeutigen prädiktiven Faktoren gefunden werden. Die Studie von Hickey et al. (2007) ist mit dem Zeitfenster unserer Studie vergleichbar. Ein möglicher therapeutischer Weg ist zunächst ein palliatives Vorgehen, die sog. Giessen-Prozedur, bei der nach bilateralem Pulmonalisbändchen und Duktus-Stent auch noch im Verlauf eine biventrikuläre Korrektur oder aber univentrikuläre Palliation angestrebt werden kann.

Überlebende nach kritischer oder hochgradiger Aortenklappenstenose haben eine chronische Erkrankung bei der immer wieder Re-Interventionen nötig sind. Dennoch konnten wir wie auch Han et al. (2007) zeigen, dass die linksventrikuläre Größe im Verlauf ein Aufholwachstum zeigt.

5.4.3 Ausgewählte echokardiographische Parameter

Transvalvulärer Druckgradient

- Kritische Aortenklappenstenose:

Langzeitstudien haben ausführlich beschrieben, dass es nach Durchführung einer perkutanen Ballonvalvuloplastie zu einer schnellen Gradientenzunahme mit zunehmendem retrograden Fluss kommen kann. Auch unsere Patienten profitieren von einer Intervention im Sinne einer Gradientenerniedrigung, aber im weiteren Verlauf kommt es ebenfalls erneut zu einem Ansteigen des Druckes. P_{max} bzw. P_{mean} scheinen zumindest bei kritischer Aortenklappenstenose keine zuverlässigen Parameter für die Erfolgskontrolle einer Dilatation zu sein. Nach Balmer et al. (2004), McElhinney et al. (2005) und Reich et al. (2004) zählt auch ein zunehmender systolischer Druckgradient zu den Hinweisen auf einen später notwendigen chirurgischen Eingriff. Unter Umständen ist der Anstieg von P_{mean} nach Dilatation bei kritischen Aortenklappenstenosen Aus-

druck der verbesserten Ventrikelfunktion. Zudem scheinen hohe maximale und mittlere transvalvuläre Druckgradienten präinterventionell auf eine bessere Überlebenschance hinzudeuten als von Beginn an niedrigere Drücke. Dies widerspricht der von McCrindle et al. (1996) gemachten Beobachtung, wonach hohe präoperative transvalvuläre Drücke ein Risikofaktor für ein schlechtes Outcome zu sein scheinen. Zakrzewski et al. (2007) hingegen kommen ebenfalls zu dem Schluss, dass Patienten mit kritischer Stenose und einer erniedrigten Ejektionsfraktion mit einem mittleren transvalvulären Gradienten unter 35mmHg eine hohe Mortalität aufweisen. Patienten mit einem höheren mittleren Gradienten wiesen nur ein geringfügig höheres Risiko auf. Dem gegenüber berichten nun Barasch et al. (2008) von einer geringeren Mortalität bei einem mittleren Gradienten unter 30mmHg, bei normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion. Der Gradient scheint bei kritischen Aortenklappenstenosen im Neugeborenenalter nicht wirklich aussagekräftig zu sein, was eine Einschätzung des Überlebens angeht. Zu diesem Schluss kommen auch Borowski et al. (2007). In ihrer Studie besitzt der mittlere transvalvuläre Gradient bei hochgradiger bis kritischer Aortenklappenstenose und verminderter linksventrikulärer Funktion nur eine beschränkte Aussagekraft über einen möglichen, auch postinterventionellen, Verlauf.

- Nicht-kritische Aortenklappenstenose:

Bei den nicht-kritischen Aortenklappenstenosen ist eine Graduierung des Schweregrades nach dem mittleren und maximalen transvalvulären Druckgradienten durchaus hilfreich und eine grobe Einschätzung eines möglichen Verlaufs der Erkrankung möglich.

Verkürzungsfraction

- Kritische Aortenklappenstenose

Wie bereits im vorherigen Kapitel beschrieben, scheint eine gestörte linksventrikuläre Funktion mit vermindertem Auswurf Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung zu haben. Gerade kritische Aortenklappenstenosen mit muskelstarkem linken Ventrikel und hohem Druckgradienten zur Erhaltung einer noch „normalen“ FS haben eine größere Überlebenschance als bereits bei Geburt muskelschwache linke Ventrikel, die nicht in der Lage sind, über erhöhte Drücke eine ausreichende FS zur Verfügung zu stellen. Dies wird durch Gundry und Behrendt (1986), Hickey et al. (2007) sowie Mäkikallio et al. (2006) bekräftigt, die eine eingeschränkte Verkürzungsfraction ebenfalls als Risikofaktor für einen schlechten Verlauf sehen.

- Nicht-kritische Aortenklappenstenose

Alle Patienten mit leicht- bis hochgradiger Aortenklappenstenose weisen eine dem Normkollektiv entsprechende Verkürzungsfraction auf.

Interventrikularseptumdicke (IVSd)

- Kritische Aortenklappenstenose

Patienten die überleben weisen normwertige bzw. eine vergrößerte Interventrikularseptumdicke auf wohingegen Patienten die versterben eher eine geringere Interventrikularseptumdicke haben.

- Nicht-kritische Aortenklappenstenose

Patienten die mit hochgradiger Aortenklappenstenose frühzeitig dilatiert werden haben eine normale oder vergrößerte Interventrikularseptumdicke. Bis zur letztmaligen Untersuchung liegen alle IVSDs der Patienten mit mittelgradiger oder leichtgradiger Aortenklappenstenose im Normbereich oder sind etwas zu klein. Auffällig ist, dass die Dilatation bei manchen Patienten einen direkten Effekt auf die IVSD zu haben scheint. Auch bei mittelgradiger Aortenklappenstenose kann bereits eine muskuläre Hypertrophie als Zeichen der Aortenklappenstenose vorliegen.

Fazit: linksventrikuläre Hypertrophie als Zeichen der Aortenklappenstenose

Enddiastolische linksventrikuläre Hinterwanddicke (LVPWd)

- Kritische Aortenklappenstenose

Patienten mit einer kleinen LVPWd versterben im Verlauf eher als Patienten mit einer von Beginn an größeren LVPWd, die sich im Verlauf normalisiert. Eine muskuläre Hypertrophie als Folge der Aortenklappenstenose ist zum Überleben der Erkrankung mit und ohne Eingriff hilfreich.

- Nicht-kritische Aortenklappenstenose

Auch die Z-scores der Hinterwanddicke der vier Patienten mit leichtgradiger bis hochgradiger Aortenklappenstenose liegen bis zur letzten Vorstellung weitestgehend in der Norm.

Maximaler innerer Durchmesser der linken Hauptkammer (LVDd)

Die anfänglichen Versuche, eine linksventrikuläre Ausflussbahn-Obstruktion bei Kindern und Neugeborenen zu behandeln, waren bei reduzierter linksventrikulärer Größe durch eine hohe Mortalität gekennzeichnet (Corno, 2005). Dies wird auch durch eine Studie von Zeevi et al. (1989) unterstützt. In einer retrospektiven Studie von 21 Patienten im ersten Lebensjahr verbunden mit einer Literatur-Metaanalyse von 232 Patienten konnte Santos (2005) aufzeigen, dass ein geringes linksventrikuläres Volumen $<20\text{ml/m}^2$ mit einer deutlich erhöhten Letalität einherging.

Bei McElhinney et al. (2005) lag der Z-score LVDd in 28% der Patienten bei kleiner minus eins (-4.9 bis 7.5) bei kritischer Aortenklappenstenose. Diese pendelten sich nach Dilatation im oberen Normbereich ein und lagen innerhalb von wenigen Monaten ebenfalls im Normbereich. Dies entspricht in etwa auch dem Verlauf bei unseren Patienten mit kritischer Stenose. Auch in aktuellen Studien wie von Fratz et al. (2008) wies das Patientenkollektiv im Wesentlichen über der Norm liegende linksventrikuläre Durchmesser auf, welche auch in deren Studie mit einem verbesserten Ausgang im Sinne einer geringen Reinterventionsrate verbunden ist.

- Kritische Aortenklappenstenose

Bei unserem Patientengut scheint ein „kleiner“ linker Ventrikel für den Verlauf einen negativen Einfluss zu besitzen. Patienten mit einem zunächst hypertrophen Ventrikel haben bessere Überlebenschancen und erreichen im Verlauf sowohl mit als auch ohne Eingriff Z-score Normwerte. LVDD ist ein exklusiver Parameter der LV-Dicke (Hypertrophie) wohingegen die IVSd auch durch eine RV-Hypertrophie vergrößert sein kann.

- Nicht-kritische Aortenklappenstenose

Die LVDD der Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose liegen im Verlauf stets im Normbereich. Ob man hier wirklich eine Aussage über einen Effekt der Dilatation auf die Entwicklung von LVDD machen kann ist fraglich. Sie sind sehr unterschiedlich und eine Intervention scheint in unserem Patientengut keinen wesentlichen Einfluss zu haben. Bis auf zwei Ausnahmen liegen auch alle Patienten mit leicht- und mittelgradiger Aortenklappenstenose innerhalb der Norm für LVDD. Einen direkten Effekt auf die LVDD scheint eine Dilatation nicht zu haben. Die LVDD der betroffenen Patienten liegen in oder knapp außerhalb der Norm. Bei mittelgradiger Aortenklappenstenose liegt allenfalls nur eine geringfügige Dilatation des linken Ventrikels vor.

6 Zusammenfassung

In der Abteilung Kinderkardiologie des Zentrums für Kinderheilkunde der Universität Bonn wurden im Zeitraum von 1979 bis 2003 insgesamt 74 Patienten mit einer kongenitalen valvulären Aortenstenose behandelt. Im Rahmen dieser retro- als auch prospektiven Studie wurden nur Patienten mit einer rein valvulären Stenose untersucht. Zur Datenerhebung wurden eigens erstellte Erhebungsbögen zur retrospektiven und prospektiven Erfassung angewendet. Die Auswertung hat das Ziel eine Evaluation der durchgeführten Diagnostik und Therapie im Hinblick auf den Verlauf zu ermöglichen und prädiktive Faktoren aufzuweisen.

Analog zu weiteren Studien konnte in unserer Studie bestätigt werden, dass eine linksventrikuläre Dilatation und Hypertrophie, eine Mitralinsuffizienz und Mitralstenose, eine Trikuspidalinsuffizienz, eine retrograde Perfusion der Aorta sowie das Vorhandensein eines pulmonalen Hypertonus Einfluss auf den letalen Ausgang des Herzfehlers haben. Der maximale bzw. mittlere transvalvuläre Druckgradient war in unserem Patientengut kein zuverlässiger Parameter für die Erfolgskontrolle einer Dilatation. Jedoch scheinen bei kritischer Aortenklappenstenose hohe maximale und mittlere transvalvuläre Druckgradienten präinterventionell auf eine bessere Überlebenschance hinzudeuten als von Beginn an niedrigere Drücke. Der Gradient bei kritischer Aortenklappenstenose im Neugeborenenalter war, wie auch in anderen Studien, natürlich aufgrund des offenen Duktus arteriosus nicht aussagekräftig. Eine frühe Intervention versprach eine eher zu erwartende langfristige Verbesserung der Druckverhältnisse als eine Intervention im späteren Lebensalter. Hochgradige Aortenklappenstenosen zeichnen sich in unserem Patientengut nicht durch ein verdicktes Interventrikularseptum, eine verdickte linksventrikuläre Hinterwand oder einen vergrößerten maximalen inneren Durchmesser der linken Kammer aus. Bei diesen scheint einzig der maximale und mittlere transvalvuläre Gradient eine Aussage über die Schwere der Stenose zu ermöglichen. Patienten mit mittel- bis hochgradiger sowie kritischer Aortenklappenstenose entwickeln ein langfristig anhaltend gutes Ergebnis nach Intervention, wenn sie bereits präinterventionell größere linksventrikuläre Strukturen aufweisen. Dies betrifft sowohl die interventrikuläre Septumdicke „IVSD“, den maximalen inneren Durchmesser der linken Hauptkammer „LVDd“ als auch die enddiastolische Hinterwanddicke des linken Ventrikels „LVPWd“.

Solitäre intrauterine Marker für einen ungünstigen Verlauf ließen sich aufgrund der geringen Menge an kritischen Aortenklappenstenosen nicht signifikant nachweisen. Die Kombination

einzelner Parameter zeigte jedoch sehr wohl einen wesentlichen Einfluss. Dies waren eine Mitralinsuffizienz, ein reverser Fluss über den Duktus arteriosus Botalli, eine eingeschränkte linksventrikuläre Kontraktilität, eine linksventrikuläre Dilatation sowie eine bereits intrauterin zunehmende Aortenklappenstenose. Die Relevanz dieser und weiterer Faktoren wird durch zukünftige Studien auch mit Hilfe der fetalen Echokardiographie zu bestätigen sein.

Eine Ballonvalvuloplastie aber auch eine chirurgische Valvulotomie ermöglichen einen gerade bei kritischen Fällen lebenserhaltenden palliativen Eingriff. Obwohl bei mildereren Fällen eine „dauerhafte Heilung“ erreicht werden kann, so scheint eine Ballondilatation bei hochgradigen bzw. kritischen Fällen nur einen chirurgischen Eingriff oder eine Aortenklappenprothese hinauszuschieben. Oft wird in diesen speziellen Fällen ein wiederholter Eingriff notwendig. Neue Eingriffe wie die fetale Ballondilatation, Verbesserungen bestehender Therapieformen als auch Langzeitstudien über den Erfolg einer perkutanen Ballonvalvuloplastie und einer chirurgischen Valvulotomie ermöglichen die stetige Anpassung und Verbesserung der individuellen Therapie bei kongenitaler Aortenklappenstenose und lassen auf ein besseres Langzeitergebnis hoffen.

Als Schlussfolgerung läßt sich festhalten, dass es bei einer komplexen und multifaktoriell beeinflussten Erkrankung wie der kritischen Aortenklappenstenose nur über die Auswertung mehrerer signifikanter Faktoren und Merkmale möglich sein wird, etwas über den Verlauf und die Letalität des einzelnen Patienten vorherzusagen. Kritische Aortenklappenstenosen sind per definitionem bereits schlecht im Ausgang und eine reine Gradientenerniedrigung führt meist nicht zur Verringerung der Letalität, da diese durch nahezu alle Merkmale und Risiken beeinflusst wird.

Die Festlegung des richtigen strategischen Vorgehens in der Behandlung einer kritischen Aortenklappenstenose hängt vor allem von der Einzigartigkeit jedes einzelnen Patienten ab (Corno, 2003).

7 Anhang

Auf den folgenden Seiten sind die retrospektiven sowie prospektiven Erhebungsbögen aufgeführt, die die Dokumentationsgrundlage dieser Arbeit darstellen. Im Einzelnen sind folgende Bögen aufgeführt:

- Bogen 1: retrospektiver Datenerfassungsbogen
- Bogen 2: prospektiver Datenerfassungsbogen

- **Bogen 1: retrospektive Datenerhebung**

<u>Patient</u>	Nummer
<u>Geschlecht :</u>	
frei	= unbekannt
1	= weiblich
2	= männlich
<u>Familienanamnese :</u>	
frei	= Keine Daten
1	= Unauffällig
2	= Auffällige kardiale Erkrankungen
3	= Auffällige nichtkardiale Erkrankungen
4	= Sowohl kardiale als auch nichtkardiale Erkrankungen
<u>Anlass der Verdachtsdiagnose :</u>	
Frei	= Keine Angabe
1	= Herzgeräusch nach Geburt
2	= Zufallsbefund bei Abklärung anderer Erkrankungen/Symptomatik/Routineuntersuchung
3	= Pränatale Diagnostik ohne begleitende Erkrankung
4	= Pränatale Diagnostik wegen Begleitfehlbildung/Trauma
<u>Schwangerschaftsalter</u>	bei Verdachtsdiagnose in Angabe der Woche
<u>Intrauteriner Verlauf :</u>	
00	= Unauffällig
01	= Auffällig aber keine Intervention
02	= Auffällig, Medikamentöse Therapie in Utero
03	= Auffällig, Intervention in Utero ohne vorzeitige Entbindung
04	= Auffällig, vorzeitige Entbindung
05	= Auffällig, Hydrops
06	= Auffällig, mütterliche Indikation
07	= Auffällig, Intervention in Utero mit vorzeitiger Entbindung
08	= Unauffällig, vorzeitige Entbindung wegen mütterlicher Indikation
10	= Unauffällig, vorzeitige Entbindung anderer Ursache
Frei	= keine Daten / intrauterin nicht vorstellig
<u>Intrauterin :</u>	
<u>Aortenstenose zunehmend:</u>	
0	= nein
1	= ja
Frei	= keine Angabe/ kein Verlauf beschrieben
<u>Mitralinsuffizienz:</u>	
0	= nein
1	= ja
frei	= keine Angabe
<u>Duktus arteriosus: Reverser Fluss</u>	
0	= nein
1	= ja
frei	= keine Angabe
<u>EFE:</u>	
0	= nein
1	= ja

LV Kontraktilität:

0	= normal
1	= FS kleiner 28 oder reduziert
2	= FS kleiner 20 oder deutlich eingeschränkt
Frei	= keine Angabe

LV Kontraktilität

numerisch in %

Intrauterine LV Größe:

0	= normal
1	= dilatiert
2	= hypoplastisch
3	= hypertrophiert
Frei	= keine Angabe

Erguß:

0	= keiner
1	= Perikard oder Pleura
2	= Hydrops
Frei	= keine Angabe

Prostaglandin

nach Geburt in Tagen, frei bei keiner Angabe

Intensivtherapie

nach Geburt in Tagen, frei bei keiner Angabe

Kreislaufunterstützung

nach Geburt in Tagen, frei bei keiner Angabe

Symptome:

01	= schwitzt
02	= Zyanose
03	= Trinkschwäche
04	= Schwindel, Bewußtseinsverlust, Synkope
05	= Ödeme
06	= Kurzatmigkeit, pulmonale Symptome
07	= Tachykardie
08	= blass, marmoriert
09	= absolut kreislaflabil
10	= Kombi dieser
11	= Brustschmerzen
12	= keine Besonderheiten
Frei	= keine Angabe

Zustand des Kindes:

0	= Stabil
1	= Instabil
Frei	= keine Angabe

präinatale Intervention:

frei	= keine Angabe
0	= keine Intervention erfolgt
1	= intrauterine Reanimation
2	= Schwangerschaftsabbruch

Anzahl präinatale Echos:Postinatale Intervention:

Frei	= keine Angabe möglich
0	= keine Intervention erfolgt
1	= nur Herzkatheter
2	= Ballonvalvuloplastie nach Herzkatheter
3	= Operativer Verschluss PDA und Resektion einer ISTA

- 4 = HK mit Ballonvalvuloplastie sowie Dilatation der MS
- 5 = Dilatation einer Pulmonalstenose
- 6 = Hk und Kommissurotomie
- 7 = Ballondilatation und Rashkind
- 8 = Ballonvalvuloplastie und Kommissurotomie
- 9 = Dilatation einer pulmonalstenose
- 10 = Korrekturoperation eines unterbrochenen Aortenbogens
- 11 = Ballonvalvuloplastie einer AS und Kommissurotomie
- 12 = Doppeldilatation As und Isthmusregion sowie der Mitralklappe
- 13 = Rashkind Manöver
- 14 = Hk und Aortenklappenersatz
- 15 = Hk und Dilatation ISTA
- 16 = Patch-Plastik ISTA

Verlauf postnatal:

- Frei = keine Angabe
- 00 = gleich bleibend, keine Intervention
- 01 = zunehmend , keine Intervention
- 02 = zunehmend, HK, Ballondilatation, dann ok
- 03 = zunehmend, Hk, Ballondilatation, keine Besserung
- 04 = zunehmend, Hk, Ballondilatation, trotzdem Verschlechterung
- 05 = abnehmend, keine Intervention
- 06 = zunehmend, Op, besser
- 07 = zunehmend, Op, idem
- 08 = zunehmend, Op, trotzdem schlecht
- 09 = zunehmend, keine Indikation aufgrund schlechter Prognose
- 10 = abnehmend, HK
- 11 = HK mit Ballondilatation direkt am 1 LT, besser
- 12 = Intervention direkt am 1LT, idem
- 13 = OP am 1 LT, besser
- 14 = OP am 1 LT, idem
- 15 = Intervention in den ersten 6 Wochen , besser
- 16 = zunehmend, Dilatation am 1 LT, besser, später erneute Zunahme, erneute HK mit Dilatation, besser
- 17 = zunehmend, Dilatation der AS mit Besserung, erneute Verschlechterung, Kind verstirbt
- 18 = zunehmend, HK, Dilatation, besser, erneut schlechter, Hk mit erneuter Dilatation, dauerhaft besser
- 19 = zunehmend, Hk, Dilatation, Besserung, zum jetzigen Zeitpunkt wieder Verschlechterung ohne bisherige Intervention
- 20 = zunehmend, Hk, Kommissurotomie, besser
- 21 = zunehmend, Hk und Kommissurotomie, besser, erneut schlechter, Kind verstirbt
- 22 = zunehmend, Hk und Kommissurotomie, besser, erneut schlechter, mehrmalige Dilatation, besser

Pränatale Prognose: (nicht auswertbar aufgrund fehlender Angaben)

- 0 = unkompliziert
- 1 = relativ gut
- 2 = schlecht
- 3 = infaust
- Frei = keine Angabe

pränatal geplantes Vorgehen:

- 0 = Spontangeburt
- 1 = elektive Sectio

2	= elektive Sectio mit PG
3	= Dilatation
4	= Elektive Sektio mit Pg und Dilatation
5	= Spontan und Dilatation
Frei	= keine Angabe

Geburtsmodus:

0	= Spontan
1	= Sectio
2	= Einleitung
4	= Sectio nach erfolgloser Einleitung
Frei	= keine Angabe

Perinatale Versorgung:pHAPGAR:

=1min
=5min
=10 min

PGE postpartal:

0	= Nein
1	= Ja
Frei	= keine Angabe

Intensivtherapie postpartal:

0	= nein
1	= ja
Frei	= keine Angabe

Kreislaufunterstützung postpartal:

0	= nein
1	= ja
Frei	= keine Angabe

Geburtsgewicht in g; Geburtslänge in cm; BSA bei Geburt in m2 oder freiSchwangerschaftsalter / Alter bei Geburt in WochenVerstirbt wann:

Frei = keine Angabe / verstirbt nicht

Verstirbt mit:

Angabe in Tagen

Verstirbt aufgrund:

Frei	= keine Angabe
0	= Verstirbt nicht
1	= Verstirbt aufgrund Intervention
2	= Verstirbt an LV Versagen, Pumpversagen
3	= Verstirbt an Mitralinsuffizienz
4	= Verstirbt nach Absetzen von Pg
5	= Protrahierter Schock, Hypotension
6	= Verstirbt an Aorteninsuffizienz
7	= Pulmonaler Hypertonus
8	= Infektion
9	= Zentrale Ursachen (Hirnblutung , Atrophie)

Entlassung wann:

Datum

ALLGEMEINES:Alter bei Erstdiagnose als TextAlter bei Erstdiagnose Codiert:

Frei	= unbekannt
00	= bei Geburt
01	= fetal (unbekannt)
02	= 20-25SSW
03	= 25-30SSW
04	= 30-35SSW
05	= 35-40SSW
06	= innerhalb der ersten Lebenswoche
07	= im ersten Lebensmonat
08	= im zweiten Lebensmonat
09	= im dritten Lebensmonat
10	= im vierten Lebensmonat
11	= im fünften Lebensmonat
12	= im sechsten Lebensmonat
13	= im siebten Lebensmonat
14	= im achten Lebensmonat
15	= im neunten Lebensmonat
16	= im zehnten Lebensmonat
17	= im elften Lebensmonat
18	= im zwölften Lebensmonat
19	= im zweiten Lebensjahr
20	= im dritten Lebensjahr
21	= im vierten Lebensjahr
22	= im fünften Lebensjahr
23	= im sechsten Lebensjahr
24	= im siebten Lebensjahr
25	= im achten Lebensjahr
26	= im neunten Lebensjahr
27	= im zehnten Lebensjahr
28	= im elften bis fünfzehnten Lebensjahr
29	= im sechzehnten bis zwanzigstem Lebensjahr

Anlass der Verdachtsdiagnose/Erstdiagnose :

Frei	= keine Angabe
1	= Zufallsbefund unabhängig von U
2	= pränatale Ultraschalldiagnostik
3	= Befund bei U1-10
4	= Herzgeräusch seit Geburt bekannt
5	= bei Abklärung anderer Erkrankungen als weiterer Befund
6	= Befund bei Abklärung typischer Symptome

RR-Status :

00	= altersentsprechender Normalbefund
01	= erniedrigt
02	= erhöht
04	= vor Intervention hypoton, nach Intervention ok
05	= Hypotension, ausreichender RR nur unter medikamentöser B.
06	= erst nach Intervention hypoton mit anschließender medikamentöser B.
07	= nach Intervention instabil mit Exitus letalis
08	= von vornherein Medikamenten-abhängig und nach Intervention

09	= postoperativ unter intensiv-medizinischen Maßnahmen zunächst grenzwertig ausreichender RR, nach Op Verschlechterung
10	= postoperativ Hypertonie

Maximaler Schweregrad der Aortenstenose im Verlauf:

0	= hämodynamisch unbedeutend
1	= leichtgradig
2	= leicht-mittelgradig
3	= mittelgradig
4	= mittel-hochgradig
5	= hochgradig
6	= kritisch
Frei	= keine Angabe

Schwere der As bei Diagnose:

0	= hämodynamisch unbedeutend
1	= leichtgradig
2	= leicht-mittelgradig
3	= mittelgradig
4	= mittel-hochgradig
5	= hochgradig
6	= kritisch
Frei	= keine Angabe

Pmean bei Diagnose in mmHgPmax bei Diagnose in mmHgSystolikum Graduierung :

Frei	= keine Angabe
0	= kein Systolikum
1	= 1/6
2	= 2/6
3	= 3/6
4	= 4/6
5	= 5/6
6	= 6/6

Systolikum bei Diagnose/vor Intervention:Systolikum nach Intervention/bei letzter Vorstellung:Diastolikum Graduierung:

Frei	= keine Angabe
0	= kein Systolikum
1	= 1/6
2	= 2/6
3	= 3/6
4	= 4/6
5	= 5/6
6	= 6/6

Diastolikum bei Diagnose/vor Intervention:Diastolikum nach Intervention/bei letzter Vorstellung:Echokardiographie TextIVSD Verlauf LVDd Verlauf LVPWD VerlaufDruckgradient im VerlaufKontraktilität im VerlaufPulmonaler Hypertonus im VerlaufFibroelastose :

Frei	= keine Angabe
0	= keine FET
1	= ja

EKG Hypertrophiezeichen , Lagetyp TextRöntgen Thorax

Frei	= keine Angabe
0	= normal
1	= Cardiomegalie
2	= Cardiomegalie und Lungenödem
3	= Linkshypertrophie
5	= Aortendilatation
6	= Pneumothorax
7	= Pleuraergüsse nach Intervention
8	= Plattenatektasen
9	= Plattenatektasen und Cardiomegalie
11	= Cardiomegalie mit Zeichen der Linksherzbelastung
12	= Cardiomegalie , Lungenödem , Pleuraerguss
13	= Cardiomegalie, Lungenödem , Linksherzbelastung

Herzkatheter TextHk Anzahl numerisch; Hk ohne Ballondilatation Anzahl; Hk mit Ballondilatation AnzahlHk Spezif.:

0	= kein Hk
1	= Notfallkatheter mit Intervention
2	= diagnostischer Hk in der 1 Lebenswoche (1-7)
3	= Hk und Ballondilatation in der 1 Lebenswoche (1-7)
4	= Hk diagnostisch im 1 Lebensmonat (8-31)
5	= Hk und Ballondilatation im 1 Lebensmonat
6	= Hk diagnostisch im 1 Lebensjahr
7	= Hk und Ballondilatation im 1 Lebensjahr

Alter bei erstem HK in TagenIndikation zur Op:

Frei	= keine Angabe
0	= keine Indikation
1	= zunehmender hoher Gradient
2	= Progredienz
3	= Dilatation nicht erfolgreich
4	= Dilatation nicht durchführbar
5	= Hinzutreffen von kardial relevanten Symptomen
6	= zunehmende Lv Hypertrophie
8	= EKG Veränderungen
9	= Indikation unabhängig von AS / andere Gründe
10	= keine Indikation bei zu hoher Mortalität
11	= erheblicher Links Rechts Shunt auf Vorhofebene mit starker rechtsventrikulärer Hypertrophie
12	= hochgradige AR mit Dilatation des LV
13	= schwerstgradige Stenose der desc. Aorta
14	= zunehmend schlechter werdende Sauerstoffsättigung

Op Maßnahmen :

Frei	= keine Angabe
0	= keine Op
1	= bisher keine Op trotz Indikation
2	= Dilatation der juxtaduktalen ISTA, Resektion der ISTA und End-zu-End Anastomose

3	= Korrektur einer supralvalvulären AS durch plastische Erweiterung der Sinus valsalvae
4	= Kommissurotomie
5	= Korrekturoperation mit Patchverschluss eines VSD
6	= Korrekturoperation des unterbrochenen Aortenbogens
7	= Resektion einer End-zu-End Anastomose einer hochgradigen ISTA
8	= Verschluß eines ASD
10	= Hk mit Dilatation und später Kommissurotomie
11	= Aortenklappenprothese
12	= Hk mit Dilatation sowie Resektion einer ISTA
13	= Korrekturoperation einer Aortenisthmusstenose mittels Patch Plastik
14	= komplikationslose Resektion einer fibrösen Ringleiste

Komplikationen:

Frei	= keine Angabe / kein Eingriff
0	= keine Komplikationen
1	= Infektion
2	= Blutung aus Stichkanal mit Rethorakotomie
3	= Kind verstirbt unmittelbar nach Eingriff an akutem Herzversagen
4	= Sättigungs- und RR Abfälle mit anschließender Stabilisierung
5	= Allgemeinzustandsverschlechterung mit Hypoxie / Intubation
6	= Kind nach Eingriff labil, Az Verschlechterung mit späterem Exitus letalis

Postoperativer und postinterventioneller Verlauf:

Frei	= keine Angabe
0	= stabiler komplikationsloser Verlauf
1	= postoperativ/ post interventionem instabil, Az-Verschlechterung, Exitus letalis
2	= postoperativ wieder zunehmender Gradient über der As
3	= postoperativ instabil, später Stabilisierung
4	= nach Op eines weiteren Herzfehlers Komplikationen, Exitus letalis

Erstes Echokardiogramm**Datum****Alter bei Echo:**

Frei	= unbekannt
00	= bei Geburt
01	= fetal (unbekannt)
02	= 20-25SSW
03	= 25-30SSW
04	= 30-35SSW
05	= 35-40SSW
06	= innerhalb der ersten Lebenswoche
07	= im ersten Lebensmonat
08	= im zweiten Lebensmonat
09	= im dritten Lebensmonat
10	= im vierten Lebensmonat
11	= im fünften Lebensmonat
12	= im sechsten Lebensmonat
13	= im siebten Lebensmonat
14	= im achten Lebensmonat
15	= im neunten Lebensmonat
16	= im zehnten Lebensmonat
17	= im elften Lebensmonat
18	= im zwölften Lebensmonat
19	= im zweiten Lebensjahr

20	= im dritten Lebensjahr
21	= im vierten Lebensjahr
22	= im fünften Lebensjahr
23	= im sechsten Lebensjahr
24	= im siebten Lebensjahr
25	= im achten Lebensjahr
26	= im neunten Lebensjahr
27	= im zehnten Lebensjahr
28	= im elften bis fünfzehnten Lebensjahr
29	= im sechzehnten bis zwanzigstem Lebensjahr

Max Gradient über Aortenklappe in mmHg: Mittl Gradient über Aortenklappe in mmHg

Einschätzung der AS :

Frei	= keine Angabe
0	= hämodynamisch unbedeutend
1	= leichtgradig
2	= leicht-mittelgradig
3	= mittelgradig
4	= mittel-hochgradig
5	= hochgradig
6	= kritisch
7	= keine Einschätzung

Aorteninsuffizienz:

Frei	= keine Daten
0	= keine
1	= leicht
2	= leicht bis mittelgradig
3	= mittelgradig
4	= mittel-hochgradig
5	= hochgradig
7	= ja, keine Graduierung

Bic. oder dysplastische Aok:

Frei	= keine Angabe
0	= verdickt
1	= bicuspid
2	= tricuspid
3	= dysplastisch
4	= dysplastisch tricuspid
5	= verdickt dysplastisch
6	= bicuspid dysplastisch

Anterograder Fluss Aorta:

Frei	= keine Angabe
0	= nein
1	= ja

LVDD in cm

LV dilatiert:

Frei	= keine Angabe
0	= nein
1	= ja

LV hypertrophiert:

Frei	= keine Angabe
0	= nein
1	= ja

LV IVSD in cm; LV LVPWD in cm; FS%; LA/Ao

LA dilatiert:

Frei	= keine Angabe
0	= nein
1	= ja

Mitralinsuffizienz:

Frei	= keine Angabe
0	= keine
1	= leichtgradig
2	= mittelgradig
3	= hochgradig

Gradient über MR in mmHg

Mitralstenose:

0	= keine
1	= leichtgradig
2	= mittelgradig
3	= hochgradig

Mitralstenose Durchmesser in cm
offenes Foramen O.:

0	= nein
1	= ja
Frei	= keine Angaben

Shunt über PFO:

0	= kein Shunt
1	= LiRe Shunt
2	= ReLi Shunt
Frei	= keine Angabe

RVDd in cm

RV dilatiert:

Frei	= keine Angabe
0	= nein
1	= ja

Trikuspidalinsuffizienz:

Frei	= keine Angabe
0	= keine
1	= leichtgradig
2	= mittelgradig
3	= hochgradig

Duktus:

0	= geschlossen
1	= offen
Frei	= keine Angabe

Shunt über Duktus:

0	= keiner
1	= LiRe Shunt
2	= ReLi Shunt

3 = Kreuzshunt
 Frei = keine Angabe

Duktusabhängiges Vitium :

0 = nein
 1 = ja
 Frei = keine Angabe

PGE Therapie:

0 = keine
 1 = ja
 Frei = keine Angabe

Retrograde Perfusion der Aorta :

Frei = keine Angabe
 0 = nein
 1 = ja

Isthmusstenose:

Frei = keine Angabe
 0 = keine
 1 = leichtgradige
 2 = mittelgradig
 3 = hochgradig
 4 = ja ohne Graduierung

Hypoplasie des Aortenbogens:

Frei = keine Angabe
 0 = nein
 1 = ja

EFE :

0 = nein
 1 = ja
 Frei = keine Angabe

Pulmonaler Hypertonus:

Frei = keine Angabe
 0 = nein, enddiastolischer Druck nicht erhöht
 1 = ja, enddiastolischer Druck erhöht

Begleitende Herzfehler:

Frei = keine Angabe
 0 = keine weiteren Herzfehler
 1 = Z.n. Fallot Tetralogie
 2 = Fehlmündung von Lungenvenen

ERSTER HERZKATHETER

HK Datum und HK Nummer

Alter bei erstem HK:

Frei = unbekannt
 00 = bei Geburt
 01 = fetal (unbekannt)
 02 = 20-25SSW
 03 = 25-30SSW
 04 = 30-35SSW
 05 = 35-40SSW

06	= innerhalb der ersten Lebenswoche
07	= im ersten Lebensmonat
08	= im zweiten Lebensmonat
09	= im dritten Lebensmonat
10	= im vierten Lebensmonat
11	= im fünften Lebensmonat
12	= im sechsten Lebensmonat
13	= im siebten Lebensmonat
14	= im achten Lebensmonat
15	= im neunten Lebensmonat
16	= im zehnten Lebensmonat
17	= im elften Lebensmonat
18	= im zwölften Lebensmonat
19	= im zweiten Lebensjahr
20	= im dritten Lebensjahr
21	= im vierten Lebensjahr
22	= im fünften Lebensjahr
23	= im sechsten Lebensjahr
24	= im siebten Lebensjahr
25	= im achten Lebensjahr
26	= im neunten Lebensjahr
27	= im zehnten Lebensjahr
28	= im elften bis fünfzehnten Lebensjahr
29	= im sechzehnten bis zwanzigstem Lebensjahr

Gewicht in Kg; Länge in cm; KOF in m²

Hk Indikation :

0	= Diagnostik/Kontrolle
1	= Intervention geplant
2	= zunehmende / neu aufgetretene Symptome ----Intervention geplant
3	= Ekg/Echo Hypertrophie
4	= Lv Hypertrophie im Echo
5	= Progression Gradient
6	= Notfall bei zunehmender Kreislaufstabilität bei Sättigungsabfällen und RR Einbrüchen
7	= Verifizierung der Verdachtsdiagnose
8	= „progrediente Herzinsuffizienz“ ohne Notfall
9	= zunehmende Mitralinsuffizienz
10	= Hk mit dilatation da Patient nicht operabel , um Situation zu verbessern
11	= Abklärung des unterbrochenen Aortenbogens
12	= Dilatation der Aortenstenose
13	= Abklärung/Dilatation der ISTA Region

Zustand vor HK:

0	= stabil
1	= instabil
2	= wenige Tage vor Hk instabil, unmittelbar zum Hk stabil
3	= unter Beatmung stabil
4	= medikamentös stabil
Frei	= keine Angabe

Narkose:

0	= nein
1	= ja
Frei	= keine Angabe

Gradient über AS in mmHgBewertung der AS:

0	= hämodynamisch unbedeutend
1	= leichtgradig
2	= leicht-mittelgradig
3	= mittelgradig
4	= mittel-hochgradig
5	= hochgradig
6	= kritisch
7	= keine Einschätzung
Frei	= keine Angabe

Aorteninsuffizienz:

Frei	= keine Angabe
0	= keine
1	= leichtgradig
2	= mittelgradig
3	= hochgradig

Aortenbogenhypoplasie :

Frei	= keine Angabe
0	= keine
1	= vorhanden

Aortenisthmusstenose:

Frei	= keine Angabe
0	= keine
1	= vorhanden

Zugang zur Aorta retro /anterograd:

Frei	= keine Daten
0	= retrograd
1	= anterograd
2	= sowohl als auch
3	= nicht sondiert

PDA offen:

Frei	= keine Angabe
0	= nein
1	= ja

PGE:

Frei	= keine Angabe
0	= nein
1	= ja

Druck im LV in mmHg syst. / enddiast; Druck in Aorta in mmHg syst. / enddiast/ MittelwertDruck im RV in mmHg systol. / enddiast.Pulmonaler Hypertonus

Frei	= keine Angabe
0	= nein, enddiastolischer Druck nicht erhöht
1	= ja, enddiastolischer Druck erhöht

Mitralinsuffizienz:

Frei	= keine Angabe
0	= keine
1	= leichtgradig

2 = mittelgradig
3 = hochgradig

LV Kontraktilität:

Frei = keine Angabe
0 = hypokontraktil
1 = normokontraktil
2 = hyperkontraktil

Dilatation der AS

Frei = keine Angabe
0 = nein
1 = ja

Dilatationsversuch misslungen?

Frei = keine Angabe
0 = nein
1 = ja

Gradient nach Dilatation in mmHgÖffnung der Aortenklappe nach Dilatation TextWeitere Intervention während Hk

Frei = keine Angabe
0 = keine weitere Intervention
1 = Dilatation der Aortenisthmusregion/ISTA
2 = Rashkind Manöver

Zustand des Kindes bei/nach Hk:

Frei = keine Angabe
0 = stabil
1 = instabil

Transport auf Intensiv:

Frei = keine Angabe
0 = nein
1 = ja

Beatmet:

Frei = keine Angabe
0 = nein
1 = ja

PGE:

Frei = keine Angabe
0 = nein
1 = ja

Mit Kreislaufunterstützung:

Frei = keine Angabe
0 = nein
1 = ja

Weitere Medikamente:

Frei = keine Angabe
0 = nein
1 = ja

Transfusion:

Frei	= keine Angabe
0	= nein
1	= ja

Unmittelbarer postinterventioneller Verlauf TextGradient im Echo unmittelbar nach Hk in mmHg (Pmean)Weitere Echobefunde unmittelbar nach Hk TextEntlassung nach Hk:

Frei	= keine Angabe
0	= nein
1	= ja innerhalb einer Woche
3	= keiner durchgeführt
4	= Entlassung innerhalb von 2 Wochen ohne weitere Intervention
5	= Entlassung innerhalb von 3 Wochen ohne weitere Intervention
6	= Entlassung innerhalb eines Monats ohne Intervention
7	= Entlassung nach weiterer Intervention
8	= Entlassung nach mehr als einem Monat Aufenthalt ohne Intervention
9	= nach Hk bis Lebensende stationär
10	= Entlassung nach weiteren Interventionen innerhalb eines Monats

Falls im weiteren Verlauf zunehmend

Wann Zunahme:

Frei	= keine Angabe
0	= keine Zunahme

Erneuter Hk:

Frei	= keine Angabe
0	= kein erneuter Hk
1	= ja

Bogen 2: Prospektive Datenerfassung

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

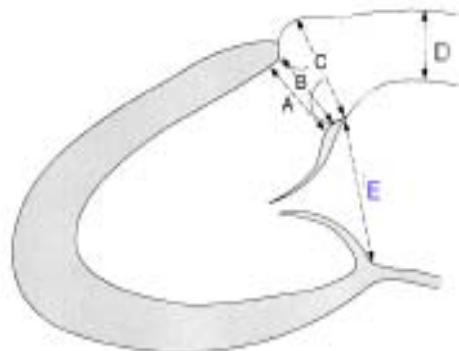
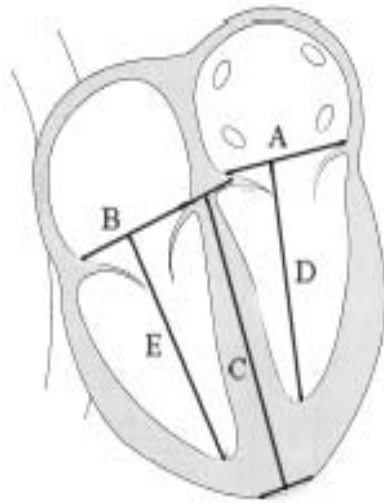
Gewicht:

Länge:

Datum: _____

M-Mode:

RVDd:		LA/Ao:	
IVSd:		IVSs:	
LVDd:		LVDs:	
LVPWd:		LVPWs:	
		FS%:	



8 Literaturverzeichnis

Agnoletti G, Raisy O, Boudjemline Y, Ou P, Bonnet D, Sidi D, Vouhé P. Neonatal surgical aortic commissurotomy: predictors of outcome and long-term results. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82: 1592-1593

Allan LD, Maxwell DJ, Carminati M, Tynan MJ. Survival after fetal aortic balloon valvuloplasty. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 90-91

Ankeney JL, Tzeng TS, Liebman J. Surgical therapy for congenital aortic valvular stenosis. A 23 year experience. *JThorac Cardiovasc Surg.* 1983; 85: 41-48

Apitz J, Schröter HJ, Schmaltz AA, Gaissmaier U. Stenosen und Atresien der Aortenklappe und der thorakalen Aorta im Säuglingsalter. *Thoraxchirurgie Vaskuläre Chirurgie* 1971; 19: 401-407

Ardura J, Gonzalez C, Andres J. Does mild aortic stenosis progress during childhood? *J Heart Valve Dis* 2006; 15: 1-4

Balmer C, Beghetti M, Fasnacht M, Friedli B, Arbenz U. Balloon aortic valvoplasty in pediatric patients: progressive aortic regurgitation is common. *Heart* 2004; 90: 77-81

Barasch E, Fan D, Chukwu EO, Han J, Passick M, Petillo F, Norales A, Reichek N. Severe isolated aortic stenosis with normal left ventricular systolic function and low transvalvular gradients: pathophysiologic and prognostic insights. *J Heart Valve Diss.* 2008; 17: 81-88

Bauer F, Eltchaninoff H, Tron C, Lesault PF, Agatiello C, Nercolini D, Dermeaux G, Cribier A. Acute improvement in global and regional left ventricular systolic function after percutaneous heart valve implantation in patients with symptomatic aortic stenosis. *Circulation* 2004; 110: 1473-1476

Bechtel JF, Sievers HH. Aortic valve operation in young adults. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 669-674

Bernhard WF, Keane JF, Fellows KE, Litwin SB, Gross RE. Progress and problems in the surgical management of congenital aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973; 66: 404-419

Bhabra MS, Dhillon R, Bhudia S, Sethia B, Miller P, Stumper O, Wright JG, De Giovanni JV, Barron DJ, Brawn WJ. Surgical aortic valvotomy in infancy: impact of leaflet morphology on long term outcomes. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1412-1416

Borowski A, Ghodsizad A, Vchivkov I, Gams E. Surgery for severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and poor left ventricular function - a single centre experience and review of the literature. *J Cardiothorac Surg.* 2007; 2-9

Boudoulas H. Etiology of valvular heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1: 523-532

Braunwald E, Goldblatt A, Aygen MN, Rockoff SD, Morrow AG. Congenital aortic stenosis. Clinical and hemodynamic findings in 100 patients. *Circulation* 1963; 27: 426-462

Brown JW, Ruzmetov M, Vijay P, Rodefeld MD, Turrentine MW. Surgery for aortic stenosis in children: a 40- year experience. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1398-1411

Brown JW, Stevens LS, Holly S, Robison R, Rodefeld M, Grayson T, Marts B, Caldwell RA, Hurwitz RA, Girod DA. Surgical spectrum of aortic stenosis in children: a thirty-year experience with 257 children. *Ann Thorac Surg* 1988; 45: 393-403

Bu`Lock FA, Joffe HS, Jordan SC, Martin RP. Balloon dilatation (valvoplasty) as first line treatment for severe stenosis of the aortic valve in early infancy: medium term results and determinants of survival. *Br Heart J* 1993; 109: 147-154

Campbell M. The natural history of congenital aortic stenosis. *Br Heart J* 1968; 30: 514-526

Castaneda A, Norwood W. Left ventricular outflow tract obstruction. In: *Pediatric cardiac surgery*. Chicago: Year Book, 1985

Cazzaniga M, Fernandez Pineda L, Abraira V, Quero MC, Herraiz I, Maitre M, Bermudez R, Quero M. Clinical and echocardiographic impact of neonatal aortic valvuloplasty. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 141-151

Chang AC, Huhta JC, Yoon GY, Wood DC, Tulzer G, Cohen A, Mennuti M, Norwood WI. Diagnosis, transport, and outcome in fetuses with left ventricular outflow tract obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 841-848

Choy M, Beekman RH, Rocchini AP, Crowley DC, Snider AR, Dick M 2nd, Rosenthal A. Percutaneous balloon valvuloplasty for valvar aortic stenosis in infants and children. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1010-1013

Clavel MA, Fuchs C, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Baumgartner H, Bergler-Klein J, Beanlands RS, Mathieu P, Magne J, Pibarot P. Predictors of outcomes in low-flow, low-gradient aortic stenosis: results of the multicenter TOPAS Study. *Circulation* 2008; 118: 234-242

Cohen LS, Friedman WF, Braunwald E. Natural history of mild congenital aortic stenosis elucidated by serial hemodynamic studies. *Am J Cardiol* 1972; 30: 1-5

Colan SD. Correction. Predictors of survival in neonates with critical aortic stenosis. *Circulation* 1995; 92: 2005

Connolly HM, Oh JK, Schaff HV, Roger VL, Osborn SL, Hodge DO, Tajik AJ. Severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and severe left ventricular dysfunction: results of aortic valve replacement in 52 patients. *Circulation* 2000; 101: 1940-1946

Corno AF. Borderline left ventricle. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 67-73

Corno AF. Congenital heart defects. In: *Decision making for surgery*. Vol.1 and 2. Steinkopff Verlag; 2003

Dal-Bianco JP, Sengupta PP, Khandheria BK. Role of echocardiography in the diagnosis and management of asymptomatic severe aortic stenosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6: 223-233

- Daubeney PEF, Blackstone EH, Weintraub RG, Slavik Z, Scanlon J, Webber SA. Relationship of the dimension of cardiac structures to body size: an echocardiographic study in normal infants and children. *Cardiol Young* 1999; 9: 402-410
- Echigo S. Balloon valvuloplasty for congenital heart disease: immediate and long-term results of multi-institutional study. *Pediatr Int* 2001; 43: 542-547
- Egito ES, Moore P, O'Sullivan J, Colan S, Perry SB, Lock JE, Keane JF. Transvascular balloon dilatation for neonatal critical aortic stenosis: early and midterm results. *J Am Cardiol* 1997; 29: 442-447
- El-Said G, Galioto FM, Jr, Mullins CE, McNamara DG: Natural hemodynamic history of congenital aortic stenosis in childhood. *Am J Cardiol* 1972; 30: 6-12
- Eroglu AG, Babaoglu K, Saltik L, Oztunc F, Demir T, Ahunbay G, Guzeltas A, Cetin G. Echocardiographic follow-up of congenital aortic valvular stenosis. *Pediatr Cardiol* 2006; 27: 713-719
- Fratz S, Gildein HP, Balling G, Sebening W, Genz T, Eicken A, Hess J. Aortic valvuloplasty in pediatric patients substantially postpones the need for aortic valve surgery: a single-center experience of 188 patients after up to 17.5 years of follow-up. *Circulation* 2008; 117: 1201-1206
- Freedom RM, Benson LN, Smallhorn JF. In: Neonatal heart disease. London: Springer, 1992
- Friedman WF, Kirkpatrick SE. Congenital aortic stenosis. In: Adams FH, Emmanouilidis GC, Riemenschneider TA (eds). *Moss' heart disease in children and adolescents*. Baltimore: William Wilkins, 1993: 224-243
- Friedman WF, Modlinger J, Morgan JR. Serial hemodynamic observations in asymptomatic children with valvar aortic stenosis. *Circulation* 1971; 43: 91-97
- Fulton DR, Hougen TJ, Keane JF, Rosenthal AR, Norwood WI, Bernhard WF. Repeat aortic valvotomy in children. *Am Heart J* 1983; 106: 60-63

Fyler DC. Aortic outflow abnormalities. In: Fyler D. Nadas Pediatric Cardiology. Philadelphia: Hanly & Belfus, 1992: 493-512

Gao W, Zhou A, Wang R, Yu Z, Li F, Huang M, Yang J. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty in the treatment of congenital valvular aortic stenosis in children. Department of Pediatric Cardiology. Shanghai Children's Medical Center. Shanghai 200127, China 2001

Gardiner HM. In-utero intervention for severe congenital heart disease. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2008; 22: 49-61

Gaynor JW, Bull C, Sullivan ID. Late outcome of survivors of intervention for neonatal aortic valve stenosis. Ann Thorac Surg 1995; 60: 122-126

Gundry SR, Behrendt DM. Prognostic factors in valvotomy for critical aortic stenosis in infancy. J Thorac Cardiovasc Surg 1986; 92: 747-754

Hagler DJ, Tajik AJ, Seward JB, Ritter DG. Noninvasive assessment of pulmonary valve stenosis, aortic valve stenosis and coarctation of the aorta in critically ill neonates. Am J Cardiol 1986; 57: 369

Hammon JW Jr, Lupinetti FM, Maples MD. Predictors of operative mortality in critical valvular aortic stenosis presenting in infancy. Ann Thorac Surg 1988; 45: 537-540

Han RK, Gurofsky RC, Lee KJ, Dipchand AI, Williams WG, Smallhorn JF, McCrindle BW. Outcome and growth potential of left heart structures after neonatal intervention for aortic valve stenosis. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 2406-2414

Hanke T, Stierle U, Boehm JO, Botha CA, Matthias Bechtel JF, Erasmi A, Misfeld M, Hemmer W, Rein JG, Robinson DR, Lange R, Hörer J, Moritz A, Ozaslan F, Wahlers T, Franke UF, Hetzer R, Hübler M, Ziemer G, Graf B, Ross DN, Sievers HH. Autograft regurgitation and aortic root dimensions after the ross procedure: the German Ross Registry experience. Circulation 2007; 116: 251-258

Harstreiter AR, Oshima M, Miller RA, Lev M, Paul MH. Congenital aortic stenosis syndrome in infancy. Circulation 1963; 28: 1084-1095

Hawkins JA, Minich LL, Shaddy RE, Tani LY, Orsmond GS, Sturtevant JE, McGough EC. Aortic valve repair and replacement after balloon aortic valvuloplasty in children. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1355-1358

Hawkins JA, Minich LL, Tani LY, Day RW, Judd VE, Shaddy RE, McGough ER. Late results and reintervention after aortic valvotomy for critical aortic stenosis in neonates and infants. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1758-1763

Hickey EJ, Caldarone CA, Blackstone EH, Lofland GK, Yeh T Jr, Pizarro C, Tchervenkov CI, Pigula F, Overman DM, Jacobs ML, McCrindle BW; Congenital Heart Surgeons' Society. Critical left ventricular outflow tract obstruction: The disproportionate impact of biventricular repair in borderline cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 134: 1429-1436

Hofbeck M, Beinder E, Kirchgessner E, Buheitel G, Singer H. Perinatale Behandlung von Kindern mit pränatal diagnostiziertem angeborenen Herzfehler. *Geburtsh Neonatol* 2001; 49-54

Hoffman JIE, Christianson R. Congenital heart disease in a cohort of 19502 births with longterm follow-up. *Am J Cardiol* 1978; 42: 641-647

Hossack KF, Neutze JM, Lowe JB, Barrat-Boyes BG. Congenital valvar aortic stenosis. Natural history and assessment for operation. *Br Heart J* 1980; 43: 561-573

Hsieh KS, Keane JF, Nadas AS, Bernhard WF, Castaneda AR. Long term follow-up of valvotomy before 1968 for congenital aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1980; 58: 338-341

Huhta JC, Glasow P, Murphy DJ Jr, Gutgesell HP, Ott DA, McNamara DG, Smith EO. Surgery without catheterization for congenital heart defects: management of 100 patients. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 823

Johnson GL, Meyer RA, Schwartz DC, Korfhagen J, Kaplan S Left ventricular function by echocardiography in children with fixed aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1976; 38: 611

Jona JB, Lang P, Mayer JE. The importance of prostaglandin E1 in resuscitation of the neonate with critical aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 314

Kadar K. Prognosis for the fetus with congenital heart defects in the era of modern diagnostics and therapeutics. *Orv Hetil* 2004; 145: 849-853

Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann CF, Huth RG, Habermehl P, Knuf M, Emschermann T, Stopfkuchen H. Normal Values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central europe. *Heart* 2000; 83: 667-672

Karl TR, Sano S, Brawn WJ, Mee RB. Critical aortic stenosis in the first month of life: surgical results in 26 infants. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 105-109

Keane JF, Driscoll DJ, Gersony WM, Hayes CJ, Kidd L, O'Fallon WM, Wolfe RR, Weidman WH. Second Natural History Study of congenital defects. Results of treatment of patients with aortic valvar stenosis. *Circulation* 1993; 87: 16-27

Keane JF, Norwood WI, Bernhard WF. Surgery for aortic stenosis in infancy. *Circulation* 1983; 68: 182

Kirklin JW, Barrat-Boyes BG. Aortic valve disease. In: *Cardiac surgery*. New York: Churchill Livingstone, 1993: 491

Kitchiner DJ, Jackson M, Walsh K, Peart I, Arnold R. Incidence and prognosis of congenital aortic valve stenosis in Liverpool (1960-1990). *Br Heart J* 1993; 69: 71-79

Kitchiner DJ, Jackson M, Walsh K, Peart I, Arnold R. The progression of mild congenital aortic valve stenosis from childhood into adult life. *Int J Cardiol* 1993; 43: 217-223

Kitchinger D, Sreeram N, Malaiya N. Long-term follow-up of treated critical aortic stenosis. *Cardiol Young* 1995; 5: 9-14

Knirsch W, Berger F, Harpes P, Kretschmar O. Balloon valvuloplasty of aortic valve stenosis in childhood: early and medium term results. *Clin Res Cardiol* 2008; 97: 587-593

Kohl T, Sharland G, Allan LD, Gembruch U, Chaoui R, Lopes LM, Zielinsky P, Huhta J, Silverman NH. World experience of percutaneous ultrasound-guided balloon valvulo-

plasty in human fetuses with severe aortic valve obstruction. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1230-1233

Kovalchin JO, Book MM, Rosenthal GL, Suda K. Echokardiographic hemodynamic and morphometric predictors of survival after two-ventricular repair in infants with critical aortic stenosis. *J Am Cardiol* 1998; 32: 237-344

Krabill KA, Ring WS, Foker JE, Braunlin EA, Einzig S, Berry JM, Bass JL. Echokardiography versus cardiac catheterization diagnosis of infants with congenital heart disease requiring cardiac surgery. *Am J Cardiol* 1987; 60: 351

Kugler JD, Campbell E, Vargo TA, McNamara DG, Hallman GL, Cooley DA. Results of aortic valvotomy in infants with isolated aortic valvar stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 78: 553

Kusa J, Bialkowski J, Szkutnik M. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty in children: early and long-term outcome. *Kardiol Pol* 2004; 60: 48-56

Lababidi Z, Whu J, Walls JT. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty: results in 23 patients. *Am J Cardiol* 1984; 53: 194-197

Ladusans EJ, Parsons JM, Qureshi SA, Baker EJ, Tynan MJ. Results of percutaneous balloon dilatation for critical aortic stenosis in neonates with severe endocardial fibroelastosis. *Br Heart J* 1989; 61: 470

Lakier JB, Lewis AB, Heymann MA. Isolated aortic stenosis in the neonate. Natural history and hemodynamic considerations. *Circulation* 1974; 50: 801

Latiff HA, Sholler GF, Cooper S. Balloon dilatation of aortic stenosis in infants younger than 6 months of age: intermediate outcome. *Pediatr Cardiol* 2003; 24: 17-26

Latson LA. Aortic stenosis: valvular, supra- and subvalvular. In: Garson A, Bricker JF, McNamara DG (eds). *The science and practice of pediatric cardiology*, Philadelphia: Lea & Febinger, 1990: 1334-1352

Latson LA, Cheatham JP, Gutgesell HP. Relation of the echocardiographic estimate of left ventricular size to mortality in infants with severe left ventricular outflow obstruction. *Am J Cardiol* 1981; 48: 887

Leung MP, McKay R, Smith A, Anderson RH, Arnold R. Critical aortic stenosis in early infancy. Anatomic and echocardiographic substrates of successful open valvotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 526-535

Levine SA. Diagnostic value of cardiac auscultation. *J Am Med Assoc* 1949; 141: 589-593

Lofland GK, McCrindle BW, Williams WG, Blackstone EH, Tchervenkov CI, Sittiwangkul R, Jonas RA. Critical aortic stenosis in the neonate: a multi-institutional study of management, outcomes, and risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 10-27

Lopes LM, Cha SC, Kajita LJ, Aielle VD, Jatene A, Zugaib M. Balloon dilatation of the aortic valve in the fetus. A case report. *Fetal Diagn Ther* 1996; 11: 296-300

Lupinetti FM. Left ventricular outflow tract obstruction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2004; 7: 102-106

Mäkikallio K, Doff B, McElhinney, Levine JC, Marx GR, Colan SD, Marshall AC, Lock JE, Marcus EN, Tworetzky W. Fetal aortic valve stenosis and the evolution of hypoplastic left heart syndrome: patient selection for fetal intervention. *Circulation* 2006; 113: 1401-1405

Magee AG, Nykanen D, McCrindle BW, Wax D, Freedom RM, Benson LN. Balloon dilatation of severe aortic stenosis in the neonate: comparison of anterograde and retrograde catheter approaches. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1061-1066

McCrindle BW. Independent predictors of immediate results of percutaneous balloon aortic valvotomy in children. Valvuloplasty and angioplasty of congenital anomalies (VACA) registry investigators. *Am J Cardiol* 1996; 77: 286-293

McCordle BW, Blackstone EH, Williams WG, Sittiwangkul R, Spray TL, Azakie A, Jonas RA. Are outcomes of surgical versus transcatheter balloon valvotomy equivalent in neonatal critical aortic stenosis? *Circulation* 2001; 104: 152-158

McElhinney DB, Lock JE, Keane JF, Moran AM, Colan SD. Left heart growth, function and reintervention after balloon aortic valvuloplasty for neonatal aortic stenosis. *Circulation* 2005; 111: 451-458

McLean KM, Lorts A, Pearl JM. Current treatments for congenital aortic stenosis. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21: 200-204

Messmer BJ, Hofstetter R, von Bernuth G. Surgery for critical congenital aortic stenosis during the first three months of life. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5: 378

Mills P, Leech G, Davies M, Leathan A. The natural history of a non stenotic bicuspid aortic valve. *Br Heart J* 1978; 40: 951-957

Mocellin R, Sauer U, Simon B, Comazzi M, Sebening F, Guhlmeyer K. Reduced left ventricular size and endocardial fibroelastosis as correlates of mortality in newborns and young infants with severe aortic valve stenosis. *Pediatr Cardiol* 1983; 4: 265-272

Mody MR, Mody GT. Serial haemodynamic observations in congenital valvular and subvalvular aortic stenosis. *Am Heart J* 1975; 89: 137-143

Moller JH, Nakib A, Eliot RS, Edwards JE. Symptomatic congenital aortic stenosis in the first year of life. *J Pediatr* 1966; 69: 728-734

Moore P, Egito E, Mowrey H, Perry SB, Lock JE, Keane JF. Midterm results of balloon dilatation of congenital aortic stenosis: predictors of success. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1257-1263

Mosca RS, Iannettoni MD, Schwartz SM, Ludomirsky A, Beekman RH, Lloyd T, Bove EL. Critical aortic stenosis in the neonate: a comparison of balloon valvuloplasty and transventricular dilatation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 147-154

Mulder DG, Katz RD, Moss AJ, Hurwitz RA. The surgical treatment of congenital aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1968; 55: 786-796

Nadas AS, Fyler DC. *Pediatric cardiology*. Philadelphia: WB Saunders, 1978

Nora JJ, Nora AH. Maternal transmission of congenital heart diseases: New recurrence risk figures and questions of cytoplasmic inheritance and vulnerability to teratogens. *Am J Cardiol* 1987; 59: 459-463

Olley PM, Bloom KR, Rowe RD. Aortic stenosis: valvular, subaortic, and supra-aortic. In: Keith JD, Rowe RD, Vlad P. *Heart disease in infancy and childhood*. New York: Macmillan, 1978: 698-727

Olsen LK, Engstrøm T, Wachtell K, Kristensen T, Hassager C, Ihlemann N, Møller JE, Andersen LW, Olsen PS, Søndergaard L. Transcatheter replacement of the aortic valve - a novel treatment modality for high-risk patients. *Ugeskr Laeger*. 2009; 171: 1293-1297

Paladini D, Russo MG, Vassallo M, Tartaglione A, Pacileo G, Martinelli P, Calabro R. Ultrasound evaluation of aortic valve anatomy in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 30-34

Parsons MK, Moreau GA, Graham TP Jr, Johns JA, Boucek RJ. Echocardiography estimation of critical left ventricular size infants with isolated aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1049-1055

Pedra CA, Sidhu R, McCrindle BW, Nykanen DG, Justo RN, Freedom RM, Benson LN. Outcomes after balloon dilatation of congenital aortic stenosis in children and adolescents. *Cardiol Young* 2004; 14: 315-321

Pelech AN, Dyck JD, Trusler GA, Williams WG, Olley PM, Rowe RD, Freedom RM. Critical aortic stenosis: survival and management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 510-517

Peretz DI, Changfoot GH, Gourlay RH. Four-cusped aortic valve with significant hemodynamic abnormality. *Am J Cardiol* 1969; 23: 291-293

Peuster M, Fink C, Schoof S, Von Schnakenburg C, Hausdorf G. Anterograde balloon valvuloplasty for the treatment of neonatal critical valvar aortic stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 56: 516-520

Putanen T, Tikanoja T, Sairanen H, Jokinen E. Normal aortic dimensions and flow in 168 children and young adults. *Clin Physiol Imaging* 2003; 23: 224-229

Rao PS, Jureidini SB. Transumbilical venous, anterograde, snareassisted balloon dilatation for neonatal critical aortic stenosis: early and midterm results. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 442-447

Reich O, Tax P, Marek J, Razek V, Gilik J, Tomek V, Chalouüecký V, Bartakova H, Skovranek J. Long term results of percutaneous balloon valvuloplasty of congenital aortic stenosis: independent predictors of outcome. *Heart* 2004; 90: 70-76

Rhodes LA, Colan SD, Perry SB. Predictors of survival in neonates with critical aortic stenosis. *Circulation* 1991; 84: 2325

Roberts WC. The congenitally bicuspid aortic valve. A study of 85 autopsy cases. *Am J Cardiol* 1970; 26: 72-83

Robicsek F, Sanger PW, Daugherty HK, Montgomery CC. Congenital quadricuspid aortic valve with displacement of the left coronary orifice. *Am J Cardiol* 1969; 23: 288-290

Robinson BV, Brzezinska-Rajszyś G, Weber HS, Ksiazek J, Fricker EJ, Fischer DR, Ettegui JA. Balloon aortic valvotomy through carotid cutdown in infants with severe aortic stenosis: results of the multi centric registry. *Cardiol Young* 2000; 10: 225-232

Sandor GG, Olley PM, Trusler GA, Williams WG, Rowe RD, Morch JE. Long-term follow-up of patients after valvotomy for congenital valvular aortic stenosis in children: a clinical and actuarial follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 80: 171-176

Sasidharan P. Umbilical arterial rupture: a major complication of catheterization. *Indiana Med* 1985; 78: 34-35

Satomi G, Yasukochi S, Imai T, Takigiku K, Tekehiko I, Harada Y, Takeuchi T, Watanabe M, Ishikawa S. Interventional treatment for fetus and newborn infant with congenital heart disease. *Pediatr Int* 2001; 43: 553-557

Schleich JM, Rey C, Prat A, Marache P, Cajot MA, Dupuis C. Dilatation of critical aortic valve stenosis in infants under 3 months of age. Our experience from 15 cases. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996; 86: 549-554

Seitz WS, McIlroy MB, Kline H, Operschall J, Kashani IA. Echographic application of the gorelin formula for assessment of aortic stenosis: correlation with cardiac catheterization in pediatric patients. *Am Heart J* 1986; 111: 1118

Sharland GK, Chita SK, Fagg NL, Anderson RH, Tynan M, Cook AC, Allan LD. Left ventricular dysfunction in the fetus: relation to aortic valve anomalies and endocardial fibroelastosis. *Heart J* 1991; 66: 419-424

Sheppard JM, Shah AA, Sbarbaro JA, Brooks HL. Distinctive echocardiographic pattern of posterior wall endocardial motion in aortic stenosis. *Am Heart J* 1978; 96: 9

Sholler GF, Keane JF, Perry SB, Sanders SP, Lock JE. Balloon dilatation of congenital aortic valve stenosis. Results and influence of technological features on outcome. *Circulation* 1988; 78: 351-360

Shone JD, Sellers RD, Anderson RC, Adams, Jr P, Lillehei CW, Edwards JE. The developmental complex of "parachute mitral valve, supraaortic ring of left atrium, subaortic stenosis, and coarctation of aorta". *Am J Cardiol* 1963; 11: 715

Simpson JM, Sharland GK. Natural history and outcome of aortic stenosis diagnosed prenatally. *Heart* 1997; 77: 205-210

Singer H. Aortenstenose. In: Schmaltz AA, Singer H (Hrsg). *Herzoperierte Kinder und Jugendliche*. 1.Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1994: 168-184

Staniczyk J, Kierzkowska B, Urszula-Koprek K, Niewiadomska-Jarosik K. Prenatal diagnostics of congenital heart disease: own results. *Ginekol Pol* 2005; 76: 890-897

Stewart RD, Backer CL, Hillman ND, Lundt C, Mavroudis C. The Ross operation in children: effects of aortic annuloplasty. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1326-1330

Swan H, Kortz AB. Direct vision trans-aortic approach to the aortic valve during hypothermia. Experimental observations and report of successful clinical case. *Ann Surg* 1956; 144: 205

Trinkle JK, Norton JB, Richardson JD, Grover FL, Noonan JA. Closed aortic valvotomy and simultaneous correction of associated anomalies in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 69: 758-762

Turley K, Bove EL, Amato JJ, Iannettoni M, Yeh J, Cotroneo JV, Galdieri RJ. Neonatal aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 679-683

Tveter KJ, Foker JE, Moller JH, Ring WS, Lillehei CW, Varco RL. Long-term evaluation of aortic valvotomy for congenital aortic stenosis. *Ann Surg* 1987; 206: 496-503

Tworetzky W, Wilkins-Haug L, Jennings RW, van der Velde ME, Marshall AC, Marx GR, Colan SD, Benson CB, Lock JE, Perry SB. Balloon dilatation of severe aortic stenosis in the fetus: potential for prevention of hypoplastic left heart syndrome: candidate selection, technique, and results of successful intervention. *Circulation* 2004; 110: 2125-2131

Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 2115

Villalba Nogales J, Herráiz Sarachaga I, Bermúdez-Cañete Fernández R, Maitre Azcárate MJ, Mora de Oñate J, González Rocafort A, Quero Jiménez M. Balloon valvoplasty for critical aortic valve stenosis in neonates. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 444-451

Vlajnic D, Herberg U, Knies R, Doll U, Bernhardt C, Esmailzadeh B, Probst C, Heinze I, Welz A, Schmitz C, Breuer J. RV-PA conduit improves mid-term outcome without evidence for right ventricular dysfunction. *Pediatric Cardiology, Anesthesiology and Cardiac Surgery, University of Bonn; Cardiac Surgery, University of Munich*

Wang W, Xie CH, Xia CS, Zhou YB, Gong FQ. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty for congenital valvular aortic stenosis in children. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2007; 35: 224-226

Weber HS, Mart CR, Kupferschmid J, Myers JL, Cyran SE. Transcarotid balloon valvuloplasty with continuous transoesophageal echocardiographic guidance for neonatal critical aortic valve stenosis: an alternative to surgical palliation. *Pediatr Cardiol* 1998; 19: 212-217

Wheller JJ, Hosier DM, Teske DW, Craenen JM, Kilman JW. Results of operation for aortic valve stenosis in infants, children, and adolescents. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 474-477

Włoch A, Respondek-Liberska M, Sysa A, Moll J, Goc B, Krzystolik-Ladzińska J, Szydłowski L, Włoch S, Sikora J. Significant aortic valve stenosis in the prenatal period-diagnosis, treatment, outcome. Two-center study *Przegl Lek.* 2004; 61: 589-592

Yap SC, Kouwenhoven GC, Takkenberg JJ, Galema TW, Meijboom FJ, van Domburg R, Simoons ML, Roos-Hesselink JW. Congenital aortic stenosis in adults: rate of progression and predictors of clinical outcome. *Int J Cardiol* 2007; 122: 224-231

Zakrzewski D, Orłowska-Baranowska E, Sitko T, Religa G, Hoffman P, Stepińska J. Early and long-term outcomes after surgical treatment in patients with aortic stenosis and severe left ventricular heart failure without concomitant coronary artery disease with respect to preoperative mean transvalvular pressure gradient. *Kardiol Pol.* 2007; 65: 153-157

Zeevi B, Keane JF, Castaneda AR, Perry SB, Lock JE. Neonatal critical valvar stenosis: a comparison of surgical and balloon dilatation therapy. *Circulation* 1989; 80: 831-839

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Mitarbeitern der Kinderkardiologie der Universität Bonn danken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben. Ich danke Herrn Prof. Dr. Johannes Breuer für die Bereitstellung der Arbeit. Besonderer Dank gilt auch Frau Dr. Ulrike Herberg, die mir durch ihre persönliche und unkomplizierte Betreuung über die Jahre hinweg eine wertvolle Unterstützung gewesen ist. Nicht zu vergessen gilt mein Dank auch Frau Martina Warnken, Mitarbeiterin des Hochschulrechenzentrums Bonn, die mir mit ihren Ratschlägen zur Datenauswertung sehr weitergeholfen hat. Vielen Dank.