

DIPLOMARBEIT

---

**LANGZEITVERLAUF  
DER BALLONVALVULOPLASTIE  
BEI KONGENITALEN PULMONALSTENOSEN**

eingereicht von

Sabina Margareta Hettegger BSc.

29.09.1984

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde  
Abteilung für Kinderkardiologie

unter Anleitung von

Priv. -Doz. Dr. Peter Fritsch

Univ. -Prof. Dr. Andreas Gamillscheg

Ort, Datum .....

(Unterschrift)

### 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.

Graz, am .....

Sabina M. Hettegger BSc

für meine Tochter Ronja

## ZUSAMMENFASSUNG

**Einleitung:** Die Ballonvalvuloplastie (BVP) ist bei Patienten mit angeborenen valvulären Pulmonalstenosen eine anerkannte therapeutische Intervention. Studien über den kurz- und mittelfristigen Verlauf zeigen exzellente Ergebnisse, Studien über den Langzeitverlauf sind allerdings selten. Ziel dieser Arbeit war es den Langzeitverlauf nach Ballondilatation von Patienten mit kongenitalen valvulären Pulmonalstenosen zu zeigen. **Patienten und Methoden:** Zwischen 02/1986 und 10/2010 wurde bei 92 Patienten mit angeborenen valvulären Pulmonalstenosen eine BVP an der klinischen Abteilung für pädiatrische Kardiologie der medizinischen Universität Graz durchgeführt. Indikation für eine BVP war ein maximaler Dopplergradient von  $\geq 50$  mmHg. Als Endpunkte der Studie wurde das Ergebnis der zuletzt durchgeführten Kontrolluntersuchung gewertet. **Mittelfristige Ergebnisse:** Das mittlere Alter bei BVP betrug  $35,29 \pm 53,07$  Monate (1 Tag - 258 Monate), 17 der Patienten waren Neugeborene. Das mittlere Gewicht lag bei  $14,36$  (2,50 bis 85,00) kg. Assoziierte kardiale Fehlbildungen zeigten sich bei 43 Patienten (46,74%). Der maximale systolische Gradient konnte im Mittel von  $63,10 \pm 19,53$  mmHg (15-133) auf  $19,96 \pm 12,16$  mmHg (0-64) gesenkt werden, 68 Patienten (73,90%) zeigten einen Gradienten  $\leq 30$  mmHg. Postinterventionell zeigte die Echokardiographie bei 84 Patienten (92,13) keine PI und bei 8 Patienten eine PI 1. Grades (7,87%) **Langzeitergebnisse:** Bei 90/92 Patienten konnte im Mittel nach  $111,18 \pm 77,44$  (0-274) Monaten ein Follow up durchgeführt werden. Der mittlere systolische Druckgradient der letzten Follow up Untersuchung betrug  $21,40 \pm 15,71$  mmHg (4-100), 82 (92,13%) der Patienten zeigten einen Dopplergradient  $\leq 40$  mmHg und bei 76 (85,39%) war der Gradient  $\leq 30$  mmHg. Bei 4/90 (4,44%) Patienten war der Gradient  $\geq 50$  mmHg (Restenose). Ein PI Grad von 0, 1, 2,  $>2$  wurde bei 57 (63,33%), 24 (26,67%), 8 (8,89%), 1 (1,11%) diagnostiziert. Bei 15 von 90 Patienten (16,67%) wurde nach einem mittleren Intervall von  $34,3 \pm 37,9$  (3-95) Monaten eine Reintervention notwendig. Eine Re-BVP wurde an 12 Patienten durchgeführt und 3 Patienten wurden (5 Tage, 2 und 3 Monate) nach der ersten BVP operiert. 4 der 15 Patienten (26,67%) bei denen eine Reinterventionen notwendig war, hatten die BVP bereits im Neugeborenenalter und weitere 5 dieser Patienten (33,33%) im ersten Lebensjahr. 10 der 15 Kinder (66,67%), bei denen eine Reintervention durchgeführt wurde, wiesen assoziierte Fehlbildung auf. Ein Patient verstarb drei Monate postinterventionell nach einer Korrekturoperation. **Schlussfolgerung:** Die BVP stellt eine sehr effektive und sichere therapeutische Intervention bei kongenitalen valvulären Pulmonalstenosen im kurz-, mittel- und langfristigen Verlauf dar.

## ABSTRACT

**Introduction:** Balloon valvuloplasty (BVP) has become an established treatment of congenital pulmonary valve stenosis (PST). Several studies show excellent immediate and mid-term results. However, long-term follow up data of patients with congenital pulmonary valve stenosis after BVP are limited. The aim of the study was to evaluate the long-term outcome after balloon dilatation of pulmonary valve stenosis. **Methods and Patients:** In 92 patients BVP of a PST between 02/1986 and 10/2010 was performed at the Division of Paediatric Cardiology, Medical University of Graz. Medical records, angiographies, echocardiographic and hemodynamic data were reviewed. Indication for BVP was a maximum Doppler gradient  $\geq 50$  mmHg. Study end point was the last check up examination. **Mid-term results:** Median age at the time of BVP was  $35.29 \pm 53.07$  months (1 day to 258 months) with 17 patients under 1 month. Median body weight was 14.36 (2.50 to 85.00) kg. In 92 patients (39 male) balloon dilatation of the pulmonary valve was done. There were associated cardiac defects in 43 patients (46.74%). The maximum systolic pressure gradient decreased from mean of  $63.10 \pm 19.53$  mmHg (15-133) to  $19.96 \pm 12.16$  mmHg (0-64). 68 patients (73.90%) showed a residual systolic pressure  $\leq 30$  mmHg. Postprocedural echocardiography demonstrated no PI in 82 patients (92.13%) and grade 1 in 7 patients (7.87%) **Long-term results:** Of 92 patients in whom BVP was completed 2 were lost to follow up. In the remaining 90 patients (97.83%) follow up had been continued for a mean of  $111.18 \pm 77.44$  months (0-274). At latest follow up the mean maximum Doppler gradient was  $21.40 \pm 15.71$  mmHg (4-100). In 82 (92.13%) the Doppler gradient was  $\leq 40$  mmHg and in 76 (85.39%) it was  $\leq 30$  mmHg. Only 4 patients (4.44%) had a residual systolic pressure  $\geq 50$  mmHg (restenosis). At latest follow up PI was detected in 33/90 patients (36.67%) with grade 1 in 24 patients (26.67%), grade 2 in 8 patients (8.89%) and grade  $>2$  in 1 patient (1.11%). 57 patients (63.33%) had no PI. After a median interval of  $34.3 \pm 37.9$  months (3-95) 15 patients required reintervention. Re-BVP was performed in 12 patients. 3 patients needed surgery after (2 and 3 months and 5 days) first BVP. Of 15 patients that required reintervention (BVP or surgery) 4 were newborns (26.67%) and in 5 patients BVP was performed in their first year of life (33.33%). 10 of 15 patients (66.67%) which required reintervention showed associated defects. One patient died 3 months after BVP, 10 days after operation. **Conclusion:** BVP of PST provides excellent immediate, mid-term and long-term results.

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>4</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>5</b>
<b>ABKÜRZUNGEN.....</b>	<b>9</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>11</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>13</b>
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>14</b>
<b>1.1 THEMENWAHL .....</b>	<b>14</b>
<b>1.2 ZIELSETZUNG.....</b>	<b>14</b>
<b>2 HINTERGRUND .....</b>	<b>15</b>
<b>2.1 DEFINITION UND HÄUFIGKEIT.....</b>	<b>15</b>
2.1.1 VALVULÄRE PULMONALSTENOSEN.....	15
2.1.2 SUBVALVULÄRE PULMONALSTENOSEN.....	16
2.1.3 SUPRAVALVULÄRE PULMONALSTENOSEN.....	16
2.1.4 PERIPHERE PULMONALSTENOSEN.....	16
2.1.5 KRITISCHE PULMONALSTENOSEN UND DYSPLASTISCHE KLAPPEN.....	17
<b>2.2 ASSOZIIERTE FEHLBILDUNGEN.....</b>	<b>17</b>
<b>2.3 PATHOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE.....</b>	<b>17</b>
<b>2.4 KLINIK.....</b>	<b>18</b>
<b>2.5 NATÜRLICHER VERLAUF.....</b>	<b>19</b>
<b>2.6 DIAGNOSE.....</b>	<b>19</b>
2.6.1 EKG.....	19
2.6.2 RÖNTGEN.....	20
2.6.3 ECHOKARDIOGRAPHIE .....	21
<b>2.7 THERAPIE UND KOMPLIKATIONEN.....</b>	<b>23</b>
2.7.1 MEDIKAMENTÖSE THERAPIE.....	23
2.7.2 INTERVENTIONELLE THERAPIE – BALLONVALVULOPLASTIE.....	23
2.7.3 OPERATIVE THERAPIE.....	25
<b>3 METHODEN.....</b>	<b>27</b>
<b>3.1 PATIENTINNENAUSWAHL.....</b>	<b>27</b>

3.1.1 EINSCHLUSSKRITERIEN.....	27
3.1.2 AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	27
<b>3.2 DATENERHEBUNG.....</b>	<b>27</b>
3.2.1 PRÄINTERVENTIONELLE DATENERHEBUNG.....	27
3.2.2 HERZKATHETER.....	28
3.2.3 POSTINTERVENTIONELL.....	28
3.2.4 FOLLOW UP.....	28
<b>3.3 STUDIENENDPUNKT.....</b>	<b>28</b>
<b>3.4 STATISTIK.....</b>	<b>29</b>
3.4.1 STUDIENDESIGN.....	29
3.4.2 STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	29
4 ERGEBNISSE.....	30
<b>4.1 PATIENTINNEN.....</b>	<b>30</b>
<b>4.2 PRÄINTERVENTIONELLE UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE.....</b>	<b>30</b>
4.2.1 ALLGEMEINE DATEN.....	30
4.2.2 KLAPPENDIAMETER UND -MORPHOLOGIE.....	31
4.2.3 DRUCKGRADIENT UND VENTRIKULÄRE FUNKTION.....	31
4.2.4 PULMONALINSUFFIZIENZ.....	31
4.2.5 ASSOZIIERTE FEHLBILDUNGEN .....	32
<b>4.3 INTERVENTION- BALLONVALVULOPLASTIE.....</b>	<b>32</b>
4.3.1 DRUCKGRADIENT UND VENTRIKULÄRE FUNKTION.....	32
4.3.2 KOMPLIKATIONEN.....	33
4.3.3 MEDIKAMENTE.....	33
4.3.4 PULMONALINSUFFIZIENZ.....	34
4.3.5 KINDER MIT ASSOZIIERTEN FEHLBILDUNGEN.....	34
<b>4.4 24 STUNDEN POSTINTERVENTIONELL.....</b>	<b>34</b>
4.4.1 DRUCKGRADIENT UND VENTRIKULÄRE FUNKTION.....	34
4.4.2 PULMONALINSUFFIZIENZ.....	34
4.4.3 BaPV-RATIO.....	34
4.4.3.1 Einfluss auf den Druckgradienten.....	35
4.4.3.2 Einfluss auf die Entstehung einer PI .....	36
4.4.4 KINDER MIT ASSOZIIERTEN FEHLBILDUNGEN.....	37
<b>4.5 FOLLOW UP.....</b>	<b>37</b>
4.5.1 BEOBACHTUNGSZEITRAUM UND PATIENTINNEN.....	37
4.5.2 LANGZEITVERLAUF DES DRUCKGRADIENTEN UND DER VENTRIKULÄREN FUNKTION.....	37
4.5.3 LANGZEITVERLAUF DER DRUCKGRADIENTEN IN DEN ALTERSGRUPPEN.....	39

4.5.4 LANGZEITVERLAUF DER PATIENTINNEN MIT ASSOZIIERTEN FEHLBILDUNGEN.....	40
4.5.5 LANGZEITVERLAUF DER PATIENTINNEN MIT PULMONALINSUFFIZIENZ.....	42
4.5.6 BAPV-RATIO.....	44
4.5.6.1 Einfluss auf den Druckgradienten im Langzeitverlauf.....	44
4.5.6.2 Einfluss auf die Entstehung einer PI.....	46
4.5.6.3 Einfluss auf die Entstehung einer Restenose.....	47
4.5.7 REINTERVENTIONEN.....	47
4.5.8 TODESFÄLLE.....	49
4.5.9 EVENTFREIHEITSTABELLE UND –KURVE.....	50
4.5.10 ÜBERBLICK.....	52
5 DISKUSSION.....	53
<b>5.1 STUDIENABLAUF.....</b>	<b>53</b>
<b>5.2 LANGZEITERGEBNISSE.....</b>	<b>54</b>
5.2.1 DRUCKGRADIENT IM LANGZEITVERLAUF.....	54
5.2.2 KOMPLIKATIONEN.....	55
5.2.3 REINTERVENTIONEN.....	55
5.2.3.1 Ballon-Klappen-Ratio.....	55
5.2.3.2 Assoziierte Fehlbildungen .....	57
5.2.3.3 Restenosen nach Reintervention.....	58
5.2.4 PULMONALINSUFFIZIENZ.....	58
<b>5.3 STUDIENERFOLG.....</b>	<b>59</b>
<b>5.4 LIMITIERENDE FAKTOREN.....</b>	<b>60</b>
<b>5.5 SCHLUSSFOLGERUNGEN .....</b>	<b>60</b>
6 LITERATURVERZEICHNIS.....	62
7 ANHANG.....	64

## ABKÜRZUNGEN

Abbildung	Abb.
Arteria femoralis	A.fem.
Arteria radialis	A. rad.
Ballon-Klappen-Ratio (Verhältnis zwischen Ballon- und Pulmonalklappendurchmesser)	BaPV-Ratio
Ballonvalvuloplastie	BVP
beziehungsweise	bzw.
Dexter	dext.
Elektrokardiogramm	EKG
Follow Up	fu/FU
Intercostalraum	ICR
Mittelwert	MEAN
Neugeborene	NGB
Optimum/ optimale Bedingungen	opt
Persistierender Ductus Arteriosus Botalli	PDA
Persistierendes Foramen Ovale	PFO
präinterventionell	prä
Prostaglandin E1	PGE1
Pulmonalinsuffizienz	PI
Pulmonalstenose	PST
Rechter Ventrikel	RV

Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt	RVOT
Rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck	RVEDP
Sinister	sin.
Sinusrhythmus	SR
Standardabweichung	SD
Vena femoralis	V.fem.
Ventrikel Septum Defekt	VSD
Vorhof Septum Defekt	ASD
zum Beispiel	z.B.
24 Stunden postinterventionell	post24

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: (A) nur verwachsene Pulmonalklappensegel, (B) bikuspidale Klappe, (C) monokuspidale Klappe (nur ein Segel mit zentraler Öffnung) aus S.C. Jordan, O. Schott: Heart Diseases in Pediatrics, 1989.....	14
Abbildung 2: aus Speer, Gahr: Pädiatrie, 2009 Mögliche Lagen der Pulmonalstenose: subvalvulär, infundibulär (1), valvulär (2), supra-valvulär (3) und peripher (4,5).....	15
Abbildung 3: aus Keck EW, Hausdorf G. Pädiatrische Kardiologie, Neugeborene - Säuglinge - Kinder - Jugendliche. München: Urban & Fischer Verlag, 2002. 5. Auflage.....	18
Abbildung 4: p-pulmonale mit Endstreckenveränderungen in V1-V6.....	19
Abbildung 5: positive T-Welle in V1 .....	19
Abbildung 6: Röntgen: Neugeborenes am 1. Lebenstag mit präpartal bekannter valvulärer Pulmonalstenose. Es zeigt sich eine angehobene Herzspitze als typischen Befund einer Pulmonalstenose. Die Herzsilhouette ist grenzwertig verbreitert.....	20
Abbildung 7: Farbdopplersonographie bei valvulärer Pulmonalstenose bei einem Neugeborenen. Turbulente Strömung ab Klappenebene.....	21
Abbildung 8: Normale Druckwerte am Herzen aus S.C. Jordan, O. Schott: Heart Disease in Pediatrics, 1989 .....	22
Abbildung 9: CW-Dopplersonographie bei einem Neugeborenen vor Ballondilatation, mit einer Flussbeschleunigung $V_{max} = 365 \text{ cm/s}$ und einem maximalen Druckgradienten von 53 mmHg.....	22
Abbildung 10: Einschnürung durch die Klappe zu Beginn der Dilatation (links), welche später vollständig verschwindet (rechts).....	24
Abbildung 11: LINKS: Kommissurotomie, RECHTS: Klappenexzision aus Stark J, De Leval M: Surgery of Congenital Heart Defects, 2006 WB Saunders Company, Philadelphia, USA.....	25

Abbildung 12: Altersverteilung.....	31
Abbildung 13: Assoziierte Fehlbildungen.....	32
Abbildung 14: Druckgradient unmittelbar vor und nach der BVP.....	33
Abbildung 15: Verlauf und Vergleich des Druckgradienten BLAU: PatientInnen, deren Gradient nach BVP $\leq 30$ mmHg lag. GRÜN: PatientInnen, deren Gradient nach BVP $> 30$ mmHg war..	36
Abbildung 16: BLAU: Druckgradient bei empfohlener BaPV-Ratio und GRÜN: Druckgradient bei BaPV-Ratio größer oder kleiner der empfohlenen BaPV-Ratio.....	36
Abbildung 17: Verlauf des Druckgradienten der einzelnen PatientInnen.....	38
Abbildung 18: Langzeitverlauf des mittleren Druckgradienten aller PatientInnen.....	39
Abbildung 19: Verlauf des Druckgradienten in den Altersgruppen .....	39
Abbildung 20: Anzahl der PatientInnen mit Pulmonalinsuffizienz im Überblick.....	43
Abbildung 21: Verlauf der Druckgradienten der PatientInnen mit Pulmonalinsuffizienz.....	44
Abbildung 22: Einfluss der BaPV-Ratio auf den Verlauf des Druckgradienten LINKS 24 Stunden postinterventionell und RECHTS bei Follow UP.....	45
Abbildung 23: Druckgradient vor und nach Redilatation.....	49
Abbildung 24: Überlebensfunktion über eine Zeitspanne von 24 Jahren.....	50
Abbildung 25: Überlebensfunktion in den Altergruppen über eine Zeitspanne von 24 Jahren.....	51
Abbildung 26: Flow-Chart: Klinischer Verlauf von 92 PatientInnen im Überblick.....	52

## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Darstellung der Druckgradienten post24 in Bezug auf BaPV-Ratio.....	35
Tabelle 2: Druckgradienten vor, unmittelbar nach BVP und bei Follow Up.....	38
Tabelle 3: Verlauf des Druckgradienten in den Altersgruppen.....	40
Tabelle 4: Druckgradienten der PatientInnen mit assoziierten Fehlbildungen im Langzeitverlauf.....	40
Tabelle 5: Darstellung der Kinder mit assoziierten Fehlbildungen und erfolgter Reintervention im Überblick.....	42
Tabelle 6: Langzeitverlauf der PatientInnen mit Pulmonalinsuffizienz im Überblick.....	42
Tabelle 7: Darstellung der Druckgradienten in Bezug auf BaPV-Ratio bei Follow Up.....	45
Tabelle 8: Einfluss der Optimum Condition (post24 Druckgradient $\leq 30$ ) & ( $1.2 \leq$ BaPV- Ratio $< 1.25$ ) auf den Druckgradienten.....	46
Tabelle 9: PI bei Follow Up in Bezug auf die gewählte BaPV-Ratio.....	47
Tabelle 10: Entstehung einer PI unter Einhaltung der optimalen Bedingungen von BaPV-Ratio 1,20-1,25 und Druckgradient $\leq 30$ mmHg.....	47
Tabelle 11: Druckgradient vor und nach Redilatation.....	48
Tabelle 12: Langzeitergebnisse einiger Autoren im Überblick.....	55
Tabelle 13 PatientInnen mit Reintervention im Überblick.....	57

# 1 EINLEITUNG

Die Ballondilatation bei valvulären Pulmonalstenosen (PST) entwickelte sich seit erstmaliger Publikation 1982 durch Kan et al zu einer alternativen Behandlungsmöglichkeit neben der operativen Therapie und ist derzeit die Therapie der ersten Wahl in deren Behandlung. (Buheitel, et al., 2001; Echingo, et al., 2001; Jarrer, et al., 1999; Peterson, 2003; Rao, 1999) Diese Technik wird sowohl bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen, als auch bei Erwachsenen angewendet. Berichte über Langzeitergebnisse sind selten und deshalb auch für uns von besonderem Interesse. (Buheitel, et al., 2001; Hatem, et al., 2004; Jarrer, et al., 1992; McCrindle & Kan, 1991; O'Connor, et al., 1994; Rao, 1989 ; Rao, 2005; Rao, 2007)

## 1.1 THEMENWAHL

Am Universitätsklinikum in Graz werden seit Anfang der 80er Jahre Kinder mit kongenitalen valvulären PST durch Ballondilatation therapiert, bisher fand jedoch keine Analyse der Daten statt. Durch eine retrospektive Analyse sollte der „Langzeitverlauf nach Ballonvalvuloplastie bei kongenitalen Pulmonalstenosen“ im Zuge einer Diplomarbeit geklärt werden.

## 1.2 ZIELSETZUNG

Die vorliegende Diplomarbeit soll nun Aufschluss über den postinterventionellen Verlauf aller PatientInnen geben, die an der Grazer Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde seit 1986 einer Ballonvalvuloplastie (BVP) der Pulmonalklappe unterzogen wurden. Von besonderem Interesse ist die Frage nach Komplikationen während des Eingriffes, Entwicklung des Gradienten über der Stenose, die Anzahl der Restenosen, die rechtsventrikuläre Funktion und die Anzahl von PatientInnen mit Pulmonainsuffizienz (PI), sowie die Häufigkeit von Reinterventionen.

In der Literatur werden die genaue Einhaltung der empfohlenen BaPV-Ratio von 1,2m bis 1,25 und ein Druckgradient von  $\leq 30$ mmHg 24 Stunden postinterventionell als prognostisch günstige Faktoren beschrieben. Eine Analyse der PatientInnen bezüglich dieser Parameter ist als zusätzliches Ziel der vorliegenden Diplomarbeit zu sehen.

Insgesamt sollen sowohl die unmittelbar nach der Behandlung dokumentierten Daten, als auch der mittel- und langfristige Verlauf ausgewertet und diskutiert werden.

## 2 HINTERGRUND

### 2.1 DEFINITION UND HÄUFIGKEIT

Die Pulmonalstenose ist eine durch Obstruktion bedingte Abflussstörung des rechten Ventrikels, sie kann isoliert, in Kombination mit anderen Herzfehlern oder als Bestandteil eines Herzfehlers (z.B. Fallot – Tetralogie) auftreten. Die isolierte Form zählt mit acht bis zehn Prozent der angeborenen Herzfehler zu den häufigsten angeborenen Herzfehlern und reiht sich nach dem Ventrikelseptumdefekt (VSD) und dem Vorhofseptumdefekt (ASD) an die dritte Stelle. (Schönau & Beuth, 2005; Apitz, 2002) Grundsätzlich unterscheidet man je nach Lage der Stenose zwischen rein valvulären, subvalvulären (infundibulären), supra-valvulären und peripheren Pulmonalstenosen. (Abb. 2) (Apitz, 2002)

#### 2.1.1 Valvuläre Pulmonalstenosen

Die valvuläre PST stellt die häufigste Form dar. (Schmaltz, 2007) In diesem Fall ist die Klappe verdickt und die Kommissuren sind verschmolzen, wodurch die Klappenöffnung nur eingeschränkt möglich ist. Die morphologische Erscheinung der stenotischen Pulmonalklappen ist sehr unterschiedlich, am häufigsten wird eine domförmige Öffnung der Pulmonalklappe beobachtet- hierbei bilden die verdickten Taschen mit verschmolzenen Kommissuren eine windsockenähnliche Struktur, welche sich in der Systole in den Pulmonaltrunkus vorwölbt. Besteht die Klappe nur aus zwei anstatt aus drei Taschen, spricht man von einer bikuspiden Klappe. Seltener kommen unikommissurale Klappen vor, in diesen Fällen sind keine Kommissuren mehr erkennbar und die Klappenöffnung ist stecknadelkopfgroß (Knopflochstenosen). (Abb.1) Poststenotisch zeigt sich in der Regel eine Dilatation der Pulmonalarterien. ( Apitz, 2002; Keck & Hausdorf, 2002; Rao, 2005)

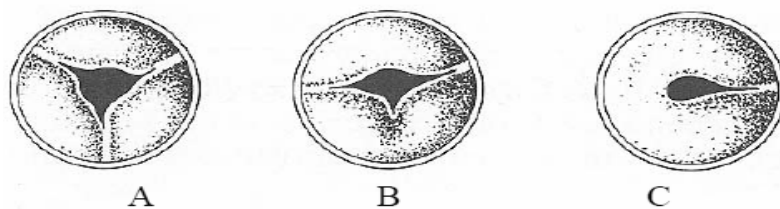


Abbildung 1: (A) nur verwachsene Pulmonalklappensegel, (B) bikuspidale Klappe, (C) monokuspidale Klappe (nur ein Segel mit zentraler Öffnung) aus S.C. Jordan, O. Schott: Heart Diseases in Pediatrics, 1989

### 2.1.2 Subvalvuläre Pulmonalstenosen

Subvalvuläre oder infundibuläre Pulmonalstenosen betreffen das Infundibulum des rechten Ventrikels. Durch einen zusätzlich stark hypertrophierten rechten Ventrikel entwickelt sich auch sekundär eine Stenose, welche teilweise reversibel ist. (Keck & Hausdorf, 2002) Neben der isolierten Form kann die subvalvuläre Pulmonalstenose auch als Teil eines komplizierten Herzfehlers, wie der Fallot'schen Tetralogie auftreten. (Apitz, 2002)

### 2.1.3 Supravalvuläre Pulmonalstenosen

Supravalvuläre Pulmonalstenosen betreffen den Hauptstamm der Pulmonalarterien und treten meist in Kombination mit einer valvulären Pulmonalstenose oder Pulmonalatresie und nur selten isoliert auf. (Keck & Hausdorf, 2002)

### 2.1.4 Periphere Pulmonalstenosen

Von einer peripheren Pulmonalstenose spricht man, wenn die Einengung an der Bifurkation der Pulmonalarterien oder noch weiter peripher im Bereich der Segmentarterien liegt, nicht selten besteht eine Kombination aus peripherer Pulmonalstenose und einer supravalvulären Stenose des Pulmonalarterienstammes.

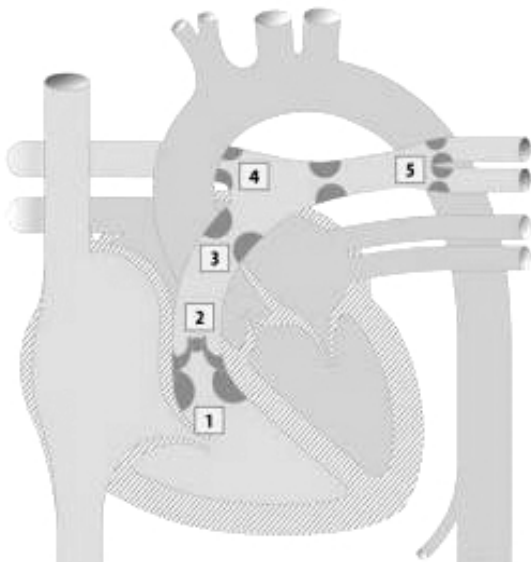


Abbildung 2: aus Speer, Gahr: Pädiatrie, 2009 Mögliche Lagen der Pulmonalstenose: subvalvulär, infundibulär (1), valvulär (2), supravalvulär (3) und peripher (4,5).

## **2.1.5 Kritische Pulmonalstenosen und dysplastische Klappen**

Kritische Pulmonalstenosen bei Neugeborenen und dysplastische Klappen sind als Sonderformen anzusehen. (Apitz, 2002) Dysplastische Klappen bestehen aus drei separaten Taschen, welche durch myxomatöses Gewebe verdickt sind und somit nur eine geringe Mobilität aufweisen, wobei hier die Verdickung der Klappen zur Stenose führt und nicht die Verwachsung der Kommissuren. Der Klappenring ist meist hypoplastisch und die ansonsten typische poststenotische Dilatation fehlt. (Keck & Hausdorf, 2002; Schmaltz, 2007) Diese tritt meist assoziiert mit anderen Fehlbildungen auf, wie z.B. beim Noonan-Syndrom.

Die kritische Pulmonalstenose des Neugeborenen ist bereits in der Fetalperiode hämodynamisch wirksam und somit auch pränatal mittels Echokardiographie diagnostizierbar. Es handelt sich um ein lebensbedrohliches Krankheitsbild, welches einer sofortigen Behandlung, meist schon in den ersten Lebenstagen, bedarf. Der rechtsventrikuläre Auswurf ist stark reduziert, sodass der pulmonale Blutfluss nur über einen offenen Ductus arteriosus Botalli aufrecht erhalten werden kann. Zur Erhaltung des benötigten Schlagvolumens muss der rechte Ventrikel erhöhten Druck aufbringen. Der Druck im rechten Ventrikel kann Werte, die dem systemischen Druck entsprechen oder sogar darüber liegen, erreichen. Aufgrund der enormen Druckbelastung im rechten Ventrikel ergeben sich eine Hyperplasie und in weiterer Folge eine Hypertrophie des rechten Herzens. Bei Behandlungsverzicht kommt es im weiteren Verlauf zum Rechtsherzversagen. Durch eine frühzeitige Diagnosestellung und einer adäquaten Therapie kann dem heutzutage jedoch vorgebeugt werden. (Apitz, 2002; Keck & Hausdorf, 2002; Schmaltz, 2007)

## **2.2 ASSOZIIERTE FEHLBILDUNGEN**

Schließt man jene Krankheitsbilder aus, in denen die Pulmonalstenose einen Bestandteil des Syndroms darstellt, so findet man PFO und ASD II als häufigste assoziierte Fehlbildungen, seltener kommen ASD I, das Noonan Syndrom, VSD und PDA vor (Keck & Hausdorf, 2002) Die regelrechte Entwicklung der übrigen kardialen Strukturen lässt die Annahme entstehen, dass die Pulmonalstenose eine spät in der Entwicklung einsetzende Störung darstellt. (Ganten & Ruckpaul, 2005)

## **2.3 PATHOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE**

Durch die unzureichende Öffnung der Pulmonalklappe während der Systole steigt der Strömungswiderstand und somit der Druck im rechten Ventrikel an. Die ständige Druckbelastung führt zu einer Rechtsherzhypertrophie während sich durch die turbulente Strömung poststenotisch

eine Dilatation der Pulmonalarterie entwickelt. Zwischen rechtem Ventrikel und Truncus pulmonalis kann ein Druckgradient bestimmt werden, welcher Rückschlüsse auf den Schweregrad der Stenose zulässt. Mit steigendem Gradient steigt auch die rechtsventrikuläre Belastung. Bei leichten Stenosen liegt der Druckgradient im rechten Ventrikel unter 50 mmHg. Das Herzminutenvolumen ist in Ruhe kaum vermindert, bei körperlicher Belastung kommt es jedoch zu einer Einschränkung. Eine Therapie ist meist nicht notwendig. Ist der systolische transvalvuläre Gradient größer als 50 mmHg, spricht man von einer mäßig bis schweren Pulmonalstenose und eine Therapie ist aufgrund der steigenden Druckbelastung, dem daraus resultierenden Rechtsherzversagen und der drohenden Stoffwechsellentgleisung indiziert. (Apitz, 2002; Keck & Hausdorf. 2002)

Schweregrad	Druckgradient (mmHg)	Klappenöffnungsfläche (cm <sup>2</sup> / m <sup>2</sup> KO)
I unbedeutend	< 25	1,0 – 2,0
II leicht	25 – 49	1
III mäßig	50 – 79	0,5
IV schwer	> 80	0,25

Tabelle 1: Schweregrade von Pulmonalstenosen nach Nugent et al. aus Keck EW, Hausdorf G. Pädiatrische Kardiologie, Neugeborene - Säuglinge - Kinder - Jugendliche. München: Urban & Fischer Verlag, 2002. 5. Auflage.

## 2.4 KLINIK

Die Kinder sind altersgemäß entwickelt und haben unabhängig vom Schweregrad der Stenose selten Beschwerden. Gelegentlich klagen ältere Kinder über leichte Ermüdbarkeit und Dyspnoe bei körperlicher Belastung, dazu kommt es heutzutage jedoch eher selten, da die Diagnose meist präpartal oder im ersten Lebensjahr gestellt wird. (Apitz, 2002; Keck & Hausdorf. 2002)

Bei der klinischen Inspektion können parasternal und im Epigastrium Pulsationen auffallen. Ein weiterer Hinweis auf eine Hyperaktivität des rechten Ventrikels wäre ein sogenannter „Herzbuckel“, eine Vorwölbung links vom Sternum im zweiten bis vierten Interkostalraum (ICR). Auskultatorisch fällt ein lautes Herzgeräusch im zweiten ICR links auf, es handelt sich um ein systolisches Austreibungsgeräusch häufig mit Spaltung des zweiten Herztones. (Apitz, 2002)

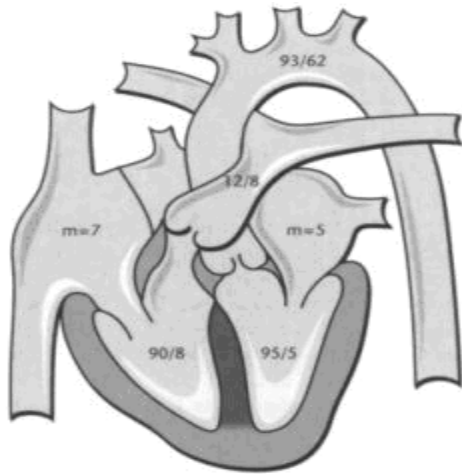
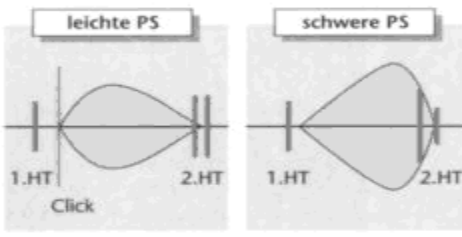


Abbildung 3: aus Keck EW, Hausdorf G. Pädiatrische Kardiologie, Neugeborene - Säuglinge - Kinder - Jugendliche. München: Urban & Fischer Verlag, 2002. 5. Auflage.



Schematische Darstellung der Druckwerte. LINKS: leichte PST: auskultatorisch ist ein frühsystolischer Click zu hören, gespaltener zweiter Herzton. RECHTS: schwere PST: der zweite Herzton kann nur schwer oder gar nicht abgegrenzt werden, die veränderten Klappen erzeugen keinen Schlußton mehr.

## 2.5 NATÜRLICHER VERLAUF

In der Regel ist der natürliche Verlauf vom Schweregrad der Stenose abhängig und somit sehr unterschiedlich. Während Neugeborene mit einer kritischen Pulmonalstenose ohne Intervention eine Lebenserwartung von einigen Wochen haben, kann eine mittelgradige Stenose über viele Jahre durch die Muskelhypertrophie kompensiert und der Druckgradient somit stabil gehalten werden. (Keck & Hausdorf, 2002) Liegt hingegen eine schwere Pulmonalstenose vor, ist mit einem raschen Anstieg des Gradienten zu rechnen, was unbehandelt zu einem Rechtsherzversagen führen würde. (Apitz, 2002)

## 2.6 DIAGNOSE

Klinisch präsentieren sich die Kinder meist unauffällig und berichten kaum über Beschwerden, dennoch kann ein typischer Auskultationsbefund erhoben werden. (siehe oben)

Durch eine klinische Untersuchung kann eine Verdachtsdiagnose gestellt werden, welche durch apparative Diagnostik gesichert werden sollte. (Apitz, 2002)

### 2.6.1 EKG

Im EKG sind deutliche Zeichen einer Rechtsherzbelastung erkennbar. Eine positive T-Welle in V1 ist nach der ersten Lebenswoche bei Neugeborenen hochpathologisch und weist auf eine massive

## HINTERGRUND

Druckbelastung des rechten Ventrikels hin. Häufig liegt ein Rechtstyp vor, das heißt die elektrische Herzachse hat sich nach rechts verlagert. Neben einem p-dextrocardiale sind auch hohe R-Zacken in V1 und V2 und tiefe S-Zacken in V5 und V6 zu finden. Aufgrund der enormen Druckbelastung und der Ischämie kommt es zu einer Schädigung des Herzens, im EKG kann dies durch eine Senkung der ST-Strecke, durch biphasische oder stark negative T-Wellen erkannt werden. (Keck & Hausdorf, 2002)



Abbildung 4: p-pulmonale mit Endstreckenveränderungen in V1-V6

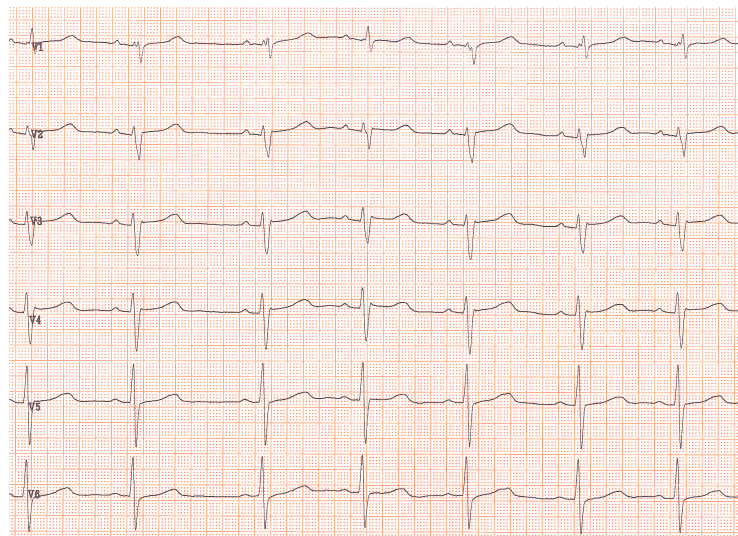


Abbildung 5: positive T-Welle in V1

## 2.6.2 Röntgen

Auf dem Röntgenbild ist bei leichten und mittelschweren Stenosen gelegentlich ein querverbreiteter Herzschatten zu erkennen, die Herzvorderwand liegt am Sternum an. Der Apex kann aufgrund der Hypertrophie des rechten Ventrikel ein wenig in das Zwerchfell eintauchen oder auch angehoben sein. Bei kritischen Pulmonalstenosen lässt sich eine Kardiomegalie beobachten. Die Lungengefäßzeichnung ist normal oder etwas vermindert. Typisch für Pulmonalstenosen ist die poststenotische Dilatation des Pulmonalsegments, welche sich häufig in die Pulmonalarterien fortsetzt. (Apitz, 2002; Keck & Hausdorf. 2002)

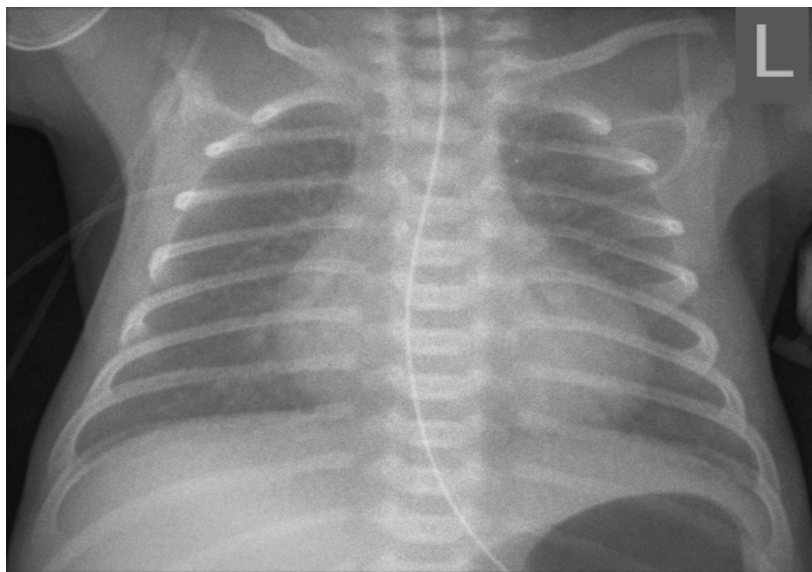


Abbildung 6: Röntgen: Neugeborenes am 1. Lebenstag mit präpartal bekannter valvulärer Pulmonalstenose. Es zeigt sich eine angehobene Herzspitze als typischen Befund einer Pulmonalstenose. Die Herzsilhouette ist grenzwertig verbreitert.

## 2.6.3 Echokardiographie

In der Echokardiographie ist die systolische „Domstellung“ der verklebten Pulmonalklappe charakteristisch. Im Bereich des rechtsventrikulären Infundibulums kann eine systolische Einschnürung erkennbar sein. Der Truncus pulmonalis ist dilatiert und das Moderatorband, die Vorderwand des rechten Ventrikels, sowie das Kammerseptum sind hypertrophiert.

Bei dysplastischen Klappen ist keine Domstellung erkennbar und auch die Dilatation am Truncus pulmonalis fehlt. Die myxomatösen Veränderungen bewirken einen engen Klappendurchmesser. (Apitz, 2002; Keck & Hausdorf. 2002)

Im Farbdoppler (Abb. 7.) lassen sich turbulente Strömungen hinter der Pulmonalklappe darstellen.

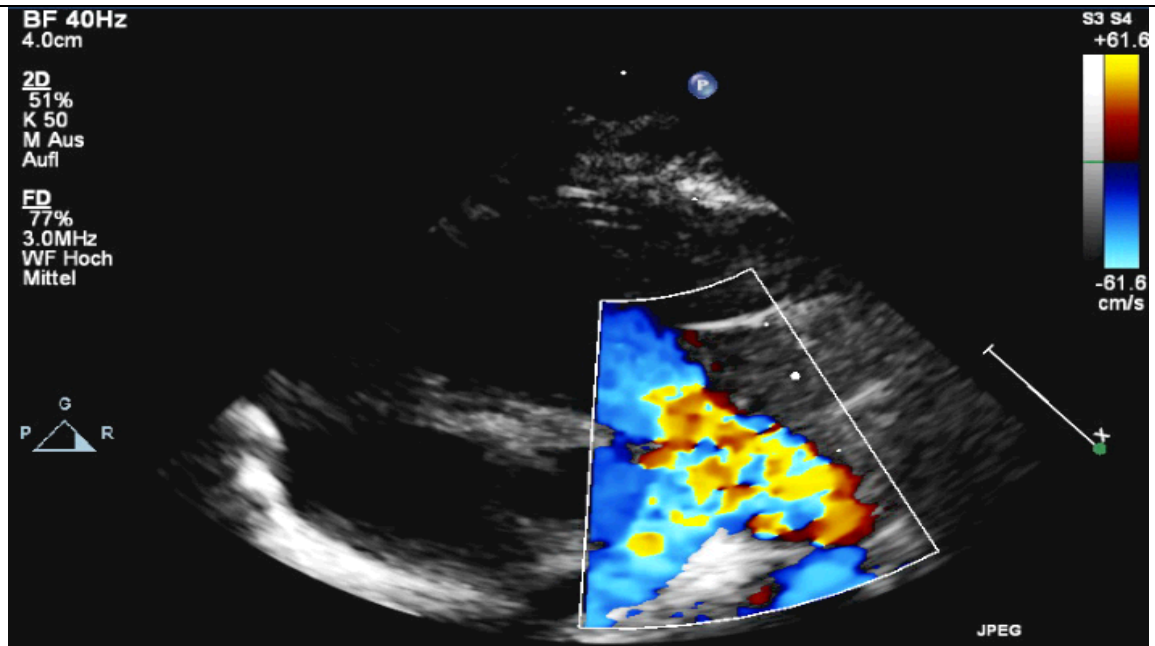


Abbildung 7: Farbdopplersonographie bei valvulärer Pulmonalstenose bei einem Neugeborenen. Turbulente Strömung ab Klappenebene.

Mit Hilfe des CW-Dopplers (Abb. 9) kann der Gradient über der Stenose geschätzt werden. Dieser Druckgradient dient der Einschätzung des Schweregrades, solange die rechtsventrikuläre Funktion nicht eingeschränkt ist. Der systolische Gradient lässt sich aus der Flow-Beschleunigung durch die Bernoulli-Gleichung errechnen.

$$(\text{Flow-Beschleunigung} \times 2)^2 = \text{maximale Gradient}$$

Systolische Druckwerte <35 mmHg im rechten Ventrikel und ein Gradient unter 10 mmHg entsprechen der Norm. Die Einteilung der Stenosen nach dem Schweregrad erfolgt nach Nugent et al (siehe Tabelle 1) (Apitz, 2002; Keck & Hausdorf, 2002)

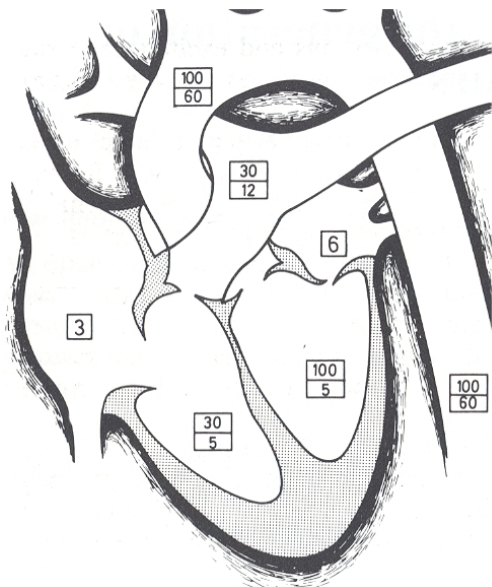


Abbildung 8: Normale Druckwerte am Herzen aus S.C. Jordan, O. Schott: Heart Disease in Pediatrics, 1989

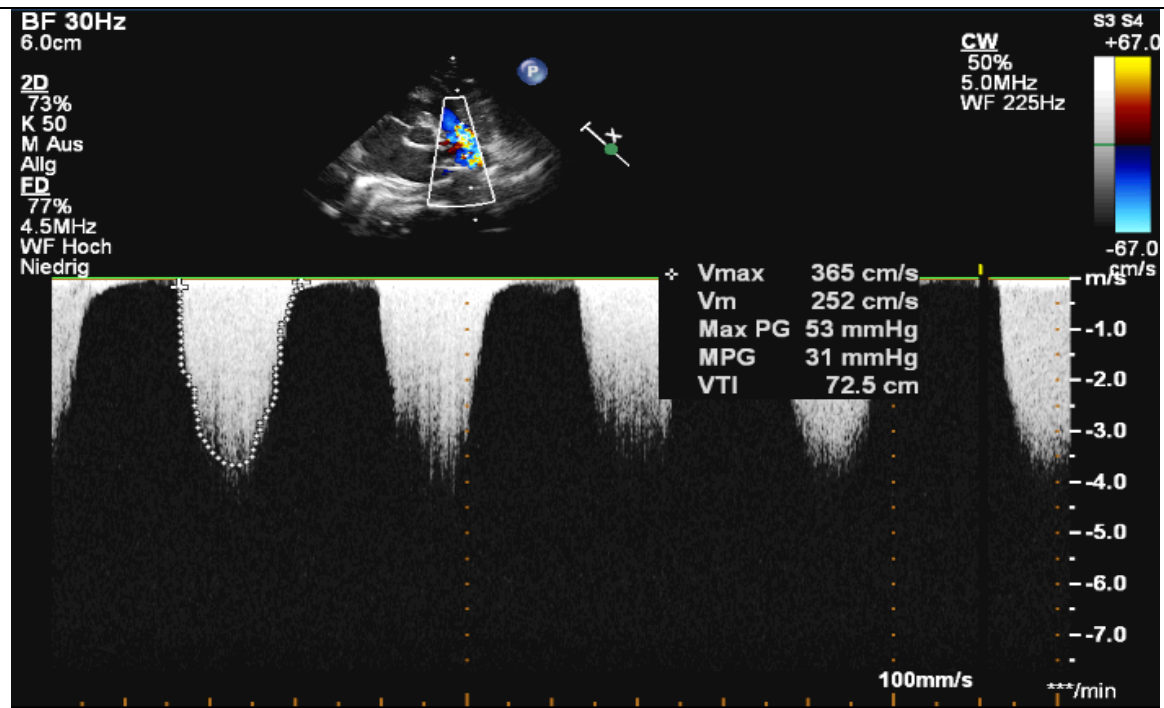


Abbildung 9: CW-Dopplersonographie bei einem Neugeborenen vor Ballondilatation, mit einer Flussbeschleunigung  $V_{max} = 365 \text{ cm/s}$  und einem maximalen Druckgradienten von 53 mmHg.

## 2.7 THERAPIE UND KOMPLIKATIONEN

### 2.7.1 Medikamentöse Therapie

Eine medikamentöse Therapie mittels Prostaglandin E ist bei Neugeborenen mit kritischen Pulmonalstenosen zur Sicherstellung der pulmonalen Perfusion sinnvoll, da durch die Gabe von Prostaglandin E der Ductus arteriosus Botalli offen gehalten oder wieder eröffnet werden kann. (Apitz, 2002) Ansonsten dienen Medikamente ausschließlich der symptomatischen Behandlung.

### 2.7.2 Interventionelle Therapie – Ballonvalvuloplastie

Seit der Erstbeschreibung der BVP bei valvulären Pulmonalstenosen im durch Kan et al 1982 hat diese Behandlungsmethode die chirurgische Behandlung weitgehend abgelöst und hat sich weltweit zur bevorzugten Therapie entwickelt. (Echingo et al., 2001; Buheitel, et al., 2001; Hatem, et al., 2004; McCrindle & Kan, 1991; Rao, 2005; Rey, et al., 1988; Sullivan, et al., 1985; Tynan, et al., 1985)

Als Indikationsgrenze ist ein Druckgradient von 50 mmHg zwischen rechtem Ventrikel und Truncus pulmonalis bei normalem Herzindex<sup>1</sup> definiert. (Rao, 2007)

<sup>1</sup> Der Herzindex errechnet sich aus dem Verhältnis von Herzminutenvolumen und Körperoberfläche. (

$HI = \frac{HMV}{KOF} \text{ ml / min / m}^2$ ) Der Normwert liegt bei 2,5 Litern pro Minute.

Die Wirksamkeit der Ballondilatation wird an der langfristigen Senkung des Druckgradienten und an der Anzahl der Reinterventionen gemessen. Einige Autoren schreiben im Follow Up von Erfolgsraten von mehr als 80% Reinterventionsfreiheit. (Buheitel, et al., 2001; McCrindle & Kan, 1991) Hatem et al. berichten 2004 in einer Studie mit 189 PatientInnen von Reinterventionsfreiheit in 94,39%, 92,29%, 87,38% und 82,46% nach 1, 2, 5 und 8 Jahren. Bei dysplastischen Pulmonalstenosen sind die Ergebnisse der Ballonvalvuloplastie nicht immer zufriedenstellend. Buheitel et al berichtet z.B. von einer primären Erfolgsrate von 44% nach einer bzw. von 56% nach einer zweiten BVP an 9 Kindern mit dysplastischen Pulmonalstenosen. Kann ein Patient/eine Patientin nicht mittels BVP therapiert werden, ist eine operative Therapie (Pulmonalklappenkommissurotomie) indiziert. (Apitz, 2002; Keck & Hausdorf, 2002, Buheitel, et al., 2001)

Die Methodik der Ballonvalvuloplastie unterliegt einer ständigen Entwicklung und Anpassung. Eine wesentliche Verbesserung gelang durch die Miniaturisierung der Kathetermaterialien, da somit der Durchmesser der Einführungsschleuse gesenkt werden konnte. Aus diesem Grund kommt es noch seltener zu Gefäßwandkomplikationen und auch die Ventilabdichtung gelingt wesentlich leichter. Die Ballonwahl ist für die Sicherheit und für die erfolgreiche Durchführung des Eingriffes entscheidend. Anders als bei linksseitigen wird bei rechtsseitigen Stenosen die Verwendung eines übergroßen Ballons empfohlen. (Schmaltz, 2001) Die Einhaltung der BaPV-Ratio (Größenverhältnis des Klappendiameters und des verwendeten Ballons) von 1,20 bis 1,25 ist für den Langzeitverlauf von besonderer Bedeutung. Einerseits kann eine ausreichende Dehnung der Stenose erzielt werden und andererseits kann einer Pulmonalinsuffizienz im Langzeitverlauf vorgebeugt werden. Wird ein zu kleiner Ballon gewählt, ist mit einer höheren Interventionsrate zu rechnen, während die Wahl eines zu großen Ballons das Risiko einer Pulmonalinsuffizienz birgt. Bei sehr weiten Klappenringen kann mit einer Single-Balloon-Valvuloplasty nicht ausreichend dilatiert werden, deshalb kommt in diesen Fällen ein zweiter größerer Ballon zum Einsatz. Die Ballonlänge variiert von 20 mm bei Säuglingen und Neugeborenen bis 40 mm bei Jugendlichen. (Rao, 2007) Eine Intubationsnarkose wird hauptsächlich bei sehr jungen PatientInnen benötigt, um eine sichere Durchführung der Katheterisierung gewährleisten zu können. (Schmaltz, 2001) Der am häufigsten gewählte Zugangsweg ist perkutan über die V.femoralis. Seltener entscheidet man sich für die V. jugularis interna oder einen transhepatischen Zugang. (Rao, 2007) Nach Punktion der V. femoralis wird die stenotische Klappe mit einem Führungsdraht sondiert. Der anschließend eingebrachte Ballonkatheter wird über den rechten Vorhof in den rechten Ventrikel vorgeschoben und über der Klappe positioniert. Die Spitze des Herzkatheters befindet sich dabei bevorzugt in der linken oder auch in der rechten Pulmonalarterie. Im rechten Ventrikel erfolgen die Druckmessungen, die Bestimmung des Druckgradienten und die Ermittlung des Klappendiameters. Nach korrekter

Positionierung des Ballons erfolgt die Inflation mit Kontrastmittel. Die Dilatation erfolgt graduell bis der empfohlene maximale Arbeitsdruck des Ballons erreicht ist. Kann durch eine einmalige Dilatation kein zufriedenstellendes Ergebnis erzielt werden hat man die Möglichkeit mit einem größeren Ballon den Vorgang zu wiederholen, bis die Einschnürung, welche durch die Klappe entsteht, nicht mehr am Ballon zu erkennen ist. Nach erfolgter Deflation wird der Ballonkatheter über den liegenden Führungsdraht zurückgezogen und entfernt. Während des Rückzugs werden erneut Druckmessungen vorgenommen, um einen möglichen Restgradienten angeben zu können. (Rao, 2007)

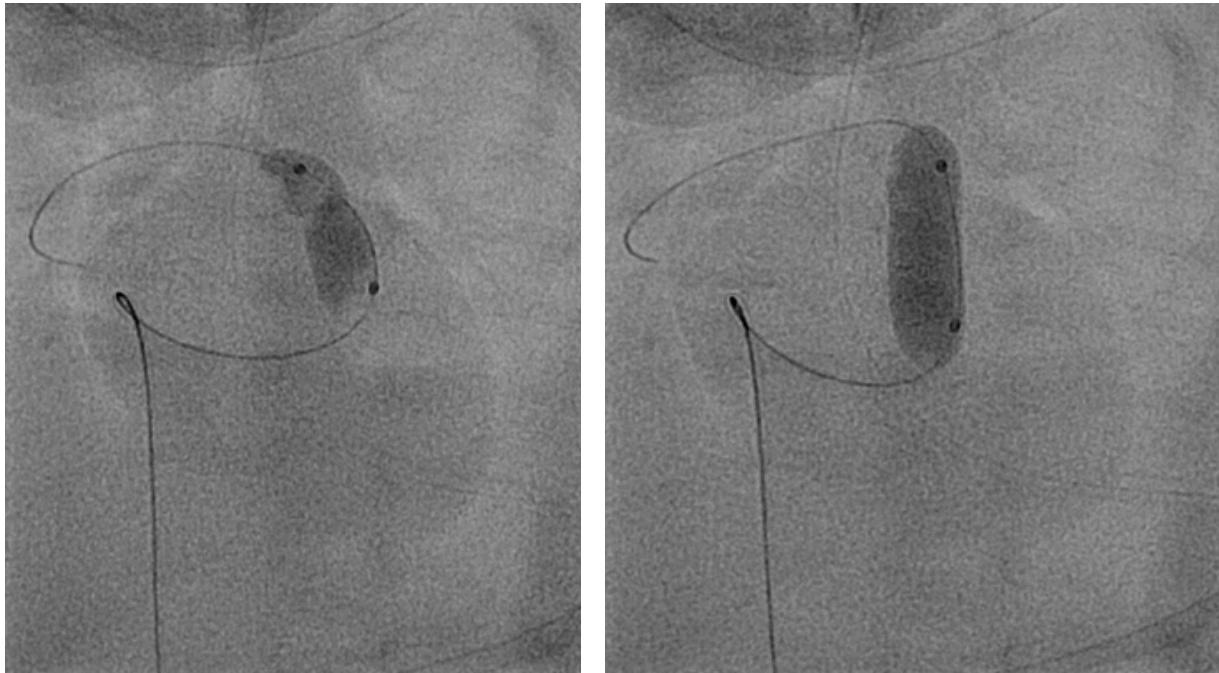


Abbildung 10: Einschnürung durch die Klappe zu Beginn der Dilatation (links), welche später vollständig verschwindet (rechts).

### 2.7.3 Operative Therapie

Ein primär chirurgisches Vorgehen wird heutzutage nur in seltenen Fällen durchgeführt, da in den letzten Jahren die minimalinvasive Ballonvalvuloplastie immer mehr an Bedeutung gewonnen hat. Lediglich wenn eine BVP initial nicht möglich oder das Ergebnis nach wiederholten BVP-Versuchen nicht zufriedenstellend ist, wird eine Operation durchgeführt. (Dähnert, et al., 2010; Keck & Hausdorf, 2002)

In Abhängigkeit der Morphologie und Lage der Pulmonalstenose ergeben sich unterschiedliche Möglichkeiten zur operativen Korrektur. Bei valvulärer PST kann durch eine Trennung der verschmolzenen Klappensegel (Kommissurotomie) die Stenose behoben werden. Kann bei dysplastischen Klappen nach erfolgloser BVP auch durch eine transanuläre Patchplastik keine ausreichende Korrektur der Stenose erzielt werden, muss die Klappe exzidiert werden. Eine

## HINTERGRUND

Reoperation ist jedoch aufgrund schwerwiegender Pulmonalinsuffizienzen nach Klappenexzision oft schon nach kurzer Zeit unumgänglich. Bei subvalvulären PST wird durch transanuläre Patcherweiterung, Myektomie oder Pulmonalishomograft-Interposition die Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts (RVOT) angestrebt. Für supra-valvuläre PST steht wegen ungünstiger Lage für eine BVP meist nur die operative Therapie zur Wahl. Häufig angewendete Technik ist hier die Patcherweiterungsplastik oder die Resektion des stenosierten Segments (Apitz, 2002; Keck & Hausdorf, 2002; Stark & De Leval, 2006)

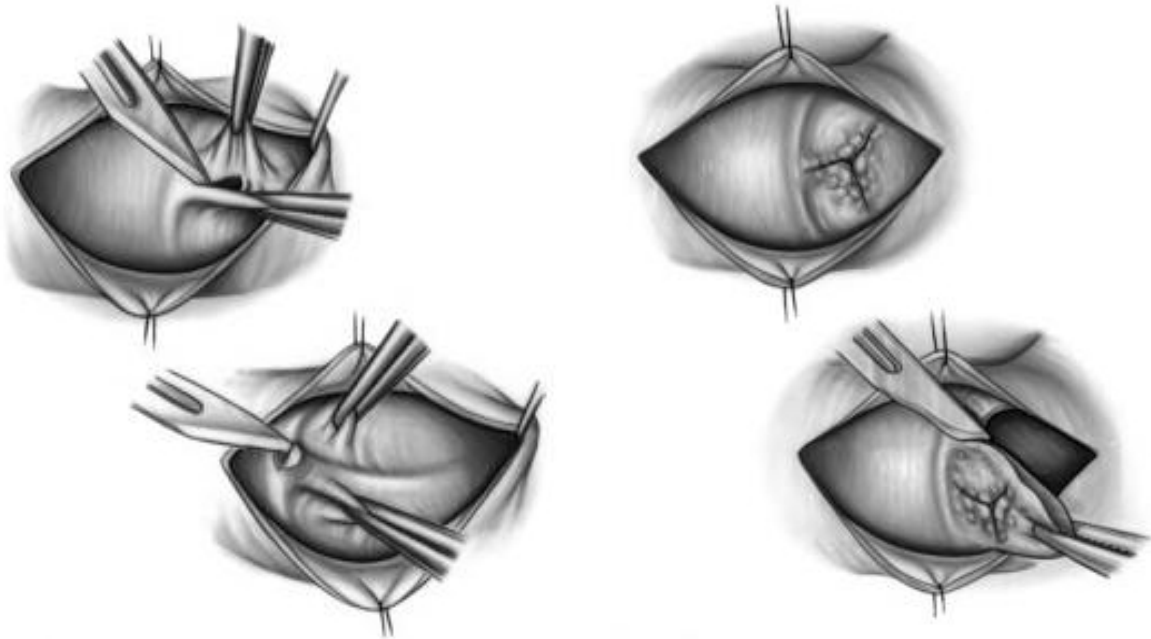


Abbildung 11: LINKS: Kommissurotomie, RECHTS: Klappenexzision aus Stark J, De Leval M: Surgery of Congenital Heart Defects, 2006 WB Saunders Company, Philadelphia, USA

Die Ballonvalvuloplastie hat sich aus mehreren Gründen gegenüber den chirurgischen Interventionen durchgesetzt. Die Methode ist weniger invasiv, komplikationsärmer und aufgrund des kürzeren stationären Aufenthaltes auch kostengünstiger. (Peterson, 2003).

## **3 METHODEN**

### **3.1 PATIENTINNENAUSWAHL**

#### **3.1.1 Einschlusskriterien**

Die Daten aller PatientInnen, die zwischen 1986 und 2010 an der Graz Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde aufgrund einer valvulären Pulmonalstenose einer Ballondilatation unterzogen wurden, wurden retrograd zur Analyse herangezogen.

Erfolgte die Nachbetreuung zum Teil in anderen Krankenhäusern, ergab dies nicht zwingend den Ausschluss aus der Studie, sofern ausreichend Informationen zur Follow Up Analyse vorhanden waren.

#### **3.1.2 Ausschlusskriterien**

Ausschlussgründe waren komplexe kardiale Fehlbildungen, wie die Fallot-Tetralogie oder das Di George-Syndrom, aber auch Pulmonalatresien, supra- und subvalvuläre Pulmonalstenosen und hämodynamisch wirksame Septumdefekte.

### **3.2 DATENERHEBUNG**

Im Anschluss an die Genehmigung der Datenanalyse durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz wurde die Datenerhebung begonnen. Als Grundlage für die Datensammlung dienten die Krankenakten der PatientInnen, welche sich zum Teil in der Ambulanz in Ambulanzkarteien und teilweise auch bereits im Archiv befanden.

Die Datenaufzeichnungen bei Untersuchungen in der kinder-kardiologischen Abteilung erfolgten zu 4 unterschiedlichen Zeitpunkten:

#### **3.2.1 Präinterventionelle Datenerhebung**

Vor der ersten BVP wurde durch Echokardiographie die rechtsventrikuläre Funktion, der Druckgradient über der Pulmonalklappe, die Morphologie der Klappe, der Durchmesser des Klappenrings und das Vorhandensein von Pulmonal- und Trikuspidalklappeninsuffizienz, bzw. der Grad von PI und TI ermittelt. Bei der Aufnahme der/des PatientIn zur BVP wurde neben einer ausführlichen Anamnese und der genannten Echokardiographie auch zumeist ein EKG geschrieben.

### **3.2.2 Herzkatheter**

Unmittelbar vor und nach der Ballondilatation wurden durch den Herzkatheter der systolische rechtsventrikuläre Druck und der systolische Druck im Pulmonalishauptstamm (poststenotisch) gemessen. Aus den so gewonnenen Werten konnte der systolische Druckgradient errechnet werden. Angaben zum Durchmesser des Klappenrings und zur Größe des gewählten Ballons wurden ebenfalls aus den Herzkatheterprotokollen entnommen und ermöglichten die Ermittlung der Ballon-Klappen-Ratio.

### **3.2.3 Postinterventionell**

Einen Tag postinterventionell wurden die rechtsventrikuläre Funktion und der systolische Druckgradient durch Echokardiographie erstmals kontrolliert. Es wurde auch auf eine möglicherweise neuaufgetretene PI geachtet.

### **3.2.4 Follow Up**

Bei Nachkontrollen, die im Intervall von 6 bis 12 Monaten stattfanden, wurden erneut Daten erhoben, wobei die Daten der letzten durchgeführten Untersuchung als Endpunkt herangezogen wurden. Es wurde neben dem Druckgradienten über der Pulmonalklappe, der Grad der Pulmonalinsuffizienz, die rechtsventrikuläre Hypertrophie und Dilatation gemessen, sowie eine etwaige Medikationsempfehlung dokumentiert.

Bei Notwendigkeit einer Reintervention wurden die Daten wiederum dem Herzkatheter-beziehungsweise dem OP-Protokoll entnommen.

Allgemeine Angaben zur/zum PatientIn wie Alter, Gewicht, Größe und Geschlecht entstammen der Ambulanzkartei zum Zeitpunkt der Erst-BVP

## **3.3 STUDIENENDPUNKT**

Als Endpunkte der Studie wurde das Ergebnis der zuletzt durchgeführten Kontrolluntersuchung gewertet. Ereignisse während des Beobachtungszeitraums, wie Re-BVP, OP oder der Tod von PatientInnen, wurden als Events diskutiert.

## **3.4 STATISTIK**

### **3.4.1 Studiendesign**

Retrospektive Datenanalyse

### **3.4.2 Statistische Auswertung**

Die Daten wurden auf einen Datenerhebungsbogen (siehe Anhang) eingetragen und einzeln in eine Excel- Datei übertragen. Die Datenauswertung erfolgte anschließend mit der Statistik und Analysesoftware SPSS Version 18 (SPSS Inc., Chicago, Illinois 60606, USA) und Windows Excel 2007. Die Ergebnisse wurden als Mittelwert mit Standardabweichung dargestellt bei stark streuenden Werten wurde zusätzlich der Median angegeben. Statistische Signifikanz wurde ab einem  $p > 0,05$  angenommen. Zum Vergleich zweier Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Bei Vergleichen von mehr als zwei Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Zur Darstellung des Langzeitverlaufs der PatientInnen und der Effektivität der BVP wurde eine Kaplan-Meier-Kurve angefertigt.

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 PATIENTINNEN

107 Kinder wurden aufgrund von kongenitalen PST zwischen 02/1986 und 10/2010 an der Grazer Universitätsklinik durch eine Ballondilatation therapiert (37 PatientInnen mit Fallot'scher Tetralogie wurden nicht miteinbezogen). 92 der 107 PatientInnen konnten gemäß der angeführten Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen werden. 15 mussten aufgrund hämodynamisch wirksamer assoziierter Herzfehler ausgeschlossen werden, wobei hier 3 Kindern zusätzliche supralvalvuläre Pulmonalstenose hatten, jeweils ein Kind ein kombiniertes Aortenvitium, eine Ebstein-Anomalie, eine Aortenisthmusstenose, ein Di-George Syndrom, eine partieller Lungenvenenfehlmündung, eine Rubella Syndrom und eine Pulmonalatresie konnte nicht in die Studie aufgenommen werden. Ebenso ausgeschlossen wurde ein Kind, das neben einem Situs inversus totalis eine Transposition der großen Gefäße und einen kompletten AV-Kanal aufwies. An einem Kind war vor der BVP eine OP durchgeführt worden und von 3 Kindern waren für eine genaue Analyse nicht ausreichend Daten vorhanden.

### 4.2 PRÄINTERVENTIONELLE UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

#### 4.2.1 Allgemeine Daten

Das mittlere Alter der Kinder betrug bei der ersten Intervention  $35,29 \pm 53,07$  Monate (0-258) mit einem Median von 12,27 Monaten, 17 davon waren Neugeborene (< 1Monat). Das Gewicht lag bei  $14,36 \pm 16,31$  kg bei einem Median von 9,00 kg (2,50-85,00) und die Körperoberfläche entsprach im Mittel  $0,56 \pm 0,42$  m<sup>2</sup> bei einem Median von 0,43 m<sup>2</sup> (0,16-2,02). 53 der Kinder waren weiblich (57,61%) und 39 waren männlich (42,39%).

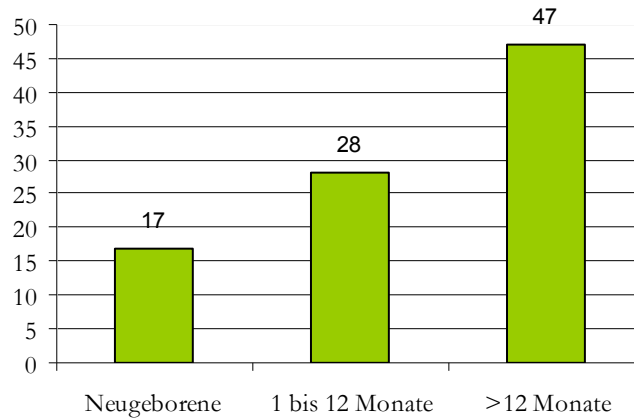


Abbildung 12: Altersverteilung

#### 4.2.2 Klappendiameter und -morphologie

Vor der BVP wurde bei allen PatientInnen eine Echokardiographie durchgeführt. Der so ermittelte Klappendiameter lag im Mittel bei  $10,67 \pm 4,30$  mm. In 56/92 Fällen (60,87%) war die Klappe vom Untersucher als verdickt oder dysplastisch beschrieben worden. Eine weitere Differenzierung bezüglich der Morphologie war aufgrund der retrospektiven Datenanalyse nicht möglich.

#### 4.2.3 Druckgradient und ventrikuläre Funktion

Die rechtsventrikuläre Funktion war bei allen PatientInnen mit einer Ausnahme als <<gut>> dokumentiert worden, ein dilatierter rechter Ventrikel lag bei 60 PatientInnen (65,22%) vor und bei 50 PatientInnen (54,35%) war der rechte Ventrikel aufgrund der Druckbelastung als hypertroph beschrieben worden.

Im EKG war bei allen PatientInnen ein Sinusrhythmus zu sehen und in 37 von 92 Fällen (40,22%) waren auch deutliche RHT-Zeichen zu finden.

Der transvalvuläre Druckgradient betrug präinterventionell im Mittel  $63,10 \pm 19,53$  mmHg (15-133). Bei 17 von 92 PatientInnen (18,48%) lag der Druckgradient zu diesem Zeitpunkt unter 50 mmHg, dennoch wurde auch für diese PatientInnen aufgrund der Rechtsherzbelastung eine BVP geplant.

#### 4.2.4 Pulmonalinsuffizienz

Bei 3 PatientInnen (3,26%) war vor der ersten BVP eine erstgradige Pulmonalinsuffizienz (PI) diagnostiziert worden, eine höhergradige PI war vor der Intervention bei keinem der Kinder vorhanden.

### 4.2.5 Assoziierte Fehlbildungen

Bei 49 von 92 PatientInnen (53,26%) wurde eine reine valvuläre Pulmonalstenose ohne zusätzliche Fehlbildung diagnostiziert, während bei 43 PatientInnen (46,74%) ein zusätzlicher hämodynamisch nicht wirksamer Defekt festgestellt wurde. 34 PatientInnen (79,07%) zeigten eine, 6 PatientInnen (13,95%) zwei und 3 PatientInnen (6,98%) drei assoziierte Fehlbildungen. Zu den assoziierten Defekten, die keine Ausschlussgründe darstellten, waren PFO und ASD II in 33 Fällen (76,74%), infundibuläre Pulmonalstenosen in 7 Fällen (16,27%), PDA in 6 Fällen (13,95%), VSD in 3 Fällen (6,98%), 2 PatientInnen mit Noonan-Syndrom (4,65%), ein ASD I (2,33%) und ein Kind (2,33%) mit milder Aortenstenose zu zählen (Abb. 13)

Der mittlere Druckgradient der Kinder mit zusätzlichen Fehlbildungen lag bei  $65,05 \pm 18,87$  mmHg (15-100). Eines der drei Kinder mit PI ersten Grades hatte eine assoziierte Fehlbildung.

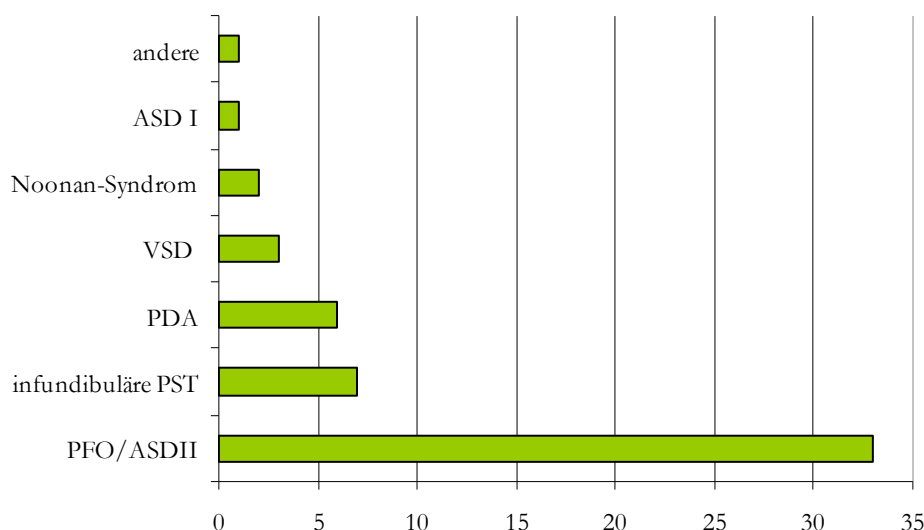


Abbildung 13: Assoziierte Fehlbildungen

## 4.3 INTERVENTION- BALLONVALVULOPLASTIE

### 4.3.1 Druckgradient und ventrikuläre Funktion

In allen Fällen wurde der Zugang über die V. fem. gelegt. Unmittelbar vor jeder BVP wurde der Druckgradient über der Pulmonalklappe durch den Katheter erneut ermittelt, der mittlere Gradient betrug zu diesem Zeitpunkt  $50,14 \pm 22,03$  mmHg (15-133), nach erfolgter BVP lag der Druckgradient bei  $19,96 \pm 12,16$  mmHg (0-60), somit lässt sich eine deutliche Senkung des Druckgradienten erkennen.

Die rechtsventrikuläre Funktion wurde vom Untersucher mit einer Ausnahme als <<gut>> beschrieben. Nur ein Patient zeigte eine eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion.

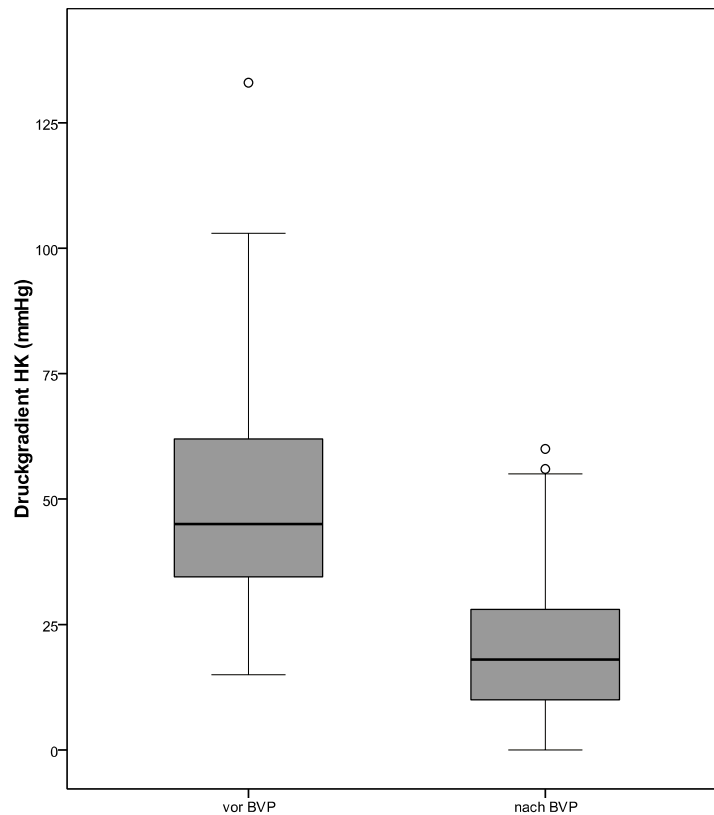


Abbildung 14: Druckgradient unmittelbar vor und nach der BVP.

### 4.3.2 Komplikationen

Die Behandlungen verliefen komplikationslos, mit Ausnahme eines Kindes mit Rhythmusstörungen, welche selbstlimitierend waren, kam es zu keinen Zwischenfällen.

### 4.3.3 Medikamente

Eine Katecholamingabe zur Kreislaufunterstützung war bei keinem Patienten indiziert. Bei drei Kindern (3,26%) war während der Intervention eine Beatmung in Intubationsnarkose erforderlich. 8 von 17 Neugeborenen (47,06%) erhielten PGE1, bei 6 (35,30%) war keine Prostaglandintherapie erforderlich und bei einem Neugeborenen waren diesbezüglich keine Daten vorhanden. Bei 2 Kindern konnten die Daten nicht sicher erhoben werden.

#### **4.3.4 Pulmonalinsuffizienz**

Unmittelbar nach der BVP war bei 5 Kinder (5,43%) eine erstgradige PI vorhanden, das heißt bei 2 Kindern (2,17%) ist die PI neu entstanden.

#### **4.3.5 Kinder mit assoziierten Fehlbildungen**

Auch bei den Kindern mit assoziierten Fehlbildungen war eine Senkung des Druckgradienten zu verzeichnen, nach BVP lag der mittlere Gradient bei  $21,33 \pm 11,86$  mmHg (5-56). Nur eines der 5 Kinder mit PI ersten Grades hatte eine assoziierte Fehlbildung.

### **4.4 24 STUNDEN POSTINTERVENTIONELL**

Einen Tag nach der BVP wurde eine Echokardiographie als erste Kontrolluntersuchung durchgeführt.

#### **4.4.1 Druckgradient und ventrikuläre Funktion**

Der mittlere Druckgradient über der Pulmonalklappe lag 24 Stunden postinterventionell bei  $25,40 \pm 12,66$  mmHg (0-64). Die Echokardiographie ergab bei insgesamt 68 PatientInnen (73,90%) eine Senkung des Gradienten auf  $\leq 30$  mmHg. Im Mittel lag der Gradient dieser Kinder bei  $19,51 \pm 7,46$  mmHg, bei den 24 Kindern mit Druckgradient  $>30$  mmHg lag der mittlere Gradient zu diesem Zeitpunkt bei  $42,21 \pm 8,63$  mmHg.

#### **4.4.2 Pulmonalinsuffizienz**

24 Stunden postinterventionell fand man bei 8 Kindern (8,70%) eine erstgradige PI. Bei 5 Kindern war eine PI in Vorbefunden beschrieben, bei 3 PatientInnen (3,26%) war sie neu aufgetreten.

#### **4.4.3 BaPV-Ratio**

Nach der Vermessung des Klappendiameters konnte ein entsprechend großer Ballon gewählt werden. Der Klappendurchmesser betrug im Mittel  $11,62 \pm 4,86$  mm und die mittlere Ballongröße lag bei  $13,87 \pm 4,97$  mm. Aus diesen Angaben konnte ein Ballonklappenverhältnis von  $1,18 \pm 0,12$  (0,83-1,50) errechnet werden.

4.4.3.1 Einfluss auf den Druckgradienten

4.4.3.1.1 „nicht-optimale“ BaPV-Ratio

Bei 45 PatientInnen (48,91%) wurde ein Ballon kleiner der empfohlenen 1,20-1,25 verwendet, in dieser Gruppe lag der mittlere Gradient 24 Stunden nach Intervention bei  $25,73 \pm 11,07$  mmHg.

Ein größerer Ballon kam bei 19 PatientInnen (20,65%) zum Einsatz, der mittlere Gradient war in diesen Fällen 24 Stunden nach Intervention  $25,26 \pm 13,17$  mmHg. Der mittlere Gradient der PatientInnen, bei denen eine Einhaltung der BaPV-Ratio von 1,20-1,25 nicht möglich war, lag vor BVP bei  $63,36 \pm 20,51$  mmHg.

4.4.3.1.2 „optimale“ BaPV-Ratio

Die optimale BaPV-Ratio konnte bei 28 PatientInnen (30,43%) eingehalten werden. Der Gradient dieser Gruppe lag 24 Stunden postinterventionell bei  $25,07 \pm 14,98$  mmHg. Vor der BVP war der mittlere Gradient bei  $62,38 \pm 16,25$  mmHg gelegen.

4.4.3.1.3 „optimale“ BaPV-Ratio und Druckgradient  $\leq 30$ mmHg

Eine optimale Ballonklappenratio von 1,20 bis 1,25 und eine gleichzeitige optimale Senkung des Druckgradienten auf  $\leq 30$  mmHg konnte bei 21 von 92 PatientInnen (22,83%) erreicht werden. Insgesamt lässt sich in allen Gruppen eine deutliche Senkung des Druckgradienten zeigen, es besteht jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. (Abb.15)

	BaPV- Ratio								
	< opt			opt [1.20-1.25]			> opt		
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Gesamt	45	25.73	(11.07)	28	25.07	(14.98)	19	25.26	(13.17)

Tabelle 1: Darstellung der Druckgradienten post24 in Bezug auf BaPV-Ratio

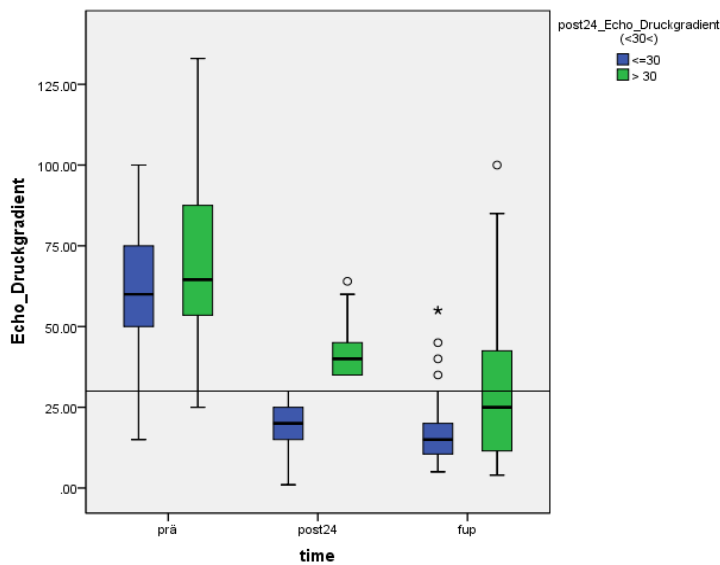


Abbildung 15: Verlauf und Vergleich des Druckgradienten BLAU: PatientInnen, deren Gradient nach BVP  $\leq 30$ mmHg lag. GRÜN: PatientInnen, deren Gradient nach BVP  $> 30$ mmHg war.

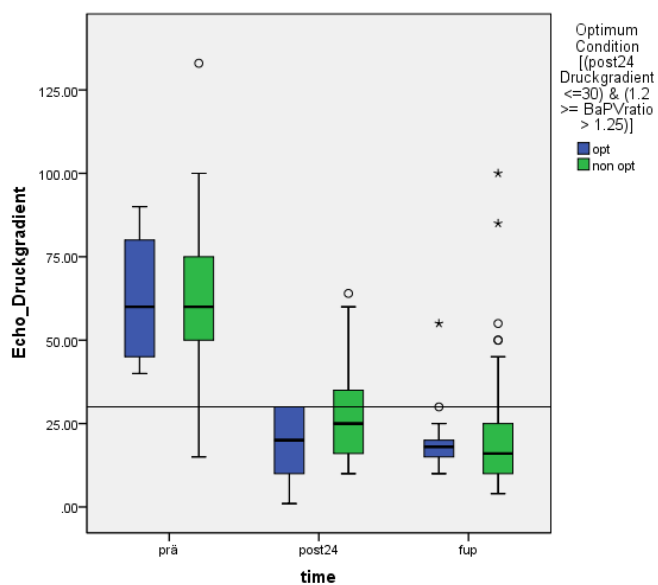


Abbildung 16: BLAU: Druckgradient bei empfohlener BaPV-Ratio und GRÜN: Druckgradient bei BaPV-Ratio größer oder kleiner der empfohlenen BaPV-Ratio

#### 4.4.3.2 Einfluss auf die Entstehung einer PI

24 Stunden postinterventionell fand man bei 8 Kinder (8,70%) eine PI ersten Grades. Bei diesen PatientInnen war das mittlere Größenverhältnis von Ballon- und Klappendurchmesser  $1,15 \pm 0,11$  (1,00-1,25) und lag somit unterhalb der empfohlen BaPV-Ratio.

#### **4.4.4 Kinder mit assoziierten Fehlbildungen**

Bei den Kindern mit assoziierten Fehlbildungen lag der mittlere Druckgradient 24 Stunden postinterventionell bei  $28,12 \pm 13,72$  mmHg (0-64), eine Senkung des Gradienten  $\leq 30$  mmHg gelang bei 26 von 43 PatientInnen (60,47%). 4 der 8 Kinder mit PI ersten Grades wiesen eine assoziierte Fehlbildung auf.

### **4.5 FOLLOW UP**

#### **4.5.1 Beobachtungszeitraum und PatientInnen**

Die letzte Nachkontrolle fand im Mittel  $111,18 \pm 77,44$  Monaten (0-274) nach der BVP statt. Das mittlere Alter der PatientInnen betrug bei der zuletzt durchgeführten Kontrolle  $146,98 \pm 90,29$  Monate (1-326). Regelmäßige Kontrollen fanden im Abstand von sechs bis zwölf Monaten statt, zur Analyse wurden ausschließlich die Daten der zuletzt durchgeführten Kontrolle herangezogen.

Die Daten von 90 der 92 PatientInnen konnten analysiert werden. Von 2 Kindern lagen zur Follow Up Untersuchung keine Daten vor. Bei einem Kind war eine Übersiedelung ins Ausland Grund für die fehlenden Daten und beim zweiten Kind war es noch zu keiner Kontrolluntersuchung gekommen.

#### **4.5.2 Langzeitverlauf des Druckgradienten und der ventrikulären Funktion**

Die ventrikuläre Funktion wurde vom Untersucher bei der letzten Nachkontrolle in allen Fällen als <<gut>> beschrieben. Rechtsventrikuläre Belastungszeichen waren bei 17 PatientInnen (18,89%) beschrieben. Bei 4 Kindern (4,44%) handelte es sich um eine Dilatation des rechten Ventrikels, bei 3 PatientInnen (3,33%) um eine Hypertrophie und bei 10 PatientInnen (11,11%) um eine Kombination aus beiden.

Der Druckgradient über der Pulmonalklappe betrug bei der Nachkontrolle im Mittel  $21,41 \pm 15,71$  mmHg (4-100), bei 82 PatientInnen (91,11%) lag der Dopplergradient bei der Kontrolluntersuchung  $\leq 40$  mmHg und bei 76 PatientInnen (84,44%) war der Druckgradient  $\leq 30$  mmHg. Bei den 68 PatientInnen die 24 Stunden postinterventionell einen Druckgradienten von  $\leq 30$  mmHg zeigten, war bei 67 PatientInnen ein Follow Up durchgeführt worden, der Druckgradient lag zu diesem Zeitpunkt bei  $18,54 \pm 10,09$  mmHg im Vergleich zu den verbleibenden 23 der zuvor 24 PatientInnen mit Druckwerten  $> 30$  mmHg, welche bei Follow Up einen mittleren Druckgradienten von

ERGEBNISSE

29,78±24,38 mmHg zeigten. Bei 4 PatientInnen (4,44%) war eine Restenose mit einem Gradienten >50 mmHg zu verzeichnen.

Druckgradient		
prä (n=92)	post 24 (n=92)	Follow Up (n=90)
63,10±19,53	25,40±12,66	21,40±15,71
(15-133)	(0-64)	(4-100)

Tabelle 2: Druckgradienten vor, unmittelbar nach BVP und bei Follow Up

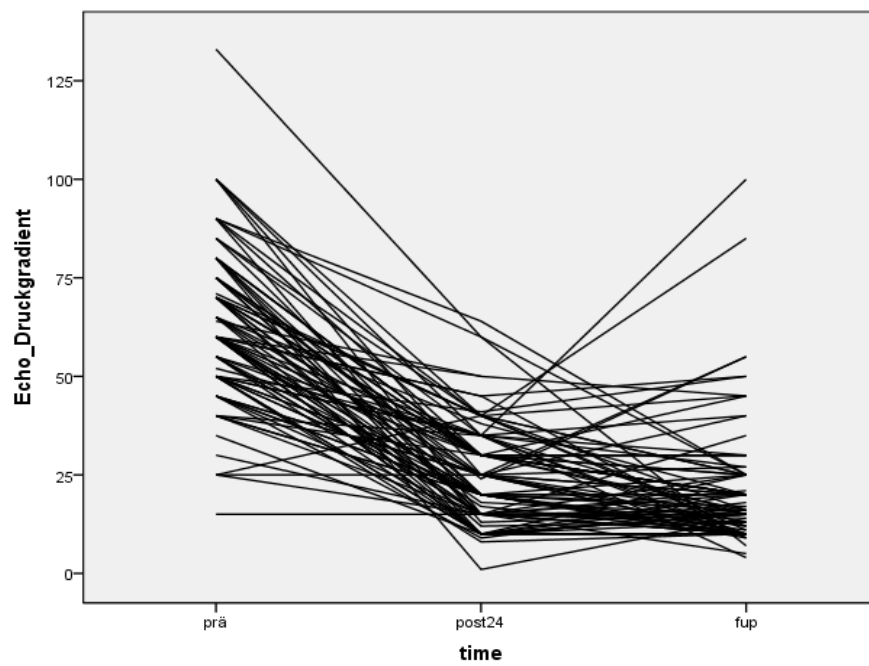


Abbildung 17: Verlauf des Druckgradienten der einzelnen PatientInnen

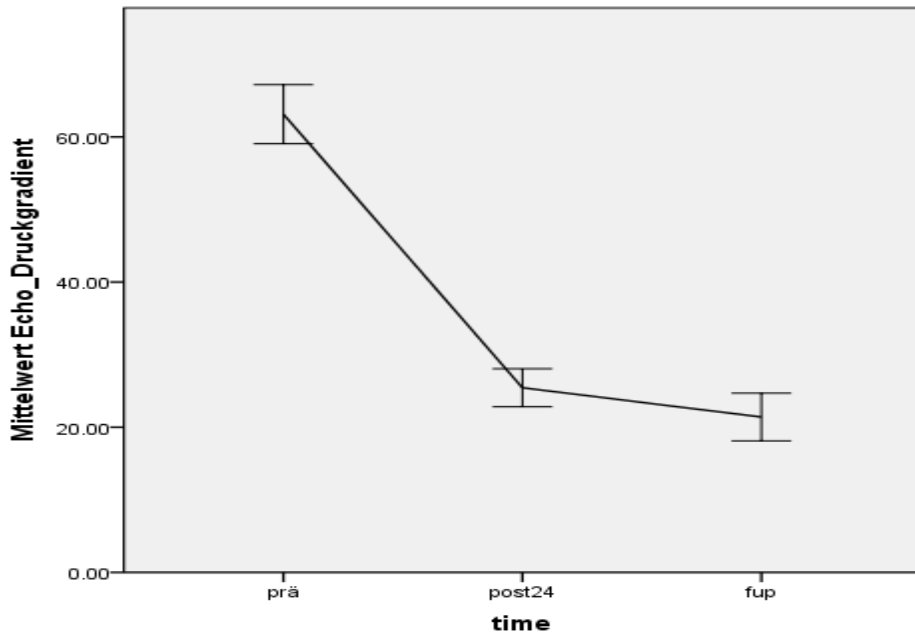


Abbildung 18: Langzeitverlauf des mittleren Druckgradienten aller PatientInnen

### 4.5.3 Langzeitverlauf der Druckgradienten in den Altersgruppen

Eine Aufteilung der PatientInnen nach Altersgruppen zeigt eine deutliche Senkung des Gradienten in allen Gruppen. Ein statistisch signifikanter Unterschied ließ sich in den präinterventionellen ( $p < 0,003$ ) und 24 Stunden postinterventionellen ( $p < 0,004$ ) Ergebnissen bei den Säuglingen (1-12 Monate) und den Kindern, die älter als ein Jahr waren, zeigen.

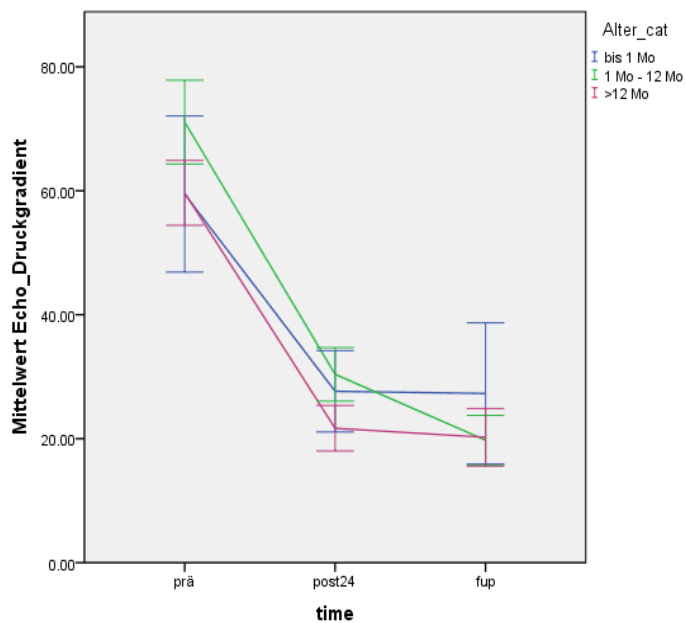


Abbildung 19: Verlauf des Druckgradienten in den Altersgruppen

ERGEBNISSE

Altersgruppe		Druckgradienten				
		prä		Post24		Follow Up
NGB	n=17	59,47±24,53 mmHg	n=17	27,65±12,77 mmHg	n=17	27,29±22,14 mmHg
1 Mo – 12 Mo	n=28	71,07±17,45 mmHg	n=28	30,39±11,14 mmHg	n=28	19,75±10,35 mmHg
>12 Mo	n=47	59,65 ±17,59 mmHg	n=47	21,68±12,50 mmHg	n=45	20,22±

Tabelle 3: Verlauf des Druckgradienten in den Altersgruppen

#### 4.5.4 Langzeitverlauf der PatientInnen mit assoziierten Fehlbildungen

Von ursprünglich 43 PatientInnen mit assoziierten Fehlbildungen konnte an 41 (95,34%) eine Follow Up Untersuchung durchgeführt werden. Das Alter dieser Kinder lag zu Beginn bei  $31,19 \pm 57,79$  (0-258) Monaten. Der echokardiographisch ermittelte Druckgradient betrug vor BVP  $65,05 \pm 18,87$  mmHg (15-100) und konnte durch die BVP auf  $21,33 \pm 11,86$  (5-56) unmittelbar postinterventionell bzw.  $28,12 \pm 13,72$  mmHg (0-64) 24 Stunden postinterventionell gesenkt werden. Bei Follow Up war der Gradient bei  $26,85 \pm 17,27$  (9-85).

Druckgradient		
Prä (n=43)	post24 (n=43)	Follow Up (n=41)
$65,05 \pm 18,87$ mmHg (15-100)	$28,12 \pm 13,72$ mmHg (0-64)	$26,85 \pm 17,27$ mmHg (9-85)

Tabelle 4: Druckgradienten der PatientInnen mit assoziierten Fehlbildungen im Langzeitverlauf.

Bei BVP wurde eine mittlere BaPV-Ratio von  $1,17 \pm 0,12$  gemessen. 11 PatientInnen entwickelten im Verlauf eine PI ersten Grades, bei 2 dieser PatientInnen war ein Ballon  $>1,25$ mal dem Klappendiameter verwendet worden, bei 4 PatientInnen konnte die empfohlene BaPV-Ratio von 1,20-1,25 eingehalten werden und bei 5 PatientInnen kam ein kleinerer Ballon zum Einsatz. 2 Kinder entwickelten eine PI zweit Grades bei diesen PatientInnen wurde ein Ballon  $<1,20$ mal dem Klappendurchmesser verwendet.

An 10 Kindern musste eine Reintervention durchgeführt werden (Tab.5). Das heißt 10 der 15 Kinder (66,67%), welche eine Reintervention brauchten, hatten eine assoziierte Fehlbildung. Die

ERGEBNISSE

Reinterventionen wurden im Mittel nach  $23,67 \pm 29,39$  Monaten durchgeführt. Ein Kind wurde operiert und 9 wurden mit re-BVP therapiert. Eine zweite Reintervention wurde bei 5 Kindern notwendig, alle Kinder wiesen eine zusätzliche Fehlbildung auf. Bei 4 dieser Kinder wurde eine Operation durchgeführt und bei einem Kind führte eine erneute BVP zum Erfolg.

Insgesamt war bei 4 Kindern auch nach der Durchführung der notwendigen Reinterventionen im Follow Up eine Restenose  $\geq 50$  mmHg ermittelt worden, es handelt sich dabei ausschließlich um Kinder mit assoziierten Fehlbildungen. Bei 2 der 4 PatientInnen war ein Druckgradient von 50 bzw. 55 mmHg dokumentiert worden. Eines der Kinder hatte einen ASD II als zusätzlichen Defekt und das andere Kind wies zusätzlich eine infundibuläre PST auf. Keines dieser beiden Kinder erhielt zuvor eine re- BVP oder eine Operation. Die beiden anderen PatientInnen, ein Kind mit Noonan Syndrom und ein Kind mit VSD, PFO und PDA, zeigten Gradienten von 85 und 60mmHg, beide hatten zuvor eine re- BVP. Das Kind mit Noonan Syndrom war bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes keiner weiteren Therapie unterzogen worden, das andere Kind war im Verlauf operiert worden. Insgesamt hatten 10 der 43 Kinder (23,26%) mit assoziierter Fehlbildung eine Reintervention benötigt, während nur 5 der 49 Kinder (10,20%) ohne zusätzlichen Defekt eine weitere Therapie erhielten. Eine zweite Reintervention war nur bei Kindern mit zusätzlichen Fehlbildungen erforderlich gewesen.

PatientInn	Alter bei BVP	assoziierte Fehlbildung	BaPV-Ratio	Gradient unmittelbar postinterventionell	Reintervention
E.S.	NGB	milde Aortenstenose	1,00	50	OP (verstorben 10 Tage postop.)
F.F.	>1a	infund. PST	1,00	<30	re-BVP, OP
G.V.	1-12 Monate	PFO	1,00	60	re-BVP
H.A.	1-12 Monate	VSD, PFO, PDA	1,20	65	re-BVP, OP
H.M.	>1a	Noonan -Syndrom	1,17	40	re-BVP
H.C.	1-12 Monate	ASD II	1,00	35	re-BVP
L.D.	1-12 Monate	PDA	1,33	<30	re-BVP
M.F.	>1a	infund. PST	1,36	<30	re-BVP,OP
M.T.	>1a	ASD II	1,00	<30	re-BVP, re-BVP
Z.L.	NGB	PFO	1,33	<30	reBVP,OP

Tabelle 5: Darstellung der Kinder mit assoziierten Fehlbildungen und erfolgter Reintervention im Überblick.

### 4.5.5 Langzeitverlauf der PatientInnen mit Pulmonalinsuffizienz

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bzw. bei Aufnahme an der kinder-kardiologischen Abteilung hatten 89 der 92 PatientInnen (96,74%) keine PI und 3 (3,26%) zeigten eine erstgradige PI. Unmittelbar nach der BVP war bei 87 PatientInnen (94,57%) keine PI vorhanden. 5 Kinder (5,43%) hatte eine erstgradige PI, das heißt 2 Kinder (2,17%) entwickelte eine PI ersten Grades.

24 Stunden postinterventionell fand man bei 84 Kindern (91,30%) keine PI, bei 5 Kindern (5,43%) mit erstgradiger PI blieb der Befund unverändert. 3 PatientInnen (3,26%) die unmittelbar nach BVP keine PI gezeigt hatten, entwickelten in den ersten 24 Stunden eine PI ersten Grades.

Bei der Follow Up Untersuchung waren 57 PatientInnen (63,33%) ohne PI. 24 Kinder (26,67%) zeigten eine PI ersten Grades, 8 PatientInnen (8,89%) entwickelten eine PI zweiten Grades, nur ein Kind (1,11%) wies bei Follow Up eine höhergradige PI auf und von einem Kind waren diesbezüglich keine Daten vorhanden. (Tab.6 und Abb.20)

In Abbildung 21 ist der Langzeitverlauf der PatientInnen mit Pulmonalinsuffizienz dargestellt, es lässt sich unabhängig vom Grad der PI eine deutliche Reduktion des Gradienten erkennen.

PI	vor BVP	nach BVP	post24	Follow UP
Keine	89	87	84	57
1.Grades bekannt		3	5	6
1.Grades neu	3	2	3	18
2. Grades aus 1. Grades				2
2.Grades neu				6
höhergradig				1
<b>gesamt</b>	92	92	92	90

Tabelle 6: Langzeitverlauf der PatientInnen mit Pulmonalinsuffizienz im Überblick

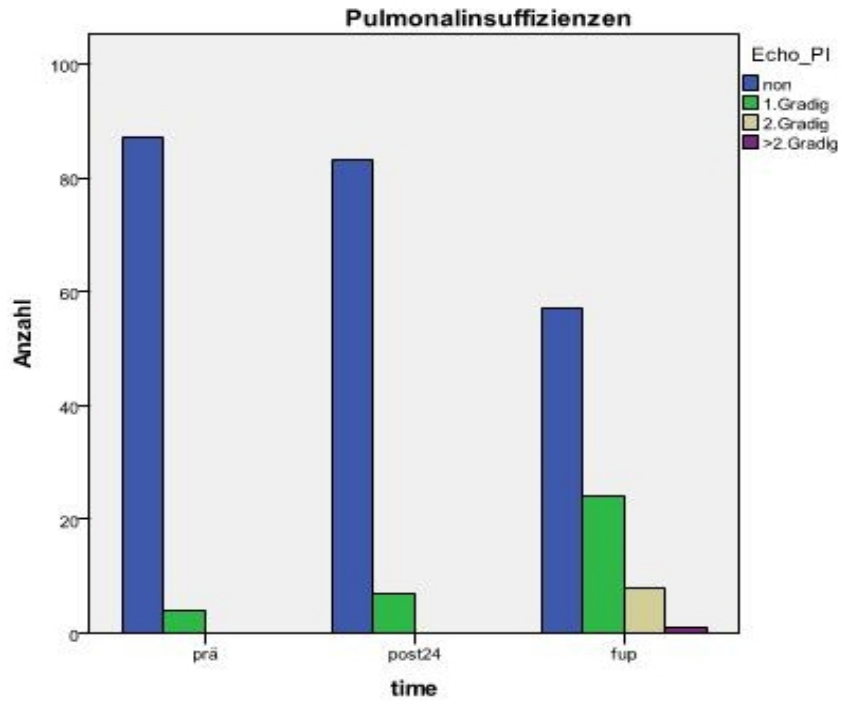


Abbildung 20: Anzahl der PatientInnen mit Pulmonalinsuffizienz im Überblick

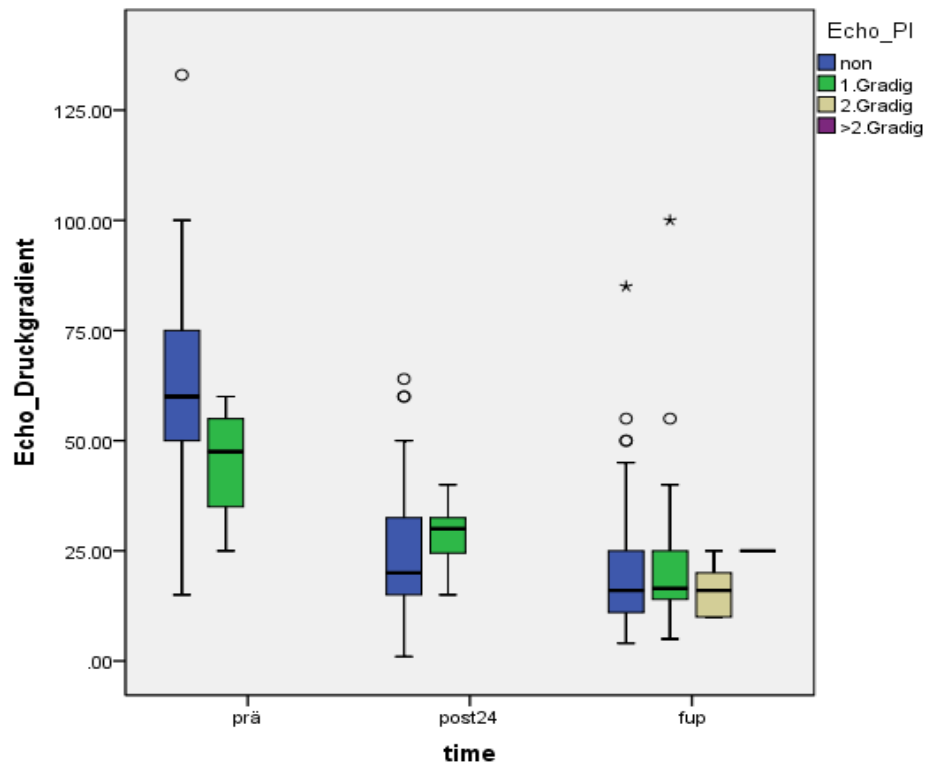


Abbildung 21: Verlauf der Druckgradienten der PatientInnen mit Pulmonalinsuffizienz

---

## 4.5.6 BaPV-Ratio

### 4.5.6.1 Einfluss auf den Druckgradienten im Langzeitverlauf

#### 4.5.6.1.1 „nicht-optimale“ BaPV-Ratio

Bei 44 PatientInnen (49,44%) wurde ein Ballon gewählt, welche unterhalb der empfohlenen 1,20-1,25 Ballonklappenratio lag. Der Druckgradient dieser PatientInnen war beim Follow Up im Mittel  $21,64 \pm 15,97$  mmHg. Bei 19 PatientInnen (21,35%), war ein Ballon  $>1,25$ mal dem Klappendurchmesser gewählt worden, bei diesen Kinder betrug der mittlere Gradient bei Follow Up  $20,68 \pm 21,13$  mmHg.

#### 4.5.6.1.2 „optimale“ BaPV-Ratio

Bei 27 PatientInnen (30,34) kam ein Ballon zum Einsatz, der 1,20 – 1,25 mal dem Klappendiameter entsprach. Der mittlere Gradient dieser Gruppe betrug beim Follow Up  $21,56 \pm 10,66$  mmHg.

Insgesamt konnte in allen Gruppen bei mittlerer BaPV-Ratio von  $1,18 \pm 0,12$  (0,83-1,50) eine deutliche Senkung des Druckgradienten erreicht werden, ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ließ sich nicht nachweisen.

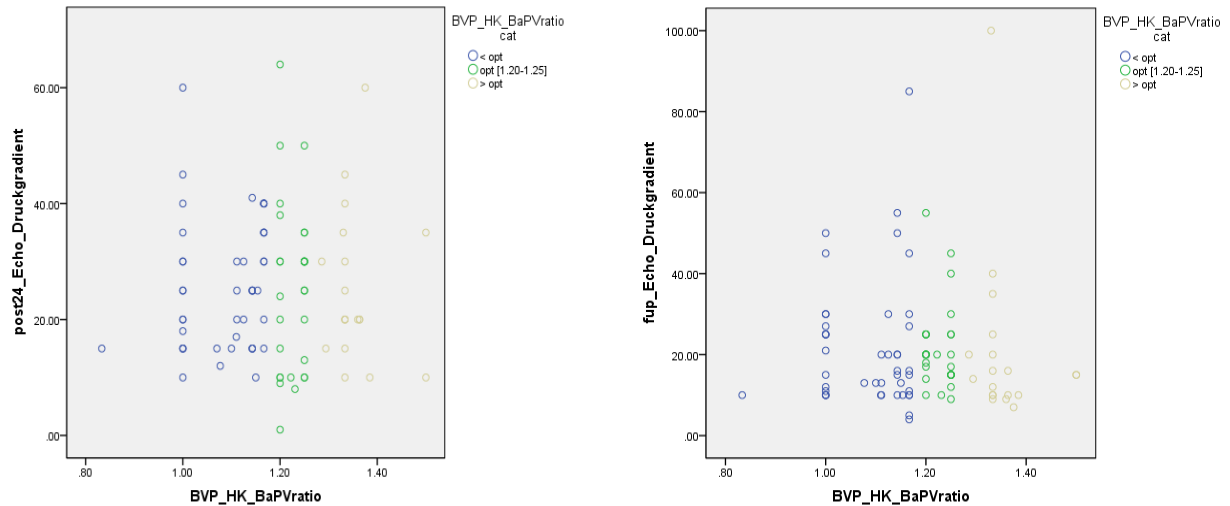


Abbildung 22: Einfluss der BaPV-Ratio auf den Verlauf des Druckgradienten LINKS 24 Stunden postinterventionell und RECHTS bei Follow UP.

	BaPV- Ratio								
	< opt			opt [1.20-1.25]			> opt		
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Gesamt	44	21.64	(15.97)	27	21.56	(10.66)	19	20.68	(21.13)

Tabelle 7: Darstellung der Druckgradienten in Bezug auf BaPV-Ratio bei Follow Up.

#### 4.5.6.1.3 „optimale“ BaPV-Ratio und Druckgradient $\leq 30\text{mmHg}$

In Tabelle 5 ist der Druckgradient der 21 PatientInnen, an denen eine optimale BaPV-Ratio und eine optimale Senkung de Druckgradienten  $\leq 30\text{mmHg}$  erreicht werden konnte zum Zeitpunkt der Follow Up Untersuchung dargestellt.

	Optimum Condition					
	opt			non opt		
	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Gesamt	21	19.90	(9.54)	69	21.87	(17.19)

Tabelle 8: Einfluss der Optimum Condition (post24 Druckgradient  $\leq 30$ ) & ( $1.2 \leq \text{BaPV- Ratio} < 1.25$ ) auf den Druckgradienten.

4.5.6.2 Einfluss auf die Entstehung einer PI

57 PatientInnen (63,33%) zeigten im Follow Up keine PI, die mittlere BaPV-Ratio dieser PatientInnen lag bei  $1,18 \pm 0,13$ .

Die BaPV-Ratio der 24 PatientInnen (26,67%), welche im Langzeitverlauf eine PI ersten Grades entwickelten, betrug im Mittel  $1,20 \pm 0,12$ . Bei 8 PatientInnen (8,89%) wurde eine PI zweiten Grades festgestellt, die BaPV-Ratio war in diesen Fällen im Mittel  $1,17 \pm 0,09$ . Bei dem Kind, das eine höhergradige PI aufwies, war ein Ballon, der 1,20mal dem Klappendiameter entsprach, eingesetzt worden.

Insgesamt war eine kleine BaPV-Ratio gewählt worden, ein Zusammenhang zwischen einer hohen BaPV-Ratio und der Entstehung einer PI lässt sich somit nicht zeigen.

		BaPV- Ratio						Gesamt	
		< opt		opt [1.20-1.25]		> opt			
		n	%	n	%	n	%	n	%
PI bei	non	29	65.9	15	55.6	13	68.4	57	63.3
Follow Up	1.Gradig	11	25.0	8	29.6	5	26.3	24	26.7
	2.Gradig	4	9.1	3	11.1	1	5.3	8	8.9
	>2.Gradig	0	.0	1	3.7	0	.0	1	1.1
	Gesamt	44	100.0	27	100.0	19	100.0	90	100.0

Tabelle 9: PI bei Follow Up in Bezug auf die gewählte BaPV-Ratio.

4.5.6.2.1 „optimale“ BaPV-Ratio und Druckgradient  $\leq 30$ mmHg

In Tabelle 3 sind jene 21 PatientInnen, bei denen eine Senkung des Druckgradienten auf  $\leq 30$ mmHg bei gleichzeitiger Einhaltung der empfohlen BaPV-Ratio möglich war, in Bezug auf die Entwicklung einer PI dargestellt. Unter diesen „optimalen Bedingungen“ konnten im Vergleich zu den anderen Kindern keine besseren Ergebnisse im Hinblick auf die Entstehung einer PI aufgezeigt werden.

PI		BaPV-Ratio (1,2-1,25) und Gradient $\leq 30$ mmHg	
		n	%
PI bei Follow Up	non	11	52.38%
	1.Gradig	7	33.33%
	2.Gradig	2	9.52%
	>2.Gradig	1	4.76%
	Gesamt	21	100.0%

Tabelle 10: Entstehung einer PI unter Einhaltung der optimalen Bedingungen von BaPV-Ratio 1,20-1,25 und Druckgradient  $\leq 30$ mmHg.

#### 4.5.6.3 Einfluss auf die Entstehung einer Restenose

Die mittlere BaPV-Ratio der Kinder die eine Restenose ( $>50$  mmHg) entwickelten lag mit  $1,14 \pm 0,14$  (1,00-1,36) deutlich unterhalb des empfohlenen Ballonklappenverhältnisses.

#### 4.5.7 Reinterventionen

Insgesamt wurde bei 15 von 90 PatientInnen (16,67%) eine Reintervention notwendig. Es wurden initial 3 Operationen und 12 re-BVP aufgrund einer Restenose durchgeführt. Die Ballondilatationen erfolgten im Mittel nach  $34,3 \pm 37,9$  (3-95) Monaten, die Operationen fanden 2 und 3 Monate bzw. 5 Tage nach der ersten BVP statt. Bei 10 von 15 PatientInnen, die eine Reintervention benötigten, war die Ballon-Klappen-Ratio  $\leq 1,20$ , die mittlere BaPV-Ratio lag bei  $1,14 \pm 0,14$  (1,00-1,36). Eine Einhaltung der empfohlenen BaPV-Ratio bei gleichzeitiger Senkung des Druckgradienten auf  $\leq 30$  mmHg gelang bei keinem der PatientInnen, die eine Reintervention benötigten.

4 der 15 (26,67%) PatientInnen, bei denen eine Reintervention notwendig wurde, hatten die BVP bereits im Neugeborenenalter, 5 (33,33%) im ersten Lebensjahr und 10 der 15 Kinder (66,67%), die eine Reintervention brauchten, hatten eine assoziierte Fehlbildung.

Bei 5 Kindern wurde nach der ersten re-BVP ein weiterer Eingriff nötig, viermal wurde eine operative Korrektur durchgeführt und einmal führte eine neuerliche BVP zum Erfolg. Alle Kinder wiesen eine zusätzliche Fehlbildung auf.

Bei 10 von 15 Kindern war nach der Reintervention bereits eine Nachkontrolle erfolgt, der Verlauf der Druckgradienten diese Kinder ist in Tabelle 11 und Abbildung 23 dargestellt. Ein Kind war nach

ERGEBNISSE

Reintervention verstorben und bei 4 Kindern war nach Reintervention noch keine Verlaufskontrolle erfolgt.

Druckgradient		
PatientInn	post24	Follow UP
E.K.	60.00	7.00
G-V.	60.00	25.00
H.M.	40.00	85.00
H.C.	35.00	30.00
L.D.	25.00	40.00
L.F.	40.00	12.00
M.M.	20.00	10.00
M.T.	15.00	21.00
S.O.	20.00	11.00
Z.L.	15.00	35.00
<b>Statistik</b>	<b>post24</b>	<b>Follow Up</b>
Mean	33.00	27.60
SD	17.03	23.12
Minimum	15.00	7.00
Median	30.00	23.00
Maximum	60.00	85.00

Tabelle 11: Druckgradient vor und nach Redilatation.

Bei 3 der 10 Kinder ist ein Anstieg des Druckgradienten nach erfolgter Reintervention zu erkennen, aber nur ein Kind entwickelte eine deutliche Restenose. Dieses Kind litt zusätzlich an einem Noonan Syndrom, eine weitere Therapie war zu diesem Zeitpunkt noch nicht erfolgt.

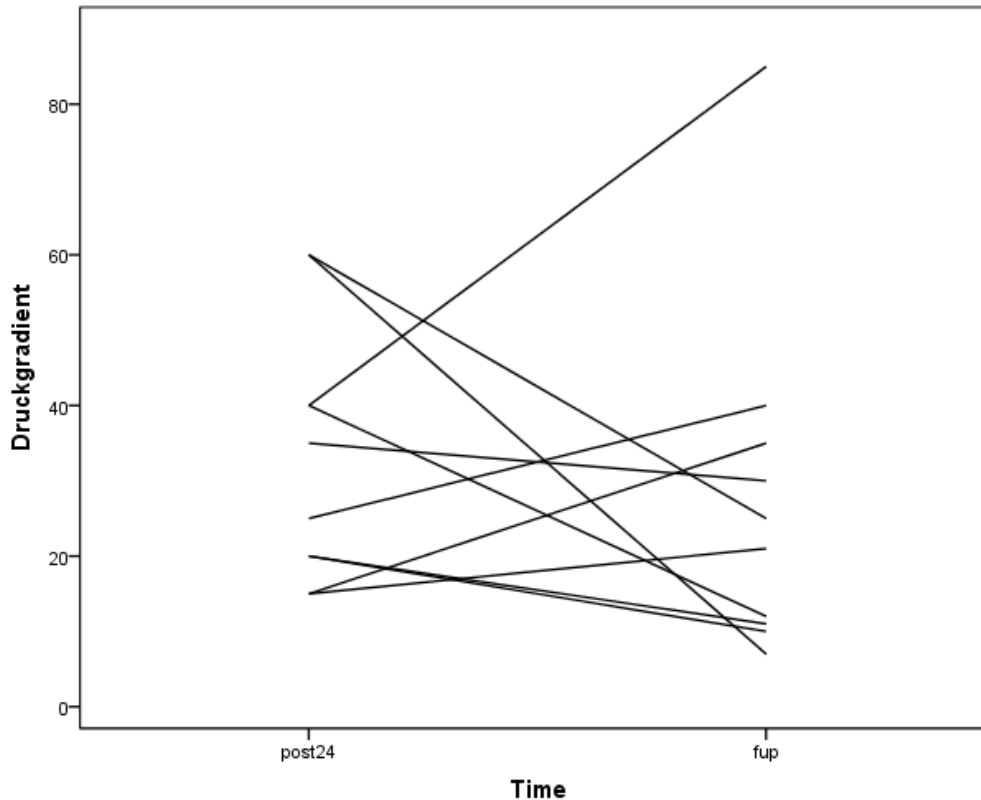


Abbildung 23: Druckgradient vor und nach Redilatation.

#### 4.5.8 Todesfälle

Drei Monate nach einer komplikationslosen BVP am zehnten Lebenstag verstarb ein Kind 10 Tage nach einer transanulären Patchplastik bei hochgradiger Pulmonalstenose und zusätzlicher milder Aortenstenose. Postoperativ kam es rasch zu einem Low-Cardiac-Output mit metabolischer Azidose und Oligurie. Die Stabilisierung der Hämodynamik konnte nur durch Volumengabe und SM-Therapie durchgeführt werden, da aufgrund eines massiv hypertrophen rechten Ventrikels eine Katecholamintherapie nur eingeschränkt möglich war. Im weiteren Verlauf kam es zu einer ausgeprägten Oxygenierungsstörungen durch ein Lungenödem und zu einem Pseudomonasinfekt. Am zehnten postoperativen Tag kam es zu einer kardiorespiratorischen Verschlechterung mit Bradycardie und Asystolie. Das Kind verstarb an den Folgen eines Low-Cardiac-Output-Syndroms mit mechanischer Entkoppelung.

#### 4.5.9 Eventfreiheitstabelle und –kurve

Eventfreies Überleben war definiert als der Zeitraum von der ersten BVP bis zum Zeitpunkt eines Ereignisses. Als Events oder Ereignisse wurden Reinterventionen (re-BVP oder Operation) und Todesfälle gesehen, eine genauere Differenzierung dieser erfolgte nicht.

Die unten stehende Kaplan – Meier Kurve (Abb.24) beschreibt die Freiheit von einem Event über den Beobachtungszeitraum. Kein Event nach einer Beobachtungszeit von  $111,18 \pm 77,44$  Monaten zeigten 75 von 90 PatientInnen (83,3%). In Abbildung 25 ist das eventfreie Überleben in den Altersgruppen dargestellt, es zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Zeit ohne Event zwischen den Altersgruppen.

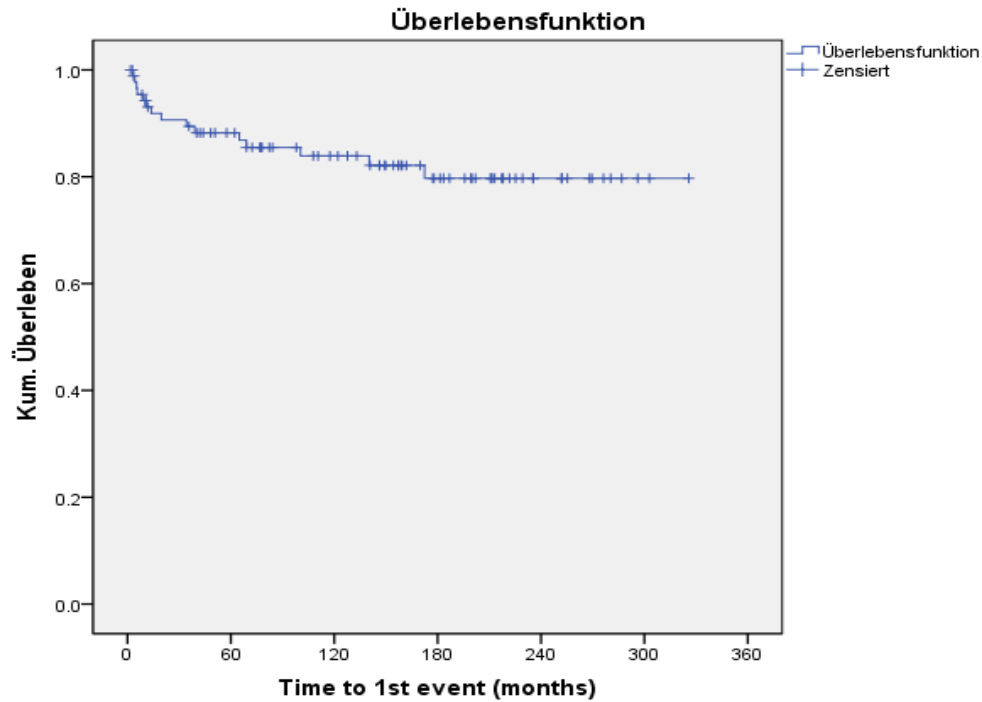


Abbildung 24: Überlebensfunktion über eine Zeitspanne von 24 Jahren

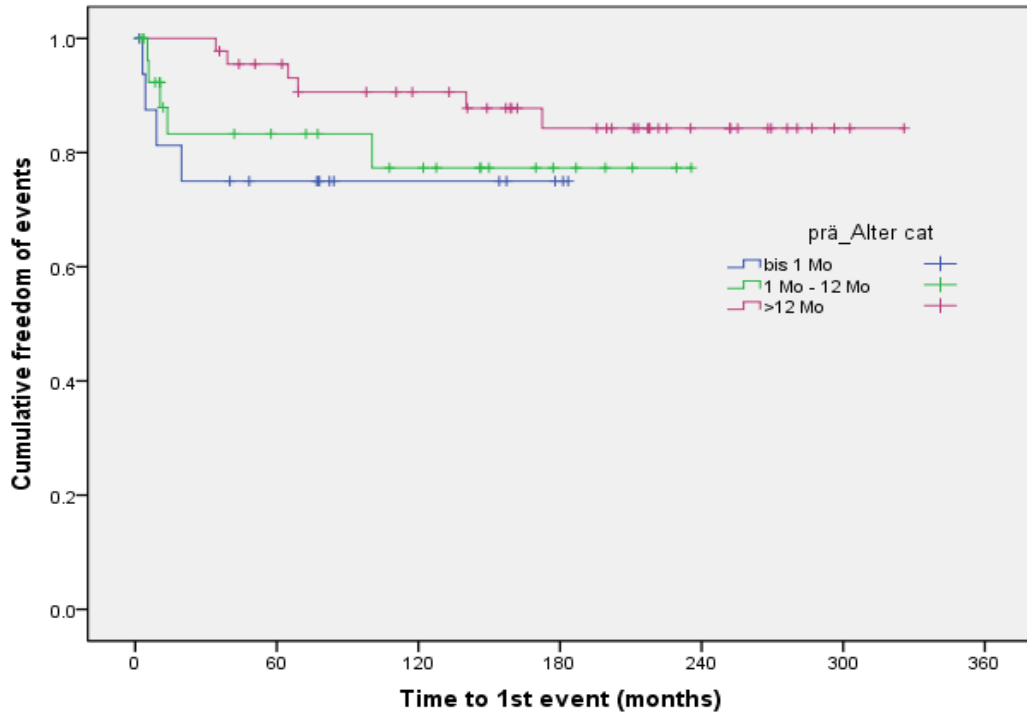


Abbildung 25: Überlebensfunktion in den Altergruppen über eine Zeitspanne von 24 Jahren

4.5.10 Überblick

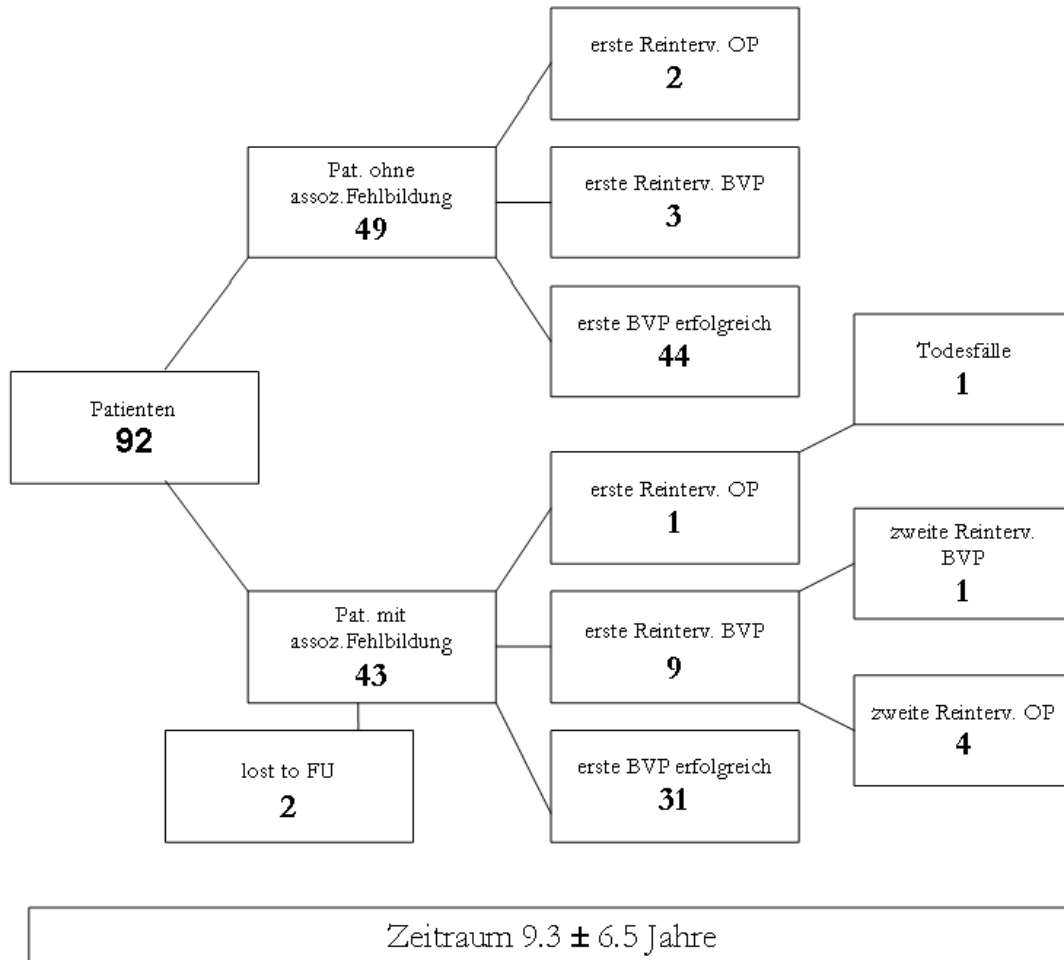


Abbildung 26: Flow-Chart: Klinischer Verlauf von 92 PatientInnen im Überblick

## 5 DISKUSSION

Die Therapie von valvulären Pulmonalstenosen durch Ballondilatation wird in der Literatur als die Behandlungsmethode der Wahl beschrieben, es handelt sich um eine sichere und effektive Technik mit geringem Komplikations- und Mortalitätsrisiko. (Buheitel, et al., 2001; Hatem, et al., 2004; McCrindle & Kan, 1991; Rao, 2005; Rey, et al., 1988; Sullivan, et al., 1985; Tynan, et al., 1985)

Die heute weltweit verbreitete Technik der BVP wurde 1982 durch Kan et al. erstmals beschrieben. Seither hat diese Technik viele Veränderungen erfahren und entwickelte sich zu einer sehr erfolgreichen Alternative zu chirurgischen Interventionen. (Kan, et al., 1984; McCrindle & Kan, 1991; O'Connor, et al., 1994; Hatem, et al., 2004; Rao, 2007) Solange nur mittelfristige Ergebnisse im Vergleich der BVP zur chirurgischen Intervention berücksichtigt wurden, war die Effektivität der BVP unterschätzt worden. (Chen, 1996). Langzeitergebnisse sind immer noch selten, dennoch konnte ein adäquater Vergleich der Behandlungsmethoden unternommen werden, welcher die Effektivität der BVP im Langzeitverlauf belegt. (Buheitel, et al., 2001; Hatem, et al., 2004; Jarrer, et al., 1992; McCrindle & Kan, 1991; O'Connor, et al., 1994; Rao, 2005; Rao, 2007)

### 5.1 STUDIENABLAUF

Von 107 PatientInnen, die seit Einführung der BVP an der Grazer Universitätsklinik für Kinderkardiologie durch Ballondilatation behandelt wurden, konnten 92 gemäß der angeführten Kriterien in die Studie aufgenommen werden.

Die Indikation zur BVP wurde, wie auch in anderen Arbeiten beschrieben, im Allgemeinen bei einem systolisch transvalvulären Gradienten von  $\geq 50$  mmHg bei normalem Herzindex oder bei Zeichen der Rechtsherzdekompensation beim Neugeborenen gestellt. (Buheitel, et al., 2001; Rao, 1998)

Bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien hatten wir ähnliche Richtlinien wie andere Autoren. PatientInnen mit komplexen kardialen Fehlbildungen wurden ausgeschlossen. (Buheitel, et al., 2001; Rao, 1999) PatientInnen mit weniger komplexen Fehlbildungen (Noonan Syndrom) und nicht hämodynamisch wirksamen Herzfehlern wurden in die Studie aufgenommen.

Das durchschnittliche Alter unserer PatientInnen war mit  $35,29 \pm 53,07$  Monate (0-258) und einem Median von 12,27 Monaten im Vergleich eher niedrig. Der klinische Zustand der Kinder war im Allgemeinen gut. Kinder mit assoziierten Fehlbildungen wurden als Teil des gesamten PatientInnenkollektivs und als eigenständige Gruppe betrachtet, dementsprechend wurden auch ihre Daten bearbeitet. Auf eine geschlechtergetrennte Betrachtung wurde von uns ebenso wie von vielen

anderen Autoren verzichtet. (Buheitel, et al., 2001; McCrindle & Kan, 1991; Rao, 1998; Echingo; et al., 2001; O'Connor, et al., 1994)

## 5.2 LANGZEITERGEBNISSE

Rao et al. (1999) publizierte Ergebnisse eines Follow Ups über 10 Jahren, bis dahin waren die längsten Follow Up Untersuchungen nach 58,8, 62,4 und 63,6 Monaten durchgeführt worden. Neuere Studien berichten seither lediglich über Langzeitverläufe von 5 bis 6 Jahren. (Echingo, et al., 2001; Hatem, et al., 2004; Rao, 2005) Der Beobachtungszeitraum in unserer Studie erstreckt sich im Mittel auf  $111,18 \pm 77,44$  Monate und ist somit länger als der der meisten Langzeitstudien. Die Ergebnisse unserer Arbeit bringen somit angesichts der ständigen Weiterentwicklung der BVP und des langen Beobachtungszeitraumes, Langzeitergebnisse mit neuen Aspekten.

### 5.2.1 Druckgradient im Langzeitverlauf

Der Druckgradient über der Pulmonalklappe entsprach bei der Nachkontrolle im Mittel  $21,40 \pm 15,71$  mmHg (4-100), bei 82 von 90 PatientInnen (91,11%) lag der Dopplergradient bei der Kontrolluntersuchung  $\leq 40$  mmHg und bei 76 der 90 PatientInnen (84,44%) war der Druck-gradient  $\leq 30$  mmHg.

McCrindle & Kan (1991) berichten in ihrem Follow Up von 4,9 Jahren von 46 PatientInnen mit einem bleibenden Gradienten von  $20 \pm 13$  mmHg im Mittel. Rao et al. (2005) untersuchten 85 PatientInnen, die während 11 Jahren durch Ballondilatation therapiert worden waren, nach 5 und 10 Jahren. Der Dopplergradient betrug nach 10 Jahren  $17 \pm 15$  mmHg. Bei Buheitel et al. hatten 86% der Kinder einen Druckgradienten  $\leq 40$  mmHg und bei 70% war dieser  $\leq 30$  mmHg.

In Tabelle 12 sind die Ergebnisse einiger Autoren dargestellt. Die Ergebnisse unserer Studie liegen bezogen auf die PatientInnenzahl und den Langzeitverlauf der Druckgradienten im Mittelfeld, die Beobachtungszeit ist hingegen länger als bei den meisten anderen Autoren.

	n	vor BVP	nach BVP		Follow Up
unsere Ergebnisse	90	$63 \pm 20$	$25 \pm 13$	$21 \pm 16$	$9,3 \pm 6,5$ Jahre
Jarrer 1999	62	$98 \pm 40$	$32 \pm 23$	$19 \pm 9$	$6,4 \pm 3,4$ Jahre
Rao 1999	85	$87 \pm 38$	$26 \pm 22$	$17 \pm 15$	10 Jahren
O'Connor 1992	24	$76 \pm 5$	$35 \pm 3,2$	$24 \pm 2,7$	$5,3 \pm 0,3$ Jahre

## DISKUSSION

Echingo 2001	172	61±27	28±20	16±10	6 Jahre
Hatem 2004	189	70±30	25±20	26±19	4,39±3 Jahre
McCrinkle & Kan 1991	46	88±35	42±14	20±13	4,6±1,9 Jahre
Rao 2005	150	62±29	23±20	17±11	3,7±19,3 Jahre
Witsenburg 1993	92	61±34	27±20	21±10	3±1,7 Jahre

Tabelle 12: Langzeitergebnisse einiger Autoren im Überblick

### 5.2.2 Komplikationen

Komplikationen kommen bei der Ballonvalvuloplastie sehr selten vor, nach Rao et al. liegen das Letalitätsrisiko bei 0,24 und das Risiko schwerwiegender Komplikationen bei 0,34 Prozent. Diese Daten beziehen sich auf ein Review über Studien an 26 Institutionen, an denen insgesamt 822 Ballonvalvuloplastien vorgenommen wurden. (Rao, 2007)

An der Grazer Universitätsklinik verliefen alle Ballondilatationen mit einer Ausnahme komplikationslos (98,91%). Bei einem Kind (1,09%) traten während der Intervention selbstlimitierende Rhythmusstörungen auf, trotzdem konnte die Ballondilatation fortgeführt werden.

### 5.2.3 Reinterventionen

Insgesamt wurde bei 15 von 90 PatientInnen (16,67%) eine Reintervention notwendig.

In der Zeit von der ersten Intervention bis zum Follow Up nach 111,18±77,44 Monaten war an 12 PatientInnen eine erneute BVP notwendig und für 3 PatientInnen musste eine chirurgische Intervention geplant werden. Die Ballondilatationen erfolgten im Mittel nach 34,3±37,9 (3-95) Monaten, die Operationen fanden 2 und 3 Monate bzw. 5 Tage nach der ersten BVP statt.

4 der 15 (26,67%) PatientInnen bei denen eine Reintervention notwendig wurde hatten die BVP bereits im Neugeborenenalter und weitere 5 (33,33%) im ersten Lebensjahr.

10 von 15 PatientInnen, an denen eine Reintervention durchgeführt wurde, waren Kinder mit zusätzlichen Fehlbildungen.

Bei 5 Kindern wurde nach der ersten Re-BVP ein dritter Eingriff nötig, viermal wurde eine operative Korrektur durchgeführt, einmal führte eine neuerliche BVP zum Erfolg.

### 5.2.3.1 Ballon-Klappen-Ratio

Ein in der Literatur häufig diskutiertes Thema ist das Größenverhältnis des Klappendiameters und des über der Klappe positionierten Ballons. Rao et al. berichten in mehreren Arbeiten darüber. Die empfohlene Ballon-Klappen-Ratio beträgt seit einigen Jahren 1,20 bis 1,25mm anstelle der 1,20 bis 1,40. Kleinere Ballons ermöglichen eine ausreichende Dehnung der Stenose bei gleichzeitiger Vorbeugung einer Pulmonalinsuffizienz im Langzeitverlauf. Wird ein zu kleiner Ballon gewählt, ist mit einer höheren Reinterventionsrate zu rechnen. (Rao, 2007)

Bei 10 von 15 PatientInnen, die eine weitere BVP benötigten, war die Ballon-Klappen-Ratio kleiner der empfohlenen 1,20-1,25. Bei diesen PatientInnen liegt die Ballon-Klappen-Ratio bei der ersten BVP im Mittel bei  $1,14 \pm 0,14$  (Median von 1,14). Es ist jedoch zu vermerken, dass im Allgemeinen sowohl die Ballon-Klappen-Ratio ( $1,18 \pm 0,12$ ) als auch die Reinterventionsrate eher niedrig waren. Eine statistische Signifikanz konnte allerdings nicht erreicht werden.

Als weitere Ursache für eine Reintervention wird ein Druckgradient von  $>30$  mmHg 24 Stunden nach der BVP gezählt. (Rao, 1989) Unsere PatientInnengruppen zeigen folgende Ergebnisse: Bei 8 der 15 PatientInnen (53,33%), bei denen eine weitere Intervention notwendig war, war nach der BVP ein Druckgradient von  $>30$  mmHg gemessen worden. 4 dieser PatientInnen wurden durch eine erneute BVP therapiert, die Druckgradienten hatten nach der ersten BVP zwischen 35 und 60 mmHg betragen. Ein Kind mit einem Druckgradienten von 65 mmHg wurde einer re-BVP unterzogen und im Anschluss operiert. Die verbleibenden 3 PatientInnen erhielten mit einem Druckgradienten zwischen 40 und 60 mmHg als erste Reintervention eine Operation. In weiterer Folge verstarb eines dieser 3 Kinder am zehnten postoperativen Tag an einem Low-Cardiac-Output-Syndrom. (Tab.13)

Von den verbleibenden 7 PatientInnen, an denen trotz des „optimalen“ Gradienten von  $\leq 30$  mmHg eine Reintervention notwendig wurde, wurden 3 nach re-BVP operiert, einmal wurde eine zweite re-BVP notwendig und dreimal reichte eine Reintervention mit BVP aus.

Unabhängig davon, ob die optimale BaPV-Ratio von 1,20 – 1,25 eingehalten werden konnte oder nicht, wurde insgesamt bei mittlerer BaPV-Ratio von  $1,18 \pm 0,12$  (0,83-1,50) eine deutliche Senkung des Druckgradienten erreicht. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ließ sich nicht nachweisen. Auch eine Senkung des Druckgradienten auf  $\leq 30$  mmHg bei optimaler BaPV-Ratio zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Trotzdem ist zu erwähnen, dass keines der Kinder, das eine Reintervention benötigte, beide als prognostisch günstig beschriebene Faktoren erfüllte (Druckgradienten  $\leq 30$  mmHg und optimaler BaPV-Ratio von 1,20-1,25), somit lässt sich weiterhin ein prognostisch günstiger Einfluss der „optimalen“ BaPV-Ratio bei gleichzeitiger Senkung des Druckgradienten vermuten, aber nicht belegen.

DISKUSSION

PatientInn	Alter bei BVP	assoziierte Fehlbildung	BaPV- Ratio	Gradient unmittelbar postinterventionell	Reintervention
E.S.	NGB	milde Aortenstenose	1,00	50	OP (verstorben 10 Tage postop.)
E.K.	>1a	keine	1,38	60	OP
F.F.	>1a	infund. PST	1,00	<30	re-BVP, OP
G.V.	1-12 Monate	PFO	1,00	60	re-BVP
H.A.	1-12 Monate	VSD, PFO, PDA	1,20	65	re-BVP, OP
H.M.	>1a	Noonan -Syndrom	1,17	40	re-BVP
H.C.	1-12 Monate	ASD II	1,00	35	re-BVP
K.L.	NGB	keine	1,14	41	re-BVP
L.D.	1-12 Monate	PDA	1,33	<30	re-BVP
L.F.	1-12 Monate	keine	1,00	40	OP
M.F.	>1a	infund. PST	1,36	<30	re-BVP,OP
M.T.	>1a	ASD II	1,00	<30	re-BVP, re-BVP
P-M	>1a	keine	1,14	<30	re-BVP
S.O.	1-12 Monate	keine	1,00	<30	re-BVP
Z.L.	NGB	PFO	1,33	<30	reBVP,OP

Tabelle 13 PatientInnen mit Reintervention im Überblick

### 5.2.3.2 Assoziierte Fehlbildungen

Unsere Datenanalyse ergab bei 49 von 92 PatientInnen (53,26%) eine valvuläre Pulmonalstenose ohne zusätzliche Fehlbildung. Bei 43 PatientInnen (46,74%) wurde ein zusätzlicher Defekt, der hämodynamisch nicht wirksam war, festgestellt. 34 PatientInnen (79,07%) zeigten eine, 6 PatientInnen (13,95%) zwei und 3 PatientInnen (6,98%) drei assoziierte Fehlbildungen. Dazu zählten: PFO und ASD II in 33 Fällen (76,74%), infundibuläre Pulmonalstenosen in 7 Fällen (6,59%), VSD in 3 Fällen (6,98%), PDA in 6 Fällen (13,95%), ein ASD I (2,33%), 2 PatientInnen mit Noonan-Syndrom (4,65%) und eine milde Aortenstenose in einem Fall (2,33%). In einer Arbeit von Rao et al. 1999 wiesen 46% der 85 PatientInnen assoziierte Defekte auf, zu 45% waren es PFO, 9% hatten andere Defekte und 1,2% waren PatientInnen mit Noonan Syndrom.

Auch einige andere Autoren berichten über assoziierte Fehlbildungen, eine genauere Analyse der Auswirkungen eines zusätzlichen Defektes auf den Langzeitverlauf dieser PatientInnen wurde in keiner der Arbeiten diskutiert. (Buheitel, 2001; Jarrer, 1999; Rao, 1998; Rao, 1999) Lediglich Rao et al. (1999) sehen eine mögliche Erklärung für höhere Reinterventionen bei Neugeborenen mit kritischen PST in höheren Komplikationsraten, höheren Restgradienten und assoziierten Defekten. In unserer Arbeit war bei 10 von 15 Kindern, die einer Reintervention unterzogen wurden, ein zusätzlicher Defekt zu beobachten und alle Kinder, die im Follow Up nach den erfolgten Reinterventionen eine Restenose (4/90) zeigten, waren Kinder mit assoziierten Fehlbildungen. Insgesamt hatten 10 der 43 Kinder (23,26%) mit assoziierter Fehlbildung eine Reintervention benötigt, während nur 5 der 49 Kindern (10,20%) ohne zusätzlichen Defekt eine weitere Therapie erhielten. Eine zweite Reintervention war nur bei Kindern mit zusätzlichen Fehlbildungen erforderlich gewesen.

### 5.2.3.3 Restenosen nach Reintervention

Restenosen waren ab einem Druckgradienten von  $\geq 50$  mmHg definiert. Auch nach der Durchführung der notwendigen Reinterventionen wurden im Follow Up 4 PatientInnen (4,49%) mit einem Gradienten von  $\geq 50$  mmHg ermittelt. Bei 2 der 4 PatientInnen war ein Druckgradient von 50 bzw. 55 mmHg dokumentiert worden, keiner dieser PatientInnen erhielt zuvor eine zweite BVP oder eine Operation. Die beiden anderen PatientInnen mit Restenose zeigten Gradienten von 60 und 65 mmHg. Beide hatten zuvor eine zweite BVP erhalten und bei dem Kind mit einem Gradienten von 60 mmHg war zusätzlich noch eine OP notwendig gewesen. Die Anzahl von Restenosen reichte in verschiedenen Studien von 4,8% bis 21%, abhängig von der Größe des verwendeten Ballons. (Jarrer, et al., 1999; Rao, 1998) Rao et al. (1998) berichten bei 11% der PatientInnen von Restenosen in den ersten zwei Jahren nach der Intervention. Jarrer et al. (1999) beschreiben in einer Studie 3 Restenosen bei 62 PatientInnen (4,8%) und erklären diesen Erfolg durch die Wahl einer BaPV-Ratio von  $1,4 \pm 0,38$  entgegen der Empfehlungen vieler anderer Autoren. Rao et al. berichten in einer Studie über die Ursache des Auftretens von Restenosen über folgende prädisponierende Faktoren: die Verwendung von zu kleinen Ballons ( $< 1,2$ ) und einen Gradienten unmittelbar nach der BVP von  $> 30$  mmHg. (Rao, 2007; Rao, 1989)

Bei vorangegangener BVP gilt für Restenosen die Redilatation als Therapieempfehlung. (Rao, 2007)

### 5.2.4 Pulmonalinsuffizienz

Im Langzeitverlauf findet sich als Folge der BVP häufig eine, meist geringgradige, PI. (Buheitel, et al., 2001) Dies ist dadurch zu erklären, dass bei der BVP die Behebung der Stenose durch eine

Trennung der Kommissuren, eine Ruptur oder sogar durch einen Abriss der Taschen geschieht. (Hatem, et al., 2004) Zu große Ballons haben keinen Vorteil gegenüber kleineren. Beste Ergebnisse lassen sich mit Ballons, deren Diameter 1,2 bis 1,25mal dem Klappendurchmesser entspricht, erzielen. (Rao, 1987; Rao, 1988) Sie ermöglichen eine ausreichende Dehnung der Stenose und führen meist zu keiner Zerstörung der Strukturen. (Rao, 2007)

Viele Studien berichten über hohe Raten von PI nach BVP. (McCrindle & Kan, 1991; O'Connor, et al., 1994; Witsenburg, et al., 1993) Die Pulmonalinsuffizienzrate war in den meisten Berichten höher als bei uns. Von besonders hohen Raten an PI berichten McCrindle & Kan (1991), Rao (1999) und Hatem et al. (2004) mit 89%, 87% und 95% im Follow Up.

Im Langzeitverlauf zeigten bei uns 57 (63,33%) aller Kinder keine PI, 24 (26,97%) zeigten eine PI ersten Grades, 8 (8,99%) der Kinder wiesen eine PI zweiten Grades auf und ein Kind zeigte in der Echokardiographie eine höhergradige PI. Bei 4 von 24 (16,66%) unserer PatientInnen mit einer PI ersten Grades war ein Ballon größer 1,25mal des Klappendurchmessers gewählt worden und bei nur einem Kind mit einer höhergradigen PI war dies der Fall. Insgesamt waren eher kleine Ballons gewählt worden, wie bereits erwähnt lag die mittlere BaPV-Ratio bei  $1,18 \pm 0,12$  (0,83-1,50). 11 der 57 Kinder (19,30%) ohne PI und 7 der 24 Kinder (29,17%) mit erstgradiger PI waren ebenso wie 2 der 8 Kinder (25%) mit zweitgradiger PI und das Kind mit höhergradiger PI mit einem Ballon innerhalb der empfohlenen BaPV-Ratio therapiert worden, alle anderen Kinder waren mit Ballons kleiner 1,20mal dem Klappendiameter behandelt worden. Rao et al. (2005) beschreiben ähnlich niedrige Werte. 24% zeigten eine PI (22% waren moderat und 2% waren höhergradig). Dennoch war in kaum einer der Arbeiten von einer Operation aufgrund der PI zu lesen. (Buheitel, et al., 2001; Hatem, et al., 2004; Jarrer, et al., 1999; McCrindle & Kan, 1991; O'Connor, et al., 1994; Rao, 2007; Rao, 2005; Witsenburg, et al., 1993;)

### 5.3 STUDIENERFOLG

Rao et al. berichten in einer Studie über 80 PatientInnen im Alter von  $7 \pm 6,4$  Jahren, die einer BVP unterzogen wurden. Der Erfolg der BVP wurde nach 1,2,5 und 10 Jahren evaluiert und es war bei 94%, 89%, 88% und 84% der PatientInnen keine weitere Intervention notwendig geworden.

Auch andere Autoren fanden Erfolgsraten um 80%. (Buheitel, et al., 2001; McCrindle & Kan, 1991) Hatem, et al. (2004) berichten in einer Studie mit 189 PatientInnen von Reinterventionsfreiheit in 94,39%, 92,29%, 87,38%, 82,46% und 64,48% nach 1, 2, 5, 8 und 10 Jahren. Bei 83,30% unserer PatientInnen (75/90) war über einen Zeitraum von  $9,3 \pm 6,5$  Jahren keine Reintervention notwendig. Eine Senkung des Dopplergradienten auf  $\leq 40$  mmHg konnten wir bei 91,11% (82/90) unserer PatientInnen erzielen, bei 84,44% (76/90) lag der Druckgradient sogar  $\leq 30$  mmHg. Bei 4 von 90

PatientInnen (4,44%) stieg der Gradient im Follow Up  $\geq 50$  mmHg, das heißt 95,51% blieben ohne Restenose.

Unsere Ergebnisse und unser PatientInnenkollektiv waren denen vieler Institutionen, die über kurz- und langfristige Ergebnisse von PatientInnen nach BVP berichteten, in Bezug auf demographische Daten und medizinische Parameter ähnlich. Es gab allerdings auch Unterschiede. Unsere PatientInnen unterschieden sich von denen in anderen Studien in einem sehr hohen Anteil an verdickten bzw. dysplastischen Pulmonalklappen (60,87%), deren genauere Differenzierung retrospektiv nicht mehr möglich war und somit auch keine Auswertung erfolgen konnte. Die Anzahl an PI hingegen war im Follow Up im Vergleich gering. (Tynan, et al., 1985; Sullivan, et al., 1985; Buheitel, et al., 2001; Rao, 2007; Rao, 2005; McCrindle & Kan, 1991; Hatem, et al., 2004; O'Connor, et al., 1994)

Unsere Arbeit unterscheidet sich auch im Hinblick auf die Länge der Beobachtungszeit sowie in Bezug auf die Beurteilung von assoziierten Fehlbildungen über den gesamten Zeitraum.

Das Risiko für Kinder mit assoziierten Defekten eine Reintervention zu benötigen war gegenüber Kindern ohne zusätzliche Fehlbildungen deutlich höher.

#### **5.4 LIMITIERENDE FAKTOREN**

Anhand der Krankenakten wurden alle Daten der PatientInnen retrospektiv analysiert. Eine retrospektive Datenanalyse beinhaltet einige limitierende Faktoren. Ein retrospektives Vorgehen bedeutet immer eine gewisse Subjektivität der Daten. In unserer Studie war dies bei der Beurteilung der Morphologie der Pulmonalklappe und bei der Einschätzung des Schweregrads einer Pulmonalinsuffizienz besonders deutlich. Um eine einheitliche Definition in unseren Aufzeichnungen zu wahren, beschlossen wir im Vorfeld nicht zwischen der Beschreibung einer dysplastischen und einer verdickten Pulmonalklappen zu unterscheiden und konnten somit keine Analyse über die Auswirkungen der Klappenmorphologie auf den Langzeitverlauf von PatientInnen nach BVP durchführen. Bei der Beurteilung des Pulmonalinsuffizienzgrades einigten wir uns auf folgende Lösung: War eine PI als moderat beschrieben, wurde dies von uns als eine zweitgradige PI dokumentiert, eine milde PI war in unseren Aufzeichnungen als eine erstgradige PI vermerkt. Ein weiterer limitierender Faktor waren fehlende Daten, 3 Kinder mussten aufgrund nicht ausreichender Daten von der Studie ausgeschlossen werden. Wegen mangelnder Aufzeichnungen über Trikuspidalinsuffizienz und TAPSE musste auf die Analyse dieser Parameter verzichtet werden. Follow Up Kontrollen zu genau definierten Zeitpunkten, nach einem, zwei, drei, fünf und zehn Jahren wären für die Auswertung und die Vergleichbarkeit mit Sicherheit sehr hilfreich und sinnvoll, jedoch auch sehr aufwendig und retrospektiv nicht möglich.

---

## 5.5 SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Ballonvalvuloplastie wurde in den vergangenen 24 Jahren an der Grazer Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde angewendet. Mit der vorliegenden Arbeit konnte der Erfolg dieser Therapiemöglichkeit analysiert und dokumentiert werden. Auch aus anderen Studien an unterschiedlichen Institutionen geht die erfolgreiche Anwendung von BVP bei Neugeborenen, Kindern und Erwachsenen hervor.

Die Indikationsstellung ist ähnlich der bei chirurgischen Maßnahmen. Ab einem Druckgradienten von 50 mmHg bei normalem Herzindex oder bei Zeichen der Rechtsherzdekompensation beim Neugeborenen sollte eine BVP vorgenommen werden. Follow Up Untersuchungen durch Echokardiographie und Dopplersonographie sind ausreichend. Auf eine invasive Beurteilung der Pulmonalklappe kann somit bei Nachkontrollen verzichtet werden.

Langzeitergebnisse ermöglichen den Vergleich von BVP mit chirurgischen Interventionen, wobei auch in unserer Studie bei 7 PatientInnen eine operative Korrektur erfolgen musste. Die BVP wird mit der chirurgischen Maßnahme als vergleichbar oder besser beschrieben. Komplikationen bei BVP sind selten.

Restenosen sind ab einem Gradienten von 50 mmHg definiert. Über die Ursachen von Restenosen wurde in mehreren Studien berichtet. Entscheidenden Einfluss auf die Entstehung einer Restenose hat die Ballon-Klappen-Ratio. Der empfohlene Ballon-Klappen-Quotient sollte 1,2 bis 1,25 betragen. Ein Druckgradient von  $\leq 30$  mmHg unmittelbar postinterventionell stellt im Langzeitverlauf ebenso einen günstigen Faktor dar. Bei vorangegangener BVP sollten auch Restenosen durch Ballondilatation therapiert werden. Die Ballon-Klappen-Ratio hat auch auf die Entstehung von PI einen entscheidenden Einfluss, die Wahl des Ballons sollte deshalb streng nach den Empfehlungen erfolgen.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

- Apitz J, et al. 2002, *Pädiatrische Kardiologie, Erkrankungen des Herzens bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und Heranwachsenden*, 2. Auflage, Steinkopff Verlag, Darmstadt.
- Buheitel G, Böhm B, Hoch A, et al. (2001). Die Ballondilatation der Pulmonalklappe: Kurz-, mittel und langfristige Ergebnisse. *Z Kardiol*, 90, 503-509
- Chen CR, Cheng TO, Huang T, et al. (1996). Percutaneous balloon valvuloplasty for pulmonic stenosis in adolescents and adults. *N Engl J Med*, 335, 21-5
- Dähnert I, Lurz P, Riede FT. (2010). Erwachsene mit angeborenem Herzfehler: interventionelle versus operative Therapie- die Sicht der Kardiologen. *Dtsch med Wochenschr*, 135: 618
- Echingo S. (2001). Balloon valvuloplasty for congenital heart diseases: immediate and long-term results of multi-institutional study. *Pediatrics Int*, 43, 542-7
- Ganten D, Ruckpaul K 2005, *Molekularmedizinische Grundlagen von fetalen und neonatalen Erkrankungen*, 1. Auflage, Springer Verlag, Heidelberg.
- Harrild DM, Powell AJ, Trang TX, et al. (2010). Long-term pulmonary regurgitation following balloon valvuloplasty for pulmonary stenosis: risk factors and relationship to exercise capacity and ventricular volume and function. *J Am Coll Cardiol*, 55, 1041-7.
- Hatem DM, Castro I, Haertel JC, et al. (2004). Short- and Long-term Results of Percutaneous Balloon Valvuloplasty in Pulmonary Valve Stenosis. *Arq Bras Cardiol*, 82 (3), 228-34.
- Jarrer M, Betout F, Farhat MB, et al. (1999). Long-term invasive and noninvasive results of percutaneous balloon pulmonary valvuloplasty in children, adolescents and adults. *Am Heart J*, 138, 950-954.
- Kan JS, White RI, et al. (1984). Percutaneous transluminal balloon valvuloplasty for pulmonary valve stenosis. *Circulation*, 69, 554-560
- Keck EW, Hausdorf G 2002, *Pädiatrische Kardiologie, Neugeborene - Säuglinge - Kinder – Jugendliche*, 5. Auflage, Urban & Fischer Verlag, München.
- Larry A. Latson MD. (2010). Balloon Pulmonary Valvuloplasty, Pulmonary Regurgitation, and Exercise Capacity: The Good, the Bad, and the Not Yet Clear. *J Am Coll Cardiol*, 55, 1048-9.
- McCrinkle B, Kan J. (1991). Long-term results after balloon pulmonary valvuloplasty. *Circulation*, 83, 1915-22.
- Moura C, Carrico A, Baptista J, et al. (2004). Balloon Pulmonary Valvotomy Performed in the First Year of Life. *Rev Port Cardiol*, 23(1),55-63
- O'Connor BK, Beekman RH, Lindauer A, et al. (1992). Intermediate-term Outcome after Pulmonary Balloon Valvuloplasty comparison with a matched Surgical Control group. *J Am Coll Cardiol*, 20,169-73.
- Rao PS. (2005). Balloon Pulmonary Valvuloplasty in Children (editorial). *J Invasive Cardiol*, 17, 323-325

- Rao PS. (1989). Balloon pulmonary valvuloplasty: A review. *Clin Cardiol*, 12, 55-74.
- Rao PS. (1988). Further observations on the effect of balloon size on the short-term and intermediate term results of balloon dilatation of the pulmonary valve. *Br Heart J*, 60, 507-11.
- Rao PS. (1987). Influence of balloon size on the short-term and long-term results of balloon pulmonary valvuloplasty. *Tex Heart Inst J*, 14, 57-61.
- Rao PS. (1998). Interventional Pediatric Cardiology: State of the Art and Future Directions. *Pediatr Cardiol*, 19, 107-124
- Rao PS. (1999). Long-term follow-up results after balloon dilatation of pulmonic stenosis, aortic stenosis and coarctation of the aorta: A review. *Prog Cardiovasc Dis*, 42, 59-74
- Rao PS. (2007). Percutaneous Balloon Pulmonary Valvuloplasty: State of the Art. *Cathet Cardiovasc Int*, 69, 747-763
- Rao PS. (1996). Transcatheter treatment of pulmonic stenosis and coarctation of the aorta: The experience with percutaneous balloon dilatation. *Br Heart J*, 56, 250-258.
- Rey C, Marche P, Francart C, Dupuis C. (1988). Percutaneous transluminal balloon valvuloplasty of congenital pulmonary valve stenosis, with a special report on infants and neonates. *J Am Coll Cardiol*, 11, 815-820.
- Schmaltz AA, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V. 2007, *Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in der Pädiatrischen Kardiologie*, 1. Auflage, Elsevier Urban & Fischer Verlag, München.
- Schmaltz AA, Neudorf UE, Galal MO. (2001). *Dilatation von Klappen- und Gefäßstenosen*. Monatsschr Kinderheilkd 149,1011-1017
- Schönau E, und Beuth J. (Hrsg.) 2005, *Pädiatrie integrative, konventionelle u. komplementäre Therapie*, 1. Auflage. Elsevier Urban & Fischer, München.
- Speer CP, Gahr M 2009, *Pädiatrie*, 3. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg.
- Stark J, De Leval M 2006, *Surgery of Congenital Heart Defects*, WB Saunders Company, Philadelphia.
- Sullivan ID, Robinson PJ, McCartney FJ, et al. (1985). Percutaneous balloon valvuloplasty for pulmonary valve stenosis in infants and children. *Br Heart J*; 54, 435-41.
- Tynan M, Baker EJ, Rohmer J, Jones ODH, Reidy JF, Joseph MC, Ottenkamp J. (1985). Percutaneous balloon pulmonary valvuloplasty. *Br Heart J*, 53, 520-524.
- Witsenburg M, Talsma M, Rohmer J, Hess J. (1993). Balloon valvuloplasty for valvular pulmonary stenosis in children over 6 months of age: Initial results and long-term follow up. *Eur Heart J*, 14, 1657-1660

# 7 ANHANG

## Datenerhebungsbogen

### PatientInn:

Name:

Geburtsdatum:

Geschlecht:

..... / ..... / .....

m ~ / w ~

Assoziierte Fehlbildungen:

Noonan           ▪  
 Turner            ▪  
 andere            .....

### Hk-Dil.:

Hk-Datum:

Alter bei Hk:

KG bei Hk:

KOF bei Hk:

.... / .... / .....

..... a

..... kg

..... m<sup>2</sup>

	ja	nein
Beatmung	▪	▪
Katecholamine	▪	▪
Diuretika	▪	▪
PGE <sub>1</sub>	▪	▪
andere	▪	▪

### Echo:

Durchmesser der Klappe

Druckgradient:

Morphologie:

.....mm

max.....mmHg

Dysplastisch   ▪

Funktion:

RV: gut ~ / mild↓ ~ / schwer↓ ~

TAPSE: .....[< 2cm]

	ja	nein		ja	nein
RV dilatiert	▪	▪		▪	▪
	▪	▪	Pulmonalklappeninsuffizienz	▪	▪
RV hypertrophiert			Trikuspidalklappeninsuffizienz		
					mmHg
			Grad. über Trikuspidalinsuffizienz		

**EKG:**

SR ▪ LHT ▪ RHT ▪ BVHT ▪

**Hk:**

Zugang: A. femoralis (retrograd): A. carotis:  
 V. femoralis (antegrad): A. axillaris:

**Vor Hk:**

DM Pu-Klappe:..... Systol Pu Druck .....mmHg  
 PI: keine ▪ 1° ▪ Diastol. Pu Druck.....mmHg  
 Systol RV Druck .....mmHg Systol Gradient .....mmHg  
 RVEDP.....mmHg

(Doppel-)Ballon-DM:\* ..... mm → \*Ba/Pu-Ratio: .....

**Ergebnis nach Hk:**

PI: keine ~ / 1° ~ / 2° ~ / >2° ~

Systol. RV ..... mmHg

RVEDP: ..... mmHg

**Komplikationen bei Hk:**

Systol. Pu-Druck: ..... mmHg

- Keine ▪ Blutung ▪ Reanimation ▪
- Rhythmusstörungen ▪ Tod ▪
- Art. Thrombosierung
- Lyse ▪
- OP ▪

Diastol. Pu-Druck: .....mmHg

Systol. Gradient: ..... mmHg

**Echo (1 tag nach BVP)**

Gradient Pu-Klappe .....max.....mean

PI: keine ~ / 1° ~ / 2° ~ / >2° ~

TI: keine ~ / 1° ~ / 2° ~ / >2° ~

Funktion: RV: gut ~ / mild↓ ~ / schwer↓

**Letzte Nachkontrolle ( Re-Intervention / Operation/ Tod):**

Datum: Monate nach Dil.: Alter bei Nachkontrolle:

.... / .... / ..... ..... a

**Echo:**

DM Pu-Klappe: ..... mm

PI: keine ~ / 1° ~ / 2° ~ / >2° ~

TI: keine ~ / 1° ~ / 2° ~ / >2° ~

