

**Diplomarbeit**

**Diagnose und Therapiemöglichkeiten von angeborenen  
Herzfehlern in der Pädiatrie**

eingereicht von

**Julia Resch**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde**

ausgeführt an der

**Klinische Abteilung für allgemeine Pädiatrie**

unter der Anleitung von

**Ao.Univ.-Prof. Dr. med. univ. Siegfried Gallistl**

Graz, am 24.01.2025

## ***Eidesstattliche Erklärung***

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.*

*Graz, am 24.01.2025*

*Julia Resch eh.*

## **Danksagungen**

In erster Linie möchte ich meinem Betreuer, Herrn Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Siegfried Gallistl, für die Betreuung danken.

Ein großer Dank geht an meine Familie, die mir in den letzten Jahren jederzeit mit Rat und Tat zur Seite standen und mich immer wieder motiviert haben.

Weiter gilt mein Dank all jenen, die mich während der Zeit des Studiums begleitet haben und diese lehrreiche Zeit unvergesslich haben werden lassen. So bedanke ich mich bei meinen Freund\*innen für die Unterstützung und die gemeinsam verbrachte Zeit, auch außerhalb des Studiums.

## **Zusammenfassung**

Die Prävalenz für angeborene Herzfehler (AHF) liegt bei 1,0% aller Lebendgeborenen.

Somit zählen sie zu den häufigsten Organfehlbildungen bei Neugeborenen (1).

Innerhalb des letzten Jahrhunderts konnte durch starke Verbesserungen in der kardiovaskulären Diagnostik und Therapien eine erhöhte Überlebensrate von angeborenen Herzfehlern erzielt werden (2). Therapeutische Eingriffe werden zunehmend mittels interventioneller Methoden durchgeführt. Beim Ventrikelseptumdefekt (VSD) zählt dies beispielsweise zum Routineverfahren (3). Die Diagnose von angeborenen Herzfehlern erfolgt mittels Elektrokardiogramms (EKG), Thorax-Röntgen und Echokardiographie. Herzfehler können bereits pränatal sichtbar sein (4).

Der Neuigkeitswert dieser Arbeit besteht darin, vorhandene Literatur und Guidelines mit neuen Studien zu vergleichen und einen kompakten Überblick über den momentanen Kenntnisstand verschiedener AHF bei pädiatrischen Patient\*innen zu geben. Sie soll im klinischen Alltag als Nachschlagewerk unterstützen.

Die Forschungsfrage ist für Frauen und Männer gleichermaßen bedeutsam, da sowohl Mädchen als auch Buben davon betroffen sein können.

### Zielsetzung:

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es einen Überblick des aktuellen Wissenstandes zu verschiedenen angeborenen Herzfehlern bei Kindern und Jugendlichen mithilfe bestehender Literatur aus Fachbüchern und Fachzeitschriften sowie Guidelines und Studien zu geben. Die zentralen Fragen werden dabei die unterschiedlichen angeborenen Herzfehler und ihre Therapiemöglichkeiten bilden. Ein besonderes Augenmerk wird zudem auf die Diagnostik gelegt. Da AHF zu den häufigsten Organfehlbildungen bei Kindern zählen, ist diese Fragestellung im pädiatrischen klinischen Alltag relevant. Das zu erwartende Ergebnis wird eine Zusammenfassung neuer Erkenntnisse über das klinische Management kardialer Fehlbildungen bei pädiatrischen Patient\*innen sein und soll als Grundlage für weitere Studien behilflich sein. Der theoretische Kern dieser Arbeit wird von der Literaturrecherche gebildet.

### Material:

Die Grundlage dieser Diplomarbeit bildet aktuelle Literatur aus Fachbüchern und Fachzeitschriften. Für weitere Recherchen wurden Datenbanken wie PubMed und Google Scholar, sowie Leitlinien der AWMF und klinische Studien herangezogen.

Zur Beurteilung der Literatur wird auf die Aktualität der Publikation, Qualifikationen der Autor\*innen, Quelle/Verlag geachtet. Zudem wird anhand der Evidenzpyramide und der Anzahl der Zitationen die Qualität der Publikation überprüft. Weiters ist für die Qualitätsbeurteilung der Literatur geplant, den Journal Impact Factor und/oder den SCImago Journal Rank-Indikator anzuwenden.

### Einschluss-, Ausschlusskriterien:

Eingeschlossen wird Literatur, die die Fragestellung dieser Arbeit (Diagnostik und Therapiemöglichkeiten von angeborenen Herzfehlern bei Kindern und Jugendlichen) explizit behandeln. Es wird dabei jene Literatur verwendet, die in deutscher oder englischer Sprache verfügbar ist.

Zu den Ausschlusskriterien zählen Studien, die eine Fallzahl kleiner als 20 Patient\*innen, sowie eine Studienpopulation von Patient\*innen älter als 18 Jahre beinhaltet und Fallbeispiele.

### Methoden:

Zur Beantwortung der Forschungsfrage wird eine narrative Literaturrecherche durchgeführt, um einen Überblick von passenden Publikationen zu identifizieren. Diese Methode stellt die beste Art für die Sichtung der verfügbaren Primärliteratur sowie für die internetbasierte Sichtung nach passender Literatur dar. Sie ermöglicht aus der großen Menge an Veröffentlichungen, jene Literatur, die für die Fragestellungen dieser Arbeit (Diagnostik und Therapiemöglichkeiten) relevant ist, herauszufiltern.

Die Herangehensweise wird aus mehreren Teilschritten bestehen. Zu Beginn wird anhand passender Schlagwörter wie "AHF" eine strukturierte Literaturrecherche durchgeführt. Nach Recherche entsprechender Literatur wird mit dem Verfassen der Literaturarbeit begonnen. Nach Durchführung der Literaturrecherche werden die gesammelten Daten zusammengefasst und mit der Forschungsfrage in Verbindung gebracht, um so die wesentlichen Aspekte in Form einer narrativen Zusammenfassung zu beschreiben.

### Ergebnisse:

Die vorliegende Diplomarbeit präsentiert den aktuellen Wissensstand diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten häufiger AHF. Es wurden der VSD, Vorhofseptumdefekt (ASD), die Pulmonalklappenstenose (PS), der persistierende Duktus arteriosus Botalli (PDA) sowie die Aortenisthmusstenose (CoA) und das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) beschrieben. Die Ergebnisse wurden in Form einer Übersichtsarbeit verständlich zusammengefasst. Die verwendete Literatur umfasst die aktuellen Leitlinien und Studien aus den vorher genannten Datenbanken. Neben der Diagnostik und Therapie wurde ein Augenmerk auf die Ätiologie, Pathophysiologie und Prognose der einzelnen Herzfehler gelegt.

### Diskussion:

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Diagnostik und Therapie angeborener Herzfehler komplex ist und aufgrund ihrer hohen Prävalenz von hoher Relevanz für den klinisch pädiatrischen Alltag ist. Die durchgeführte Literaturrecherche zeigte, dass hinsichtlich des posttherapeutischen Langzeitverlaufs Fragen offen sind. Des Weiteren zeigte sich, dass bei der Therapie einiger angeborener Herzfehler, wie dem HLHS, ein Optimierungspotential besteht.

Trotz der bestehenden Herausforderungen konnte eine Steigerung der Überlebensrate und Lebensqualität der jungen Patient\*innen in den letzten Jahren beobachtet werden. Dieser positive Verlauf ist auf die Optimierung diagnostischer Verfahren sowie auf die Weiterentwicklung therapeutischer Maßnahmen, beispielsweise dem Einsatz interventioneller Techniken, zurückzuführen.

Durch die mittlerweile hohe pränatale Detektionsrate haben sich neue Wege in der Diagnostik und Therapie eröffnet, die das Spektrum dieser Erkrankung erweitern und neue Möglichkeiten in der Behandlung eröffnen könnten.

Die systematische Sammlung von Daten, die den Verlauf von der klinischen Präsentation bis zur Therapie und den Langzeitverlauf abbilden, in einer Datenbank könnte die Grundlage für weitere Studien bilden und somit zur Optimierung in verschiedenen Bereichen des Managements angeborener Herzfehler beitragen.

Die hohe Dynamik in der Forschung und Weiterentwicklung AHF legt nahe, dass eine regelmäßige Anpassung der bestehenden Leitlinien an neueste Empfehlungen notwendig ist, um eine optimale Herangehensweise im klinisch-pädiatrischen Alltag sicherzustellen.

## **Abstract**

The prevalence of AHF is 1.0% of all live births. This makes it one of the most common organ malformations in newborns (1).

Within the last century, an increased survival rate of congenital heart defects has been achieved through major improvements in cardiovascular diagnostics and therapies (2).

Therapeutic interventions are increasingly being carried out using interventional methods. In the case of VSD, for example, this is a routine procedure (3). Congenital heart defects are diagnosed using ECG, chest X-ray and echocardiography. Heart defects can already be visible prenatally (4).

The novelty value of this work is to compare existing literature and guidelines with new studies and to provide a compact overview of the current state of knowledge of various AHF in pediatric patients. It is intended to serve as a reference work in everyday clinical practice.

The research question is equally important for women and men, as both girls and boys can be affected.

### Objective:

The aim of this thesis is to provide an overview of the current state of knowledge on various congenital heart defects in children and adolescents with the help of existing literature from specialist books and journals as well as guidelines and studies. The central questions will be the different congenital heart defects and their treatment options. Special attention will also be paid to diagnostics. As AHF is one of the most common organ malformations in children, this issue is relevant in everyday pediatric clinical practice. The expected result will be a summary of new findings on the clinical management of cardiac malformations in pediatric patients and should serve as a basis for further studies. The theoretical core of this work is formed by the literature review.

### Material:

This thesis is based on current literature from specialist books and journals. Databases such as PubMed and Google Scholar, as well as AWMF guidelines and clinical studies were used for further research.

To assess the literature, attention is paid to the topicality of the publication, qualifications of the authors (possibly with the help of the H-index), source/publisher. In addition, the

quality of the publication is checked using the evidence pyramid and the number of citations. Furthermore, it is planned to use the Journal Impact Factor and/or the SCImago Journal Rank indicator to assess the quality of the literature.

#### Inclusion and exclusion criteria:

Literature that explicitly addresses the research question of this paper (diagnosis and treatment options for congenital heart defects in children and adolescents) is included. As well as literature that is available in German or English.

Exclusion criteria include studies with a case number of less than 20 patients, a study population of patients older than 18 years and case studies.

#### Methods:

To answer the research question, a narrative literature search is conducted to identify an overview of suitable publications. This method is the best way to review the available primary literature as well as the internet-based search for suitable literature. It makes it possible to filter out the literature that is relevant to the questions posed in this thesis (diagnostics and treatment options) from the large volume of publications.

The approach will consist of several sub-steps. To begin with, a structured literature search will be carried out using suitable keywords such as 'AHF'. Once the relevant literature has been researched, the writing of the literature paper will begin. Once the literature research has been completed, the collected data is summarized and linked to the research question in order to describe the key aspects in the form of a narrative summary.

#### Results:

This diploma thesis presents the current state of knowledge of diagnostic and therapeutic options for common congenital heart defects. Ventricular and atrial septal defects, pulmonary valve stenosis, persistent ductus arteriosus botalli, aortic isthmus stenosis and hypoplastic left heart syndrome were described. The results were summarized in the form of a comprehensible review. The literature used includes current guidelines and studies from the aforementioned databases. In addition to diagnostics and therapy, attention was paid to the aetiology, pathophysiology and prognosis of the individual heart defects.

### Discussion:

In summary, it should be noted that the diagnosis and treatment of congenital heart defects is complex and, due to their high prevalence, highly relevant to everyday clinical pediatric practice. The literature research carried out showed that questions remain unanswered with regard to the long-term post-therapeutic course. It also showed that there is potential for optimisation in the treatment of some congenital heart defects, such as hypoplastic left heart syndrome.

Despite the existing challenges, an increase in the survival rate and quality of life of young patients has been observed in recent years. This positive development is due to the optimization of diagnostic procedures and the further development of therapeutic measures, such as the use of interventional techniques.

The now high prenatal detection rate has opened up new avenues in diagnostics and therapy, which could broaden the spectrum of this disease and open up new treatment options.

The systematic collection of data in a database, which maps the course of the disease from clinical presentation to therapy and long-term course, could form the basis for further studies and thus contribute to optimization in various areas of the management of congenital heart defects.

The highly dynamic nature of research and further development of congenital heart defects suggests that regular adaptation of existing guidelines to the latest recommendations is necessary to ensure an optimal approach in everyday clinical pediatric practice.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	III
Zusammenfassung.....	IV
Abstract.....	VII
Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Abbildungsverzeichnis.....	3
Tabellenverzeichnis.....	4
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>5</b>
1.1 Anatomie und Versorgung des Herzens.....	5
1.2 Herzmechanik.....	5
1.3 Herzerregungsbildung und -rückbildung.....	6
<b>2 AHF.....</b>	<b>7</b>
2.1 Definition und Einteilung.....	7
2.2 Häufigkeit.....	9
2.3 Ätiologie.....	9
2.3.1 Erworbene Ursachen.....	9
2.3.2 Genetische Ursachen.....	10
<b>3 Azyanotische angeborene Herzfehler.....</b>	<b>10</b>
3.1 Ventrikelseptumdefekt.....	11
3.1.1 Definition und Epidemiologie.....	11
3.1.2 Pathophysiologie.....	12
3.1.3 Klinik.....	12
3.1.4 Diagnostik.....	13
3.1.5 Therapie.....	15
3.1.6 Prognose.....	17
3.2 Atriumseptumdefekt.....	18
3.2.1 Definition und Epidemiologie.....	18
3.2.2 Pathophysiologie.....	19
3.2.3 Klinik.....	19
3.2.4 Diagnostik.....	20
3.2.5 Therapie.....	21
3.2.6 Prognose.....	24
3.3 Pulmonalklappenstenose.....	25
3.3.1 Definition und Epidemiologie.....	25
3.3.2 Pathophysiologie.....	26
3.3.3 Klinik.....	26
3.3.4 Diagnostik.....	27
3.3.5 Therapie.....	29
3.3.6 Prognose.....	32
3.4 Persistierender Duktus arteriosus Botalli.....	32
3.4.1 Definition und Epidemiologie.....	32
3.4.2 Pathophysiologie.....	33

3.4.3	Klinik.....	34
3.4.4	Diagnostik.....	35
3.4.5	Therapie.....	37
3.4.6	Prognose.....	39
3.5	Aortenisthmusstenose.....	40
3.5.1	Definition und Epidemiologie.....	40
3.5.2	Pathophysiologie.....	40
3.5.3	Klinik.....	40
3.5.4	Diagnostik.....	41
3.5.5	Therapie.....	43
3.5.6	Prognose.....	45
<b>4</b>	<b>Zyanotische Herzfehler.....</b>	<b>46</b>
4.1	Hypoplastisches Linksherzsyndrom.....	46
4.1.1	Definition und Epidemiologie.....	46
4.1.2	Pathophysiologie.....	47
4.1.3	Klinik.....	47
4.1.4	Diagnostik.....	48
4.1.5	Therapie.....	51
4.1.6	Prognose.....	53
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>56</b>
	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>59</b>

## **Abkürzungen und deren Erklärung**

AHF: angeborener Herzfehler

ASD: Atriumseptumdefekt

VSD: Ventrikelseptumdefekt

PDA: persistierender Duktus Arteriosus Botalli

CoA: Aortenisthmusstenose

HLHS: Hypoplastisches Linksherzsyndrom

DA: Duktus arteriosus Botalli

ToF: Fallotsche Tetralogie

UVH: univentrikuläres Herz

PS: Pulmonalklappenstenose

PFO: persistierendes Foramen ovale

EKG: Elektrokardiogramm

PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand

PVRI: PVR Index

MRT: Magnetresonanztomographie

CT: Computertomographie

TEE: Transösophageale Echokardiographie

TTE: Transthorakale Echokardiographie

Kg: Kilogramm

g: Gramm

i.v.: intravenös

HF: Herzfrequenz

SV: Schlagvolumen

dL: Deziliter

mV: Millivolt

PW-Doppler: Pulsed wave-Doppler

CW-Doppler: continuous-wave-Doppler

PAH: Pulmonal-arterieller Hypertonus

VCS: Vena Cava Superior

VCI: Vena Cava Inferior

mm: Millimeter

mmHg: Millimeter-Quecksilbersäule

HZV: Herzzeitvolumen  
NEC: Nekrotisierende Enterokolitis  
PAP: pulmonal-arterieller Druck  
PA: Pulmonalarterie  
SVR: systemisch-venöser Widerstand  
PVP: pulmonal-venöser Druck  
LV: linker Ventrikel  
LA: linkes Atrium  
RA: rechts Atrium  
RV: rechter Ventrikel  
ICR: Intercostalraum  
N.: Nervus  
KHK: Koronare Herzkrankheit  
DGKP: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie  
AVT: Testung der akuten pulmonal-vaskulären Gefäßreagibilität  
WU: Wood Einheiten; traditionelle Messeinheit von Gefäßwiderständen  
2 D: 2 dimensional  
3D: 3 dimensional  
max: Maximal  
%: Prozent  
pO<sub>2</sub>: Sauerstoffpartialdruck  
pCO<sub>2</sub>: Kohlendioxidpartialdruck  
FiO<sub>2</sub>: inspiratorische Sauerstofffraktion  
PG: Prostaglandin  
SpO<sub>2</sub>: Sauerstoffsättigung  
SvO<sub>2</sub>: gemischtvenöse Sauerstoffsättigung  
O<sub>2</sub>: Sauerstoff  
CO<sub>2</sub>: Kohlenstoffdioxid  
Hb: Hämoglobin  
avDO<sub>2</sub>: arteriovenöse Sauerstoffdifferenz  
Qp:Qs: Verhältnis von pulmonalen zu systemischen Blutdurchfluss  
NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika  
A.: Arterie  
Lig.: Ligamentum

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 Klassifikation azyanotischer AHF (in Anlehnung an (22)).....	11
Abbildung 2 PAH Management (in Anlehnung an (33)).....	15
Abbildung 3 Häufig durchgeführte Untersuchungen und die zu beurteilenden Strukturen der PS (in Anlehnung an (64)).....	29
Abbildung 4 Management von Patient*innen mit PS (in Anlehnung an (64)).....	31
Abbildung 5 Verschlussindikationen eines PDA (in Anlehnung an (4,80)).....	37
Abbildung 6 Stärken und Schwächen der diagnostischen Möglichkeiten einer CoA (in Anlehnung an (93)).....	43
Abbildung 7 Überblick der Kontrollen bei CoA Patient*innen (in Anlehnung an (94)).....	46
Abbildung 8 Präoperative neonatale Therapie bei HLHS (in Anlehnung an (107)).....	51

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 Einteilung und Prävalenz angeborener Herzfehler (modifiziert nach (9,10)).....	7
Tabelle 2 Ziele der Echokardiographie (modifiziert nach (32)).....	13
Tabelle 3 Ziele der Diagnostik (modifiziert nach (52)).....	20
Tabelle 4 Indikationen zur Verschlusstherapie (modifiziert nach (4)).....	22
Tabelle 5 Klassifikation der PS nach Spitzengradient (modifiziert nach (4,65)).....	28
Tabelle 6 PDA-Größe und klinische Präsentation bei älteren Kindern (modifiziert nach (76)).....	35
Tabelle 7 Indikationen zur Sanierung einer CoA (modifiziert nach (94,95)).....	44
Tabelle 8 Checkliste der echokardiographischen Beurteilung eines HLHS (modifiziert nach (107)).....	50
Tabelle 9 Nicht behandelte AHF (modifiziert nach (9)).....	56

# 1 Einleitung

## 1.1 Anatomie und Versorgung des Herzens

Das Herz ist ein Hohlmuskel mit 4 Kammern, die in zwei Hälften mit je einem Atrium und Ventrikel unterteilt werden können. Außerdem verfügt das Hohlorgan über vier Klappen, die sicherstellen, dass das Blut in eine Richtung fließt. Man unterscheidet Segelklappen, die Atrioventrikularklappen, und Taschenklappen, die Semilunarklappen. Die Segelklappen liegen zwischen Atrien und Ventrikel. Zwischen linkes Atrium (LA) und linker Ventrikel (LV) liegt die bikuspidale Mitralklappe und auf rechter Seite die trikuspidale Trikuspidalklappe. Die Taschenklappen, die die Ventrikel von den großen Gefäßsystemen trennen, sind am Übergang zur Aorta die Aortenklappe und auf der rechten Seite die Pulmonalklappe. Das gesamte Organ wird im Inneren von Endothel ausgekleidet. An der Außenseite befinden sich das Epikard mit versorgenden Gefäßen und Fettpolster sowie die Serosa, das Perikard. Das Herz liegt im Perikardbeutel. In der Mitte befindet sich das Myokard, das hauptsächlich in der Diastole von den Koronararterien, der Arteria coronaria sinistra und dexter, versorgt wird. Die linke Koronararterie versorgt mit ihren Ästen den LV, die Vorderwand des rechten Ventrikel (RV) sowie den Hauptteil des Septum interventriculare. Die rechte Koronararterie versorgt mit ihren Ästen rechten Atrium (RA), RV sowie inferoposteriore Anteile des LV und Septum. Die Perfusion ist von Perfusionsdruck, Herzfrequenz (HF) und systemisch venösen Widerstand (SVR) abhängig. Mit zunehmender HF nimmt die diastolische Dauer ab (5).

## 1.2 Herzmechanik

Die rechte und linke Herzkammer ist in Serie geschaltet, sodass beide Anteile dasselbe Schlagvolumen (SV) befördern. Der RV pumpt den aus der Hohlvene kommenden venösen Rückstrom aus dem systemischen Kreislauf in die Lunge (6). Über den linken Anteil wird sauerstoffreiches Blut in den systemischen Kreislauf ausgeworfen (5). Die kardiale Füllung mit Blut und der Auswurf des Blutes kann in vier Phasen unterteilt werden. In der Anspannungsphase kontrahiert die Ventrikelwand. Das Myokard verkürzt sich entlang seiner Längsachse, dabei verschiebt sich die Ventilebene zur Herzspitze (7). Der ventrikuläre Druck steigt an, da die isovolumentrische Kontraktion gegen die geschlossenen Taschenklappen erfolgt (5). Am Beginn der Austreibungsphase, wenn der ventrikuläre Druck, jenen in der Aorta übersteigt, öffnen sich die Taschenklappen und der ventrikuläre Druck fällt ab. Die Verlagerung der Ventilebene und die entstandene Abnahme des ventrikulären Volumens lösen einen Sog aus, sodass das Einströmen des

Blutes aus den Hohlvenen unterstützt wird (7). Wenn der ventrikuläre Druck jenen in den Gefäßen unterschreitet, dann schließen sich die Taschenklappen. Nach Schluss der Taschenklappen beginnt die isovolumetrische Entspannungsphase, dabei nimmt der ventrikuläre Druck ab. Die Ventilebene verlagert sich in Richtung der Herzbasis zurück. Wenn der ventrikuläre Druck den Druck in den Vorhöfen unterschreitet, öffnen sich die Segelklappen, es folgt die Füllungsphase. Gegen Ende der Diastole kontrahieren die Atrien, dadurch nimmt die ventrikuläre Füllung um 10 bis 30% zu (5,7). Der Einstrom endet, wenn die Drücke in der Kammer und im Vorhof gleich hoch sind. Der Zyklus beginnt wieder mit der ersten Phase. Die Systole wird von Anspannungs- und Austreibungsphase gebildet, während die Entspannungs- und Füllungsphase Teil der Diastole sind. Die Diastole dauert bei normaler HF doppelt so lange wie die Systole (7). Der LV und RV unterscheiden sich in den Druckverhältnissen. Der rechtsventrikuläre Druck ist geringer als jener auf der linken Seite, daher ist der RV weniger muskelreich als der LV (6).

### **1.3 Herzerregungsbildung und -rückbildung**

Die Herzmuskulatur kontrahiert rhythmisch und spontan, indem kardiale Schrittmacherzellen spontane Aktionspotentiale generieren. Die Erregungs-Kontraktionskopplung ist ein Prozess, bei dem elektrische Impulse der Herzmuskelzellen zu mechanischer Kontraktion führen, die zum Blutaustrom führt. Es werden Schrittmacherzellen von Arbeitsmyokardzellen unterschieden. Die Depolarisation der Arbeitsmyokardzellen wird über gap junctions des Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystem ausgelöst. In Ruhe weisen die Kardiomyozyten ein Potential von -85 Millivolt (mV) auf. Die initiale Depolarisation wird durch einen kurzandauernden Natriumeinwärtsstrom hervorgerufen. Durch die folgende Inaktivierung der Natriumkanäle und kurzzeitigen Kaliumauswärtsstrom entsteht eine partielle Repolarisation. Diese Phase wird von einer langen und charakteristischen Plateauphase abgelöst. Das Membranpotential ist während dieser Phase durch ein Gleichgewicht zwischen Kalziumstrom ins Zellinnere und Kaliumauswärtsstrom stabil. In der Repolarisation dominiert der Kaliumauswärtsstrom durch Inaktivierung der Kalziumkanäle. Der entstandene Kalzium-Anstieg führt zur Kontraktion. Die spezialisierten Zellen, die für die Erregungsbildung und -rückbildung zuständig sind, unterscheiden sich von den Arbeitsmyokardzellen. Ein Unterschied ist dabei ihre elektrische Aktivität. Sie besitzen kein stabiles Ruhepotential und depolarisieren spontan. Die spontane Depolarisation

bestimmt über die Eigenfrequenz. Die schnellsten Schrittmacherzellen befindet sich im Sinusknoten im Bereich des RA. Die Erregung wird über gap junctions an den AV-Knoten und von dort an den HIS-Bündel weitergeleitet, wodurch die Ventrikel stimuliert werden. Im AV-Knoten wird die Überleitung stark verzögert, um sicherzustellen, dass die Vorhofkontraktion erfolgt hat, bevor die Kammern kontrahieren. Die Ventilebene fungiert als elektrischer Isolator zwischen Atrien und Ventrikel. Das HIS-Bündel teilt sich in den rechten und linken Tawara-Schenkel auf. Über deren Enden, den Purkinje-Fasern, wird der Impuls an die Kammermuskulatur, zuerst an die Papillarmuskelzellen, weitergeleitet. Die Erregung der Kammermuskulatur ist dabei kürzer als die Refraktärzeit, wodurch sichergestellt wird, dass jeweils eine vollständige Erregung pro Zyklus erfolgt. Das vegetative Nervensystem innerviert das Herz (7).

## 2 AHF

### 2.1 Definition und Einteilung

AHF werden definiert als angeborene Fehlbildung, die das Herz oder/und herznahe Gefäße betreffen. Bei einem Drittel der Betroffenen liegen neben kardialer Abnormalitäten Fehlbildungen anderer Organsystem vor, vor allem wenn die Ursache eine Chromosomenaberrationen ist. Sie werden entsprechend ihrer anatomischen und pathophysiologischen Hämodynamik in zyanotische und azyanotische Herzfehler unterteilt (8).

Tabelle 1 Einteilung und Prävalenz angeborener Herzfehler (modifiziert nach (9,10))

Azyanotischer Herzfehler ohne Shunt und mit Behinderung des Blutkreislaufs	Prävalenz pro 10000 Lebendgeburten
Aortenisthmusstenose	3,9
Aortenstenose	2,4
Pulmonalstenose	6,6
Aortenbogenanomalien	0,3
Azyanotischer Herzfehler mit Links-Rechts-Shunt und gesteigerter Lungenperfusion	Prävalenz pro 10000 Lebendgeburten
Vorhofseptumdefekt	18,3
Ventrikelseptumdefekt	52,7
Persistierender Duktus arteriosus	4,6

Atrioventrikulärer Septumdefekt	2,7
Partielle Lungenvenenfehlöffnung	0,4
Zyanotischer Herzfehler mit erhöhter pulmonaler Perfusion	Prävalenz pro 10000 Lebendgeburten
Transposition großer Arterien	2,3
Hypoplastisches Linksherzsyndrom	1,5 von 3,0 der Prävalenz eines univentrikulären Herzens
Trikuspidalatresie Typ IIc	/
Totale Lungenvenenfehlöffnung	0,6
Truncus arteriosus communis	0,5
Zyanotischer Herzfehler mit verminderter pulmonaler Perfusion	Prävalenz pro 10000 Lebendgeburten
Fallot-Tetralogie	2,7
Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt/ intaktem Ventrikelseptum	0,7/0,3
Trikuspidalatresie Typ Ia/b	/
Großes Herz mit unterschiedlich ausgeprägter Lungendurchblutung	Prävalenz pro 10000 Lebendgeburten
Univentrikuläres Herz	3,0
Doppelauslasskammer	1,1
Ebstein-Anomalie	0,4
Angeboren korrigierte TGA	0,4
Komplexe Herzfehler	/

Zu azyanotischen Malformationen zählen einerseits die valvuläre PS, die CoA sowie die valvuläre Aortenstenose, sie führen zu einer Behinderung des pulmonalen Kreislaufs. Andererseits zählen der isolierte VSD und ASD und der PDA zu diesen Malformationen, diese bewirken einen Links-Rechts-Shunt (8). Zyanotische Herzfehler führen durch einen Rechts-links-Shunt zur Ausbildung einer Zyanose. Dazu zählen unter anderem die Fallotsche Tetralogie (ToF), die Transposition großer Arterien, die Trikuspidalatresie und die totale Lungenvenenfehlöffnung (11).

## **2.2 Häufigkeit**

AHF werden zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen gezählt (12). Der isolierte VSD und der PDA zählen zu den am häufigsten vorkommenden Herzfehlern (13). Laut einer Übersichtsarbeit der American College of Cardiology Foundation liegt die Prävalenz eines AHF bei 8 bis 9 Geburten pro 1000 Lebendgeburten. Im Rahmen dieser Übersichtsarbeit wurde festgehalten, dass das Auftreten kindlicher kardialer Fehlbildungen, besonders leichte AHF, seit 1930 zugenommen haben. Als Gründe für die Häufigkeitszunahme wurden die verbesserten Diagnostiken und Screening-Methoden, die verbesserte Überlebenschance von Frühgeborenen, das höhere maternale Durchschnittsalter und die vermehrte Exposition von Risikofaktoren genannt (2).

## **2.3 Ätiologie**

### **2.3.1 Erworbene Ursachen**

Eine mütterliche Phenylkentonurie sowie mütterlicher prägestationaler Diabetes mellitus sind Risikofaktoren zur Ausbildung von AHF. Der genaue Pathomechanismus ist unbekannt. Bei beide Stoffwechselerkrankungen kann durch strenge Kontrollen und Diäten das Risiko für eine Ausbildung gesenkt werden. Außerdem können mütterliche Infektionen wie eine Rötelinfection im ersten Trimester zur Ausbildung eines VSD, PDA, einer abnormale Pulmonalklappe und periphere PS führen. Zudem können eine Reihe von Medikamenten zu Fehlbildung beitragen. Im Folgenden werden einige davon beschrieben. Zu embryotoxischen Pharmaka zählen Retinoide, dieses Medikament sollte bereits vor Planung einer Schwangerschaft abgesetzt werden, um Anomalien zu vermeiden (14). Laut FDA-Richtlinien sollten auf COX2-Hemmer ab der 20.Schwangerschaftswoche verzichtet werden. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) wie Ibuprofen oder Diclofenac können im ersten und zweiten Trimester verabreicht werden. Dennoch mit Risiko/Nutzen Abwägung. Im dritten Trimester wird die Einnahme von NSAR nicht empfohlen, da diese zu einem vorzeitigen Verschluss des DA führen können (15,16). Alkohol kann zu einem fetalen Alkoholsyndrom mit Schädigungen einiger Organe einschließlich des Herzens führen. Aufgrund von Störfaktoren in Studien ist es schwierig zuverlässige Aussagen zu treffen (14). Zudem stellt das Rauchen von Zigaretten ein Risiko dar. Bei Raucherinnen von mehr als 25 Zigaretten pro Tag wurde eine erhöhte Wahrscheinlichkeit eines rechtsseitigen Obstruktionsfehler im Vergleich zu nicht rauchenden Müttern festgestellt (17). Studien, die den Einfluss des maternalen Alters untersuchten, ergaben widersprüchliche Ergebnisse (18). In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurde ein

positiver Zusammenhang zwischen fortgeschrittenen maternalen Alter (zwischen 35 Jahren und 44 Jahren) und der Prävalenz von kongenitalen Herzfehlern im Vergleich zu jüngeren Müttern festgestellt. Außerdem wurde ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Mutter und Subtypen festgestellt, nämlich ASD, PS, CoA, VSD und Transposition großer Gefäße, gibt (19).

### **2.3.2 Genetische Ursachen**

In einer norwegischen bevölkerungsbasierten Studie konnte festgestellt werden, dass sich die Kategorie der chromosomalen Trisomien verdoppelt hat. Als Ursache wurde das durchschnittlich angestiegene Alter der Mutter genannt. ASD, ToF, univentrikuläre Ventrikel und atrioventrikuläre Septumdefekte wurden häufiger mit Trisomien assoziiert. Der muskuläre VSD und der PDA konnten dagegen seltener mit anderen Anomalien assoziiert werden (20).

Neben chromosomalen Abnormalitäten können De novo-Mutationen und genomische Störungen ursächlich für einen Herzfehler sein. Es sind über 40 Duplikations- und Deletionssyndrome bekannt, eines davon ist das 22q11-Deletionssyndrom (21).

## **3 Azyanotische angeborene Herzfehler**

Azyanotische AHF weisen eine Inzidenz von 65% auf und führen zu keiner Zyanose. Sie werden in obstruktive Läsionen und Links-nach-Rechts-Shunt-Läsionen unterteilt. Zu obstruktiven Läsionen zählen die PS, die Aortenstenose und die CoA. Aufgrund der Verengung ist der Druck proximal der Verengung höher als distal, um den Blutfluss aufrechtzuerhalten. Die Folge ist eine Hypertrophie der Herzkammer. Bei Läsionen mit Links-rechts-Shuntss liegt eine defekte Trennung zwischen linker und rechter Herzhälfte vor. Daher wird das sauerstoffreiche Blut aufgrund des geringeren Drucks auf der rechten Herzhälfte von rechts nach links verschoben (22).

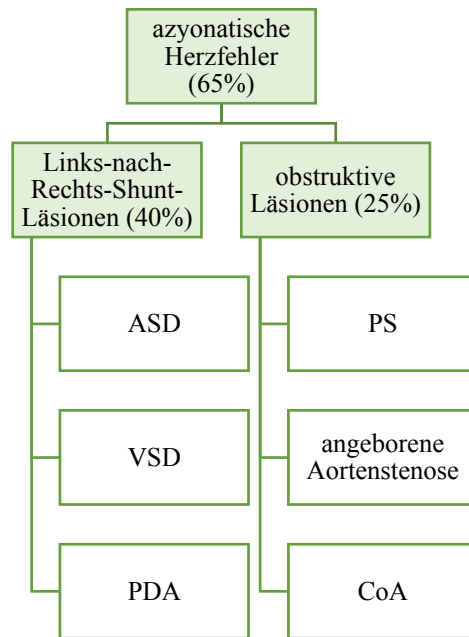


Abbildung 1 Klassifikation azyanotischer AHF (in Anlehnung an (22))

### 3.1 Ventrikelseptumdefekt

#### 3.1.1 Definition und Epidemiologie

Der VSD ist ein AHF mit Defekt am Septum interventrikuläre. Die Einteilung kann nach Lokalisation des Defekts oder nach Pathophysiologie erfolgen (23).

Sie können anhand ihrer Lage ausgehend vom rechten Ventrikelseptum unterteilt werden. Wenn der VSD vollständig innerhalb der muskulären Scheidewand liegt, handelt es sich um den muskulären VSD. Abhängig von ihrer Lage innerhalb der muskulären Wand können sich diese Defekte in den Einlass, Auslass oder Apex öffnen. Wenn der Defekt am Rand des muskulären Anteils liegt, an den atrioventrikulären Klappen, handelt es sich um den perimembranösen Defekt und wenn der VSD Nahe der Taschenklappen liegt, dann um den juxta-arteriellen oder suprakristallinen VSD. Letzterer liegt vor allem am muskulären Infundibulum, nahe der Pulmonalklappe. Der perimembranöse VSD öffnet sich im RV an jener Stelle, an der der subpulmonale Ausflusstrakt im Verhältnis zur atrioventrikulären Verbindung nach oben gedreht ist. Dieser Defekt ist von einer fasrigen Erweiterung zwischen den Segelklappen gekennzeichnet, die so ausgeprägt sein kann, dass sie sich in den Ein-, Auslass oder in alle Teile des Ventrikels öffnet (24).

Der VSD stellt mit einer Prävalenz von 52,7 pro 10000 Lebendgeburten den häufigsten kongenitalen kardialen Defekt dar (2,25). In der PAN-Studie, die 7245 Neugeborene mit einem AHF zwischen 2006 und 2007 erfasst und die Häufigkeiten der AHF untersuchte,

wurden bei 48,9% der Betroffenen ein VSD diagnostiziert. Bei den Defekten handelt es sich entweder um kleine oder muskuläre Subtypen, sie wurden häufiger bei Mädchen festgestellt (10). In anderen Studien wurden perimembranöse VSD mit einem höheren Risiko für Chromosomenanomalien in Verbindung gebracht (26).

### **3.1.2 Pathophysiologie**

In utero hat ein VSD selbst bei größeren Defekten kaum Folgen (27). Nach der Geburt, mit Entfernung der widerstandsarmen Plazenta und der Abnahme des pulmonalvenösen Widerstands (PVR), kontrahiert der LV gegen den hohen Druck des SVR und der rechte gegen den niedrigeren Druck des PVR. Die Widerstände beider Kreisläufe bestimmen die Shunt Richtung, wodurch ein Links-Rechts-Shunt über den VSD entsteht (28). Der interventrikuläre Shunt wird von der Defektgröße und dem relativen Widerstand des pulmonalen und systemischen Gefäßes bestimmt. Ein entscheidender Faktor für die Ausprägung eines VSD ist das Verhältnis von systemischem zu pulmonalem Widerstand. Daher können große VSD bei Geburt aufgrund des hohen PVR einen geringen Links-Rechts-Shunt aufweisen. Erst mit Absinken des PVRs und der zunehmenden Lungendurchblutung nimmt der Shunt zu und führt zu Beschwerden. Unkorrigierte VSD führen zu einer pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) mit möglicher Shuntumkehr und Eisenmenger Reaktion mit Zyanose. Der erhöhte pulmonale Blutfluss und der entstehende pulmonale Rückfluss führen zu einer Volumenbelastung der linken Herzhälfte und Ausbildung einer exzentrischen linksventrikulären Hypertrophie (29). Zudem kann der Blutfluss auf der rechten Herzhälfte durch den erhöhten Rückfluss aus dem LV und Lungenvenen ansteigen. In seltenen Fällen kann es zu Herzversagen führen(27).

### **3.1.3 Klinik**

Symptome treten bei Reifgeborenen häufig erst in der vierten bis achten Woche auf, abhängig vom Rückgang des PVR (30). Kleine Defekte sind klinisch häufig symptomlos. Sie können durch ein hochfrequentes Systolikum, vermehrtes Schwitzen und Infektanfälligkeit auffallen. Große VSD weisen innerhalb kurzer Zeit bereits Zeichen einer Herzinsuffizienz mit vermehrten Schwitzen, Hepatomegalie, Trinkschwäche, Dyspnoe und Wachstumsstörungen auf. Auskultatorisch zeigt sich ein Herzgeräusch vom dritten bis vierten Interkostalraum (ICR) links parasternal (31). Die Gedeihstörung gehört zu den wesentlichen klinischen Merkmalen. Durch anatomische Beziehungen kann die gesteigerte Lungendurchblutung und die konsekutive Zunahme der Arteriengröße zur Behinderung der Atemwege und zur deren Überblähung führen. Es können sich Lungenödeme ausbilden,

die in Verbindung mit Atemwegskompressionen zu Erkrankungen der unteren Atemwege führen können und Symptome wie Tachypnoe, Keuchen und Atemnot hervorrufen. Besonderheiten, die insbesondere bei perimembranösen Defekten auftreten können, ist der Prolaps der Aortenklappen mit Ausbildung einer Aortenklappeninsuffizienz. Komplikationen können die Eisenmenger-Reaktion sein oder die Entwicklung einer bakteriellen Endokarditis (30).

### 3.1.4 Diagnostik

Das EKG ist bei kleinen VSD meist unauffällig (24). Ein überdrehter Linkstyp deutet auf ein Inlet-VSD hin. Die Pulsoxymetrie gibt Hinweise auf das Vorhandensein eines Links-Rechts-Shunt. Das Thorax-Röntgen spielt eine untergeordnete Rolle, es ist bei größeren Shunts zur präoperativen Darstellung der Herzgröße und Lungengefäßzeichnung sowie für die postoperative Verlaufskontrolle relevant (32). Die Grundlage der Diagnose eines VSD wird von der Echokardiographie gebildet (29). Lage, Größe, Anzahl der Defekte sowie Vorliegen von ventrikulären Ausflussbehinderungen oder eines Aortenklappenprolaps können bestimmt werden. Zudem kann durch die Ermittlung des Drucks im rechten Ventrikel eine Herzbelastung sowie Anomalien extrakardialer Gefäße festgestellt werden (29). Im Rahmen der Echokardiographie sollte unbedingt das Vorhandensein eines Double Outlet Ventricle untersucht werden (4).

Tabelle 2 Ziele der Echokardiographie (modifiziert nach (32))

Ziele der Echokardiographie
Defektlokalisierung und -größe
Topographische Beziehung zu benachbarten Strukturen und Beeinträchtigung dieser
Größe der Defektträger, um einen interventionellen Device-Verschluss zu prüfen
Hämodynamische Bedeutung
Cw-/Farbdoppler zur Beurteilung der Shuntfluss-Richtung
Abschätzung des rechtsventrikulären systolischen Drucks, Septumstellung, Regurgitationsjet über die Trikuspidalklappe
Biventrikuläre Pumpfunktion
Mittlerer Druckgradient über die Ventrikel
Assoziierte Fehlbildungen

Herzkatheteruntersuchungen werden heutzutage bei einfachen Defekten selten eingesetzt. Einsatz findet die Untersuchung zur Messung des PVR bei Patient\*innen mit pulmonaler Gefäßkrankheit und zum interventionellen Verschluss (29). Entsprechend der aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie (DGPK) wird eine Herzkatheteruntersuchung bei Säuglingen, die älter als sechs Lebensmonate sind, mit großen VSD zur Evaluierung einer Operation empfohlen. Auch die Durchführung der Testung der akuten pulmonal-vaskulären Gefäßreagibilität (AVT) ist entbehrlich. Eine AVT ist indiziert bei gesteigerten pulmonalen Druckwerten, bei einem PVR über 6 Wood Einheiten (WU)  $\times m^2$ , bei einem erhöhten Widerstandsverhältnis zwischen pulmonalen und systemisch venösen Widerstand ( $PVR/SVR > 0,3$ ) und fehlenden Anzeichen einer Herzinsuffizienz. Sie geben das Risiko zur Entwicklung einer PAH und dem postoperativen Verbleiben an. Zur Beurteilung der Operationsfähigkeit und Herztransplantation sind in der jüngeren Altersgruppe vor allem das Verhältnis von PVR zu SVR sowie systolischer und mittlerer Lungenarteriendruck zwischen Lungen- und Körperkreislauf relevant. Als ein positives hämodynamisches Ansprechen gilt das Absinken des PVRs unter sechs WU  $\times m^2$  mit gleichzeitigem Abfall der Ratio PVR zu SVR unter 0,3. Wenn der PVR zwischen sechs und acht WU  $\times m^2$  und das Verhältnis PVR zu SVR zwischen 0,5 und 0,3, besteht ein Risiko für eine potentielle perioperative pulmonal-hypertensive Krise und bestehenden PAH (32,33) Die transösophageale Echokardiographie (TEE) finden Einsatz im intraoperativen Bereich, um die Sanierung des VSD zu erleichtern (34). Der zunehmende Einsatz der 3-dimensionalen (3D) -Echographie könnte vor allem bei seltenen VSD oder zur Identifizierung von komplexen AHF, die mit weiteren Fehlbildungen assoziiert sind, hilfreich sein (29). Die Darstellung der Größe und Form durch die 3D Variante ist der 2-dimensionalen (2D) -Echokardiographie überlegen und ist vor allem zur Bestimmung geeigneter Patient\*innen und Geräte zum Verschluss des VSD nützlich (35). Eine Magnetresonanztomographie (MRT) kann dann indiziert sein, wenn die Qualität der echokardiographischen Bilder zur Beurteilung des VSD nicht ausreichend ist (24).

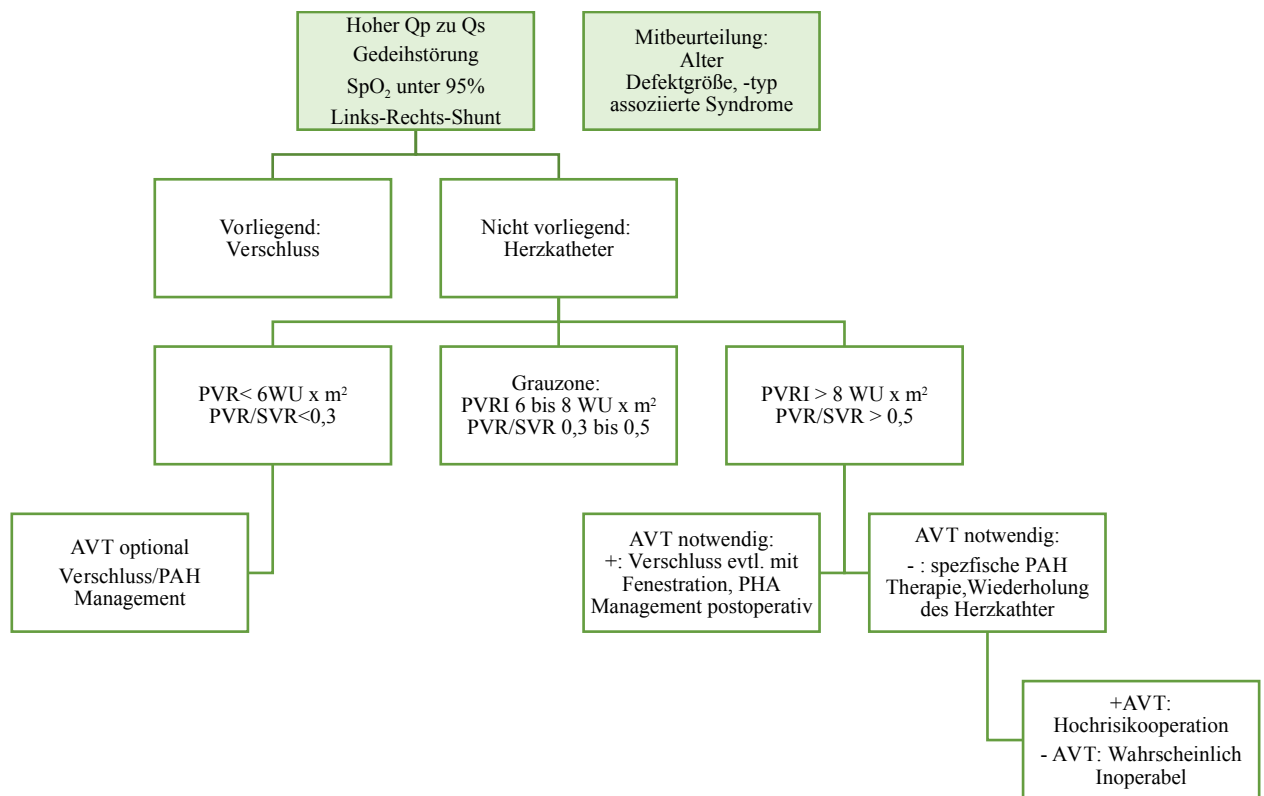


Abbildung 2 PAH Management (in Anlehnung an (33))

### 3.1.5 Therapie

Die kausale Therapie eines VSD ist der Verschluss des Defekts, der operativ oder interventionell erfolgen kann. Die Verschlussindikation ergibt sich auf Basis der hämodynamischen Relevanz. Ein VSD gilt als drucktrennend bei einer continuous wave (CW) -Dopplerflussgeschwindigkeit über 4m/s jenseits des Neugeborenenalter. Entsprechend der Leitlinien der DGPK sind Indikationen zum Verschluss das Vorhandensein eines großen VSD mit PAH, eindeutige Volumenbelastungen der linken Herzhälfte, ein Shuntverhältnis von pulmonalen zu systemischen Blutdurchfluss ( $Q_p: Q_s$ ) größer 1,5:1 ohne Tendenzen zum spontanen Verschluss sowie kleine komplizierte VSD. Mittlere VSD mit fehlender Verkleinerungstendenz und Volumenbelastungen der linken Herzhälfte, die echographisch sichtbar sind, sollten elektiv nach Ende des Säuglingsalters behandelt werden. Eine zügige Sanierung ist bei großen Defekten mit PAH innerhalb des ersten Lebenshalbjahres sowie bei zusätzlichem Auftreten von Herzinsuffizienzzeichen, gemeinsam mit Gedeihstörungen indiziert. Eine durchgemachte Endokarditis unabhängig der Defektgröße ist ebenso eine Indikation. Ein Verschluss ist kontraindiziert bei einem PAH über 8 WU x m<sup>2</sup> und PVR/SVR über 0,5 sowie negativen AVT (32). Bei Säuglingen

mit Downsyndrom kann es sinnvoll sein, dass Verschlusstherapien früher stattfinden, da diese Patient\*innen ein erhöhtes Risiko zur Ausbildung einer irreversiblen PAH haben (36).

Die perkutane Verschluss technik gehört zu den Routineverfahren und gilt als weitestgehend sicher (3). Die Anwendung der Katheter unterstützten Technik erfolgt bei perimembranösen und muskulären VSD transfemoral oder periventrikulär. Patient\*innen sind dabei bestenfalls älter als ein Jahr und wiegen mehr als 10 kg. Je größer der/die Patient\*in und umso entfernter der Defekt von der Aortenklappe ist, desto größer die Chance einer erfolgreichen Therapie. Den größten Einsatz finden selbstexpandierende Schirme, da sie dicht an die Aortenklappe angebracht werden und größere Defekte abdecken können (32). Die Katheter-gestützte Technik kann sich bei Neugeborenen mit weniger als fünf Kilogramm (kg) Körpergewicht und ungünstigen venösen Zugang als schwierig erweisen. Bei Einführen des Katheters und der Hülsen kann es zum Spreizen der Trikuspidal-, Aorten oder/und Mitralklappe kommen, die folglich zu Arrhythmien, AV-Blöcke oder hämodynamische Dekompensationen führen können (37). Der komplette Herzblock tritt vor allem bei perimembranösen VSD auf. Als Ursache wird die Nähe des Leitungssystem zu den Rändern des Defekts genannt (38). Neben der membranösen Lokalisation bietet auch ein Inlet-VSD, wegen seiner Nähe zum AV-Knoten, ein erhöhtes AV-Block Risiko (39). Durch die Vermeidung übergroßer Geräte kann vermutlich das Risiko für AV-Blöcke reduziert werden. In der Literatur, in der der Einsatz neuerer, präziserer Geräte untersucht wurde, konnten seltener AV-Blöcke beobachtet werden, zudem war die Schrittmacherimplantation sowie sekundäre Trikuspidalklappen-, und Aortenklappenschäden geringer (40). Die Erfolgsraten von interventionellen Verschlüssen liegt entsprechend der Literatur zwischen 87-100%. Die Sterblichkeitsrate war in einer Studie, in der 430 Patient\*innen interventionell therapiert wurden, bei 0,2% und stimmt mit anderen Quellen überein (38). Vorteile der interventionellen Technik gegenüber einer operativen Sanierung sind unter anderem eine geringe psychologische Belastung sowie die Vermeidung einer großen Narbe (41).

Der operative Verschluss ist die Standardmethode zur Sanierung eines VSD. Die Operation erfolgt im Regelfall über eine mediane Sternotomie und im kardioplegischen Herzstillstand über eine Rechtsatriotomie transtrikuspidal (32). Die Sterblichkeitsrate liegt bei operativen Techniken zwischen 1% und 5% und die Komplikationsrate bei 0-15%. Zu den Komplikationen zählen ein signifikanter Rest-VSD, kompletter Herzblock, Infektionen, Tachyarrhythmien und neurologische Komplikationen postoperativ. Der komplette

Herzblock tritt bei Operationen häufig früher nach dem Eingriff auf, während sie bei der Katheter-gestützten Anwendung im späteren postoperativen Verlauf auftritt (38). Falls ein Eingriff aufgrund des Alters des/der Patient\*in und Größe des VSD weder für eine operative noch interventionelle Therapie optimal geeignet ist, kann es zum Einsatz einer Hybridtherapie kommen. Der Vorteil ist, dass auch größere Schirme eingebracht werden können und der Eingriff unter echokardiographischer Beobachtung am schlagenden Herzen ohne Herz-Lungen- Maschine durchgeführt werden kann. Der Einsatz von Medikamenten ist bei Auftreten einer Herzinsuffizienz indiziert. Die Therapie kann Diuretika und Mineralokortikoid-Antagonisten sowie Ernährung mit hohem Kaloriengehalt zur Stabilisierung umfassen (32).

### **3.1.6 Prognose**

In einer britischen Studie konnte gezeigt werden, dass die 20-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patient\*innen mit VSD über 95% liegt (42). Die Erfolgsquote von therapeutischen Verschlüssen im Kindesalter ist hoch. Komplikationen, die eine Intervention erfordern, traten in einer norwegischen Studie selten auf (43). In einer retrospektiven Studie von Patient\*innen, deren VSD chirurgisch verschlossen wurden, wurden ähnlich niedrige Ergebnisse beschrieben (44). In einer europäischen Studie betragen die Restshunts bei Entlassung 16%, die jedoch bei Nachkontrollen unter 1% fielen, keiner der Shunts war hämodynamisch relevant. Da AV-Blöcke nach interventionellen Interventionen erst später im Verlauf auftreten können, ist es wichtig regelmäßig Nachkontrollen zu planen (3). Wie bereits berichtet, bleiben kleine VSD häufig unbehandelt (43). Kleine VSD, die während der Kindheit nicht verschlossen wurden, weisen bei einem Shuntvolumen unter 50%, fehlenden linksventrikulären Volumenbelastung, fehlendem PAH und fehlender Aortenklappeninsuffizienz einen sicheren Verlauf auf. Falls dies nicht vorliegt, ist das Risiko für Aortenklappeninsuffizienzen, Arrhythmien und einer Endokarditis erhöht. Die spontane Verschlussrate variiert je nach Größe und Lokalisation und nimmt mit dem Alter ab (45). Studien haben zudem gezeigt, dass sich körperliche Betätigung positiv auf die Gesundheit des Kindes mit AHF auswirken kann (46). Laut der Leitlinie der DGPK wird innerhalb der ersten sechs Monate nach Sanierung eines Restshunts eine Endokarditisprophylaxe empfohlen. Die vollständige Behandlung des VSD führt zu einer Normalisierung der kardiopulmonalen Belastbarkeit (32).

## 3.2 Atriumseptumdefekt

### 3.2.1 Definition und Epidemiologie

Bei einem ASD handelt es sich um einen AHF, der das Septum interatriale betrifft und zu einem Links-Rechts-Shunt auf Vorhofebene führt (47). Im Rahmen der PAN-Studie aus dem Jahr 2010 wurde die Prävalenz für ASD pro 10000 Lebendgeburten auf 18,3 geschätzt, für ASD vom Secundum Typ lag diese bei 18,1 und für die restlichen Formen der ASD bei 0,2. Das Verhältnis von Mann zu Frau lag beim Secundum Defekttyp bei 0,69 und bei den anderen Formen bei 1 (10). Mit 80% zählt der ASD vom Secundum-Typ zu den häufigsten ASD. Er befindet sich im zentralen Septumteil, im Bereich der Fossa ovalis, und entsteht aufgrund des Fehlens des Septum primum oder einer Entwicklungshemmung des Septum secundum. In 10 bis 20% tritt dieser Typ gemeinsam mit einer partiellen Lungenfehlmündung auf. Der ASD I betrifft 10 bis 15% aller ASD und wird auf eine Entwicklungsstörung der Endokardkissen zurückgeführt. Der ASD I befindet sich in der Nähe der Crux und geht in der Regel mit geschädigten AV-Klappen einher. Der ASD I ist Teil der AV-Septumdefekte. In weniger als 10% tritt der ASD als Sinus venosus-Defekt am Sinus venarum cavarum an der Mündungsstelle der Vena cava superior (VCS) oder Vena cava inferior (VCI) auf. In 5% liegt der Sinus venosus Defekt näher an der VCS. Der obere Sinus venosus Defekt tritt häufig gemeinsam mit einer partiellen oder vollständigen Verbindung der Lungenvenen zur VCS oder/und zum RA auf. Der Sinus venosus Defekt, mit Nähe des Defekts zur VCI, kommen in 1% vor (4,47). Der Sinus coronarius-Defekt und das persistierende Foramen ovale (PFO) sind keine echten ASD, da kein Gewebemangel an der Vorhofseptumwand vorliegt. Unter einem PFO versteht man die potenzielle Trennung des Septum primum und Septum secundum am anterosuperioren Teil des Vorhofseptum. Sinus coronarius Defekt oder Unroofed Coronary Sinus sind seltene ASD und betreffen die Wand des Koronarsinus innerhalb des LA. Diese Wand kann fehlen oder insuffizient sein. Ein weiterer seltener ASD, ist der Common Atrium. Dabei fehlen alle Anteile des Vorhofseptum. Es tritt häufig in Zusammenhang mit dem Heterotaxie-Syndrom auf. Das atriale Septumaneurysma gehört mit einer Prävalenz von 2 bis 3% zu dieser Gruppe. Es handelt sich um eine sackförmige Ausstülpung des atrialen Septums, die dadurch zu erhöhter Beweglichkeit führt. Definitionsgemäß liegt eine Auslenkung um mehr als zehn Millimeter (mm) ausgehend von der Septumebene in den linken oder rechten Vorhof vor, oder eine kombinierte Auslenkung von über 15mm.

Häufig ist das atriale Septumaneurysma an der Fossa ovalis lokalisiert und tritt gemeinsam mit dem PFO auf (48).

### **3.2.2 Pathophysiologie**

In utero können ASD zu Veränderungen der venösen Flussmuster in der VCS und VCI führen, jedoch hat dies keine Auswirkungen auf die kindliche Entwicklung. Die mit der Geburt einher gehenden Kreislauf bedingten Veränderungen führen zur Ausbildung eines Links-Rechts-Shunts. Das Ausmaß des Shunts wird von der Defektgröße, vom relativen Ausflusswiderstands der Atrien in die Ventrikel und der ventrikulären Einflusswiderstände bestimmt (27). Das PFO bleibt funktionell geschlossen, solange der Druck im LA größer als im RA ist. Es kann durch die relativen Druckunterschiede im LA und RA zu intermittierende Blutshunts führen. Die Shuntrichtung in einem PFO erfolgt von rechts nach links, wenn das PFO durch die atriale Hämodynamik geöffnet wird, entsteht ein Links- Rechts-Shunt (48). Für die genaue Pathophysiologie zur Entstehung der Links-Rechts-Shunts siehe 3.1.2.. Durch die postnatale Anpassung des Kreislaufs kommt es zu einem Links-Rechts-Shunt. Wenn es zur Erhöhung des PVR kommt, kann es zur Abnahme des Links-Rechts-Shunt, mit Erhöhung der Drücke im RV und Lungenarterien (PA) bis hin zur Shuntumkehr kommen. Allerdings besteht bei ASD ein geringeres Risiko für die Ausbildung einer PAH im Vergleich zu anderen AHF wie dem VSD. Daher sind Veränderungen selten vor dem 15. bis 25. Lebensjahr (27).

### **3.2.3 Klinik**

Zu den klinischen Leitsymptomen zählen häufige Atemwegsinfekte, Palpitationen und eingeschränkte Belastbarkeit. Sie treten bei Kindern mit isolierten ASD allerdings selten auf, häufig bleiben Kinder bis ins Erwachsenenalter asymptomatisch. In der Inspektion können bei vorliegender Rechtsherzinsuffizienz oder relative Trikuspidalklappeninsuffizienz ein erhöhter Jugularvenendruck sowie bei tiefer Expiration, eine rechtventrikuläre Hebung inspiziert werden. Auskultatorisch können ein Herzgeräusche und eine Aufspaltung des zweiten Herztons (HT) aufgrund der rechtsventrikulären Dilatation und Verlängerung der rechtsventrikulären Systole vorliegen. Außerdem kann ein Systolikum aufgrund einer relativen PS auf Höhe des Klappenrings und seltener ein Diastolikum als Zeichen einer relativen Trikuspidalklappenenge am linken unteren Sternumrand diagnostiziert werden. Eine Zyanose ist selten beobachtbar und tritt mit Zunahme einer pulmonalen Gefäßerkrankung auf. Die Eisenmenger-Reaktion tritt bei ASD seltener auf als bei Defekten auf Ventrikel- Ebene. Bei Erwachsenen sind die

Symptome variabel, sie können Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz aufweisen mit steigendem pulmonal-arteriellen Druck (PAP) treten Vorhofflimmern und-flattern auf (4,49,50) aber auch eine PAH auf (51). In seltenen Fällen können sich systemische Embolien durch paradoxe Embolien oder Vorhofflimmern ausbilden (4,49).

### 3.2.4 Diagnostik

Die Zielstrukturen bei der Diagnostik von ASD werden in nachfolgender Tabelle zusammengefasst (52).

Tabelle 3 Ziele der Diagnostik (modifiziert nach (52))

Ziele der Diagnostik
Bestimmung der Lokalisation
Bestimmung der Ausdehnung und des Rands
Quantifizierung des Shunts
Prüfung des Vorliegens eines erhöhten PAPs
Nachweis von assoziierten Anomalien
Arrhythmien des Vorhofs

Das EKG zeigt beim Großteil der Betroffenen eine rechtsventrikuläre Leitungsverzögerung in den Brustwandableitungen sowie die Kriterien einer rechtsventrikulären Hypertrophie. Zudem kann Vorhofflattern, -flimmern und ein inkompletter Rechtsschenkelblock vorliegen. Im EKG eines ASD I kann eine Abweichung der linken Achse und häufig ein AV-Block ersten Grades befundet werden. Ein bedeutsamer Shunt führt im Thoraxröntgen zu einer Verbreiterung des Mediastinalschatten mit Kardiomegalie sowie bei 30% der Betroffenen eine verstärkte Lungengefäßzeichnung bei erhöhtem Lungenblutfluss (49,50). Die transthorakale Echokardiographie (TTE) ist das initiale diagnostische Verfahren bei Verdacht auf einen ASD. Bei pädiatrischen Patient\*innen kann aufgrund der guten Ultraschallqualität eine Untersuchung durchgeführt werden (48). Die RV-Volumenbelastung ist ein wichtiger Befund und beschreibt die hämodynamische Relevanz besser als Shunt-Verhältnisse. Bei Sinus-venosus-Defekte und ASD II vor einem interventionellen Verschluss wird eine TEE zur Beurteilung der Größe, Morphologie des Restseptum, Randsaum, Ausschluss weiterer Defekte insbesondere Pulmonalvenenfehlmündungen empfohlen. Zudem können PAP und die

Trikuspidalinsuffizienz beurteilt werden (4). Bei älteren Patient\*innen kann in einer TTE häufig nur eine erste Bewertung des Defekts erfolgen, da häufig keine ausreichende Bildqualität gegeben ist. Daher wird eine TEE zur Diagnosestellung empfohlen. Anhand dieser Untersuchung kann sowohl Defektgröße als auch Lokalisation bestimmt werden. Die Richtung des Shunts kann anhand eines Farbfluss-Doppler diagnostiziert werden. Zudem werden assoziierte Anomalien ausgeschlossen. Anzeichen eines signifikanten Shunts sind eine Abflachung des Septums in der Diastole und eine Dilatation von RA, RV und PA. Mithilfe der Dopplerechokardiographie können Shunt-Verhältnisse aber auch Druckverhältnisse abgeschätzt werden (48-50). Studien legen nahe, dass während der Untersuchung die Bestimmung des Durchmessers des rechtsventrikulären Ausflusstrakt sowie des Zeit-Geschwindigkeitsintegral in diesem Bereich wichtige Parameter zur Diagnose und Beurteilung der rechtsventrikulären Volumenbelastung sind. Außerdem kann der Zeitpunkt zum Verschluss geplant werden (53). Die MRT-Diagnostik kann ebenfalls zur genauen Beurteilung eingesetzt werden. Die Computertomographie (CT) ist aufgrund der hohen Strahlenbelastung nicht indiziert. Die Herzkatheteruntersuchung ist bei Verdacht auf eine PAH, koronarer Herzkrankheit oder zur Abklärung assoziierter Anomalien indiziert. Es stellt allerdings keine absolute Indikation vor einer chirurgischen Operation dar, speziell bei fehlender Zyanose, fehlender rechtsventrikulärer Hypertrophie, unauffälligen Lungendruck und vorhandenem Links-Rechts-Shunt. Wichtig für das weitere Management ist bei Vorliegen eines erhöhten PAP die Abklärung der Genese. Im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung kann sowohl der PVR als auch der Shunt beurteilt werden. Ein Shunt gilt als hämodynamisch signifikant, wenn das Verhältnis über 1,5:1 liegt. Eine AVT ist bei einem PVR über  $3 \text{ WU} \times \text{m}^2$  indiziert. Bei einer Herzkatheteruntersuchung kann neben Druck-, und Shuntverhältnissen auch der Sauerstoffgehalt gemessen werden. Ein ASD ist typischerweise durch Anstieg der Sauerstoffsättigung ( $\text{SpO}_2$ ) zwischen VCS oder VCI und rechtem Vorhof gekennzeichnet. Anhand der  $\text{SpO}_2$  aus VCS und VCI können Sinus venosus Defekte ausgeschlossen werden (49,50). Wenn sich aus der Klinik des Betroffenen oder Befunden aus der Echokardiographie oder MRT-Untersuchung der Verdacht auf eine PAH ergibt, wird ein AVT empfohlen (54).

### **3.2.5 Therapie**

Indikationen zum Verschluss sind ASD mit signifikantem Shunt und einem PVR unter fünf WU unabhängig von Symptomen. Der Verdacht auf eine paradoxe Embolie stellt unabhängig der ASD-Größe nach Ausschluss anderer Ursachen eine relative Indikation zur

Reparatur dar (4,50,52). Außerdem wird entsprechend der ESC-Guidelines empfohlen, jene für einen Verschluss in Betracht zu ziehen, deren PVR größer/gleich fünf WU ist und unter zwei Drittel des SVR liegt oder deren PAP unter zwei Drittel des systemischen Drucks liegt mit nachgewiesenem Links-rechts-Shunt (Qp:Qs über 1,5). Patient\*innen mit Eisenmenger-Syndrom stellen eine Kontraindikation zur Verschlusstherapie dar. Der interventionelle Verschluss ist die Methode der Wahl bei ASD (4).

Tabelle 4 Indikationen zur Verschlusstherapie (modifiziert nach (4))

Indikation	Empfehlung	Evidenzgrad
Bei signifikantem Shunt mit Zeichen einer RV Volumenüberlastung und einem PVR<5WU, unabhängig der Symptome.	I	B
Bei ASD, unabhängig der Größe, sollte bei Verdacht auf eine Embolie ein Verschluss in Frage kommen.	IIa	C
Bei einem PVR $\geq$ 5WU und $<2/3$ des SVR oder PAP $<2/3$ des systemischen Drucks und nachgewiesenem Links-Rechts-Shunt (Qp:Qs $> 1,5$ ) kann eine Intervention in Betracht gezogen werden.	IIb	C
Bei Vorliegen eines Eisenmenger-Syndroms ist die Verschlusstherapie kontraindiziert.	III	C

Zum optimalen Verschlusszeitpunkt und -art gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben. Sanierungen asymptomatischer kleiner (unter 6 mm) bis mittelgroßer (zwischen 6 und 12 mm) ASD vom Sekundumtyp haben vor dem dritten Lebensjahr keinen signifikanten Vorteil. Bei diesen Patient\*innen sollte eine regelmäßige Überwachungsechokardiographie zwischen 18 und 24 Monaten erfolgen (55). Die Leitlinie der DGPK empfiehlt den elektiven Verschluss nach dem dritten Lebensjahr. Ausnahme bilden Kinder, die bronchopulmonale Beschwerden aufweisen. In solchen Fällen wird ein vorzeitiger Verschluss empfohlen. Bei großem ASD und Gedeihstörungen kann ebenso eine vorzeitige Sanierung erwogen werden. Bei initial erhöhten PAP kann sekundär nach erfolgter Therapie ein Verschluss indiziert sein. Eine medikamentöse Therapie ist primär nicht nötig, sie kann bei Herzinsuffizienz oder PAH notwendig sein (52). Durch die interventionelle Therapie werden die Sternotomie (55) sowie die Operation am offenen

Herzen und Anlage eines Herz-Lungen-Bypass vermieden. Der chirurgische Verschluss erfolgt über eine Sternotomie oder Thorakotomie mittels Direktnaht oder Patch-Technik. Bei Sinus venosus-Defekten mit partieller Lungenvenenfehlmündung, wird das Patch so eingebracht, dass die fehlgeleiteten Lungenvenen in den LA fließt. Bei Betroffenen mit obstruktiver Lungenerkrankung und Eisenmenger-Reaktion besteht die Möglichkeit einer Transplantation von Herz und Lunge oder Lunge mit gleichzeitigem ASD-Verschluss (50). Entsprechend dem Jahresbericht 2021 der Nationalen Qualitätssicherung Angeborener Herzfehler der DGPK waren die Hauptdiagnosen zur Intervention ASD II, Sinus-venosus-Defekte und PFO (56).

Komplikationen, die postprozedural, vor allem bei chirurgischen Eingriffen, auftreten sind das Postperikardiotomiesyndrom und atrialen Arrhythmien (52). Entsprechend dem Jahresbericht 2021 der Nationalen Qualitätssicherung Angeborener Herzfehler der DGPK lag bei 7,6% der operativ durchgeführten ASD-Verschlüsse der 172 Patient\*innen eine Besonderheit vor, dazu zählten postoperative Pneumothorax, Pleuraergüsse, Postperikardiotomiesyndrom sowie andere Komplikationen. Bei 0,6% war ein Folgeeingriff notwendig. Die Hospital-Letalität sowie die 30-Tage und 90 Tage Letalität lag bei 0% (56).

Bei Patient\*innen ohne bedeutsame Komorbidität und fehlender PAH liegt die Sterblichkeitsrate nach chirurgischen Eingriffen, die in der Kindheit durchgeführt wurden, unter 1 % bei normaler Lebenserwartung und guten Langzeitergebnissen. Die Anwendung eines Katheters zum Defektverschluss bei sekundären ASD ist die bevorzugte Methode mit Erfolgsraten von über 95% (4,51,57). Entsprechend des Jahresbericht 2021 der Nationalen Qualitätssicherung Angeborener Herzfehler der DGPK waren die Hauptdiagnosen für einen interventionellen Eingriff ASD II und PFO (56). Voraussetzungen für den Verschluss mittels Device sind ein Durchmesser, unter 38 mm und ein ausreichender Randsaum, der über fünf mm liegt. Studien zufolge liegt die Komplikationsrate von Geräten unterstützten Verschlüssen unter 1 % mit sehr geringer Sterblichkeitsrate (4). ASD von Primum- und Sinus venosus- Typ sind in der Regel nicht für die interventionelle Sanierung geeignet (50). Thromboembolische Ereignisse treten selten auf, dennoch wird eine plättchenhemmende Therapie für mindestens sechs Monate empfohlen (4). Ebenfalls wird trotz geringen Endokarditisrisiko eine Prophylaxe für sechs Monate empfohlen. Bei Patient\*innen mit Rest-Shunts ist das Risiko höher (50).

Entsprechend dem Jahresbericht 2021 der Nationalen Qualitätssicherung Angeborener Herzfehler der DGPK lag bei 4,3% die interventionell durchgeführten ASD-Verschlüsse

der 442 Patient\*innen eine Besonderheit vor, dazu zählten der frustrane Implantationsversuch, technische Probleme, Embolisation des Geräts sowie Komplikationen in Zusammenhang mit dem Zugang. Bei 0,7% war eine Folgeoperation notwendig. Die Hospital-Letalität sowie die 30-Tage und 90 Tage Letalität lag bei 0% (56). Laut der ESC-Leitlinie führen interventionelle Verfahren zu geringerer Krankenhausaufenthaltsdauer und Morbidität (4) sowie zu weniger Komplikationen, geringerer Sterblichkeitsrate, (51) und verkürzten Intensivstation-Aufhalten. Operationen führten einer retrospektiven Studie zufolge häufiger zu postoperativen Komplikationen und Infektionen im Vergleich zu Transkatheter Verschlüssen (57).

### **3.2.6 Prognose**

Die Spontanverschlussrate von ASD wurde in mehreren Studien, die vor allem kleine Defekte bis sechs mm untersuchten, zwischen 14 und 66% angegeben. Der größte Prädiktor für einen Verschluss ist die Größe des ASD bei Diagnose. In einer Studie von McMahon et al. wird berichtet, dass sich Defekte unter drei mm bis zum Alter von 18 Monaten häufig spontan verschließen. Je größer der Defekt bei Diagnose, desto stärker die Wachstumsrate des Defekts. Dies wurde in der Studie auf den erhöhten Blutfluss durch den Shunt zurückgeführt (55).

Das Foramen ovale schließt sich normalerweise bis zum zweiten Lebensmonat des Säuglings, bei 20-25% der Bevölkerung liegt ein offenes Foramen ovale vor (48). Historische Daten geben an, dass die Überlebensrate bei großen ASD ohne Therapie durchschnittlich bei 36,7 Jahren lag. Wenn der Defekt vor dem 20. Lebensjahr verschlossen wird, entspricht die Lebenserwartung jener aus der Normalbevölkerung.

Nachsorgeuntersuchungen werden initial in kürzeren Abständen und längerfristig in einem Abstand von zwei bis drei Jahren empfohlen (52). Der kurz- und mittelfristige Verlauf nach operativer als auch interventioneller Therapie führt zu einem Rückgang der Symptome (50). Studien zufolge ist die Prognose am besten bei Sanierung unter 25 Jahren (4,50). Atriale Arrhythmien, die bereits vor Operation bestanden haben, sistieren häufig und sind mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert (50). Die Studie von Ortega et al. aus dem Jahr 2020 untersuchte den Verlauf elektrophysiologischer Marker nach frühzeitigem ASD-Verschluss. Eine frühzeitige Sanierung führt zu einer homogenen Leitung des Vorhofimpuls und kann möglicherweise die Entstehung von spät auftretendem Vorhofflimmern reduzieren. Die Inzidenz hängt stark vom Alter des Betroffenen bei Eingriff ab, bei Sanierungen über 40 Jahren werden häufiger Rhythmusstörungen

beobachtet. Die Inzidenz für Arrhythmien liegt bei Erwachsenen, die im Kindesalter einen ASD-Verschluss hatten, bei 3%. Als Grund werden die chronische Dehnung und Vergrößerung des Atriums aber auch Narbengewebe, das zur elektrophysiologischen Instabilität führt, genannt (58). Sport und Reiseaktivitäten sind uneingeschränkt durchführbar, bis auf Ausnahme von signifikanten Restbefunden, die eine individuelle Einschränkung erfordern (50).

### **3.3 Pulmonalklappenstenose**

#### **3.3.1 Definition und Epidemiologie**

Unter einer PS versteht man eine Verengung des pulmonalen Ausflusstrakts am RV. Bei 25 bis 30% der Betroffenen handelt es sich um einen angeborenen Fehler. Eine PS tritt in 7% isoliert auf, sie können aber auch mit Anomalien assoziiert sein, beispielsweise als Teil der ToF (59). Entsprechend der Ergebnisse der PAN-Studie liegt die Prävalenz einer PS pro 10000 Lebendgeburten bei 6,6 und das Verhältnis zwischen Männer zu Frauen liegt bei 0,74 (10). Sie werden eingeteilt in valvuläre PS mit oder ohne funktionelle Infundibulumstenose (59). Die valvuläre PS betrifft die Pulmonalklappe und kann verschiedene Formen annehmen. Häufig bildet sich eine kuppelförmige Klappe mit schmaler Öffnung. Seltener ist sie im Rahmen des Noonan-Syndrom dysplastisch (4). Bei einer dysplastischen PS sind die Segel der Pulmonalklappe verdickt und die Kommissuren sind wenig oder gar nicht fusioniert. Die PS ist meist so stark ausgeprägt, dass Eingriffe bereits in der Kindheit notwendig sind und eine Sanierung mit perkutaner Ballonvalvuloplastie nicht erfolgreich ist (60,61). Die subvalvuläre PS tritt in 10% auf und führt zu einer Infundibulumstenose (59). Sie wird unterteilt in subinfundibuläre und infundibuläre PS. Die subinfundibuläre PS ist als Stenose zwischen hypertrophierten Muskelbändern lokalisiert und trennt den druckreichen Einlass von den apikalen Anteilen des druckarmen, nicht hypertrophierten und nicht verengten infundibulären Teil im RV. Häufig tritt sie gemeinsam mit einem VSD auf. Die infundibuläre PS kann ebenso in Kombination mit VSD, aber mit ToF oder sekundärer valvulärer PS auftreten (4). Die supra-valvuläre oder periphere PS ist selten und kommt als Syndrom oder iatrogen vor (59). Die supra-valvuläre PS führt zu einer Verengung im Bereich des Hauptstamms oder an der Aufteilung in den Lungenästen. Die Stenose kann diskret oder diffus sein. Ab einem Durchmesser von über 50% führt diese zu einem Druckgradienten und Ausbildung einer PAH (4).

### **3.3.2 Pathophysiologie**

Wenn bereits in utero eine akute Obstruktion der PA auftritt, führt dies durch die Abnahme des RV-Ausstoß und Blutfluss zur Lunge und Aorta zum Absinken des kombinierten ventrikulären Ausstoßes. Durch den verminderten Blutfluss zur Plazenta kann eine fetale Hypoxie entstehen. Außerdem nimmt der systolische Druck im RV zu. Bei einer chronischen Obstruktion hypertrophiert der RV. Aufgrund der abnehmenden Compliance wird ein höherer diastolischer Füllungsdruck benötigt, um das diastolische Volumen zu gewährleisten. Der Druck im RV ist allerdings durch das Foramen ovale begrenzt, das zum Abfall des RV-Ausstoß führt. Im Gegensatz zur akuten Obstruktion, hypertrophiert der LV durch den erhöhten Blutfluss aus dem Foramen ovale und muss den reduzierten Ausstoß ausgleichen. Daher kann der plazentare Blutfluss aufrechterhalten werden und die Entwicklung und das Wachstum des Kindes wird nicht gestört. Nach der Geburt hängt die Ausprägung der Symptome vom Grad der Stenose ab. (27). Die druckbedingte rechtsventrikuläre Hypertrophie führt durch irreversiblen Myokardumbau zu diastolischen und schließlich systolischen Funktionsstörungen (50,61). Bei ausgeprägter PS wird ein ausreichender pulmonaler Blutfluss über den DA sichergestellt. Mit Verschluss des DA, nimmt der RV-Druck zu und es bildet sich ein Rechts-links-Shunt mit Zyanose aus. Betroffene Säuglinge weisen wenige Tage nach Geburt eine Hypoxämie auf. Die hohen RV-Drücke führen zu einem erhöhten Energieverbrauch des Myokards. Je höher der RV-Druck ist, desto geringer ist der systolische Blutfluss. Nach der Neugeborenenperiode ist der weitere Verlauf abhängig vom Grad der Stenose, der Herzleistung und kindlichen Aktivität. Unter physiologischen Bedingungen nimmt die Pulmonalklappe im Wachstum proportional mit der Körperoberfläche zu (27).

### **3.3.3 Klinik**

Das klinische Bild wird vom Grad der Verengung bestimmt und beeinflusst das Herzminutenvolumen. Die isolierte, geringgradige PS ist häufig asymptomatisch mit normalen Funktionserhalt bis ins Erwachsenenalter, da Obstruktionen nur selten schnell voranschreiten. Bei einer moderaten PS, die häufig asymptomatisch ist, kann der Schweregrad durch Verkalkungen oder RV-Hypertrophie im Erwachsenenalter voranschreiten. Das klinische Leitsymptom sind raue systolische Austreibungsgeräusche am oberen linken Sternalrand, die durch die gewölbten Herzklappen bestimmt werden, und ein gespaltener zweiter HT. Bei einer peripheren PS sind die Herzgeräusche über den Lungenfeldern hörbar. Je ausgeprägter die Klappeninsuffizienz ist, desto länger dauert das

Diastolikum an. Obstruktionen mit Druckgradienten über 50 Millimeter-Quecksilbersäule (mmHg) führen zur eingeschränkten Leistungsfähigkeit mit Belastungsdyspnoe, Müdigkeit, Herzinsuffizienz mit Synkopen, aber auch Rechtsherzversagen mit kardialer Dilatation, Ödem, Arrhythmie bis hin zu plötzlichem Herztod bei signifikanten PS. Bei Kindern mit schwerer Stenose kann ein RV-Versagen mit Zyanose auftreten. Bei isolierten Formen sind Zyanosen unwahrscheinlich (4,50,61,62). Wenn die Pulmonalklappe oder der Anulus sehr eng und klein ist, sodass kein ausreichender Blutfluss möglich ist, spricht man von der kritischen PS (63).

### **3.3.4 Diagnostik**

In der klinischen Untersuchung können die charakteristischen Zeichen einer PS identifiziert werden. Aus einem EKG kann eine PS interpretiert werden. Allerdings hat die EKG-Untersuchung diagnostisch eine untergeordnete Bedeutung. Bei leichten Formen ist eine Abweichung der Achse erhebbar. Bei mittelschwerer und schwerer PS kommt es neben der Rechtsachsenabweichung zu prominenten R-Wellen in den Brustkorbableitungen (63).

Die Echokardiographie ist die erste Wahl zur Diagnose, mit Ausnahme der peripheren PS. Es können der Grad und Lokalisation der Stenose, die Größe und Funktion des RV, die Anatomie des Pulmonalklappenrings und assoziierte Anomalien erkannt werden. Mithilfe der Doppler-Echokardiographie kann der Druckgradient über die Pulmonalklappe bestimmt werden. Mit der Doppler-Echokardiographie kann eine Pulmonal-, Trikuspidalinsuffizienz und der systolische Druck im RV bestimmt werden. Der Grad der Verengung wird anhand des Spitzen-Gradienten unterteilt (4). Bei gleichzeitigem Vorliegen einer subvalvulär und valvulär PS besteht Gefahr, dass der Doppler-Gradient das Resultat mehrere Verengungen in unterschiedlichen Ebenen ist und daher überschätzt wird (4,64).

Tabelle 5 Klassifikation der PS nach Spitzengradient (modifiziert nach (4,65))

Schweregrad	Max. systolischer Gradient	Spitzengeschwindigkeit	Behandlungsindikation
geringgradig	< 36 mmHg	< 3 m/s	Keine Indikation
mittelgradig	36 bis 64 mmHg	3 bis 4 m/s	Therapie kann erwogen werden
Schwergradig	> 64 mmHg	> 4 m/s	Indikation

In der TTE werden zur Beurteilung der Lungenarterien und PS parasternale Kurz- und Langachsenansichten, subkostale Ansichten und der Fünfkammerblick angewendet. In der parasternalen Kurzansicht wird mithilfe des CW-Dopplers aus der transpulmonalen Flusskurve der systolischen Druckgradienten errechnet. Die TEE ermöglicht die Beurteilung der Pulmonalklappe, des rechtsventrikulären Ausflusstrakts, die proximale PA sowie das Vorliegen von Fibrosen im infundibulären Outlet-Septum, das hinweisend für einen gedoppelten RV sind (64). In der Regel reicht die TTE aus. Bei ungünstigen Bedingungen, Lokalisation oder zur Beurteilung einer Endokarditis kann eine TEE erforderlich sein. Ein MRT kann als Alternative zur Echokardiographie, bei suboptimalen Bedingungen oder komplexer Anatomie angewandt werden. Die CT kann bei Kontraindikationen des MRT indiziert sein. Mithilfe des MRT können das Volumen und die Funktion des RV sowie der pulmonal arterielle Blutfluss gemessen werden (63). Sowohl MRT als auch CT können zusätzliche Informationen über die Lokalisation der Verengung, besonders in den Bereichen des Subinfundibulum, des Leitungssystems und der Astlungenarterie geben. Nukleartechniken können bei peripherer PS Perfusionsanomalien identifizieren (4). Die pulmonale Angiographie und Herzkatheteruntersuchungen sind zur Diagnostik nicht erforderlich. Letztere können Schwere, Ausmaß und Grad der PS bestätigen und spielen eher eine therapeutische Rolle. Röntgenaufnahmen weisen eine zu geringe Sensitivität auf, um eine Diagnose stellen zu können. Sie können allerdings Hinweise geben, so können eine Vergrößerung der rechten Herzsilhouette, eine Erweiterung des Pulmonalstammes und linker PA sowie eine verkalkte Pulmonalklappe befundet werden (4,63).

<b>TTE</b>	Beurteilung der Morphologie der Pulmonalklappe Beurteilung der Morphologie und Größe des RV Bestimmung des transvalvulären Gradient
<b>TEE</b>	Beurteilung der Morphologie der Pulmonalklappe Beurteilung der Morphologie des RVOT Beurteilung der Morphologie und Größe der proximalen PA
<b>cMRT</b>	Beurteilung der Morphologie und Fläche der Pulmonalklappe Beurteilung der Morphologie und Größe des RVOT, RV und PA Bestimmung der transvalvulären Geschwindigkeit
<b>cCT</b>	Beurteilung der Morphologie der Pulmonalklappe, RV, RVOT Beurteilung der Morphologie und Größe der Lungengefäße Beurteilung des Ursprungs und Verlaufs der Koronararterien

Abbildung 3 Häufig durchgeführte Untersuchungen und die zu beurteilenden Strukturen der PS (in Anlehnung an (64))

### 3.3.5 Therapie

Die Behandlung richtet sich nach dem Grad der Obstruktion (66). Die erste Wahl der kausalen Therapie bei valvulärer PS ohne dysplastische Klappen ist die Katheter unterstützte Ballonpulmonalklappenplastik (4,61,64-66). Die Ballonvalvuloplastie erfolgt in der Regel perkutan transfemorale. Der Ballon wird über die Pulmonalklappe positioniert und mit Kontrastmittel befüllt. Es treten radiale Kräfte auf, die zur Aufblähung und Fusion der Klappenblätter mit Aufhebung der Stenose führen. Die Größe der Ballons wird im Verhältnis zur Größe des Pulmonalrings bestimmt und sollte zwischen 1,2 und 1,25 liegen. Studien zufolge gibt es in den Ergebnissen keine signifikanten Unterschiede zwischen Einzelballontechniken und Doppelballontechniken (64,66,67). Katheter-Interventionen sind bei valvulärer PS und bei peripherer PS zum Setzen eines Stents indiziert.

Entsprechend der ESC-Leitlinien wird empfohlen, jede rechtsventrikuläre Ausflusstraktobstruktion mit Spitzen-Gradienten über 64 mmHg bei normaler RV-Funktion und ohne notwendigen Klappenaustausch, unabhängig von Symptomen, chirurgisch oder interventionell zu therapieren. Bei asymptomatischen Patient\*innen, bei denen eine Sanierung mit Ballon frustriert war, wird bei systolischem Druck über 80 mmHg im RV ein chirurgischer Eingriff empfohlen. Wenn der Gradient unter 64 mmHg liegt, bei

gleichzeitigem Vorhandensein von Arrhythmien, einer eingeschränkten RV-Funktion, eines doppelkammerigen RV, einem Rechts-links-Shunt über ASD oder VSD und Symptome, die durch PS verursacht wurden, kann ein Eingriff in Erwägung gezogen werden. Die periphere PS kommt bei einem verengten Durchmesser um mehr als 50% und systolischen Druck im RV über 50 mmHg oder Lungenperforationsanomalien, unabhängig von Symptomen, für eine Sanierung in Frage (4). Die Ballonvalvuloplastie ist weniger invasiv und weist eine hohe Erfolgsrate auf. Außerdem ist sie unter echokardiographischer Anleitung sicher und effektiv. Schwierigkeiten sind auf das Gerät oder auf anatomische Ursachen, wie schlechter Landeplatz bei asymmetrischer Stenose, zurückzuführen (61). Komplikationen sind bei Kindern seltener, bei Neugeborenen und Säuglingen kommen diese häufiger vor. Aufgrund des Verfahrens kann es selten zu Bradykardien oder Abfall des systemischen Drucks kommen, die sich allerdings wieder zurückbilden. Weitere seltene Komplikationen sind Rechtsschenkelblöcke, Ruptur des Ballons oder der Papillarmuskel der Trikuspidalklappe und Risse in die PA. Nach dem Eingriff kann es zu einer Stenose im Bereich des Infundibulums kommen, diese bildet sich wieder zurück und selten kann eine Therapie notwendig sein. Prädiktoren für ein schlechtes Outcome sind ein kleiner Pulmonalring, dysplastische Klappen, Neugeborene unter einem Jahr und ein höherer Druckgradient nach dem Eingriff (64,67).

Die chirurgische Therapie ist bei hämodynamisch bedeutender PS mit schwerer Pulmonalklappenringhypoplasie oder Pulmonalklappeninsuffizienz sowie bei supralvalvulärer PS, dysplastischer PS und subvalvulärer PS (61,66) und bei begleitenden Anomalien, die eine chirurgische Intervention erfordern, empfohlen (4). Für die chirurgische Valvulotomie wird der Truncus pulmonalis eröffnet und die Kommissuren der Pulmonalklappe eröffnet, wenn dies nicht möglich ist, wird das Gewebe der Klappe entfernt. Ähnliches gilt beim Einsatz von transanulären Patches. Die Komplikationsrate ist sehr gering und die Sterblichkeit geht gegen null (67). In der Studie von Cuypers et al. wurden 53 Patient\*innen nach chirurgischer Therapie einer valvulären PS untersucht. In der Studie waren Komplikationen gering, es kam zu Arrhythmien, vor allem supraventrikulär, sowie Reinterventionen, die hauptsächlich durch eine residuale PS indiziert waren (68). Idealerweise sollte der Eingriff vor Auftreten einer RV-Dysfunktion und Symptomen erfolgen, da dadurch bessere langfristige Ergebnisse erzielt werden. Die chirurgische Intervention führt zur Abnahme des Volumens des RV ohne Zunahme der Auswurfleistung. Der chirurgische Ersatz der Pulmonalklappe führt zur Verbesserung des pulmonalen Blutflusses und der RV-Mechanik (61). Der chirurgische Klappenersatz ist

zumeist nicht die erste Wahl der Therapie. Sie kann bei hämodynamisch signifikanter PS nach Ballonvalvuloplastie erfolgen. Mechanische Klappen haben an der Pulmonalklappe ein erhöhtes Thromboserisiko, daher werden pulmonale Homografts oder andere bioprothetische Klappen bevorzugt (67).

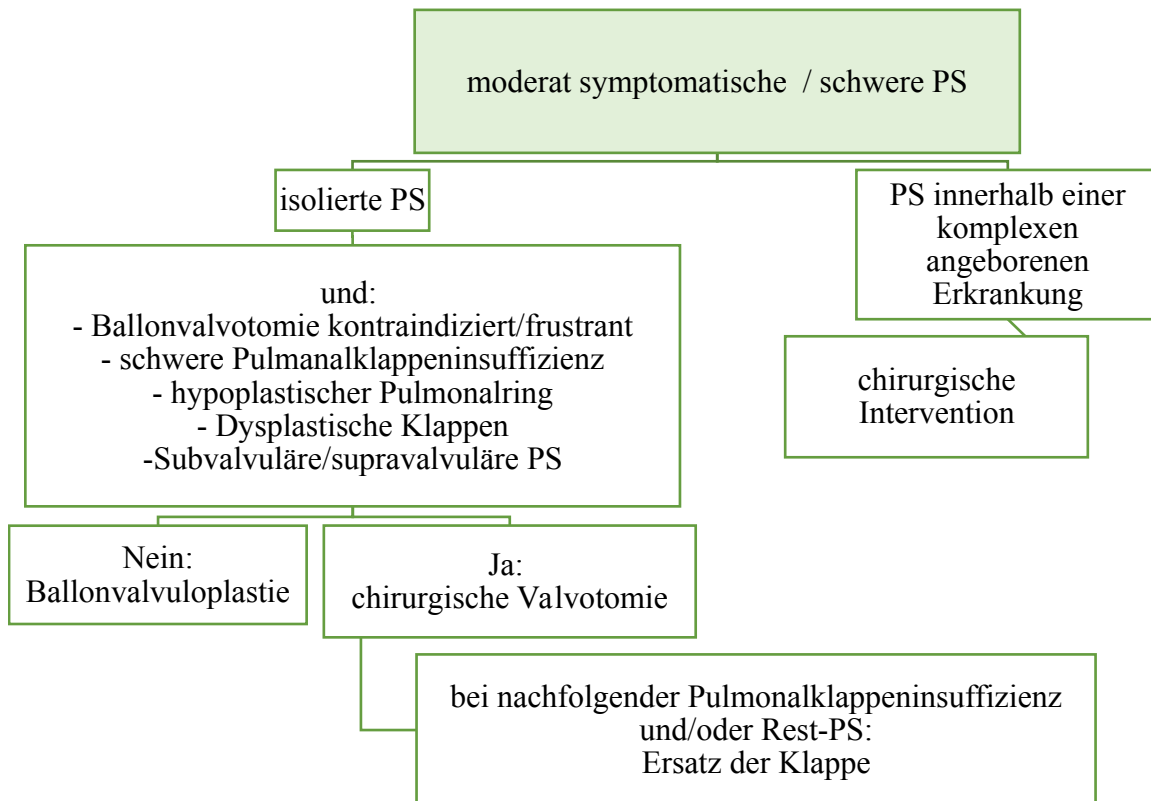


Abbildung 4 Management von Patient\*innen mit PS (in Anlehnung an (64))

Bei Neugeborenen mit kritischer PS und intaktem Septum muss die gesamte Herzleistung über eine intraatriale Verbindung geleitet werden, das Überleben ist vom DA abhängig (66,69). Betroffene Säuglinge entwickeln meist nach einem symptomfreien Intervall eine Zyanose. Bei Verdacht auf eine duktusabhängige Pulmonalperfusion sollte eine Prostaglandin E<sub>1</sub> (PG E<sub>1</sub>) Therapie zur Aufrechterhaltung des DA eingeleitet werden, bis eine Sanierung erfolgt. Falls die PS bereits pränatal diagnostiziert wurde, ist die PG E<sub>1</sub>-Infusion unmittelbar postnatal indiziert. Aufgrund der restriktiven Physiologie der Ventrikel kann in bis zu 20% der betroffenen Säuglinge mit erfolgreicher Therapie eine temporär zusätzliche pulmonale Flussquelle erforderlich sein. Das kann durch eine PG E<sub>1</sub>-Gabe, einen Stent im DA oder einen Shunt erfolgen (65,70). Anfangs sind bei verschlossenem DA höhere Dosen des PG E<sub>1</sub> zur Wiedereröffnung indiziert. Anschließend

wird die niedrig wirksamste Dosis des PG E<sub>1</sub> empfohlen, da Nebenwirkungen des Medikaments die neonatale Hämodynamik leicht beeinträchtigen können. Weitere Maßnahmen zur Sicherstellung einer ausreichenden Herzleistung beim duktusabhängigenabhängigen Kreislauf sind die Vermeidung von Maßnahmen, die den PVR senken sowie Maßnahmen zu Sicherstellung eines geringen systemischen Gefäßwiderstands. Eine generelle Sauerstoffgabe wird nicht empfohlen, falls diese dennoch notwendig ist, dann sollte die arterielle Sättigung von 80% nicht überschritten werden (69).

### **3.3.6 Prognose**

Zu den Langzeitkomplikationen nach Ballonvalvuloplastie zählen eine Pulmonalklappeninsuffizienz, die bei pädiatrischen Patient\*innen nach dem Eingriff zu einer Zunahme, jedoch zu keinem längerfristigen Anstieg führt, und eine Restenose (71). Gemäß der Studie von Cuypers et al. entspricht das Überleben bei Betroffenen mit valvulärer PS nach einer chirurgischen Korrektur nach 40 Jahren annähernd jenes der Gesamtbevölkerung. Der subjektive Gesundheitszustand war bei den Untersuchten zufriedenstellend. Bei einem Viertel kam es zu einer Reintervention, die Hauptindikation war eine residuale PS und bei mehreren Patient\*innen wurde eine Dysfunktion des LV identifiziert. Die Reintervention ist bei Ballonvalvuloplastie geringer, jedoch fehlen Daten aus längeren Beobachtungszeiträumen (68).

Aufgrund des erhöhten Risikos für eine Pulmonalklappeninsuffizienz sind regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen mittels Echokardiographie oder MRT erforderlich, selbst bei asymptomatischen Patient\*innen (61). Die Nachuntersuchungsintervalle sind abhängig vom Grad der Verengung, in der Regel werden jährliche Untersuchungen durchgeführt. Entsprechend der ESC-Leitlinien sind bei geringgradiger Rest-PS Kontrollen in 5-Jahres-Abständen ausreichend. Sport kann bei leichtgradiger PS ohne Einschränkungen ausgeübt werden. Bei mäßiggradiger PS sollte auf Leistungssport und statische Sportarten verzichtet werden und bei schwerer PS wird empfohlen körperliche Betätigung mit geringer Intensität auszuüben. Eine Thromboseprophylaxe wird bei Hochrisiko-Patient\*innen empfohlen (4).

## **3.4 Persistierender Duktus arteriosus Botalli**

### **3.4.1 Definition und Epidemiologie**

Bei einem PDA handelt es sich um das angeborene Offenbleiben der fetalen Verbindung zwischen Aorta und PA (72). Wenn sich der Duktus arteriosus Botalli (DA) 72 Stunden

postnatal nicht verschließt, handelt es sich definitionsgemäß um einen PDA. Bei Verschluss entsteht aus dem DA das fibröse Ligamentum arteriosum. Dieser AHF betrifft vor allem Frühgeborene (66,73-76). Die Inzidenz bei Frühgeborenen liegt zwischen 30 und 60% (77). Es werden folgende Konfigurationen unterschieden. Der Duktus von Typ A erscheint konisch, die Aortenampulle ist stark ausgeprägt und nahe der PA findet sich eine Verengung. Typ B, der window-Typ, weist eine kurze Länge mit verengten aortalen Ende bei breitem pulmonal arteriellem Ende auf. Der tubuläre Typ C besitzt keine Einengungen am aortalen oder pulmonalen Ende. Der DA vom sakkulären Typ D ist komplex und hat sowohl am aortalen als auch am pulmonalen Ende eine Einengung mit weitem Zentrum. Typ E ist langgestreckt und schmal mit einem verengten pulmonalen Ende. Typ F findet sich meist bei Frühgeborenen. Dieser fetale Typ ist lang, breit und gewunden (76,78). Bei älteren Kindern und Erwachsenen wird zwischen einem stummen, schmalen, milden und großem PDA unterschieden. Der stumme PDA hat keine hämodynamischen oder anatomischen Folgen. Der schmale PDA weist einen kleinen, hämodynamisch nicht signifikanten Shunt auf. Die milde Form führt zu einem Links-rechts oder bidirektionalen Shunt mit pathophysiologischen Folgen und Gefahr einer milden Hypoxämie und eines PAH. Der große PDA kann zu einem Shunt in allen Richtungen führen, weist hämodynamische und anatomische Veränderungen auf mit Gefahr einer Zyanose, PAH und Eisenmenger-Syndrom (76).

Die in der PAN-Studie ermittelte Prävalenz pro 10.000 Lebendgeburten liegt bei 4,6. Das Gewicht der betroffenen Säuglinge lag bei 29% unter 2500g und bei 33,1% der Säuglinge war das Gestationsalter unter 37 Wochen (10).

### **3.4.2 Pathophysiologie**

Der DA entspringt an der Innenseite der Krümmung distal der Arteria subclavia sinistra. Aufgrund des in utero hohen PVR und niedrigen plazentaren Gefäßwiderstands entsteht ein Rechts-links-Shunt mit Umgehung des Lungenkreislaufs. Postnatal steigt der SVR an, der PVR sinkt und die pulmonale Durchblutung nimmt zu. Es entsteht ein Links-rechts-Shunt (79).

Die hämodynamische Relevanz eines PDA wird anhand des Druckgradient zwischen Aorta und Lungenarterie sowie Größe und Widerstand des PDA bestimmt. Letzterer wird durch die Länge, Durchmesser und intrinsische Elastizitätseigenschaften des Gefäßes beeinflusst (79). Die Größe des Shunts und die kardiopulmonalen Wechselwirkungen bestimmen die pathophysiologischen Auswirkungen. Der Links-rechts-Shunt führt zur Erweiterung der

Haupt- und Nebenäste der PA sowie zur Dilatation des LV und LA. Es steigt der LV-  
enddiastolische Druck und pulmonal-venöse Druck (PVP) an, was eine pulmonale  
Stauung zur Folge hat. Frühgeborene reagieren empfindlicher, da eine Kompensation nur  
begrenzt möglich ist, daher führt die erhöhte pulmonale Perfusion zu gesteigerten PAP und  
zu einer Verschiebung des Druckniveaus mit Bildung eines interstitiellen Lungenödems,  
verringerte Lungencompliance und verringerte Oxygenierung. Zudem kann sich eine  
sekundäre Surfactant-Funktionsstörung bilden. Zusätzliche Volumen- und  
Druckbelastungen des LA durch größere Shunts können zur Entstehung eines alveolären  
Ödems und Verschlechterung der Atemsituation verursachen (66,76). Je signifikanter der  
Shunt ist, desto wahrscheinlicher sind das Auftreten einer nekrotisierenden Enterokolitis  
(NEC), intraventrikuläre Blutungen, akuten Nierenversagen oder Tod bei Frühgeborenen.  
Die daran beteiligten Mechanismen sind nicht vollständig geklärt (73,75,76,79).

### **3.4.3 Klinik**

Die klinische Präsentation ist abhängig von der Größe des Shunts. Wie bereits beschrieben  
können PDA-Betroffene asymptomatisch sein, selbst größerer Shunts können gut  
kompensiert werden. Während der ersten Lebenswochen fallen Säuglinge typischerweise  
durch schlechte Nahrungsaufnahme mit Gedeihstörungen, Tachypnoe, Tachykardie,  
Einziehungen und vermehrtem Schwitzen auf. In der physikalischen Untersuchung kann  
ein kontinuierliches Herzgeräusch, das Maschinengeräusch, am oberen linken Sternumrand  
oder im linken infraklavikulären Bereich auskultiert werden. Die Lautstärke ist von der  
Shuntgröße abhängig. Bei Vorliegen eines hohen PVR kann das Herzgeräusch weder in  
der Systole noch Diastole hörbar sein. Der zweite HT ist verstärkt und kann  
atmungsabhängig gespalten sein. Mittelgroße bis große PDA weisen einen gesteigerten  
Pulsdruck auf, wodurch periphere Pulse stärker wahrgenommen werden können. Bei  
Vorliegen einer pulmonalen Überzirkulation können Atemwegsinfektionen schwer  
verlaufen (78).

Tabelle 6 PDA-Größe und klinische Präsentation bei älteren Kindern (modifiziert nach (76))

PDA-Größe	Symptome
Still	Asymptomatisch Hämodynamische/anatomische Folgen: keine Unauffällige körperliche Ausdauer, Nieren-, Leber- und Lungenfunktion
Klein	Schmaler Links-Rechts-Shunt Unauffällige körperliche Ausdauer
Moderat	Milder bis moderater Links-Rechts-Shunt oder bidirektional, hämodynamisch signifikant Hämodynamische/anatomische Folgen: milde/moderate Vergrößerung des LA/LV, milde/moderate LV-Dysfunktion, Hypoxämie bis Zyanose, PAH Potentielle milde Nieren-, Leber und Lungeninsuffizienz
Groß	Großer Links-rechts-Shunt, bidirektional oder Rechts-links-Shunt Hämodynamische/anatomische Folgen: ausgeprägte Vergrößerung des LA/LV, schwergradige LV-Dysfunktion, Hypoxämie/Zyanose, schwergradige PAH Risiko eines Eisenmenger-Syndroms mit PAH und Rechts-links-Shunt

### 3.4.4 Diagnostik

In der Anamnese und klinischen Untersuchung können die oben genannten Symptome hinweisend für einen PDA sein. Der Röntgenbefund kann eine verstärkte pulmonale Gefäßzeichnung und eine kardiale Vergrößerung insbesondere des LV und LA aufweisen. Bei älteren Kindern kann die Haupt-PA vergrößert sein (78). Bei Termingeborenen und Kindern kann sich im DA eine Kalzifikation zeigen (76). Der Befund im EKG ist ebenso abhängig von der Shuntgröße. Das EKG kann unauffällig sein, eine Sinustachykardie, Hypertrophie des LV und LA oder beider Ventrikel, (78) oder eine ST-Strecken- oder T-Wellen-Senkung zeigen (76).

Die Diagnose erfolgt mittels Echokardiographie. Die Untersuchung umfasst die Ausmessung der Ventrikel mit LV-Volumenbelastung und PA-Größe, Bestimmung der kardialen Funktion, Messung des PAP (4). Außerdem können zusätzliche Pathologien

ausgeschlossen werden. Ein großer DA ist mit einer CoA assoziiert (80). Mithilfe der Farbdoppler-Untersuchung kann der Shunt-Fluss bestimmt werden. Wenn keine PAH vorliegt, ist die Echokardiographie sehr zuverlässig, selbst bei sehr kleinen Duktus. Wenn der PAP jedoch hoch ist, kann der Farbflussdoppler aufgrund ähnlich hoher Druckverhältnisse in Aorta und PA sogar größere Shunts nicht sicher ausschließen. Mithilfe des Spektraldoppler kann der PAP durch Messung der Strömungsgeschwindigkeit im DA bestimmt werden (78). Zur objektiven Beurteilung der hämodynamischen Relevanz des PDA werden echokardiographisch der transduktale Durchmesser, Volumenüberlastung, Shuntgröße und das Ausmaß der pulmonalen Überzirkulation herangezogen. Die Shuntgröße wird mittels transduktalen Durchmesser und Flussmuster quantifiziert. Häufig angewandt, jedoch veraltet, ist die Bestimmung des Verhältnisses der Durchmesser des LA zur Aortenwurzel durch die M-Mode. Eine Volumenbelastung auf der linken Seite besteht bei einem Verhältnis über 1,4. Auf einen signifikanten Shunt weist die Flussumkehr in der Diastole in der Bauchorta hin (79). El-Khuffash et al. entwickelten einen Schweregrad Score, um die Wahrscheinlichkeit einer schweren chronischen Lungenerkrankung oder Tod durch den PDA einzuschätzen. Es wurden Merkmale wie LV-diastolische Funktion, Durchmesser des PDA, maximale (max.) Flussgeschwindigkeit, Gestationsalter sowie die LV a'-Welle einbezogen. Bei Anwendung des Scores im Rahmen einer Beobachtungsstudie mit 141 Säuglinge, die durchschnittlich ein Gestationsalter unter der 29. Schwangerschaftswoche hatten, konnten anhand des Scores, eine Assoziation zwischen hohem Score-Wert und Komorbidität/Tod festgestellt werden. Die Sensitivität lag bei 92% und Spezifität bei 87% (81). Insbesondere bei Frühgeborenen ist es bedeutsam das Risiko abzuschätzen, da erhöhte Gefahr für NEC, bronchopulmonaler Dysplasie oder anderen schwerwiegenden Erkrankungen besteht (82).

Eine Herzkatheteruntersuchung hat in der Diagnostik eines PDA eine untergeordnete Rolle (78). Bei Termingeborenen und Kindern mit PAH kann die Bestimmung des PVR und Shuntvolumen, die Reaktion auf gefäßerweiternde Mittel und die Testokklusion mit Ballonkatheter für den Verschluss nützliche Informationen liefern (4,76,78). Die CT- und MRT-Untersuchung können bei erhöhtem PAP herangezogen werden. Außerdem gilt die MRT als Goldstandard bei Termingeburten und Kindern zur nichtinvasiven Bestimmung des Flusses, Funktion und anatomischen Evaluation (76).

### 3.4.5 Therapie

Entsprechend der ESC-Leitlinien und Leitlinien der DGKP ist eine Intervention indiziert, wenn der PDA zu Symptomen einer LV-Volumenüberlastung oder Herzinsuffizienzzeichen führt sowie bei zusätzlicher PAH, wobei der PAP unter zwei Drittel des systemischen Drucks oder PVR unter zwei Drittel des SVR. Bei vorliegendem PAP über zwei Drittel des systemischen Drucks oder PVR-Werten über zwei Drittel des SVR aber noch vorhandenem Links-rechts-Shunt oder pulmonaler Gefäßaktivität kann ein Verschluss in Betracht gezogen werden. Bei kleinen DA, die hämodynamisch nicht relevant sind, sehr schmal sind und kein Herzgeräusch aufweisen, wird ein Verschluss im Säuglingsalter nicht empfohlen, da das Komplikationsrisiko in dieser Altersklasse zu hoch ist und ein spontaner Verschluss möglich ist. Falls ein Verschluss dennoch notwendig ist, dann wird dieser mithilfe eines Katheters durchgeführt. Bei hämodynamisch relevanten DA ohne Herzinsuffizienzzeichen und ohne erhöhtem PAP wird der Verschluss nach dem ersten Lebenshalbjahr empfohlen. Bei Vorliegen eines PAH kann jenseits des siebenten Lebensmonat die Durchführung eines AVT erfolgen. Bei positivem Ergebnis wird ein Verschluss empfohlen mit Ausnahme bei genetisch bedingtem oder idiopathischen PAH (4,80). Wenn eine pulmonale Gefäßreaktivität und kleine PDAs mit Herzgeräusch bei unauffälligem LV und PAP vorliegt, kann ein interventioneller Verschluss erwogen werden. Bei Betroffenen mit Eisenmenger Syndrom und belastungsinduzierter Entzündung der unteren Extremität ist ein Verschluss kontraindiziert (4).

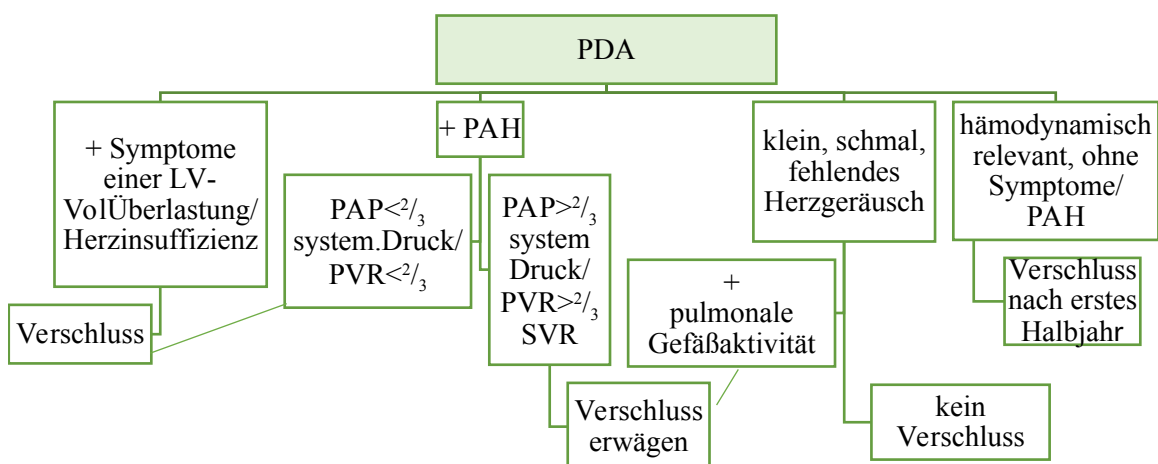


Abbildung 5 Verschlussindikationen eines PDA (in Anlehnung an (4,80))

Eine detaillierte Darstellung des DA vor Sanierung ist notwendig, um die richtige Verschlusstechnik wählen zu können. Dabei muss der minimale Durchmesser, der max. Durchmesser sowie der Durchmesser des aortalen Ende und die Länge des DA bekannt sein (78).

Bei Säuglingen über sechs kg ist der Verschluss mithilfe eines Katheters mit hoher Evidenz die Methode der Wahl, Ausnahme ist der window-Typ. Die Verschlussrate liegt bei fast 100% ein Jahr postoperativ. Komplikationen treten selten auf. Dazu zählen die Embolisation des Gerätes, eine temporäre Hämolyse sowie die Verletzung der Trikuspidalklappe (74,80). Durch die Weiterentwicklung interventioneller Verschlussysteme können auch größere PDA, die zuvor eine operative Sanierung benötigten, interventionell verschlossen werden. Die operative Sanierung wird bei Säuglingen unter fünf kg, bei Symptomen einer pulmonalen Überzirkulation, Verkalkungen, fensterartigen Duktus und bei fehlendem perkutanem Zugang durchgeführt. (83). Der operative Eingriff kann über eine Thorakotomie oder minimal invasiv über eine videoassistierte Thorakoskopie erfolgen (84). Zur Orientierung wird der Nervus (N.) laryngeus recurrens bestimmt. Abhängig von der Größe kann der Verschluss mit Metalclip oder mit einer doppelseitigen Ligatur an Aorta und PA erfolgen (80). Zu den Komplikationen zählen ein Chylothorax, Pneumothorax, akutes Nierenversagen, Atemwegskomplikationen mit Beatmung, Ligation angrenzender Strukturen, Verletzung des N. laryngeus recurrens oder das Postligationssyndrom (73,84,85). Die chirurgische Sanierung ist eine sichere und wirksame Methode, obgleich die interventionelle Methode mit weniger Schmerzen verbunden ist. Die Verschlussrate liegt zwischen 94 und 100% (78).

Außerdem kann der Verschluss eines PDA durch einen medikamentösen Therapieversuch mittels COX-Hemmer erfolgen. Ibuprofen und Indomethacin sind die am häufigsten verwendete Medikamente, weiteres steht Paracetamol zur Auswahl. Indomethacin kann innerhalb der ersten Woche postnatal verabreicht werden. Bei der Gabe innerhalb von sechs bis 24 Stunden postnatal mindert es das Risiko für Lungenblutungen, intraventrikuläre Blutungen und hat positive Effekte auf die neurologische Entwicklung bei Jungen (84). Zu den Nebenwirkungen zählen eine Oligurie und erhöhte Serumkreatin Werte, die zu einem erhöhten Risiko für eine Darmperforation bei Säuglingen führen, insbesondere jene die postnatal Kortikosteroide erhalten haben (76). Ibuprofen scheint eine bessere Wirkung in oraler Form zu haben als bei intravenöser (i.v.) Verabreichung, das

wird auf die langsamere Absorptionszeit zurückgeführt. Paracetamol, oral oder i.v., wird bei Kontraindikationen oder erfolglosen Therapieversuch mit COX-Hemmer empfohlen. Unterschiedliche Studien zeigten vielversprechende Ergebnisse, die durch Paracetamol erzielbar sind. Ungeachtet dessen bleiben Ibuprofen und Indomethacin die am besten erforschten Therapeutika. Es besteht keine Einigkeit ob nach einem frustriertem medikamentösen Therapie ein weiterer Versuch erfolgen sollte oder eine operative Sanierung indiziert ist (84). Je älter das Kind ist und je später die medikamentöse Therapie durchgeführt wird, desto unwahrscheinlicher ist ein Ansprechen darauf (80).

Eine antibiotische Endokarditisprophylaxe wird nicht mehr empfohlen. Bei Vorliegen eines Rechts-links-Shunt oder bidirektionalen Shunt wäre ein PDA-Verschluss tödlich. In diesem Fall sollte die Grundkrankheit behandelt werden (78).

Das Management bei Frühgeborenen, insbesondere unter der 28.Schwangerschaftswoche, ist umstritten. Grundsätzlich stehen folgende Behandlungsoptionen zur Auswahl. Einerseits der prophylaktische Verschluss innerhalb von 24 Stunden nach Geburt, der frühe präsymptomatische Verschluss innerhalb der ersten drei bis fünf Lebensstage, der Verschluss bei Symptomen und das abwartende Offenhalten ohne Absicht eines Verschlusses. In Studien konnte sich keine einheitliche Herangehensweise herauskristallisieren. Die Tendenz des abwartenden Managements gewinnt zunehmend an Interesse trotz fehlender Evidenz (77).

### **3.4.6 Prognose**

Ob ein chirurgischer Eingriff die Langzeitresultate verbessert, ist umstritten. Langzeitdaten über den interventionellen Verschluss bei Frühgeborenen sind ausständig (84).

Verlaufskontrollen mithilfe der Echokardiographie und Bestimmung der LV-Größe, kardiale Funktion, PAP und Restshunt bedürfen bei unauffälligem Befund ohne Restshunt nach sechs Monaten keine weiteren Untersuchungen. Bei LV-Dysfunktion und PAH sollten in ein- bis dreijährigen Abständen Untersuchungen erfolgen (4). Die Verlaufskontrollen von nicht verschlossenen, stummen PDA werden in der Literatur nicht eindeutig angegeben. Ebenso wie der Verschluss eines nicht relevanten hämodynamischen Restshunts (80). Für Sport bestehen bei asymptomatischen Patient\*innen ohne PAH keine Einschränkungen. Wenn eine PAH besteht, sollte sich die Bewegung auf Sport mit geringer Intensität begrenzen (4,80).

## **3.5 Aortenisthmusstenose**

### **3.5.1 Definition und Epidemiologie**

Die CoA ist definiert als eine angeborene pathologische Verengung am Isthmus aortae. Der Isthmus aortae ist die physiologische Verengung am Aortenbogen zwischen Arteria (A.) subclavia sinistra und Ligamentum (Lig.) arteriosum. Die CoA macht 7% aller AHF aus. Die Einteilung erfolgt nach Lokalisation zur DA-Einmündung in präduktal und postduktal (86). Dieser AHF ist häufig mit weiteren Pathologien assoziiert, wie VSD oder der Transposition großer Arterien (86,87). Entsprechend der PAN-Studie lag die Prävalenz pro 10000 Lebendgeburten in den Jahren 2006 und 2007 bei 3,9 und das Verhältnis von Buben zu Mädchen bei 1,51. Bei 17,9% lag das Geburtsgewicht unter 2500 g und 15,2% wurden unter der 37. Schwangerschaftswoche geboren (10).

### **3.5.2 Pathophysiologie**

Es gibt drei verschiedene Theorien zur Entstehung der CoA. Eine davon besagt, dass Gewebe des DA in den Aortenbogen einfließt und sich mit der Aorta descendens verbindet. Postnatal bildet sich mit Verengung des DA die CoA. Entsprechend der zweiten Theorie bleibt die Vergrößerung des Isthmusbereichs zwischen A. subclavia sinistra und DA aus. Und drittens kann eine fehlerhafte Involution eines Segmentteils der linken Aorta ursächlich sein (88). In utero befördert der Isthmus aortae 20 bis 30 % des systemischen Herzzeitvolumen (HZV) (89). Säuglinge können bei Geburt asymptomatisch sein (88-91). Das liegt daran, dass ausreichend Blut über den noch geöffneten DA fließen kann, trotz der Verengung von aufsteigender zur absteigenden Aorta. Wenn sich der DA verschließt, erfolgt das zuerst am pulmonalarteriellen Ende, wodurch noch ausreichend Platz gegeben ist, um einen ausreichenden Blutfluss zu gewährleisten. Wenn die Stenosierung der Aorta langsam erfolgt, dann kann sich der LV der Druckbelastung anpassen und einen Kollateralkreislauf ausbilden. Bei plötzlicher schwerer Verengung kann es zu einer Überlastung des LV mit folgendem Versagen kommen (90).

### **3.5.3 Klinik**

Klinisch fallen nach Verschluss des DA bis zum fünften Tag postnatal Hypertonus und abnormale Femoralispulse auf. Bis zum 14 Tag postnatal bildet die Hälfte der Betroffenen schwere Symptome, dazu zählen Gedeihstörungen, Durchblutungsstörungen mit kühlen unteren Extremitäten und blasser Hautfarbe (91). Außerdem kann es zu einer

metabolischen Azidose, zu einer erhöhten LV-Belastung, zu PAH, zu Lungenödemen, zu einer systemischen Stauung bis hin zum kardiogenen Schock bei Vorliegen einer kritischen CoA kommen. In weniger stark ausgeprägten Fällen können Kinder asymptomatisch bleiben und durch Hypertonus auffallen (87,90). In einer Studie mit 165 Säuglingen waren die häufigsten Auffälligkeiten Atemnot, Infektionen der unteren Atemwege und Gedeihstörungen. Bei Kindern und Jugendlichen können Symptome einer Herzinsuffizienz und schlechten Perfusion wie kalte Füße, Belastungsprobleme und Kopfschmerzen wegen des Hypertonus auftreten (91).

### **3.5.4 Diagnostik**

Die pränatale Diagnostik stellt eine Herausforderung dar (89). CoA zählt zu der am häufigsten unentdeckte AHF bei Feten, da die Untersuchung des Aortenbogens häufig nicht Teil der pränatalen Untersuchungen ist (92).

Bei Betroffenen liegt typischerweise Bluthochdruck der oberen Extremitäten vor, die systolische Druckdifferenz zwischen Armen und Beinen liegt über 20 mmHg mit einer Spezifität von 92%. Unauffällige Blutdruckwerten schließen eine CoA jedoch nicht aus. Auskultatorisch kann ein raues Systolikum am linken Sternumrand vorliegen (91). Die Pulsoxymetrie eignet sich hervorragend zur Beurteilung einer kritischen AHF. Allerdings ist sie bei reiner CoA ohne PDA wegen fehlendem Shunt unzuverlässig (88). Das EKG ist unauffällig oder kann eine LV-Hypertrophie und bei Neugeborenen gelegentlich eine RV-Hypertrophie zeigen (88). Das thorakale Röntgenbild weist bei älteren Kindern häufig das typische Three-Sign auf. Das Three-Sign bildet sich aus der Einbuchtung der verengten Aorta sowie der prä- und poststenotischen Teile der CoA. Zudem können Einkerbungen von der dritten bis zur achten Rippe wegen vergrößerter Interkostalararterien erkennbar sein (88,90,93).

Die TTE ist eine zuverlässige Methode zur postnatalen Diagnostik bei Neugeborenen und Säuglingen. Die Sensitivität zur Erkennung der CoA liegt bei 91% (91). Dabei sollte die Anatomie des Aortenbogens mit prä- und poststenotisch Durchmessern sowie die Lokalisation und Schwere der Pathologie, Komplikationen, assoziierte Anomalien und die LV-Funktion inklusive Wanddicke, Darstellung der Kopf-Hals-Gefäße und DA beurteilt werden. Der Fluss in der Aorta abdominalis sollte mithilfe des Pulsed wave (PW)-Dopplers erhoben werden, da diese im Truncus coeliacus gedämpft sein kann und ein indirektes Zeichen einer CoA ist. Suprasternale und subkostale Einstellung sind bei der

Beurteilung der Lokalisation und Schwere nützlich. Die suprasternale Ansicht ist vor allem zur Beurteilung der Anatomie des Aortenbogens und CoA, welche physiologisch im Bereich der linken A. subclavia als echodichte Gewebeplatte erscheint, hilfreich (88,93,94). Ein kontinuierlicher diastolischer Vorwärtsfluss, verringerte Pulsatilität, niedrige systolische Spitzenwerte und fehlender früher diastolischer Rückfluss sind Anzeichen eines Druckgradienten im Bereich des Isthmus aortae (93). Die CW-Einstellung ermöglicht anhand der Bernoulli-Gleichung Spitzengradienten über Engstellen und den diastolischen Ausfluss, der sägezahnähnlich erscheint und typisch für eine CoA ist, zu identifizieren (4,93). Mithilfe des Farbdopplers können Flussturbulenzen, die bei Fortsetzung in der Diastole auf eine schwere Form hinweisen, dargestellt werden (88,93). Bei Vorliegen von Kollateralen ist eine zuverlässige Beurteilung des CoA-Gradient nicht möglich (93). Für das weitere Management sollte die Seite und das Verzweigungsmuster des CoA bestimmt werden (88). Die TEE hat in der primären Diagnostik wegen der Invasivität und beschränkten Ansichten eine untergeordnete Rolle (88). Die CT-Angiographie ermöglicht die Darstellung kardialer Strukturen mit hoher Auflösung und ist bei Patient\*innen mit präoperativer suboptimaler Darstellung des Aortenbogens indiziert. Allerdings stellen die hohe ionisierende Strahlung und das Reaktionsrisiko auf das Kontrastmittel Nachteile dar. Das kardiale MRT liefert funktionelle und anatomische Bilder und ermöglicht eine Phasenkontrastflussanalyse durch die Bewertung von Spitzengradienten über der Verengung (88) und ist der Goldstandard für die Volumen- und Flussbestimmung sowie die empfohlene Wahl bei der Beurteilung der Aorta von Jugendlichen. Aufgrund der hohen Patientencompliance ist die Anwendung meist erst bei Patient\*innen ab acht Jahren möglich, bei Jüngeren ist eine Sedierung oder Narkotisierung erforderlich und die Gabe des Kontrastmittels erfolgt in off-label, was Nachteile dieser Untersuchung sind. Es gibt Ansätze zur pränatalen Anwendung des MRT und die Untersuchung mit dem vierdimensionalen MRT zur Evaluierung der Flussdynamik (93). Entsprechend der Leitlinien der DGPK ist die MRT- Untersuchung bei unzureichender echokardiographischer Darstellung der Strukturen Diagnostik der zweiten Wahl. Bei Kontraindikationen für eine MRT wird eine CT empfohlen. Invasive Diagnostik ist bei ausreichender Darstellung durch nicht invasive Diagnostik entbehrlich (94). Die Katheterangiographie ermöglicht eine genaue Beurteilung des Druckgradienten über die CoA und Kollateralkreisläufe. Sie wird bei Therapien mit einer Ballonangioplastie oder Stentimplantation angewandt (95).

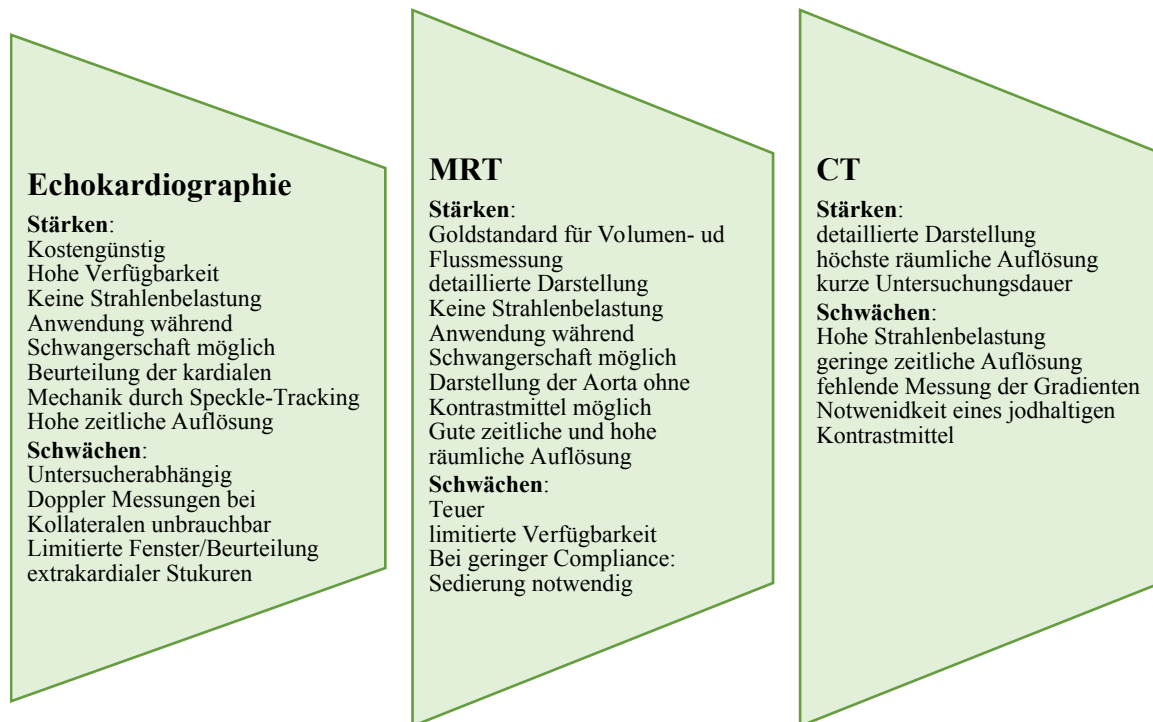


Abbildung 6 Stärken und Schwächen der diagnostischen Möglichkeiten einer CoA (in Anlehnung an (93))

### 3.5.5 Therapie

Bei pränataler Diagnose, aber auch bei kritischer CoA wird empfohlen postnatal eine PG-E<sub>1</sub>- Infusion zu verabreichen, um die Aufrechterhaltung des DA und somit die eine ausreichende Versorgung zu gewährleisten, bis die Sanierung erfolgt (87,88,94).

Therapieziel ist die Sanierung der Verengung und Herstellung der Aorta ohne Gradienten. Bei kritischer CoA ist eine Sanierung immer indiziert. Bei nicht kritischer CoA oder Restenose ist eine Sanierung bei einem systolischen Blutdruckgradienten größer gleich 20 mmHg in der Arm-Bein-Messung oder im mittleren Doppler-Gradient indiziert. Bei einem Gradienten unter 20 mmHg wird die Korrektur empfohlen, wenn zusätzlich arterieller Bluthochdruck und eine signifikante Verengung vorliegen. Eine signifikante Stenose ist mit einem Verhältnis von aortaler Stenose zu Durchmesser auf Zwerchfellhöhe unter 0,8 definiert (94). Bei signifikanter Stenose mit ausgeprägten Kollateralkreislauf, jedoch unauffälliger Blutdruck sollte eine Sanierung in Betracht gezogen werden, da die Kollateralen den tatsächlichen Aortengradienten reduzieren können (95).

Tabelle 7 Indikationen zur Sanierung einer CoA (modifiziert nach (94,95))

Jede kritische CoA
Bei Druckgradienten größer gleich 20 mmHg zwischen oberer und unterer Extremität
Bei CoA-Spitzen-Gradient unter 20 mmHg jedoch mit Nachweis einer signifikanten Verengung und Kollateralfluss
Bei belastungsindizierter Blutdruckreaktion
Bei signifikanter LV- Hypertrophie
Bei Bluthochdruck mit Aortenstenose (Im Verhältnis aortaler Stenose zum Durchmesser auf Zwerchfellhöhe unter 0,8)
Bluthochdruck der oberen Extremitäten

Bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern ist die operative Sanierung die Behandlung der Wahl. Die Technik ist von Alter und Anatomie abhängig (95). Bei Neugeborenen und Kleinkindern mit isolierter CoA erfolgt eine posterolaterale Thorakotomie mit einer End-zu-End-Anastomose. Bei Vorliegen eines hypoplastischen Aortenbogens wird die Entfernung der CoA und eine Patch-Augmentation empfohlen. Eine Hypoplasie liegt bei bis zu 70% der Betroffenen vor (94,95). Bei älteren Kindern und Jugendlichen kann der Einsatz von Prothesen, Erweiterungsplastik oder Bypassoperationen wegen der eingeschränkte Mobilisierbarkeit notwendig sein (94).

Die interventionelle Behandlung ist bei Neugeborenen und Säuglingen unter einem halben Jahr keine Standardtherapie, da das Risiko einer erneuten Verengung hoch ist. Ausnahme ist bei palliativer Situation. Bei Kindern ist sie eine alternative Möglichkeit, insbesondere bei kurze und membranöse Stenosen und postoperativen Restenosen. Bei der Katheter-basierten Ballonangioplastie wird ein Ballon um das Zwei- bis Fünffache des Durchmessers der Verengung gedehnt. Anfangs darf der max. Durchmesser nicht jenen der prästenotischen Aorta auf Zwerchfellebene übersteigen. Es entsteht ein therapeutischer Einriss in die Media. Durch den resultierenden Druck über die CoA kommt es zu Umbauprozessen der aortalen Wand mit langfristigem Ergebnis. Aneurysmen, die neben erneute Stenosen, zu den langfristigen Komplikationen zählen, konnten durch neue Modelle mit Niederdruck oder kleiner Ballongrößen reduziert werden (94,95).

Eine weitere Katheter-basierte Methode ist die Implantation eines Stents nach der Ballonangioplastie und wird wegen der geringen Invasivität und guten Ergebnissen bei Kindern über 25 kg durchgeführt (95). Die endovaskuläre Stentimplantation führt seltener

zur Bildung erneuter Stenosen und Aneurysmen. Bei kleineren Kindern ist die Anwendung umstritten. Gründe sind häufige notwendige Anpassungen an die wachsende Aorta und fehlende Stents zur erneuten Dehnung. Neuer Ansätze mit Wachstumsstents oder biologisch abbaubare Stents gibt es, Langzeitergebnisse sind ausständig (95). Zu den Komplikationen der Katheter-basierten Therapien zählen Thrombosen, Blutungen, Rupturen, Aneurysmen sowie Komplikationen durch den Stent. Das Risiko ist bei Patient\*innen mit Turner-Syndrom höher. Die Letalität liegt bei null bis einem % (94). Bei bestehender Herzinsuffizienz wird eine medikamentöse Therapie empfohlen, diese sollte die chirurgische oder interventionelle Therapie nicht verzögern (94).

### **3.5.6 Prognose**

Eine lebenslange Betreuung von CoA-Patient\*innen ist erforderlich (87,94).

Bei ausbleibender Behandlung sinkt die Überlebensrate auf das mittlere Erwachsenenalter wegen Langzeitfolgen wie Herzinsuffizienz, Ruptur oder Dissektion der Aorta und infektiöser Endokarditis (90,95). Zudem haben Betroffene ein höheres Risiko für Aneurysmen, Endarteritis, KHK oder Netzhautschäden (94). Die Interventionsrate nach Korrektur liegt bei 25%. Ursachen sind neben einer erneuten Verengung bei vier bis 14%, assoziierte kardiale Fehlbildungen oder Aortenklappenfehler. Die Rate ungeplanter erneuter Interventionen ist bei interventioneller und chirurgischer Sanierung ähnlich hoch (95).

Die Langzeitüberlebensrate nach einer Sanierung ist in den letzten Jahren gestiegen, dennoch ist die Gesamtlebenserwartung reduziert und das Morbiditätsrisiko erhöht (95).

Die Sanierung einer CoA führt zur Verbesserung der LA-Funktion und Reduktion des Risikos für Vorhofflimmern, insbesondere bei Patient\*innen ohne zurückbleibenden Bluthochdruck oder kritischen Gradienten (96). Die Hypertonie ist bei vielen CoA-Patient\*innen ein Problem, auch wenn die Reparatur im frühen Kindesalter erfolgt. Daher ist es sinnvoll regelmäßige Blutdruckkontrollen durchzuführen (97).

Bei fehlender oder nicht ausreichender Sanierung sind jährliche Kontrollen erforderlich. Sie sollten neben der klinischen Untersuchung eine Blutdruckmessung aller vier Extremitäten, eine 24-Stunden-Blutdruckmessung und Echokardiographie enthalten. In drei- bis fünf-Jahres Abständen sind Belastungsuntersuchungen empfohlen. Bei fehlender Aussagekraft der Echokardiographie sollten in regelmäßigen Abständen eine MRT oder CT durchgeführt werden. Keine Sparteinschränkung besteht bei behandelten CoA und unauffälligen Untersuchungen. Bei kritischer Erweiterung der Aorta, Gradienten über 20

mmHg, Belastungshypertonus oder Aneurysma ist Sport eingeschränkt möglich. Statische intensive Belastungen sollten vermieden werden. Ausdauersport ist im Rahmen der Befunde empfehlenswert (94).



Abbildung 7 Überblick der Kontrollen bei CoA Patient\*innen (in Anlehnung an (94))

## 4 Zyanotische Herzfehler

### 4.1 Hypoplastisches Linksherzsyndrom

#### 4.1.1 Definition und Epidemiologie

Das HLHS wird als eine angeborene Unterentwicklung des LV, Aorta ascendens und Isthmus aortae definiert. Oft tritt das HLHS gemeinsam mit einer Verengung oder Atresie der Mitral- oder Aortenklappe auf (98). Der Defekt zählt zu den univentrikulären Herzfehlern (UVH). Die Prävalenz der HLHS lag in der PAN-Studie pro 10.000 Lebendgeburten bei 1,5. In Vergleich zu anderen AHF tendieren Kinder mit UVH zu einem unauffälligen Geburtsgewicht (10). Die Ausbildung eines HLHS ist nicht mit dem maternalen Alter oder Anzahl der Schwangerschaften assoziiert. In fünf bis zwölf % werden chromosomale Veränderungen wie das Turner-Syndrom, das Jacobsen-Syndrom oder die Trisomie 13 diagnostiziert (99). Aufgrund genetischer Assoziationen gibt es ein geringes Rezidivrisiko für Folgeschwangerschaften (99,100).

### **4.1.2 Pathophysiologie**

Ursächlich für die Hypoplasie der linken Herzseite ist vermutlich eine Verengung oder Atresie des LV-Ausflustrakts, wodurch eine geringe Durchblutung zur Unterentwicklung der betreffenden Strukturen führt. Es kann neben einem hypoplastischen LV zur Ausbildung verengter Aortenklappen mit hypoplastischem Annulus, unterentwickelter Aorta ascendens und Mitralklappe inklusive Sehnenfäden und Papillarmuskel oder Mitralatresie kommen. Das Ausmaß variiert. Daher ist es nicht möglich ausreichend HZV zu befördern, wodurch die Koronararterien und Kopf-Hals-Gefäße nicht antegrad von der aufsteigenden Aorta, sondern retrograd vom DA intrauterin versorgt werden (101). Das Blut gelangt über den RV in den DA, wodurch sich ein Rechts-links-Shunt bildet. Daher vermischt sich pulmonal venöses Blut mit systemischen, das zur Zyanose führen kann (99). Mit Geburt sinkt der PVR ab, wodurch der Rechts-links-Shunt über den DA abnimmt. Mit Verschluss des DA reduziert sich die Perfusion des Systemkreislauf und der Koronararterien. Ein ausreichend offener DA und ein Links-rechts-Shunt auf Vorhofebene, in Form eines offenem Foramen ovale oder ASD sind für das Überleben des Säuglings notwendig. Der Blutkreislauf erfolgt bei HLHS wie folgt: Mischblut über den RV in die PA, ein Teil in den pulmonalen Kreislauf, der andere Teil über den DA retrograd in die aufsteigende Aorta und in den systemischen Kreislauf. Der RV ist somit verantwortlich für die Versorgung der Lungen, der Koronararterien und Organe. Bei Vorliegen einer Abflussbehinderung des LA kann ein Lungenödem entstehen (101). Ebenso können kleine, restriktive ASD dazu führen, dass Blut aus der Lunge nicht vollständig abfließen kann und zur Ausbildung einer pulmonal venösen Stauung führen (102). Die häufigsten Defekte auf Vorhofebene bei HLHS sind der ASD vom Sekundumtyp (103).

### **4.1.3 Klinik**

In utero ist bereits eine Wachstumsverzögerung auffällig. Bei betroffenen Feten wird im Vergleich zu Kontrollpersonen häufiger ein verringertes Hirnvolumen und ein reduzierter Stoffwechsel befundet, dieser Umstand wird auf die verringerte Sauerstoffzufuhr zurückgeführt (104).

Die Ausprägung von erkrankten Neugeborenen ist von mehreren Faktoren abhängig, dazu zählen der PVR, die Durchgängigkeit des DA und die Kommunikation auf Vorhofebene (102). Postnatal sind sie meist unauffällig (99). Erst mit der Abnahme des PVR, Zunahme der Lungendurchblutung (102) und Verschluss des DA treten Tachykardie, blasse Hautfarbe, und schwache Pulse auf. Es kann sich eine Herzinsuffizienz entwickeln mit

Ödemen in der Lunge und peripher sowie Hypotonus, Hepatomegalie und letztlich kardiogenen Schock mit metabolischer Azidose und Oligurie (101). Hypoxämie-Zeichen, Atemnot bis zu Azidose und Schock können sich bei kleiner, restriktiver Kommunikation auf Vorhofebene (102) oder intaktem Septum ausbilden. Bei starker Ausprägung der HLHS kann eine Dekompensation mit Tod die Folge sein (99).

#### **4.1.4 Diagnostik**

Die Diagnose des HLHS erfolgt in der Regel zwischen 18. und 24.Schwangerschaftswoche in der Echokardiographie. Einige Subtypen können erst im dritten Trimester oder postnatal diagnostiziert werden (99). Die pränatale Detektionsrate lag in der Studie von Morris et al., die von 1999 bis 2007 463 Neugeborene mit HLHS untersuchten, bei 39%. Der Einfluss einer pränatalen Diagnostik in Hinblick auf das Outcome ist widersprüchlich. Die pränatale Diagnose ermöglicht die Planung der Geburt in einem Zentrum mit Erfahrung für AHF, das zur Reduktion der Sterblichkeit beiträgt (105). Die Studie von Mable et al., die 216 Neugeborene mit HLHS zwischen 1992 und 1997 untersuchten, zeigte keine Reduktion der Krankenhausmortalität durch eine pränatale Diagnose (106).

In der Erstuntersuchung können lediglich ein unspezifisches Herzgeräusch und ein hoher Pulsdruck, die auf den offenen DA hinweisen, befundet werden. Im Verlauf bilden sich typische Symptome (99).

Die Messung der SpO<sub>2</sub> sollte an oberen und unteren Extremitäten erfolgen. Sie liefert Informationen über die DA-abhängige Durchblutungen. Werte sind selten unter 79%, meist sind sie über 90% (107). Diese hohen Werte sind auf den hohen Lungenblutfluss zurückzuführen. Die thorakale Röntgenuntersuchung ist wegen ihrer geringen diagnostischen Wertigkeit nicht notwendig. Sie kann eine Kardiomegalie aufzeigen, wobei der RV den linken Rand bildet, und eine aufgehobene Herzspitze vorliegt (99,101). Bei geringer interatrialer Verbindung kann eine pulmonal venöse Stauung vorliegen (102). Außerdem ist die Aussagekraft des EKG gering. Es kann Hinweise wie eine RV-Hypertrophie mit hohen R-Wellen in den vorderen Ableitungen bei unauffälligem Herzrhythmus zeigen. LV-Potentiale können fehlen, erkennbar an niedrigen R-Zacken und tiefe S-Zacken, und bei Auftreten einer Ischämie sind ST-Streckenveränderungen und T-Negativierungen möglich (99,101).

Die Blutdruckmessung sollte an allen vier Extremitäten erfolgen. Sie kann auf eine CoA hinweisen. Bei restriktivem Kreislauf kommt es erst Tage nach der Geburt zum

Blutdruckabfall, initial deckt sich der niedrige Blutdruckausschlag nicht mit dem Mitteldruck (107).

Die Auskultation ist meist nicht aussagekräftig. Der zweite Herzton ist laut und singulär, Herzgeräusche fehlen häufig, mit Ausnahme bei Vorliegen einer Klappenpathologie (101).

Die Echokardiographie ist die Untersuchung der ersten Wahl prä-, intra- und postoperativ (108). Die Diagnose wird mit der Farbflussdoppler-Echokardiographie gestellt.

Hinweisend sind neben unterentwickelten LV und Aorta ascendens, große RA und RV sowie prominente PA. Die Echogenität des LV kann wegen einer Endokardfibroelastose erhöht sein. Neben den Ventrikel müssen die Segel- und Semilunarklappen, die eine hypoplastische Stenose oder Atresie aufweisen können, evaluiert werden. Außerdem wird

empfohlen die auf- und absteigende Aorta mit Aortenbogen, PA sowie Lungen-, und Systemvenen, DA mit Rechts-links-Shunt und möglicher ASD bzw. Foramen ovale zu beurteilen (101,107). Wichtig ist der echokardiographische Ausschluss einer Restriktion

(101) und Beurteilung der Pulmonal-, Trikuspidalklappen und RV-Funktion, da beide Parameter für eine erhöhte Mortalität bei Pathologien sind (107,108). Bei den

Größenwerten wird angeraten den Durchmesser von Klappen und Gefäße auch in Z-Score-Werten anzugeben (107). Für die Bestimmung der passenden Therapie sind die Größe der interatrialen Verbindung, Durchmesser der Aorta ascendens sowie die Funktion der AV-Klappen bedeutsam (100).

Weiterführende Bildgebungen wie MRT und Herzkatheteruntersuchungen sind in der Regel nicht notwendig (101). Das MRT ist der Goldstandard zur Bewertung von Funktion und Hämodynamik (108). Das MRT wird alternativ zum Herz-CT zur präoperativen Planung zwischen zweiter und dritter Therapie eingesetzt und unterstützt bei der Planung der Behandlungsstrategien (107). Das CT wird bei unzureichender Darstellung empfohlen. Es ermöglicht eine sehr detaillierte Darstellung kleiner Gefäße sowie der Beurteilung des Lungenparenchyms und Atemwege und kann schnell durchgeführt werden (108). Es wird zur präoperativen Therapieplanung zwischen zweiter und dritter Operation herangezogen oder bei Rezidiveingriffen. Die Strahlenbelastung ist durch neuere Geräte und entsprechender Protokolle vertretbar (107).

Tabelle 8 Checkliste der echokardiographischen Beurteilung eines HLHS (modifiziert nach (107))

Struktur	Fragestellung
Linker Ventrikel	Größe (Volumen, Länge, Dicke der Wand, Spitzenbildend, Durchmesser, Funktion (ua. Diastolische Funktion) Morphe (Endokardfirboelastose, Verengungen)
Rechter Ventrikel	Größe, Funktion
Mitralklappe	Stenosen/Atresien, Flussrichtung, Anomalien, Evaluierung einer Insuffizienz, Größe, Doppler-Messung
Aortenklappe	Stenosen/Atresie-Flussrichtung, Klappentaschen und Koronaren, Größe, Doppler-Messungen, Aortenbulbus
Aorta ascendens	Größe, Perfusionsmuster
Aortenbogen	Hypoplasien, CoA, Perfusionsmuster des Aortenbogens mit Flussbeschleunigung über die Stenose des Isthmus aortae
Aorta descendens	
Pulmonal-, Trikuspidalklappe	Durchmesser, Annulus, Insuffizienz
PA	Durchmesser, Hauptäste, Verengungen
Lungenvenen	Beurteilung von Fehlmündungen, Stenose
Systemische Venen	Bestehende Vena cava superior sinistra, Drainage
DA	Größe und Morphologie, DA-Aorta-Verbindung und Gradient, Rechts-links-Shunt, Links-rechts-Shunt in Diastole mit Flussmuster und max. Flussgeschwindigkeit
Interatriale Kommunikation	Größe, Restriktion, Links-Rechts-Shunt

## 4.1.5 Therapie

Pränatale Interventionen bei fetaler kritischer Aortenstenose können durch eine Ballondilatation das Auftreten von HLHS verhindern, aufgrund geringer Erfahrungen bleibt dieses Prozedere jedoch experimentell (109). Ein weiterer Ansatz ist die Durchführung einer chronischen maternalen Oxygenierung, die eine neuroprotektive Auswirkungen auf den Feten haben könnte (110).

Falls pränatal das HLHS bekannt ist, besteht das initiale Management darin das Neugeborene zu stabilisieren, indem der DA offengehalten wird und eine PG E<sub>1</sub>-Infusion verabreicht wird (107). Bei instabilen Neugeborenen kann eine Reihe von Medikamenten, darunter Milrinon, zur Optimierung der systemischen Durchblutung und Unterstützung der RV-Funktion eingesetzt werden. Präoperativ sollte auf Katecholamine wenn möglich verzichtet werden (107). Die Indikation zur Beatmung wird sehr streng gestellt, es sollte eine Spontanatmung angestrebt werden. Bei einem restriktiven oder intakten Septum interatriale kann die Dekompensation des LA mit einer Ballon-Atriumseptostomie durch einen Katheter oder einer frühzeitigen Operation herbeigeführt werden (107).

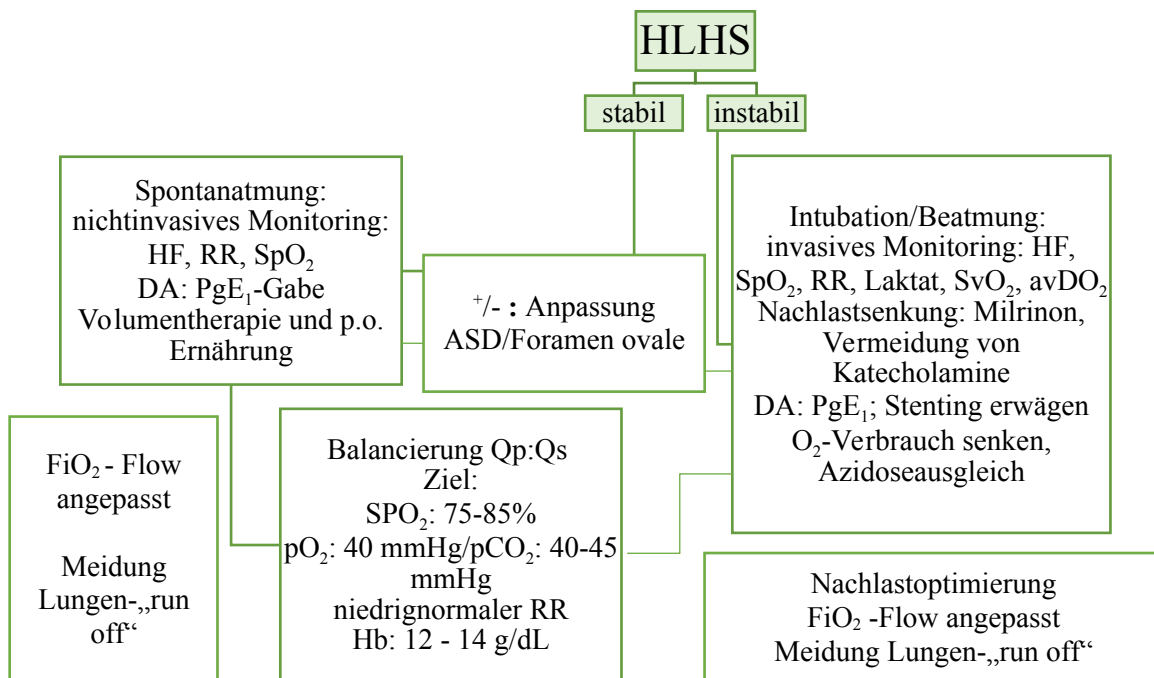


Abbildung 8 Präoperative neonatale Therapie bei HLHS (in Anlehnung an (107))

Eine definitive Therapie des HLHS gibt es nicht, der LV kann nicht wiederhergestellt werden. Daher ist ein Therapieverzicht eine Möglichkeit, die den betroffenen Eltern neben der Operation angeboten werden sollte. 60% der Eltern entscheiden sich für einen

Schwangerschaftsabbruch oder einem Therapieverzicht (107). Um zu überleben, müssen Patient\*innen bereits im Säuglingsalter operiert werden. Als Therapieoption steht entweder eine Herztransplantation oder eine gestaffelte Behandlung mit funktionell univentrikulären Maßnahmen, die aus drei Operationen bestehen, zur Auswahl. Die erste Operation der gestaffelten Variante ist die Norwood-Operation, die zweite Behandlung ist die bidirektionale Glenn-Operation, welche zwischen dem sechsten und achten Monat vorgenommen wird und die dritte Maßnahme, die sogenannte Fontan-Operation, wird zwischen dem 18. Monat und vierten Lebensjahr durchgeführt (100). Bei Neugeborenen mit restriktiver interatrialer Kommunikation muss die Therapie möglichst zeitnah erfolgen. Sie besteht meist aus einer Stentimplantation (102).

Wenn Patient\*innen für die Norwood-Operation nicht geeignet sind, dann kann die Hybridtherapie alternativ erfolgen. Das Ziel der Norwood-Operation, aber auch der Hybridvariante ist es die systemische Sauerstoffzufuhr und Organdurchblutung sicherzustellen unter Vermeidung einer pulmonalen Überzirkulation und eines ungehinderten pulmonal venöse Rückfluss (102,103). Um das zu erreichen, wird die Aorta, die meist hypoplastisch ist, rekonstruiert und eine Verbindung mit dem RV wird hergestellt. Im Zuge der Operation werden die PA durchtrennt, zur Sicherstellung des pulmonalen Blutflusses wird ein BTS oder eine RV-zu-PA-Bypass, der Sano-Shunt, gelegt. Beim BTS fließt sowohl in der Systole als auch Diastole Blut durch die PA, wodurch die Gefahr einer myokardialen Minderperfusion besteht. Daher gilt der Sano-Shunt als die bevorzugte Variante, durch diese Methode ist die Frühmortalität stark gesunken (102,107). Die Hybridtherapie hat sich in den letzten Jahrzehnten als Alternative zur Norwood-entwickelt. Die Operation umfasst das bilateralem Banding von PA und Stenting der DA zur Offenhaltung. Sie wird bei Neugeborenen mit geringem Geburtsgewicht, schweren Komorbiditäten, komplexer Anatomie, Gestationsalter unter 37. Schwangerschaftswochen, genetischen Syndromen, Intubation, Inotropie-Unterstützung sowie bei Boderline LV empfohlen. Ein Boderline LV liegt vor, wenn es sich um einen hyperplastischen Linksherzkomplex handelt und eine primäre biventrikuläre Sanierung nicht möglich oder sehr risikoreich wäre (111). Entsprechend der Leitlinien der DGPK wird zur Offenhaltung des Shunts eine Antikoagulation mit ASS nach Norwood-Operation und Clopidogrel nach Hybridvariante empfohlen (107).

Das Ziel der bidirektionalen Glenn-Operation oder obere cavopulmonale Anastomose ist die Trennung des systemischen vom pulmonal venösen Blutfluss, indem das Blut der VCS in den pulmonalen Kreislauf gelangt. Dafür ist eine Anastomose der VCS mit der rechten

PA unter Entfernung des BTS oder RV-PA-Bypass erforderlich. Alternativ dazu kann eine Hemi-Fontan-Operation durchgeführt werden, hierfür wird ein Patch implantiert (102). Die Operation kann ab dem dritten Lebensmonat durchgeführt werden, da zu diesem Zeitpunkt der pulmonale Kreislauf so weit fortgeschritten ist, dass eine ausreichende Menge des passiv venösen Rückflusses aus dem Systemkreislauf ohne systolischen Impuls einer Herzkammer transportiert werden kann. Postoperativ ist das Aktivitätsniveau des Säuglings deutlich höher. Dennoch entwickelt sich mit Wachstum und zunehmenden Sauerstoffverbrauch eine Zyanose, wodurch eine Fontan-Operation notwendig ist (102). Im Rahmen der Fontan-Operation erfolgt eine Verbindung der VCI mit der PA, um eine vollständige Trennung des systemischen und pulmonalen Kreislaufs zu erzielen. Die Durchführung ist abhängig von der zuvor durchgeführten Operationstechnik. In Abhängigkeit der vorliegenden Gegebenheiten wird eine kleine Öffnung auf Atriumebene geschaffen, wodurch eine Vermischung des entsättigten Blutes mit sauerstoffreichem Blut ermöglicht wird. Das Fenster reduziert die venöse Stauung und optimiert die Sauerstoffzufuhr, in dem das SV und die ventrikuläre Füllung erhöht wird (102). Die Herztransplantation wird bei nicht ausreichender Pumpleistung des RV und Komplikationen der Fontanzirkulation angewandt (107).

#### **4.1.6 Prognose**

Die Prognose hat sich dank Fortschritte in den letzten zehn Jahren stetig gebessert (112). Die Überlebensrate liegt bei über 70% (113). Im Rahmen einer Kohortenstudie wurde die Krankenhausmortalität von 1663 Neugeborenen nach Norwood-Operation zwischen 1984 und 2014 untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie deuteten auf eine Verbesserung der Prognose hin. So lag die Mortalität zwischen 1984 und 1988 bei 40,4% und zwischen 2006 und 2014 bei 15,7%. Die Prognose ist ungünstiger bei geringem Geburtsgewicht, frühem Alter, frühem Gestationsalter, moderater bis schwerer AV-Klappeninsuffizienz oder genetischen Abnormalitäten (114).

Die Studie von Hansen et al. untersuchte 119 Neugeborene nach der biventrikulären Glenn-Operation. Dabei zeigte sich eine Mortalitätsrate von 3,4% innerhalb des ersten Monats und 8,7% nach der Entlassung aus dem Krankenhaus. Es wurde festgestellt, dass eine Trikuspidalinsuffizienz mit hoher Wahrscheinlichkeit als prädisponierender Faktor für Komplikationen im späteren Verlauf herangezogen werden kann. Daher empfehlen die Autoren dieser Studie bei moderater bis schwerer Trikuspidalinsuffizienz eine Sanierung in Erwägung zu ziehen. Postoperative Komplikationen manifestierten sich vor allem bei

Kindern, die vor dem vierten Lebensmonat operiert wurden. Die Inzidenz von Spätfolgen lag bei 7% und deckt sich mit Resultaten aus anderen Studien (112).

Die Lebenserwartung nach Fontan-Operation konnte in den vergangenen Jahren verbessert werden (112). Die Überlebensrate einer Einzelzentrumstudie, in der 773 Säuglinge nach der Operation beobachtet wurden, zeigte, dass 94% der Patient\*innen nach einem Jahr, 90% nach zehn Jahren und 74% nach 20 Jahren am Leben waren. Als Risikofaktoren, die mit einer höheren Sterblichkeitsrate assoziierte waren, lassen sich verlängerte Pleura-Drainagen, die Durchführung der Fontan-Operation vor 1997, eine präoperative AV-Klappeninsuffizienz und der Aufenthalt auf einer Intensivstation von mehr als einer Woche identifizieren. Die Autoren dieser Studie kommen zum Schluss, dass die Fontan-Operation aufgrund der hohen Sterblichkeit keine optimale Behandlungsstrategie darstellt (115).

Komplikationen, die nach Fontan-Operation auftreten können, sind Rhythmusstörungen, hepatische Erkrankungen, eingeschränkte körperliche Belastung, Embolien und Enteropathien zu nennen. Diese Patient\*innen-Gruppe weist ein erhöhtes Risiko für eine AV-Klappeninsuffizienz auf. Eine Insuffizienz führt zur Verschlechterung des Lungenblutfluss, das zu einem doppelt so hohen Risiko für das Versagen der Fontan-Zirkulation führt (116).

Die 5-Jahres-Überlebensrate nach einer Herztransplantation liegt zwischen 80 und 100% (107).

Die Prognose von Säuglingen mit HLHS und intaktem Septum ist trotz sofortiger Therapie ungünstig. Als einer der Gründe ist das schlecht entwickelte pulmonale Gefäßsystem zu nennen (117).

Bei betroffenen Kindern manifestieren sich nach einem Jahr häufig eine neurologisch-biologische Entwicklungsverzögerung, die vor allem die motorische Entwicklung betrifft. In vielen Fällen werden genetische Syndrome als Ursache gesehen (118). Es wird empfohlen nach der Geburt sowie vor und nach der Operation eine Schädelsonographie durchzuführen. Die Ultraschalluntersuchung soll Fehlbildungen, die Hirnreifung, Abnormalitäten der weißen Hirnsubstanz, Blutungen und Ventrikelindizes beurteilen. Des Weiteren besteht die Möglichkeit den Biomarker Protein S-100 beta und Neuronen-spezifische Enolase zu bestimmen. Um Kinder mit neurologischen Entwicklungsauffälligkeiten frühestmöglich zu erkennen, wird eine Screening empfohlen (107).

Es wird empfohlen, Ausdauersport und Kraftsport im eingeschränkten Umfang auszuüben. Eine Antikoagulation wird für ein halbes Jahr nach dem operativen Eingriff, bei Vorliegen

einer Endokarditis, Implantation von Klappenprothesen, Zyanose und verbliebenen Shunt empfohlen. Es werden lebenslang jährliche Kontrollen mit EKG, Echokardiographie, Labor und Belastungstest, sowie Sonographie anderer Organe empfohlen (4).

## 5 Diskussion

In dieser Übersichtsarbeit wurden die Diagnostik und Therapien von den häufigsten AHF im Kindesalter aus aktuellen Leitlinien der DGPK und ESC sowie aus Studien gesammelt. In Anbetracht der Fülle an Literatur und der Komplexität verschiedener AHF, welche den Rahmen dieser vorliegenden Arbeit überschreiten würde, wurden eine Eingrenzung auf die häufigsten AHF entsprechend der PAN-Studie vorgenommen (10). Im Rahmen dessen wurden die wesentlichen Kernaussagen aus Leitlinien und wissenschaftlichen Arbeiten, die aus medizinischen Datenbanken wie Pubmed und Ovid stammen, erörtert.

AHF, die in dieser Arbeit nicht behandelt wurden, werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 9 Nicht behandelte AHF (modifiziert nach (9))

Azyanotische Herzfehler
Atrioventrikulärer Septumdefekt
Partielle Lungenvenenfehlmündung
Aortenstenose
Aortenbogenanomalien
Zyanotische Herzfehler
Transposition der großen Arterien
Totale Lungenvenenfehlmündung
Trikuspidalatresie
Truncus arteriosus communis
Pulmonalatresie
Fallot-Tetralogie
Univentrikuläres Herz
Doppelauslasskammer
Ebstein-Anomalie
Angeboren korrigierte Transposition der großen Arterien
Komplexe Herzfehler

Die vorliegende Übersichtsarbeit verdeutlicht, dass die Diagnostik und Therapie angeborener Herzfehler komplex ist und aufgrund ihrer hohen Prävalenz von hoher Relevanz für den klinisch-pädiatrischen Alltag ist (12).

Die Tatsachen, dass einige AHF bis ins Kindesalter gut kompensierbar sind (78), und der Schwierigkeiten der pränatalen Diagnostik, insbesondere jene der CoA, stellen eine Herausforderung für den pädiatrisch-klinischen Alltag dar (89). Im Rahmen der Literaturrecherche wurde ersichtlich, dass hinsichtlich des posttherapeutischen Langzeitverlaufs noch Fragen offen sind. Dies betrifft zum Beispiel die Langzeitdaten der Therapie bei CoA mit biologischen Stents (95) oder jene zum interventionellen Verschluss eines PDA bei Frühgeborenen (84). Des Weiteren zeigte sich, dass bei der Therapie einiger angeborener Herzfehler, wie dem hypoplastischen Linksherzsyndrom, ein Optimierungspotential besteht.

Die jungen Patient\*innen benötigen eine regelmäßige und langfristige medizinische Betreuung (4).

Im Rahmen dieser Übersichtarbeit konnte festgestellt werden, dass die Überlebensrate von Patient\*innen mit AHF gestiegen ist (4). Dieser Erfolg und die Verbesserung der Lebensqualität sind den Fortschritten in der Diagnostik und Therapie von AHF in den letzten Jahrzehnten zu verdanken. Durch das pränatale Screening hat sich das Spektrum therapeutischer Möglichkeiten erweitert. Als Beispiel wäre das HLHS zu nennen, so erfolgt die Diagnose häufig bereits pränatal, wodurch Eltern vorab informiert werden können, ein Schwangerschaftsabbruch ermöglicht wird, aber auch die optimale Planung der Geburt sowie eine postnatale Betreuung in einem spezialisierten Zentrum erfolgen kann (102,104). Die Mortalitätsrate bei HLHS konnte in den letzten zehn Jahren stetig gesenkt werden (112).

Des Weiteren lassen sich durch die Entwicklung neuer Behandlungsmethoden, dazu zählen fetale Eingriffe, neue chirurgische Strategien und perkutane Lungenklappenimplantation, und auch durch ein besseres Verständnis der Langzeitfolgen günstigere Prognosen für die PA ableiten (64). In der Therapie eines VSD konnten durch verbesserte Geräte perioperative und postoperative Komplikationen reduziert werden (40). Aufgrund der Weiterentwicklung von Geräten können größere Defekte auf Vorhofeben mithilfe von interventionellen Verschlusstechniken saniert werden (55). Ähnliches gilt bei interventionellen Verschlussystemen eines PDA. Defekte, die zuvor eine operative Sanierung benötigten, können interventionell verschlossen werden (83).

In Bereich der Prävention wurde in den letzten zehn Jahren neue Erkenntnisse im Verständnis über die Entstehung kardialer Defekte, die vor allem erbliche Ursachen haben, gewonnen werden. Denn es ist wichtig die ätiologischen Hintergründe zu kennen, um eine effektive Prävention zu ermöglichen (14).

Die systematische Sammlung von Daten, die den Verlauf von der klinischen Präsentation bis zur Therapie und den Langzeitverlauf abbilden, in einer Datenbank könnte die Grundlage für weitere Studien bilden und somit zur Optimierung in verschiedenen Bereichen des Managements angeborener Herzfehler beitragen.

Die hohe Dynamik in der Forschung und Weiterentwicklung angeborener Herzfehler legt nahe, dass eine regelmäßige Anpassung der bestehenden Leitlinien an neueste Empfehlungen notwendig ist, um eine optimale Herangehensweise im klinisch-pädiatrischen Alltag sicherzustellen.

Zusammenfassend macht die Entwicklung im Management der AHF Hoffnung für Betroffene und deren Angehörige.

## Literaturverzeichnis

- (1) Sadler TW. Langman's medical embryology. Fourteenth Edition, International Edition ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
- (2) van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJM, et al. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(21):2241–2247.
- (3) Butera G, Carminati M, Chessa M, Piazza L, Micheletti A, Negura DG, et al. Transcatheter Closure of Perimembranous Ventricular Septal Defects: Early and Long-Term Results. *Journal of the American College of Cardiology* 2007 Sep 18;50(12):1189–1195.
- (4) Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *European heart journal* 2010 Dec 1;31(23):2915–2957.
- (5) Lüscher TF, Landmesser U. Herz-Kreislauf. *Module Innere Medizin* 2024.
- (6) Apostolakis S, Konstantinides S. The Right Ventricle in Health and Disease: Insights into Physiology, Pathophysiology and Diagnostic Management. *Cardiology* 2012 Jan 1;121(4):263–273.
- (7) Brandes R, Lang F, Schmidt RF. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. 32. Auflage ed. Berlin: Springer; 2019.
- (8) Hollstein G. Pschyrembel Online + Herold Innere Medizin: Suchen. Finden. Sicher sein. 2017; Available at: <https://www-1pschyrembel-1de-10013b4710c35.han.medunigraz.at/Angeborene%20Herzfehler/K09Q0/doc/>. Accessed August, 2023.
- (9) Reinhardt D, Nicolai T, Zimmer K. Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. 9., überarb. und erw. Aufl. ed. Berlin: Springer; 2014.
- (10) Lindinger A, Schwedler G, Hense H-. Prevalence of Congenital Heart Defects in Newborns in Germany: Results of the First Registration Year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klinische Padiatrie* 2010 Sep 1;222(5):321–326.
- (11) Rao PS. Management of Congenital Heart Disease: State of the Art—Part II—Cyanotic Heart Defects. *Children* 2019 Apr 4;6(4):54.
- (12) Meller CH, Grinenco S, Aiello H, Córdoba A, Sáenz-Tejeira MM, Marantz P, et al. Congenital heart disease, prenatal diagnosis and management. *Archivos argentinos de pediatría* 2020 Apr 1;118(2):e149–e161.
- (13) Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(12):1890–1900.

- (14) JENKINS KJ, CORREA A, FEINSTEIN JA, BOTTO L, BRITT AE, DANIELS SR, et al. Noninherited Risk Factors and Congenital Cardiovascular Defects: Current Knowledge. *Circulation (New York, N.Y.)* 2007 Jun 12;115(23):2995–3014.
- (15) Leathers TA, Rogers CD. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and implications for the cyclooxygenase pathway in embryonic development. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 2023;324(2):C532–C539.
- (16) Häfeli C, Förger F. Aktuelles zur antirheumatischen Therapie bei Kinderwunsch, Schwangerschaft und Stillzeit. *Z Rheumatol* 2021 Oct 1;80(8):716–725.
- (17) Malik S, Cleves MA, Honein MA, Romitti PA, Botto LD, Yang S, et al. Maternal Smoking and Congenital Heart Defects. *Pediatrics (Evanston)* 2008 Apr 1;121(4):e810–e816.
- (18) Goetzinger KR, Shanks AL, Odibo AO, Macones GA, Cahill AG. Advanced Maternal Age and the Risk of Major Congenital Anomalies. *American journal of perinatology* 2017 Feb 1;7(3):217–222.
- (19) Mamasoula C, Bigirimurame T, Chadwick T, Addor M, Cavero-Carbonell C, Dias CM, et al. Maternal age and the prevalence of congenital heart defects in Europe, 1995–2015: A register-based study. *Birth Defects Research* 2023;115(6):583–594.
- (20) Meberg A, Hals J, Thaulow E. Congenital heart defects—chromosomal anomalies, syndromes and extracardiac malformations. *Acta Paediatrica* 2007;96(8):1142–1145.
- (21) Lalani SR, Belmont JW. Genetic basis of congenital cardiovascular malformations. *European Journal of Medical Genetics* 2014;57(8):402–413.
- (22) Syamasundar Rao P. Congenital Heart Defects – A Review. 2012 Jan 1.
- (23) Boeckel T. Pschyrembel Online + Herold Innere Medizin: Suchen. Finden. Sicher sein. 2022; Available at: <https://www-1pschyrembel-1de-10013b433046c.han.medunigraz.at/Ventrikelseptumdefekt/K0NMH/doc/>. Accessed August, 2023.
- (24) Penny DJ, Vick GW. Ventricular septal defect. *The Lancet* 2011;377(9771):1103–1112.
- (25) Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, Sax U, Olchvary J, Peters B, et al. Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany. *Clin Res Cardiol* 2011 Dec;100(12):1111–1117.
- (26) Gómez O, Martínez JM, Olivella A, Bannasar M, Crispi F, Masoller N, et al. Isolated ventricular septal defects in the era of advanced fetal echocardiography: risk of chromosomal anomalies and spontaneous closure rate from diagnosis to age of 1 year. *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 2014 Jan;43(1):65–71.
- (27) Rudolph AM. Congenital diseases of the heart : clinical-physiological considerations : [hard]. 3rd ed ed. Newark: Wiley-Blackwell; 2009.

- (28) Fulton DR, Saleeb S, Triedman JK, Armsby C. Isolated ventricular septal defects (VSDs) in infants and children: Anatomy, clinical features, and diagnosis. 2022; Available at: [https://www-1uptodate-1com-1fzjl90330830.han.medunigraz.at/contents/isolated-ventricular-septal-defects-vsds-in-infants-and-children-anatomy-clinical-features-and-diagnosis?search=ventricle%20septum%20defects&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H1](https://www-1uptodate-1com-1fzjl90330830.han.medunigraz.at/contents/isolated-ventricular-septal-defects-vsds-in-infants-and-children-anatomy-clinical-features-and-diagnosis?search=ventricle%20septum%20defects&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1). Accessed August, 2023.
- (29) Penny DJ, Vick GW. Ventricular septal defect. *The Lancet* 2011;377(9771):1103–1112.
- (30) Spicer DE, Hsu HH, Co-Vu J, Anderson RH, Fricker FJ. Ventricular septal defect. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014 Dec 19;9(1):144.
- (31) Muntau A, Aulbert W, Bollmann C. 50 Fälle Pädiatrie. 2. Auflage ed. München: Elsevier; 2020.
- (32) Gorenflo M, Schirmer KR, Dewald O. S2k- Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Der isolierte Ventrikelseptumdefekt. 2020; Available at: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/023-0121\\_S2k\\_Isolierter-Ventrikelseptumdefekt\\_2020-06.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/023-0121_S2k_Isolierter-Ventrikelseptumdefekt_2020-06.pdf). Accessed Juli, 2024.
- (33) Kozlik-Feldmann R, Hansmann G, Bonnet D, Schranz D, Apitz C, Michel-Behnke I. Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease (PAH-CHD, PPHVD-CHD). Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart (British Cardiac Society)* 2016 April 06;102(Suppl 2):ii42–ii48.
- (34) Ayres NA, Miller-Hance W, Fyfe DA, Stevenson JG, Sahn DJ, Young LT, et al. Indications and guidelines for performance of transesophageal echocardiography in the patient with pediatric acquired or congenital heart disease: A report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2005;18(1):91–98.
- (35) Chen FL, Hsiung MC, Nanda N, Hsieh KS, Chou MC. Real Time Three-Dimensional Echocardiography in Assessing Ventricular Septal Defects: An Echocardiographic-Surgical Correlative Study. *Echocardiography* 2006;23(7):562–568.
- (36) D'Alto M, Mahadevan VS. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 2012;21(126):328–37.
- (37) Chowdhury UK, Anderson RH, Spicer DE, Sankhyan LK, George N, Pandey NN, et al. A review of the therapeutic management of multiple ventricular septal defects. *J Card Surg* 2022;37(5):1361–1376.
- (38) Carminati M, Butera G, Chessa M, De Giovanni J, Fisher G, Gewillig M, et al. Transcatheter closure of congenital ventricular septal defects: results of the European Registry. *European heart journal* 2007 Oct 1;28(19):2361–2368.

- (39) Walavalkar V, Maiya S, Pujar S, Ramachana P, Siddaiah S, Spronck B, et al. Percutaneous Device Closure of Congenital Isolated Ventricular Septal Defects: A Single-Center Retrospective Database Study Amongst 412 Cases. *Pediatr Cardiol* 2020 Mar 1;41(3):591–598.
- (40) Haas NA, Kock L, Bertram H, Boekenkamp R, De Wolf D, Ditkivskyy I, et al. Interventional VSD-Closure with the Nit-Occlud® Lê VSD-Coil in 110 Patients: Early and Midterm Results of the EUREVECO-Registry. *Pediatr Cardiol* 2017 Feb 1;38(2):215–227.
- (41) Li H, Shi Y, Zhang S, Ren Y, Rong X, Wang Z, et al. Short- and medium-term follow-up of transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects. *BMC Cardiovascular Disorders* 2019 Oct 16;19(1):222.
- (42) Tennant PW, Pearce MS, Bythell M, Rankin J. 20-year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study. *The Lancet* 2010;375(9715):649–656.
- (43) Jortveit J, Leirgul E, Eskedal L, Greve G, Fomina T, Døhlen G, et al. Mortality and complications in 3495 children with isolated ventricular septal defects. *Archives of disease in childhood* 2016 Sep 1;101(9):808–813.
- (44) Scully BB, Morales DLS, Zafar F, McKenzie ED, Fraser CD, Heinle JS. Current Expectations for Surgical Repair of Isolated Ventricular Septal Defects. *Ann Thorac Surg* 2010;89(2):544–551.
- (45) Gabriel HM, Heger M, Innerhofer P, Zehetgruber M, Mundigler G, Wimmer M, et al. Long-term outcome of patients with ventricular septal defect considered not to require surgical closure during childhood. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(6):1066–1071.
- (46) Dold SK, Haas NA, Apitz C. Effects of Sports, Exercise Training, and Physical Activity in Children with Congenital Heart Disease-A Review of the Published Evidence. *Children (Basel)* 2023 Feb 2;10(2):296.
- (47) Hollstein G. Pschyrembel Online + Herold Innere Medizin: Suchen. Finden. Sicher sein. 2022; Available at: <https://www-1pschyrembel-1de-10013b43320c0.han.medunigraz.at/Atriumseptumdefekt/K0NW7/doc/>. Accessed September, 2023.
- (48) Silvestry FE, Cohen MS, Armsby LB, Burkule NJ, Fleishman CE, Hijazi ZM, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2015;28(8):910–958.
- (49) Kheiwa A, Hari P, Madabhushi P, Varadarajan P. Patent foramen ovale and atrial septal defect. *Echocardiography* 2020;37(12):2172–2184.
- (50) Erdmann E. *Klinische Kardiologie*. 8. Aufl. ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2011.

- (51) Wood KP, Fleming GA, Chamberlain RC. Update on Transcatheter Device Closure of Congenital Septal Defects. *Curr Cardiol Rep* 2023 Sep 1;25(9):1083–1093.
- (52) Jux C, Vogel M, Scheewe J, Weil J. Vorhofseptumdefekt. 2019; Available at: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/023-0111\\_S2k\\_Vorhofseptumdefekt\\_Kinder\\_Jugendliche\\_2020-11.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/023-0111_S2k_Vorhofseptumdefekt_Kinder_Jugendliche_2020-11.pdf). Accessed September, 2023.
- (53) Koestenberger M, Ravekes W, Avian A, Grangl G, Burmas A, Raith W, et al. Right Ventricular Outflow Tract (RVOT) Changes in Children with an Atrial Septal Defect: Focus on RVOT Velocity Time Integral, RVOT Diameter, and RVOT Systolic Excursion. *Echocardiography* (Mount Kisco, N.Y.) 2016 Sep;33(9):1389–1396.
- (54) Apitz C, Hansmann G, Schranz D. Hemodynamic assessment and acute pulmonary vasoreactivity testing in the evaluation of children with pulmonary vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* (British Cardiac Society) 2016 May;102(Suppl 2):ii23–ii29.
- (55) McMahon CJ, Feltes TF, Fraley JK, Bricker JT, Grifka RG, Tortoriello TA, et al. Natural history of growth of secundum atrial septal defects and implications for transcatheter closure. *British heart journal* 2002 Mar 1;87(3):256–259.
- (56) Arenz, C. Beckmann, A. Hofbeck, M. Horke, A. Kerst, G. Tengler, A. Jahresbericht 2022/ Annual Report 2022. :70–85.
- (57) Ooi YK, Kelleman M, Ehrlich A, Glanville M, Porter A, Kim D, et al. Transcatheter Versus Surgical Closure of Atrial Septal Defects in Children: A Value Comparison. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2016;9(1):79–86.
- (58) Ortega MC, Ramos DBB, Novoa JCR, Suarez FJO, Ramírez FD, González MD. Impact of Transcatheter Device Closure of Atrial Septal Defect on Atrial Arrhythmias Propensity in Young Adults. *Pediatr Cardiol* 2020;41(1):54–61.
- (59) Jensen F, Schmecke M. Pschyrembel Online + Herold Innere Medizin: Suchen. Finden. Sicher sein. 2017; Available at: <https://www-1pschyrembel-1de-10013b48p06ca.han.medunigraz.at/Pulmonalklappensteno se/K0J41/doc/>. Accessed September, 2023.
- (60) Linglart Lé, Gelb BD. Congenital heart defects in Noonan syndrome: Diagnosis, management, and treatment. *Am J Med Genet* 2020;184(1):73–80.
- (61) Fathallah M, Krasuski RA. Pulmonic Valve Disease: Review of Pathology and Current Treatment Options. *Curr Cardiol Rep* 2017 Nov 1;19(11):108.
- (62) Heart valve disease state of the art. Cham, Switzerland: Springer; 2020.
- (63) Heaton J, Kyriakopoulos C. Pulmonic stenosis. 2023; Available at: <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b58p0773.han.medunigraz.at/books/NBK560750/>. Accessed September, 2023.

- (64) Marchini F, Meossi S, Passarini G, Campo G, Pavasini R. Pulmonary Valve Stenosis: From Diagnosis to Current Management Techniques and Future Prospects. *Vascular health and risk management* 2023 Jan 1;19:379–390.
- (65) Jux C, Weil J, Oberhoffer R, Bennink G. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Valvular Pulmonalstenose. 2018; Available at: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/023-0071\\_S2k\\_Valvulaere\\_Pulmonalstenose\\_2018-09.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/023-0071_S2k_Valvulaere_Pulmonalstenose_2018-09.pdf). Accessed September, 2023.
- (66) Rao PS. Management of Congenital Heart Disease: State of the Art; Part I—ACYANOTIC Heart Defects. *Children* 2019 Mar 8;6(3):42.
- (67) Cuyppers JAAE, Witsenburg M, van der Linde D, Roos-Hesselink JW. Pulmonary stenosis: update on diagnosis and therapeutic options. *Heart* 2013 Mar 1;99(5):339–347.
- (68) Cuyppers JAA, Menting ME, Opić P, Utens EMW, Helbing WA, Witsenburg M, et al. The unnatural history of pulmonary stenosis up to 40 years after surgical repair. *Heart (British Cardiac Society)* 2017 Feb 15;103(4):273–279.
- (69) Khalil, M., Jux, C., Rueblinger, L., Behrje, J., Esmaeili, A., Schranz, D. Acute therapy of newborns with critical congenital heart disease. *Translational Pediatrics* 2019;8(2).
- (70) Khalil M. Grundsätze der postnatalen Akutversorgung von Patienten mit angeborenen Herzfehlern. *Monatsschr Kinderheilkd* 2017 Nov 1;165(11):952–960.
- (71) Parent JJ, Ross MM, Bendaly EA, Breinholt JP. Results of pulmonary balloon valvuloplasty persist and improve at late follow-up in isolated pulmonary valve stenosis. *Cardiology in the young* 2017;27(8):1566–1570.
- (72) Krause U. Psyhyrembel Online + Herold Innere Medizin: Suchen. Finden. Sicher sein. 2022; Available at: <https://www-1psyhyrembel-1de-10013b4lx00d6.han.medunigraz.at/persistierender%20Ductus%20arteriosus/K069X/doc/>. Accessed Jänner, 2024.
- (73) O'Byrne ML, Millenson ME, Grady CB, Huang J, Bamat NA, Munson DA, et al. Trends in transcatheter and operative closure of patent ductus arteriosus in neonatal intensive care units: Analysis of data from the Pediatric Health Information Systems Database. *Am Heart J* 2019;217:121–130.
- (74) Barcroft M, McKee C, Berman DP, Taylor RA, Rivera BK, Smith CV, et al. Percutaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus. *Clinics in perinatology* 2022 Mar 1;49(1):149–166.
- (75) Backes CH, Slaughter JL. Time to Stop Early Treatment of Patent Ductus Arteriosus? *The New England journal of medicine* 2023 Mar 16;388(11):1050–1051.
- (76) Backes CH, Hill KD, Shelton EL, Slaughter JL, Lewis TR, Weisz DE, et al. Patent ductus arteriosus: A contemporary perspective for the pediatric and adult cardiac care provider. *Journal of the American Heart Association* 2022 Sep 6;11(17):e025784.

- (77) Tim Hundscheid, Wes Onland, Bart van Overmeire, Peter Dijk, Anton H. L. C. van Kaam, Koen P. Dijkman, et al. Early treatment versus expectative management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a multicentre, randomised, non-inferiority trial in Europe (BeNeDuctus trial). *BMC Pediatrics* 2018 Aug 4;18(1):262.
- (78) Schneider DJ. The Patent Ductus Arteriosus in Term Infants, Children, and Adults. *Semin Perinatol* 2012;36(2):146–153.
- (79) Parkerson S, Philip R, Talati A, Sathanandam S. Management of Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants in 2020. *Frontiers in pediatrics* 2021 Feb 11;8:590578.
- (80) Lindinger A, Kozlik-Feldmann R, Dewald O. Persistierender Ductus arteriosus. 2020; Available at: [https://www.dgpk.org/wp-content/uploads/2020\\_PDA\\_final\\_2020\\_12\\_14.pdf](https://www.dgpk.org/wp-content/uploads/2020_PDA_final_2020_12_14.pdf). Accessed Februar, 2024.
- (81) EL-Khuffash, Afif, FRCPI, MD, DCE, James AT, MB, Corcoran, John David, MD, FRCPI, Dicker, Patrick, MSc, CStat, Franklin, Orla, MB, MRCPCH, Elsayed YN, MD, et al. A Patent Ductus Arteriosus Severity Score Predicts Chronic Lung Disease or Death before Discharge. *The Journal of Pediatrics* 2015 Dec 1;167(6):1354–1361.e2.
- (82) Polat TB, Celik IH, Erdeve O. Early predictive echocardiographic features of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm VLBW infants. *Pediatrics International* 2016;58(7):589–594.
- (83) Giroud JM, Jacobs JP. Evolution of strategies for management of the patent arterial duct. *Cardiology in the young* 2007 Sep 1;17(S4):68–74.
- (84) Anderson JE, Morray BH, Puia-Dumitrescu M, Rothstein DH. Patent ductus arteriosus: From pharmacology to surgery. *Seminars in pediatric surgery* 2021;30(6):151123.
- (85) Bancalari E. Patent Ductus Arteriosus and Short- and Long-Term Respiratory Outcomes. *American journal of perinatology* 2016 Sep 1;33(11):1055–1057.
- (86) Weber S. Pschyrembel Online + Herold Innere Medizin: Suchen. Finden. Sicher sein. 2023; Available at: <https://www-1pschyrembel-1de-10013b4m804ea.han.medunigraz.at/Aortenisthmusstenose/K02ND/doc/>. Accessed März, 2024.
- (87) Gong T, Zhang F, Feng L, Zhu X, Deng D, Ran T, et al. Diagnosis and surgical outcomes of coarctation of the aorta in pediatric patients: a retrospective study. *Frontiers in cardiovascular medicine* 2023;10:1078038.
- (88) Doshi AR, Chikkabyrappa S. Coarctation of Aorta in Children. *Curēus (Palo Alto, CA)* 2018 Dec 5;10(12):e3690.
- (89) Arya B, Maskatia SA. Coarctation of the aorta: Prenatal assessment, postnatal management and neonatal outcomes. *Semin Perinatol* 2022;46(4):151584.

- (90) Hoffman JIE. The challenge in diagnosing coarctation of the aorta. *Cardiovascular Journal of Africa* 2018 Jul 1;29(4):252–255.
- (91) Punukollu M, Harnden A, Tulloh R. Coarctation of the aorta in the newborn. *BMJ* 2011 Nov 16;343(nov16 2):d6838.
- (92) Liberman RF, Getz KD, Lin AE, Higgins CA, Sekhavat S, Markenson GR, et al. Delayed Diagnosis of Critical Congenital Heart Defects: Trends and Associated Factors. *Pediatrics (Evanston)* 2014;134(2):e373–e381.
- (93) Leo I, Sabatino J, Avesani M, Moscatelli S, Bianco F, Borrelli N, et al. Non-Invasive Imaging Assessment in Patients with Aortic Coarctation: A Contemporary Review. *Journal of clinical medicine* 2023 Dec 20;13(1):28.
- (94) Haas NA, Rickers C, Kozlik- Feldmann R, Cesnjevar R. Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Aortenisthmusstenose. 2018; Available at: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/023-0101\\_S2k\\_Aortenisthmusstenose\\_Kinder\\_Jugendliche\\_2018-07.docx.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/023-0101_S2k_Aortenisthmusstenose_Kinder_Jugendliche_2018-07.docx.pdf). Accessed März, 2024.
- (95) Dijkema EJ, Leiner T, Grotenhuis HB. Diagnosis, imaging and clinical management of aortic coarctation. *Heart (British Cardiac Society)* 2017;103(15):1148.
- (96) Egbe AC, Younis A, Miranda WR, Jain CC, Connolly HM, Borlaug BA. Determinants and prognostic implications of left atrial reverse remodelling after coarctation of aorta repair in adults. *European heart journal cardiovascular imaging* 2024 Jan 29;25(2):249–256.
- (97) Canniffe C, Ou P, Walsh K, Bonnet D, Celermajer D. Hypertension after repair of aortic coarctation — A systematic review. *International Journal of Cardiology* 2013 Sep 10;167(6):2456–2461.
- (98) Boeckel T. Pschyrembel Online + Herold Innere Medizin: Suchen. Finden. Sicher sein. 2022; Available at: <https://www-1pschyrembel-1de-10013b4m82301.han.medunigraz.at/Hypoplastisches%20Linksherzsyndrom/K0D4T/doc/>. Accessed März, 2024.
- (99) Barron DJ, Kilby MD, Davies B, Wright JG, Jones TJ, Brawn WJ. Hypoplastic left heart syndrome. *The Lancet* 2009;374(9689):551–564.
- (100) Connor JA, Thiagarajan R. Hypoplastic left heart syndrome. *Orphanet journal of rare diseases* 2007 May 11;2(1):23.
- (101) Haas NA, Kleideiter U. *Kinderkardiologie*. 3.th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2011.
- (102) Metcalf MK, Rychik J. Outcomes in Hypoplastic Left Heart Syndrome. *The Pediatric clinics of North America* 2020 Oct 1;67(5):945–962.

- (103) Oreto L, Guccione P, Gitto P, Bruno L, Zanai R, Grasso N, et al. Hybrid Palliation for Hypoplastic Left Heart Syndrome: Role of Echocardiography. *Children (Basel)* 2023 Jun 1;10(6):1012.
- (104) Roeleveld PP, Axelrod DM, Klugman D, Jones MB, Chanani NK, Rossano JW, et al. Hypoplastic left heart syndrome: from fetus to fontan. *Cardiology in the young* 2018 Nov 1;28(11):1275–1288.
- (105) MORRIS SA, ETHEN MK, PENNY DJ, CANFIELD MA, MINARD CG, FIXLER DE, et al. Prenatal Diagnosis, Birth Location, Surgical Center, and Neonatal Mortality in Infants With Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Circulation (New York, N.Y.)* 2014 Jan 21;129(3):285–292.
- (106) MAHLE WT, Clancy RR, McGaurn SP, Goin JE, Clark BJ. Impact of prenatal diagnosis on survival and early neurologic morbidity in neonates with the hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics* 2001;107(6):1277–1282.
- (107) Michel-Behnke I, Haas N, Murin P, Reich B. Hypoplastisches Linksherzsyndrom / Hypoplastischer Linksherzkomplex. 2022; Available at: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/023-0301\\_S2k\\_Hypoplastisches-Linksherzsyndrom-Hypoplastischer-Linksherzkomplex-Kinder-Jugendliche\\_2023-01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/023-0301_S2k_Hypoplastisches-Linksherzsyndrom-Hypoplastischer-Linksherzkomplex-Kinder-Jugendliche_2023-01.pdf). Accessed März, 2024.
- (108) Bellsham-Revell H. Noninvasive Imaging in Interventional Cardiology: Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Frontiers in cardiovascular medicine* 2021 Feb 1;8:637838.
- (109) Tworetzky W, Wilkins-Haug L, Jennings RW, van der Velde ME, Marshall AC, Marx GR, et al. Balloon Dilation 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 Oct 12;110(15):2125–2131.
- (110) Szwast A, Putt M, Gaynor JW, Licht DJ, Rychik J. Cerebrovascular response to maternal hyperoxygenation in fetuses with hypoplastic left heart syndrome depends on gestational age and baseline cerebrovascular resistance. *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 2018;52(4):473–478.
- (111) Ceneri NM, Desai MH, Tongut A, Ozturk M, Ramakrishnan K, Staffa SJ, et al. Hybrid strategy in neonates with ductal-dependent systemic circulation and multiple risk factors. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2022 Nov 1;164(5):1291–1303.e6.
- (112) Hansen JH, Uebing A, Furck AK, Scheewe J, Jung O, Fischer G, et al. Risk factors for adverse outcome after superior cavopulmonary anastomosis for hypoplastic left heart syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40(1):e43–e49.
- (113) Feinstein JA, Benson DW, Dubin AM, Cohen MS, Maxey DM, Mahle WT, et al. Hypoplastic left heart syndrome: current considerations and expectations. *Journal of the American College of Cardiology* 2012 Jan 3;59(1 Suppl):1.

(114) Mascio CE, Irons ML, Ittenbach RF, Gaynor JW, Fuller SM, Kaplinski M, et al. Thirty years and 1663 consecutive Norwood procedures: Has survival plateaued? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2019;158(1):220–229.

(115) Downing TE, MD, Allen KY, MD, Glatz, Andrew C., MD, MSCE, Rogers LS, MD, Ravishankar C, MD, Rychik J, MD, et al. Long-term survival after the Fontan operation: Twenty years of experience at a single center. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2017 Jul 1;154(1):243–253.e2.

(116) Gregory King, Julian Ayer, David Celermajer, Dominica Zentner, Robert Justo, Patrick Disney, et al. Atrioventricular Valve Failure in Fontan Palliation. *Journal of the American College of Cardiology* 2019;73(7):810–822.

(117) Rychik J, Rome JJ, Collins MH, DeCampi WM, Spray TL. The hypoplastic left heart syndrome with intact atrial septum: atrial morphology, pulmonary vascular histopathology and outcome. *Journal of the American College of Cardiology* 1999 Aug 1;34(2):554–560.

(118) Tabbutt S, Nord AS, Jarvik GP, Bernbaum J, Wernovsky G, Gerdes M, et al. Neurodevelopmental Outcomes After Staged Palliation for Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Pediatrics* 2008 Mar 1;121(3):476–483.